

Nutrición, salud y enfermedad. Estrategias nutricionales ante el cáncer

ANA RAMÍREZ DE MOLINA Y GUILLERMO REGLERO*

RESUMEN

La alimentación se considera un factor ambiental clave en el desarrollo y la progresión de algunas de las grandes enfermedades que padecen las sociedades contemporáneas. Si bien en las últimas décadas se han realizado notables esfuerzos en el desarrollo de “alimentos funcionales” (que pretenden producir determinados efectos beneficiosos para la salud), no se ha alcanzado la efectividad esperada en la mayoría de los casos. El mejor conocimiento de los mecanismos de interacción genes-nutrientes, gracias al reciente desarrollo de nuevas tecnologías, permite plantear ahora con mayor probabilidad de éxito estrategias nutricionales para la promoción de la salud. Con todo, es importante tener en cuenta que la técnica más efectiva no consiste en formular recomendaciones generales, sino en diseñar una nutrición personalizada, adaptada a las necesidades individuales. Sobre el trasfondo de estos argumentos generales, en el presente artículo se revisa el estado actual del conocimiento de los factores nutricionales implicados en el desarrollo y la progresión del cáncer, discutiendo el potencial terapéutico de la nutrición como estrategia complementaria en el tratamiento de la enfermedad.

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha disparado el aumento de enfermedades crónicas, como el

* Instituto Madrileño de Estudios Avanzados en Alimentación (IMDEA Alimentación), Madrid (ana.ramirez@imdea.org; guillermo.reglero@imdea.org).

cáncer, la obesidad o las enfermedades cardiovasculares, que actualmente suponen la principal causa de morbilidad y mortalidad en nuestra sociedad. En el desarrollo y la progresión de estas enfermedades hay dos componentes esenciales, la individualidad de cada uno, que le predispone a la salud o la enfermedad (componente genético), y los factores ambientales, entre los cuales la alimentación constituye probablemente el principal componente, al estar expuestos a él varias veces todos los días de nuestra vida. Concretamente, en el caso del cáncer, se ha estimado que un 30 por ciento de todos los tumores se podrían evitar mediante una nutrición adecuada, porcentaje que aumenta hasta un 70 por ciento en el caso de tumores del tracto digestivo, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2003). Sin embargo, a pesar de la intensa investigación desarrollada durante décadas en esta área –fundamentalmente de tipo epidemiológico–, la evidencia de la relación entre nutrición y cáncer es aún insuficiente, y tanto las relaciones concretas de causalidad nutrición-cáncer, como la forma de ejercer una “nutrición médica” efectiva en este campo todavía no se conocen bien.

En los últimos años se han producido importantes cambios en la visión de la relación entre la nutrición y la salud. Estos cambios se han derivado de la secuenciación del genoma humano, presentada oficialmente en abril del año 2003 (Collins *et al.*, 2003), y que tuvo como consecuencia la apertura de nuevos campos y expectativas en biomedicina, así como una revolución nutricional con la aparición de la llamada “genómica nutricional”, que marcó el inicio de

la transición entre la llamada nutrición clásica y la nueva nutrición o nutrición molecular. Esta nueva nutrición, enfocada hacia la salud, se basa en que un mayor conocimiento a distintos niveles, incluido el molecular, de cómo influyen los nutrientes en la aparición y evolución de enfermedades como el cáncer, determinará su posible utilización dirigida, logrando retrasarlas o incluso evitarlas.

2. NUTRICIÓN Y CÁNCER

Un amplio número de evidencias científicas demuestran la relevancia del papel de la nutrición en la aparición y el desarrollo del cáncer. El proyecto EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) es uno de los estudios más ambiciosos llevados a cabo a nivel mundial para investigar la relación entre dieta y cáncer; en él participan diez países europeos, entre ellos, España (Bingham y Riboli, 2004). En relación al cáncer colorrectal, uno de los tipos de cáncer en los que la asociación entre alimentación y desarrollo de la enfermedad es más consistente, el estudio EPIC confirmó datos anteriores que señalaban la existencia de una evidencia sólida de que el elevado consumo de vegetales reduce el riesgo de padecer este cáncer, y el de pescado también puede tener un efecto reductor del riesgo. En cambio, el consumo de carne roja y carne procesada incrementa significativamente el riesgo de padecer esta enfermedad (Sandhu, White y McPherson, 2001; Norat *et al.*, 2005), al igual que ocurre con el consumo de alcohol (Boffetta *et al.*, 2006; Ferrari *et al.*, 2007). Asimismo, la obesidad, enfermedad caracterizada por una proporción anormalmente alta de grasa en el cuerpo, se ha relacionado significativamente con un riesgo incrementado de desarrollar otras enfermedades crónicas, incluidos los tumores del tracto digestivo (colon, recto, esófago, páncreas), entre otros, como los de endometrio y tiroides (IACR, 2002; Pischon, 2006). Tanto el informe del *World Cancer Research Fund* y de la *American Investigation for Cancer Research* en 1997 (WCRF y AICR, 1997), como el estudio EPIC (con un seguimiento de la población hasta el año 2007), indicaron que el papel protector de los vegetales operaba también en cáncer gástrico y en cáncer de pulmón (Linseisen *et al.*, 2007; González *et al.*, 2006), mientras que en cáncer de próstata y mama, donde inicialmente se había postulado este mismo efecto, e incluso se

había llegado a comercializar licopeno del tomate sugiriendo su papel protector frente al cáncer de próstata, distintos estudios, incluyendo el EPIC, concluyeron la inexistencia de evidencias suficientes en respaldo de esta afirmación (Key *et al.*, 2004; Van Gils *et al.*, 2005).

El cáncer es una enfermedad compleja en la que una combinación de factores genéticos y ambientales interactúan entre sí determinando su iniciación, progresión y respuesta a los distintos tratamientos. La nutrición no solo es el factor no genético de mayor relevancia en el desarrollo de algunos tipos de cáncer¹, sino que ejerce también un papel fundamental en la evolución de la enfermedad (Witham, 2013). Una vez diagnosticado el cáncer, el estado nutricional es un factor importante en el pronóstico de la enfermedad, que afecta tanto al estado general del paciente como al riesgo de toxicidad asociado al tratamiento. En sí misma, la alimentación constituye una parte importante del tratamiento del paciente. El estado nutricional se puede ver afectado como consecuencia directa de las alteraciones metabólicas inducidas por el tumor. En este sentido, la desnutrición proteico-calórica (DPC) es un diagnóstico secundario frecuente en estos pacientes (Sanz, Moreno y García de Lorenzo, 2008). Además de su asociación con estados de malnutrición relacionados con el cáncer, como la anorexia, caquexia o sensación de saciedad temprana, se ha demostrado que las alteraciones metabólicas inducidas por el tumor son clave en el desarrollo de DPC. Dichas alteraciones incluyen intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, glicólisis aumentada, lipólisis aumentada y una mayor rotación de proteínas, y constituyen un factor esencial en el estado general del paciente y en su respuesta al tratamiento antitumoral (Delano y Moldawer, 2006).

Ahora bien, a pesar de las evidencias epidemiológicas encontradas sobre el potencial efecto beneficioso de algunos componentes alimentarios, y de la relevancia del estado nutricional de cada paciente en el inicio y la progresión de la enfermedad, los suplementos nutricionales que se han introducido como terapia complementaria en pacientes con cáncer, hasta la fecha, se han centrado fundamentalmente en el desarrollo de suplementos de ingesta calórica o, en algunos casos, en suplementos con propiedades

¹ Además de la nutrición, otros factores ambientales importantes son las infecciones y los agentes carcinógenos a los que nos hallamos expuestos.

generales, como los ácidos grasos omega 3 (EPA), que, por su potencial actividad antiinflamatoria, se han utilizado para el tratamiento de los síntomas de la DPC (Murphy y Von Roenn, 2000). Sin embargo, los datos obtenidos en los últimos años, añadidos a la revolución científica y tecnológica de la última década, evidencian la posibilidad de obtener un beneficio significativamente mayor con la introducción de forma dirigida de suplementos con propiedades bioactivas, junto con la nutrición molecular como soporte personalizado dentro de un tratamiento complementario, integral y multimodal en pacientes con cáncer.

3. COMPUESTOS BIOACTIVOS CON PROPIEDADES TERAPÉUTICAS EN CÁNCER

Distintos compuestos bioactivos de los alimentos han sido sugeridos como inhibidores del proceso tumorigénico o inductor de cánceres a partir de los resultados de estudios epidemiológicos que relacionaban el consumo de distintos alimentos y la incidencia de cáncer (Surh, 2003: 3; Danaei, 2005: 366). Gran interés despertaron inicialmente vitaminas y minerales como posibles agentes protectores, con énfasis en los carotenoides (destacando el beta-caroteno), las vitaminas A, D, E y C, el selenio, etcétera. Sin embargo, a pesar de las observaciones epidemiológicas y los resultados positivos obtenidos en los llamados experimentos *in vitro* realizados en el laboratorio en distintos sistemas celulares, el apremio por trasladar estos resultados a la clínica provocó una falta de estudios detallados del mecanismo de acción de estas moléculas en cada uno de los sistemas, resultando en una gran variabilidad en los ensayos clínicos a gran escala que se realizaron en los años noventa en este área (Omenn *et al.*, 1996: 88).

A pesar de ello, la gran consistencia de la relación entre el consumo de vegetales y la protección frente al cáncer ha tenido como consecuencia que muchas fuentes de origen vegetal estén siendo continuamente utilizadas para producir extractos y aislar metabolitos con el fin de analizar su potencial anticancerígeno. Entre ellas, por ejemplo, variedades de la familia Lamiaceae, como la hierbabuena (*mentha spicata*), mejorana (*oreganum majorana*), melisa (*melissa officinalis*)

o el romero (*rosmarinus officinalis*), se han destacado por su alto contenido en compuestos con actividad antioxidante, antiproliferativa, antiviral, antimicrobiana y antiinflamatoria, propiedades que pueden explicar, en parte, un efecto beneficioso de sus extractos en la inhibición del crecimiento tumoral (Romagnolo y Selmin, 2012: 31; Weng y Jen, 2012: 38). Pero es importante subrayar que cada uno de los compuestos derivados de estas especies puede tener distintos efectos según su composición concreta, determinada por su forma de extracción. También los efectos de los compuestos, bien sean compuestos naturales bioactivos o fármacos antitumorales, pueden cambiar según el tipo de tumor, ya que el cáncer en realidad comprende a más de cien patologías distintas, que comparten una serie de características comunes, pero que pueden tener evolución y respuestas diferentes a los compuestos en cada caso. Los compuestos bioactivos más estudiados son los polifenoles (entre los que se encuentran los flavonoides, como la quercetina, presente en el brócoli o los curcuminoides, como la curcumina), los terpenoides (como el ácido carnósico del romero o el licopeno, presente en el tomate), compuestos organosulfúricos (como la alicina, presente en el ajo) y fitosteroles (como es el caso del β -sitosterol, presente en nueces y cereales). En los últimos años se han desarrollado diversos estudios enfocados a la determinación de las vías moleculares moduladas por estos compuestos. La distinta modulación de sus dianas moleculares no solo explica su distinta actividad frente a los distintos tipos de tumores, sino también su interacción (positiva o negativa) con fármacos antitumorales convencionalmente utilizados, punto determinante en su posible utilización clínica (González-Vallinas, González-Castejón *et al.*, 2013).

Asimismo, es importante destacar que la creencia popular según la cual los compuestos naturales pueden ser positivos y carecen de efectos adversos, ha llevado a algunos pacientes a autoadministrarse complementos dietéticos de algunas de estas especies naturales, sin tener en cuenta su composición concreta, su forma de administración o sus efectos reales. Sin embargo, está ampliamente descrita la interacción de medicamentos y compuestos bioactivos, por lo que su administración inadecuada puede comprometer significativamente la eficacia del tratamiento antitumoral del paciente (Frenkel *et al.*, 2013: 12).

Para poder realizar una administración adecuada y efectiva es, por tanto, necesario tener en cuenta dos aspectos fundamentales. Por un lado, que los compuestos bioactivos presentes en los alimentos son moléculas químicas que ejercen efectos selectivos a través de la modulación de sus dianas moleculares. De hecho, muchos de los fármacos quimioterapéuticos actualmente utilizados en clínica derivan de compuestos bioactivos naturales². Sin duda, los compuestos bioactivos presentes en los alimentos y sus formulaciones derivadas pueden ser potentes armas en terapia antitumoral. El reto consiste en desarrollar suplementos dietéticos basados en evidencias científicas que permitan utilizarlos de forma adecuada, en subgrupos de pacientes concretos, y dentro de un plan terapéutico integral. Por tanto, para lograr la efectividad de estos compuestos, el estudio preclínico debe incluir un mecanismo molecular de acción, de forma semejante al estudio inicial que se realiza en el caso de un fármaco antitumoral, constituyendo también uno de los objetivos del estudio la determinación de la población específica en la que se debe aplicar (González-Vallinas, González-Castejón *et al.*, 2013). Solo de esta manera se podrán realizar, con altas probabilidades de éxito, ensayos clínicos dirigidos con suplementos nutricionales bioactivos. Además, la realización de estos estudios clínicos tiene que contar con la participación de los médicos oncólogos encargados del seguimiento clínico de los pacientes, para lograr determinar la eficacia real de la administración controlada de dichos suplementos.

Por otro lado, es absolutamente necesario conocer la composición exacta del producto, ya que, según la tecnología de extracción y las condiciones que se empleen, dos extractos de una misma planta pueden tener composiciones (y, por tanto, efectos moleculares) totalmente diferentes, aunque ambos podrían etiquetarse como “extracto de xxx”. En la producción de extractos de materias primas naturales es esencial aplicar tecnologías eficientes, seguras, medioambientalmente limpias y con capacidad de ser selectivas para la recuperación de los compuestos bioactivos, por lo que habría que definir no solo la composición, sino también la tecnología de extracción más adecuada para obtener el compuesto activo. Algunas de las tecnologías más

² Como es el caso de la camptotecina (de *camptotheca acuminata* *dacne*), la vinblastina y la vincristina (de *catharanthus roseus*) o el paclitaxel (de *taxus brevifolia*) (Cragg y Newman, 2009: 8).

efectivas en este campo son las de extracción con fluidos supercríticos (SFE), tecnología innovadora que ha alcanzado varias aplicaciones industriales importantes en el campo de la alimentación y de la farmacia en los últimos años (Señoráns *et al.*, 2001; Ramírez *et al.*, 2006), la extracción con líquidos presurizados (PLE) o la extracción asistida con ultrasonidos (UAE) (Azmir *et al.*, 2013), tecnologías que cumplen con los principios básicos de la llamada Química Verde, y que se presentan como alternativas eficaces y ecológicas para recuperar ingredientes bioactivos a partir de fuentes naturales. También hay que tener en cuenta que la actividad de una molécula está determinada por la cantidad que realmente llega a su lugar de acción, lo que, a su vez, viene determinado por su bioaccesibilidad a nivel gastrointestinal tras su ingesta. El medio gastrointestinal es un medio acuoso, y un número elevado de compuestos bioactivos se caracterizan por presentar una baja solubilidad en medio acuoso, lo que limita su absorción y, por tanto, su efecto (Aqil *et al.*, 2013). Para evitar que la relación ingesta/nivel en sangre sea demasiado baja, y conseguir que los compuestos activos sean absorbidos y lleguen a tener el efecto beneficioso esperado en la población, en la actualidad se están diseñando diferentes sistemas para proteger estos compuestos bioactivos (encapsulándolos o vehiculizándolos) y aumentar su solubilidad. Un ejemplo de estos sistemas de protección de los compuestos bioactivos es incluirlos en lípidos mediante la utilización de los llamados vehículos lipídicos, que, además, pueden aportar de forma complementaria otras propiedades beneficiosas para la salud (Molina *et al.*, 2013).

4. GENÉTICA Y NUTRICIÓN PERSONALIZADA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Hemos comentado anteriormente que la secuenciación del genoma humano presentada oficialmente en el año 2003 tuvo como consecuencia una revolución tanto en biomedicina como en nutrición, debido a la posibilidad de conocer las variaciones genéticas que explican las diferencias de comportamiento entre los distintos individuos. La efectividad de la llamada “nutrición para la salud” se hace más tangible con la aparición de las disciplinas y tecnologías –ómicas (entre ellas la genómica nutricional), puerta

a este conocimiento, comenzando la evolución hacia la nueva nutrición o nutrición molecular.

El genoma es la colección de ácido desoxirribonucleico (ADN), que contiene las instrucciones genéticas necesarias para desarrollar y dirigir las actividades del organismo. Diferencias en la secuencia de ADN no solo se manifiestan en diferencias físicas, como el color de los ojos o del pelo, sino también en la susceptibilidad o el grado de tendencia a la salud o la enfermedad, al igual que en la capacidad de responder o no a diferentes tratamientos o factores, bien sean fármacos, nutrientes o distintos agentes ambientales.

Por tanto, diferencias individuales en el genoma resultan en repuestas distintas al efecto beneficioso o perjudicial de componentes presentes en los alimentos, así como en interacciones distintas con los nutrientes y, en consecuencia, hacen que el efecto beneficioso o perjudicial de distintos componentes pueda ser potenciado, o por el contrario, inapreciable. La aplicación de las llamadas tecnologías -ómicas en esta área, generalmente referidas como genómica nutricional o nutrigenética, es esencial para identificar las respuestas individuales a la terapia antitumoral (Daimiel, Vargas y Molina, 2012).

En concreto, la genómica nutricional es la disciplina que estudia la interacción gen-dieta a nivel molecular, celular y sistémico, a escala individual o poblacional. El término genómica nutricional suele hacer referencia al conocimiento de estas interrelaciones entre los genes y los componentes de los alimentos, nutrientes, toxinas, compuestos bioactivos, etc., de forma global, incluyendo distintos factores y distintos niveles de conocimiento. Una de las principales aplicaciones de la genómica nutricional es la posibilidad de conseguir, a través de ella, una nutrición personalizada efectiva para mejorar la salud y calidad de vida de la población. Esto incluye tanto la distinta respuesta individual al efecto de suplementos bioactivos, como el estudio de la gran variabilidad en el riesgo a desarrollar cáncer, y la distinta evolución de la enfermedad en individuos ya diagnosticados, con hábitos, factores ambientales y tratamientos similares. Se ha sugerido, asimismo, la influencia de otros factores en el efecto y la eficacia de tratamientos terapéuticos en cáncer, como es el caso de la influencia de la cronobiología. En las últimas décadas se han establecido distintas asociaciones entre el ritmo biológico y la efectividad de tratamien-

tos antitumorales, implicando al reloj circadiano en el desarrollo y la evolución del cáncer (Hede, 2009). Aunque inicialmente los estudios realizados respaldaron esta implicación (por ejemplo, demostrando un incremento de efectividad del tratamiento de un 11 a un 44 por ciento, según la hora del día a la que se administraban los fármacos antitumorales), otros estudios fueron menos esperanzadores y pusieron de manifiesto una gran variabilidad, probablemente debida a la propia individualidad de la función circadiana (por ejemplo, la presencia de variaciones genéticas en los genes implicados en el ritmo biológico que determinan los ciclos de sueño-vigilia). Sin embargo, esta individualidad probablemente pueda ser más eficientemente considerada dentro de la actual tendencia de estrategias de prevención y tratamiento de enfermedades crónicas, en las que cada vez se hace más evidente la necesidad de adoptar un plan integral que contemple una estrategia "personalizada", según las características intrínsecas de cada tumor y cada paciente.

Alimentación funcional hace referencia a aquella en la que se utilizan alimentos con propiedades beneficiosas para la salud y el bienestar por su efecto en la prevención o mejora de patologías concretas (Diplock *et al.*, 1999: 81). Un alimento funcional puede ser un alimento natural, o un alimento al que se le ha añadido, modificado o quitado un componente. La nutrición utilizando alimentos funcionales constituye una prometedora estrategia de prevención de enfermedades crónicas como el cáncer. Pero para que esta estrategia sea realmente efectiva, se necesita el conocimiento y la integración de la información necesaria, al objeto de utilizar uno y otra de forma dirigida y personalizada, incluyendo información de las variantes genéticas propias de cada individuo, que le hacen más susceptible al desarrollo de determinados procesos, así como los efectos moleculares del componente funcional del alimento, y las interacciones gen-nutriente que lo hacen o no efectivo. Es decir, las características genéticas propias de cada individuo van a dar información sobre su predisposición a desarrollar una enfermedad concreta, lo que va a determinar qué tipo de alimentos y compuestos bioactivos serán los más adecuados para él o para ella. Por otro lado, el efecto molecular de cada compuesto ofrece información de cómo utilizarlo para que sea efectivo en cada caso. Por último, es necesario que profesionales de la salud integren toda esta información en recomen-

daciones individualizadas, dentro de un plan de salud personalizado, que aúne el incipiente sector del denominado “consejo nutrigenético”.

La nutrición personalizada trata de adaptar la alimentación a las necesidades individuales, en realidad refiriéndose a necesidades de grupos poblacionales con las mismas características físicas y genéticas, y puede constituir un elemento de salud clave y una prometedora estrategia de prevención, ya que está ampliamente demostrado que recomendaciones generales consideradas como saludables no constituyen realmente una técnica efectiva en la promoción de la salud pública.

Una vez diagnosticado un tipo determinado de cáncer, las alteraciones moleculares producidas en ese tipo concreto de tumor son determinantes para la elección de la terapia más adecuada. El conocimiento de los efectos moleculares de los compuestos bioactivos de los alimentos y su posible interacción con otros fármacos es esencial para poder aplicarlos como suplementos dietéticos dentro de un plan terapéutico. Por ello, la administración de suplementos dietéticos de compuestos bioactivos puede

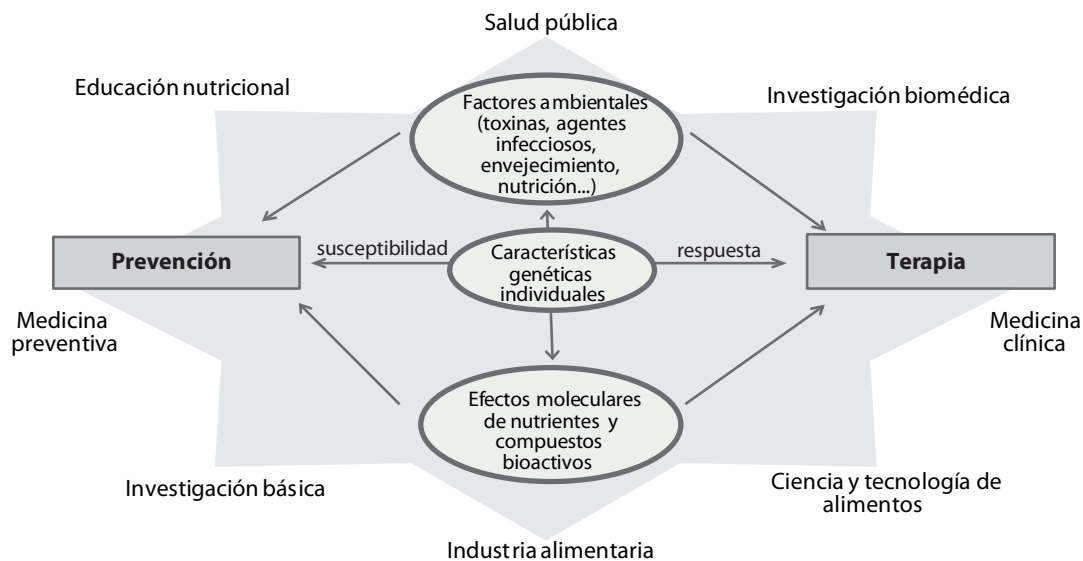
ser beneficiosa, siempre que sea estrictamente atenta al contexto terapéutico del paciente, y por tanto, prescrita y controlada por el médico especialista.

CONCLUSIONES

Sin ninguna duda, la nutrición es un elemento clave en el desarrollo y la progresión de algunas de las grandes enfermedades que padecemos en las sociedades contemporáneas, y en particular, de algunos de los tipos de cáncer más prevalentes. No obstante esta certeza, el potencial terapéutico de este factor no ha sido realmente demostrado hasta la fecha, y, probablemente, se ha visto subestimado por la falta de estudios moleculares enfocados a la determinación de su utilización de forma más efectiva. La revolución científico-tecnológica de la última década nos ha provisto de los conocimientos y la tecnología necesarios para empezar a llevar a cabo esta investigación. La nutrición para la salud puede tener una importante repercusión tanto social como económica, constituyéndose

GRÁFICO 1

INTEGRACIÓN DE CONOCIMIENTOS, SECTORES Y DISCIPLINAS PARA CONSEGUIR UNA NUTRICIÓN MOLECULAR EFECTIVA EN LA PROMOCIÓN DE LA SALUD DE LA POBLACIÓN



Fuente: Elaboración propia.

en una vía eficaz para mejorar la calidad de vida de la población, cada vez más envejecida. Sin embargo, para poder alcanzar la siguiente fase y conseguir una “nutrición médica” efectiva, es necesario realizar una investigación seria en la que, a pesar de la esperable falta de toxicidad de los compuestos bioactivos, se realicen estudios moleculares de dosis-efecto-respuesta, con el fin de identificar la forma y los sistemas más adecuados para la administración de nutrientes y suplementos dietéticos estandarizados y específicos.

Por último, para que la nutrición molecular sea una realidad y, efectivamente, constituya una nutrición personalizada para la salud, es necesario que se produzca una interacción, a distintos niveles, entre profesionales de la salud, la industria alimentaria y los consumidores (gráfico 1). Solo mediante un enfoque multi e interdisciplinar, en el que la ciencia y tecnología de los alimentos, la investigación molecular básica, la investigación biomédica traslacional y la investigación clínica vayan de la mano, lograremos realizar una promoción realmente efectiva de la salud mediante la nutrición en áreas como la prevención del cáncer y la terapia antitumoral.

BIBLIOGRAFÍA

AQIL, F.; MUNAGALA, R.; JEYABALAN, J. y M.V. VADHANAM (2013), “Bioavailability of phytochemicals and its enhancement by drug delivery systems”, *Cancer Letters*, 334: 133-141.

AZMIR, J.; ZAIDUL, I.; RAHMAN, M.M. *et al.* (2013), “Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review”, *Journal of Food Engineering*, 117: 426-436.

BINGHAM, S. y E. RIBOLI (2004), “Diet and cancer – the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition”, *Nature Reviews Cancer*, 4 (3): 206-215.

BOFFETTA, P.; HASHIBE, M.; LA VECCHIA, C.; ZATONSKI, W. y J. REHM (2006), “The burden of cancer attributable to alcohol drinking”, *International Journal of Cancer*, 119 (4): 884-887.

COLLINS, F. S.; GREEN, E. D.; GUTTMACHER, A. E.; GUYER, M. S. y US NATIONAL HUMAN GENOME RESEARCH

INSTITUTE (2003), “A vision for the future of genomics research”, *Nature*, 422 (6934): 835-847.

CRAGG, G. y D. NEWMAN (2009), “Nature: A vital source of leads for anticancer drug development”, *Phytochemistry Reviews*, 8: 313-331.

DAIMIEL, L.; VARGAS, T. y A. RAMÍREZ DE MOLINA (2012), “Nutritional genomics for the characterization of the effect of bioactive molecules in lipid metabolism and related pathways”, *Electrophoresis*, 33 (15): 2266-2289.

DANAËI, G.; VAN DER HOORN, S.; LOPEZ, A. D.; MURRAY, C. J. y M. EZZATI (2005), “Causes of cancer in the world: Comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors”, *Lancet*, 366: 1784-1793.

DELANO, M.J. y L.L. MOLDAWER (2006), “The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases”, *Nutrition in Clinical Practice*, 21: 68-81.

DIPLOCK, A. T.; AGGETT, P. J.; ASWELL, M. *et al.* (1999), “Scientific concepts of functional food in Europe. Consensus document”, *British Journal of Nutrition*, 81: 51-27.

FERRARI, P.; JENAB, M.; NORAT, T. *et al.* (2007), “Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)”, *International Journal of Cancer*, 121 (9): 2065-2072.

FRENKEL, M.; ABRAMS, D. I.; LADAS, E. J. *et al.* (2013), “Integrating dietary supplements into cancer care”, *Integrative Cancer Therapies*, 12: 369-384.

GONZÁLEZ, C. A.; PERA, G.; AGUDO, A. *et al.* (2006), “Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST)”, *International Journal of Cancer*, 118 (10): 2559-2566.

GONZÁLEZ-VALLINAS, M.; GONZÁLEZ-CASTEJÓN, M.; RODRÍGUEZ-CASADO, A. y A. RAMÍREZ DE MOLINA (2013), “Dietary phytochemicals in cancer prevention and therapy: A complementary approach with promising perspectives”, *Nutrition Reviews*, 71 (9): 585-599.

GONZÁLEZ-VALLINAS, M.; MOLINA, S.; VICENTE, G. *et al.* (2013), “Antitumor effect of 5-fluorouracil

is enhanced by rosemary extract in both drug sensitive and resistant colon cancer cells", *Pharmacological Research*, 72: 61-68.

HEDE, K. (2009), "Cancer and the circadian clock: Has the time finally come?", *Journal of the National Cancer Institute*, 101 (8): 550-553.

INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER (IACR) (2002), "Weigh control and physical activity", en: *IACR Handbooks of Cancer Prevention*, vol. 6, IACR Press.

KEY, T. J.; ALLEN, N.; APPLEBY, P. *et al.* (2004), "Fruits and vegetables and prostate cancer: No association among 1104 cases in a prospective study of 130544 men in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)", *International Journal of Cancer*, 109 (1): 119-124.

LINSEISEN, J.; ROHRMANN, S.; MILLER, A.B. *et al.*, (2007), "Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: Updated information from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)", *International Journal of Cancer*, 121 (5): 1103-1114.

MOLINA, S.; MORAN-VALERO, M. I.; MARTIN, D. *et al.* (2013), "Antiproliferative effect of alkylglycerols as vehicles of butyric acid on colon cancer cells", *Chemistry and Physics of Lipids*, 175: 50-56.

MULLER, M. y S. KERSTEN (2003), "Nutrigenomics: Goals and strategies", *Nature Reviews Genetics*, 4: 315-322.

MURPHY, S., y J.H. VON ROENN (2000), "Pharmacological management of anorexia and cachexia", en: McCALLUM, P. D. y C. G. POLISENA (eds.), *The Clinical Guide to Oncology Nutrition*, Chicago, The American Dietetic Association: 127-133.

NORAT, T.; BINGHAM, S.; FERRARI, P., *et al.* (2005), "Meat, fish, and colorectal cancer risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition", *Journal of the National Cancer Institute*, 97 (12): 906-916.

OMENN G. S.; GOODMAN, G. E.; THORNQUIST, M.D., *et al.* (1996), "Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial", *Journal of the National Cancer Institute*, 88: 1550-1559.

OMS (2003), *Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas*, Serie de Informes Técnicos, 916, Ginebra, Organización Mundial de la Salud.

PISCHON, T.; LAHMANN, P. H.; BOEING, H. *et al.* (2006), "Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)", *Journal of the National Cancer Institute*, 98 (13): 920-931.

RAMÍREZ, P.; GARCÍA-RISCO, M. R.; SANTOYO, S.; SEÑORÁNS, F. J.; IBÁÑEZ, E. y G. REGLERO (2006), "Isolation of functional ingredients from rosemary by preparative-supercritical fluid chromatography (Prep-SFC)", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41 (5): 1606-1613.

ROMAGNOLO, D. F. y O.I. SELMIN (2012), "Flavonoids and cancer prevention: A review of the evidence", *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*, 31: 206-238.

SANDHU, M. S.; WHITE, I. R. y K. MCPHERSON (2001), "Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: A meta-analytical approach", *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 10 (5): 439-446.

SANZ ORTIZ, J.; MORENO NOGUEIRA, J.A. y A. GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS (2008), "Protein energy malnutrition (PEM) in cancer patients", *Clinical and Translational Oncology*, 10: 579-582.

SEÑORÁNS, F. J.; RUIZ-RODRÍGUEZ, A.; IBÁÑEZ, E.; TABERA, J. y G. REGLERO (2001), "Countercurrent supercritical fluid extraction and fractionation of alcoholic beverages", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49 (4): 1895-1899.

SURH, Y.J. (2003), "Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals", *Nature Reviews Cancer*, 3, 768-780.

VAN GILS, C. H.; PEETERS, P. H.; BUENO-DE-MESQUITA, H. B. *et al.* (2005), "Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer", *Journal of the American Medical Association*, 293 (2): 183-93.

WENG C. J. y G.C. YEN (2012), "Chemo-preventive effects of dietary phytochemicals against cancer invasion and metastasis: Phenolic acids, monophenol, polyphenol, and their derivatives", *Cancer Treatment Reviews*, 38: 76-87.

WITHAM G. (2013), "Nutrition and cancer: Issues related to treatment and survivorship", *British Journal of Community Nursing*, 18, S20-24.

WORLD CANCER RESEARCH FUND y AMERICAN INVESTIGATION OF CANCER RESEARCH (1997), *Food, Nutrition, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*, BANTA Book Group, Menasha.

