

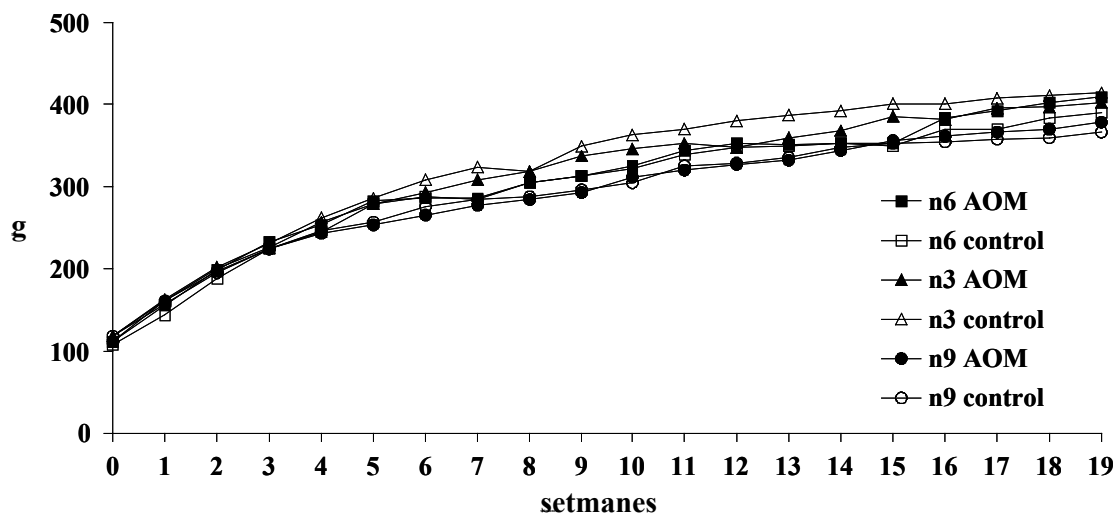
CAPÍTOL 8. RESULTATS.

8.1. ESTUDI METABÒLIC I EVOLUCIÓ PONDERAL.

Dels 108 animals que van iniciar l'estudi, un animal del grup dietètic n3 sotmès al tractament amb AOM va morir durant la setmana 15. La necròpsia d'aquest animal no mostrà cap tumor macroscòpic ni cap signe aparent de la seva mort.

L'evolució del pes dels animals al llarg de l'estudi es recull en la **figura 8.1**. A la taula que acompanya la gràfica (**taula 8.1**) es mostren el pes mitjà dels animals a l'inici, a la setmana 12 i al finalitzar l'estudi (setmana 19) per cada grup dietètic.

Figura 8.1: Evolució del pes dels animals en el transcurs de l'estudi



Taula 8.1.: Mitjana dels pesos dels animals a les 12 i a les 19 setmanes.

setmana	Grup n6		Grup n3		Grup n9	
	AOM	Control	AOM	Control	AOM	Control
0	111,2±6,7	112,3±7,2	108,7±4,9	109,8±5,2	111,6±4,7	109,8±3,4
12	352,2±19	347,6±48,8	347±23	372±23,6	329,3±47,3	334,9±24,7
19	410±28	391,2±57,8	402,3±22,6	411,2±29,2	381±51,4	369,2±26

Diferències no significatives.

Com pot observar-se al gràfic, l'evolució del pes dels animals segueix una corba semblant en tots els grups dietètics tant els tractats amb el carcinogen com en els controls. No es varen trobar diferències significatives en l'evolució del pes entre els tres grups dietètics d'animals tractats amb carcinogen ni al ser comparats amb els respectius controls. No obstant això, les rates control del grup n3 van enregistrar un major guany de pes, estadísticament significatiu, entre les setmanes 12 i 14 de l'estudi respecte als animals control dels grups n6 i n9 ($p=0,01$).

Els valors de la ingesta es mantingueren constants en el transcurs de l'estudi, tret de la primera setmana on s'observaren algunes variacions degudes probablement a l'adaptació dels animals a la dieta. Així doncs, la mitjana dels valors de la ingesta oscil·len entre 20 i 23 g al dia per animal, sense aparèixer diferències estadísticament significatives entre els animals tractats amb AOM i els tractats amb salí, ni entre els diferents grups dietètics. Aquest valors de la ingesta foren corroborats a l'estudi metabòlic efectuat durant la setmana 15.

8.2. FORMACIÓ DE FCA.

No es detectaren FCA als animals tractats amb salí. Per tant, tots els resultats que es donen fan referència als animals tractats amb el carcinogen. A la **figura 8.2** es mostren diverses formacions de FCA tenyides amb blau de metilè i observades mitjançant microscopia òptica a 40 augments. A la **figura 8.3.A** es mostra el número de FCA i el número de CA en una superfície colònica de 0,5 cm² (mitjana de les tres seccions obtingudes de cada colon) per grup dietètic a la setmana 12 de l'estudi. Addicionalment, a la **figura 8.3.B** es representa els FCA en funció del nombre de CA que el constitueixen i per grup dietètic.

La inducció de FCA, per l'efecte del carcinogen, en les rates alimentats amb les dietes que contenen oli de peix (n3) i oli d'oliva (n9) fou significativament menor

Figura 8.2: Focus de criptes aberrants (FCA) formats per una cripta aberrant (A) i per 5 criptes aberrants (B). L'observació fou feta a 40 augments amb la tinció de blau de metilè al 0,2%. Com pot apreciar-se a la imatge A, la cripta aberrant, com a contrapunt a les criptes normals que l'envolten, és més gran, té l'obertura luminal el·líptica i mostra un revestiment epitelial més gruixut que adquireix una coloració blava intensa. A la imatge B, l'agrupament de més d'una cripta en un FCA no està interromput per la presència de criptes normals intercalades i l'àrea ocupada pel focus es major a l'àrea que ocupa el mateix nombre de criptes normals.

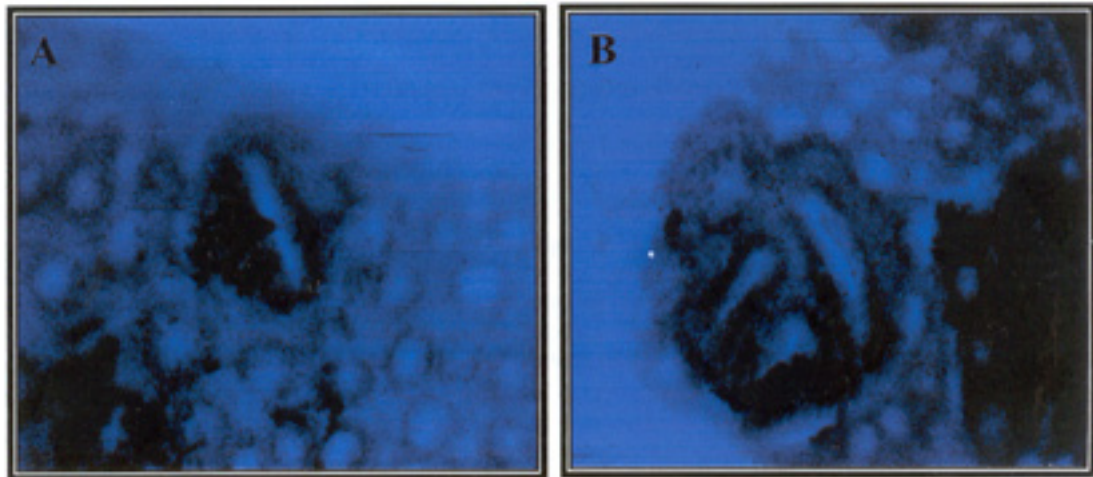
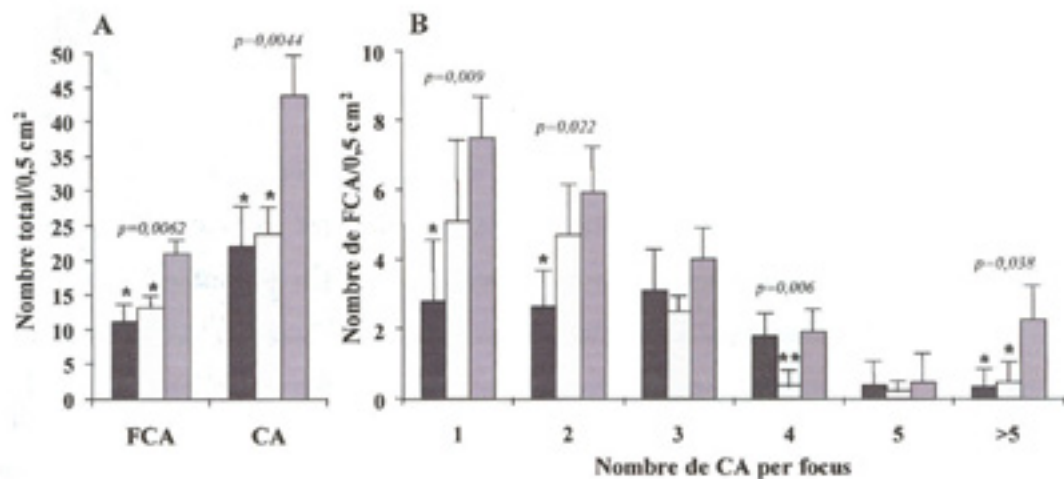


Figura 8.3: A) Comparació del nombre total de FCA i CA per rata i per grup dietètic (n=6 per grup). B) Comparació del nombre de FCA en funció de les CA que els integren i del grup dietètic. Els grups dietètics són representats: ■ n9, □ n3 i ▒ n6. Els resultats estan expressats com a mitjana ± error estàndard de la mitjana per 0,5 cm². *p<0,05 vs la dieta n6; **p<0,05 vs els grups n6 i n9.



que en les rates alimentades amb la dieta que conté oli de càmram (n6) ($p=0,0062$) (**figura 8.3.A**). Així mateix, el nombre mitjà de CA fou significativament menor en els grups dietètics n3 i n9 que amb la dieta n6 ($p=0,0044$) (**figura 8.3.A**).

El descens en el número de FCA que s'observà a la dieta n9 fou degut, principalment, a una disminució en els focus d'una o dues CA, mentre que a la dieta n3 la disminució més significativa es produí en els focus de quatre CA, tal i com es pot apreciar a la **figura 8.3.B**. D'altra banda, el nombre de FCA amb més de cinc CA fou significativament més elevat en el grup n6 que en els altres dietètics ($p=0,038$). En aquest sentit, mentre els límits de CA per focus en els grups dietètics n9 i n3 oscil·laven d'1 a 8, a la dieta n6 se'n comptabilitzaren focus fins a 23 CA.

8.3. ESTUDI DELS ACIDS GRASSOS DE LA MUCOSA.

La composició dels AG de la mucosa colònica dels diferents grups dietètics es mostren a les **taules 8.2, 8.3 i 8.4**. En aquestes taules es compara la composició percentual molar dels AG de la mucosa colònica entre els animals tractats amb vehicle i els tractats amb AOM a la setmana 12 i 19 de l'estudi als diferents grups dietètics.

La incorporació dels AG dietètics a la mucosa colònica fou similar entre les rates tractades amb salí i les tractades amb carcinogen. Com era d'esperar, les rates alimentades amb la dieta que contenia greix el qual prové de l'oli d'oliva (n9) mostraven un augment percentual en el contingut d'àcid oleic (C18:1n9) sobre els demés AG de la mucosa colònica, les alimentades amb la dieta n3 presentaven un augment en els AG de cadena llarga de la sèrie n3 (EPA -C20:5n3- i DHA -C22:6n3-), i les alimentades amb la dieta n6 revelaven un augment en el contingut d'àcid linoleic (C18:2n6) a la mucosa colònica.

Taula 8.2.: Perfil d'AG (% molar) a la mucosa colònica de rates alimentades amb la dieta n-9 a la setmana 12 i 19 de l'estudi.

	Setmana 12		Setmana 19	
	Control	AOM	Control	AOM
AG saturats	34,6±0,45	33,6±0,24	31,1±1,7	33,6±1,01
AGMI	46,9±1,92	46,6±0,83	56,6±5,7	52,1±2,9
C18:1n-9	35,1±1,62	36,03±0,78	45,7±5,7	41,4±3,1
AGPI n-3	1,22±0,20	1,28±0,14	0,59±0,15*	1,99±0,45
C18:3n-3	0,08±0,02	0,06±0,01	0,07±0,01	1,25±0,34*
C20:5n-3	0,15±0,80	0,16±0,02	0,09±0,03	0,11±0,03
C22:6n-3	0,80±0,09	0,98±0,11	0,41±0,10*	0,53±0,12*
AGPI n-6	17,2±1,88	18,5±0,74	11,7±3,8	12,2±2,2*
C18:2n-6	4,15±0,30	4,77±0,25	3,41±0,79	3,47±0,39**
C20:3n-6	1,68±0,27	1,65±0,09	0,80±0,36	0,79±0,19**
C20:4n-6	9,90±1,25	10,36±0,42	6,4±2,5	5,7±1,37**
AA/EPA	63,6±5,50	69,04±7,44	77,1±6,7	56,1±12,3
				0,25
				0,52
				0,39
				0,09
				0,055
				0,62
				0,45
				0,91
				0,94
				0,97
				0,66
				0,20

Els valors són representats com la mitjana±Error estàndard.

*p<0,05 vs control a la setmana 12.

**p<0,05 i **p<0,01 vs AOM a la setmana 12.

AGS, àcids grassos saturats; AGMI, àcids grassos monoinsaturats; AGPI, àcids grassos monoinsaturats; AA/EPA, proporció entre l'àcid araquidònic i l'àcid eicosapentaènic.

Taula 8.3.: Perfil d'AG (% molar) a la mucosa colònica de rates alimentades amb la dieta n-3 a la setmana 12 i 19 de l'estudi.

	Setmana 12			Setmana 19		
	Control	AOM	p	Control	AOM	p
AG saturats	38,3±1,27	36,9±1,21	0,48	31,9±1,93*	32,7±3,2	0,25
AGMI	35,9±3,10	37,8±1,43	0,60	31,8±1,04	32,2±1,84*	0,86
C18:1n-9	23,9±2,20	25,5±1,19	0,57	19,5±3,03	16,8±3,9*	0,58
AGPI n-3	10,8±2,20	9,8±1,07	0,67	15,4±1,07	13,6±1,6	0,36
C18:3n-3	0,12±0,02	0,13±0,01	0,95	0,88±0,73	1,64±0,92	0,53
C20:5n-3	5,76±1,27	5,46±0,74	0,84	8,3±0,95	5,4±0,61	0,024
C22:6n-3	3,48±0,76	2,88±0,30	0,48	4,17±0,26	3,9±0,26*	0,50
AGPI n-6	14,9±1,81	15,4±1,51	0,83	20,8±2,27	21,5±3,35	0,87
C18:2n-6	7,08±0,46	7,22±0,31	0,82	7,65±0,69	7,01±0,81	0,57
C20:3n-6	1,22±0,23	1,48±0,24	0,46	1,83±0,55	2,32±0,70	0,59
C20:4n-6	5,33±1,00	5,39±0,85	0,96	6,92±0,56	5,2±0,59	0,053
AA/EPA	1,00±0,10	0,97±0,06	0,78	0,86±0,07	0,96±0,06	0,63

Els valors són representats com la mitjana±Error estàndard.

*p<0,05 vs control a la setmana 12.

*p<0,05 vs AOM a la setmana 12.

AGS, àcids grassos saturats; AGMI, àcids grassos monoinsaturats; AGPI, àcids grassos insaturats; AA/EPA, proporció entre l'àcid araquidònic i l'àcid eicosapentaènic.

Taula 8.4: Perfil d'AG (% molar) a la mucosa colònica de rates alimentades amb la dieta n-6 a la setmana 12 i 19 de l'estudi.

	Setmana 12			Setmana 19		
	Control	AOM	p	Control	AOM	p
AG saturats	34,3±0,30	35,8±0,49	0,022	33,7±0,50	35,5±0,44	0,025
AGMI	23,9±0,22	22,8±0,62	0,12	25,8±1,07	24,3±0,74	0,52
C18:1n-9	16,9±0,21	15,8±0,46	0,06	19,8±0,87*	18,4±0,77*	0,42
AGPI n-3	0,63±0,03	0,62±0,04	0,93	0,81±0,07*	0,65±0,03	0,08
C18:3n-3	0,08±0,01	0,08±0,01	0,82	0,10±0,01	0,07±0,01	0,08
C20:5n-3	0,11±0,003	0,12±0,02	0,37	0,11±0,01	0,11±0,01	0,81
C22:6n-3	0,39±0,02	0,37±0,02	0,49	0,46±0,06	0,38±0,02	0,11
AGPI n-6	41,1±0,44	40,6±0,91	0,61	39,6±0,63	39,5±0,45	0,87
C18:2n-6	16,1±0,48	16,7±1,20	0,64	19,5±1,06*	18,02±1,25	0,20
C20:3n-6	2,42±0,15	2,84±0,15	0,08	1,70±0,20*	1,88±0,12**	0,42
C20:4n-6	19,9±0,56	18,4±0,26	0,051	15,8±1,00**	16,9±1,19	0,26
AA/EPA	189,2±8,8	161,6±23,2	0,26	146,4±11,4*	152,2±9,1	0,99

Els valors són representats com la mitjana±Error estàndard.

*p<0,05 i **p<0,01 vs control a la setmana 12.

*p<0,05 i **p<0,01 vs AOM a la setmana 12.

AGS, àcids grassos saturats; AGMI, àcids grassos monoinsaturats; AGPI, àcids grassos insaturats; AA/EPA, proporció entre l'àcid araquidònic i l'àcid eicosapentaènic.

A la setmana 12, s'observaren diferències estadísticament significatives de la proporció AA/EPA a la mucosa colònica entre els tres grups dietètics, tant en els animals control com en els tractats amb el carcinogen ($p < 0,0005$; n6 *vs* n9 i n3; n9 *vs* n3). D'altra banda, les rates alimentades amb la dieta n6 mostraren un augment estadísticament significatiu en la proporció molar d'AG saturats en els animals tractats amb carcinogen respecte als controls ($p = 0,022$). Malgrat això, en aquest període de temps i en els diferents grups dietètics, cap altra AG avaluat mostrà nivells significativament diferents entre els animals induïts amb AOM i els tractats amb vehicle.

A la setmana 19, les diferències en la proporció AA/EPA entre les diferents dietes va ser similar a l'observada a la setmana 12, tant als animals tractats com pels control ($p < 0,0005$; n6 *vs* n9 i n3; n9 *vs* n3). D'altra banda, s'observà una disminució significativa en la concentració d'EPA en les rates tractades amb AOM en comparació amb els controls en el grup dietètic n3 ($p = 0,024$). Mentre que, els AG saturats es mostraren augmentats en el grup n6 ($p = 0,025$; AOM *vs* control).

Els animals alimentats amb la dieta n9 mostraren un descens en la concentració dels AGPI de la família n6 a la setmana 19 en comparació a la setmana 12, aquest descens fou particularment evident en les rates tractades amb AOM. La concentració molar de l'AA a la mucosa colònica disminuï en aquest grup dietètic, arribant a valors similars als observats pels animals alimentats amb la dieta n3. De fet, aquest descens de l'AA fou estadísticament significatiu al comparar els grups dietètics n9 i n3 amb el grup n6 a les rates tractades amb AOM ($p = 0,003$). A més, les rates alimentades amb la dieta n9 mostren una disminució de l'DHA i un augment en l'àcid ω -linolènic, ambdós estadísticament significatius, a la setmana 19 en comparació a la setmana 12, tant pels animals tractats amb carcinogen com pels no tractats. D'altra banda, a les rates alimentades amb la dieta n3 s'observà un descens significatiu en la concentració d'àcid oleic i un augment de l'DHA a la setmana 19 respecte a la setmana 12, especialment en les rates tractades amb AOM. Addicionalment, les rates tractades amb AOM del grup dietètic n6

mostraren un lleuger però significatiu increment en la concentració d'àcid oleic i un descens en la concentració d'àcid dihomogamma-linoleic (C20:3n6) a la setmana 19 de l'estudi.

8.4. ESTUDI D'INDUCCIÓ DE TUMORS.

Els resultats del número total de tumors, incidència, multiplicitat, i diàmetre dels tumors s'indica en la **taula 8.5**. A les **figures 8.4, 8.5 i 8.6** es poden observar exemples de tumors macroscòpics i les seccions histològiques més característiques d'aquests tumors.

No es va trobar cap tumor en els 36 animals tractats amb salí. De la mateixa manera, a la setmana 12, cap dels animals tractats amb AOM presentà tumors. En canvi, a les 19 setmanes d'haver injectat la primera dosi d'AOM s'observaren un total de 48 tumors macroscòpics. Aquests tumors foren majoritàriament adenocarcinomes, tot i que es van descriure 6 adenomes tubulars que foren inclosos sota la denominació d'adenocarcinomes per l'elevat grau de displàsia que mostraren. En general, tots els adenocarcinomes trobats en aquest estudi responien a una morfologia intestinal típica amb diferents graus de diferenciació (**figures 8.5 i 8.6**), a excepció d'un adenocarcinoma en anell de segell rarament observat al còlon humà (**figura 8.6.F**).² No s'observà la presència de metàstasis que provinguessin de tumors primaris colònics a localitzacions com el peritoneu, fetge o nòduls limfàtics. Malgrat això, es detectà la presència d'un tumor a la submucosa colònica, d'una rata del grup n6, que podria constituir un adenocarcinoma secundari (**figura 8.5.C**). D'altra banda, es detectà un carcinoma ben diferenciat al duodè d'una rata del grup dietètic n9, i un carcinoma pancreàtic moderadament diferenciat a una rata del grup n6, ambdós d'afectació transmural.

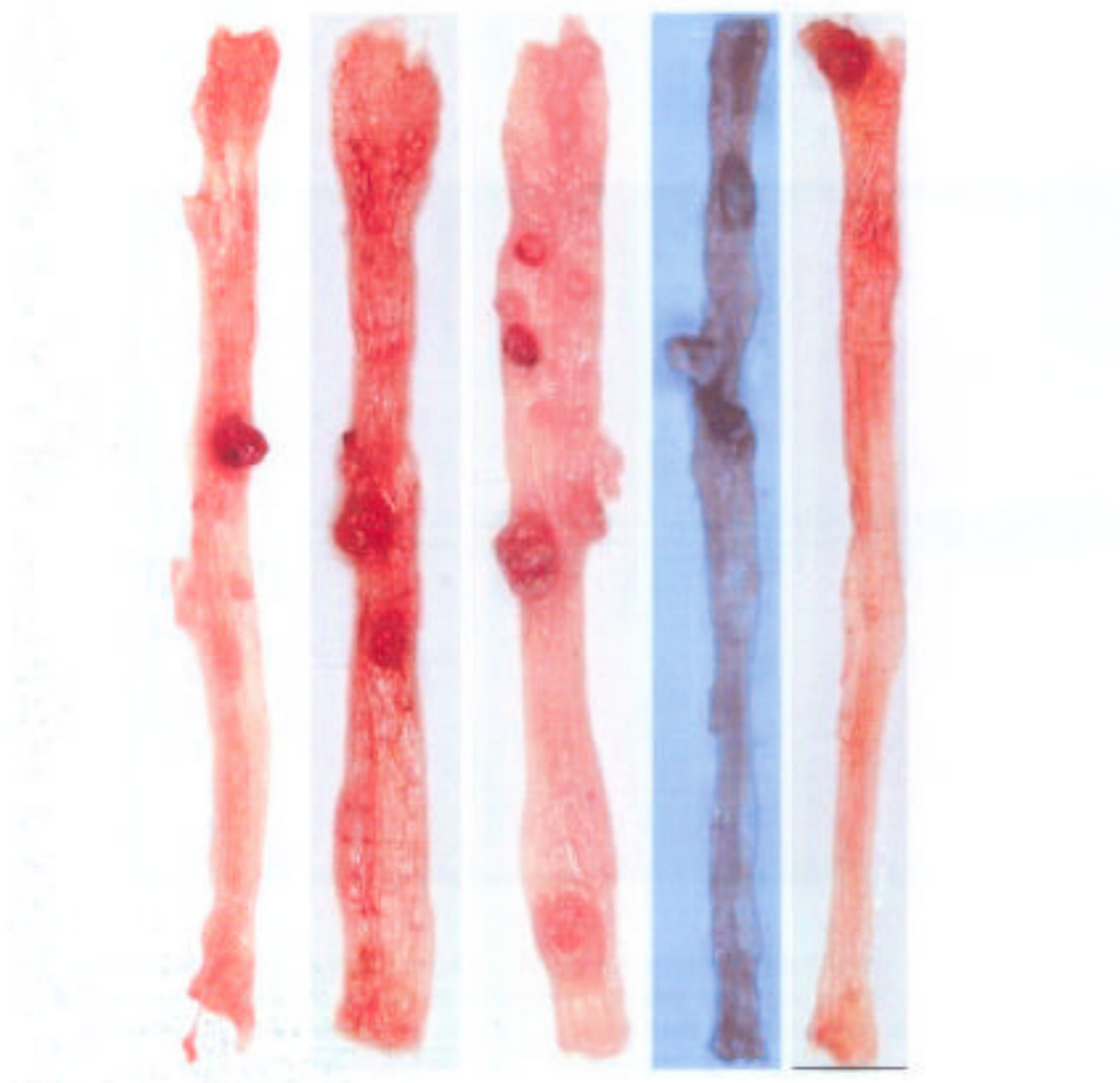


Figura 8.4: Selecció de tumors colònics obtinguts a la setmana 19 d'haver injectat la primera dosi d'AOM a les rates. Com pot apreciar-se la localització del tumors en els dos colons de l'esquerra és distal. Mentre que al colon central la localització alterna la meitat distal i la proximal. Els dos colons de la dreta la localització dels tumors és proximal. A més, també es pot apreciar que, a excepció dels colons dels extrems, els demás mostren més d'un tumor per colon.

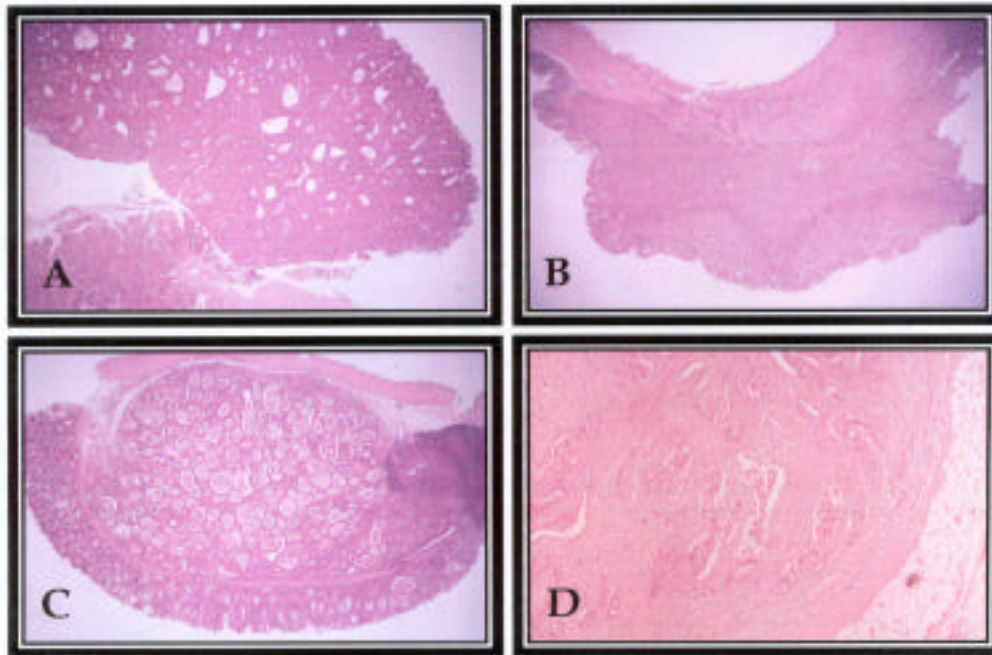


Figura 8.5: Tumors colònics tenyits amb Hematoxilina-Eosina (H&E) i observats a 40 augments per microscopia òptica. **A)** Formació polipoide epitelial amb una elevada distorsió arquitectònica. **B)** Adenoma pla amb hiperproliferació a la mucosa i elevada displàsia. **C)** Adenocarcinoma, possiblement secundari, localitzat a la submucosa. **D)** Adenocarcinoma infiltrant amb nius de cèl·lules que envaeixen el greix pericolònic.

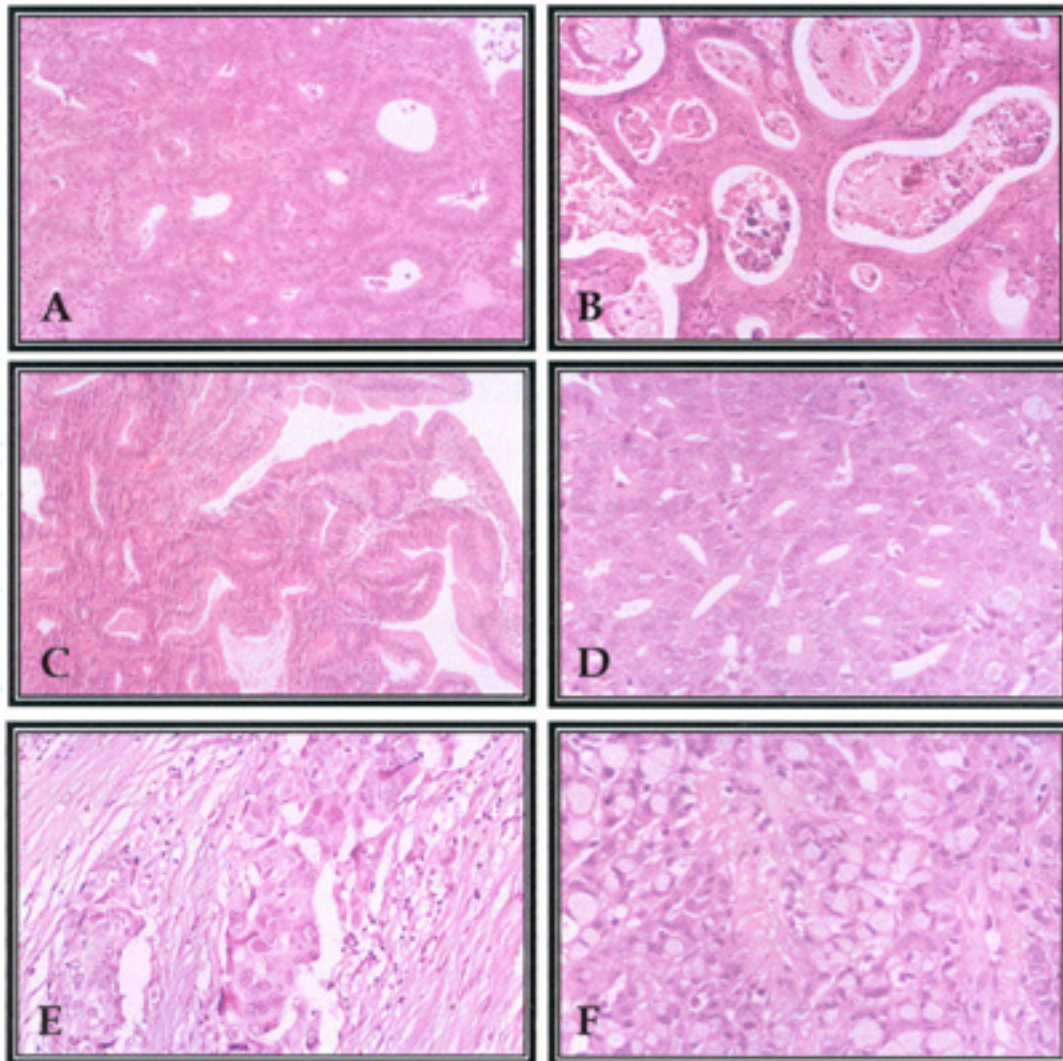


Figura 8.6: Seccions histològiques de tumors colònics amb varis graus de diferenciació (H&E). **A)** (x100) Adenocarcinoma ben diferenciat. **B)** (x400) Adenocarcinoma moderadament diferenciat amb moderada atípia nuclear i ocasionals nucleols. **C)** (x100) Adenocarcinoma amb llums secundàries i amb pseudoestratificació i atípia nuclear. **D)** (x400) Adenocarcinoma moderadament diferenciat amb irregularitats en la forma de les llums, atípia i pleomorfisme nuclear de grau mig (nucleols prominents). **E)** (x400) Adenocarcinoma pobrement diferenciat on han desaparegut les glàndules intestinals i amb un patró de creixement en forma de nius de cèl·lules; a més, s'observa una marcada atípia i pleomorfisme nuclear. **F)** (x400) Adenocarcinoma amb les característiques d'E però amb cèl·lules en anell de segell (citoplasma microvacuolat que desplaça el nucli cap a la perifèria).

Taula 8.5.: Efecte de la dieta sobre el número, incidència, multiplicitat i mida dels tumors colònics obtinguts a la setmana 19 després de l'administració de la primera dosi de carcinogen. Els valors s'expressen com la mitjana±error estàndard.

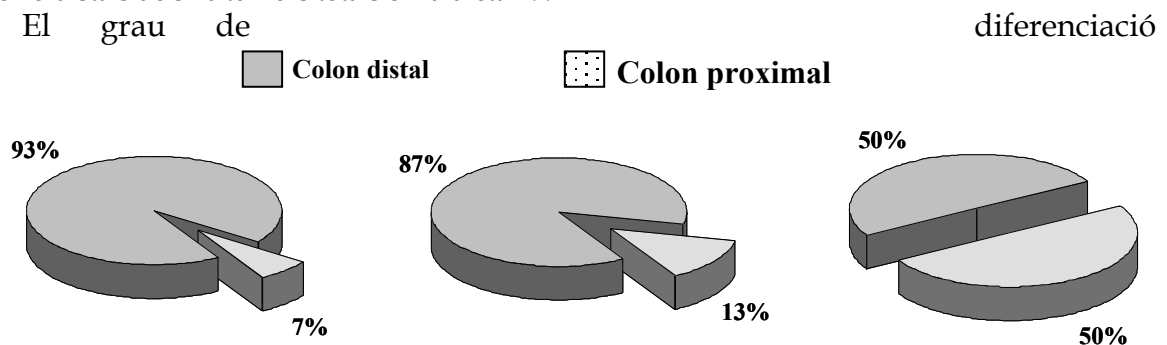
Dietes	n9	n3	n6	P
Número de tumors	10	8	30	--
Incidència (rates amb tumors/total rates)	7/12 (58,3%)	5/11 (45,5%)	10/12 (83,3%)	0,15
Multiplicitat (núm. de tumors per rata)	0,8±0,2*	0,7±0,3*	2,5±0,8	0,03
Diàmetre dels tumors (cm).	0,53±0,09	0,48±0,08	0,65±0,06	0,29

*p<0,05 vs dieta n6.

Com pot veure's a la **taula 8.5**, tant la incidència com la multiplicitat dels tumors fou menor en els grups n9 i n3 que en el grup n6, malgrat que tan sols la multiplicitat va aconseguir significació estadística.

Pel que fa a la localització dels tumors (**figura 8.7**), els animals alimentats amb les dietes n3 i n6 mostraren un predomini en l'aparició de tumors a la meitat distal colònica; concretament, 7 dels 8 i 28 dels 30 tumors, respectivament; mentre que, en els animals alimentats amb la dieta n9, la localització dels 10 tumors observats es repartí a parts iguals entre el còlon proximal i el distal (p=0,006; n9 vs n6).

Figura 8.7.: Comparació en la localització colònica dels tumors entre els tres grups dietètics. La comparació esta feta de forma percentual entre el colon proximal i el distal, i correspon als 28 tumors distals sobre un total de 30 de la dieta n6, 7 tumors distals dels 8 comptabilitzats en la dieta n3 i 5 distals dels 10 tumors totals en la dieta n9.



dels tumors revelà que els tumors dels grups dietètics n9 i n3 tendien a ser més ben diferenciats que els del grup dietètic n6. Concretament, mentre el principal nombre de tumors avaluats en els grups dietètics n9 i n3 eren ben o moderadament diferenciats (100% i 75%, respectivament), en el grup dietètic n6 el

60% dels adenocarcinomes foren considerats pobrament diferenciats ($p=0,01$; $n9$ vs $n6$) (**taula 8.6**). La pèrdua de diferenciació en els tumors pot apreciar-se a les **figures 8.6** on els adenocarcinomes pobrament diferenciats han perdut completament l'arquitectura glandular adquirint un aspecte sòlid amb fenòmens de pseudoestratificació i atípia nuclear acompanyats de l'aparició de nucleols prominents.

Taula 8.6. Grau de diferenciació histològica dels tumors colònics observats a la setmana 19 després de la primera dosi d'AOM.

<i>Diferenciació histològica</i>	Dieta n9 (10 adenocarcinomes)	Dieta n3 (8 adenocarcinomes)	Dieta n6 (30 adenocarcinomes)
Ben diferenciati	3 (30)	2 (25)	6 (20)
Moderadament diferenciati	7 (70)	4 (50)	6 (20)
Pobrament diferenciati	0	2 (25)	18 (60)*

Entre parèntesi es representen els valors de forma percentual per cada grup dietètic.

* $p=0,01$ $n6$ vs $n9$

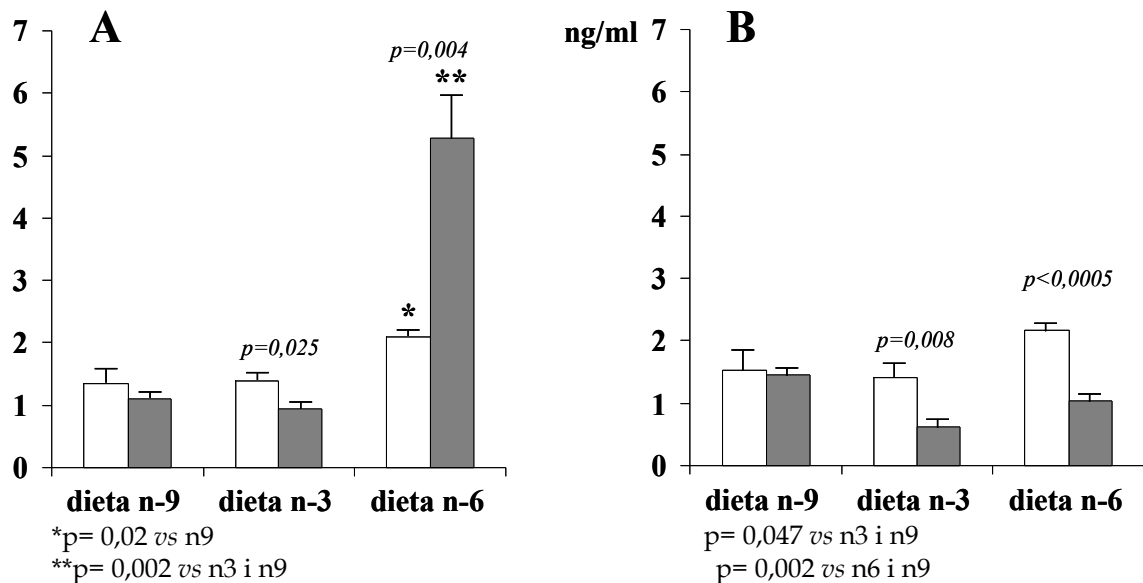
8.5. PRODUCCIÓ INTRACOLÒNICA D'EICOSANOIDES.

8.5.1. Determinació de PGE₂ i PGE₃ a la setmana 12 de l'estudi.

Les **figures 8.8.A** i **8.8.B** mostren, respectivament, les concentracions intracolòniques de PGE₂ i de PGE₃ obtingudes després d'una hora de diàlisi intracolònica a la setmana 12 de l'estudi. Les rates tractades amb AOM del grup $n6$ mostraren un major alliberament intracolònic de PGE₂ respecte als demés grups dietètics ($p=0,002$; $5,3\pm 0,8$ ng/ml pel grup $n6$ vs $0,9\pm 0,1$ i $1,1\pm 0,1$ ng/ml dels grups $n3$ i $n9$; respectivament) i respecte al seu grup control ($p=0,004$; control vs AOM). Les rates del grup $n3$ tractades amb carcinogen mostraren un lleuger, però significatiu, descens en els nivells de PGE₂ en comparació a les rates tractades amb vehicle ($p=0,025$); mentre que a les rates del grup $n9$ no s'observaren canvis en la concentració intracolònica d'aquesta prostaglandina entre les rates tractades amb AOM i les control. D'altra banda, les rates control del grup $n9$ mostraren un descens significatiu en els nivells intracolònics de PGE₂ en comparació amb les

rates control alimentades amb n6 ($p=0,02$; $1,3\pm 0,2$ ng/ml de la dieta n9 vs $2,1\pm 0,1$ de la dieta n6).

Figura 8.8.: Efecte del tipus de greix dietètic sobre la producció intracolònica de PGE₂ (A) i PGE₃ (B) a les 12 setmanes d'haver injectat la primera dosi de carcinogen o vehicle. Els resultats s'expressen com la mitjana \pm error estàndard. Les barres fosques representen als animals tractats amb AOM i les barres clares als animals tractats amb vehicle.

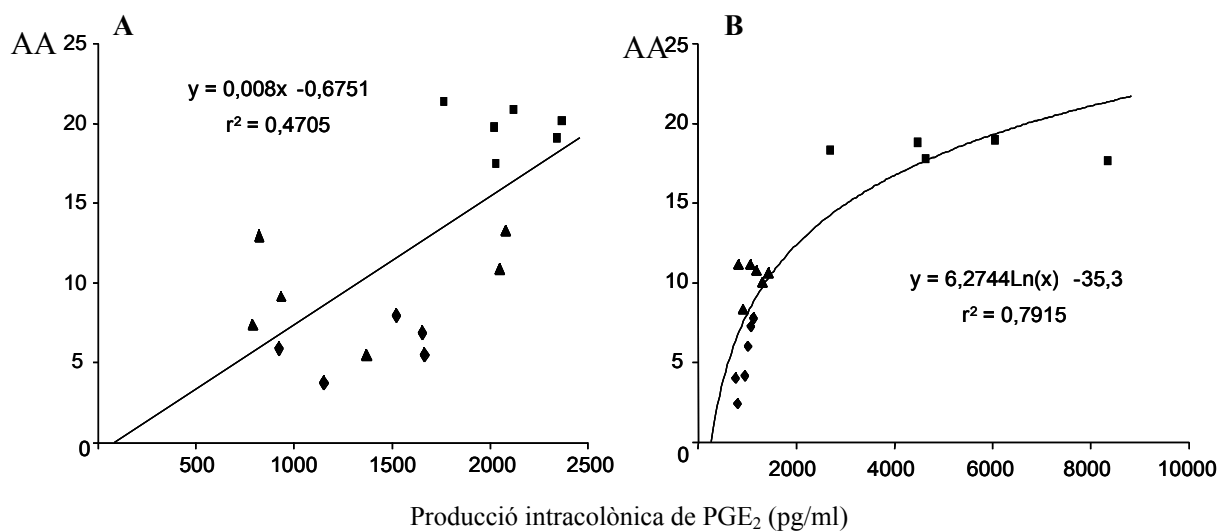


Pel que fa a la PGE₃, la concentració intracolònica en els grups dietètics n3 i n6 es mostrà clarament minvada a les rates tractades amb AOM respecte a les tractades amb salí ($p=0,008$ i $p<0,0005$; respectivament). Addicionalment, els nivells intracolònics de PGE₃ en les rates sotmeses al carcinogen van ser significativament menors en el grup n3 en comparació amb els grups n6 i n9 ($p=0,002$; $0,6\pm 0,1$ vs $1,0\pm 0,1$ i $1,5\pm 0,1$; respectivament). En relació a les rates tractades amb vehicle, tant en el grup n9 com en el grup n3 els nivells intracolònics de PGE₃ van ser lleugerament menors que els observats en el grup n6 ($p=0,047$; $1,5\pm 0,3$ i $1,4\pm 0,2$ vs $2,2\pm 0,1$; respectivament).

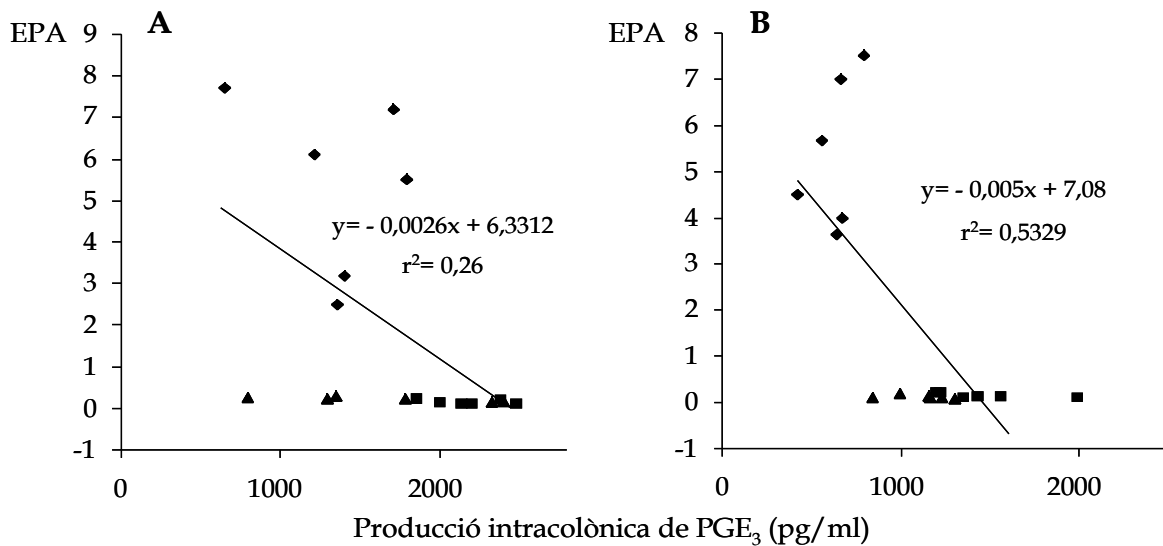
La relació PGE₂/PGE₃ es mostrà clarament minvada en els grups n9 i n3 respecte al grup n6 en els animals tractats amb carcinogen ($p<0,0005$; $5,17\pm 0,80$ del grup n6 vs $1,59\pm 0,09$ i $0,78\pm 0,08$ dels grups n9 i n3, respectivament).

D'altra banda, s'observà una correlació significativa entre la concentració d'AA a la mucosa colònica i la producció intracolònica de PGE₂ tant a les rates tractades amb vehicle ($r=0,686$; $p=0,002$) com a les tractades amb carcinogen ($r=0,889$; $p<0,0005$) (**figures 8.9.A i 8.9.B**). Concretament, en el primer cas, la correlació fou lineal; mentre que les rates tractades amb AOM la correlació fou logarítmica, degut principalment al marcat increment en la concentració de PGE₂ en les rates alimentades amb la dieta n6. A més, s'observaren correlacions linears estadísticament significatives entre la concentració colònica d'EPA i la producció de PGE₃ tant per rates tractades amb vehicle ($r=-0,5$; $p=0,033$) com per les tractades amb AOM ($r=-0,73$; $p=0,001$) (**figures 8.10.A i 8.10.B**). En aquest cas, les correlacions foren linears però negatives.

Figura 8.9.: Correlacions significatives entre la concentració percentual d'AA a la mucosa colònica i la producció intracolònica de PGE₂ tant a les rates tractades amb vehicle (A) com a les tractades amb carcinogen (B). El grup n6 es representa: \blacktriangle , l'n9: \blacklozenge i l'n3: \blacksquare .



Figures 8.10.: Correlacions significatives entre la concentració percentual d'EPA a la mucosa colònica i la producció intracolònica de PGE₃: **A)** rates tractades amb vehicle; **B)** rates tractades amb carcinogen. El grup n6 es representa: , l'n9: i l'n3: .

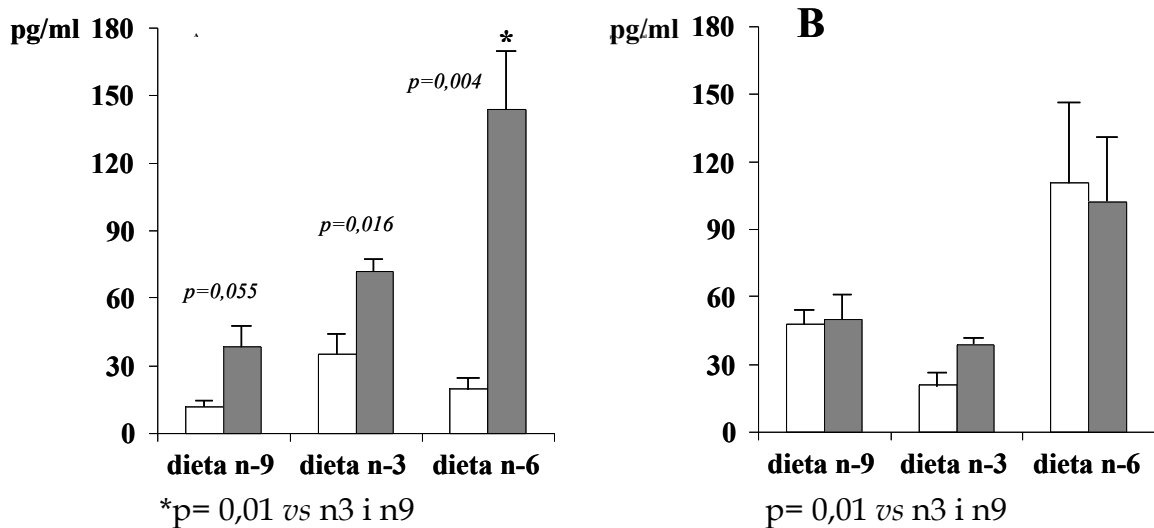


8.5.2. Determinació de LTB₄ i LTB₅ a la setmana 12 de l'estudi.

A la **figura 8.11.A** s'observa com les rates tractades amb AOM dels grups n6 i n3 presenten un marcat augment de la concentració intracolònica de LTB₄ en comparació als animals tractats amb salí ($p = 0,004$ i $p = 0,016$); aquest mateix efecte, en menor grau, també s'observa al grup dietètic n9. Addicionalment, els nivells intracolònics de LTB₄ en les rates tractades amb AOM del grup dietètic n6 foren significativament més elevats que els dels altres grups dietètics ($p = 0,01$; n6 *vs* n3 i n9).

Contràriament a l'observat en la producció intracolònica de LTB₄, els nivells de LTB₅ no foren alterats per l'administració del carcinogen (**figura 8.11.B**). D'altra banda, els nivells intracolònics de LTB₅ foren més alts amb la dieta n6, però tan sols a les rates tractades amb AOM s'aconseguí significació estadística respecte als altres grups dietètics. La relació LTB₄/LTB₅ no va ser significativament diferent entre els grups dietètics ($p = 0,13$; $1,42 \pm 0,18$, $2,04 \pm 0,32$, $1,57 \pm 0,95$ en els grups n6, n3 i n9 respectivament).

Figura 8.11.: Efecte del tipus de greix dietètic sobre la producció intracolònica de LTB₄ (A) i LTB₅ (B) a les 12 setmanes de l'estudi. Els resultats s'expressen com a mitjana±error estàndard. Les barres fosques representen les rates tractades amb AOM i les clares les tractades amb vehicle.



Finalment, tal i com s'expressa a la **figura 8.12.A**, la correlació entre la concentració d'AA de la mucosa i la producció intracolònica de LTB₄ mostrarà una associació estadísticament significativa pel que fa a les rates tractades amb carcinogen ($r=0,51$; $p=0,036$). D'altra banda, la correlació entre l'EPA i la producció de LTB₅ fou significativa en el cas de les rates control ($r = -0,58$; $p = 0,01$) (**figura 8.12.B**). Les correlacions observades en ambdós casos foren linears.

Figura 8.12.: (A) Correlació entre la concentració a la mucosa colònica d'AA i la producció intracolònica de LTB₄ a les rates tractades amb AOM. (B) Correlació entre la concentració a la mucosa colònica d'EPA i la producció intracolònica de LTB₅ a les rates tractades amb vehicle. n6: , n9: i n3: .

