



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

COMPOSTOS BIOACTIUS DELS ALIMENTS I EL RISC DE CÀNCER DE PRÒSTATA. BASES CIENTÍFIQUES PER FUTURES RECOMANACIONS DIETÈTIQUES

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. Resum

Antecedents

El càncer de pròstata és una malaltia heterogènia i és important identificar associacions amb diferents factors per avaluar-ne el risc, especialment amb els tumors més avançats o agressius. Existeix evidència que mostra que els compostos bioactius dels aliments, sobretot els (poli)fenols, poden tenir un efecte preventiu contra el càncer de pròstata. Però l'evidència epidemiològica referent als (poli)fenols dietètics és encara limitada. Els biomarcadors nutricionals són mesures més precises que les enquestes dietètiques. La nutrimetabolòmica aporta dades quantitatives precises de biomarcadors d'ingesta d'aliments, d'activitat microbiana i del metabolisme cel·lular. Aquest estudi és el primer que avalua les associacions entre els biomarcadors de compostos bioactius que reflecteixen de manera precisa el patró alimentari i el risc de càncer de pròstata.

Objectius

- Avaluar prospectivament l'associació entre els compostos bioactius dels aliments consumits, especialment els (poli)fenols, i de l'efecte de la microbiota i el risc de càncer de pròstata, particularment en els casos més avançats.
- Explorar biomarcadors del càncer de pròstata avançat i les rutes metabòliques alterades en el desenvolupament o progressió d'aquest tumor.

Metodologia

L'estudi European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) és una cohort amb 142.239 homes de 8 països. Durant els 14 anys de seguiment s'han identificat 7.036 casos de càncer de pròstata. La ingesta de polifenols s'estima usant un qüestionari dietètic validat i Phenol-Explorer. En l'estudi de casos i controls niat amb la cohort EPIC, amb 891 casos i 891 controls aparellats, es va fer una anàlisi nutrimetabolòmica per UPLC-QTRAP, una nova metodologia que permet quantificar fins a gairebé 600 metabòlits en plasma (biomarcadors del consum d'aliments i del metabolisme cel·lular). Es van aplicar models de supervivència, anàlisis supervisades multivariades i corbes ROC per identificar els (poli)fenols dietètics i metabòlits plasmàtics relacionats amb el càncer de pròstata.

Pla de treball

- 1) Preparar la base de dades de l'estudi EPIC.

- 2) Avaluar les associacions entre el consum de (poli)fenols dietètics i el risc de càncer de pròstata i els seus subtipus en tota la cohort EPIC-Europa.
- 3) Estimar les associacions entre el consum de glucosinolats i el risc de càncer de pròstata i els seus subtipus en tota la cohort EPIC-Europa.
- 4) Analitzar prop de 600 metabòlits plasmàtics (nutrimetabolòmica quantitativa) en mostres de 891 casos de càncer de pròstata i 891 controls en un estudi de casos i controls niat de la cohort EPIC-Europa.
- 5) Investigar les associacions entre el perfil metabòlic plasmàtic i el risc de patir càncer de pròstata, especialment pel que fa als casos més avançats.

Impacte

- Generar evidència epidemiològica sobre els efectes beneficiosos del consum de compostos bioactius de l'alimentació, especialment polifenols, i de l'activitat microbiana sobre el risc de càncer de pròstata amb l'objectiu de millorar les guies alimentàries actuals.
- Descobrir nous biomarcadors del càncer de pròstata avançat i rutes metabòliques alterades durant l'inici/progressió d'aquest tumor per tal d'afavorir el bon pronòstic de la malaltia.

2. Resultats

El projecte "Compostos bioactius dels aliments i risc de càncer de pròstata. Bases científiques per a futures recomanacions dietètiques" es basa en 3 apartats:

- 1) Estimació dels compostos bioactius dels aliments (polifenols i glucosinolats), mesurats amb qüestionaris de dieta, i del risc de càncer de pròstata en un gran estudi epidemiològic: la cohort EPIC.
- 2) Anàlisi i quantificació de gairebé 600 metabòlits, per nutrimetabolòmica UPLC-QTRAP, en 891 parelles en un estudi de casos i controls niat de la cohort EPIC.

3) Estimació dels compostos bioactius dels aliments quantificats amb biomarcadors nutricionals i d'activitat de la microbiota (perfil nutrimental) i del risc de càncer de pròstata en l'estudi de casos i controls niat de la cohort EPIC.

Compostos bioactius dietètics i càncer de pròstata

La relació entre la ingesta de classes i subclasses de (poli)fenols dietètics i el risc de patir càncer de pròstata a la cohort EPIC-Europa es va avaluar, i no es va observar cap associació estadísticament significativa (referència bibliogràfica 1). En la cohort EPIC participen 131.425 homes adults de 7 països europeus, entre els quals Espanya. Durant els 14 anys de seguiment mitjà, es van diagnosticar 6.939 casos incidents de càncer de pròstata, dels quals es detalla el subtipus per estadi i gravetat del càncer de pròstata. Els resultats són consistents amb altres resultats previs, i amb el report del WCRF/AICR en el qual es conclou que no hi ha prou evidència científica sobre cap factor dietètic (aliment o nutrient) que redueixi el risc de desenvolupar càncer de pròstata.

També s'ha fet una taula de composició d'aliments de glucosinolats per avaluar-ne la ingesta i l'associació amb el càncer de pròstata. La taula s'ha enllestit i es troba en fase de publicació ("Development of an updated food composition database on glucosinolates"), i inclou dades de 58 articles científics amb dades de 27 glucosinolats en 24 aliments (crus i cuinats) (referència bibliogràfica 2). Malauradament, encara no hem tingut accés a la base de dades d'EPIC per calcular-ne la ingesta i, per tant, no hem pogut calcular les seves associacions amb el càncer de pròstata, ja que això actualment es fa de forma remota en un servidor de la International Agency for Research on Cancer (IARC-OMS) i el procés encara és molt lent. Tot i que no hem pogut fer les avaluacions dietètiques, sí que les hem analitzat mitjançant biomarcadors nutricionals i els resultats han estat no significatius. Per tant, sembla que els glucosinolats no s'associen amb el risc de desenvolupar càncer de pròstata.

A més a més, s'ha publicat una perspectiva sobre la importància de l'educació nutricional, de les polítiques de salut pública i de la disponibilitat d'aliments saludables, entre d'altres, per millorar de forma global l'alimentació i la salut de les persones a escala poblacional (referència bibliogràfica 3). Aquest fenomen és molt important, perquè l'alimentació és un factor de risc modificable de moltes malalties cròniques, entre les quals l'obesitat, que a la vegada és un factor de risc de moltes malalties, entre les quals el pronòstic de desenvolupar càncer de pròstata.

Anàlisi nutrimental quantitativa

Es van analitzar les mostres de sang —plasma, en aquest cas— de 891 parelles (casos de càncer de pròstata i controls aparellats) de la cohort EPIC, utilitzant un disseny de casos i control niat. La metodologia emprada va ser la validada pel grup de nutrimental de la Universitat de Barcelona CIBERFES. El perfil metabòlic es va adaptar al projecte, per ampliar la cobertura metodològica amb l'objectiu d'incloure els glucosinolats, uns compostos bioactius de la ingesta d'aliments relacionats amb els objectius del projecte. Finalment, es van incloure 592 metabòlits. Després de l'aplicació d'estrictes controls de qualitat, incloent-hi, entre d'altres, la utilització d'estàndards marcats, del preprocessament i del filtratge de les dades, que són etapes essencials per assegurar la qualitat de les dades analítiques en experiments amb metodologies metabòliques, es van seleccionar 147 metabòlits (45 que provenien del metabolisme endogen i 102 que eren biomarcadors exògens de la dieta o de l'exposició ambiental). Els metabòlits exògens són aquells que provenen de la dieta o de factors mediambientals, com els compostos bioactius de la dieta, i els endògens són aquells que formen part del metabolisme propi dels éssers humans. Amb dades corroborades en projectes científics anteriors, es van identificar possibles biomarcadors nutricionals de diferents subclasses de (poli)fenols i aliments rics en polifenols en les mostres d'aquest estudi. En primer lloc, s'ha observat que les concentracions urinàries de catequina i epicatequina estan correlacionades moderadament amb les ingestes d'aquests compostos bioactius i, de forma lleu, amb les seves fonts alimentàries, com ara el te, la xocolata, la poma o el vi negre; per tant, se'n poden considerar biomarcadors nutricionals (referència bibliogràfica 4). Tanmateix, les concentracions d'hidroxitirosol i tirosol s'han correlacionat amb la seva ingesta, i especialment amb el consum d'oli d'oliva, vi i cervesa (referència bibliogràfica 5). Finalment, s'ha publicat una revisió de biomarcadors nutricionals del consum de llegums, en què destaca que 478 fitoquímics, especialment els 405 compostos fenòlics, són capaços de diferenciar entre el consum dels diferents tipus de llegums (referència bibliogràfica 6).

Nutrimental i càncer de pròstata

Aquest és l'objectiu principal del projecte i consisteix a investigar les dades nutrimental obtingudes i les concentracions plasmàtiques dels metabòlits en un estudi de casos i controls niat amb la cohort EPIC-Europa. Com s'ha explicat anteriorment, ens vam centrar en 592 metabòlits, però, després del preprocessament i filtratge, en van quedar 147 (45 d'endògens i 102 d'exògens), mesurats en 851

parelles de casos de càncer de pròstata i controls aparellats. Els casos es van diagnosticar durant el seguiment amb un temps mitjà de 14 anys. D'aquests casos, es va rebre la informació sobre l'estadi i la gravetat del càncer de pròstata. Les mostres de sang es van recollir en situació basal, molt abans del diagnòstic. Després de l'anàlisi estadística, es va observar que 33 metabòlits (9 d'endògens i 24 d'exògens) s'associaven amb el risc de càncer de pròstata. Entre els metabòlits associats amb un risc més baix destaquen: 6-amino-5-(N-metilformilamino)-1-metiluracil, sulfat N-(2-hidroxifenil)acetamida, àcid dihidroferúlic 4-glucurònid, àcid dihidroferúlic 4-sulfat i àcid gàl·lic 4-sulfat. Mentre que els que destaquen perquè s'associen a un risc més alt són: àcid 3,4-dihidroxibenzoic, N-òxid de trimetilamina (TMAO) i ciclamat. Les conclusions que es poden obtenir és que els metabòlits derivats dels (poli)fenols, especialment dels provinents de la microbiota, poden reduir el risc del càncer de pròstata, i en aquest aspecte destaca el rol rellevant de la microbiota en aquesta malaltia. D'altra banda, el consum d'edulcorants artificials, com el ciclamat, i de substàncies de la digestió de les proteïnes animals, com el TMAO, pot estar associat a un risc més alt i, per tant, s'haurien de tenir presents en futurs estudis. Aquests resultats estan en fase de publicació en l'article titulat "Prediagnostic plasma targeted nutrimentalomics and prostate cancer risk: A nested case-control analysis within the EPIC Study" (referència bibliogràfica 7) i, atesa la metodologia d'alt rendiment (com en qualsevol tècnica d'espectrometria de masses, com ara la nutrimentalòmica), s'haurien de replicar en altres estudis observacionals abans de poder generalitzar-los i fer recomanacions de salut pública.

Per preparar l'article esmentat abans, es va dur a terme una cerca bibliogràfica completa sobre metabolòmica i càncer de pròstata en estudis epidemiològics prospectius. En aquesta revisió, s'inclouen 29 estudis i es destaquen els 42 metabòlits que han estat significatius en almenys 2 estudis, com per exemple l'àcid cítric, alguns aminoàcids (triptòfan, glicina, glutamina, sarcosina, entre d'altres) i alguns derivats del metabolisme lipídic. Tot i aquests resultats prometedors, la conclusió és que encara no hi ha cap metabòlit que incrementi el valor diagnòstic o pronòstic actual del càncer de pròstata i que calen més estudis que utilitzin mètodes analítics per mesurar altres tipus de metabòlits. L'article es troba en revisió i es titula "Pre-diagnostic endogenous and exogenous metabolites identified through large cohort studies conducted with prostate cancer patients. A narrative review" (referència bibliogràfica 8).

3. Rellevància i possibles implicacions futures

El càncer de pròstata és el segon càncer més freqüent en homes a escala mundial, i el 2020 s'ha diagnosticat en més d'1,4 milions de casos. Tot i l'alta incidència, és un càncer amb una elevada supervivència global a 5 anys, de prop del 97%. Tot i això, el càncer de pròstata és un càncer molt heterogeni i encara no se sap per què alguns tumors són molt agressius, per això aquesta malaltia va acabar provocant la mort de 375.000 homes l'any 2020. Per tant, el millor sistema per reduir el nombre de casos de càncer de pròstata és la prevenció.

Actualment hi ha pocs factors de risc modificables del càncer de pròstata, però entre aquests factors destaquen el sobrepès i l'obesitat en el cas del càncer de pròstata avançat. També hi ha alguns indicis que el consum de productes làctics i de calci augmenta el risc de tenir-ne, mentre que baixes concentracions plasmàtiques de vitamina E i de seleni (compostos antioxidants i antiinflamatoris) podrien disminuir el risc de desenvolupar-lo.

Els compostos fitoquímics, com els (poli)fenols i en menor mesura els glucosinolats, són compostos bioactius que tenen efectes antioxidants, antiinflamatoris, anticancerígens i, segons estudis recents, també antiobesogènics. Per aquests motius investigar les associacions entre les exposicions a aquests compostos, mitjançant qüestionaris de dieta i biomarcadors nutricionals (nutrimetabolòmica), podria tenir un gran potencial en la prevenció del càncer de pròstata.

Els resultats mitjançant qüestionaris de dieta han estat nuls. Tot i això, aquests resultats contradiuen alguns resultats previs en estudis de menys qualitat (casos i controls inferiors), en què els flavonoides, una de les classes més abundants i rellevants dels (poli)fenols, s'havien associat a un risc més alt de patir càncer de pròstata. Per tant, les recomanacions dietètiques generals d'una dieta saludable rica en aliments d'origen vegetal —rics en (poli)fenols— està totalment indicada per a la prevenció global de malalties cròniques, entre les quals el càncer de pròstata.

Pel que fa als resultats emprant la nutrimetabolòmica, són força positius i rellevants en la prevenció del càncer de pròstata, tot i que s'hauran de replicar en altres estudis per incrementar-ne el nivell d'evidència científica. D'una banda, s'han observat que

diversos metabòlits derivats dels (poli)fenols per la microbiota s'han associat amb un risc més baix de patir càncer de pròstata. Això ens dona pistes del paper fonamental que té la microbiota en el desenvolupament del càncer de pròstata i altres malalties cròniques. També ens destaca la importància de consumir aliments rics en (poli)fenols i dels seus possibles efectes en el càncer de pròstata, però per poder apreciar aquestes associacions s'ha de tenir en compte la biodisponibilitat d'aquests compostos i els possibles sinergismes entre ells. D'altra banda, alguns metabòlits es van associar a un risc més alt de patir càncer de pròstata, com el TMAO i el ciclamat. El TMAO és un metabòlit que prové majoritàriament de la digestió de les proteïnes d'origen animal (especialment de la carn vermella i processada). Aquests resultats es podrien incorporar a les recomanacions de dietes saludables en què es recomana un consum moderat d'aliments d'origen animal, especialment carns, i s'afavoreix el consum d'aliments d'origen vegetal. El ciclamat és un edulcorant artificial i, tot que les ingestes admissibles diàries segures són elevades, no es descarta que el consum de begudes edulcorades incrementi, de forma directa o indirecta, el risc de desenvolupar càncer de pròstata, a causa d'un augment de l'obesitat. Aquest resultat també està inclòs en les pautes de dieta saludable, en què es recomana disminuir el consum de begudes ensucrades i es diu que les begudes edulcorades tampoc són la millor opció. Com a conclusió, podem indicar que el nostre projecte ha servit per aportar més evidència epidemiològica d'alta qualitat sobre els factors dietètics i la prevenció primària del càncer de pròstata. Destaquem que les millors recomanacions dietètiques són seguir una dieta saludable, que en el nostre àmbit geogràfic seria la dieta mediterrània, rica en aliments d'origen vegetal amb un alt contingut de (poli)fenols, fer un consum moderat d'aliments d'origen animal, especialment de carn vermella i processada, i reduir el consum de begudes ensucrades i edulcorades. Els nostres resultats donen suport a l'evidència científica que avala les recomanacions dietètiques actuals generals per a la prevenció del càncer i que, per tant, també serien aplicables al càncer de pròstata, i augmenten aquesta evidència.

L'impacte del nostres resultats en la prevenció primària és que ajudarien a afavorir la reducció dels casos de càncer de pròstata i d'altres malalties cròniques en la població general, si aquestes recomanacions es promulguessin de forma més activa des de l'àmbit de la salut pública.

4. Bibliografia 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 preparació.

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 prostate cancer risk: A nested case-control analysis within the EPIC Study*.
En preparació.

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 preparació.