

Efecto antiproliferativo de polifenoles vegetales sobre células humanas

Antiproliferative effect of vegetal polyphenols on human cells

Edry Felipe Bacardi Sarmiento^{1*} <http://orcid.org/0000-0001-5226-3687>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey. Cuba.

*Autor para la correspondencia: edrybacardi@gmail.com

RESUMEN

Se realizó una investigación sobre el efecto antiproliferativo de los polifenoles sobre células humanas, con el objetivo de explicar los efectos antiproliferativos de los polifenoles vegetales sobre células animales, a través de los buscadores Medline, y Scholar Google de los cuales se tomaron 44 fuentes, de ellas el 50 % tenían 5 años o menos de publicadas (n =22). Se concluyó que los polifenoles vegetales tienen un papel dual en la proliferación celular, ya que pueden tanto inducirla como inhibirla de forma dosis-dependiente.

Palabras clave: Polifenoles; Antiproliferativo; Células humanas.

ABSTRACT

An investigation was conducted on the antiproliferative effect of polyphenols on human cells to explain the antiproliferative effect of vegetal polyphenols on animal cells by searching PubMed and Google Scholar, from which 44 sources were selected; 50% were less than 5 years old ($n = 22$). It concludes that vegetal polyphenols have a dual role in cellular proliferation, as they can induce or inhibit it under different conditions.

Keywords: polyphenols; antiproliferative; human cells

Recibido: 08/06/2024

Aceptado: 31/10/2024

Introducción

Los polifenoles son un grupo de compuestos naturales que contienen abundantes grupos fenólicos en su estructura. Es un término colectivo para muchos subgrupos de compuestos; sin embargo, el uso del término “polifenol” ha sido confuso.

Químicamente hablando, el término “fenoles” incluye anillos arenos más sustituyentes hidroxilos; acorde a este concepto el término “polifenol” podría ser restringido a estructuras como más de 2 anillos fenoles. La definición de los

polifenoles de las plantas se ha basado tradicionalmente en características estructurales y en la precipitación de proteínas. Recientemente ha sido revisada minuciosamente, considerando rasgos estructurales y rutas de síntesis *in vivo*.

Antes de que los llamaran polifenoles, estos compuestos naturales fueron denominados globalmente “taninos vegetales”. En 1957, un químico industrial, Theodore White, dijo que el término *taninos* se refiere a sustancias polifenólicas con un peso molecular (Pm) entre 500 Da y 3 kDa, capaces de formar enlaces por puentes de hidrógeno con el colágeno. En 1962, Bate-Smith y Swain proponen una nueva definición, la cual coincidía con el criterio de peso molecular de Bate y Swain, pero añadía la condición de que tuvieran la capacidad de precipitar alcaloides, gelatinas y otras proteínas de una solución. Esta última definición fue pulida por Edwin Haslam, quien expandió la definición de Bate-Smith, Swain y White a que debería ser fenoles solubles en agua entre 500 Da y 4 kDa y que contuviesen 12 a 16 grupos hidroxilo fenólicos en 5 a 7 anillos aromáticos por 1 kDa de masa molecular relativa.⁽¹⁾

Esta última definición es la más inclusiva de todas las propuestas, pues incluye en estas estructuras fenólicas de mayor complejidad estructural que no se consideraban en el grupo de los polifenoles en las propuestas previas.

Los polifenoles son de gran importancia terapéutica en la industria biomédica. Su obtención es más fácil y barata que la de los fármacos sintéticos. Son compuestos relativamente inocuos, aunque algunos de ellos tienen efecto genotóxico y carcinogénico o pueden interferir en la biosíntesis de hormonas tiroideas, aunque en dosis bajas son inocuos.⁽⁴⁾ A estos se le han atribuido propiedades antioxidantes, hipoglucémicos, antiinflamatorios, *anti - aging*, moduladores epigenéticos, antiproliferativos y pro-apoptóticos.^(1, 2)

Además, han demostrado efectos hipoglucemiantes y antiinflamatorios, y actúan como activadores de la modulación epigenética mediada por proteínas como las sirtuinas (Sirt) y la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), entre otras. Asimismo, los compuestos polifenólicos tienen la capacidad de modular la proliferación celular, siendo antiproliferativos e inductores de la muerte celular en tejidos celulares *in vitro* e *in vivo*. Esta última propiedad ha sido abordada por varios autores debido al interés en la oncología, los cuales presentan resultados opuestos entre sí, formando dos grupos: los que han hallado resultados favorables en la inducción de muerte celular en células humanas y los que han tenido resultados fallidos(1, 2, 3).

Esto debe estar relacionado con las dosis empleadas en los ensayos y con el tipo de polifenoles empleados en los mismos, ya que estas sustancias pudieran haber provocado efectos de hormesis a ciertas dosis, ya sean muy altas o muy bajas. Este último comentario no está respaldado por el autor.

Para los ensayos *in vitro* de citotoxicidad de polifenoles vegetales se emplean disímiles modelos celulares, ya sean células tumorales (Hep-2, HeLa, HT-29, A-549, A-375, H22, B16F10) o no tumorales (embrión de riñón humano (HEK), 293, A549, Hela y MCF-7, entre otras). En esta revisión se explican los efectos citotóxicos de los polifenoles extraídos de plantas sobre células de mamíferos.⁽³⁾

Métodos

Se realizó una revisión de los artículos publicados en los últimos años relacionados con el efecto antiproliferativo de los polifenoles a nivel internacional y nacional, de las cuales se tomaron 44 publicaciones obtenidas en idioma Español e inglés en MEDLINE, Scholar Google con acceso abierto, en el periodo comprendido entre

2020 hasta el 2023. Del total de artículos, el 50 % (n = 22) tenían 5 años o menos desde su publicación. Los criterios de inclusión empleados fueron el abordaje del tema en cuestión y que estuvieran en los idiomas español e inglés.

Resultados

Los polifenoles (flavonoles y procianidinas) interactúan con las membranas celulares formando puentes de hidrógenos e interactuando con los fosfolípidos de membrana formando enlaces anhídridos. También estos compuestos interactúan con histonas que modulan la expresión de genes pro y antiapoptóticos por vía epigenética (regulando la metilación y acetilación de las histonas).⁽⁶⁾

Muchos polifenoles desempeñan su papel quimiopreventivo frente a la carcinogénesis a través de la inducción de la apoptosis. En este sentido, se ha de destacar que las células tumorales parecen ser más sensibles al efecto proapoptótico de los polifenoles que las células normales.

Así, se ha observado que epilocatequina-galato (EGCG) promueve la diferenciación celular en los queratinocitos normales mediante la activación de la proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPKs (MEKK1, MEK3 y p38), mientras que en las células cancerígenas reduce la proliferación celular disminuyendo de la activación del factor de transcripción AP-1.⁽⁷⁾

En relación al efecto de los polifenoles sobre los procesos de proliferación/supervivencia y muerte celular, puede variar en función de la dosis utilizada. Así, las bajas concentraciones de quercetina, polifenoles del té verde y EGCG pueden promover mecanismos de supervivencia mediante la activación de la vía de las MAPKs (ERKs, quinasas c-Jun N-terminal o JNKs) o el incremento de los niveles de

proteína específica para serina (p-AKT). Por el contrario, las altas concentraciones de quercetina, pueden ejercer un efecto pro-apoptótico mediante la activación de la cascada de caspasa, aumento de la expresión de las quinasas dependientes de ciclina e inhibidores de la ciclina B1 y la reducción de los niveles de AKT y ERKs fosforilados.^(8, 9, 32)

EGCG puede inducir la muerte celular programada en varias líneas celulares de cáncer a través de la activación de las proteínas involucradas en la cascada apoptótica como las caspasas 3, 8 y 9,^(10,11) la liberación mitocondrial del citocromo c, las proteínas Smac/DIABLO y el factor inductor de apoptosis (AIF),^(12,13) y la inhibición de las proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP2, XIAP, Bcl-2, Bcl-xL y Bid).⁽¹⁰⁾ En varias líneas celulares de cáncer la inducción de apoptosis ocurre a través de la activación de las proteínas involucradas en la cascada apoptótica como las caspasas 3, 8 y 9, la liberación mitocondrial del citocromo c, las proteínas activador de caspasa derivada de mitocondria Smac/DIABLO y el factor inductor de apoptosis (AIF), y la inhibición de las proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP2, XIAP, Bcl-2, Bcl-xL y Bid). En ciertos casos, la inducción de apoptosis por EGCG implica la activación de las dos rutas apoptóticas.⁽¹⁰⁾

En células de sarcoma 180 murino, se ha observado que este flavonol induce la parada del ciclo celular en G₂/M, disminuye los niveles de Bcl-2 y c-Myc e incrementa los niveles de p53 y Bax,^[14] al igual que en las células PC-3 derivadas de metástasis ósea de paciente con cáncer de próstata donde además induce la activación de poli-ADP-ribosa-polimerasa y (PARPy).⁽¹⁵⁾

De manera similar, en la línea de cáncer de próstata sensible a andrógenos LNCaP, las teaflavinas del té inducen apoptosis a través del incremento de la expresión del gen *p53*, el aumento de la relación Bax/Bcl2, la liberación de citocromo c y la activación de las caspasas -3 y -9.⁽¹⁶⁾ Sin embargo, no todos los polifenoles son

capaces de inhibir el crecimiento de las líneas celulares cancerígenas. Así, la epicatequina no mostró ningún efecto sobre la línea de celular de adenocarcinoma colorrectal humano HT-29⁽¹⁷⁾ y Caco-2,⁽¹⁸⁾ por lo que se consideran como polifenoles inactivos respecto a su capacidad de inducir apoptosis.

La quercetina puede inducir apoptosis en diversas líneas celulares cancerígenas, observándose alteraciones morfológicas como fragmentación del DNA,⁽¹⁹⁾ activación de las proteínas proapoptóticas de la familia de genes *bcl-2* (Bax),⁽²⁰⁾ disminución de las proteínas antiapoptóticas (Bcl-xL y Bcl-2), activación de las caspasas 3, 7 y 9,⁽⁸⁾ liberación del citocromo *c* al citosol⁽²¹⁾ y activación de receptores activados por el proliferador peroxisomal (PARP).⁽⁸⁾

Además, la administración simultánea de varios polifenoles puede tener un efecto sinérgico en la inducción de apoptosis de las células cancerígenas, como se ha observado para la quercetina y el ácido elágico en las células sanguíneas de pacientes con leucemia. Por su parte, el ácido elágico solo puede inducir apoptosis a través de la activación de la vía mitocondrial.⁽¹⁸⁾

La curcumina inhibe significativamente el crecimiento celular, además, induce apoptosis y cambios ultraestructurales y liberación de enzimas citosólicas; también causa una disminución del potencial de membrana mitocondrial y la activación de caspasas 3 y 9 dependiente a la dosis del compuesto y del momento de la adición.^(22,23)

De manera similar, en la línea celular de carcinoma epidermoide pulmonar humano, la luteolina incrementa los niveles de Fas y disminuye la expresión de survivina y STAT3,⁽²⁴⁾ mientras que en la línea celular de cáncer hepático humano (HepG2) induce la activación de las caspasas-3 y -9, la liberación del citocromo *c* y el aumento de la translocación de las proteínas proapoptóticas Bax y Bak hacia la mitocondria.

Además, induce detención en fase G₂/M y muerte celular autofágica no apoptótica en líneas de células de gliomas malignos U87-MG y U373-MG. También inhibe la ruta de señalización Akt/ mTOR/p70S6K y activa la ruta ERK1/2 resultando en una inducción de la autofagia.⁽⁵⁾

La modulación de las vías de transducción de señales de PI3K/AKT, MAPKs (ERKs, JNKs, p38, MAPKs), PKCs, AP-1 y NF-κB está relacionada con la regulación de la supervivencia, proliferación celular y la muerte celular programada.⁽²⁶⁻²⁸⁾

El efecto anticarcinogénico del epigallocatequina galato (EGCG) en células de músculo liso se ha atribuido a la inhibición de la PI3K y a la disminución de la fosforilación de las ERK. Además, las teaflavinas y EGCG inhiben la vía PI3K/AKT mediante la disminución de los niveles de ambas subunidades de la fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K: p85 y p110) y de los niveles de AKT y ERK1/2 fosforilados. ^(29, 30, 31)

El efecto proapoptótico de la quercetina en células de melanoma de ratón B16-BL6 implica la inhibición dosis-dependiente de la isoforma alfa de la proteína quinasa C (PKCα) y la translocación de la proteína quinasa C gamma (PKCδ) del citosol al núcleo. Por su parte, la apoptosis inducida por la curcumina en varias líneas celulares cancerígenas implica, además de la parada del ciclo celular y la inhibición de la fosforilación de AKT, mecanismo similar a la quercetina quien activa al gen p53 inhibiendo la carcinogénesis por detención de la división celular.⁽³²⁾

Las proantocianidinas presentes en la manzana, por su parte inducen apoptosis en la línea celular de metástasis ganglionar de un cáncer de colon humano SW620 mediante el incremento de las MAPKs (ERK1/2 y JNKs) y de la actividad de PKC. Ensayos muestran que, mientras los niveles de caspasa 3 terminadora están altos en la línea celular LoVo de cáncer de colon metastásico, luego de la aplicación de miel, la cual contiene quercetina (polifenol vegetal del grupo flavonol), los niveles

de la proteína antiapoptótica Bcl-2 disminuyeron considerablemente.^(32,33) Ello significa la tendencia a la inducción de una muerte celular en las células cancerígenas o, al menos, la reducción de su proliferación e invasión.

Un extracto acuoso de compuestos fenólicos extraídos de *Physalis peruviana* (aguaymanto), a diferentes concentraciones, al ser añadido a una población de linfocitos en un ensayo in vitro, provocó la reducción de la viabilidad celular de un 98,77 % para una concentración de 62,5 µg/mL hasta 97,14 % para una concentración de 1000 µg/mL y se detectó además daño en el ADN (genotoxicidad).⁽³⁴⁾

Fenoles de *Phyllanthus phillyreifolius*, una especie de planta usada para tratar diarreas y como diuréticos, mostraron un alto poder antioxidante y efecto reductor de las especies reactivas del oxígeno (ROS; del inglés *Reactive Oxygen Species*) intracelular, relacionada más con su capacidad para captar los radicales libres.^(35,36)

La apoptosis inducida por la inhibición de la ruta de fosforibosiltransferasa de nicotinamida (NAMPT) fue asociada con un incremento en la acetilación de histonas en Lys³⁸², en la región del gen p53 modulando la transcripción de este, el cual es requerido para el frenado de la división celular en presencia de daño en el genoma.⁽³⁷⁾

La actividad citotóxica de polifenoles extraídos de *Salvia officinalis* (Lamiaceae) tras 24 horas de tratamiento mostró una IC50 que varió según la línea de tumor investigada, en un rango de 45 a 235 µg/mL. Las células no tumorales en contacto con ambos extractos (hidroalcohólicos y acuosos) mostraron niveles de IC50 más altos comparados con las células tumorales, indicando selectividad citotóxica.^(38,39)

Los polifenoles del boniato, tienen efectos fisiológicos sobre la célula igual que el resto. El ácido cafeico y ácidos di- y tricafeoilquínico disminuyeron de forma dosis-dependiente la proliferación de células cancerosas y fue observada una diferencia en la sensibilidad entre derivados de ácido cafeoilquínico cada uno de los tipos de células cancerosa.⁽⁴¹⁾ Específicamente 3,4,5-tri-O-ácido cafeoilquínico efectivamente reduce el crecimiento de tres tipos de células cancerígenas y el ácido cafeico tuvo un efecto mayor contra las células HL-60 que otros di- y ácido tri-cafeoilquínico. Se observó que la granulación nuclear en células HL-60 tratadas con ácido 3, 4, 5-tri-O-cafeoilquínico sugirió una inducción de apoptosis. Esto se confirmó comprobando la fragmentación del ADN, un incremento en la actividad de la caspasa 3 y la expresión de c-Jun.^(41,42)

Como consecuencia de la interacción de extractos de hojas de boniato ricas en polifenoles con líneas celulares humanas de cáncer de próstata (LNCaP, DU145, PC-3, C4-2, C4-2B), se observaron alteraciones en las moléculas reguladoras de la apoptosis, como la inactivación de bcl-2, sobreexpresión de Bax, liberación de citocromo c y activación de rutas de señalización apoptótica. Estos extractos causaron degradación del ADN evidente e la inducción apoptótica dependiente de caspasas. La administración oral de extracto de polifenoles de boniato inhibió el crecimiento y progresión de tumores prostáticos en un 69 % en ratones. Lo más importante fue que no se detectó toxicidad a tejidos vecinos y la división celular de células estables se mantuvo como en el intestino y medula ósea.⁽⁴³⁾

Es por ello que según la variedad de boniato que se consuma así será de variante la concentración de polifenoles y por ende sus efectos a la salud humana. La aplicación de estos conocimiento de la medicina ortomolecular permitirá prevenir la aparición de enfermedades y el mejoramiento de la calidad de vida de personas que las padecen.

Conclusiones

Los polifenoles pueden actuar sobre la proliferación celular por diferentes vías: inhibiendo la división celular, por citotoxicidad y por vías [éticas y activando moléculas proapoptóticas. A diferentes concentraciones los polifenoles actúan tanto estimulador de la proliferación celular, inhibiéndola o no tener efecto sobre ciertas líneas celulares. La aplicación de estos conocimientos de la medicina ortomolecular permitirá prevenir la aparición de enfermedades y mejorar la calidad de vida de las personas que las padecen.

Referencias Bibliográficas

1. Luca SV, Macovei I, Bujor A et al. Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020; 60(4): 626-59. (Acceso 15 de noviembre del 2022). Disponible en:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2018.1546669>

2. Lyubitelev A, Studitsky V. Inhibition of Cancer Development by Natural Plant Polyphenols: Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Science*. 2023; 24(13):10663. (Acceso 15 de noviembre del 2022). Disponible en:

<https://www.mdpi.com/1422-0067/24/13/10663>

3. Selvakumar P, Badgeley A, Murphy P. et al.. Flavonoids and Other Polyphenols Act as Epigenetic Modifiers in Breast Cancer. *Nutrients*. 2020 Mar 13;12(3):761. (Acceso 12 de diciembre del 2022). Disponible en: [https://www.mdpi.com/2072-](https://www.mdpi.com/2072-6643/12/3/761)

[6643/12/3/761](https://www.mdpi.com/2072-6643/12/3/761)

4. Hazafa A, Rehman K, Jahan N. *et al.* The Role of Polyphenol (Flavonoids) Compounds in the Treatment of Cancer Cells, *Nutrition and Cancer*. 2019. (Acceso 2 de febrero de 2022). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31287738/#:~:text=Natural%20flavonoids%20possess%20antioxidant%2C%20anti,cell%2Dproliferation%20and%20cell%20cycle>
5. Majidinia M, Bishayee A, Yousefi B. Polyphenols: Major regulators of key components of DNA damage response in cancer. *DNA Repair*. 2019; 80 (1): 1-16. (Acceso 25 de mayo del 2022). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568786419301788#:~:text=Polyphenols%3A%20Major%20regulators%20of%20key%20components%20of%20DNA%20damage%20response%20in%20cancer,-Author%20links%20open>
6. Stuart J, Robb L. Bioactive Polyphenols from Wine Grapes. Heidelberg: Springer Science Business Media; 2013 (Acceso 15 de abril del 2023). Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4614-6968-1>
7. Zeng M, Wei X, He YL, Chen JX, Lin WT, Xu WX. EGCG protects against myocardial I/RI by regulating lncRNA Gm4419-mediated epigenetic silencing of the DUSP5/ERK1/2 axis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2021 Dec 15;433:115782. DOI: [10.1016/j.taap.2021.115782](https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115782)
8. Shafabakhsh R, Asemi Z. Quercetin: a natural compound for ovarian cancer treatment. *J Ovarian Res*. 2019; 12(1): 55. (Acceso 19 de mayo del 2023). Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13048-019-0530-4>
9. Reyes-Farias M, Carrasco-Pozo C. The anti-cancer effect of quercetin: molecular implications in cancer metabolism. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(13): 3177. (Acceso 19 de mayo del 2023). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6651418/>

10. Al-Hetty H, Ahmed A, Saleem H, Abdulhadi H *et al.* Cellular and molecular mechanisms of action of epigallocatechin gallate on bladder cancer: A comprehensive systematic review. *PharmaNutrition*. 2024; Vol. 28. 100392.. (Acceso 12 de noviembre del 2023) . Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213434424000185>
11. Al-Hetty H, Ahmed A, Saleem H. *et al.* Cellular and molecular mechanisms of action of epigallocatechin gallate on bladder cancer: A comprehensive systematic review. *PharmaNutrition*. 2024; 28. (Acceso: 12 de noviembre del 2023). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213434424000185>
12. García-Rodríguez María del Carmen, Hernández-Cortés Lourdes Montserrat, Arenas-Huertero Francisco. Catequinas del té verde: efectos antígenotóxicos y genotóxicos. Revisión sistemática. *ALAN* [Internet]. 2022 Sep [citado 2024 Jun 08] ; 72(3): 205-217. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222022000300205&lng=es .
13. Babich, H., Krupka, M. E., Nissim, H. A. & Zuckerbraun, H. L. Differential in vitro cytotoxicity of (-)-epicatechingallate (ECG) to cancer and normal cells from the human oral cavity. *Toxicol. In.Vitro*. 2005; 19: 231-242. (Acceso 19 de mayo del 2023). Disponible en: [https://www.semanticscholar.org/paper/Differential-in-vitro-cytotoxicity-of-gallate-\(ECG\)-Babich-Krupka/20769bfc928853386d60ceab78cdd4b6d3383abb](https://www.semanticscholar.org/paper/Differential-in-vitro-cytotoxicity-of-gallate-(ECG)-Babich-Krupka/20769bfc928853386d60ceab78cdd4b6d3383abb)
14. Beyaz S, Gok O, Aslan A. The therapeutic effects and antioxidant properties of epigallocatechin-3 gallate: A new review. *Int J Sec Met*. 2022; 9(2): 125–136.
15. Hastak, K., Agarwal, M. K., Mukhtar, H. & Agarwal, M. L. Ablation of either p21 or Bax prevents p53-dependent apoptosis induced by green tea polyphenol

epigallocatechin-3-gallate. *FASEB J.* 2005. 19: 789-791.(Acceso 19 de mayo del 2023). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15764647/>

16. Kalra, N. *et al.* Theaflavins induced apoptosis of LNCaP cells is mediated through induction of p53, down-regulation of NF-kappa B and mitogen-activated protein kinases pathways. *Life Sci.* 2007; 80: 2137-2146 (Acceso 19 de mayo del 2023). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499812/>

17. Wu Q. K., Koponen J. M., Mykkanen, H. M. Berry phenolic extracts modulate the expression of p21(WAF1) and Bax but not Bcl-2 in HT-29 colon cancer cells. *J. Agric. Food Chem.* 2007; 55: 1156-1163 (Acceso 19 de mayo del 2023). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17243699/>

18. Ahmad N, Qamar M, Yuan Y *et al.* Dietary Polyphenols: Extraction, Identification, Bioavailability, and Role for Prevention and Treatment of Colorectal and Prostate Cancers. *Molecules.* 2022; 27(9):2831. (Acceso: 12 de noviembre del 2023). Disponible en:

<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.mdpi.com/1610954&ved=2ahUKEwjx8KnG78yGAXeRTABHcV9lewQFnoECBwQAQ&usg=AOvVaw307nQIQzR2t-0rtgHpASam>

19. Ghafouri- Fard S, Shabestari S, Vaezi S *et al.* Emerging impact of quercetin in the treatment of prostate cancer, *Biomed & Pharm.* 2021;138: 111548 (Acceso: 12 de noviembre de 2023) Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221003334>

20. Zhang, X. M., Chen, J., Xia, Y. G. & Xu, Q. Apoptosis of murine melanoma B16-BL6 cells induced by quercetin targeting mitochondria, inhibiting expression of PKC-alpha and translocating PKC-delta. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2005; 55: 251-262. (Acceso: 2 de abril del 2023). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538571/>

21. Mouria M. Food-derived polyphenols inhibit pancreatic cancer growth through mitochondrial cytochrome C release and apoptosis. *Int. J. Cancer*. 2002; 98: 761-769. (Acceso 19 de mayo del 2023). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11920648/#:~:text=The%20results%20suggest%20that%20food,release%2C%20caspase%20activation%20and%20apoptosis>
22. Yasmine A *et al.* Polyphenols of mediterranean Diet and Their Metabolites in the Prevention of Colorectal Cancer. *Molecules*. 2021; 26 (12): 3483. (Acceso 19 de mayo del 2023). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34201125/>
23. Shishodia, S., Amin, H. M., Lai, R. & Aggarwal, B. B. Curcumi (diferuloylmethane) inhibits constitutive NF-kappaB activation, induces G1/S arrest, suppresses proliferation, and induces apoptosis in mantle cell lymphoma. *Biochem. Pharmacol.* 2005; 70: 700-713 (Acceso 19 de mayo del 2023). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16023083/>
24. Selvendiran K. Luteolin promotes degradation in signal transducer and activator of transcription 3 in human hepatoma cells: an implication for the antitumor potential of flavonoids. *Cancer Res*. 2006; 6: 4826-4834 (Acceso 19 de mayo del 2023). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16651438/>
25. Fabregat, I., Roncero, C. & Fernandez, M. Survival and apoptosis: a dysregulated balance in liver cancer. *Liver Int*. 2007; 27: 155-162 (Acceso: 3 de octubre del 2023). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17311609/>
26. Nicholson, K. M. & Anderson, N. G. The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy. *Cell. Signal*. 2002; 14: 381-395. (Acceso: 3 de octubre del 2023). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11882383/>

27. Ballif, B., Blenis, J. Molecular mechanisms mediating mammalian mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MEK)-MAPK cell survival signals. *Cell Growth Differ.* 2001;12: 397-408. (Acceso: 3 de octubre del 2023). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11504705/>
28. He Y, Sun M., Zhang G *et al.* Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2021; 6:425 (Acceso: 3 de octubre del 2023). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00828-5>
29. Alia, M. Influence of quercetin and rutin on growth and antioxidant defense system of a human hepatoma cell line (HepG2). *Eur. J. Nutr.* 2006; 45: 19-28 (Acceso: 3 de diciembre del 2023). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15782287/>
30. Alia, M. *et al.* Quercetin protects human hepatoma HepG2 against oxidative stress induced by tert-butyl hydroperoxide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2006; 212: 110-118 (Acceso: 3 de diciembre del 2023). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16126241/>
31. Murakami C., Hirakawa Y., Inui H *et al.* Effects of epigallocatechin 3- O-gallate on cellular anti-oxidative system in HepG2 cells. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2002; 48: 89-94. (Acceso: 3 de diciembre del 2023). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12171441/>
32. Aghabozorgi AS, Bahreyni A, Soleimani A, Bahrami A, Khazaei M, Ferns GA, *et al.* Role of adenomatous polyposis coli (APC) gene mutations in the pathogenesis of colorectal cancer; current status and perspectives. *Biochimie.* 2019; 157: 64-71. (Acceso: 3 de diciembre del 2023). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300908418303183>

33. Wang D, Liang S, Zhang X, Dey SK, Li Y, Xu C, Yu Y, Li M, Zhao G, Zhang Z. Targeted next-generation sequencing approach for molecular genetic diagnosis of hereditary colorectal cancer: Identification of a novel single nucleotide germline insertion in adenomatous polyposis coli gene causes familial adenomatous polyposis. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Jan;7(1):e00505. DOI: [10.1002/mgg3.505](https://doi.org/10.1002/mgg3.505).
34. Bimonte, S., Cascella, M., Barbieri, A., Arra, C., and Cuomo, A. Current shreds of evidence on the anticancer role of EGCG in triple negative breast cancer: an update of the current state of knowledge. *Infect agent can.* 2020; 15: 2. (acceso 12 de febrero del 2023). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6954554/>
35. Santa Cruz López C. Y, Ruiz Barrueto M. A, Cabrejo Paredes J. E. Estudio de toxicidad *in vitro* del extracto acuoso de *Physalis peruviana* (aguaymanto) sobre linfocitos humanos. *Rev Cub Plan Med.* 2023; 28 (1):e1079 (Acceso: 8 de junio del 2024) (Acceso: 10 de febrero del 2023). Disponible en: <https://revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/article/view/1079>
36. Grauzdytė D, Pukalskas A, Viranaicken W *et al.* Protective effects of *Phyllanthus phillyreifolius* extracts against hydrogen peroxide induced oxidative stress in HEK 293 cells. *PLoS ONE.* 2018; 13(11): e0207672. (Acceso 12 de febrero del 2023). Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30444889/&ved=2ahUKEwjAs_6l98yGAXWuSjABHVIJCnAQFnoECBYQAQ&usg=AOvVaw1qt439cx91o0mTuoc56nVU
37. Pinzón S, Cabrera L, Pico-Fonseca SM. La curcuma longa como anti-cancerígeno: Una revisión de la literatura. *Univ. Salud.* 2024; 26(1):1-8. (Acceso 12

de febrero del 2024). Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072024000100002#:~:text=Contribuye%20a%20evitar%20la%20proliferaci%C3%B3n,sintomatolog%C3%ADa%20caracter%C3%ADstica%20de%20la%20enfermedad.&text=Demuestran%20que%20la%20c%C3%BArcuma%20inhibe,generando%20la%20disminuci%C3%B3n%20de%20tumores.

38. Cazorla Poderoso L. Papel del resveratrol en la prevención y tratamiento del cáncer [tesis de maestría]. Cataluña: Universidad Oberta de Cataluña;2020. (Acceso 12 de febrero del 2024)

39. Garcia C, Menti C, Paula F. A *et al.* Pharmacological perspectives from Brazilian *Salvia officinalis* (Lamiaceae): antioxidant, and antitumor in mammalian cells. *An Acad Bras Cienc.* 2016; 88 (1): 281-292 (Acceso 12 de febrero del 2024). Disponible en: <https://www.scielo.br/j/aabc/a/9mNCY5hCTRJdG4LyrjSYGpq/?format=html>

40. Esatbeyoglu, T., Rodríguez-Werner, M., Schlösser *et al.* Fractionation enzyme inhibitory and cellular antioxidant activity of bioactives from purple sweet potato (*Ipomoea batatas*). *Food Chemistry.* 2017; 22 (1): 447-456. (Acceso 12 de febrero del 2024). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979226/>

41. KurataR, Adachi M, Yamakawa O, Yoshimoto M. Growth Suppression of Human Cancer Cells by Polyphenolics from Sweet potato(*Ipomoea batatas* L.) Leaves *J. Agric. Food Chem.* 2007; 55(1): 185–190. (acceso 12 de febrero del 2024). Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17199331/>

42. Hue S, Nasrulhaq B A, Somasundram Ch. Antioxidant activity, phenolic and flavonoid contents in the leaves of different varieties of sweet potato (*Ipomoea batatas*). *AJCS.* 2012 6 (3):375-380. (Acceso 12 de febrero del 2024). Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/236455059_Antioxidant_activity_phenolic_and_flavonoid_contents_in_the_leaves_of_different_varieties_of_sweet_potato_ipomoea_batatas

43. Islam MD. S, Yoshimoto M, Yahara S *et al.* Identification and Characterization of Foliar Polyphenolic Composition in Sweet potato (*Ipomoea batatas* L.) Genotypes. *J. Agric. Food Chem.* 2002; 50 (13): 3718–3722. (Acceso 12 de febrero del 2024). Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12059149/>

44. Franková H, Musilová J, Árvay J *et al.* Changes in Antioxidant Properties and Phenolics in Sweet Potatoes (*Ipomoea batatas* L.) Due to Heat Treatments. *Molecules.* 2022; 27(6): 1884 (Acceso 12 de enero del 2024). Disponible en:

<https://www.mdpi.com/1420-3049/27/6/1884>

Conflictos de intereses

El autor declara que no existen conflictos de intereses.