

Efecto de los polifenoles dietarios en la prevención contra el cáncer

María Elena Maldonado Celis

Bióloga, aspirante al título de Doctor en Ciencias de la Universidad Luis Pasteur (Francia)

Profesora Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia

Laboratorio de Prevención Nutricional del Cáncer, IRCAD, Universidad Louis Pasteur, Estrasburgo (Francia).

mariaele@quimbaya.udea.edu.co

INTRODUCCIÓN

Estudios epidemiológicos han demostrado que la ingesta alta en frutas y vegetales, así como de granos completos, está fuertemente asociada con riesgo reducido en el desarrollo de cáncer (1,2). Estos contienen cantidades significativas de fitoquímicos bioactivos que reducen los riesgos del desarrollo de cáncer (3,4). Carcinogénesis es un proceso de multietapas con acumulación de alteraciones genéticas, son blanco para prevenir, retardar o revertir el proceso; en este aspecto, la inducción de apoptosis es considerada uno de los blancos más importantes en una aproximación preventiva (5-7). Doll y Peto (8) reportaron que 10 a 70% (promedio 35%) de la mortalidad del cáncer es atribuible a la dieta. Aunque el porcentaje exacto es incierto, evidencias de estudios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio asocian el riesgo de cáncer a los factores nutricionales. Estudios basados en poblaciones de caso-controles y cohortes indican que las personas que consumen cinco porciones de frutas y vegetales al día, tienen la mitad del riesgo de desarrollar cáncer, con respecto a aquellos que consumen menos de dos porciones. En los Estados Unidos, estas observaciones llevaron a las campañas "Cinco al día" (*Five a day*) y *Disfruta el espectro* (*Savor the Spectrum*) (2, 5, 9). El

objetivo de esta revisión es proveer evidencias con base molecular del potencial protector de polifenoles de origen dietario.

POLIFENOLES

Los compuestos polifenólicos constituyen uno de los grupos más abundante en el reino vegetal. Están divididos en diez clases basadas en su estructura química, y más de 8.000 compuestos han sido descritos (10,11). Los polifenoles de origen vegetal más abundantes son los flavonoides y los ácidos fenólicos que comprenden el 60% y 30%, respectivamente de los polifenoles dietarios (3). Los polifenoles en general, son absorbidos y metabolizados, y debido a su significancia nutricional y actividades biológicas, es importante saber cuál es su biodisponibilidad después de su ingesta (4,12). Aunque el metabolismo de los polifenoles no ha sido bien caracterizado, los estudios han mostrado que hay una gran variabilidad entre los individuos, lo cual puede ser debido a las diferencias en la flora intestinal (4,11). Las formas desglicolisadas pueden ser absorbidas en el intestino delgado. Sin embargo, en alimentos, la mayoría de los compuestos fenólicos están presentes como ésteres, glucósidos o polímeros, los cuales pueden ser absorbidos en

estas formas; o hidrolizados por enzimas intestinales o de la microflora del colon; consecuentemente, los productos desglucosilados o hidrolizados pueden ser absorbidos. Durante la absorción, los flavonoides presentan un extenso metabolismo en el intestino delgado y posteriormente en el hígado, y otros órganos; los compuestos fenólicos son conjugados por metilación, sulfatación, y glucuronidación, o una combinación para disminuir su hidrofobicidad y facilitar su excreción urinaria y biliar.

EFFECTOS ANTICARCINOGENICOS DE LOS POLIFENOLES: DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Muchos estudios en diferentes líneas celulares, modelos animales y ensayos epidemiológicos han mostrado el potencial de los polifenoles dietarios como agentes anticarcinogénicos (3, 5, 13). Estos compuestos polifenólicos pueden inhibir eventos moleculares en la iniciación, promoción y progresión del cáncer; ellos pueden incrementar la expresión de componentes proapoptóticos en las células que inician la proliferación y prevenir o retardar el desarrollo del tumor (14). Aunque la inducción de la apoptosis parece ser más específica para las células cancerosas, debería mencionarse que ciertos estudios humanos no han mostrado efectos benéficos. En un estudio de cohorte en Holanda (15) y otro en Australia (16) se encontró que el consumo de té negro no afectó el riesgo para cáncer colorectal, estómago, pulmón y de seno. Similarmente, otros reportes no encontraron asociación positiva entre la ingesta de flavonoides y el riesgo reducido para diferentes tipos de cánceres (17-19). Por el contrario, un riesgo disminuido para diferentes tipos de cánceres se reportó después del consumo de ciertos alimentos o bebidas ricos en estos compuestos (20-23). Una serie de estudios de casos-control en Italia basados en la dieta Mediterránea, mostraron reducción de cáncer en tracto digestivo (24). Además, la alta ingesta dietaria de licopeno ha sido asociada con un riesgo disminuido en el cáncer de próstata (25). Otro ejemplo, en un reciente meta-análisis de la epidemiología asiática, se encontró que la alta ingesta de soya estaba asociada con un tercio en la reducción en el riesgo de cáncer de seno en mujeres pre- y postmenopáusicas. En contraste, un estudio prospectivo reciente en occidente falló en

demostrar efectos protectores de la soya. Además se ha evidenciado que en mujeres que la exposición a isoflavonas de la soya combinado con terapia hormonal incrementa la densidad tisular en glándulas mamarias. La evidencia sugiere un temprano efecto protector en la infancia, pero los efectos estrogénicos de las isoflavonas de la soya han llevado a proponer que están contraindicados para pacientes con cáncer de seno y/o mujeres con alto riesgo para desarrollar esta enfermedad (26).

Mecanismos de prevención

La iniciación del cáncer es un proceso rápido e irreversible que involucra una cadena de eventos extracelulares e intracelulares como la captación de agentes carcinogénicos, su distribución y transporte a órganos y tejidos donde la activación y detoxificación, y el daño genotóxico pueden ocurrir. La promoción del tumor es relativamente lenta y reversible, las células preneoplásicas proliferan y se acumulan. La progresión, es la etapa final y comprende el crecimiento de un tumor con potencial invasivo y metastático (5). Los agentes quimiopreventivos comprenden dos categorías principales, agentes bloqueadores y agentes supresores. Los primeros previenen a los carcinógenos de alcanzar los sitios blancos. Los agentes supresores inhiben la transformación maligna de células iniciadas, en la etapa de promoción y progresión (27). Los eventos celulares y moleculares afectados por estos fitoquímicos incluyen la activación/detoxificación del metabolismo xenobiótico, la reparación del ADN, el ciclo celular, la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis; la expresión y activación funcional de oncogenes; la angiogénesis y metástasis (3, 5).

Blancos de la prevención: moléculas de señalización apoptótica

Especificidad y efectos inhibitorios dosis-dependientes: los polifenoles han sido evaluados en células normales y en células cancerosas en cultivo, y los estudios han mostrado que estos compuestos naturales ejercen efectos apoptóticos en una manera selectiva. La epigallocatequina (EGCG), indujo un pronunciado y específico efecto inhibitorio en el cre-

cimiento de las células cancerosas, pero no en sus contrapartes normales (28). En este aspecto, EGCG ha sido reportada por inducir apoptosis de diferentes tipos de cáncer, tales como leucemia y cáncer de próstata, gástrico, colon, de pulmón, pre-adipocitos y fibroblastos (28). Similarmente, la quercetina (29) y procyanidinas de manzana (30) ejercen efecto inhibitorio dosis dependiente en la proliferación celular.

Inducción de apoptosis: la muerte celular programada es caracterizada por cambios morfológicos y bioquímicos celulares (por ejemplo, fragmentación del ADN). El flavanol EGCG indujo apoptosis a altas dosis (20-500 $\mu\text{mol/L}$) en numerosas células cancerosas humanas (mama, pulmón, gástrico, colon próstata, melanoma y leucemia) (28, 31).

Estudios recientes han mostrado también que la quercetina, genisteína, curcumina, resveratrol y procyanidinas pueden inducir muerte celular por mecanismos apoptóticos en numerosos tipos celulares de cáncer como leucemia, cáncer de seno, de ovario, de pulmón, de colon, cáncer oral y hemático evidenciado por la expresión de receptores de muerte celular TRAIL-DR4/ -DR5, activación de caspasas-8, -3 y -9, disminución del potencial de membrana mitocondrial, liberación de citocromo c, activación de la proteína AIF, liberación de endonucleasas, activación de las proteínas pro-apoptóticas Bid y Bax, y fragmentación del ADN nuclear (3, 5, 30-35).

Ensayos clínicos: en pacientes con cáncer de próstata se ha realizado un estudio clínico prospectivo en fase II para evaluar la eficacia del licopeno solo o combinado con isoflavonas de soya. A los individuos se les dio un extracto de tomate en cápsula conteniendo 15 mg licopeno o combinado con isoflavona de soya 40 mg, dos veces al día oralmente por 6 meses. Los datos sugieren que el licopeno y la soya pueden retardar el

progreso del cáncer de próstata hormona-refractario y hormona-sensible. Sin embargo, un efecto aditivo de los dos compuestos no se observó (25). Estudios en humanos de prevención de cáncer de colon se realizan con frambuesas en polvo o deshidratadas en fase clínica I, éstas fueron administradas oralmente o mediante supositorios, llevaron a reducir la proliferación celular y la angiogénesis, indujo la apoptosis en el tejido tumoral. En pacientes con poliposis adenomatosa familiar (FAP) la administración de las frambuesas en la forma de supositorios, con o sin ingesta oral de frambuesas resultó en una tasa del 50% de regresión de pólipos rectales en 9 meses (36, 37).

Curcumina también se emplea actualmente en el tratamiento del cáncer colorectal, mediante ensayos clínicos en Fase I y II, en los cuales se observa efecto de inhibición en el crecimiento de este tipo de cáncer. Más aun, la combinación de curcumina con la terapia FOLFOX (5-Fluorouracilo y oxaliplatina) es una estrategia terapéutica más efectiva en la destrucción de las células tumorales del cáncer de colon (32).

CONCLUSIONES

Estudios epidemiológicos han mostrado que el consumo regular de frutas y vegetales está fuertemente asociado con riesgo reducido en el desarrollo de cáncer; y con ayuda de la ciencia básica se confirman los hallazgos epidemiológicos asociando el alimento o producto alimentario con la prevención del cáncer. Numerosos agentes de origen dietario y combinaciones con estos están siendo evaluados clínicamente como agentes quimiopreventivos para los cánceres más frecuentes como el de seno, próstata, colon y pulmón. La actividad de estos polifenoles en diferentes tipos de cáncer ha llevado a que actualmente se empleen en ensayos clínicos como agentes quimiopreventivos.

REFERENCIAS

1. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:525-33.
2. Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr.* 2004;134:3479S-85S.
3. Ramos S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: dietary polyphenols and signalling pathways. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52:507-26.
4. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:727-47.
5. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:768-80.
6. Meier P, Finch A, Evan G. Apoptosis in development. *Nature.* 2000;407:796-801.
7. Vermeulen K, Van Bockstaele DR, Berneman ZN. Apoptosis: mechanisms and relevance in cancer. *Ann Hematol.* 2005;84:627-39.
8. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst.* 1981; 66: 1191-1308.
9. General cancer prevention information. Bethesda: National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/prevention-genetics-causes/prevention>. Fecha de acceso: 1 de junio 2008.
10. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. *Nutr Rev.* 1998;56:317-33.
11. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Rémésy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr.* 2005;81: 230S-42S.
12. Scalbert A, Morand C, Manach C, Rémésy C. Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. *Biomed Pharmacother.* 2002;56:276-82.
13. Van Breda SG, De Kok TM, Van Delft JH. Mechanisms of colorectal and lung cancer prevention by vegetables: a genomic approach. *J Nutr Biochem.* 2008;19:139-57.
14. Ramos S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: dietary polyphenols and signalling pathways. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52: 507-26.
15. Goldbohm RA, Hertog MG, Brants HA, van Poppel G, van den Brandt PA. Consumption of black tea and cancer risk: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:93-100.
16. Green C, Heyworth J, Mehdi S. Low levels of tea consumption not associated with colorectal cancer. In: Proceedings and abstract book first International Congress on Nutrition and Cancer. Antalya, Turquía: Firat University. Veterinary Faculty; 2008.
17. Garcia R, Gonzalez CA, Agudo A, Riboli E. High intake of specific carotenoids and flavonoids does not reduce the risk of bladder cancer. *Nutr Cancer.* 1999;35:212-14.
18. Arts IC, Hollman PC, Bueno De Mesquita HB, Feskens EJ, Kromhout D. Dietary catechins and epithelial cancer incidence: the Zutphen elderly study. *Int J Cancer.* 2001 15;92:298-302.
19. Garcia-Closas R, Agudo A, González CA, Riboli E. Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of lung cancer in women in Barcelona. *Nutr Cancer.* 1998;32:154-58.
20. Arts IC, Jacobs DR Jr, Folsom AR. Dietary catechins and cancer incidence: the Iowa Women's Health Study. *IARC Sci Publ.* 2002;156:353-55.
21. Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:560-68.
22. Le Marchand L, Murphy SP, Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN. Intake of flavonoids and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:154-60.
23. Su LJ, Arab L. Tea consumption and the reduced risk of colon cancer: results from a national prospective cohort study. *Public Health Nutr.* 2002;5:419-25.

24. La Vecchia C, Bosetti C. Diet and cancer risk in Mediterranean countries: open issues. *Public Health Nutr.* 2006;9:1077-82.
25. Kucuk O. Lycopene and soy in the treatment of prostate cancer. In: *Proceedings and Abstract Book First International Congress on Nutrition and Cancer.* Antalya, Turquía: Firat University. Veterinary Faculty; 2008.
26. Messina M, McCaskill-Stevens W, Lampe JW. Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary, and workshop proceedings. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1275-84.
27. Wattenberg LW. Chemoprevention of cancer. *Cancer Res.* 1985; 5:1-8.
28. Yang C, Landau J. Effects of tea consumption on nutrition and health. *J Nutr.* 2000;130:2409-12.
29. Mertens-Talcott SU, Talcott ST, Percival SS. Low concentrations of quercetin and ellagic acid synergistically influence proliferation, cytotoxicity and apoptosis in MOLT-4 Human Leukemia Cells. *Nutr Cancer.* 2003;133:2669-74.
30. Gossé F, Guyot S, Roussi S, Lobstein AL, Fischer B, Seiler N, et al. Chemopreventive properties of apple procyanidins on human colon cancer-derived metastatic SW620 cells and in a rat model of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2005;26:1291-95.
31. Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol.* 2006;71:1397-1421.
32. Johnson JJ, Mukhtar H. Curcumin for chemoprevention of colon cancer. *Cancer Lett.* 2007;255:170-81.
33. Maldonado-Celis ME, Roussi S, Foltzer-Jourdainne C, Gossé F, Lobstein A, Habold C, et al. Modulation by polyamines of apoptotic pathways triggered by procyanidins in human metastatic SW620 cells. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65:1425-34.
34. Stoner GD, Wang LS, Zikri N, Chen T, Hecht SS, Huang C, et al. Cancer prevention with freeze-dried berries and berry components. *Semin Cancer Biol.* 2007;17:403-10.
35. Maldonado-Celis ME, Foltzer-Jourdainne C, Gossé F, Chaabi M, Lobstein A, Raul F. Different apoptotic pathways triggered by apple procyanidins in human colon adenoma and derived metastatic cells. In: *Proceedings and Abstract Book First International Congress on Nutrition and Cancer.* Antalya, Turquía: Firat University. Veterinary Faculty; 2008.
36. Stoner GD, Sardo C, Apseoff G, Mullet D, Wargo W, Pound V, et al. Pharmacokinetics of anthocyanins and ellagic acid in healthy volunteers fed freeze-dried black raspberries daily for 7 days. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1153-64.
37. Stoner GD, Wang L-S, Sardo C, Hasson H, Burke C. Preventive effects of raspberries on colon cancer in rodents and in humans. In: *Proceedings and Abstract Book First International Congress on Nutrition and Cancer.* Antalya, Turquía: Firat University. Veterinary Faculty; 2008.