

MEDICINAL PLANT COMMUNICATIONS

Med Plant Commun

3 (4): 79 - 84 (2020) - <https://doi.org/10.37360/mpc.20.3.3.15>

© / ISSN 2452 4433

Short Communication

Fitoterapia para cáncer colorrectal: a propósito de algunos fitoquímicos y sus mecanismos de acción

[Phytotherapy for colorectal cancer: about some phytochemicals and their mechanisms of action]

Patricia Landázuri¹, Beatriz Restrepo¹ y Nelsy Loango²

¹Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia

²Programa de Biología, Facultad de Ciencias Básicas y Tecnologías, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia

plandazu@uniquindio.edu.co

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is very common in both men and women. Phytochemicals such as polysaccharide alkaloids, polyphenols, diterpenoids among others, have been used for the prevention and treatment of cancer. The mechanisms of action of these compounds on cancer cells include molecular targets in the apoptosis, proliferation, metastasis and anti-inflammatory signaling pathways. At the level of the whole organism, they improve the intestinal microbiota, which plays an important role in the initiation and progression of CRC. Recent research is aimed at obtaining and modifying phytochemicals to improve their effectiveness, safety and their inclusion in functional foods, but more studies are needed to validate their properties.

Keywords: Curcumin; Genistein; Quercetin; Resveratrol; Action mechanisms; Signaling routes.

Resumen: El cáncer colorrectal (CCR), es muy frecuente tanto en hombres como mujeres. Los fitoquímicos como alcaloides polisacáridos, polifenoles, diterpenoides entre otros, se han usado para la prevención y tratamiento del cáncer. Los mecanismos de acción de estos compuestos sobre las células cancerosas incluyen blancos moleculares en las vías de señalización de apoptosis, proliferación, metástasis y antiinflamatorias. A nivel del organismo completo mejoran la microbiota intestinal, que juega un papel importante en el inicio y progresión del CCR. La investigación reciente se orienta a la obtención y modificación de los fitoquímicos para mejorar su efectividad, seguridad y a la inclusión de estos en alimentos funcionales, pero es necesario hacer más estudios para validar sus propiedades.

Palabras clave: Curcumina; Genisteina; Quercetina; Resveratrol; Mecanismos de acción; Vías de señalización.

Received: 23 de marzo de 2020

Accepted: 12 de julio de 2020

Published online: 30 de noviembre de 2020

This article must be cited as: Landázuri P, Restrepo B, Loango N. 2020. Fitoterapia para cáncer colorrectal: a propósito de algunos fitoquímicos y sus mecanismos de acción. *Med Plant Commun* 3 (4): 79 – 84.

Conferencia dictada en VII Congreso Latinoamericano de Plantas Medicinales, Cuenca, Ecuador, 4 al 6 de septiembre de 2019.

INTRODUCCIÓN

El cáncer se describe como una enfermedad letal en la que un grupo de células se multiplica incontrolablemente, desviándose de los principios normales de la división celular. Las células normales están sujetas a señales fisiológicas que les indican los tiempos para dividirse, diferenciarse o morir. Las células cancerosas desarrollan un grado de autonomía de estas señales, lo que resulta en un crecimiento y proliferación descontrolados [1,2].

La proliferación y diseminación celular continua puede ser fatal. De hecho, casi el 90% de las muertes relacionadas con el cáncer se producen por la diseminación tumoral, un proceso llamado metástasis [1,2].

Todas las células de mamíferos comparten redes moleculares similares que controlan la proliferación, diferenciación y muerte celular. La transformación de células normales en células cancerosas se acompaña de cambios en estas redes a nivel molecular, bioquímico y celular. En términos generales, el cáncer se define como una enfermedad que implica cambios o mutaciones en el genoma celular. La mutación del ADN produce proteínas que interrumpen el delicado equilibrio celular entre la división celular y la quiescencia, lo que lleva a que estas se dividan continuamente en el cáncer [2,3].

El cáncer colorrectal es uno de los cánceres más comunes en el ser humano, a nivel mundial el CCR es tercer cáncer más frecuente en hombres y el segundo en mujeres (740.000 y 614.000 casos/año respectivamente). También es la cuarta causa principal de muerte por cáncer en el mundo, causando alrededor de 700.000 muertes/año [4,5].

En general, el tratamiento del cáncer incluye la resección del tumor y el tratamiento con quimioterapéuticos como FOLFIRI y FOLFOX solos, o en combinación con bevacizumab, cetuximab, oxaliplatino o panitumumab, sin embargo, estos medicamentos tienen efectos colaterales y algunos han generado resistencia y no son accesibles en todos los países [6,7]; estas y otras razones entre ellas las económicas han motivado la búsqueda de medicamentos de origen natural como los fitoquímicos, para la prevención y tratamiento del cáncer.

Los fitoquímicos son metabolitos secundarios en las plantas; la evidencia científica muestra que tienen propiedades promotoras de la salud y preventivas de enfermedades: los fitoquímicos se encuentran principalmente en verduras, granos, especias, frutas, hierbas, y otros alimentos vegetales; fitoquímicos con potencial anticancerígeno se han extraído de plantas comestibles, plantas medicinales, verduras y frutas; también la literatura ha mostrado que el consumo de estos alimentos con potencial anticancerígeno, tiene efectos sobre diversos tumores [7,8], entre ellos el CCR; al respecto la evidencia científica muestra efectos positivos de varios fitoquímicos en la inhibición de la proliferación y metástasis del CCR; los mecanismos por los cuales estos compuestos derivados de productos naturales tienen efecto sobre el CCR están en constante investigación. En esta revisión se analizan brevemente cuatro fitoquímicos, quercetina, resveratrol, curcumina y genisteína y sus mecanismos de acción sobre CCR.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A pesar de los grandes avances en la medicina para el tratamiento del CCR, las muertes por esta enfermedad han ido en aumento, de tal manera que ahora se avanza, no solo en la búsqueda de medicamentos para su tratamiento sino para su prevención. La quimioprevención es una alternativa para reducir los casos de CCR; las terapias quimiopreventivas se basan en la ingesta de agentes farmacológicos que no dañan la salud humana y si tienen efectos positivos para prevenir inhibir o retrasar la aparición del cáncer. En este sentido el uso de productos naturales y sus fitoquímicos han venido ganando importancia como agentes quimiopreventivos y anticancerígenos.

Los fitoquímicos son compuestos biológicamente activos que se encuentran en las plantas y que pueden ser clasificados en grupos como polifenoles, alcaloides, carotenoides, clorofilas y compuestos nitrogenados entre otros.

Los fitoquímicos se han usado por largo tiempo para el tratamiento y prevención de muchas enfermedades incluidas el cáncer. Los fitoquímicos con potencial quimiopreventivo y anticancerígeno se han extraído de raíces y partes aéreas de plantas comestibles, plantas medicinales, verduras y frutas. La abundancia y fácil disponibilidad de estas plantas hacen que la investigación de los mismos sea económica, adicionalmente, estos fitoquímicos bajo ciertos controles son potencialmente seguros para el consumo humano y para sus funciones fisiológicas normales.

Las actividades biológicas de los fitoquímicos relacionadas con su potencial anticancerígeno, incluyen actividades de promoción de la apoptosis, antiproliferativas y antimetastásicas, estas actividades biológicas funcionan solas o en combinación para evitar la aparición progresión o matar las células cancerosas. Ellos pueden ser usados en forma natural o modificada con el fin de mejorar su biodisponibilidad, eficacia y minimizar su toxicidad.

Los fitoquímicos que se han usado en relación con el tratamiento de cáncer colorrectal y que tienen algún nivel de evidencia científica incluyen alcaloides polisacáridos, polifenoles diterpenoides y ácidos grasos insaturados; compuestos como Irinotecano (Irinotecano+5-FU)/formiltetrahydrofolato, SN38-irinotecano análogo, Topotecano, Metformina, Methotrexato, Andrographolide, Silymarina Berberina, Mitomycina C, Krestina y Fucoidan, Resveratrol, Curcumina, Quercetina, Capsaicina, epigallocatequina-3-gallato, Sulforaphano, [6]-gingerol, Lycopeno, Inositol hexaphosphato, ácido fólico, compuestos organosulfurados del ajo, genisteina, kaemferol, entre otros [7,9].

Son varias las vías de señalización celular donde intervienen dichos compuestos, con relación al desarrollo y progresión del cáncer, las vías más implicadas son las involucradas con el ciclo celular, por ejemplo, la vía de la fosfoinositol-3-cinasa (PI3K) y su proteína asociada serina-treonina-proteína cinasa (Akt); PI3K/akt; las cuales están en la vía de receptores de factores de crecimiento celular. La fosforilación de akt, a su vez inhibe o activa las vías de supervivencia celular, en las que se involucran por ejemplo el factor nuclear (NF- κ B), la familia de factores de transcripción (FOX), del ciclo celular como las ciclinas y síntesis de proteínas y crecimiento celular como el receptor de la rapamicina en mamíferos (mTOR) entre otros. [10,11]. Todas estas vías se cruzan en múltiples niveles y constituyen una red de señalización implicada en la iniciación y progresión del tumor, por lo tanto, son blancos para el desarrollo de agentes anticancerígenos.

Los mecanismos de acción de algunos de los fitoquímicos mencionados antes, incluyen estas vías como blancos y aunque muchos de estos mecanismos han sido dilucidados en parte, continua su investigación para potenciarlos y hacerlos más seguros y efectivos.

En esta mini revisión se describen en orden alfabético cuatro fitoquímicos y algunos de sus mecanismos de acción sobre las vías mencionadas y otras relacionadas.

CURCUMINA

La curcumina (1E,6E)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-diona) (Figura N° 1), es un condimento tradicional del oriente, es el principal componente de la *Cúrcuma longa* (Turmeric). Su potencial anticancerígeno está en que puede modular varios factores de crecimiento y vías de señalización implicadas en la iniciación, proliferación y progresión del CCR. En relación con la proliferación del cáncer la literatura demuestra que actúa a través de la supresión de la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (12, 13).

Como antiinflamatorio regula la actividad de las enzimas ciclooxigenasa-2 (COX-2), lipoxigenasa y la oxido-nítrico-sintasa inducible (iNOS), inhibe la producción de del factor de necrosis tumoral (TNF- α), las interleuquinas (IL)-1, 2, 6, 8, y 12, y la proteína de inhibitoria migración (MCP). [14].

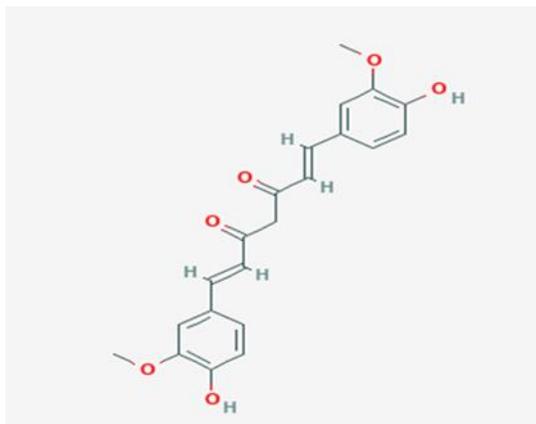


Figura N° 1
Estructura química de la curcumina

Como antitumoral también puede actuar en el ciclo celular inhibiendo la expresión de las ciclinas D1 y la cinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4), vía acetilación y desregulación de la p53. [14].

A nivel del organismo completo la curcumina es un regulador del microambiente de la microbiota y de la inflamación intestinal, ambos factores relacionados con el CCR [15].

GENISTEINA

La genisteina, (4',5,7-Trihidroxyisoflavone) (Figura N° 2) es la isoflavona predominante de la soya, es el más simple de los compuestos isoflavonoides que se encuentran en las Leguminosas. La genisteina también se encuentra en menor concentración en garbanzos, brotes y semillas de trébol, harina de cebada, brócoli, coliflor y girasol.

Una de las actividades biológicas probadas de la genisteina es reducir el estrés oxidativo y la inflamación relacionada con el [16].

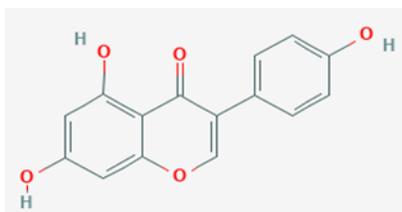


Figura N° 2
Estructura química de la genisteina

La actividad anticancerígena de la genisteina está basada en su capacidad de inhibir la progresión del CCR, al inhibir la apoptosis y la proliferación, tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* ([16]. Su mecanismo de acción involucra la inhibición de la vía de señalización PI3K/Akt, previniendo la inactivación de FOX3, el mecanismo también involucra el aumento celular de p27kip1, un inhibidor del ciclo celular [17].

El tratamiento con genisteina de CCR estimuladas *in vitro* con el factor de crecimiento epidermal (EGF), logra inhibir la disociación de FOXO3 de la p53, que corriente abajo finalmente lleva a la inhibición del ciclo celular. [18].

QUERCETINA

La quercetina (2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one), es un polifenol del grupo de los flavonoides

(Figura N° 3). Este compuesto se encuentra en cantidades razonables en la miel, limón, brócoli, té verde, la mora azul, manzana, tomate cebolla roja, uvas rojas y en general plantas con pigmentos purpuras o rojos y verduras de hojas verdes. La evidencia científica muestra que la quercetina tienen una regulación negativa del factor nuclear NF- κ B, proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), PI3K/akt y mTOR, vías de señalización asociadas al CCR y otros tumores [8]; también se ha demostrado que logra un aumento del estrés oxidativo en las células cancerosas, aumento de las caspasas 3 y 9, y la disminución del Bcl-2 (células de linfoma), un inhibidor de la apoptosis [7,19].

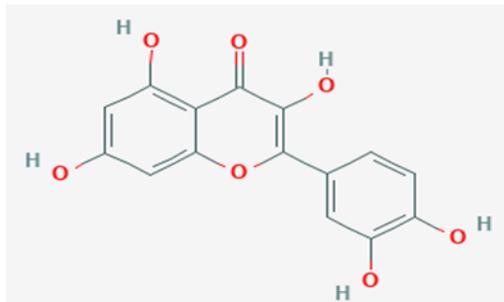


Figura N° 3
Estructura química de la quercetina

Sin embargo, hasta donde se conoce no han sido confirmados científicamente como un agente terapéutico específico para CCR u otra afección y por lo tanto no han sido aprobadas por ninguna agencia reguladora. Si bien el consumo desde sus fuentes naturales en pocos gramos no parece tener efectos nocivos, hay reportes científicos que puede ser un disruptor de la tiroides y a altas concentraciones puede causar en ratas daño de las células nerviosas, en líneas celulares aumenta la homocisteína, que en humanos podría extrapolarse a afecciones cardíacas [9].

RESVERATROL

El resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene), es un polifenol (Figura N° 4) que se ha identificado como un agente antitumoral, quimio protector y quimiosensibilizador porque aumenta la sensibilidad de las células cancerígenas resistentes a la quimioterapia [20].

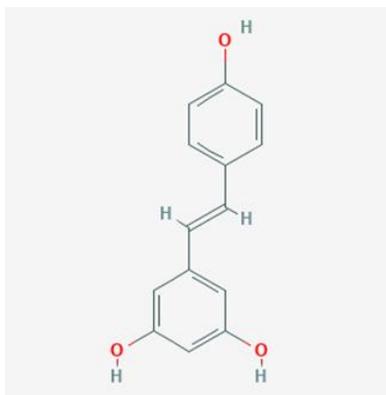


Figura N° 4
Estructura química de la resveratrol

Este compuesto es producido por varias plantas en respuesta a daños o patógenos como bacterias y hongos que las plantas. Se encuentra en el vino tinto y la piel de las uvas, el maní y las bayas, como las moras, los arándanos, frambuesas y en diferentes tipos de alimentos que generalmente se ingieren en la dieta. [20].

El potencial anticancerígeno de este polifenol se basa en su capacidad de inhibir la invasión y metástasis de los tumores

[12], inducir efectos de apoptosis celular mediante la activación de la cinasa dependiente de AMP (AMPK) importante en la autofagia, [21]. y mejorar sensibilidad de las células resistentes a la quimioterapia al permitir la comunicación celular y el paso molecular de una célula a otra [22]. Estas actividades anticancerígenas se fundamentan a nivel molecular en su acción sobre varias vías de señalización que incluyen NF- κ B, y PI3K/Akt entre otras: [23].

CONCLUSIONES

El CCR es el tercer cáncer más común en hombres y el segundo en mujeres, pero es el más prevenible. El pronóstico y supervivencia al CCR varía de acuerdo al estadio en que se encuentre al diagnóstico. Es claro que a pesar de los avances en los tratamientos (cirugía y quimioterapia), la prevención es la primera línea de acción, por lo que existe un creciente interés, en identificar posibles productos naturales, que sean seguros y más asequibles para la prevención del CCR y los posibles tratamientos complementarios. En esta línea de pensamiento hay varios fitoquímicos que con evidencia científica se demuestran su potencial antitumoral, por actuar sobre conocidas vías de señalización relacionadas con el inicio y proliferación del CCR. Estos fitoquímicos están presentes en productos de la dieta normal para humanos y consumidos en pocos gramos ayudan a la prevención del CCR. Sin embargo, hay reportes científicos que indican que algunos de ellos en altas dosis pueden tener efectos dañinos a la salud humana por las que el uso de estos compuestos en alimentos o purificados deben estar bajo supervisión médica.

REFERENCIAS

- [1] V Damodaran et al., 2017. *Biochemistry of Cancer*. Chapter 8. https://doi.org/10.5005/jp/books/13014_49
- [2] GM Cooper. 2000. The development and causes of cáncer. In: *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963>
- [3] V Duenas et al., 2018. *Trends Cancer* 4: 408e17.
- [4] M Arnold et al., 2017. *Gut* 66: 683–691. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>
- [5] J Ferlay et al., 2015. *Int J Cancer* 136: E359. <http://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- [6] HJ Schmoll et al., 2012. *Ann Oncol* 23: 2479.
- [7] S Afrin et al., 2020. *Biotechnol Adv* 38: 107322. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.011>
- [8] M Bansal 2018. In: *Advances in Molecular Toxicology* 12. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64199-1.00004-X>
- [9] A. Udristioiu et al., 2019. *Biomed Pharmacother* 115: 108892. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108892>
- [10] S La Vecchia et al., 2020. *Semin Cell Dev Bio* 98: 63. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.10.007>
- [11] J Luo et al., 2003. *Cancer Cell* 4: 257. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(03\)00248-4](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(03)00248-4)
- [12] G Kumar et al., 2016. *Life Sci* 148: 313. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.022>
- [13] T Sato et al., 2017. *Anticancer Res* 37: 4789.
- [14] MC Fadus et al., 2017. *J Tradit Complement Med* 7: 339. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.08.002>
- [15] W Weng et al., 2020. *Semin Cancer Biol* S1044-579X: 30044. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.02.011>
- [16] AA Ganai et al. 2015. *Biomed Pharmacother* 76: 30. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.10.026>
- [17] W Qi et al., 2011. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 300: G264. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00416.2010>
- [18] W Qi et al, 2011. *BMC Cancer* 11: 219. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-219>
- [19] L Yang et al., 2016. *Mol Med Rep* 14: 4559. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5818>
- [20] S Moshawih et al., 2019. *J Drug Deliv Sci Tec* 53: 101187. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101187>
- [21] H. Cai et al., 2015. *Sci Transl Med* 7: 298ra117. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa7619>
- [22] Y-J Cheng et al., 2015. *Environ Toxicol* 30: 877. <https://doi.org/10.1002/tox.21952>
- [23] C Buhrmann et al., 2018. *Nutrients* 10: 888. <https://doi.org/10.3390/nu10070888>