

**Efecto de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 sobre el riesgo de padecer cáncer de mama**

**Effect of polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids on the risk of breast cancer**

Rosa M<sup>a</sup> Álvarez Álvarez<sup>1</sup>

*<sup>1</sup> Área de Ciéncies de la Salut, Institut Internacional de Postgrau de la Universitat Oberta de Catalunya (UOC), 08035, Barcelona, España.*

**Trabajo tutorizado por Núria Mach**

## **Abstract**

Breast cancer is the most common cancer in women around the world. However, the incidence of breast cancer is much higher in developed countries (discarding Japan) compared to undeveloped countries. Therefore, apart from the possible genetic polymorphisms, there are environmental factors related to lifestyle and the type of food which affect the risk of breast cancer. There is growing evidence that indicates that dietary behaviors, as well as food, beverages or specific nutrients play an important role in preventing this and other types of cancer. Diets high in omega-6 (n-6) are associated with a poor prognosis of breast cancer, while the intake of omega-3 (n-3) seems to have the opposite effect due to be involved in biological mechanisms that imply the inhibition of mammary carcinogenesis. The n-6 can be competitive inhibitors of the n-3 in lipid metabolism and therefore could inhibit the anticancer effects of n-3 in the mammary gland. This hypothesis implies that it might be important to maintain a ratio of n-3: n-6 high for the prevention of breast cancer, fact which contrasts with the current consumption of polyunsaturated fatty acids in Western populations where usually dominate the consumption of n-6.

Despite the fact that there are biological mechanisms that explain the relationship between n-3: n-6 ratio and the prevention of breast cancer as plausible, there is not enough scientific evidence to obtain conclusions or recommendations classified as "probable" or "compelling", it seems prudent to recommend an increase in the intake of fatty acids n-3 without restricting, specifically, the intake of n-6.

Keywords breast neoplasms, fatty acids, omega-3, omega-6

## Resumen

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo. Sin embargo, la incidencia de cáncer de mama es mucho más alta en los países desarrollados (descartando Japón) en comparación a los países no desarrollados. Por tanto, a parte de los posibles polimorfismos genéticos, existen factores de tipo ambiental relacionados con el estilo de vida y el tipo de alimentación que afectan al riesgo de padecer cáncer de mama. Existe una creciente evidencia que indica que patrones alimentarios, así como alimentos, bebidas o nutrientes específicos tienen un papel importante en la prevención de este y otros tipos de cáncer. Las dietas altas en omega-6 (n-6) se asocian con una mala prognosis del cáncer de mama, mientras que la ingesta de omega-3(n-3) parece tener el efecto contrario al estar involucrados en mecanismos biológicos que implican la inhibición de la carcinogénesis mamaria. Los n-6 pueden ser inhibidores competitivos de los n-3 en el metabolismo lipídico y, en consecuencia podrían inhibir los efectos anticancerígenos de los n-3 en la glándula mamaria. Dicha hipótesis implica que podría ser importante mantener un ratio n-3: n-6 elevado para la prevención del cáncer de mama, hecho que contrasta con el consumo de ácidos grasos poliinsaturados actual en las poblaciones occidentales donde suele predominar el consumo de n-6. Pese a que existen mecanismos biológicos que explican la relación entre el ratio n-3: n-6 y la prevención del cáncer de mama de forma “plausible”, no existe suficiente evidencia científica para obtener conclusiones o recomendaciones catalogadas como “probables” o “convincientes”, por lo que parece prudente recomendar un incremento de la ingesta de ácidos grasos n-3, sin restringir, de forma específica, la ingesta de n-6.

Palabras clave: cáncer de mama, ácidos grasos omega-3, ácidos grasos omega-6

## Introducción

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo y constituye el 10% de todos los cánceres (1).

Los estudios epidemiológicos muestran importantes variaciones geográficas en la incidencia de esta neoplasia. Así, las mayores tasas de incidencia se encuentran en los países desarrollados del norte de Europa, América y Australia (90-130 por 100.000 mujeres) y las menores se han registrado en África y Asia (10-60 por 100.000 mujeres) (2).

Además de los factores genéticos y hormonales implicados en el desarrollo el cáncer de mama, también existen factores de tipo ambiental relacionados con el estilo de vida como la actividad física o el tipo de alimentación que afectan al riesgo de padecer cáncer de mama (3).

Se ha observado una estrecha correlación entre el tipo de dieta y la prevención de distintos tipos de cánceres como el de de mama, colorrectal, endometrial y de próstata (4). Son numerosos los nutrientes que han sido implicados en la relación entre dieta y cáncer de mama. Sin embargo, de todos ellos, las grasas de la dieta, son, quizás, los componentes dietéticos más estudiados. Existen numerosos estudios experimentales y epidemiológicos que han puesto de manifiesto dicha relación, aunque algunos resultados son aún controvertidos (5).

Los estudios epidemiológicos sobre la relación entre el consumo de grasa y el riesgo de sufrir cáncer de mama presentan resultados contradictorios (6,7). En la literatura científica se pone de manifiesto que no solamente puede ser importante la cantidad total de grasa ingerida sino también podría serlo el perfil de ácidos grasos ingerido (8-10). Entre los ácidos grasos poliinsaturados se encuentran los omega-3 (n-3) y los omega-6 (n-6). En la familia de los n-3 destaca el ácido linolénico (ALA) que es el precursor del resto de los n-3 y en la familia de los n-6, el precursor es el ácido

linoleico (LA). Ambos se denominan esenciales, debido a que el cuerpo humano no los produce y esto hace que deban ser ingeridos en la dieta. El objetivo del presente estudio es hacer una revisión sobre los mecanismos mediante los cuales los ácidos grasos poliinsaturados n-3 y n-6 de la dieta podrían tener un efecto sobre el riesgo de padecer cáncer de mama.

## **Posibles mecanismos por los que los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) n-3 y n-6 de la dieta pueden modificar los procesos de carcinogénesis**

**Los PUFA n-3 pueden inhibir la biosíntesis de los eicosanoides derivados del ácido araquidónico (AA; C<sub>20:4n-6</sub>) que actúan como promotores de los procesos inflamatorios y de la carcinogénesis**

Una de las funciones más importantes de los n-3 y n-6 es la relativa a su conversión en eicosanoides debido a la acción de determinados enzimas. Los eicosanoides son ácidos grasos con 20 átomos de carbono, con vida media corta, que actúan como hormonas. Son biológicamente potentes y se han relacionado con múltiples actividades, pudiendo intervenir en la modulación de la respuesta inflamatoria e inmune, el crecimiento celular, la diferenciación celular y juegan un papel vital en la agregación plaquetaria (11).

Los ácidos grasos n-3 y n-6 son metabolizados por elongasas y desaturasas celulares. Mientras el LA es metabolizado a AA, el ALA es convertido en EPA y DHA. Existe una competencia entre los n-3 y n-6 por los enzimas de desaturación, pero ambas desaturasas, la  $\Delta$ -4 y  $\Delta$ -6, poseen mayor afinidad por los n-3 que por los n-6 (12), a pesar de ello, una elevada ingesta de LA podría interferir en la elongación y desaturación de ALA (13). Debido a la ausencia en sus células de la enzima n-3 desaturasa, los mamíferos no pueden convertir los n-6 en n-3. Tanto AA, EPA y DHA como sus precursores, el LA y el ALA, son importantes componentes de las membranas celulares, pero son metabólicamente y funcionalmente distintos, y a menudo presentan, importantes funciones fisiológicas opuestas. La composición de los PUFA en las membranas celulares depende en gran medida de su ingestión en la dieta. El AA y el EPA son los componentes iniciales de la síntesis de eicosanoides (14).

La producción de eicosanoides comienza con la liberación de PUFAs desde la membrana lipídica por la acción de varias fosfolipasas. La proporción relativa de PUFAs en las membranas celulares, así como el tipo celular, podría determinar el tipo de eicosanoides que se generaran. El PUFA más abundante en las membranas celulares es el AA. Los eicosanoides derivados del AA más importantes son prostanooides de la serie 2 (2 dobles enlaces: prostaglandinas y tromboxanos) que se obtienen mediante la acción de las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX1 y COX2) y leucotrienos de la serie 4 (4 dobles enlaces) mediante la acción de las lipooxigenasas. Los eicosanoides generados a partir del AA como prostaglandinas E2 (PGE2), tromboxano A2 (TXA2) y Leucotrieno B4 (LTB4) han sido ligados positivamente a la carcinogénesis en modelos celulares (15).

Las PGE2 podrían promover la supervivencia de las células tumorales encontrándose en concentraciones más elevadas en estas células que en células normales (16). Los mecanismos por los que PGE2 puede promover la supervivencia del tumor incluyen inhibición de la apoptosis y estimulación de la proliferación celular (17-19). También se ha observado en modelos celulares, que la PGE2 y el TXA2 pueden incrementar la progresión del tumor estimulando la angiogénesis (20,21). El LTB4 podría potenciar la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) que pueden atacar al ADN pudiendo contribuir a la iniciación del proceso canceroso (22). La sobreexpresión de la ciclooxigenasa 2 (COX2) ha sido detectada en muchos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama (23,24). Varios estudios concluyen que los n-6 podrían promover la carcinogénesis mamaria sobreexpresando la COX2 (25,26), mientras que los n-3 podrían ejercer su acción antitumoral suprimiendo la acción de la COX2 (27-29) y compitiendo con los n-6 por las ciclooxigenasas para formar eicosanoides. La observación sugiere que la COX2 esta involucrada en la carcinogénesis mamaria, pero el mecanismo molecular es incierto. Es plausible que

la PGE2 inducida por la COX2 pueda potenciar la síntesis de estrógenos en el tejido del estroma mamario, estimulando el crecimiento de los tumores hormona-dependientes (26). Especímenes de cáncer de mama humano muestran una estrecha correlación entre la biosíntesis de estrógeno en el estroma mamario y la expresión de la COX2 (30) Así, el mecanismo más importante por el que los ácidos grasos n-3 pueden disminuir el riesgo de cáncer es a través de la supresión de los efectos de la biosíntesis de eicosanoides derivados del AA. Pese a que este efecto podría conseguirse incrementando la ingesta de n-3, lo que a su vez podría provocar que reemplazaran parcialmente en la membrana fosfolipídica al AA (31) y así desplazar la biosíntesis a eicosanoides derivados del EPA con potencial efecto antiinflamatorio (11), no existe suficiente evidencia científica que soporte dicho mecanismo de acción.

Algunos autores sostienen que la dieta occidental actual es deficiente en ácidos grasos n-3, con una relación n-3: n-6 1:15-20, en lugar de 1:1 como era presumiblemente en los seres humanos de la antigüedad (32-33). Como consecuencia los eicosanoides derivados del AA podrían ser producidos en grandes cantidades a expensas de los provenientes del EPA. En este sentido, pese a que existe la posibilidad de que la excesiva proporción en nuestra dieta de los n-6 y la elevada relación n-6: n-3 podría estar implicada en la patogénesis del cáncer (34-35) se requieren estudios en humanos bien diseñados para poder obtener conclusiones y recomendaciones adecuadas.

**Los PUFAs n-3 y n-6 de la dieta podrían modificar la actividad del factor de transcripción denominado receptor activado del proliferador de peroxisomas (PPAR) que puede modificar la expresión génica y las señales de transducción conllevando cambios en el metabolismo, crecimiento celular y diferenciación celular.**



Los receptores nucleares son proteínas solubles localizadas en el núcleo de la célula. Dichos receptores son iniciadores de la transcripción que, activados por ligandos promueven la transcripción de ciertos genes. El receptor activado por el proliferador de peroxisomas (*PPAR*) es un factor de transcripción que pertenece a la familia de los receptores nucleares que podría estar regulado, entre otros por los PUFAs (36). La activación de los *PPAR* por los PUFAs mediante la unión *ligando-PPAR* parece estar implicada en la regulación del metabolismo lipídico y homeostasis, así como en la proliferación y diferenciación celular y en las respuestas inflamatorias (37). La familia de los *PPAR* esta formada por 3 tipos diferentes: los *PPAR* $\alpha$ , *PPAR* $\delta$  y *PPAR* $\gamma$ . Por un lado, La activación de los *PPAR* $\alpha$  y *PPAR* $\gamma$  parece estar relacionada con reacciones antiinflamatorias y algunos autores han descrito que podría contribuir a la supresión de la carcinogénesis (38). Por otro lado, se ha sugerido que la activación del *PPAR* $\delta$  actúa como inductor de la proliferación celular y como promotor de la progresión de ciertos tipos de cáncer (39).

Una investigación publicada en 2008 concluye que en células de cáncer de mama humano los PUFAs pueden regular la expresión de los genes a través de rutas metabólicas que involucran el factor de transcripción *PPAR*. Es relevante describir que la activación del *PPAR* $\gamma$  puede ser respuesta a una elevada ingesta de grasa en la dieta o también por un elevado contenido en la dieta de PUFAs n-3 como DHA o EPA (40).

Pese a que la modulación de la actividad del *PPAR* $\gamma$  cobra actualmente mucha fuerza en el campo quimiopreventivo debido a su capacidad de inducir la diferenciación e inhibir la proliferación de líneas celulares de cáncer, sin embargo, la experimentación en humanos es aún necesaria para demostrar su actividad quimiopreventiva (41).

## **Los PUFAs n-3 podrían promover la peroxidación lipídica lo que inhibiría el crecimiento de las células de cáncer de mama humano**

La peroxidación lipídica es un proceso metabólico natural en condiciones normales. La fase de iniciación incluye la activación del oxígeno y tiene una velocidad limitada. Los PUFAs son susceptibles a la peroxidación. La peroxidación lipídica es una de las consecuencias más investigadas de las acciones de las especies reactivas del oxígeno (ROS) en la estructura de la membrana y en su función. El concepto de que la peroxidación lipídica es solamente un proceso destructivo ha cambiado durante la pasada década. Se ha observado que los hidroperóxidos lipídicos y los productos oxigenados de la degradación de la peroxidación lipídica, así como los ROS podrían contribuir en la cascada de transducción de señales, en el control de la proliferación celular y en la inducción de la diferenciación, maduración y apoptosis celular (43)

Varios estudios experimentales en modelos animales y humanos muestran que la supresión del crecimiento de los tumores mamarios con PUFAs n-3 podría estar potenciada por los prooxidantes (43) y eliminada por los antioxidantes (44). Esto sugiere que el efecto anticancerígeno de los PUFAs n-3, podría estar mediado, al menos en parte por los efectos de la peroxidación lipídica y enfatiza la importancia de las potenciales interacciones de componentes prooxidantes y antioxidantes con los PUFAs n-3 (45).

Estudios experimentales realizados en modelos animales han mostrado que una dieta elevada en PUFAs n-6 disminuye la concentración de productos de la peroxidación lipídica inducida por los PUFAs n-3 en cánceres de mama a los niveles más bajos, y que a más baja concentración de dichos productos, más grande tiende a ser el volumen del tumor inducido por la dieta de PUFAs n-6 (46). Otros estudios experimentales realizados en modelos animales concluyen de forma similar que las dietas con PUFAs n-6 parecen inducir el proceso de cáncer de mama (47).

Asimismo se ha observado que los PUFAs n-6 pueden ser inhibidores competitivos de los PUFAs n-3 en el metabolismo lipídico y, consecuentemente, podrían inhibir los efectos anticancerígenos de los n-3 en la glándula mamaria (48,49). Estos resultados parecen indicar la importancia de mantener una ratio de ingestión de n-3 y n-6 adecuada, hipotetizando que una baja ingesta de PUFAS n-3 y una ingesta elevada de PUFAs n-6 podría incrementar el riesgo de cáncer de mama en mujeres (50)

Pese a que existe un mecanismo biológico plausible por el que los PUFAs n-6 podrían incrementar el riesgo de padecer cáncer de mama a través de la disminución de los productos beneficiosos de la peroxidación lipídica derivados de los PUFAs n-3, son necesarios estudios en humanos bien diseñados que confirmen o refuten dichas hipótesis.

## Conclusiones

El cáncer de mama es una patología en auge en las sociedades occidentales. El estilo de vida parece estar relacionado con este incremento, y dentro del estilo de vida los hábitos alimentarios pueden jugar un papel importante en la prevención del riesgo de cáncer de mama.

En concreto, respecto a las grasas de la dieta, existen varias hipótesis que parecen indicar que existen diferentes mecanismos biológicos mediante los cuales los ácidos grasos n-6 podrían favorecer los procesos inflamatorios y la carcinogénesis, y que los n-3, por el contrario, podrían promover procesos antiinflamatorios e inhibir la carcinogénesis. Sin embargo, es necesario realizar estudios en humanos bien diseñados que confirmen o refuten dichos hallazgos para poder ofrecer recomendaciones útiles y basadas en la evidencia científica.

Sí bien es necesario concienciar a la población de la importancia de realizar una dieta equilibrada, ejercicio físico diario, abandonar el hábito tabáquico y de consumo de alcohol, así como mantener un peso adecuado a lo largo de la vida para evitar la aparición de procesos tumorales u otras enfermedades, los autores de la presente revisión y en consonancia con las recomendaciones ofrecidas por la *World Cancer Research Foundation* y el *American Institute for Cancer Research* (3), concluyen que deben realizarse más estudios clínicos en humanos para poder establecer una recomendación basada en la evidencia de cantidad y tipo de grasas que debe ser ingerido para prevenir el cáncer de mama. Finalmente, y debido a que los ácidos grasos parecen estar involucrados en la protección frente a las enfermedades cardiovasculares (51) parece responsable recomendar un incremento de la ingesta de ácidos grasos n-3 sin restringir, de forma específica, la ingesta de n-6.



## Bibliografía

1. Granados, S.; Quiles, JL.; Gil, A.; Ramírez-Tortosa, MC. Lípidos de la dieta y cáncer. *Nutr Hosp.* 2006;21:44-54.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocom 2000. *Int J Cancer.* 2001;94:153-156.
3. World Cancer Research Foundation and American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. 2007. Washington DC: AICR
4. Bray F, McCarron, P, Parkin, DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res.* 2004;6:229-39.
5. Escrich E, Solanas M, Moral R, Grau L, Costa I, Vela E, et al. Lípidos de la dieta y cáncer de mama: evidencias científicas clínicas, anatomopatológicas y moleculares. *Rev Esp Obes.* 2008;6 Suppl 3:S129-38
6. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami HO, Beeson WL, Van Den Brandt PA, Folsom AR, et al. Types of dietary fat and breast cancer: A pooled analysis of the cohort studies. *Int J Cancer.*2001;92: 767-74.
7. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Goldtitz GA, Willet WC. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1079-95
8. Duncan AM. The role of nutrition in the prevention of breast cancer. *AACN Clinical Issues.*2004;15:119-135.
9. Binukumar B, Mathew A: Dietary fat and risk of breast cancer. *World J Surg Oncol* 2005 Jul 18;3:45.
10. Bartsch H, Nair J, Owen RW. Exocyclic DNA adducts as oxidative stress markers in colon carcinogenesis: potential role of lipid peroxidation, dietary fat and antioxidants. *Biol Chem* 2002;383:915-921.

11. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:935-945.
12. Valenzuela A, Nieto S. Acido docosahexaenoico (DHA) en el desarrollo fetal y en la nutrición materno-infantil. *Rev. méd. Chile* [revista en la Internet]. 2001 Oct [citado 2010 Oct 20]; 129(10): 1203-1211 Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872001001000015&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001001000015&lng=es).
13. Indu M, Ghafoorunissa. N-3 fatty acids in Indian diets—comparison of the effects of precursor (alpha-linolenic acid) vs product (long chain n-3 polyunsaturated fatty acids). *Nutr Res.* 1992;12:569–82.
14. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/ omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med.* 2008;233:674-88
15. Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther.* 1999 Sep;83(3):217-44.
16. Chulada PC, Thompson, MB Mahler, JF. Genetic disruption of Ptgs 1, as well Ptgs-2, reduces intestinal tumorigenesis in Min mice. *Cancer Res.* 2000;60:4705-08
17. Cheuk BL, Chew SB, Fiscus RR, Wong PY. Cyclooxygenase-2 regulates apoptosis in rat epididymis through prostaglandinD2. *Biol Reprod* 2002;66:374–80.
18. Tsutsumi S, Haruna R, Tomisato W, et al. Effects of prostaglandins on spontaneous apoptosis in gastric mucosal cells. *Dig Dis Sci* 2002;47:84–9.
19. Leahy KM, Ornberg RL, Wang Y, Zweifel BS, Koki AT, Masferrer JL. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo. *Cancer Res* 2002;62:625–31.
20. Rose DP, Connolly JM. Antiangiogenicity of docosahexaenoic acid and its role in the suppression of breast cancer cell growth in nude mice.

Int J Oncol 1999;15:1011–5.

21. Guadagni F, Ferroni P, Roselli M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention and therapy. *Anticancer Res.* 2007;Suppl 5A:S3147-62

22. Calder, PC.; Grimble, RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr.*2002;56 Suppl:S14-9.

23. Williams, CS.; Mann, M.; DuBois, RN. (The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene.*1999;18:7908-16

24. Dempke W, Rie C, Grothey A, Schmoll HJ. Cyclooxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy? *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001;127:411-7

25. Bartsch H, Nair J, Owen RW: Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis* 1999; 20: 2209-18.

26. Stoll BA: n-3 fatty acids and lipid peroxidation in breast cancer inhibition. *Br J Nutr* 2002;87:193-8.

27. Hamid R, Singh J, Reddy BS, Cohen LA. Inhibition by dietary menhaden oil of cyclooxygenase-1 and -2 in N-nitrosomethylurea-induced rat mammary tumors. *Int J Oncol* 1999;14:523–8.

28. Ringbom T, Huss U, Stenholm A, et al. Cox-2 inhibitory effects of naturally occurring and modified fatty acids. *J Nat Prod.* 2001;64:745–9.

29. Badawi AF, El-Soheby A, Stephen LL, Ghoshal AK, Archer MC. The effect of dietary n<sub>3</sub> and n<sub>6</sub> polyunsaturated fatty acids on the expression of cyclooxygenase 1 and 2 and levels of p21<sup>ras</sup> in rat mammary glands. *Carcinogenesis* 1998;19:905–10.

30. Brueggemeier AW, Quinn AL, Parret ML, Joarder FS, Harris RE, Robertson, FM. Correlation of aromatase and cyclooxygenase gene expression in human breast cancer specimens. *Cancer Letters* 1999;140:27-35



31. Crawford M, Galli C, Visioli F, Renaud S, Simopoulos AP, Spector AA. Role of plant-derived omega-3 fatty acids in human nutrition. *Ann Nutr Metab* 2000;44:263–5.
32. Eaton SB, Eaton SB III, Sinclair AJ, Cordain L, Mann NJ. Dietary intake of long-chain polyunsaturated fatty acids during the Paleolithic. *World Rev Nutr Diet*. 1998;83:12–23.
33. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins, Leukotr Essent Fatty Acids*. 1999;60:421–9.
34. Escrich E, Solanas M, Soler M, Ruiz De Villa MC, Sánchez JA, Segura R: Dietary polyunsaturated n-6 lipids effects on the growth and fatty acid composition of rat mammary tumors. *J Nutr Biochem* 2001; 12:536-549.
35. Solanas M, Hurtado A, Costa I, Moral R, Menéndez JA, Colomer R, Escrich E: Effects of high olive oil diet on the clinical behavior and histopathological features of rat DMBA-induced mammary tumors compared with a high corn oil diet. *Int J Oncol* 2002; 21:745-753.
36. Kaput J, Rodríguez RL. Nutritional Genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiological Genomics* 2004; 16:166-77.
37. Grimaldi, PA. Fatty acid regulation of gene expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001; 4:433-7
38. Michalik L, Wahli W. (2008). *PPARs* mediated lipid signalling in inflammation and cancer. *PPAR Res*. 2008; 2008: 134059. Published online 2008 December 21. doi: 10.1155/2008/134059
39. Berger J, Moller DE. The mechanism of action of *PPARs*. *Annu Rev Med*. 2002; 53: 409-35
40. Edwards I, O'Flaherty JT. Omega-3 Fatty Acids and *PPAR-γ* in Cancer. *PPAR Res* 2008; 2008: 358052.

41. Baranova A. PPAR ligands as potential modifiers of breast carcinoma outcomes. *PPAR Res* 2008; 2008: 230893.
42. Cejas P, Casado E, Belda-Iniesta C, De Castro J, Espinosa E, Redondo A, et al). Implications of oxidative stress and cell membrane lipid peroxidation in human cancer (Spain). *Cancer Causes Control*.2004;15:707-719
43. Cognault S, Jourdan ML, Germain E, Pitavy R, Morel E, Durand G, et al. Effect of an alpha linoleic acid –rich diet on rat mammary tumor growth depends on the dietary oxidative status. *Nutr cancer*.2000;36:33-41
44. Gago-Domínguez M, Castelao JE, Pike MC, Sevanian A, Haile RW. Role of lipid peroxidation in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.2005;14:2829-39
45. Maillard V, Bougnoux P, Ferrari P, Jourdan ML, Pinault M, Lavillonniere F et al V.(2002). N-3 y N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int J Cancer*.2002;98:78-83.
46. González MJ, Schemmel RA, Dugan Ljr, Gray JL, Welsch W. Dietary fish oil inhibits human breast cancer growth: a function of increased lipid peroxidation. *Lipids*.1993; 28: 827-32
47. Fay MP, Freedman LS, Clifford CK, Mldthune DN. Effects of different types and amounts of fat on the development of mammary tumors in rodents: a review. *Cancer Res*.1997;57:3979-88.
48. Rose DP, Connolly JM. Effects of dietary omega-3 fatty acids on human breast cancer growth and metastases in nude mice. *J Natl Cancer Inst*.1993;85:1743-47
49. Rose DP, Hatala MA, Connolly, JM, Rayburn J. Effects of diet containing different levels of linoleic acid on human breast cancer growth and lung metastasis in nude mice. *Cancer Res*.1993;53:4686-89.

50. Gago-Domínguez M, Yuan JM, Sun CL, Lee HP, Yu MC. Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study. *Br J cancer* 2003;89:1686-92

51. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009 Feb 17;119(6):902-7.

