



MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN
CÁNCER

COMPUESTOS BIOACTIVOS DE LOS ALIMENTOS Y RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA. BASES CIENTÍFICAS PARA FUTURAS RECOMENDACIONES DIETÉTICAS

Dr. Raúl Zamora Ros

IDIBELL Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge

Dra. Maria Cristina Andrés Lacueva

Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació - UB Universitat de Barcelona

1. Resumen

Antecedentes

El cáncer de próstata es una enfermedad heterogénea y es importante identificar asociaciones con distintos factores para evaluar su riesgo, especialmente con los tumores más avanzados o agresivos. Existe evidencia que muestra que los compuestos bioactivos de los alimentos, sobre todo los (poli)fenoles, pueden tener un efecto preventivo frente al cáncer de próstata. Pero la evidencia epidemiológica en lo referente a los (poli)fenoles dietéticos es todavía limitada. Los biomarcadores nutricionales son medidas más precisas que las encuestas dietéticas. La nutrimentometabolómica aporta datos cuantitativos precisos sobre biomarcadores de ingesta de alimentos, de actividad microbiana y del metabolismo celular. Este estudio es el primero en evaluar las asociaciones entre los biomarcadores de compuestos bioactivos que reflejen de manera precisa el patrón alimentario y el riesgo de cáncer de próstata.

Objetivos

- Evaluar prospectivamente las asociaciones entre los compuestos bioactivos de los alimentos consumidos, especialmente los (poli)fenoles, y del efecto de la actividad microbiana y el riesgo de cáncer de próstata, particularmente en los casos más avanzados.
- Explorar biomarcadores del cáncer de próstata avanzado y las rutas metabólicas alteradas en el desarrollo o progresión del tumor.

Metodología

El estudio European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition (EPIC) es una cohorte con 142.239 hombres de 8 países. Durante los 14 años de seguimiento se han identificado 7.036 casos de cáncer de próstata. La ingesta de polifenoles se estima usando un cuestionario dietético validado y Phenol-Explorer. En el estudio de casos y controles anidado de EPIC, con 891 casos y 891 controles emparejados, se realizó un análisis nutrimentometabolómico por UPLC-QTRAP, una nueva metodología que permite cuantificar hasta casi 600 metabolitos en plasma (biomarcadores del consumo de alimentos y del metabolismo celular). Se aplicaron modelos de supervivencia, análisis supervisados multivariados y curvas ROC para identificar los (poli)fenoles dietéticos y metabolitos plasmáticos relacionados con el cáncer de próstata.

Plan de trabajo

- 1) Preparar la base de datos del estudio EPIC.
- 2) Evaluar las asociaciones entre el consumo de (poli)fenoles dietéticos y el riesgo de cáncer de próstata y sus subtipos en toda la cohorte EPIC-Europa.
- 3) Estimar las asociaciones entre el consumo de glucosinolatos y el riesgo de cáncer de próstata y sus subtipos en toda la cohorte EPIC-Europa.
- 4) Analizar cerca de 600 metabolitos plasmáticos (nutrimetabolómica cuantitativa) en muestras de 891 casos de cáncer de próstata y 891 controles en un estudio de casos y controles anidado en la cohorte EPIC-Europa.
- 5) Investigar las asociaciones entre los metabolitos plasmáticos y el riesgo de padecer cáncer de próstata, especialmente en cuanto a los casos más avanzados.

Impacto

- Generar evidencia epidemiológica sobre los efectos beneficiosos del consumo de compuestos bioactivos de la alimentación, especialmente los (poli)fenoles, y de la actividad microbiana sobre el riesgo de desarrollar cáncer de próstata con la finalidad de mejorar las guías alimentarias actuales.
- Descubrir biomarcadores del cáncer de próstata avanzado y rutas metabólicas alteradas durante el inicio o progresión de este tumor que favorezcan el buen pronóstico de la enfermedad.

2. Resultados

El proyecto "Compuestos bioactivos de los alimentos y riesgo de cáncer de próstata. Bases científicas para futuras recomendaciones dietéticas" se basa en 3 apartados:

- 1) Estimación de los compuestos bioactivos de los alimentos (polifenoles y glucosinolatos), medidos con cuestionarios de dieta, y del riesgo de cáncer de próstata en un gran estudio epidemiológico: la cohorte EPIC.
- 2) Análisis y cuantificación de cerca de 600 metabolitos, usando nutrimetabolómica por UPLC-QTRAP, en 891 parejas en un estudio de casos y controles anidado en la cohorte EPIC.

3) Estimación de los compuestos bioactivos de los alimentos cuantificados con biomarcadores nutricionales i de actividad microbiana (perfil nutrimental) y el riesgo de cáncer de próstata en el estudio de casos y controles anidado en la cohorte EPIC.

Compuestos bioactivos dietéticos y cáncer de próstata

Las asociaciones entre la ingesta de clases y subclases de polifenoles dietéticos y el riesgo de padecer cáncer de próstata en la cohorte EPIC-Europa se evaluaron y no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa (referencia bibliográfica 1). En la cohorte EPIC participan 131.425 varones adultos de 8 países europeos, entre ellos España. Durante los 14 años de seguimiento medio, se diagnosticaron 6.939 casos incidentes de cáncer de próstata, incluyendo los subtipos por estadio y gravedad del cáncer de próstata. Los resultados son consistentes con otros resultados previos, y con el reporte del WCRF/AICR en el que se concluye que no existe suficiente evidencia científica sobre ningún factor dietético (alimento o nutriente) que reduzca el riesgo de desarrollar cáncer de próstata.

También se ha realizado una tabla de composición de alimentos de glucosinolatos para evaluar su ingesta y su asociación con el cáncer de próstata. La tabla está finalizada y en fase de publicación ("Development of a updated food composition database on glucosinolates") e incluye datos de 58 artículos científicos con datos de 27 glucosinolatos en 24 alimentos (crudos y cocinados) (referencia bibliográfica 2). Desafortunadamente, todavía no hemos tenido acceso a la base de datos de EPIC para calcular su ingesta y, por lo tanto, no hemos podido calcular sus asociaciones con el cáncer de próstata, ya que actualmente esto se hace de forma remota en un servidor de la International Agency for Research on Cancer (IARC-OMS) y este proceso es todavía muy lento. A pesar de no haber podido realizar las evaluaciones dietéticas, sí que se han analizado mediante biomarcadores nutricionales y los resultados han sido no significativos. Por lo tanto, parece que los glucosinolatos no están asociados con el riesgo de cáncer de próstata.

Además, se ha publicado una perspectiva sobre la importancia de la educación nutricional, de las políticas de salud pública y de la disponibilidad de alimentos saludables, entre otros, para mejorar de forma global la alimentación y la salud de las personas a nivel poblacional (referencia bibliográfica 3). Este fenómeno es muy

importante porque la alimentación es un factor modificable de muchas enfermedades crónicas, entre ellas la obesidad, que a su vez es un factor de riesgo de muchas enfermedades, entre las cuales el pronóstico de cáncer de próstata.

Análisis nutrimetabolómico cuantitativo

Se analizaron las muestras de sangre (plasma, en este caso) de 891 parejas (casos de cáncer de próstata y controles emparejados) de la cohorte EPIC, usando un diseño de casos y control anidado. La metodología utilizada fue la validada por el grupo de nutrimetabolómica de la Universidad de Barcelona CIBERFES. El perfil metabolómico se adaptó para el proyecto, con el objetivo de ampliar la cobertura metodológica para incluir los glucosinolatos, compuestos bioactivos característicos de la ingesta de alimentos relacionados con los objetivos del proyecto. Finalmente, se incluyeron 592 metabolitos. Tras la aplicación de estrictos controles de calidad, incluyendo la utilización de estándares marcados, el preprocesado y el filtrado de los datos, etapas esenciales para asegurar la calidad de los datos analíticos en experimentos con metodologías metabolómicas, se seleccionaron 147 metabolitos (45 provenientes del metabolismo endógeno y 102 biomarcadores exógenos de dieta o exposición ambiental). Los metabolitos exógenos son aquellos que provienen de la dieta o factores medioambientales, como los compuestos bioactivos de la dieta, y los endógenos son aquellos que forman parte del metabolismo propio de los seres humanos. Con datos corroborados de estudio científicos anteriores, se identificaron posibles biomarcadores nutricionales de diversas subclases de (poli)fenoles y alimentos ricos en polifenoles en las muestras de este estudio. En primer lugar, se ha observado que las concentraciones urinarias de catequina y epicatequina están correlacionadas moderadamente con las ingestas de estos compuestos bioactivos y, de forma leve, con sus fuentes alimentarias, como el té, el chocolate, la manzana o el vino tinto; por lo tanto, se pueden considerar biomarcadores nutricionales de estos (referencia bibliográfica 4). Sin embargo, las concentraciones de hidroxitirosol y tirosol se han correlacionado con su ingesta y especialmente con el consumo de aceite de oliva, vino y cerveza (referencia bibliográfica 5). Por último, se ha publicado una revisión de biomarcadores nutricionales del consumo de legumbres, y destaca que hay 478 fitoquímicos, especialmente los 405 compuestos fenólicos, que son capaces de diferenciar entre el consumo de los diferentes tipos de legumbres (referencia bibliográfica 6).

Nutrimetabolómica y cáncer de próstata

Este es el objetivo principal del proyecto y consiste en investigar los datos nutrimetabolómicos obtenidos y las concentraciones plasmáticas de metabolitos en un estudio de casos y controles anidado en la cohorte EPIC-Europa. Como se ha explicado anteriormente, nos focalizamos en 592 metabolitos, que, tras el preprocesado y filtrado, se quedaron en 147 metabolitos (45 endógenos y 102 exógenos) medidos en 851 parejas de casos de cáncer de próstata y controles emparejados. Los casos fueron diagnosticados durante el seguimiento con un tiempo promedio de 14 años. De estos casos, se dispuso de la información sobre el estadio y la gravedad del cáncer de próstata. Las muestras de sangre fueron recogidas en el momento basal mucho antes del diagnóstico. Tras el análisis estadístico, se observó que 33 metabolitos (9 endógenos y 24 exógenos) fueron asociados con el riesgo de cáncer de próstata. Entre los metabolitos asociados con un menor riesgo destacan: 6-amino-5-(N-metilformilamino)-1-metiluracilo, sulfato N-(2-hidroxifenil)acetamida, ácido dihidroferúlico 4-glucuronida, ácido dihidroferúlico 4-sulfato y ácido gálico 4-sulfato. Mientras que los que destacan por estar asociados a un mayor riesgo son: ácido 3,4-dihidroxibenzoico, N-óxido de trimetilamina (TMAO) y ciclamato. Las conclusiones que se pueden obtener es que los metabolitos derivados de los (poli)fenoles, especialmente de aquellos provenientes de la microbiota, pueden reducir el riesgo de cáncer de próstata, por lo que destaca el rol relevante de la microbiota en esta enfermedad. Por otro lado, el consumo de edulcorantes artificiales, como el ciclamato, y de sustancias de la digestión de las proteínas animales, como el TMAO, puede estar asociado a un mayor riesgo de cáncer de próstata y, por lo tanto, debería tenerse en cuenta en futuros estudios. Estos resultados están en fase de publicación en el artículo titulado "Prediagnostic plasma nutrimetabolomic signatures of prostate cancer risk: A nested case-control analysis within the EPIC Study" (referencia bibliográfica 7) y, debido a la metodología de alto rendimiento (como en cualquier técnica de espectrometría de masas, como la nutrimetabolómica), deberían replicarse en otros estudios observacionales antes de poder generalizarlos y hacer recomendaciones de salud pública.

Para preparar el artículo anterior se llevó a cabo una completa búsqueda bibliográfica sobre metabolómica y cáncer de próstata en estudios epidemiológicos prospectivos. En esta revisión se incluyen 29 estudios y se destacan los 42 metabolitos que han aparecido como significativos en al menos dos estudios, como por ejemplo el ácido

cítrico, algunos aminoácidos (triptófano, glicina, glutamina, sarcosina, entre otros) y algunos derivados del metabolismo lipídico. A pesar de estos resultados prometedores, la conclusión es que todavía no existe ningún metabolito que incremente el valor diagnóstico o pronóstico actual del cáncer de próstata y que son necesarios más estudios usando métodos analíticos que midan otros tipos de metabolitos. El artículo se encuentra en revisión y se titula "Pre-diagnostic endogenous and exogenous metabolites identified through large cohort studies conducted with prostate cancer patients. A narrative review" (referencia bibliográfica 8).

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente en hombres a escala mundial, y en 2020 se diagnosticaron más de 1,4 millones de casos. A pesar de su alta incidencia, es un cáncer con una elevada supervivencia global a 5 años (en torno al 97%). Sin embargo, el cáncer de próstata es un cáncer muy heterogéneo y todavía no se conoce por qué algunos tumores son muy agresivos, por eso esta enfermedad acabó provocando la muerte de 375.000 hombres en el año 2020. Por lo tanto, el mejor sistema para reducir el número de casos de cáncer de próstata todavía sigue siendo la prevención.

Actualmente existen pocos factores de riesgo modificables del cáncer de próstata conocidos, pero entre ellos destacan el sobrepeso y la obesidad en el cáncer de próstata avanzado. También hay algunos indicios de que el consumo de productos lácteos y de calcio aumenta el riesgo, mientras que las bajas concentraciones plasmáticas de vitamina E y selenio (compuestos antioxidantes y antiinflamatorios) podrían disminuir el riesgo de cáncer de próstata.

Los compuestos fitoquímicos, como los (poli)fenoles y en menor medida los glucosinolatos, son compuestos bioactivos que tienen efectos antioxidantes, antiinflamatorios, anticancerígenos y, según estudios recientes, también efectos antiobesogénicos. Por estos motivos investigar las asociaciones entre las exposiciones a estos compuestos, usando cuestionarios de dieta y biomarcadores nutricionales (nutrimetabolómica), podría tener un gran potencial en la prevención del cáncer de próstata.

Los resultados usando cuestionarios de dieta han sido nulos. Sin embargo, estos resultados contradicen algunos resultados previos en estudios de menor calidad (casos y controles pequeños) donde los flavonoides, una de las clases más abundantes y relevantes de los (poli)fenoles, se habían asociado a un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata. Por lo tanto, las recomendaciones dietéticas generales de una dieta saludable rica en alimentos de origen vegetal —ricos en (poli)fenoles— está totalmente indicada para la prevención global de enfermedades crónicas, entre ellas el cáncer de próstata.

En cuanto a los resultados usando nutrimentalómica, son muy positivos y relevantes en la prevención del cáncer de próstata, pese a que estos resultados tendrán que replicarse en otros estudios para aumentar el nivel de evidencia científica de los mismos. Por un lado, se han observado que varios metabolitos derivados de (poli)fenoles por la microbiota han sido asociados con un menor riesgo de padecer cáncer de próstata. Esto nos da pistas del papel fundamental que desempeña la microbiota en el desarrollo del cáncer de próstata y otras enfermedades crónicas. También nos destaca la importancia de consumir alimentos ricos en (poli)fenoles y de sus posibles efectos en el cáncer de próstata, pero para poder apreciar estas asociaciones debe tenerse en cuenta la biodisponibilidad de estos compuestos y los posibles sinergismos entre ellos. Por otra parte, algunos metabolitos se asociaron a un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata, como el TMAO y el ciclamato. El TMAO es un metabolito que proviene mayoritariamente de la digestión de las proteínas de origen animal (especialmente de la carne roja y procesada). Estos resultados se podrían incorporar a las recomendaciones de dietas saludables en las que se recomienda un consumo moderado de alimentos de origen animal, especialmente carnes, y se favorece el consumo de alimentos de origen vegetal. El ciclamato es un edulcorante artificial y, aunque las ingestas admisibles diarias seguras son elevadas, no se descarta que el consumo de bebidas edulcoradas incremente el riesgo de cáncer de próstata, de forma directa o indirecta, a causa del aumento de la obesidad. Este resultado también está ya incluido en las pautas de dieta saludable en las que se recomienda disminuir el consumo de bebidas azucaradas y según las cuales las bebidas edulcoradas tampoco serían la mejor opción.

Como conclusión, podemos indicar que nuestro proyecto ha servido para aportar mayor evidencia epidemiológica de alta calidad sobre los factores dietéticos y la prevención

primaria del cáncer de próstata. Destacamos que las mejores recomendaciones dietéticas serían seguir una dieta saludable, que en nuestro ámbito geográfico sería la dieta mediterránea, rica en alimentos de origen vegetal con alto contenido de (poli)fenoles; hacer un consumo moderado de alimentos de origen animal, especialmente de carne roja y procesada, y reducir el consumo de bebidas azucaradas y edulcoradas. Nuestros resultados apoyan y aumentan la evidencia científica que avala las recomendaciones dietéticas actuales generales para la prevención del cáncer y que, por lo tanto, también serían aplicables al cáncer de próstata.

El impacto de nuestros resultados en prevención primaria consiste en que ayudarían a favorecer la reducción de los casos de cáncer de próstata y otras enfermedades crónicas en la población general, si estas recomendaciones se promulgaran de forma más activa desde el ámbito de la salud pública.

4. Bibliografía científica generada

1. Almanza-Aguilera E, Guiñón-Fort D, Perez-Cornago A, Martínez-Huélamo M, Andrés-Lacueva C, Tjønneland A, Eriksen AK, Katzke V, Bajracharya R, Schulze MB, Masala G, Oliverio A, Tumino R, Manfredi L, Lasheras C, Crous-Bou M, Sánchez MJ, Amiano P, Colorado-Yohar SM, Guevara M, Sonestedt E, Bjartell A, Thysell E, Weiderpass E, Aune D, Aglago EK, Travis RC, Zamora-Ros R.

Intake of the Total, Classes, and Subclasses of (Poly)Phenols and Risk of Prostate Cancer: A Prospective Analysis of the EPIC Study.

Cancers (Basel). 2023 Aug 11;15(16):4067. doi: 10.3390/cancers15164067.

2. Kostarellou P, Yeşilyurt B, Almanza-Aguilera E, Jakszyn P, Zamora-Ros R.

Development of a updated food composition database on glucosinolates.

En preparación.

3. Lanuza F, Zamora-Ros R, Petermann-Rocha F, Andrés-Lacueva C.

Perceptual blindness in nutrition: We are in a critical time to be connected.

Obesity (Silver Spring). 2023 Feb;31(2):302-305. doi: 10.1002/oby.23644.

4. Almanza-Aguilera E, Ceballos-Sánchez D, Achaintre D, Rothwell JA, Laouali N, Severi G, Katzke V, Johnson T, Schulze MB, Palli D, Gargano G, de Magistris MS, Tumino R, Sacerdote C, Scalbert A, Zamora-Ros R.

Urinary Concentrations of (+)-Catechin and (-)-Epicatechin as Biomarkers of Dietary Intake of Flavan-3-ols in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study.

Nutrients. 2021 Nov 20;13(11):4157. doi: 10.3390/nu13114157.

5. Almanza-Aguilera E, Davila-Cordova E, Guiñón-Fort D, Farràs M, Masala G, Santucci de Magistris M, Baldassari I, Tumino R, Padroni L, Katzke VA, Schulze MB, Scalbert A, Zamora-Ros R.

Correlation Analysis between Dietary Intake of Tyrosols and Their Food Sources and Urinary Excretion of Tyrosol and Hydroxytyrosol in a European Population.

Antioxidants (Basel). 2023 Mar 14;12(3):715. doi: 10.3390/antiox12030715.

6. Tor-Roca A, Garcia-Aloy M, Mattivi F, Llorach R, Andres-Lacueva C, Urpí-Sardà M. *Phytochemicals in legumes: A qualitative reviewed analysis.*

Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(47):13486-13496.

<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04387>.

7. Almanza-Aguilera E, Martínez-Huélamo M, López-Hernández Y, Guiñón-Fort D, Guadall-Roldán A, Cruz Balanaa M, ... EPIC authors ..., Wishart DS, Andrés-Lacueva C, Zamora-Ros R.

Prediagnostic plasma nutrimentalomic signatures of and prostate cancer risk: A nested case-control analysis within the EPIC Study.

En preparación.

8. López-Hernández Y, Andrés-Lacueva C, Wishart DS, Torres-Calzada C, Almanza-Aguilera E, Zamora-Ros R.

Pre-diagnostic endogenous and exogenous metabolites identified through large cohort studies conducted with prostate cancer patients. A narrative review.

En preparación.