



Facultad de  
Ciencias de la Salud  
y del Deporte - Huesca  
**Universidad Zaragoza**

**Universidad Zaragoza**

Grado en Nutrición Humana y Dietética

Trabajo de Fin de Grado

**Efecto de los fitoquímicos en la prevención y el manejo del  
cáncer de colon: Revisión bibliográfica.**

**Effect of phytochemicals in the prevention and management of  
colon cancer: Bibliographic review.**

Autor

Alexandru Costin Hangiu

Directoras

Dña. Rocío Mateo Gallego (Área de conocimiento: Enfermería)

Dña. Carmen Rodrigo Carbó (Área de conocimiento: Instituto de  
Investigación Sanitaria Aragón)

Junio 2024

## **RESUMEN**

El cáncer de colon (CC) es el tercer cáncer más diagnosticado en todo el mundo y uno de los que más muertes provoca a nivel mundial. La etiopatogenia del CC consiste en un crecimiento de pólipos en el revestimiento interno del colon o del recto, los cuales pueden convertirse en cancerosos con el paso de muchos años. Algunos de los factores de riesgo que aumentan el riesgo de CC son el sobrepeso u obesidad, inactividad física, estreñimiento, diabetes... entre muchos otros. En cuanto a la prevención y manejo del CC, se recomienda llevar una dieta rica en fibra, pescado y aves, leche y lácteos... así como llevar un buen estilo de vida como realizar ejercicio físico, reducir la ingesta de alcohol... Los pacientes oncológicos suelen experimentar un deterioro del estado nutricional, empeorando el pronóstico de la mejoría del paciente y aumentando la mortalidad.

Hay evidencia de que los fitoquímicos (FQ) han demostrado, a través de varios mecanismos, que son capaces de influir positivamente en la prevención del cáncer, y mejorar el estado de salud. Por lo tanto, el objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica, explorando los FQ que han demostrado tener un efecto beneficioso en la reducción del riesgo de padecer CC y ayudar en la prevención y manejo de éste. Además, se estudiarán los mecanismos responsables del efecto quimiopreventivo de dichos FQ.

En cuanto a los resultados, de los FQ estudiados, el que más evidencia aglutina es el resveratrol, por los beneficios demostrados tanto en estudios en animales como en humanos. Sin embargo, aún faltan más estudios para poder concluir si algún FQ, de forma aislada y en una determina concentración óptima, pudiera tener beneficios para el CC. De forma global, las evidencias científicas apuntan a que, para contribuir a disminuir el riesgo de padecer CC, sería importante fomentar el consumo de FQ, especialmente algunos, como el resveratrol, la quercetina o la curcumina, en el marco de una alimentación y un estilo de vida saludable.

## **ABSTRACT**

Colon cancer (CC) is the third most diagnosed cancer in the world and one of the cancers that causes the most deaths in people. The etiopathogenesis of CC consists of a growth of polyps in the inner lining of the colon or rectum, which can become cancerous over many years. Some of the risk factors that increase the risk of CC are overweight or obesity, physical inactivity, constipation, diabetes... among many others. Regarding the prevention and management of CC, it is recommended to eat a diet rich in fiber, fish and poultry, milk, dairy products... as well as lead a good lifestyle such as exercising, reducing alcohol intake... Cancer patients usually experience a deterioration in nutritional status, worsening the patient's prognosis for improvement and increasing mortality.

There is evidence that phytochemicals, have been shown through various mechanisms to be able to positively influence cancer prevention, and improve the state of health. Therefore, the objective of this Final Degree Project is to carry out a bibliographic review, exploring phytochemicals that have been shown to have a beneficial effect in reducing the risk of suffering from CC and helping in its prevention and management. In addition, the mechanisms responsible for the chemo-preventive effect of said phytochemicals will be studied.

Regarding the results, of the phytochemicals studied, the one with the most evidence is resveratrol, due to the benefits demonstrated in both animal and human studies. However, more studies are still needed to conclude whether any phytochemical, in isolation and in a certain optimal concentration, could have benefits for CC. Overall, scientific evidence suggest that, to help reduce the risk of suffering from CC, it would be important to promote the consumption of phytochemicals, especially some, such as resveratrol, quercetin or curcumin, within the framework of a diet and a healthy lifestyle.

# **ÍNDICE**

|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1. Introducción</b> .....                                                                       | 1  |
| 1.1. Cáncer de colon: .....                                                                        | 1  |
| 1.1.1. Prevalencia del cáncer de colon .....                                                       | 1  |
| 1.1.2. Etiopatogenia del cáncer de colon.....                                                      | 4  |
| 1.1.2.1 ¿Cómo se desarrolla el CCR? .....                                                          | 5  |
| 1.1.2.2 Factores de riesgo del CCR .....                                                           | 5  |
| 1.1.3. Prevención del cáncer de colon.....                                                         | 8  |
| 1.1.4. Manejo del cáncer de colon.....                                                             | 9  |
| 1.2. Fitoquímicos: .....                                                                           | 11 |
| 1.2.1. ¿Qué son los fitoquímicos? .....                                                            | 11 |
| 1.2.1.1 Actividad biológica de los fitoquímicos .....                                              | 11 |
| 1.2.1.2 Fitoquímicos y estrés oxidativo .....                                                      | 12 |
| 1.2.2. Papel de los fitoquímicos en la prevención del cáncer.....                                  | 13 |
| Cáncer de mama .....                                                                               | 13 |
| Cáncer de pulmón .....                                                                             | 14 |
| Cáncer de próstata .....                                                                           | 14 |
| 1.2.3. Principales fitoquímicos que han descrito este efecto protector en el cáncer de colon ..... | 15 |
| Alicina.....                                                                                       | 15 |
| Fitoquímicos del nopal .....                                                                       | 15 |
| Berberina.....                                                                                     | 16 |
| Quercetina .....                                                                                   | 16 |
| Ácido oleanólico.....                                                                              | 16 |
| <b>2. Objetivo</b> .....                                                                           | 17 |
| <b>3. Metodología</b> .....                                                                        | 17 |
| <b>4. Resultados</b> .....                                                                         | 18 |
| 4.1. Carotenoides .....                                                                            | 18 |
| 4.1.1. $\beta$ -caroteno .....                                                                     | 18 |
| Estudios clínicos .....                                                                            | 19 |
| Estudios en animales.....                                                                          | 19 |
| 4.1.2. Licopeno.....                                                                               | 21 |
| Estudios en animales.....                                                                          | 22 |
| Estudios clínicos .....                                                                            | 23 |

|                                        |           |
|----------------------------------------|-----------|
| 4.2. Polifenoles.....                  | 23        |
| 4.2.1. Resveratrol.....                | 23        |
| Estudios en humanos.....               | 25        |
| Estudios <i>in vivo</i> .....          | 26        |
| 4.2.2. Curcumina.....                  | 26        |
| Estudios en animales.....              | 27        |
| Estudios clínicos.....                 | 29        |
| 4.2.3. Epigallocatequina-3-galato..... | 30        |
| Estudios clínicos.....                 | 30        |
| Estudios <i>in vitro</i> .....         | 31        |
| 4.3. Alcaloides de isoquinolina.....   | 31        |
| 4.3.1. Berberina.....                  | 31        |
| Estudios en animales.....              | 33        |
| Estudios clínicos.....                 | 33        |
| 4.3.2. Coptisina.....                  | 34        |
| 4.3.3. Palmatina.....                  | 34        |
| 4.4. Alquilresorcinol C21.....         | 34        |
| 4.5. Flavonoides.....                  | 35        |
| 4.5.1. Quercetina.....                 | 35        |
| Estudios clínicos.....                 | 36        |
| Estudios en animales.....              | 36        |
| 4.5.2. Morin.....                      | 37        |
| <b>5. Discusión.....</b>               | <b>38</b> |
| <b>6. Conclusión.....</b>              | <b>42</b> |
| <b>Bibliografía.....</b>               | <b>43</b> |

## **LISTADO ABREVIATURAS**

CC → cáncer de colon

CCR → cáncer colorrectal

SEOM → Sociedad Española de Oncología Médica

IARC → International Agency for Research on Cancer

IID → Índice Inflamatorio Dietético

FQ → Fitoquímicos

ROS → especies reactivas de oxígeno

PARP → poli ADP ribosa polimerasa

AR C21 → alquilresorcinol C21

CAT → catalasa

SOD → superóxido dismutasa

Bax → proteína X asociada a Bcl2

Bcl2 → linfoma de células B2

NF-kB → factor nuclear-kB

COX-2 → ciclooxigenasa-2

PGE-2 → prostaglandina 2

IL-6 → interleucina 6

TNF- $\alpha$  → factor de necrosis tumoral alfa

DPPH → 2,2,-difeníl-1-picrilhidracilo

EGCG → epigallocatequina-3-galato

# 1. Introducción

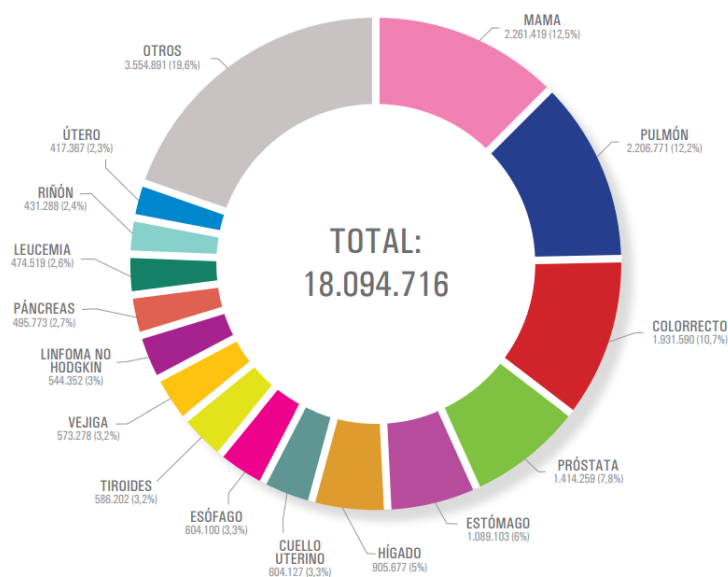
## 1.1. Cáncer de colon:

### 1.1.1. Prevalencia del cáncer de colon

El cáncer de colon (CC) es el tercer cáncer más diagnosticado y la tercera causa de muerte más común tanto en hombres como en mujeres en países como Estados Unidos. Además, se sitúa en el segundo lugar en muertes relacionadas con el cáncer en general y es la principal causa en hombres menores de 50 años, y más de la mitad de todos los casos y muertes se atribuyen a factores de riesgo modificables como el tabaquismo, dieta poco saludable, alcoholismo, inactividad física y exceso de peso corporal (1).

En cuanto a la incidencia, podemos observar en la **Figura 1** que los tumores más frecuentemente diagnosticados para el año 2020 fueron los de mama, pulmón y colorrectal, con más de 1 millón de casos respectivamente, y de esos 18 millones de casos en el mundo, en España se estimaron 260.000 casos (2). Para el año 2040, se espera que la incidencia aumente a nivel mundial alcanzando los 28 millones de casos, mientras que en España se espera que la incidencia aumente hasta los 341.000 casos.

**Figura 1.** Tumores más frecuentemente diagnosticados en 2020 a nivel mundial. Estimación para el año 2020, ambos sexos.



Adaptada del informe "Las cifras del cáncer en España 2023" elaborado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

En España, se estima que se alcanzaron para el año 2023 unos 279.260 casos nuevos según los cálculos de REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer) (**Tabla 1**) (2).

**Tabla 1.** Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2023.

|                  | Hombres | Mujeres | Ambos sexos |
|------------------|---------|---------|-------------|
| <45 años         | 6.070   | 10.315  | 16.385      |
| 45 a 64 años     | 51.418  | 47.054  | 98.472      |
| ≥65 años         | 101.057 | 63.346  | 164.403     |
| Todas las edades | 158.544 | 120.715 | 279.260     |

Adaptada del informe “Las cifras del cáncer en España 2023” elaborado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

Cabe mencionar que, como las estimaciones de la incidencia se realizan a partir de proyecciones realizadas con datos de años anteriores, las estimaciones de la incidencia presentadas en la figura 1 muy probablemente no se corresponden con lo que finalmente fue la realidad, ya que a causa de la pandemia de la Covid-19, los programas de cribado de cáncer se vieron afectados en mayor o menor grado (2).

Haciendo referencia al cáncer colorrectal (CCR), en España en 2023 fue uno de los más diagnosticados (42.721) junto con el de mama y pulmón como se muestra en la **Tabla 2** (2).

**Tabla 2.** Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2023 según tipo tumoral para ambos sexos.

| TIPO TUMORAL           | N      |
|------------------------|--------|
| Cavidad oral y faringe | 7.882  |
| Esófago                | 2.302  |
| Estómago               | 6.932  |
| Colon                  | 28.465 |
| Recto                  | 14.256 |
| Hígado                 | 6.695  |
| Vesícula biliar        | 2.648  |
| Páncreas               | 9.280  |
| Laringe                | 3.378  |
| Pulmón                 | 31.282 |
| Melanoma de piel       | 8.049  |
| Mama                   | 35.001 |

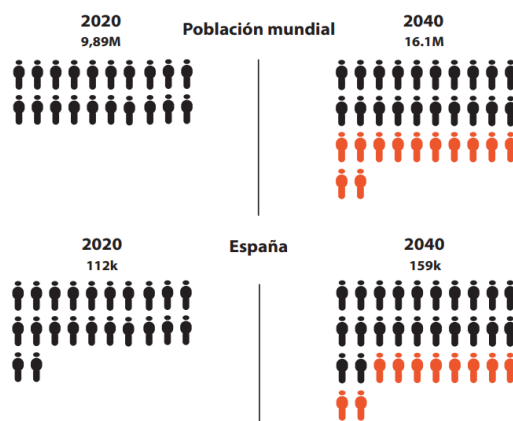
Adaptada del informe “Las cifras del cáncer en España 2023” elaborado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

Si comparamos ambos sexos, este tipo de cáncer es más común en hombres (26.357) que en mujeres (16.364). También cabe mencionar que el número absoluto de cánceres diagnosticados en España ha aumentado a causa del aumento poblacional, envejecimiento

de la población, exposición a factores de riesgo (tabaco, alcohol, sedentarismo...) y el aumento de la detección precoz (2).

En cuanto a la mortalidad, a nivel mundial en el año 2020 hubo 9,9 millones de muertes a causa del cáncer de acuerdo con los datos proporcionados por la IARC (International Agency for Research on Cancer) y se espera un incremento de la mortalidad por cáncer en los próximos años, estimándose unos 16 millones para el año 2040. En España, se estima que la mortalidad por cáncer se incrementará de 112.000 casos en 2020 a más de 159.000 en 2040 (Figura 2) (2).

**Figura 2.** Mortalidad estimada por cáncer en la población mundial y en España, respectivamente, para los años 2020 y 2040, ambos sexos.



En el conjunto de cánceres, la mortalidad (112.000) para el año 2020 supone un 41% de la incidencia (279.260), siendo para el CCR de aproximadamente un 12% (Figura 3) (2).

**Figura 3.** Tasas de incidencia y mortalidad estimadas por cáncer en España para ambos sexos.



Adaptada del informe “Las cifras del cáncer en España 2023” elaborado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

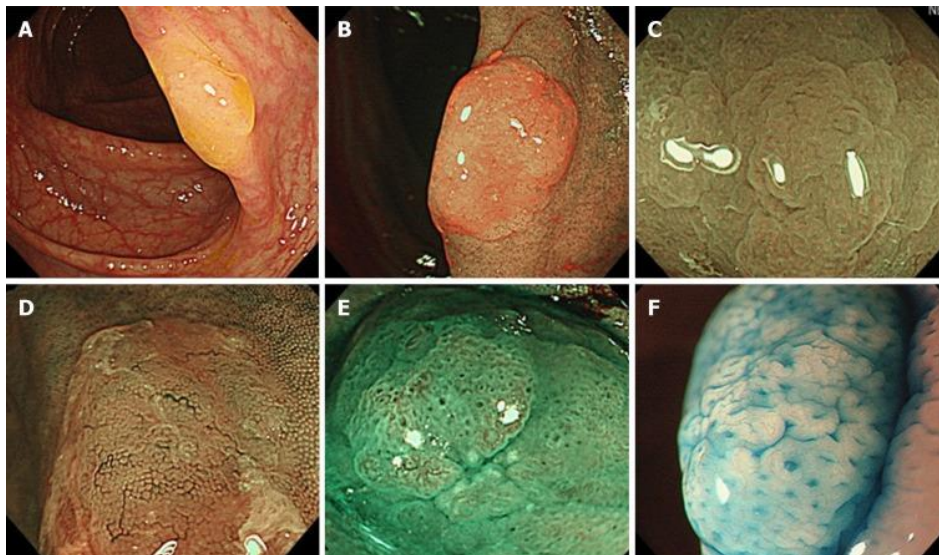
En cuanto a los fallecimientos por tumores en España en 2021, para el CCR fue de 15.038 para ambos sexos, siendo mayor en hombres (8.968) que en mujeres (6.070) (2).

### 1.1.2. Etiopatogenia del cáncer de colon

La mayoría de los CCR comienzan con un crecimiento de pólipos en el revestimiento interno del colon o del recto, los cuales algunos de ellos pueden convertirse en cáncer con el paso de muchos años. La probabilidad de que un pólipo se vuelva cancerígeno depende del tipo de pólipo (3):

- Pólipos adenomatosos (adenomas): son afecciones precancerosas y pueden ser tubulares, vellosos y tubulovellosos. Este tipo de pólipos pueden adoptar diferentes formas.
- Pólipos inflamatorios e hiperplásicos: no son precancerosos y las personas con pólipos hiperplásicos es importante que se le realice una colonoscopia para la detección del CCR.
- Pólipos serrados sésiles (SSP) y adenomas serrados tradicionales (TSA) (**Figura 4**): representan mayor riesgo de que la persona presente CCR.

**Figura 4.** Formas más comunes que adoptan los pólipos adenomatosos en el colon.



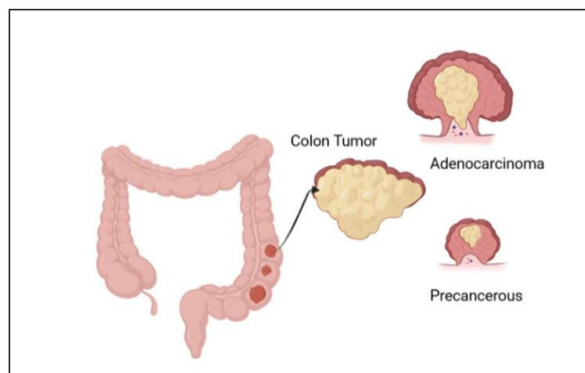
Adaptado de artículo publicado en revista médica “World Journal of Gastroenterology” (4).

### 1.1.2.1 ¿Cómo se desarrolla el CCR?

Generalmente, el CC se desarrolla cuando el ADN de las células sanas experimenta unas alteraciones denominadas mutaciones. Esto se produce en 4 etapas; En la etapa I y II, las células sanas se propagan y dividen para mantener la funcionalidad de los procesos corporales en la pared del colon. En la etapa III, las células cancerosas continúan proliferando y multiplicándose para crear un tumor, el cual se propaga a los ganglios linfáticos cercanos (5).

Estas células cancerosas se multiplican con el objetivo de atacar y dañar el tejido normal cercano como se muestra en la **Figura 5**. A continuación se propagan a diferentes partes del cuerpo, lo que se conoce como metástasis, en las etapas III y IV (5).

**Figura 5.** Desarrollo del cáncer de colon, con la formación de adenocarcinoma y una etapa precancerosa.



Adaptado de artículo publicado en revista multidisciplinaria "Diseases" (5)

### 1.1.2.2 Factores de riesgo del CCR

Diversas investigaciones han descrito numerosos factores capaces de aumentar la probabilidad de desarrollar pólipos o CCR y que incluyen (6):

1. Factores de riesgo del CCR modificables.
2. Factores de riesgo del CCR no modificables.

Dentro de los factores modificables encontramos (6):

- Sobrepeso u obesidad.
- Inactividad física.
- Alto consumo de carnes rojas, carnes procesadas, frituras, asados, parrilla.
- Fumar.
- Consumo de alcohol.
- Estreñimiento.

Por otro lado tenemos los factores no modificables como (6):

- Envejecimiento.
- Antecedentes familiares de CCR o pólipos colorrectales o adenomatosos
- Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria del intestino.
- Síndromes hereditarios como el Síndrome de Lynch (CC hereditario sin poliposis), poliposis adenomatosa familiar.
- Diabetes tipo 2.

Profundizando en los factores de riesgo modificables, la obesidad afecta de manera negativa al CCR, ya que esto se puede deber a la generación de un estado inflamatorio crónico y la desregulación hormonal que lleva asociada, incluida la hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y niveles elevados de leptina (7).

Por otro lado, la evidencia sugiere que el alto contenido de grasas de la dieta obesogénica impulsa el desarrollo de este cáncer, ya que se ha visto en un estudio con ratones genéticamente susceptibles a la tumorigénesis intestinal, que una dieta rica en grasas potenciaba la progresión tumoral independientemente de la obesidad (7).

Para corroborar esto, la IARC estableció que existe evidencia convincente de que el exceso de grasa corporal se asocia con un mayor riesgo de desarrollar al menos 13 tipos diferentes de cánceres (**Tabla 3**). Observamos que la obesidad aumenta entre un 10-30% el riesgo relativo de desarrollar CCR (8).

**Tabla 3.** Resumen de la evidencia epidemiológica observacional sobre la asociación entre la obesidad y el riesgo de cáncer por sitio del cáncer.

| Sitio de cáncer     | Clasificación general de la evidencia. | Magnitud del aumento del riesgo relativo para un IMC $\geq 25$ frente a un IMC $< 25$ | Evidencia del efecto dosis-respuesta | plausibilidad biológica |
|---------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| colorrectal         | Fuerte                                 | 10-30%                                                                                | Sí                                   | Sí                      |
| cardias gástrico    | Fuerte                                 | 20-80%                                                                                | Sí                                   | Sí                      |
| Esófago             | Fuerte                                 | 15-480%                                                                               | Sí                                   | Sí                      |
| Hígado              | Fuerte                                 | 50-80%                                                                                | Sí                                   | Sí                      |
| Mama posmenopáusica | Fuerte                                 | 10-12%                                                                                | Sí                                   | Sí                      |
| Vesícula biliar     | Fuerte                                 | 20-60%                                                                                | Sí                                   | Sí                      |
| endometrio          | Fuerte                                 | 50-710%                                                                               | Sí                                   | Sí                      |
| Renal/riñón         | Fuerte                                 | 30-80%                                                                                | Sí                                   | Sí                      |

La evidencia resumida se obtuvo de Lauby-Secretan *et al.*

En cuanto al sedentarismo, según múltiples revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre este aspecto, han concluido que existe un descenso del riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer al tener niveles más altos de actividad física comparado con niveles más bajos (**Tabla 4**). En cuanto al CC, observamos que existe una evidencia sólida de que la actividad física reduce el riesgo de este tipo de cáncer, respectivamente entre un 21-27% (8).

**Tabla 4.** Resumen de la evidencia epidemiológica observacional sobre la asociación entre la actividad física y el riesgo de cáncer por sitio del cáncer.

| Sitio de cáncer           | Clasificación general de la evidencia. | Rango aproximado de reducción del riesgo relativo para niveles altos versus bajos de actividad física | Evidencia del efecto dosis-respuesta | plausibilidad biológica |
|---------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| Vejiga                    | Fuerte                                 | 19-24%                                                                                                | Limitado                             | Limitado                |
| Mama                      | Fuerte                                 | 19-27%                                                                                                | Sí                                   | Sí                      |
| Colon                     | Fuerte                                 | 21-27%                                                                                                | Sí                                   | Sí                      |
| endometrio                | Fuerte                                 | 19-29%                                                                                                | Sí                                   | Sí                      |
| Adenocarcinoma de esófago | Fuerte                                 | 19-51%                                                                                                | Sí                                   | Sí                      |
| cardias gástrico          | Fuerte                                 | 15-19%                                                                                                | Sí                                   | Sí                      |
| Renal                     | Moderado                               | 12-16%                                                                                                | Limitado                             | Sí                      |
| Pulmón                    | Moderado/Limitado <sup>a</sup>         | 27-28%                                                                                                | Sí                                   | Limitado                |
| ovario                    | Moderado                               | 2-23%                                                                                                 | Limitado                             | Sí                      |
| Páncreas                  | Moderado                               | 9-25%                                                                                                 | Sí                                   | Sí                      |
| Próstata                  | Limitado                               | 3-13%                                                                                                 | Limitado                             | Limitado                |

La evidencia resumida sobre el efecto dosis-respuesta, la plausibilidad biológica y la clasificación general de la evidencia se obtuvo del Comité Asesor de Guías de Actividad Física de 2018 y de McTiernan *et al.* Las estimaciones de reducción de riesgos se obtuvieron de McTiernan *et al.* y metaanálisis realizados previamente por los autores.

Otro de los factores de riesgo modificables del CCR es el alto consumo de carnes rojas y el tipo de cocción que se le da a la misma. Este riesgo se debe a la incorporación o desarrollo de mutágenos y carcinógenos (como las aminas heterocíclicas (HCA) e hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH)) que se produce durante la cocción de la carne a alta temperatura (9).

Una de las HCA más estudiadas en el CCR es el fenilimidazo[4,5-b]piridina (PhIP), el cual actúa como carcinógeno ya que interviene en el desarrollo de mutaciones y en la regulación de la homeostasis de las células del colon (9).

Por último, cabe mencionar la importancia de evitar el estreñimiento ya que puede estar asociado con el cáncer a través de varios mecanismos (10):

1. La disminución de la motilidad intestinal puede aumentar el riesgo a largo plazo de CCR gracias al mayor tiempo de tránsito, lo que provocaría un mayor contacto de la mucosa del colon con los carcinógenos en las heces.
2. La disbiosis en la microbiota está asociada con trastornos inflamatorios y diversos cánceres, ya que se cree que los metabolitos tóxicos circulantes de las células microbianas se diseminan a otras partes del cuerpo, contribuyendo al desarrollo y aparición del cáncer.
3. Cualquier asociación con el estreñimiento puede deberse a una causalidad inversa, es decir, los cánceres gastrointestinales pueden causar esta sintomatología antes de que el cáncer se manifieste clínicamente.

### 1.1.3. Prevención del cáncer de colon

Según las guías de práctica clínica de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria se sugieren las siguientes estrategias para la prevención del CCR (11):

En cuanto a los alimentos para la prevención del CCR se recomienda:

- Moderar el consumo de carnes rojas, procesadas y cocidas o en contacto directo con llamas.
- Dieta rica en fibra (granos y productos integrales), rica en frutas y verduras.
- Dieta rica en pescado y aves.
- Dieta rica en leche y otros lácteos.

En cuanto al estilo de vida para la prevención del CCR con una calidad de evidencia moderada y nivel de recomendación fuerte a favor (11):

- Mantener un índice de masa corporal (IMC) saludable y controlar factores de riesgo de síndrome metabólico.
- Realizar ejercicio físico de forma regular.
- Abandonar el hábito de fumar.
- Reducir la ingesta de alcohol.

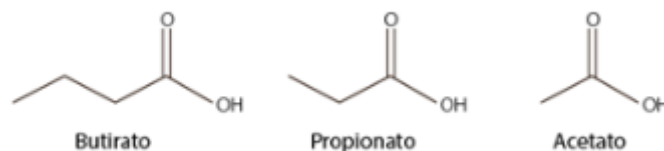
Haciendo referencia al uso de suplementos dietéticos y su relación con el riesgo de CCR, en una revisión sistemática y metaanálisis de estudios de cohortes prospectivos se observaron asociaciones poco contrastadas para el riesgo de CC y la toma de suplementos de vitamina A y C, y para el riesgo de CCR y los suplementos de vitamina D, E, ajo y ácido fólico (12).

En cambio, este metaanálisis sugiere un papel beneficioso de la toma de suplementos de calcio sobre el riesgo de CCR, por lo que pueden existir factores de confusión relacionados con el estilo de vida y antes de hacer recomendaciones sobre el uso de estos suplementos, se debería hacer una evaluación exhaustiva y tener una mejor comprensión de los mecanismos de estos (12).

En cuanto a la dieta, es importante asegurar el consumo de fibra, sobre todo la de tipo insoluble, ya que es fundamental a la hora de prevenir el estreñimiento, síntoma a evitar en el CC. Por otro lado la fibra soluble también ha demostrado beneficios en el CC ya que al ser ingerida, va a llegar al colon sin sufrir ningún tipo de digestión y va a ser metabolizada por la flora bacteriana produciendo productos de fermentación como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el acetato, propionato y butirato (13).

Estos tres metabolitos activos (**Figura 6**) han demostrado numerosos beneficios en la prevención del CC como disminuir la proliferación, regulan la diferenciación normal y activan la apoptosis de los colonocitos para el recambio del epitelio intestinal (13).

**Figura 6.** Estructura química del butirato, propionato y acetato.



Adaptado de artículo publicado en Revista de la Facultad de Medicina (México) (13).

Estos efectos antiproliferativos de los AGCC ha sido demostrado en ensayos *in vitro* con células neoplásicas provenientes del CC y el AGCC más potente a la hora de inhibir la proliferación de las células tumorales es el butirato gracias a sus propiedades antiinflamatorias y su capacidad para inducir la apoptosis de células de cáncer de colon (13).

#### 1.1.4. Manejo del cáncer de colon

Se ha sugerido que la dieta y la inflamación crónica del colon son factores de riesgo en el desarrollo del CCR, para ello, se ha medido el potencial inflamatorio de la dieta a través del Índice Inflamatorio Dietético (IID) en varias poblaciones del mundo y el objetivo de este estudio fue realizar un metaanálisis de 9 estudios que examinaron la asociación entre el potencial inflamatorio de la dieta, medido por el IID, y el CCR (14).

En cuanto a los resultados, se observaron pruebas sólidas de una asociación positiva entre el DII y el CCR, por lo que limitar el consumo de alimentos proinflamatorios como la carne roja, y aumentar el consumo de componentes antiinflamatorios como las frutas y verduras, desempeñan un papel importante en la disminución del riesgo de CCR (14).

También es importante tener en cuenta que la puntuación DII se calcula a partir de varios componentes antiinflamatorios, entre los cuales se incluyen los polifenoles como los flavonoides, isoflavonas, flavanol, flavan-3-ol, antocianidinas, flavonas y flavanonas que son los 6 grupos principales de flavonoides que se incluyen en el cálculo de este índice (14).

Para corroborar la importancia de la asociación entre el riesgo de IID y CCR hay varias teorías (14):

1. Efecto de la dieta proinflamatoria sobre la resistencia a la insulina por el aumento de la inflamación sistémica, es decir, a mayor grado de inflamación, mayor es el grado de resistencia a la insulina y viceversa.
2. Papel de la dieta en la inflamación y oxidación local en el colon, que favorece la mutagénesis.
3. Compuestos antioxidantes contenidos en alimentos clave, como frutas, verduras, café, té, cacao... que pueden ejercer efectos antiinflamatorios a través de la acción de la microbiota.

Para explicar este efecto de los antioxidantes, en una revisión, cuyo objetivo es resumir el conocimiento sobre la interacción bidireccional entre los polifenoles del cacao y la microbiota intestinal, se ha visto que los compuestos fitoquímicos del cacao muestran actividades antiinflamatorias sistémicas e intestinales que se atribuyen a los polifenoles ya que presentan propiedades antioxidantes y antiinflamatorias eficaces como por ejemplo que son capaces de aumentar la síntesis de óxido nítrico, aumentan la dilatación mediada por flujo y mejoran la microcirculación, inducen la vasodilatación y reducen la presión arterial, atenúan la agregación plaquetaria y mejoran la función endotelial y vascular (15).

En cuanto a la práctica de ejercicio en el manejo del CC, hay una evidencia sólida de que las personas que son activas tienen un menor riesgo de desarrollar CC que las personas que son sedentarias, concretamente entre un 21-27% menos riesgo (**Tabla 4**) (8).

De todas las diferentes enfermedades más comunes del mundo, la desnutrición presenta un riesgo especialmente alto en pacientes que presentan algún tipo de cáncer. Esto se debe principalmente a la inactividad física, trastornos metabólicos y la inflamación sistémica inducida por el tumor, así como los efectos secundarios de las diversas terapias aplicadas

para disminuir el cáncer. Además la desnutrición relacionada con el cáncer es capaz de impedir la aplicación de los mejores tratamientos contra el cáncer, provocar mayor riesgo de complicaciones postoperatorias, tolerancia inducida al tratamiento y disminución de la supervivencia (16).

En cuanto al estado nutricional, en un metaanálisis, cuyo objetivo es evaluar la relación entre la desnutrición y la mortalidad por cáncer, se observó que existe una asociación negativa significativa de la desnutrición con la supervivencia general en pacientes con cáncer, es decir, que si aumenta el grado de desnutrición, disminuye la supervivencia (16).

Una de la complicación más común en estos pacientes es la caquexia cancerosa, la cual se caracteriza por debilidad y pérdida progresiva de peso corporal por la pérdida de grasa y masa muscular produciendo anorexia y saciedad precoz. Se ha estimado que el 20-50% de los pacientes que padecen cáncer experimentan caquexia y no sólo aumenta la morbi-mortalidad, sino que disminuye la calidad de vida del paciente oncológico (17).

En un estudio, cuyo objetivo es evaluar el impacto de la inmunonutrición oral pre y postoperatoria en la prevención de la desnutrición en pacientes sometidos a cirugía por CCR, se ha observado que la terapia nutricional preoperatoria con preparados comerciales inmunomoduladores ha mejorado las cifras de transferrina, prealbúmina y albúmina previas a la intervención y además ha tenido un impacto positivo en las complicaciones y estancia postoperatoria (18), por lo tanto la inmunonutrición oral podría ser una medida útil en cuanto el manejo del CC.

## 1.2. Fitoquímicos:

### 1.2.1. ¿Qué son los fitoquímicos?

Son compuestos biológicamente activos que los encontramos en mayor abundancia en el reino vegetal, los cuales han demostrado a través de varios mecanismos que son capaces de influir positivamente en la prevención de enfermedades, como el cáncer, y en mejorar el estado de salud (19).

#### 1.2.1.1 Actividad biológica de los fitoquímicos

En numerosos estudios se ha visto que existe una correlación negativa entre el consumo de fitoquímicos (FQ) y el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y cáncer, así como también el Alzheimer, cataratas, etc (19).

Sin embargo, aún queda mucho por conocer en relación con los mecanismos de acción a través de los cuales los FQ influyen en la prevención de estas enfermedades. Si que se ha visto que los FQ desempeñan el siguiente papel en la prevención de estas enfermedades (19):

1. Papel de los FQ en la prevención de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares
  - a. Modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).
  - b. Atenuación de procesos inflamatorios.
  - c. Reducción de la trombosis.
  - d. Promover una función normal del endotelio.
  - e. Bloquear la expresión de moléculas implicadas en la adhesión celular.
  - f. Aumentar la capacidad antioxidante del plasma y reactividad de plaquetas.
2. Papel de los FQ en su actividad anticancerígena
  - a. Propiedades antioxidantes y neutralizadoras de radicales libres.
  - b. Aumentar la actividad de enzimas implicadas en la detoxificación de carcinógenos.
  - c. Bloquear la formación de nitrosaminas cancerígenas.
  - d. Modificación del medio colónico.
  - e. Aumento de la apoptosis de células cancerígenas.

3. Papel de los FQ en la prevención de enfermedades neurodegenerativas

Se han llevado a cabo estudios para explicar en qué medida el consumo de antioxidantes como la vitamina C y E, beta-caroteno y flavonoides disminuyen el riesgo de desarrollar Alzheimer, pero esta relación sólo se confirma en el caso de la vitamina E, mientras que el resto de antioxidantes se necesitan más estudios (19).

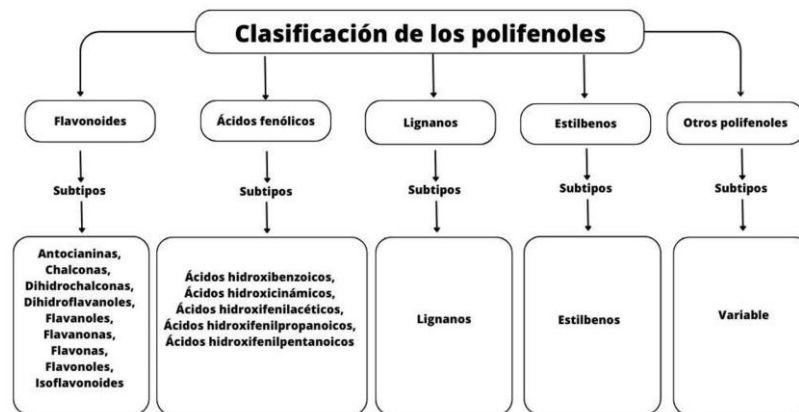
#### 1.2.1.2 Fitoquímicos y estrés oxidativo

Uno de los principales beneficios del consumo de los FQ es que son capaces de captar y neutralizar los radicales libres (ROS), que son los responsables del desarrollo de numerosas enfermedades como las anteriormente mencionadas, y este beneficio es lo que les proporciona esa actividad antioxidante que presentan los FQ (19).

El exceso de ROS puede producir alteraciones genéticas en determinadas células, así como reducir la funcionalidad de otras, lo que es característico del envejecimiento. Los principales antioxidantes que tienen un efecto en nuestro organismo son las vitaminas C y E, algunas enzimas (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa...) y los FQ, entre los que destacan los polifenoles, (**Figura 6**) (19). Éstos son el grupo más extenso de sustancias no energéticas en

los alimentos de origen vegetal capaces de mejorar la salud y disminuir la incidencia de enfermedades cardiovasculares gracias a sus efectos vasodilatadores, mejoran el perfil lipídico y disminuyen la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (20).

**Figura 6.** Clasificación de los polifenoles por tipos y subtipos. Fuente (21).



Adaptado de artículo publicado en "Acta Universitaria" (21).

### 1.2.2. Papel de los fitoquímicos en la prevención del cáncer

No solamente se ha descrito el papel de los FQ en la prevención del CC, sino que también se ha visto que tienen efectos beneficiosos en diferentes tipos de cánceres:

#### Cáncer de mama

En una revisión, la cual analiza los efectos y mecanismos de los triterpenoides vegetales en el cáncer de mama en el período entre 2017-2023, se ha visto que los triterpenoides vegetales son capaces de inhibir la proliferación, migración, resistencia a la apoptosis y angiogénesis tumoral o metástasis de varias células del cáncer de mama debido al impacto anticancerígeno que presentan estos compuestos que puede atribuirse a su capacidad antiproliferativa, la cual interfiere con la angiogénesis y diferenciación, regulación de la apoptosis, inhibición de la ADN polimerasa y cambio en las transducciones de señales (22).

En otra revisión, cuyo objetivo es explorar la capacidad del ácido clorogénico y el cinamaldehído para abordar varios subtipos moleculares de cáncer de mama, se ha demostrado que son eficaces como agentes quimiopreventivos ya que actúan como agentes bloqueantes previniendo la formación del tumor a través de mecanismos como la desintoxicación de carcinógenos, prevención de la formación de aductos de ADN, eliminación de especies electrofílicas... y agentes supresores ya que reducen el desarrollo de tejidos preneoplásicos a través de procesos que potencian la apoptosis y autofagia, inhiben la

migración de células del cáncer de mama, alteran el metabolismo energético del cáncer y bloquean el receptor de estrógeno (23).

### Cáncer de pulmón

En una revisión, cuyo objetivo es estudiar los beneficios que ofrecen 9 compuestos fitoquímicos para prevenir o tratar el cáncer de pulmón, se demostró las actividades protectoras de las células y anticancerígenas de 9 FQ, de los cuales 2 fueron los más estudiados como la curcumina y el resveratrol (24).

En el caso de la curcumina, su efecto quimiopreventivo se debe a sus propiedades antioxidantes *in vivo* gracias a su capacidad de potenciar la expresión de la enzima citoprotectora hemo oxigenasa 1 la cual tiene un efecto antioxidante, también previene la inflamación al bloquear la secreción de citoquinas e induce la apoptosis y autofagia en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas. Por otro lado, la capacidad antioxidante del resveratrol se debe gracias a su actividad antiinflamatoria quimiopreventiva gracias a su capacidad para disminuir la liberación de citoquinas (24).

En una revisión, cuyo objetivo es comprender el mecanismo molecular del potencial anticancerígeno y antimetastásico de la berberina para el tratamiento del cáncer de pulmón, se observó que los efectos anticancerígenos *in vivo* e *in vitro* en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas se deben a que es capaz de inducir la apoptosis, prevenir la proliferación, detener el ciclo celular y controlar la tumorigénesis. También se ha visto que derivados de la berberina, como el bromuro de 9-O-álquil-, 13-álquil y 13-O-álquil berberina presentan capacidad antineoplásica gracias a su capacidad de inhibir la proliferación celular (25).

### Cáncer de próstata

En una revisión, cuyo objetivo es estudiar la asociación entre el desarrollo del cáncer de próstata y el efecto protector de sustancias bioactivos como el licopeno, se demostró mediante una revisión sistemática y un metanálisis que la ingesta de licopeno en la dieta y la concentración circulante se relacionaron significativamente con un menor riesgo de cáncer de próstata (26).

Por otro lado, en un estudio *in vitro* sobre el efecto del licopeno en la adhesión y migración celular, observaron que este FQ provoca una reducción del 40% de la motilidad de las células cancerosas. También se ha visto en otro estudio *in vitro* que una alta concentración de licopeno es capaz de inhibir la adhesión y migración de células de cáncer de próstata metastásico (26).

Todos estos efectos del licopeno se deben a sus propiedades anticancerígenas que se observan en todas las etapas de la carcinogénesis y a sus propiedades antioxidantes llegando a ser 10 veces más eficaz que la vitamina E y 2 veces más eficaz que el  $\beta$ -caroteno a la hora de neutralizar radicales libres (26).

### 1.2.3. Principales fitoquímicos que han descrito este efecto protector en el cáncer de colon

En cuanto al cáncer de colon, algunos de los FQ que han demostrado un beneficio son los siguientes:

#### Alicina

En una revisión, cuyo objetivo se centra en describir el papel anticancerígeno de la alicina en diferentes tipos de cáncer, se ha demostrado que los compuestos organosulfurados del ajo, principalmente la alicina, poseen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y anticancerígenas, y en varios estudios *in vivo* se ha visto que estos compuestos organosulfurados son capaces de reducir el riesgo de CC gracias a las acciones que presentan como la detención mitótica e inducción de la apoptosis (27).

#### Fitoquímicos del nopal

En un artículo, cuyo objetivo principal es resumir y enfatizar los beneficios del nopal en la prevención y tratamiento del cáncer, se estudiaron algunos de los beneficios que presentan los FQ del nopal en el CC (28):

1. **Ácido cumárico y derivados:** En una investigación se observó que el ácido cumárico es un potente antioxidante, el cual es capaz de eliminar especies reactivas de oxígeno y radicales libres. También se vio que es más eficaz a la hora de reducir el estrés oxidativo que la vitamina E en animales al igual que suprime el crecimiento y migración de células cancerosas y se ha demostrado en animales que presenta efectos quimiopreventivos contra el CC.
2. **Ácido ferúlico:** Este FQ genera un radical fenoxilo el cual presenta una alta actividad antioxidante y se ha demostrado que el ácido ferúlico posee propiedades anticancerígenas en varios tipos de cáncer, incluido el de colon, y esto se debe a que es capaz de reducir la invasión celular y la metástasis.
3. **Ácido cafeico:** Se ha visto que el ácido cafeico es eficaz en varios tipos de cánceres como el bucal, colon y de hígado, y esto es probable que se deba a su capacidad de

inhibir la ciclooxigenasa II en tumores malignos. Algunas investigaciones han demostrado que presenta actividad anticancerígena, pero se necesitan más estudios antes de llegar a la conclusión de que este FQ presenta un potencial preventivo.

4. Carotenoides: Dentro de los carotenoides que posee el nopal se ha visto que tiene un potencial quimiopreventivo en varios cánceres como el de estómago, pulmón y colon.
5. Fitoesteroles: Los fitoesteroles del nopal se les ha atribuido un riesgo reducido de cáncer de mama, colon y próstata, esto se debe a que son capaces de mejorar el reconocimiento inmunológico del cáncer, detienen el ciclo e impiden el crecimiento y metástasis del tumor.

### Berberina

En un estudio basado en evidencia, que tiene como objetivo proporcionar información sobre varios alcaloides derivados de plantas que inducen la apoptosis mediada por ROS en células de CC, se estudió los beneficios que presentaban varios alcaloides derivados de plantas de los cuales el que más destaca es la berberina (29).

Se ha visto que la berberina presenta un potencial anticancerígeno al atacar varios tipos de moléculas de señalización esenciales, al regular positivamente las ROS y las señales apoptóticas (29).

Por otro lado, en un estudio clínico (30), se le recomendó tomar 0,3 g de berberina al día a un paciente que padecía CCR y se observó que no hubo signos de tumor en la etapa posterior por lo que se recomendó para disminuir las probabilidades de recurrencia del adenoma colorrectal y las lesiones polipoides.

### Quercetina

En una revisión, cuyo objetivo es destacar los beneficios y el uso de compuestos bioactivos derivados de plantas para el CC, se vio que el efecto de la quercetina derivada de *Olea europea*, conocida como olivo, era capaz de disminuir la proliferación y diferenciación de células cancerosas y este estudio observó que concentraciones mayores de microgramos de quercetina eran capaces de disminuir de manera eficaz la diferenciación de las células de CC (31).

### Ácido oleanólico

En la revisión anteriormente mencionada, se observó que el extracto de semilla de uva contiene varios FQ entre los cuales destacan los flavonoides, polifenoles, resveratrol y ácido oleanólico, y a estos extractos se les ha atribuido propiedades antioxidantes, antiproliferativas

y antibacterianas. En el caso del ácido oleanólico este presenta propiedades antioxidantes y anticancerígenas ya que es capaz de inhibir la proliferación celular de líneas celulares de CC (31).

## **2. Objetivo**

Los fitoquímicos son compuestos bioactivos que se encuentran ampliamente en los alimentos de origen vegetal, principalmente en frutas, verduras, cereales y legumbres. Se trata de compuestos no nutritivos que se han visto que tienen numerosas funciones para la salud como, por ejemplo, capacidad antioxidante, quimiopreventiva, antiinflamatoria y modulación de la acción hormonal, entre otras. Numerosos estudios *in vivo*, *in vitro* y poblacionales han demostrado que estos compuestos presentan numerosas propiedades protectoras o preventivas de muchas enfermedades.

Por lo tanto, el objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica, explorando los fitoquímicos que han demostrado tener un efecto beneficioso en la reducción del riesgo de padecer cáncer de colon y ayudar en el manejo de éste. Además, se estudiarán los mecanismos responsables del efecto quimiopreventivo de dichos fitoquímicos.

## **3. Metodología**

Para la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado he realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de biomedicina como PubMed, Google Scholar, Web of Science en las cuales se han utilizado los siguientes términos para la búsqueda de artículos como: fitoquímicos, cáncer de colon, dieta, factores de riesgo... entre muchos otros.

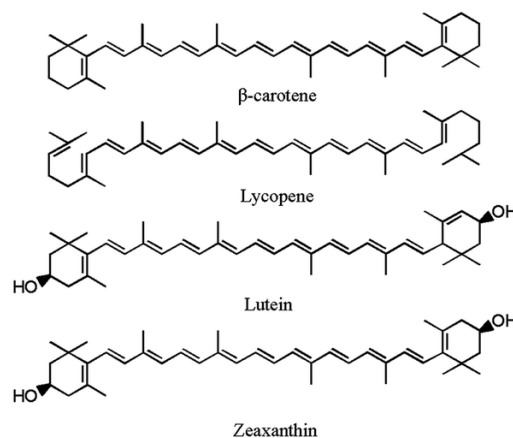
Por otro lado, debido a la amplia variedad de estudios, se ha acotado la búsqueda, seleccionando los estudios publicados en los últimos 10 años y que esos estudios sean principalmente revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

## 4. Resultados

### 4.1. Carotenoides

Los carotenoides (**Figura 7**) son pigmentos solubles en grasa que son responsables de la coloración amarilla, naranja y verde de frutas y verduras como el melón, zanahorias y col rizada. Varios estudios epidemiológicos y de casos y controles apoyan la hipótesis de que un consumo elevado de frutas y verduras ricas en estos FQ pueden desempeñar un papel en la prevención del CC, pero los mecanismos a través de los cuales ejercen este efecto no se conocen del todo bien (32).

**Figura 7.** Estructura química de los principales carotenoides



Tomado de artículo publicado en Food and Function (32).

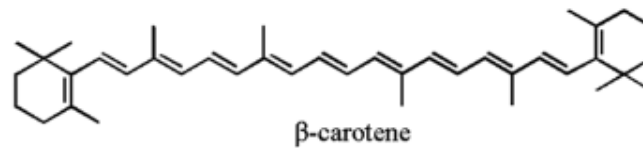
Los carotenoides al ser compuestos muy hidrófobos necesitan liberarse de la matriz alimentaria y disolverse para poder incorporarse en la gotas de lípidos gástricos, y para facilitar todo esto es importante el consumo conjunto con lípidos ya que proporciona un medio para solubilizar el carotenoide y estimular la liberación de la lipasa gástrica. El tipo de lípido consumido influye en la bioaccesibilidad, y los ácidos grasos de cadena larga aumentan en gran medida la fracción bioaccesible y por lo tanto biodisponible en comparación con ácidos grasos de cadena media (33).

#### 4.1.1. β-caroteno

El β-caroteno, es un pigmento natural de color rojo anaranjado y soluble en grasa que se encuentra principalmente en las plantas, se distribuye ampliamente en frutas de color naranja y amarillo y verduras de hojas verdes como zanahorias, calabazas, pimiento rojo y mangos. También es llamado provitamina A. En cuanto a su estructura (**Figura 8**) el centro es un largo sistema de enlaces dobles conjugados, en concreto 11, y enlaces simples. Esta estructura de dobles enlaces conjugados hace que el β-caroteno sea altamente hidrófobo y esta estructura

constituye el cromóforo que absorbe la luz y que da color a los carotenoides y sus propiedades (34).

Figura 8. Estructura química del  $\beta$ -caroteno



Tomado de artículo publicado en Food and Function (32)

### Estudios clínicos

En un estudio de casos y controles (35), cuyo objetivo fue estudiar la asociación entre la ingesta de carotenoides y el riesgo de CCR en adultos chinos, que incluyó a 845 casos de CCR y 845 controles, se observó una asociación inversa para el  $\beta$ -caroteno (OR = 0,67, IC95%: 0,49-0,91) y esta asociación entre la ingesta de  $\beta$ -caroteno y CCR se encontró tanto en hombres como en mujeres, por lo tanto, el consumo de  $\beta$ -caroteno se asocia inversamente con el riesgo de CCR.

En otro estudio de casos y controles (36), cuyo objetivo fue investigar las asociaciones entre las concentraciones séricas de carotenoides y la presencia de pólipos y CCR en japoneses, incluyó 893 sujetos que se sometieron a endoscopia colorrectal y se observó una asociación inversamente significativa (OR = 0,27, IC95%: 0,09-0,85) entre la concentración sérica de  $\beta$ -caroteno con el desarrollo del CCR en mujeres, lo que respalda los efectos protectores de los carotenoides contenidos en frutas y verduras de color amarillo contra la neoplasia colorrectal en los japoneses.

### Estudios en animales

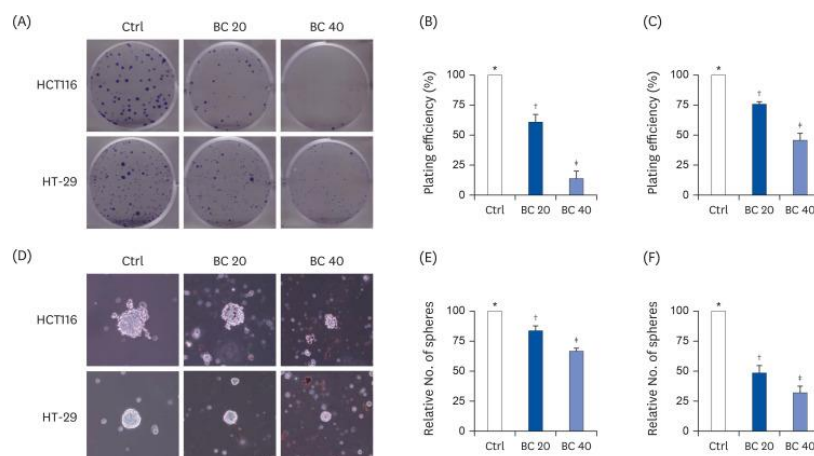
Se ha visto que el  $\beta$ -caroteno es capaz de inhibir la activación de procarcinógenos mediada por el citocromo P450 1A1, regula el crecimiento celular y los efectos proapoptóticos en células tumorales de colon mediante la modulación del factor de transcripción sensible a redox NF-kB. También es capaz de inhibir la proliferación de líneas celulares de adenocarcinoma de colon LS-174 al inhibir la inflamación gracias a la regulación negativa de la COX-2 y la prostaglandina E2. Además demostró que es capaz de inhibir la multiplicidad de focos de criptas aberrantes del colon (una de las principales lesiones preneoplásicas identificables más tempranas en el desarrollo y progresión del CC) inducidos por azoximetano y crecimiento de tumores de colon en ratas. Por último, el  $\beta$ -caroteno también es capaz de disminuir la invasividad de las células de CC y disminuye la expresión de dos genes sobreexpresados en

el CC, los cuales son MMP7 (matrilisina) y MMP28 (epilisina), gracias a la regulación positiva del  $\beta,\beta$ -caroteno 15 (32).

En un estudio cuyo objetivo fue evaluar la capacidad del  $\beta$ -caroteno a la hora de regular la intensidad del cáncer en el CC *in vivo* e *in vitro*, su metodología consistía, entre muchas otras, en que se aislaron células CD133 + CD44 + HCT116 y CD133 + CD44 + HT-29, las cuales fueron tratadas con 20 o 40  $\mu$ M de  $\beta$ -caroteno y el número de colonias se comparó con el grupo de control no tratado (**Figura 9A**), y se analizó su capacidad de autorrenovación mediante ensayos clonogénicos y de formación de esferas (37).

Además se inyectaron por vía subcutánea células CD133 + CD44 + HCT116 en ratones xenoinjertados y se analizó el efecto de  $\beta$ -caroteno sobre la formación de tumores, volumen del tumor y los marcadores de células madre cancerosas (CSC) en los tumores. En cuanto a los resultados, se observó que la capacidad de formar colonias a partir de células HCT116 disminuyó en un 39,1% y un 86,3% después del tratamiento con 20 y 40  $\mu$ M de  $\beta$ -caroteno, respectivamente, en comparación con el control (**Figura 9B**) y para las células HT-29 disminuyó en un 24,4% y 54,4%, en comparación con el control (**Figura 9C**). En cuanto a la formación de esferas, se vio que el tratamiento con 20 y 40  $\mu$ M de  $\beta$ -caroteno provocó una disminución de hasta un 16,2% y un 33,2% para las células HCT116, en comparación con el control (**Figura 9E**), y hasta en un 51,7% y 68,3% para las células HT-29, en comparación con el control (**Figura 9F**) (37).

**Figura 9.**  $\beta$ -caroteno suprimió la capacidad de autorrenovación de las CSC del CC al inhibir la clonogenicidad y la formación de esferas. Las células CD133 + CD44 + HCT116 y CD133 + CD44 + HT-29 se trataron con  $\beta$ -caroteno (0, 20 y 40  $\mu$ M) durante 8 a 14 días. Se realizó un ensayo clonogénico (A-C) y otro de formación de esferas (D-F). (A, D) Se muestran imágenes representativas (aumento, 100 x) y el número de colonias o esferas en (B, E) CD133 + CD44 + HCT116 y (C, F) CD133 + CD44 + HT-29.



Por lo tanto, estos resultados sugieren que  $\beta$ -caroteno es capaz de suprimir la capacidad de autorrenovación de las células madre cancerosas y la formación de esferas.

En cuanto a la capacidad de la suplementación con  $\beta$ -caroteno a la hora de suprimir el volumen del tumor y retraso de la formación de tumores *in vivo*, se ha visto que existe un efecto anti-CSC (células madre cancerosas) de  $\beta$ -caroteno *in vivo* utilizando el modelo de xenoinjerto de ratón. Para ello había 3 grupos de ratones, grupo  $\beta$ -caroteno 6 y  $\beta$ -caroteno 12 los cuales desarrollaron 6 de 12 tumores, y el grupo TC (grupo control) que desarrollaron 9 de 12 tumores en el momento del sacrificio (**Tabla 5**) (37).

**Tabla 5.**  $\beta$ -caroteno suprime la incidencia de tumores y el volumen final del tumor

| grupo de tratamiento | Incidencia de tumores | Volumen final del tumor (mm <sup>3</sup> ) |
|----------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| TC                   | 9/12                  | 348,5 ± 91,3 <sup>a</sup>                  |
| antes de Cristo 6    | 6/12                  | 145,0 ± 43,8 <sup>b</sup>                  |
| antes de Cristo 12   | 6/12                  | 117,8 ± 31,2 <sup>b</sup>                  |

Lo que muestra la **Tabla 5**, es que el volumen del tumor se redujo significativamente con la suplementación con  $\beta$ -caroteno a 6 y 12 mg/kg peso corporal, y este volumen medio del tumor fue de 348,5 ± 91,3 mm<sup>3</sup> en el grupo TC, 145,0 ± 43,8 mm<sup>3</sup> en el grupo  $\beta$ -caroteno 6 y 117,8 ± 31,2 mm<sup>3</sup> en el grupo  $\beta$ -caroteno 12, lo que se corresponde con una reducción del volumen tumoral del 58,4% y del 66,2%, respectivamente, comparando con el grupo TC (37).

Por lo tanto, estos resultados muestran que la suplementación con  $\beta$ -caroteno es capaz de disminuir la cantidad y tamaño del tumor en ratones con xenoinjerto inyectados con células CD133<sup>+</sup> CD44<sup>+</sup> HCT116.

#### 4.1.2. Licopeno

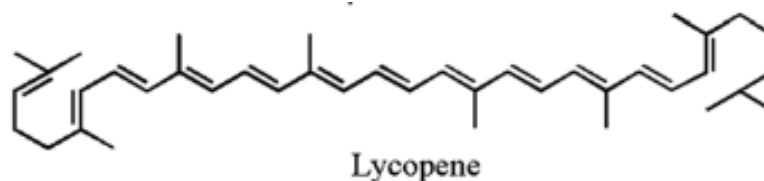
El licopeno se encuentra principalmente en el tomate y otros alimentos como la sandía, papaya, pomelo, guayaba y zanahoria roja. Es un pigmento natural que proporciona el color rojo de estos alimentos (38). En cuanto a su estructura (**Figura 10**), es un carotenoide acíclico insaturado con 11 dobles enlaces lineales conjugados y 2 no conjugados y un tetraterpeno ensamblado a partir de 8 unidades de isopreno, además es bastante vulnerable al tratamiento térmico y a los procesos oxidativos por lo que es importante protegerlo de la luz, oxígeno, altas temperaturas, ácidos, catalizadores e iones metálicos. También mencionar que su biodisponibilidad se ve afectada por el procesamiento y cocción de los alimentos, composición

de la dieta, masticación... y se ha visto que esta es más baja en fuentes crudas, ligeramente aumentada en alimentos ligeramente procesados y más alta en alimentos procesados térmicamente y preparaciones oleosas purificadas (39).

El licopeno se encuentra en la naturaleza en la forma totalmente *trans*, la cual es la más estable, y los isómeros *cis* presentan una menor estabilidad, pero tienen una menor tendencia a agregarse y cristalizar y una mayor solubilidad en medios lípidos. Se ha visto que la alteración de la matriz del tomate mediante el procesamiento térmico de los alimentos o mediante tratamientos no térmicos facilitan la isomerización *cis* del licopeno, por lo que hay menos biodisponibilidad de licopeno en tomates frescos que en productos de tomate procesados como zumo, sopa, salsa y ketchup de tomate pasteurizados (39).

El licopeno es capaz de prevenir la carcinogénesis al inhibir el daño del ADN, la peroxidación de lípidos y las modificaciones oxidativas de las proteínas. También es capaz de reducir los focos de criptas aberrantes del colon inducidos por azoximetano, suprimir el crecimiento de células HT29 y HCT16 del CC gracias a la detención del ciclo celular y apoptosis mediante la alteración de la vía del mevalonato y la señalización de Ras (32).

**Figura 10.** Estructura química del licopeno



Tomado de artículo publicado en Food and Function (32)

### Estudios en animales

En una revisión (40), cuyo objetivo fue evaluar los carotenoides alimentarios y sus asociaciones con la incidencia y progresión de varios tipos de cánceres, se observó en un estudio de cultivo celular (41) que el licopeno en concentraciones de 2  $\mu\text{M}$  o mayores eran capaces de disminuir la proliferación de células de CC HT-29, lo cual se atribuye a su capacidad para inhibir las enzimas PI3K y Akt las cuales están implicadas en control del crecimiento y multiplicación celular.

En la misma revisión, un estudio (42) observó que el licopeno es capaz de suprimir el crecimiento y progresión del tumor, lo cual se debe a su capacidad para aumentar la expresión de PCNA (proteína involucrada en la replicación del ADN celular) y p21, a la vez que suprime la expresión de la COX-2, PGE-2 y la proteína ERK1/2 fosforilada en ratones con tumores.

## Estudios clínicos

En un metaanálisis de 2016 (43), el cual incluyó 15 estudios (73% casos y controles y 27% cohortes) en el cual se evaluaron las asociaciones entre el licopeno de la dieta y CCR, y no se observó una asociación significativa entre el consumo de licopeno y el riesgo de CCR (RR = 0'94, IC95%: 0,8-1,1), y al clasificar los datos por sitio del tumor, el licopeno se asoció significativamente con un riesgo reducido de CC ( RR = 0'88, IC95%: 0,81-0,96), tampoco se observaron asociaciones entre el licopeno y cáncer de recto (RR = 0'99, IC95%: 0,76-1,28). Los autores de este metaanálisis sugieren que hubo una heterogeneidad sustancial en los datos y esto puede ser que sea porque este FQ podría tener diferentes impactos en diferentes partes del colon.

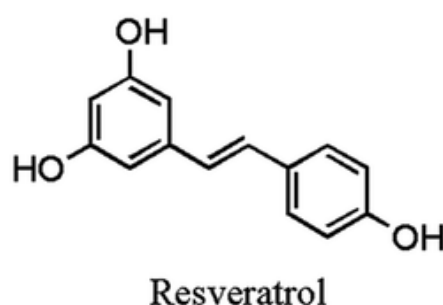
## 4.2. Polifenoles

Numerosas investigaciones sugirieron que los polifenoles pueden afectar varias células madre del CC e inhibir la proliferación. El efecto anticancerígeno de estos FQ se debe a la inhibición de la proliferación de células tumorales y la estimulación de la apoptosis dependiente de caspasa-3 a través de la vía Akt/mTOR, entre muchos otros mecanismos, por lo tanto, los resultados mostrados por los FQ es que son agentes anticancerígenos prometedores dirigidos a las células madre del CC (44).

### 4.2.1. Resveratrol

El resveratrol (**Figura 11**) es un polifenol, que se encuentra en una amplia variedad de plantas como maní, arándanos, uvas, eucalipto y varios pastos, que sólo se puede aislar en cantidades de unos pocos miligramos por kilogramo de material vegetal, por ejemplo, piel de uva. Por ello, es sintetizado químicamente en su forma más pura para uso biológico, además presenta una baja solubilidad acuosa, inestabilidad química y mala absorción a través de las membranas biológicas con lo cual limitan su uso como agente quimiopreventivo o terapéutico (45)

**Figura 11.** Estructura química del resveratrol



Tomado de artículo publicado en Food and Function (32)

En estudios preclínicos (46), se ha observado que este FQ es capaz de mejorar la salud vascular al reducir la hipertensión y contrarrestar la insuficiencia cardíaca y la cardiopatía isquémica en animales experimentales. También hay una amplia evidencia de que protege contra la obesidad producida por una dieta rica en grasas, mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye los niveles séricos de glucosa en varios modelos animales y mejora la enfermedad renal diabética en roedores (47).

A pesar de que se están explorando los mecanismos exactos de los efectos de este FQ que promueven la salud, sus prometedoras propiedades farmacológicas han permitido su venta libre en el sector nutracéutico no regulado en forma de suplemento nutricional, y uno de sus beneficios para la salud más evidentes es su capacidad para provocar efectos quimiopreventivos y terapéuticos contra varios cánceres (47).

En cuanto a su biodisponibilidad, esta es limitada lo que significa que puede ser un obstáculo para su posible uso clínico en el tratamiento del cáncer. *In vivo*, se absorbe a través del tracto gastrointestinal y se metaboliza de manera rápida a sus glucurónidos, sulfatos e hidroxilatos estables. En humanos, se metaboliza a sus conjugados 3- y 4'-O-sulfato y 3-O-glucurónido menos de 2 horas tras la ingestión (48). También se ha demostrado que el resveratrol puede ser metabolizado por la microbiota intestinal humana, que da como resultado dihidroresveratrol, 3,4'-dihidroxi-trans-estilbeno y 3,4'-dihidroxibencilo (49). Los perfiles farmacocinéticos de este FQ en voluntarios sanos (48) mostraron un metabolismo rápido y extenso a resveratrol-, 3' y 4'-O-glucurónido y resveratrol-3-O-sulfato después de dosis orales únicas entre 0,5-5 g cada uno, lo que significa que esto no deja muchas oportunidades para que el resveratrol ejerza su acción anticancerígena incluso cuando se administra en dosis grandes. Por lo tanto, se están buscando herramientas para ralentizar su metabolismo y permitir una mayor exposición de los tejidos del cuerpo (47).

Una de las formas más directas de aumentar la eficacia del resveratrol es aumentar la cantidad de resveratrol libre disponible en el lugar del órgano objetivo, y para ello puede ser útil en uso de otros agentes naturales para retrasar su rápida eliminación metabólica. En un estudio de laboratorio (50) se ha demostrado que la piperina, la cual es un alcaloide derivado de la pimienta negra, es capaz de mejorar la biodisponibilidad *in vivo* del resveratrol en ratones gracias a su capacidad de inhibir su glucuronidación. También se ha demostrado que el polifenol quercetina es capaz de inhibir la sulfatación *in vivo* del resveratrol, por lo tanto su combinación con quercetina puede mejorar su biodisponibilidad al inhibir tanto su

glucuronidación como sulfatación y esta combinación fue evaluada como una contramedida contra el estrés oxidativo y la inflamación en respuesta al ejercicio en atletas (51).

Uno de los aspectos más relevantes del resveratrol como fármaco anticancerígeno es que no tiene efectos secundarios debilitantes o tóxicos. En estudios con animales (52) se ha demostrado que el resveratrol es bien tolerado en ratas hasta 750 mg/kg peso corporal por día. También se han realizado varios estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos (53) en humanos y se ha visto que el resveratrol no parece presentar efectos secundarios hasta una dosis de 1 g a corto plazo, sin embargo, cuando a los pacientes se les administró una dosis de 2,5 g/día, algunos de los efectos secundarios observados fueron diarrea, vómitos, náuseas y disfunción hepática en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Dentro de los polifenoles, el resveratrol actuó sobre las células madre del CC mediante la inhibición de la señalización Wnt (44). El resveratrol también es capaz de inducir la apoptosis de células de CC mediante la supresión de IGF-1R/Wnt y la activación de las vías de señalización de p53 y la disminución de la expresión de leptina, c-myc y VEGF, y la regulación positiva de los marcadores apoptóticos caspasas 3 y 8 al aumentar la relación de Bax/Bcl-2 en células de CC (32).

### Estudios en humanos

Se ha visto en un estudio piloto (54) que incluyó 8 pacientes que padecían CC, que el consumo de polvo de uva (80 g/día) que contenía resveratrol que contenía 0,07 mg/día, durante 2 semanas inhibía la expresión del gen diana Wnt, una de las principales vías implicadas en el CC (32).

En otro estudio (55) se evaluó el resveratrol y su efecto contra el CCR metastásico con metástasis hepática que incluyó 9 pacientes, y se observó que con una dosis diaria de 5 gramos durante dos semanas era capaz de reducir considerablemente la apoptosis en células hepáticas metastásicas de pacientes con CCR.

Otro estudio (56) demostró que dosis de 0,5 y 1 g de resveratrol eran capaces de reducir la proliferación de células tumorales en un 5% en conjunto en todos los pacientes con CC a pesar de la alta variabilidad en las concentraciones de resveratrol medidas en los tejidos colorrectales de los pacientes y los autores sugieren que las dosis administradas son suficientes para que el resveratrol pueda ejercer su actividad quimiopreventiva en el tejido colorrectal.

### Estudios *in vivo*

En una revisión (57), cuyo objetivo se basa en describir el papel del resveratrol en la terapia contra diversos cánceres, se observó en los resultados de un estudio (58) con modelos de ratones a los que indujo CC dimetilhidrazina, que el resveratrol fue capaz de disminuir la incidencia, tamaño, multiplicidad de focos de criptas aberrantes y las lesiones histopatológicas. Para conseguir este efecto, se les proporcionó a los ratones 8 mg/kg/día por vía oral durante 30 semanas.

En la misma revisión (57), también se ha visto en un estudio (59) en ratas macho F344 a las cuales se les indujo CC mediante azoximetano, que al suministrarles 200 µg/kg de peso corporal de resveratrol durante 100 días, este fue capaz de aumentar la expresión de Bax (proteína que regula la liberación del factor inductor de la apoptosis) y el gen p21 (implicado en la función inmunológica y controla la proliferación de células T). Este efecto protector del resveratrol se explica gracias a su capacidad para reducir el número de focos de cripta aberrante y su multiplicidad.

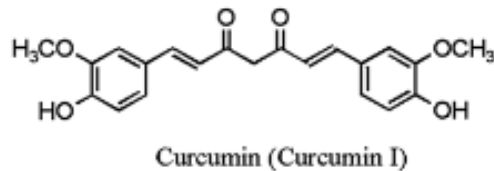
Por último, en la anterior revisión (57), en un estudio (60) en 2 modelos con ratones genéticamente modificados (ratones ApcMin/+), a uno de ellos se les suplemento con 0,01% en agua potable durante 7 semanas de resveratrol y se observó que era capaz de reducir la formación de tumores en la ciclina D1 y D2 del intestino delgado. Al otro modelo de ratones (61) se les suplementó con 240 mg/kg de peso corporal de resveratrol mezclado con la dieta durante 10 a 14 semanas, y se observó que el resveratrol fue capaz de suprimir la formación de adenomas intestinales, inhibición de la COX-1 y 2 y de PGE2.

#### 4.2.2. Curcumina

La curcumina (**Figura 12**) es un FQ derivado de la cúrcuma que es una planta parecida al jengibre y desde el punto de vista químico, es un fenol natural de color amarillo. Es soluble en ácido acético, cetona, álcali y cloroformo, mientras que es insoluble en agua a pH ácido y neutro. Debido a sus propiedades hidrofóbicas, puede difundir a través de las membranas celulares en el retículo endoplasmático, mitocondrias y el núcleo. La curcumina se utiliza como elemento en suplementos dietéticos y saborizante para alimentos y bebidas (62). La cúrcuma es muy comúnmente utilizada como especia para la preparación del curry en la India, al igual que se utiliza como colorante natural para alimentos, cosméticos y textiles. Dentro de la cúrcuma encontramos varios compuestos polifenólicos bioactivos los cuales son la curcumina, demetoxicurcumina y la bisdemetoxicurcumina, los cuales se denominan curcuminoides. Según la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos, estos

compuestos son seguros y los estudios clínicos respaldaron que una dosis oral única alta de hasta 12 g/día de curcuminoides es bien tolerada (63).

**Figura 12.** Estructura química de la curcumina



Tomado de artículo publicado en Food and Function (32)

Numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la curcumina es capaz de inhibir la transformación, proliferación, crecimiento y supervivencia neoplásica, inducir la detención del ciclo celular y la apoptosis, así como inhibir la metástasis, invasión, angiogénesis celular en células de CC. Estos efectos se deben gracias a la capacidad de la curcumina para la regulación de múltiples vías de señalización y la capacidad de modular las actividades de moléculas diana en células de CC, incluidas p53, NF-κB, MAPK, AKT, Notch-1... (32).

Estudios clínicos indicaron que este FQ no provocaba toxicidad significativa en humanos a corto plazo cuando era tomado en dosis de hasta 8 gramos/día por vía oral durante 3 meses. En otro estudio clínico, se observó que la administración oral de curcumina, en concreto 360 mg tomados 3 veces al día durante 10-30 días, favoreció la apoptosis y reguló positivamente el gen supresor de tumores p53 en tejidos tumorales resecados en pacientes con CC (32).

### Estudios en animales

En una revisión (62), que tiene como objetivo resumir los estudios que han investigado el efecto de la curcumina en el CCR *in vitro*, modelos animales y ensayos humanos, en uno de los estudios *in vivo* (64) llevado a cabo en ratones, se demostró que la ingesta de curcumina al 0,2% lo que corresponde a 300 mg/kg, era capaz de retrasar el desarrollo de adenomas, en concreto, los adenomas de tamaño pequeño y mediano fueron los más sensibles a ese efecto quimiopreventivo de la curcumina.

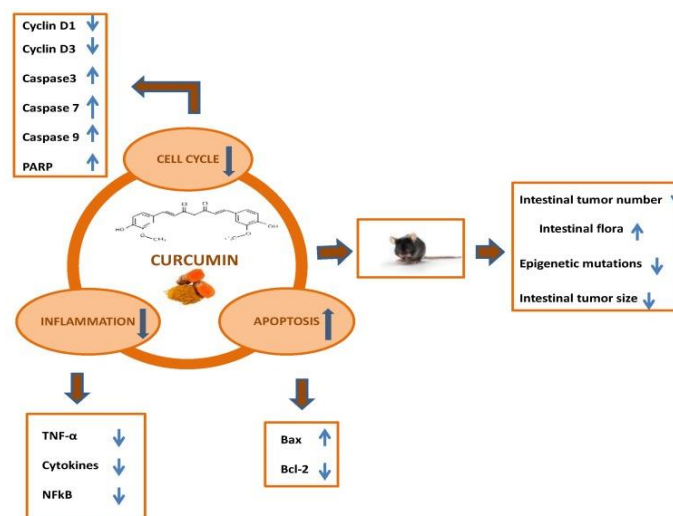
En la misma revisión (62), en otro estudio (65) se utilizaron ratones a los que se les simuló la poliposis adenomatosa familiar humana y estos ratones recibieron una dieta enriquecida con curcumina en concentraciones del 0'1%, 0'2% y 0'5% durante 15 semanas, y los resultados

demonstraron que la sustancia al 0'1% no tuvo ningún efecto, pero las concentraciones del 0,2% y 0,% redujeron el número de tumores intestinales en un 39% y 40%, respectivamente.

Por último, en otro estudio (66) se ha visto que la curcumina es poco soluble en agua y su biodisponibilidad es baja, por lo tanto, para mejorar su biodisponibilidad se combinó la curcumina insoluble en agua con 7-etil-10-hidroxiamptotecina (SN38) y estudiaron los efectos de esta formulación sobre la enfermedad inflamatoria intestinal y CCR en un modelo de ratón. Observaron que la administración de esta fórmula combinada redujo el índice de actividad de la enfermedad, la pérdida de peso corporal, consistencia de las heces, sangrado intestinal y mortalidad. Este efecto se atribuye más a la fórmula combinada que a la mejora de la absorción de este fármaco, gracias a la inhibición de la ciclina D1 y D3, y al aumento de la expresión de proteínas proapoptóticas como la caspasa-3, 7, 9 y PARP (poli ADP ribosa polimerasa) (62).

Por último, esta fórmula fue capaz de reducir el número de tumores, diámetro y tamaño de los mismo en los ratones, además el análisis histológico demostró que la mayoría de las lesiones polipoides eran adenomas con displasia de bajo grado. Todos estos efectos se explican en la **Figura 13** en la que se muestran los principales mecanismos por los cuales la curcumina puede prevenir el desarrollo de CCR en modelos animales (62).

**Figura 13.** Mecanismos involucrados en el efecto quimiopreventivo de la curcumina en el CCR en modelos animales.



Tomado de artículo publicado en International Journal of Molecular Sciences (62).

## Estudios clínicos

En la misma revisión (62), en un estudio (67) se ha evaluado en sujetos sanos su efecto protector contra el estrés oxidativo, y se ha demostrado que una dosis de 3,6 g/día fue capaz de reducir los aductos de ADN (formas de ADN que resultan de una exposición a carcinogénicos) en muestras de biopsia de colon. También en otro estudio (68) se administró a fumadores en dosis de 2 o 4 g/día y fue capaz de reducir el número de focos de criptas aberrantes en el colon, lo que demuestra que una dosis alta es capaz de producir estos efectos.

Por último, en la misma revisión (62), en un estudio (69) se evaluó el efecto de la curcumina en pacientes con poliposis adenomatosa familiar. Dicha intervención consistía en que en un pequeño grupo de 5 pacientes con PAF se les administró una mezcla de 480 mg de curcumina + 20 mg de quercetina 3 veces al día durante 6 meses, y se demostró mediante una endoscopia que hubo una reducción del 60% en el número de pólipos y una reducción del 50% en el tamaño de estos. El mismo grupo, en un ensayo aleatorio controlado con placebo (70), se administró una dosis alta (1500 mg 2 veces al día) durante un año en 44 pacientes con PAF y sorprendentemente no se encontró ninguna diferencia en el tamaño y número de pólipos entre el placebo y la curcumina. Por último, en un informe de caso de un paciente (71) con 54 pólipos en la colonoscopia inicial y con pruebas genéticas negativas para poliposis genética demostró un resultado interesante, ya que al extirparle 40 pólipos, se le administró 400 mg/día de curcumina durante 3 meses y a los dos años, sólo se detectaron 3 pólipos en la colonoscopia de vigilancia.

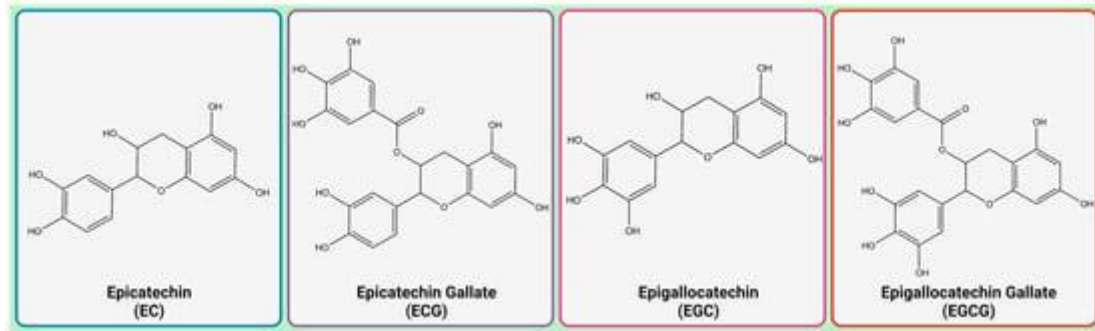
Finalmente, se ha utilizado la curcumina como tratamiento complementario a la quimioterapia para el carcinoma colorrectal y se ha visto en un ensayo controlado aleatorio de fase II (72), abierto, en pacientes sometidos al régimen FOLFOX (línea de quimioterapia utilizada en el tratamiento del CCR) a los que se les asignaron 2 g/día de curcumina o ningún suplemento durante 12 ciclos, que mostró una mejor supervivencia general el grupo de curcumina. Además, se llevó a cabo un estudio de fase I (73) en un pequeño grupo de pacientes con cáncer metastásico los cuales consumieron curcumina liposomal (300 mg/día dos veces por semana durante 8 semanas) y no mostró ninguna actividad antitumoral para reducir el tamaño del tumor.

Esto sugiere que los resultados son heterogéneos ya que la mayor parte son estudios de pocos casos clínicos y/o estudios de casos, y con estos datos no podemos concluir que la curcumina tenga un beneficio clínico en personas con CC (62).

### 4.2.3. Epigalocatequina-3-galato

Las catequinas son los principales polifenoles que se encuentran en el té verde y representan entre el 30% y el 40% de los componentes sólidos de esta planta. Las principales catequinas (**Figura 14**) que se encuentra en el té verde son la epicatequina (EC), la epigalocatequina (EGC), la epicatequina-3-galato (ECG) y la epigalocatequina-3-galato (EGCG) (74).

**Figura 14.** Estructura química de las principales catequinas del té verde.



Tomado de artículo publicado en revista científica “Molecules” (74).

En cuanto a su biodisponibilidad, varios estudios han demostrado que los polifenoles del té tienen una biodisponibilidad deficiente en la digestión gastrointestinal *in vivo* e *in vitro*. Se ha visto que el EGCG es el único polifenol presente en el plasma con una gran proporción (77-90%) en forma libre. En el intestino grueso se estudió el destino metabólico de los polifenoles del té después de la digestión gastrointestinal *in vitro*, y se observó que la bioaccesibilidad de estos polifenoles es mayor en el colon que en el duodeno, lo que sugiere que, *in vivo*, la microbiota podría metabolizar polifenoles dietéticos proporcionando efectos beneficiosos en el intestino grueso (75).

### Estudios clínicos

En una revisión (75), se realizó un metaanálisis (76) de dosis-respuesta que incluyó 29 estudios para evaluar la relación entre el consumo de té y el riesgo de CCR y los resultados de este metaanálisis mostraron que había una tendencia, pero no fue significativa, entre el incremento de 1 taza/día de consumo de té y el riesgo de CCR en el subgrupo que bebía té verde (odds ratio de 0'98, IC del 95%: 0,96-1,01) y mujeres (odds ratio de 0'68, IC del 95%: 0,56-0,81). Por otro lado, en la anterior revisión (75), un ensayo aleatorizado (77) demostró el efecto preventivo de los suplementos de extracto de té verde en los adenomas colorrectales metacrónicos al aumentar el consumo de té verde en la población objetivo de un promedio de 6 tazas/día (que se corresponden con 1,5 g de extracto de té verde) a 10 tazas/día (que se corresponden con 2,5 g de extracto de té verde). Dentro de la misma revisión (75), en otro estudio (78) se observó que la concentración plasmática de polifenoles del té tenía un efecto

supresor sobre las células cancerosas, pero no hubo asociación entre las catequinas del té en la orina y el riesgo de CCR, pero en un estudio de cohorte (79) de 18244 hombres demostró que aquellos con altos niveles prediagnósticos de EGC en orina tenían un menor riesgo de CC.

Por lo tanto, estos resultados sugieren que hay discrepancias entre los estudios, las cuales se pueden deber a factores como el sexo, vía medida por hormonas sexuales que puede estar involucrada en la asociación positiva entre la ingesta de té verde y el CCR en etapa tardía, que parece ser más frecuente en los hombres. También puede existir sesgo entre los participante del estudio ya que no se pueden evitar los efectos de los estilos de vida como el tabaquismo, consumo de alcohol, enfermedades como la diabetes... y uno de los estudios no dividió el consumo de té en subcategorías específica como 5-9 tazas y 10 o más tazas, por lo que la cantidad puede haber afectado los resultados de los experimentos (75).

#### Estudios *in vitro*

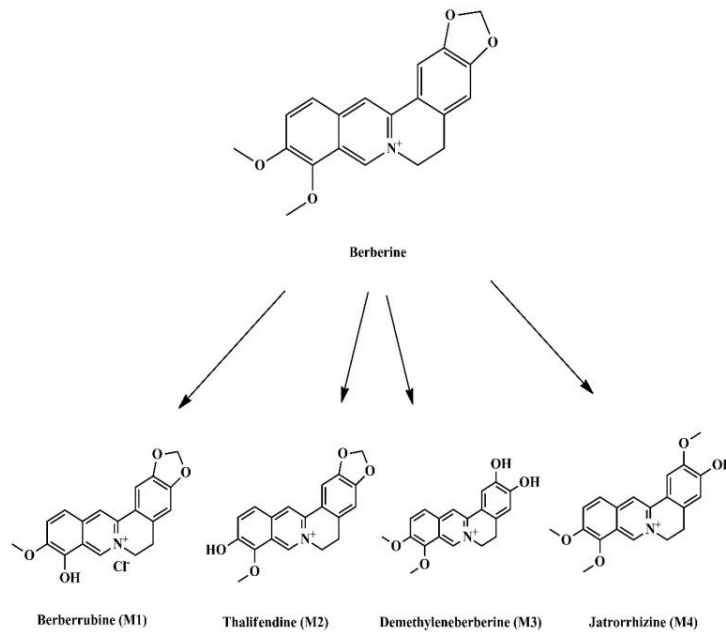
En un estudio, cuyo objetivo se basó en explorar los efectos de egigalocatequina-3-galato (EGCG) contra las células SW480, SW620 y LS411N de CCR para inducir la apoptosis, en los resultados de este se demostró que el tratamiento con EGCG resultó en una inhibición significativa de la proliferación celular gracias a la inducción de la apoptosis y se confirmó que EGCG indujo la apoptosis mediante la activación de caspasa-3 y PARP (poli ADP ribosa polimerasa). En concreto, en las células SW480 tras el tratamiento con 25, 50 y 100 µg/ml de EGCG, el porcentaje de células apoptóticas fue de 13,62%, 32,36% y 58,87%, respectivamente (80).

### 4.3. Alcaloides de isoquinolina

#### 4.3.1. Berberina

La berberina, es un alcaloide de bencil tetra isoquinolina (**Figura 16**) y es un compuesto fitoquímico extraído de las raíces de varias plantas como *Berberis vulgaris*, *B- aristole*, *B. aquifolium*, *Hydrastus canadensis*, *Pellodendron chenis* y rizomas de *Coptis*. Es un alcaloide de isoquinolina de color amarillo cristalino el cual posee un potencial terapéutico de amplio espectro gracias a su acción contra diversas complicaciones como diabetes, obesidad, hipertensión, inflamación y cáncer entre muchas otras. Es un compuesto hidrófilo que presenta una baja biodisponibilidad cuando es administrada por vía oral, con lo cual conviene combinarla con determinados fármacos para producir una mayor absorción de esta (81).

**Figura 16.** Estructuras químicas de la berberina y sus metabolitos primarios.



Tomado de artículo publicado en revista científica "Molecules" (81)

En humanos y ratones, los principales metabolitos de la berberina son la berberrubina (M1), la talifendina (M2), la desmetilenberberina (M3) y la jatrorricina (M4) (**Figura 16**). Se ha visto que la microflora bacteriana del intestino juega un papel importante en la circulación enterohepática de la berberina y sus metabolitos, ya que esta ayuda a convertir la berberina en su forma fácilmente absorbible, la cual es la dihidroberberina, que presenta una tasa de absorción intestinal 5 veces mayor comparándola con la de su molécula original. En cuanto al perfil farmacocinético de la berberina y sus metabolito, que se estudió en modelos animales y humanos, demostró analogías entre los dos modelos, en lo que se refiere a su baja biodisponibilidad oral, por lo que se requieren dosis altas para la práctica clínica como 0,5-1 g/mes (81).

En un estudio (82) se ha observado que después de una única ingesta oral de cloruro de berberina en sujetos sanos (500 mg), los niveles plasmáticos de berberina, M3 y M4 fueron muy bajos (0'07, 0'14 y 0'13 nM, respectivamente) y después de una hora se alcanzó una meseta para la berberina y M3, y después de 2 horas para M4 que persiste hasta las 24 horas. Por otro lado, la concentración plasmática de M1 alcanzó niveles 10 veces mayores después de 4 horas, es decir, 1'4 nM, disminuyendo de manera lenta hasta una concentración de 0,15 nM después de 24 horas. Los mismos autores informaron que tras la administración crónica de 15 mg/kg peso corporal/día de berberina y sus metabolitos durante 3 meses, los pacientes con hipercolesterolemia mostraron una bioacumulación plasmática.

Esto sugiere que a pesar de la baja concentración plasmática de la berberina y su baja biodisponibilidad, sus metabolitos presentaron una mayor concentración plasmática, por lo que se comportan como formas farmacológicamente activas de la berberina (81).

### Estudios en animales

En una revisión (29), en un estudio (83), cuyo objetivo fue evaluar el efecto de la berberina en tumores de colon inducidos por azoximetano o sulfato de sodio de dextrano en ratones y se observó que la berberina fue capaz de reducir el tamaño del tumor al 60% gracias a la activación de AMPK y la reducción de las actividades de mTOR y que esta capacidad de reducir el tamaño del tumor se debe a la capacidad de la berberina para reducir la actividad de la ciclina D1, la proteína nuclear no histona (Ki-67), la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la survivina, el NF-kB y una mayor actividad de la función caspasa-3. Además la berberina es capaz de inhibir la migración y metástasis de células SW620 gracias a la disminución de la expresión de las moléculas de señalización COX-2, prostaglandina E2, Janus quinasa 2 y STAT3 (84).

En la anterior revisión (29), un estudio (85) observó que al combinar la berberina con extracto de *Andrographis paniculata* mostró un potente efecto contra el CC al inhibir el crecimiento de células HT-29 y células de la línea celular de carcinoma de colon (RKO) y su correspondiente crecimiento tumoral *in vivo*. También se ha visto en otro estudio (86), que al combinar la berberina con evodamina, un alcaloide indol, la actividad antitumoral de la berberina mejoró ya que promovió la apoptosis en células cancerosas coli-2 (Caco-2) y HT-29 mediante la modulación de las vías mediadas por Nrf2.

### Estudios clínicos

En un estudio clínico (30), el cual fue un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se reclutaron y asignaron al azar individuos (553 participantes grupo berberina y 555 grupo placebo) entre 18-75 años de edad que tenían al menos uno, pero no más de 6 adenomas colorrectales histológicamente confirmados, los cuales recibieron 0,3 gramos dos veces al día de berberina o comprimidos de placebo y se encontró que 155 participantes del grupo de berberina y 216 del grupo placebo tenían adenoma recurrente durante el seguimiento.

Por lo tanto, se observó que no hubo signos de tumor en la etapa posterior al recomendar tomar 0,3 gramos/día de berberina dos veces al día a un paciente que padecía CCR, mostrando que la berberina pudiera ser segura y eficaz para disminuir las posibilidades de

recurrencia del adenoma colorrectal y las lesiones polipoides, pudiendo ser una opción para la quimioprevención (29).

#### 4.3.2. Coptisina

La coptisina, otro alcaloide de isoquinolina extraído de *Coptis chinensis Franch*, es capaz de desencadenar la apoptosis dependiente de ROS en las células HCT-116 (línea celular de CC humano), reducir el crecimiento y la migración, así como promover la apoptosis mediada por caspasa en células HCT-116 alterando el potencial de membrana mitocondrial y modulando varias moléculas de señalización como caspasa-3 o Akt en ratones (29). Además, en un estudio (87) se observó que la coptisina reduce el crecimiento tumoral generado por HCT-116 al inducir la apoptosis en ratones BALB/c a través de las enzimas PI3K / Akt.

#### 4.3.3. Palmatina

Un estudio (88) reveló que la palmatina fue capaz de inducir la apoptosis en células de CC como HCT-116, SW480, HT-29 (líneas celulares de CC humano) y, en el tumor de xenoinjerto de células HCT-116, mediante el aumento de los niveles de ROS y la disminución del potencial de membrana mitocondrial y se cree que la palmatina se dirige a varias moléculas de señalización, como la aurora quinasa A, Bcl-xl, Bcl2, caspasa 3 y 9 para inducir la apoptosis.

### 4.4. Alquilresorcinol C21

El alquilresorcinol (AR) es un compuesto lipídico fenólico que deriva principalmente del trigo y el centeno. Se ha visto que tiene propiedades anticancerígenas experimentales como que inhiben el crecimiento del CC e inducen la apoptosis. Sin embargo, en un estudio no se observó una asociación clara entre la ingesta de este FQ y el riesgo de CCR (89), pero en un estudio de casos y controles (90) que incluyó 1372 pacientes con casos de CCR y 1372 sujetos control, se ha observado que las concentraciones más altas de alquilresorcinoles en plasma no se asociaron con el CCR general, el CC proximal o cáncer de recto, pero se asociaron con una menor incidencia de CC distal.

En un estudio, cuyo objetivo fue investigar si uno de los principales fitoquímicos del salvado de trigo, el cual es el alquilresorcinol (AR) C21, y el principal metabolito microbiano intestinal de la fibra, el butirato, eran capaces de suprimir de manera sinérgica las células de CC humano, se observó que el AR C21 ejercía un débil efecto inhibitor del crecimiento tanto en células HC-T116 como en células HT-29 de manera individual. Pero al combinar estos dos compuestos, se observó que AR C21 a 40  $\mu$ M y el butirato a 1-4 mM tuvo efectos inhibitor del crecimiento significativamente importantes en células HCT-116 y HT-29 en comparación

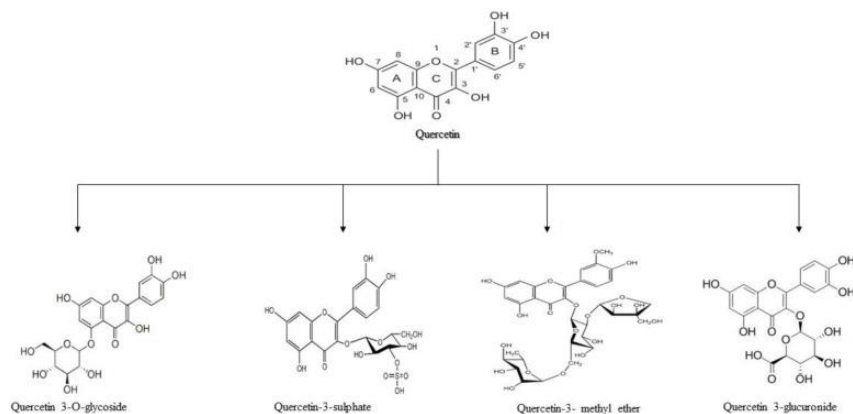
si se aplicaban los tratamientos individuales de ambos compuestos, por lo que AR C21 a 40  $\mu\text{M}$  y el butirato a 1 mM tuvieron un efecto inhibitor del crecimiento del 39,8% y 9,5%, respectivamente (91). Esta sinergia se debe a que una dosis única de AR C21, concretamente de 40  $\mu\text{M}$ , no fue capaz de inducir la apoptosis, pero al combinarlo con el butirato a 2 mM sí que fue capaz de inducir la apoptosis en células HCT-116 y HT-29, por lo que este efecto se le atribuye más a la sinergia de ambos compuestos que al propio AR C21. Y estos efectos se observaron con combinaciones de AR C21 en dosis de 10, 20, 30 y 40  $\mu\text{M}$  y butirato a 2 mM (91).

## 4.5. Flavonoides

### 4.5.1. Quercetina

La quercetina (**Figura 17**) es un flavonol que se encuentra ampliamente en muchas frutas y verduras, y se ha visto que representa el 75% de la ingesta típica de flavonoides en Estados Unidos, donde las principales fuentes alimenticias de quercetina son el té, las cebollas y las manzanas con piel. Sin embargo, hay muchas otras fuentes alimenticias como las aliáceas, bayas, pepino, batata, crucíferas e incluso algunas hierbas como la salvia, romero y orégano (92). También se encuentra en espárragos, cerezas, lechuga de hoja roja y en pequeñas cantidades en frutas cítricas, semillas y nueces y uvas rojas, y la cebolla es la que mayor cantidad posee. En cuanto a su estructura (**Figura 17**) está formada por un núcleo de flavona formada por dos anillos de benceno y por un anillo de pirona heterocíclico (93).

**Figura 17.** Estructura química de la quercetina y sus principales clases.



Tomado de artículo publicado en revista científica "Molecules" (93).

La quercetina se utiliza como suplemento dietético y se ha visto que la dosis segura es de 1 g/día y la absorción es de hasta el 60%, y está disponible tanto en estado libre como conjugada como glucósido de quercetina, sulfato de quercetina... Tiene un metabolismo rápido y se excreta sin acumulación en el cuerpo, y se absorbe alrededor del 5-10% en el intestino

delgado, mientras que el 90-95% restante se absorbe en la región del colon. Una vez que es ingerida, difunde hacia los enterocitos desde la luz del intestino y ahí es donde sufre una mayor metabolización, o en el hígado, luego sus metabolitos ingresan a la circulación sistémica y se distribuyen a los tejidos. Su eliminación es muy rápida y se considera que tiene una vida media muy corta (93).

### Estudios clínicos

Un estudio observacional (69) llevado a cabo en 2006 demostró que combinando la quimioterapia con la toma de curcumina y quercetina podría reducir la cantidad y el tamaño de pólipos adenomatosos en pacientes con poliposis adenomatosa familiar: Para ello se debería tomar 480 mg de curcumina + 20 mg de quercetina por vía oral, 3 veces al día durante una media de 6 meses (94).

Diferentes estudios han demostrado que flavonoles como la quercetina son eficaces para reducir el riesgo de CC. Para corroborar este efecto de la quercetina, se llevó a cabo un estudio de casos y controles (92) que incluyó 1.163 casos de CC y 1.501 controles de personas entre 45-80 años, los cuales tuvieron una ingesta media de quercetina de 8,47 mg/día para los controles y 8,20 mg/día en los casos. Se observó que la ingesta de quercetina se asoció inversamente con el riesgo de CCR proximal pero no distal. También se observó que la ingesta de quercetina protegió contra el riesgo de CC proximal cuando la ingesta de fruta fue igual o superior a 1 porción/día o cuando la ingesta de té fue baja. En cuanto al CC distal, el riesgo de cáncer aumentó con una mayor ingesta de quercetina cuando la ingesta de fruta fue baja. Estos hallazgos sugieren que la quercetina del té podría tener efectos diferentes a la presente en las frutas, o estos efectos podrían deberse a otros compuestos químicos presentes en el té que son independientes del contenido de quercetina.

Una covariable dietética incluida en el estudio fue la fibra dietética la cual estaba estrechamente correlacionada con la quercetina, ya que el efecto de la quercetina fue más pronunciado cuando se incluyó la fibra dietética, ya que mostró la correlación positiva más fuerte ( $r= 0,433$ ) con la ingesta de quercetina y una fuerte asociación inversa con el riesgo de CCR, por lo tanto, es posible que el efecto protector de la quercetina se atribuyera a la ingesta simultánea de fibra dietética (92).

### Estudios en animales

Estudios *in vivo* respaldan la posible actividad quimioterapéutica de la quercetina contra el CC y esto se respalda con el descubrimiento de un estudio (95) de que la suplementación con quercetina es capaz de inducir efectos anti-CCR en el modelo de ratón APC<sup>Min/+</sup> gracias a la

atenuación de la infiltración de macrófagos y la inhibición de la expresión tumoral de Hsp70, por lo que actúa como una posible terapia anticaquética, es decir, que disminuye la progresión de la caquexia por debido al cáncer. Para conseguir este efecto se les administró a los ratones 25 mg/kg de quercetina en agua de bebida durante 3 semanas.

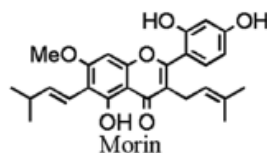
También se ha visto en otro estudio (96) que el tratamiento concomitante con gluconato de sodio y quercetina es capaz de reducir los marcadores de estrés oxidativo en tejidos de colon. Para la obtención de este efectos se les administró a los ratones 50 mg/kg de quercetina por inyección intraperitoneal, una vez a la semana durante 5 semanas. Por lo tanto, estos resultados respaldan la actividad quimioterapéutica de la quercetina contra el CC en ratones.

Además, se observó en un estudio (97) que el complejo de rutenio-quercetina es capaz de disminuir la multiplicidad de focos de criptas aberrantes, las lesiones hiperplásica, proliferación celular y eleva la actividad antioxidante al aumentar los niveles de catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD) y glutatión en ratas Sprague-Dawley con CC.

#### 4.5.2. Morin

El Morin (**Figura 18**), el cual es un flavonol bioactivo extraído de la higuera (*Ficus carica*), se ha visto que posee propiedades beneficiosas contra el CC. Los focos de criptas aberrantes se consideran una de las principales lesiones preneoplásicas identificables más tempranas en el desarrollo y progresión del CC (32), y en un estudio (98) se ha visto que la administración oral de Morin a una dosis de 50 mg/kg de peso corporal durante 15 semanas fue capaz de inhibir significativamente la formación de focos de criptas aberrantes en modelos de carcinogénesis de colon.

**Figura 18.** Estructura química del Morin



Tomado de artículo publicado en Food and Function (32)

Este efecto quimiopreventivo del Morin se debe a su capacidad para inhibir la vía de señalización NF-kB y que ha demostrado ser un potente agente antiinflamatorio y proapoptótico para la quimiopreención del CC, esto se debe a su capacidad para mejorar la cascada inflamatoria inducida por dimetilhidrazina mediante la regulación negativa de la vía NF-kB y sus mediadores inflamatorios como COX-2, PGE-2, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (98).

## **5. Discusión**

La principal conclusión es que, aunque aún faltan muchos estudios para poder concluir si algún FQ, de forma aislada y a alguna dosis en concreto, puede tener beneficios para el CC, las evidencias científicas si apuntan de forma clara que sería conveniente fomentar el consumo de FQ en el marco de la alimentación habitual, ya que, por sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios y los mecanismos anticancerígenos que presentan, podrían contribuir a reducir el riesgo de CC. También cabe mencionar que la gran mayoría de estos estudios están realizados en animales e *in vitro*, y en menor abundancia en humanos en cuanto al cáncer de colon. De todos los fitoquímicos estudiados en esta revisión, el que aglutina más evidencia es el resveratrol debido a que hay más amplia variedad de estudios realizados tanto en humanos como en animales, aunque sigue habiendo pocos estudios y los que hay, desde el punto de vista de intervención, tienen tamaños muestrales pequeños, como para sacar una conclusión sólida al respecto.

También hay que destacar que los principales mecanismos más importantes responsables del efecto quimiopreventivo de los fitoquímicos en el cáncer de colon es que intervienen en la inducción de la apoptosis en las líneas celulares HCT116 y HT-29, las cuales son características en el cáncer de colon, así como inhibir la expresión de moléculas de señalización COX-2, prostaglandinas E2 y aumentar la expresión de las proteínas proapoptóticas como las caspasas-3, 7, 9 y PARP (poli ADP ribosa polimerasa) entre muchos otros mecanismos.

En cuanto al resveratrol, este es un polifenol natural que se encuentra principalmente en plantas como maní, arándanos, uvas, eucalipto y en algunos pastos, el cual se puede aislar en cantidades de miligramos por kilogramo de material vegetal. Es poco soluble en agua, inestable químicamente, tiene una mala absorción a través de las membranas biológicas y presenta una rápida eliminación metabólica. Por esto, su utilización como agente quimiopreventivo o terapéutico en el cáncer es limitada (45) y se han buscado estrategias para mejorar su biodisponibilidad. Algunas de estas estrategias es su combinación con la piperina (50), un alcaloide de la pimienta negra, para mejorar su biodisponibilidad gracias a que la piperina es capaz de inhibir la glucuronidación del resveratrol. También se ha visto que la quercetina (51) es capaz de mejorar su biodisponibilidad al inhibir tanto la glucuronidación como sulfatación del resveratrol.

El resveratrol, como compuesto con propiedades anticancerígenas, no parece tener efectos secundarios debilitantes o tóxicos. En estudios con animales (52), en concreto con ratas, se

ha visto que el resveratrol hasta 750 mg/kg peso corporal/día es bien tolerado. En estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en humanos (53) se ha visto que el resveratrol no presenta efectos secundarios hasta una dosis de 1 g a corto plazo, pero con una dosis de 2,5 g/día, algunos de ellos presentaron efectos secundarios como diarrea, vómitos, náuseas y disfunción hepática en aquellos que padecían enfermedad del hígado graso no alcohólico.

El resveratrol ha demostrado su efecto quimiopreventivo en estudios en humanos a diversas dosis, que varían desde los 0,5 g/día a los 5 g/día (54) (55) (56).

También se ha demostrado el efecto quimiopreventivo del resveratrol en animales como por ejemplo; los resultados de un estudio (58) con modelos de ratones con una dosis de 8 mg/kg/día de resveratrol al disminuir el tamaño, incidencia y multiplicidad de focos de criptas aberrantes. En otro estudio (59) con ratas macho F344 con una dosis de 200 µg/kg peso corporal de resveratrol al aumentar la expresión de Bax y el gen p21. Por último, en otro estudio (60) con 2 modelos de ratones genéticamente modificados con una dosis al 0,01% de resveratrol al reducir la formación de tumores en la ciclina D1 y D2 del intestino delgado. Al otro modelo de ratón (61) con una dosis de 240 mg/kg peso de resveratrol al suprimir la formación de adenomas intestinal e inhibir la COX-1, 2 y PGE2.

Es importante mencionar que los FQ no solamente presentan un efecto quimiopreventivo sino que también presentan un efecto antioxidante ya que son capaces de captar y neutralizar los ROS ya que estos son capaces de producir alteraciones genéticas en determinadas células. Los principales antioxidantes que tienen un efecto en nuestro organismo son las vitaminas C y E, enzimas como la superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa, además de los FQ, entre los que destacan los polifenoles, como es el caso del resveratrol (19).

El exceso de ROS generado por carcinógenos ambientales es capaz de inducir daños en el ADN así como roturas de este, modificaciones de bases y enlaces cruzados entre ADN y proteínas, también perjudica la activación de la enzima reparadora del ADN (OGG1), y esta acumulación de lesiones en el ADN afecta a la interpretación y transmisión de la información genética, lo que conduce a cambios permanentes en el ADN y es un paso vital involucrado en la mutagénesis cancerígena (99). Por lo tanto, es importante el efecto antioxidante que presentan los FQ en la prevención del cáncer.

También presentan un efecto antiinflamatorio ya que son capaces de atenuar procesos inflamatorios, reducir la trombosis, promover una función normal del endotelio y bloquear la expresión de moléculas implicadas en la adhesión celular entre otros efectos (19). Además,

el resveratrol es capaz de reducir la inflamación ya que inhibe la COX-2, la cual es una de las principales enzimas implicadas en los procesos de inflamación e inhibir las PGE2 que son hormonas proinflamatorias ya que se ha demostrado en el estudio anteriormente citado (61). También se ha visto en un estudio (42) que el licopeno es capaz de suprimir la expresión de la COX-2, PGE2 en ratones con tumores. De igual manera el  $\beta$ -caroteno demostró el mismo efecto (32). La berberina también fue capaz de reducir la expresión de la COX-2 en ratones con tumores de colon inducidos (83), así como inhibir la migración y metástasis de células SW620 gracias a la disminución de la expresión de las moléculas de señalización COX-2 y PGE2 entre otras (29). Por último, también se ha visto que el Morin es un potente agente antiinflamatorio para la quimiopreención del CC gracias a su capacidad para mejorar la cascada inflamatoria mediante la regulación negativa de la vía NF- $\kappa$ B y sus mediadores inflamatorios como COX-2, PGE2 e IL-6 (98).

La inflamación se asocia con el desarrollo y progresión del cáncer, ya que tanto las inflamaciones extrínsecas (provocada por factores como infecciones bacterianas, tabaquismo...) e intrínsecas (provocada por el propio cáncer o la obesidad) pueden provocar inmunosupresión, favoreciendo un entorno para el desarrollo de tumores. Cuando esta inflamación se vuelve crónica, puede provocar enfermedades como el cáncer entre muchas otras, y esta inflamación se asocia a las citocinas proinflamatorias, quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas inflamatorias (100). Por lo tanto, es importante el efecto antiinflamatorio que presentan los FQ en la prevención del cáncer.

Por último, es importante mencionar que los FQ también son capaces de inducir la apoptosis gracias a su capacidad para mejorar la actividad de las caspasas y otras proteínas proapoptóticas como se ha visto en el caso del resveratrol que fue capaz de aumentar la expresión de Bax, la cual es una proteína que regula la liberación del factor inductor de la apoptosis (59). También se ha visto que la EGCG es capaz de inducir la apoptosis contra células SW480, SW620 y LS411N de CCR gracias al aumento de la expresión de caspasa-3 y PARP (poli ADP ribosa polimerasa) (80).

La berberina también fue capaz de mejorar la actividad de la caspasa-3 en ratones con tumores de CC inducidos (83). La coptisina también fue capaz de promover la apoptosis mediada por caspasa en células HCT-116 alterando el potencial de membrana mitocondrial y modulando varias moléculas de señalización como caspasa-3 o Akt en ratones (29). Por último, la palmatina también ha demostrado ser capaz de inducir la apoptosis en células de CC como HCT-116, SW480 y HT-29 gracias a que se dirige a varias moléculas de señalización como la aurora quinasa A, Bcl-xl, Bcl2, caspasa 3 y 9 para inducir la apoptosis (88).

En el CC es importante poner enfoque en la alimentación. Es importante asegurar el consumo de fibra, en concreto, la de tipo insoluble ya que es fundamental a la hora de prevenir el estreñimiento, el cual es un síntoma para evitar en el CC. Además, se ha visto que la fibra soluble también ha demostrado beneficios en el CC ya que al ser ingerida, llega al colon intacta y va a ser metabolizada por la flora bacteriana produciendo productos de fermentación como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el acetato, propionato y butirato, los cuales han demostrado beneficios en la prevención del CC como disminuir la proliferación, regular la diferenciación normal y activan la apoptosis de los colonocitos para el recambio del epitelio intestinal (13).

En un estudio, cuyo objetivo fue realizar una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios que investigan la relación entre la ingesta de fibra dietética y el CC distal y proximal, según los hallazgos el subsitio anatómico no tiene una asociación aparente entre la incidencia de CC y la ingesta de fibra dietética, pero según las estimaciones resumidas de riesgo de los 11 estudios analizados, observaron que las personas que tenían la menor ingesta de fibra dietética tenían un riesgo 21% y 14% mayor de CC distal y proximal, respectivamente, en comparación con aquellos que presentaban una ingesta máxima de fibra dietética. Lo que sugiere que asegurar el consumo de fibra dietética es importante a la hora de reducir el riesgo de padecer CC (101).

Algunos alimentos que quizás sería mejor recomendar a una persona que padezca CC, sería, además de los alimentos que contienen resveratrol, recomendar alimentos ricos en quercetina ya que se ha visto que ayuda a mejorar la biodisponibilidad del resveratrol (51), por lo tanto se podrían complementar ambos FQ, y algunos de ellos serían el té, cebolla y ajo, manzanas con piel, espárragos, crucíferas, batata, semillas y nueces entre muchos otros. Además la quercetina ha demostrado beneficios en humanos, como por ejemplo; un estudio observacional (69) demostró que la combinación de la quimioterapia con la toma de curcumina y quercetina era capaz de reducir la cantidad y tamaño de los pólipos adenomatosos en pacientes con poliposis adenomatosa familiar y para ello se debería tomar 480 mg de curcumina + 20 mg de quercetina por vía oral, 3 veces al día durante una media de 6 meses.

En un estudio de casos y controles (92), los cuales tuvieron una ingesta media de quercetina de 8,47 mg/día para los controles y 8,20 mg/día en los casos, se observó que la ingesta de quercetina se asoció inversamente con el riesgo de CCR proximal pero no distal. Al incluir la fibra dietética en el estudio, mostró la correlación positiva más fuerte con la ingesta de

quercetina y una fuerte asociación inversa con el riesgo de CCR, por lo que su efecto protector se atribuye a la ingesta simultánea de fibra dietética.

Por último, sería ideal asegurar el consumo de alimentos ricos en fibra tanto soluble como insoluble, como el salvado de trigo y el centeno, ya que este primero contiene el FQ alquilresorcinol, el cual es un compuesto lipídico fenólico que se ha visto que tiene propiedades anticancerígenas experimental como que inhibe el crecimiento del CC e induce la apoptosis, a pesar de que en un estudio no se observó una asociación clara entre la ingesta de este FQ y el riesgo de CCR (89), pero en un estudio de casos y controles (90), se observó que las concentraciones más altas de este FQ en plasma se asociaron con una menor incidencia de CC distal.

## **6. Conclusión**

Finalmente, como conclusión es que hay numerosos estudios que han investigado el efecto de los FQ en el CC, pero la gran mayoría se han realizado en animales y, en mucha menor proporción, en humanos, con lo cual no sabemos exactamente en qué medida son capaces de ayudar en el manejo del CC. De los FQ estudiados, el que más evidencia aglutina es el resveratrol por los efectos beneficiosos que han demostrado tanto en estudios en animales como en humanos, que sería interesante combinarlo con la quercetina por el mismo motivo, además de que mejora la biodisponibilidad del resveratrol. También hay que resaltar que, aun así, no hay suficientes estudios clínicos y no se puede afirmar que pueda resultar beneficioso, se necesitarían más estudios. Por último, cabe mencionar que la utilización de los FQ podría llegar a ser un ámbito prometedor, a nivel preventivo y como terapia complementaria en el tratamiento del CC, sin sustituir las principales terapias anticancerígenas como son la quimioterapia o la radioterapia, por lo que, a la luz de los hallazgos, sería importante fomentar el consumo de FQ, en el marco de la alimentación habitual, especialmente aquellos alimentos que contengan resveratrol, quercetina y alquilresorcinol.

## **Bibliografía**

1. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233-54.
2. Las cifras del cáncer en España 2023 [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2023. Disponible en: [https://seom.org/imagenes/Las\\_cifras\\_del\\_Cancer\\_en\\_Espana\\_2023.pdf](https://seom.org/imagenes/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf)
3. ¿Qué es el cáncer colorrectal? | ¿Cómo se origina el cáncer colorrectal? [Internet]. [citado 9 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-colon-o-recto/acerca/que-es-cancer-de-colon-o-recto.html>
4. Sano W, Hirata D, Teramoto A, Iwatate M, Hattori S, Fujita M, et al. Serrated polyps of the colon and rectum: Remove or not? *World J Gastroenterol.* 21 de mayo de 2020;26(19):2276-85.
5. Alrushaid N, Khan FA, Al-Suhaimi E, Elaissari A. Progress and Perspectives in Colon Cancer Pathology, Diagnosis, and Treatments. *Dis Basel Switz.* 24 de octubre de 2023;11(4):148.
6. Factores de riesgo del cáncer colorrectal | Factores de riesgo del cáncer colorrectal hereditarios [Internet]. American Cancer Society; [citado 9 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-colon-o-recto/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
7. O'Keefe SJD. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* diciembre de 2016;13(12):691-706.
8. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol.* marzo de 2021;15(3):790-800.
9. Turner ND, Lloyd SK. Association between red meat consumption and colon cancer: A systematic review of experimental results. *Exp Biol Med Maywood NJ.* abril de 2017;242(8):813-39.
10. Sundbøll J, Thygesen SK, Veres K, Liao D, Zhao J, Gregersen H, et al. Risk of cancer in patients with constipation. *Clin Epidemiol.* 2019;11:299-310.
11. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clófent-Vilaplana J, et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterol Hepatol Engl Ed.* 1 de noviembre de 2018;41(9):585-96.
12. Heine-Bröring RC, Winkels RM, Renkema JMS, Kragt L, van Orten-Luiten ACB, Tigchelaar EF, et al. Dietary supplement use and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analyses of prospective cohort studies. *Int J Cancer.* 15 de mayo de 2015;136(10):2388-401.
13. Peredo F, Herzberg Z. Papel de la dieta rica en fibra en la prevención y tratamiento del cáncer: terapia dirigida al manejo del calcio intracelular. *Rev Fac Med México.* 57(5):56-61.

14. Shivappa N, Godos J, Hébert JR, Wirth MD, Piuri G, Speciani AF, et al. Dietary Inflammatory Index and Colorectal Cancer Risk-A Meta-Analysis. *Nutrients*. 20 de septiembre de 2017;9(9):1043.
15. Sorrenti V, Ali S, Mancin L, Davinelli S, Paoli A, Scapagnini G. Cocoa Polyphenols and Gut Microbiota Interplay: Bioavailability, Prebiotic Effect, and Impact on Human Health. *Nutrients*. 27 de junio de 2020;12(7):1908.
16. Yin L, Chong F, Huo Z, Li N, Liu J, Xu H. GLIM-defined malnutrition and overall survival in cancer patients: A meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. febrero de 2023;47(2):207-19.
17. García-Luna PP, Parejo Campos J, Pereira Cunill JL. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp*. 2006;21:10-6.
18. Barreiro Domínguez E, Sánchez Santos R, Diz Jueguen S, Piñeiro Teijeiro A, Seoane Antelo J, Carrera Dacosta E, et al. Impacto de la terapia con inmunonutrición oral perioperatoria en pacientes sometidos a cirugía por cáncer colorrectal. *Nutr Hosp*. octubre de 2019;36(5):1150-6.
19. Martínez-Navarrete N, Camacho Vidal M del M, Martínez Lahuerta JJ. Los compuestos bioactivos de las frutas y sus efectos en la salud. *Rev Esp Nutr Humana Dietética*. 1 de mayo de 2008;12(2):64-8.
20. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutr Hosp*. febrero de 2012;27(1):76-89.
21. Marín-Canul JE, Mut-Martín M, Espinoza-García AS, Pérez-Izquierdo O, Ávila-Escalante ML, Góngora-Alfaro JL, et al. Consumo y principales fuentes alimentarias de polifenoles en egresados de la Licenciatura en Nutrición de una universidad pública del sureste de México. *Acta Univ*. 13 de septiembre de 2023;33:1-16.
22. Aly SH, Elbadry AMM, Doghish AS, El-Nashar HAS. Unveiling the pharmacological potential of plant triterpenoids in breast cancer management: an updated review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet]. 2 de abril de 2024 [citado 9 de abril de 2024]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00210-024-03054-2>
23. Olayiwola Y, Gollahon L. Natural Compounds and Breast Cancer: Chemo-Preventive and Therapeutic Capabilities of Chlorogenic Acid and Cinnamaldehyde. *Pharm Basel Switz*. 11 de marzo de 2024;17(3):361.
24. Heng WS, Krut FAE, Cheah SC. Understanding Lung Carcinogenesis from a Morphostatic Perspective: Prevention and Therapeutic Potential of Phytochemicals for Targeting Cancer Stem Cells. *Int J Mol Sci*. 27 de mayo de 2021;22(11):5697.
25. Achi IT, Sarbadhikary P, George BP, Abrahamse H. Multi-Target Potential of Berberine as an Antineoplastic and Antimetastatic Agent: A Special Focus on Lung Cancer Treatment. *Cells*. 31 de octubre de 2022;11(21):3433.
26. Oczkowski M, Dziendzikowska K, Pasternak-Winiarska A, Włodarek D, Gromadzka-Ostrowska J. Dietary Factors and Prostate Cancer Development, Progression, and Reduction. *Nutrients*. 3 de febrero de 2021;13(2):496.

27. Talib WH, Baban MM, Azzam AO, Issa JJ, Ali AY, AlSuwais AK, et al. Allicin and Cancer Hallmarks. *Mol Basel Switz.* 15 de marzo de 2024;29(6):1320.
28. Wang J, Rani N, Jakhar S, Redhu R, Kumar S, Kumar S, et al. *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. - anticancer properties and phytochemicals: current trends and future perspectives. *Front Plant Sci.* 2023;14:1236123.
29. Nelson VK, Nuli MV, Mastanaiah J, Saleem T S M, Birudala G, Jamous YF, et al. Reactive oxygen species mediated apoptotic death of colon cancer cells: therapeutic potential of plant derived alkaloids. *Front Endocrinol.* 2023;14:1201198.
30. Chen YX, Gao QY, Zou TH, Wang BM, Liu SD, Sheng JQ, et al. Berberine versus placebo for the prevention of recurrence of colorectal adenoma: a multicentre, double-blinded, randomised controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* marzo de 2020;5(3):267-75.
31. Esmeeta A, Adhikary S, Dharshnaa V, Swarnamughi P, Ummul Maqsummiya Z, Banerjee A, et al. Plant-derived bioactive compounds in colon cancer treatment: An updated review. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* septiembre de 2022;153:113384.
32. Zhao Y, Hu X, Zuo X, Wang M. Chemopreventive effects of some popular phytochemicals on human colon cancer: a review. *Food Funct.* 2018;9(9):4548-68.
33. Eroglu A, Al'Abri IS, Kopec RE, Crook N, Bohn T. Carotenoids and Their Health Benefits as Derived via Their Interactions with Gut Microbiota. *Adv Nutr.* 1 de marzo de 2023;14(2):238-55.
34. Chen QH, Wu BK, Pan D, Sang LX, Chang B. Beta-carotene and its protective effect on gastric cancer. *World J Clin Cases.* 16 de agosto de 2021;9(23):6591-607.
35. Lu MS, Fang YJ, Chen YM, Luo WP, Pan ZZ, Zhong X, et al. Higher intake of carotenoid is associated with a lower risk of colorectal cancer in Chinese adults: a case-control study. *Eur J Nutr.* 1 de junio de 2015;54(4):619-28.
36. Okuyama Y, Ozasa K, Oki K, Nishino H, Fujimoto S, Watanabe Y. Inverse associations between serum concentrations of zeaxanthin and other carotenoids and colorectal neoplasm in Japanese. *Int J Clin Oncol.* 1 de febrero de 2014;19(1):87-97.
37. Lee KE, Kwon M, Kim YS, Kim Y, Chung MG, Heo SC, et al.  $\beta$ -carotene regulates cancer stemness in colon cancer in vivo and in vitro. *Nutr Res Pract.* abril de 2022;16(2):161-72.
38. Ranjan A, Ramachandran S, Gupta N, Kaushik I, Wright S, Srivastava S, et al. Role of Phytochemicals in Cancer Prevention. *Int J Mol Sci.* 9 de octubre de 2019;20(20):4981.
39. Caseiro M, Ascenso A, Costa A, Creagh-Flynn J, Johnson M, Simões S. Lycopene in human health. *LWT.* 1 de junio de 2020;127:109323.
40. Rowles JL, Erdman JW. Carotenoids and their role in cancer prevention. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids.* 1 de noviembre de 2020;1865(11):158613.
41. Grune T, Lietz G, Palou A, Ross AC, Stahl W, Tang G, et al.  $\beta$ -Carotene Is an Important Vitamin A Source for Humans, . *J Nutr.* 1 de diciembre de 2010;140(12):2268S-2285S.

42. Tang FY, Shih CJ, Cheng LH, Ho HJ, Chen HJ. Lycopene inhibits growth of human colon cancer cells via suppression of the Akt signaling pathway. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(6):646-54.
43. Wang X, Yang HH, Liu Y, Zhou Q, Chen ZH. Lycopene Consumption and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutr Cancer*. 2 de octubre de 2016;68(7):1083-96.
44. Ganesan K, Jayachandran M, Xu B. Diet-Derived Phytochemicals Targeting Colon Cancer Stem Cells and Microbiota in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. enero de 2020;21(11):3976.
45. Annaji M, Poudel I, Boddu SHS, Arnold RD, Tiwari AK, Babu RJ. Resveratrol-loaded nanomedicines for cancer applications. *Cancer Rep*. 2 de marzo de 2021;4(3):e1353.
46. Vang O, Ahmad N, Baile CA, Baur JA, Brown K, Csiszar A, et al. What Is New for an Old Molecule? Systematic Review and Recommendations on the Use of Resveratrol. *PLoS ONE*. 16 de junio de 2011;6(6):e19881.
47. Singh CK, Ndiaye MA, Ahmad N. Resveratrol and cancer: Challenges for clinical translation. *Biochim Biophys Acta*. junio de 2015;1852(6):1178-85.
48. Boocock DJ, Faust GES, Patel KR, Schinas AM, Brown VA, Ducharme MP, et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. junio de 2007;16(6):1246-52.
49. Bode LM, Bunzel D, Huch M, Cho GS, Ruhland D, Bunzel M, et al. In vivo and in vitro metabolism of trans-resveratrol by human gut microbiota. *Am J Clin Nutr*. febrero de 2013;97(2):295-309.
50. Johnson JJ, Nihal M, Siddiqui IA, Scarlett CO, Bailey HH, Mukhtar H, et al. Enhancing the bioavailability of resveratrol by combining it with piperine. *Mol Nutr Food Res*. agosto de 2011;55(8):1169-76.
51. McAnulty LS, Miller LE, Hosick PA, Utter AC, Quindry JC, McAnulty SR. Effect of resveratrol and quercetin supplementation on redox status and inflammation after exercise. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab*. julio de 2013;38(7):760-5.
52. Williams LD, Burdock GA, Edwards JA, Beck M, Bausch J. Safety studies conducted on high-purity trans-resveratrol in experimental animals. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. septiembre de 2009;47(9):2170-82.
53. Chachay VS, Kirkpatrick CMJ, Hickman IJ, Ferguson M, Prins JB, Martin JH. Resveratrol – pills to replace a healthy diet? *Br J Clin Pharmacol*. julio de 2011;72(1):27-38.
54. Nguyen AV, Martinez M, Stamos MJ, Moyer MP, Planutis K, Hope C, et al. Results of a phase I pilot clinical trial examining the effect of plant-derived resveratrol and grape powder on Wnt pathway target gene expression in colonic mucosa and colon cancer. *Cancer Manag Res*. 3 de abril de 2009;1:25-37.
55. Popat R, Plesner T, Davies F, Cook G, Cook M, Elliott P, et al. A phase 2 study of SRT501 (resveratrol) with bortezomib for patients with relapsed and or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. marzo de 2013;160(5):714-7.

56. Patel KR, Brown VA, Jones DJ, Britton RG, Hemingway D, Miller AS, et al. Clinical Pharmacology of Resveratrol and its Metabolites in Colorectal Cancer Patients. *Cancer Res.* 1 de octubre de 2010;70(19):7392-9.
57. Ko JH, Sethi G, Um JY, Shanmugam MK, Arfuso F, Kumar AP, et al. The Role of Resveratrol in Cancer Therapy. *Int J Mol Sci.* 1 de diciembre de 2017;18(12):2589.
58. Sengottuvelan M, Nalini N. Dietary supplementation of resveratrol suppresses colonic tumour incidence in 1,2-dimethylhydrazine-treated rats by modulating biotransforming enzymes and aberrant crypt foci development. *Br J Nutr.* julio de 2006;96(1):145-53.
59. Tessitore L, Davit A, Sarotto I, Caderni G. Resveratrol depresses the growth of colorectal aberrant crypt foci by affecting bax and p21(CIP) expression. *Carcinogenesis.* agosto de 2000;21(8):1619-22.
60. Schneider Y, Durantou B, Gossé F, Schleiffer R, Seiler N, Raul F. Resveratrol inhibits intestinal tumorigenesis and modulates host-defense-related gene expression in an animal model of human familial adenomatous polyposis. *Nutr Cancer.* 2001;39(1):102-7.
61. Sale S, Tunstall RG, Ruparelia KC, Potter GA, Steward WP, Gescher AJ. Comparison of the effects of the chemopreventive agent resveratrol and its synthetic analog trans 3,4,5,4'-tetramethoxystilbene (DMU-212) on adenoma development in the Apc(Min+) mouse and cyclooxygenase-2 in human-derived colon cancer cells. *Int J Cancer.* 10 de junio de 2005;115(2):194-201.
62. Pricci M, Girardi B, Giorgio F, Losurdo G, Ierardi E, Di Leo A. Curcumin and Colorectal Cancer: From Basic to Clinical Evidences. *Int J Mol Sci.* 29 de marzo de 2020;21(7):2364.
63. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules.* 13 de agosto de 2019;24(16):2930.
64. Perkins S, Verschoyle RD, Hill K, Parveen I, Threadgill MD, Sharma RA, et al. Chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of curcumin in the min/+ mouse, a model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* junio de 2002;11(6):535-40.
65. Park J, Contreas CN. Anti-carcinogenic properties of curcumin on colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 15 de abril de 2010;2(4):169-76.
66. Han W, Xie B, Li Y, Shi L, Wan J, Chen X, et al. Orally Deliverable Nanotherapeutics for the Synergistic Treatment of Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Theranostics.* 2019;9(24):7458-73.
67. Garcea G, Berry DP, Jones DJL, Singh R, Dennison AR, Farmer PB, et al. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* enero de 2005;14(1):120-5.
68. Carroll RE, Benya RV, Turgeon DK, Vareed S, Neuman M, Rodriguez L, et al. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prev Res Phila Pa.* marzo de 2011;4(3):354-64.
69. Cruz-Correa M, Shoskes DA, Sanchez P, Zhao R, Hylind LM, Wexner SD, et al. Combination treatment with curcumin and quercetin of adenomas in familial adenomatous

polyposis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. agosto de 2006;4(8):1035-8.

70. Cruz-Correa M, Hyland LM, Marrero JH, Zahurak ML, Murray-Stewart T, Casero RA, et al. EFFICACY AND SAFETY OF CURCUMIN IN TREATMENT OF INTESTINAL ADENOMAS IN PATIENTS WITH FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS. Gastroenterology. septiembre de 2018;155(3):668-73.
71. Alfonso-Moreno V, López-Serrano A, Moreno-Osset E. Chemoprevention of polyp recurrence with curcumin followed by silibinin in a case of multiple colorectal adenomas. Rev Esp Enferm Dig. diciembre de 2017;109(12):875.
72. Howells LM, Iwuji COO, Irving GRB, Barber S, Walter H, Sidat Z, et al. Curcumin Combined with FOLFOX Chemotherapy Is Safe and Tolerable in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in a Randomized Phase IIa Trial. J Nutr. 1 de julio de 2019;149(7):1133-9.
73. Irving GR, Iwuji CO, Morgan B, Berry DP, Steward WP, Thomas A, et al. Combining curcumin (C3-complex, Sabinsa) with standard care FOLFOX chemotherapy in patients with inoperable colorectal cancer (CUFOX): study protocol for a randomised control trial. Trials. 24 de marzo de 2015;16:110.
74. Kciuk M, Alam M, Ali N, Rashid S, Glowacka P, Sundaraj R, et al. Epigallocatechin-3-Gallate Therapeutic Potential in Cancer: Mechanism of Action and Clinical Implications. Molecules. enero de 2023;28(13):5246.
75. Wang ST, Cui WQ, Pan D, Jiang M, Chang B, Sang LX. Tea polyphenols and their chemopreventive and therapeutic effects on colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2 de febrero de 2020;26(6):562.
76. Chen Y, Wu Y, Du M, Chu H, Zhu L, Tong N, et al. An inverse association between tea consumption and colorectal cancer risk. Oncotarget. 6 de junio de 2017;8(23):37367-76.
77. Shimizu M, Fukutomi Y, Ninomiya M, Nagura K, Kato T, Araki H, et al. Green tea extracts for the prevention of metachronous colorectal adenomas: a pilot study. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. noviembre de 2008;17(11):3020-5.
78. Chang H, Lei L, Zhou Y, Ye F, Zhao G. Dietary Flavonoids and the Risk of Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis of Epidemiological Studies. Nutrients. 23 de julio de 2018;10(7):950.
79. Yuan JM, Gao YT, Yang CS, Yu MC. Urinary biomarkers of tea polyphenols and risk of colorectal cancer in the Shanghai Cohort Study. Int J Cancer. 15 de marzo de 2007;120(6):1344-50.
80. Luo KW, Xia J, Cheng BH, Gao HC, Fu LW, Luo XL. Tea polyphenol EGCG inhibited colorectal-cancer-cell proliferation and migration via downregulation of STAT3. Gastroenterol Rep. 1 de enero de 2021;9(1):59-70.
81. Rauf A, Abu-Izneid T, Khalil AA, Imran M, Shah ZA, Emran TB, et al. Berberine as a Potential Anticancer Agent: A Comprehensive Review. Molecules. 4 de diciembre de 2021;26(23):7368.

82. Spinozzi S, Colliva C, Camborata C, Roberti M, Ianni C, Neri F, et al. Berberine and its metabolites: relationship between physicochemical properties and plasma levels after administration to human subjects. *J Nat Prod.* 25 de abril de 2014;77(4):766-72.
83. Li W, Hua B, Saud SM, Lin H, Hou W, Matter MS, et al. Berberine regulates AMP-activated protein kinase signaling pathways and inhibits colon tumorigenesis in mice. *Mol Carcinog.* octubre de 2015;54(10):1096-109.
84. Liu X, Ji Q, Ye N, Sui H, Zhou L, Zhu H, et al. Berberine Inhibits Invasion and Metastasis of Colorectal Cancer Cells via COX-2/PGE2 Mediated JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *PLoS One.* 2015;10(5):e0123478.
85. Zhao Y, Roy S, Wang C, Goel A. A Combined Treatment with Berberine and Andrographis Exhibits Enhanced Anti-Cancer Activity through Suppression of DNA Replication in Colorectal Cancer. *Pharmaceuticals.* 22 de febrero de 2022;15(3):262.
86. Guan X, Zheng X, Vong CT, Zhao J, Xiao J, Wang Y, et al. Combined effects of berberine and evodiamine on colorectal cancer cells and cardiomyocytes in vitro. *Eur J Pharmacol.* 15 de mayo de 2020;875:173031.
87. Han B, Jiang P, Li Z, Yu Y, Huang T, Ye X, et al. Coptisine-induced apoptosis in human colon cancer cells (HCT-116) is mediated by PI3K/Akt and mitochondrial-associated apoptotic pathway. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* 15 de septiembre de 2018;48:152-60.
88. Liu X, Zhang Y, Wu S, Xu M, Shen Y, Yu M, et al. Palmatine induces G2/M phase arrest and mitochondrial-associated pathway apoptosis in colon cancer cells by targeting AURKA. *Biochem Pharmacol.* mayo de 2020;175:113933.
89. Vingrys K, Mathai ML, McAinch AJ, Bassett JK, de Courten M, Stojanovska L, et al. Intake of polyphenols from cereal foods and colorectal cancer risk in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Cancer Med.* 13 de septiembre de 2023;12(18):19188-202.
90. Kyrø C, Olsen A, Landberg R, Skeie G, Loft S, Åman P, et al. Plasma Alkylresorcinols, Biomarkers of Whole-Grain Wheat and Rye Intake, and Incidence of Colorectal Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 7 de diciembre de 2013;106(1):djt352.
91. Zhao Y, Shi L, Hu C, Sang S. Wheat Bran for Colon Cancer Prevention: The Synergy between Phytochemical Alkylresorcinol C21 and Intestinal Microbial Metabolite Butyrate. *J Agric Food Chem.* 20 de noviembre de 2019;67(46):12761-9.
92. Djuric Z, Severson RK, Kato I. Association of Dietary Quercetin with Reduced Risk of Proximal Colon Cancer. *Nutr Cancer.* abril de 2012;64(3):351-60.
93. Deepika, Maurya PK. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules.* 13 de abril de 2022;27(8):2498.
94. Afshari K, Haddadi NS, Haj-Mirzaian A, Farzaei MH, Rohani MM, Akramian F, et al. Natural flavonoids for the prevention of colon cancer: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *J Cell Physiol.* 2019;234(12):21519-46.
95. Velázquez KT, Enos RT, Narsale AA, Puppa MJ, Davis JM, Murphy EA, et al. Quercetin Supplementation Attenuates the Progression of Cancer Cachexia in ApcMin/+ Mice123. *J Nutr.* junio de 2014;144(6):868-75.

96. Saleem TH, Attya AM, Ahmed EA, Ragab SMM, Ali Abdallah MA, Omar HM. Possible Protective Effects of Quercetin and Sodium Gluconate Against Colon Cancer Induction by Dimethylhydrazine in Mice. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2015;16(14):5823-8.
97. Roy S, Das R, Ghosh B, Chakraborty T. Deciphering the biochemical and molecular mechanism underlying the in vitro and in vivo chemotherapeutic efficacy of ruthenium quercetin complex in colon cancer. *Mol Carcinog*. 2018;57(6):700-21.
98. Sharma SH, Kumar JS, Chellappan DR, Nagarajan S. Molecular chemoprevention by morin – A plant flavonoid that targets nuclear factor kappa B in experimental colon cancer. *Biomed Pharmacother*. 1 de abril de 2018;100:367-73.
99. Wang Y, Qi H, Liu Y, Duan C, Liu X, Xia T, et al. The double-edged roles of ROS in cancer prevention and therapy. *Theranostics*. 2021;11(10):4839.
100. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and Cancer. *Ann Afr Med*. 2019;18(3):121-6.
101. Ma Y, Hu M, Zhou L, Ling S, Li Y, Kong B, et al. Dietary fiber intake and risks of proximal and distal colon cancers. *Medicine (Baltimore)*. 7 de septiembre de 2018;97(36):e11678.