



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**“ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LA QUERCETINA  
SOBRE EL CÁNCER”**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICA DE ALIMENTOS**

PRESENTA

**NOVIA MINERVA LINARES ARÉVALO**

DIRECTOR DE TESIS

**M. EN C. TANIA GÓMEZ SIERRA**

Ciudad Universitaria, CD. MX. 2016





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** M. EN C. Lucia Cornejo Barrera  
**VOCAL:** DRA. Iliana Elvira González Hernández  
**SECRETARIO:** M. EN C. Tania Gómez Sierra  
**1er. SUPLENTE:** M. EN C. Argelia Sánchez Chinchillas  
**2° SUPLENTE:** M. EN C. Carlos Eduardo Serrano Maldonado

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:** CENTROS DE INFORMACIÓN BIBLIOGRÁFICA EN CIUDAD UNIVERSITARIA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

**ASESOR DEL TEMA:**

---

**M. EN C. TANIA GÓMEZ SIERRA**

**SUSTENTANTE (S):**

---

**NOVIA MINERVA LINARES ARÉVALO**



	Página
ÍNDICE .....	i
ABREVIATURAS .....	ii
1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. OBJETIVOS .....	2
3. FLAVONOIDES .....	3
3.1. Clasificación .....	7
3.2. Efectos sobre la salud .....	10
4. QUERCETINA .....	19
4.1. Fuentes naturales de obtención .....	21
4.2. Absorción, biotransformación y eliminación .....	23
4.3. Efectos sobre la salud .....	27
5. CÁNCER .....	33
5.1. Factores relacionados con la incidencia del cáncer .....	35
5.2. Tipos de cáncer .....	35
5.3. Tratamiento .....	37
6. ACTIVIDAD DE LA QUERCETINA COMO AGENTE QUIMIOPREVENTIVO .....	39
6.1. Cáncer de próstata .....	40
6.2. Cáncer de mama .....	44
6.3. Cáncer de colon .....	48
6.4. Cáncer de páncreas .....	51
7. DISCUSIÓN .....	54
8. CONCLUSIONES .....	57
9. REFERENCIAS .....	58

<b>4CL</b>	4-coumaroil:Coenzima A-ligasa
<b>ACF</b>	Focos de criptas aberrantes (Aberrant crypt foci)
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>AOM</b>	Azoximetano
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>C4H</b>	Cinamato-4-hidroxilasa
<b>CCP</b>	Células de cáncer de páncreas
<b>CHS</b>	Chalcona sintasa
<b>COMT</b>	Catecol-O-metiltransferasa
<b>CP</b>	Cisplatino
<b>CSCs</b>	Células madres de cáncer
<b>Doc</b>	Docetaxel
<b>DR5</b>	Receptores de muerte 5 (Death receptor 5)
<b>EGCG</b>	Epigallocatequina-3-galato
<b>ERO</b>	Especies reactivas de oxígeno
<b>ERN</b>	Especies reactivas de nitrógeno
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de hidrógeno
<b>HC</b>	Hidratos de carbono
<b>HER2</b>	Factor de crecimiento epidérmico humano
<b>HFD</b>	Dieta alta en grasa (High fat diet)
<b>HMACF</b>	Alta multiplicidad de focos de criptas aberrantes
<b>iNOS</b>	Sintasa de óxido nítrico inducible
<b>LPH</b>	Lactosa-floricina hidrolasa

<b>LPS</b>	Lipopolisacáridos
<b>NO</b>	Óxido nítrico
<b>OA</b>	Osteoartritis
<b>O<sub>2</sub><sup>•</sup></b>	Radical superóxido
<b>OH<sup>-</sup></b>	Ion hidroxilo
<b>OH<sup>•</sup></b>	Radical hidroxilo
<b>ONOO<sup>-</sup></b>	Ion peroxinitrito
<b>PAL</b>	Fenilalanina amonio liasa
<b>QQ</b>	Quercetina-quinona
<b>RA</b>	Artritis reumatoide
<b>ROO<sup>•</sup></b>	Radical peroxilo
<b>SULT</b>	Sulfotransferasa
<b>TRAIL</b>	Ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral
<b>TNF-α</b>	Factor de necrosis tumoral alfa (Tumor necrosis factor alpha)
<b>UGT</b>	Uridina 5' difosfato glucuronosiltransferasa
<b>VEGF</b>	Factor de crecimiento endotelial vascular (Vascular endothelial growth factor)
<b>VHS</b>	Virus del herpes simple
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana

# 1. INTRODUCCIÓN

---

Los flavonoides son un grupo de compuestos fenólicos ampliamente distribuidos entre las plantas que son sintetizados como respuesta a la infección microbiana. Tienen una gran posibilidad de variaciones estructurales por lo que existe una gran diversidad de compuestos flavonoides que, a su vez se pueden dividir en subclases y son conocidos por su alta capacidad antioxidante, que en algunos casos es superior a la de algunas vitaminas.

La quercetina es un flavonoide que pertenece a la subclase de los flavonoles; es de los más abundantes en la dieta humana y también de los más estudiados. Este compuesto se puede encontrar principalmente en vegetales, frutas, té y vino rojo en forma de glucósido de quercetina (unido a un hidrato de carbono) o en forma de aglicona de quercetina (sin residuo de hidrato de carbono). Su biotransformación en el organismo depende de su forma (glucosilada o no) siendo absorbida en el intestino delgado o en el colon.

Se ha demostrado que la quercetina tiene gran variedad de efectos benéficos sobre la salud humana, entre los que destacan: su capacidad antioxidante, la habilidad para atrapar algunos radicales altamente reactivos, la protección contra algunos tipos de cáncer, la actividad anti-inflamatoria, entre otras. Sin embargo, algunos efectos son controversiales, ya que también se ha informado sobre cierta toxicidad de la quercetina en estudios *in vitro*, aunque es importante mencionar que en los estudios *in vivo* no se ha demostrado tal efecto.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer se encuentra dentro de las cuatro primeras causas de muerte asociadas a enfermedad a nivel mundial; por ello, es necesario buscar alternativas a los tratamientos ya conocidos, los cuales no ofrecen una tasa alta de supervivencia. En gran parte de los casos. En el presente trabajo monográfico se describirán las características y actividad biológica de la quercetina, destacando el efecto de ésta en tratamientos alternativos sobre diferentes tipos de células cancerosas, tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*, así como los mecanismos o vías involucradas.



## 2. OBJETIVOS

---

- I. Describir las características y propiedades de los flavonoides para exponer la importancia de éstos como compuestos biológicamente activos.
- II. Enfatizar sobre las características que presenta la quercetina y los efectos asociados a la salud con el fin de analizar el papel de ésta en el organismo.
- III. Resaltar el efecto de la quercetina como compuesto biológicamente activo sobre diferentes tipos de cáncer de acuerdo a resultados de estudios *in vitro* e *in vivo*.
- IV. Identificar las dosis utilizadas de quercetina, así como los mecanismos de acción propuestos y destacar la importancia de este compuesto como un tratamiento alternativo del cáncer.

### 3. FLAVONOIDES

En 1930, el Dr. Albert Szent-György, premio Nobel en Bioquímica descubrió los flavonoides, al aislar de la cáscara de limón una sustancia denominada citrina. Estos compuestos se denominaron en un principio como vitamina P y vitamina C (porque se comprobó que algunos flavonoides tenían propiedades similares a la vitamina C). Sin embargo, el hecho de que los flavonoides fueran vitaminas no pudo ser confirmado y ambas denominaciones se abandonaron en 1950 (Martínez-Flores *et al.*, 2002).

Flavonoide (del latín *flavus* “amarillo”) es el término genérico con el cual se identifica a una serie de metabolitos secundarios de las plantas (García-Tirado *et al.*, 2012). Son compuestos de bajo peso molecular y se encuentran en frutas, verduras, frutos secos, semillas, tallos, flores, raíces, cortezas, chocolate, té negro, vino y café y por lo tanto son sustancias comunes en la dieta humana (Tanaka & Takahashi, 2013). Poseen una gran capacidad antioxidante, superior a las vitaminas C y E (García-Tirado *et al.*, 2012).

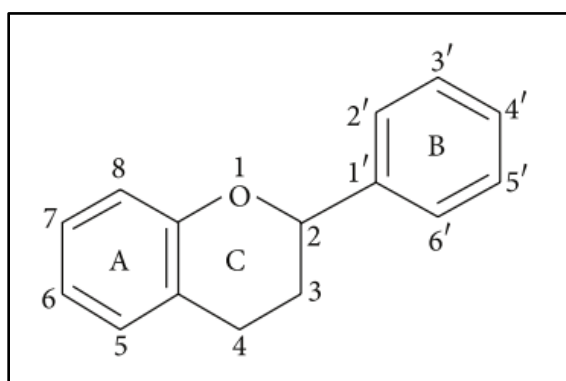
Aunque los hábitos alimenticios son muy diversos en el mundo, el valor promedio de ingesta de flavonoides se estima alrededor de 23 mg/día. Con base en los diferentes estudios que se han realizado, la dosis recomendada para humanos de flavonoides está entre los 35 y 150 mg/día o bien 1 a 2 mg/kg de peso corporal (Téllez, 2014). En la Tabla 1 se muestra el contenido y las principales fuentes de

CONTENIDO DE FLAVONOIDES	ALIMENTO
Bajo < 10 mg/kg o mg/L	Col, zanahoria, café, champiñones, duraznos, chícharo, jugo de naranja, espinacas, vino blanco
Medio 10 a 50 mg/kg o mg/L	Manzanas, alubias, uvas, lechuga, pimientos rojos, vino tinto, fresas, té, jitomate, chocolate
Alto > 50 mg/kg o mg/L	Brócoli, apio, moras, cebollas, soya

**Tabla 1.** Contenido promedio de flavonoides en los alimentos (Téllez, 2014).

flavonoides en los alimentos.

Químicamente, los flavonoides comparten un esqueleto común de difenilpirano (C6-C3-C6) compuesto por dos anillos de fenilo (A y B) ligados a través de un anillo (C) de pirano (heterocíclico). En la Figura 1 los átomos de carbono en los anillos C y A se numeran del 1 al 8, y los del anillo B desde el 1' al 6'. Esta estructura básica permite diversos patrones de sustitución y variaciones en los anillos (Martínez-Flores *et al.*, 2002).



**Figura 1.** Estructura básica de los flavonoides.

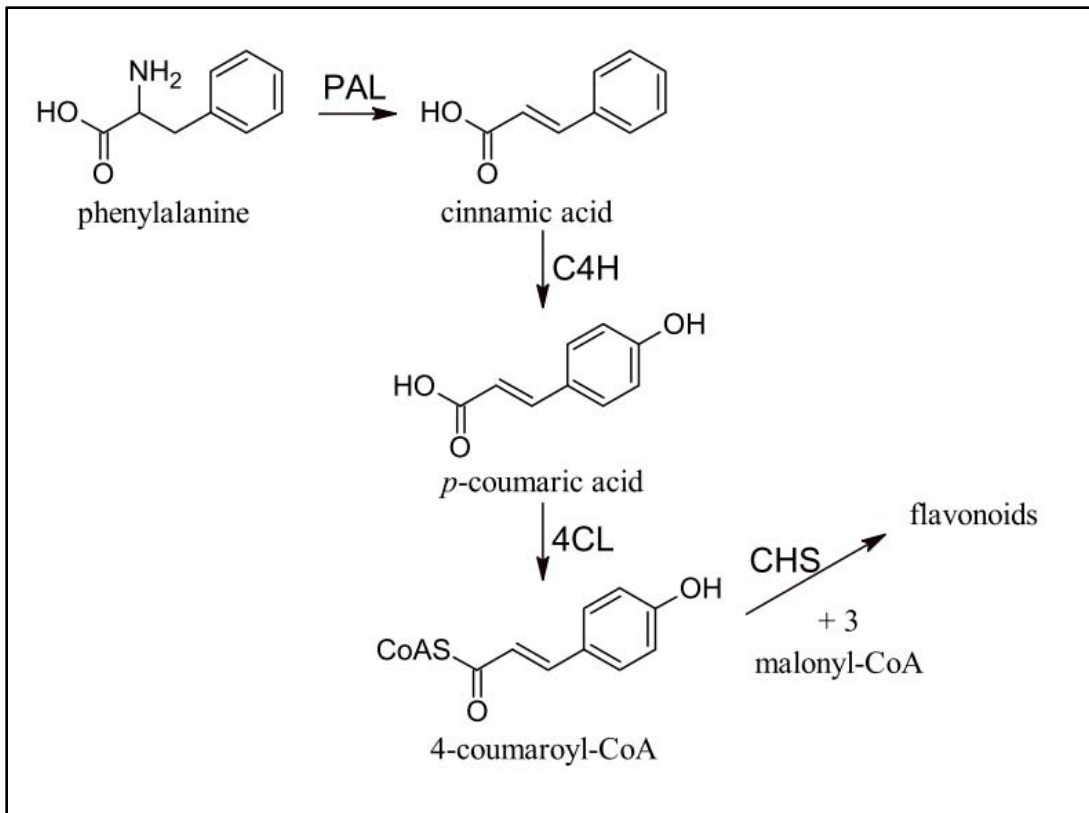
Dentro de las plantas, los estudios han demostrado que estas sustancias se encuentran generalmente ligadas a moléculas de hidratos de carbono (HC). A este tipo de combinación flavonoide unido con una o varias moléculas de HC, se les denomina glucósidos de flavonoides. Los HC más frecuentes son: D-glucosa, D-galactosa, L-ramnosa, L-arabinosa, D-xilosa, así como el ácido D-glucurónico. Los glucósidos pueden ser de dos clases: con los HC ligados a través de átomos de oxígeno, es decir, como O-glucósidos o con los HC ligados a través de enlaces C-C, es decir como C-glucósidos. De todas estas formas naturales, los O-glucósidos son los más comunes en la naturaleza. Cuando no tienen ligadas moléculas de HC, se les denomina agliconas. Los glucósidos son más solubles en agua y menos reactivos frente a radicales libres que su aglicona o flavonoide respectivo (Martínez-Flores *et al.*, 2002).

Los flavonoides también están frecuentemente de forma metilada en las plantas, esto es debido a que este tipo de estructuras metiladas o glucosiladas son más estables, tienen mejor biodisponibilidad así como bioactividad. La metilación del grupo hidroxilo (OH<sup>-</sup>) en los flavonoides se produce en presencia de una metiltransferasa que se une a los grupos metilo de la aglicona para formar un metóxido. La metilación se puede producir a través del átomo de oxígeno o de carbono para formar un compuesto O-metilado o C-metilado, respectivamente. Algunos datos experimentales revelaron que la metilación de los flavonoides resultó en un cambio significativo en las propiedades farmacológicas y bioquímicas del compuesto en comparación con su estructura no metilada (Cao *et al.*, 2013; Walle, 2007; Koirala *et al.*, 2016).

Los flavonoides desempeñan un papel importante en la biología vegetal, gracias a ellos las plantas responden a la luz y controlan los niveles de las auxinas (hormonas) reguladoras del crecimiento, se sabe que son sintetizados por las plantas en respuesta a la infección microbiana (Shashank & Abhay, 2013), confieren coloración, lo que puede contribuir a los fenómenos de polinización y tienen una importante capacidad para fijar metales como el hierro y el cobre (Martínez-Flores *et al.*, 2002).

Los flavonoides se sintetizan en las plantas y participan en la fotosíntesis, en la fase dependiente de la luz, durante la cual catalizan el transporte de electrones. Su formación (Figura 2) tiene lugar a partir de los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina y también de unidades de acetato. La fenilalanina y la tirosina dan lugar al ácido cinámico y al ácido parahidroxicinámico, que al condensarse con unidades de acetato, originan la estructura cinamol de los flavonoides (Martínez-Flores *et al.*, 2002).

La naturaleza química de los flavonoides depende de su clase estructural, el grado de hidroxilación, otras sustituciones, conjugaciones y el grado de polimerización (Shashank & Abhay, 2013). Se han identificado y aislado alrededor de 9000 flavonoides, pero evidentemente hay más por descubrir (García-Tirado *et al.*, 2012).



**Figura 2.** Síntesis de flavonoides (Modificado de Flamini et al., 2013).

### 3.1. Clasificación

Para su estudio, los más de 9000 flavonoides naturales se han clasificado de acuerdo con las variantes estructurales que presentan. Hay seis subclases cuyas estructuras químicas se muestran en la Figura 3.

- a) Flavonas (luteolina, apigenina, baicalina)
- b) Flavonoles (fisteina, kaempferol, quercetina, miricetina)
- c) Flavanonas (hesperidina, naringenina, eriodictiol)
- d) Isoflavonas (genisteína, daidzeina)
- e) Antocianidinas (cianidina, pelargonidina)
- f) Flavanoles (catequinas, proantocianidinas)

#### a) Flavonas:

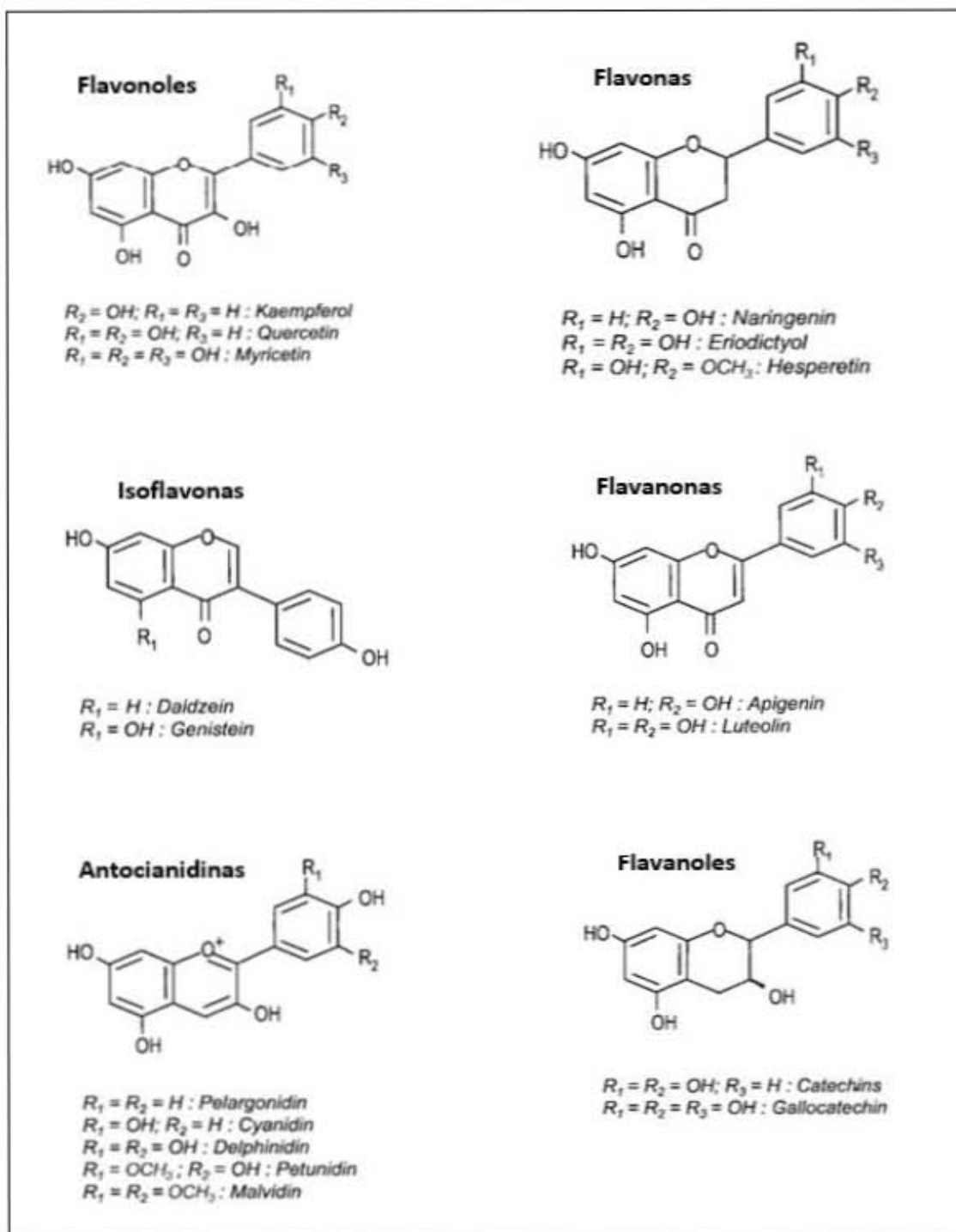
Las flavonas consisten principalmente de los glucósidos de luteolina y apigenina. Las únicas fuentes importantes de flavonas comestibles identificadas hasta la fecha son el perejil y el apio, cereales como el mijo y el trigo contienen C-glucósidos de flavonas. La piel de los cítricos contiene también grandes cantidades de este tipo de flavonoides (Manach, 2004).

También han reportado flavonas en tomillo, orégano, pimienta verde y uva blanca (piel) (García-Tirado *et al.*, 2012). También se han reportado en el vino tinto y la piel de tomate (Shashank & Abhay, 2013) así como en corazón de alcachofa en donde se encuentra en cantidades apreciables (Gatzeva-Topalova *et al.*, 2011).

#### b) Flavonoles:

Están presentes en la mayoría de las familias vegetales. Son los flavonoides más ubicuos en los alimentos y los representantes principales son la quercetina y kaempferol.

Las fuentes más ricas son las cebollas, la col rizada, el brócoli, los arándanos y el vino tinto (Manach *et al.*, 2004). También se han reportado flavonoles en uva blanca, tomate, lechuga, cerveza (García-Tirado *et al.*, 2012), frijoles y té, por lo general con un HC unido (Bobe *et al.*, 2011).



**Figura 3.** Estructuras químicas de flavonoides (Modificado de Manach et al., 2004).

c) Flavanonas:

Tienen una distribución limitada. En la alimentación humana las flavanonas se encuentran en los tomates y ciertas plantas aromáticas como la menta, pero están presentes en altas concentraciones solamente en los cítricos. Las principales agliconas son naringenina, hesperidina y eriodictiol. Las flavanonas son generalmente glucosiladas por un disacárido en la posición 7 (Manach *et al.*, 2004).

Las flavanonas más representativas e investigadas son las agliconas de la naringenina y de la hisperidina así como sus glucósidos correspondientes, los cuales son abundantes en las toronjas y naranjas, respectivamente. El eriodictiol y su glucósido eriocitrina son menos estudiados, pero son abundantes en la corteza de limón (Garg *et al.*, 2001).

d) Isoflavonas:

La soya y sus productos procesados son la principal fuente de isoflavonas en la dieta del ser humano: genisteína y diadzeina. También se encuentran comúnmente como glucósidos de isoflavonas (Manach *et al.*, 2004).

Las isoflavonas son uno de los polifenoles mas investigados hasta el momento y pertenecen a los llamados fitoestrógenos (Espín *et al.*, 2007) ya que poseen propiedades pseudohormonales, incluyendo la capacidad de unirse a los receptores de estrógeno (Manach *et al.*, 2004).

e) Antocianidinas:

Las antocianidinas son los pigmentos rojo-azules de las plantas, presentes principalmente como glucósidos. Se encuentran altamente concentrados en los frutos rojos y azules como las moras. En la dieta humana, las antocianidinas se encuentran en el vino tinto, ciertas variedades de cereales y en algunas hojas y raíces de vegetales (berenjenas, coles, habas, cebollas, rábanos) pero son más



abundantes en las frutas (Manach *et al.*, 2004). Las más comunes son cianidina y pelargonidina.

f) Flavanoles:

También conocidos como flavan-3-oles, se encuentran en la cebolla, el brócoli, las manzanas, las cerezas y las moras (Soriano de Richards, 2003).

Los flavanoles existen tanto en la forma de monómero (catequinas) como en forma de polímero (proantocianidinas). Las catequinas se encuentran en muchos tipos de frutas como los albaricoques, también están presentes en el vino tinto, pero el té verde y el chocolate son las fuentes con mayor contenido (Manach *et al.*, 2004).

### **3.2. Efectos sobre la salud**

En las plantas, los flavonoides actúan contra diversos tipos de estrés biótico y abiótico tales como la radiación ultravioleta, las infecciones microbianas y los daños físicos. En los seres humanos, los flavonoides entran en el cuerpo a través del consumo de alimentos derivados de plantas y juegan un papel crucial en la prevención de la aparición de varias enfermedades (Pandey *et al.*, 2016). En la Tabla 2 se muestran estos efectos benéficos resultado del consumo de flavonoides.

✓ Actividad antiinflamatoria

La inflamación es un proceso biológico normal en respuesta a la lesión tisular, la infección por patógenos microbianos y la irritación química (Shashank & Abhay, 2013). Los estados inflamatorios son comunes en la medicina clínica y en la actualidad se sugiere que la inflamación crónica es la base para muchos trastornos degenerativos tales como las enfermedades cardiovasculares, la arterosclerosis, las enfermedades reumáticas y la osteoartritis (OA) (Hoensch & Oertel, 2015).

<b>Efecto anticancerígeno</b>	Cáncer colorectal, cáncer de hígado, esófago, mama, linfoma no Hodgkin
<b>Mejora cardiovascular</b>	Reducción de la tasa de accidente cerebrovascular, disminución de la presión arterial
<b>Control metabólico mejorado</b>	Control en diabetes mellitus (aumento de secreción de insulina, reducción de la resistencia a la insulina)
<b>Neuroprotección</b>	Mejora de la cognición
<b>Acción antisecretora</b>	Tratamiento de las enfermedades diarreicas
<b>Restauración de la microbiota intestinal</b>	Mejoramiento de la microbiota
<b>Prevención de enfermedad metabólica</b>	Tratamiento de la obesidad
<b>Barrera intestinal de protección</b>	Prevención de la colitis

**Tabla 2.** Efectos benéficos de los flavonoides en estados de enfermedad (Hoensch & Oertel, 2015; Babu et al., 2013).

La inflamación se inicia por la migración de células del sistema inmune a través de los vasos sanguíneos y la liberación de mediadores en el sitio del daño. Este proceso es seguido por el reclutamiento de células inflamatorias, la liberación de Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) y las Especies Reactivas de Nitrógeno (ERN) así como citoquinas pro-inflamatorias para la eliminación de patógenos extraños y la reparación de los tejidos lesionados. En general, la inflamación normal es de resolución rápida y autolimitada, pero una inflamación prolongada causa diversos trastornos crónicos (Pan et al., 2010). La activación de una cascada inflamatoria es la causa de muchos de estos trastornos. Las vías de señalización para la inflamación crónica se activan y los genes inflamatorios se sobreexpresan. Los componentes de esta vía se han delineado y podrían servir como dianas para la terapia con fármacos y agentes biológicos.

Ciertos miembros de los flavonoides afectan significativamente la función del sistema inmune y el proceso inflamatorio (Shashank & Abhay, 2013). Los flavonoides tales como los que están presentes en el té (galato de epigallocatequina y apigenina) inhiben ciertos pasos dentro de la vía y su eficacia en modelos clínicos está siendo probado (Hoensch & Oertel, 2015). También se sabe de diversos flavonoides tales como la hesperidina, luteolina y quercetina que poseen efectos anti-inflamatorios y analgésicos (Shashank & Abhay, 2013).

#### ✓ Inductores naturales

Los flavonoides tienen capacidad de inducir sistemas enzimáticos de protección en humanos. Algunos estudios han sugerido efectos protectores de los flavonoides contra infecciones (enfermedades virales y bacterianas) y enfermedades degenerativas como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y otras enfermedades relacionadas con la edad (Shashank & Abhay, 2013).

Los flavonoides pueden inducir enzimas protectoras tales como ciertas enzimas del citocromo P-450 (CYP 3A4) así como enzimas encargadas del metabolismo de fase II tales como glucuronil transferasa y glutatión transferasa. Estas enzimas pueden biotransformar compuestos cancerígenos ambientales, entre otros (Hoensch & Oertel, 2011).

Cuando hay una inducción natural de la mucosa intestinal se acumula una barrera metabólica que impide la intrusión de compuestos nocivos en el cuerpo, una dieta que carece de flavonoides está desprovista de esta capacidad y consecuentemente no puede mantener la barrera metabólica. Las consecuencias clínicas de una barrera metabólica defectuosa son mutación genética desfavorable con desarrollo de hiperplasia y displasia, así como adenomas y carcinomas en la mucosa intestinal (Hoensch & Oertel, 2015).

✓ Actividad hepatoprotectora.

Se ha reportado que varios flavonoides tales como catequina, apigenina, quercetina, naringenina y rutina pueden ejercer actividad hepatoprotectora. Lo anterior podría ser aprovechado en diferentes enfermedades crónicas como la diabetes mellitus las cuales pueden conducir al desarrollo de manifestaciones clínicas hepáticas. Por otro lado las antocianidinas han llamado la atención cada vez más a causa de su efecto preventivo contra diversas enfermedades; Zhu y colaboradores (2012) demostraron que el tratamiento con la antocianidina cianidina-3-O- $\beta$ -glucósido reduce la peroxidación de lípidos hepáticos, inhibe la liberación de citoquinas pro-inflamatorias y protege contra el desarrollo de esteatosis hepática (Shashank & Abhay, 2013).

Por su parte la silimarina es un flavonoide que tiene tres componentes estructurales, silibinina, silidianina y silicristina. Se ha reportado que la silimarina estimula la actividad enzimática de la ácido ribonucleico (ARN) polimerasa I dependiente de ácido desoxirribonucleico (ADN) con la subsecuente biosíntesis de ARN y proteínas, lo que resulta en la biosíntesis de ADN y la proliferación celular que conduce a la regeneración del hígado solamente en hígados dañados. La silimarina tiene aplicaciones clínicas en el tratamiento de la cirrosis, la lesión isquémica y hepatitis tóxica inducida por varias toxinas como el acetaminofeno.

Diversas investigaciones clínicas han demostrado la eficacia y la seguridad de los flavonoides en el tratamiento de la disfunción hepatobiliar y trastornos digestivos tales como pérdida de apetito, náuseas y dolor abdominal (Shashank & Abhay, 2013).

✓ Actividad antibacteriana

Los flavonoides son conocidos por ser sintetizados por las plantas en respuesta a la infección microbiana. Se ha demostrado que los flavonoides apigenina, galangina, flavonas, glucósidos de flavonoles, isoflavonas flavanonas y chalconas poseen actividad antibacteriana potente (Cushine & Lamb, 2005).

Los flavonoides antibacterianos pueden tener múltiples objetivos celulares en lugar de un solo sitio de acción específico. Una de sus acciones moleculares consiste en la formación de un complejo con las proteínas a través de fuerzas como enlaces de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas, así como por la formación de enlaces covalentes, de tal forma que su modo de acción puede estar relacionado con su capacidad para inactivar enzimas y proteínas de transporte. Las catequinas presentan actividad antimicrobiana contra *Vibrio cholerae*, *Streptococcus mutans*, *Shigella* y otras bacterias (Shashank & Abhay, 2013).

✓ Actividad antiviral

Los compuestos naturales son una fuente importante para el descubrimiento y el desarrollo de nuevos fármacos antivirales debido a su disponibilidad y bajos efectos secundarios, respecto a esto, una de las áreas de mayor interés es la búsqueda de un fármaco eficaz contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) siendo la investigación de la inhibición de diversas enzimas asociadas con el ciclo de vida del virus una de las más importantes. Un estudio *in vivo* en el que se evaluó la inhibición selectiva de VIH-1, VIH-2 e infecciones similares por virus de la inmunodeficiencia por parte de flavonas y flavanonas mostró que el flavan-3-O1 fue el más eficaz. También se ha reportado que los flavonoides crisina, acacetina y apigenina previenen la activación del VIH-1 a través de un nuevo mecanismo que probablemente implica la inhibición de la transcripción viral (Shashank & Abhay, 2013).

Por otro lado se ha demostrado que las combinaciones de flavonas y flavonoles presentan sinergismo, en el caso del kaempferol y la luteolina la combinación mostró efecto sinérgico contra el virus del herpes simple (VHS). La sinergia también se ha reportado entre flavonoides y otros agentes antivirales, tal es el caso del Aciclovir cuya combinación con quercetina potenció los efectos contra VHS (Shashank & Abhay, 2013). La lista de algunos flavonoides y su eficacia contra los virus se muestra en la Tabla 3.

✓ Actividad antioxidante

Los flavonoides poseen diversas propiedades bioquímicas, pero la mejor descrita de casi todos los grupos es su capacidad para actuar como antioxidantes. La actividad antioxidante de los flavonoides depende de la posición de los grupos funcionales en la estructura.

Flavonoide	Virus
Quercetina	Rabia, herpes, parainfluenza, polio, mingo, pseudorabia
Rutina	Parainfluenza e influenza
Apigenina	VHS, auzesky
Naringina	Respiratorio sincitial
Luteolina	Auzesky
Galangina	VHS

**Tabla 3.** Actividad antiviral de varios flavonoides (Shashank & Abhay, 2013).

La configuración, la sustitución, y el número total de grupos OH<sup>-</sup> influyen sustancialmente en varios mecanismos de la actividad antioxidante tales como la eliminación de radicales y la quelación de iones metálicos. La configuración hidroxilo del anillo B es el determinante más importante de la supresión de las ERO y ERN, ya que tiene la capacidad de donar hidrógeno y un electrón al radical hidroxilo (OH<sup>•</sup>), al radical peroxilo (ROO<sup>•</sup>) y al peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>) estabilizándolos y dando lugar a un radical flavonoide relativamente estable (Shashank & Abhay, 2013).

Los mecanismos de acción antioxidante pueden incluir: (1) la supresión de la formación de ERO, ya sea por inhibición de las enzimas o por quelantes de oligoelementos que participan en la generación de radicales libres; (2) eliminación de ERO y (3) la regulación o la protección de las defensas antioxidantes. Se ha

demostrado que la acción de los flavonoides implica la mayoría de los mecanismos antes mencionados.

La literatura muestra que los flavonoides que tienen una insaturación en el enlace 2-3 en conjugación con una función 4-oxo son los antioxidantes más potentes en comparación con los flavonoides que carecen de una o ambas características. La conjugación entre los anillos A y B permite un efecto de resonancia del núcleo aromático, lo que proporciona estabilidad al radical flavonoide (Shashank & Abhay, 2013).

La posición, la estructura y el número total de unidades de HC en los flavonoides juegan un papel importante en la actividad antioxidante. A este respecto, es importante mencionar que agliconas son los antioxidantes más potentes que sus correspondientes glucósidos (Shashank & Abhay, 2013).

#### ✓ Actividad anticancerígena

Diversos estudios han demostrado que los factores dietéticos podrían desempeñar un papel importante en la prevención de diversos tipos de cáncer, se ha reportado que las frutas y verduras que contienen flavonoides actúan como agentes quimiopreventivos para esta enfermedad. El consumo de cebolla y manzana, dos fuentes principales del flavonoide quercetina se asocia con la reducción de la incidencia del cáncer de próstata, de pulmón, de estómago y de mama. Además los consumidores moderados de vino también parecen tener un menor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, endometrio, esófago, estómago y colon (Koen *et al.*, 2005).

Se han propuesto diversos mecanismos para el efecto de los flavonoides en las etapas de iniciación y promoción de la carcinogénesis incluyendo influencias en la actividad hormonal. Los mecanismos moleculares de acción de los flavonoides se mencionan a continuación:

- i. Regulación a la baja de la proteína p53 mutante
- ii. Detención del ciclo celular

- iii. La inhibición de la tirosina quinasa
- iv. La inhibición de proteínas de choque térmico
- v. Aumento en la capacidad de unión a los receptores de estrógenos
- vi. Inhibición de la expresión de proteínas Ras

La inhibición de la expresión de p53 podría conducir a detener a las células cancerosas en la fase G2-M del ciclo celular. Las proteínas de choque térmico forman un complejo con la proteína p53 mutante que permite a las células tumorales eludir los mecanismos normales de la detención del ciclo celular, además permiten la mejora de la supervivencia de las células cancerosas bajo diferentes tensiones corporales. Se ha encontrado que los flavonoides disminuyen la expresión de la proteína p53 mutante a niveles casi indetectables en líneas celulares de cáncer de mama y también son conocidos por inhibir la producción de proteínas de choque térmico en varias líneas celulares, incluyendo cáncer de mama, leucemia y cáncer de colon (Shashank & Abhay, 2013).

#### ✓ Toxicidad

En contraste con los efectos benéficos, en modelos *in vitro* se ha encontrado que algunos flavonoides pueden ser mutagénicos y se sugiere que esto podría ser el resultado de la acción prooxidante de los flavonoides.

Algunos mecanismos a través de los cuales los flavonoides ejercen sus acciones prooxidantes incluyen la reducción temporal de Cu (II) y el Fe (III), la generación de ERO, así como la afectación de las funciones de los componentes del sistema de defensa antioxidante nuclear: glutatión y glutatión-S transferasa, esto explica los efectos mutagénicos y genotóxicos de algunos flavonoides (Trueba, 2003).

Algunos de los estudios sobre mutagenicidad y genotoxicidad en flavonoides mencionan que los daños causados son:

- Inducción de mutaciones recombinantes
- Inducción de aberraciones cromosómicas
- Intercambio de cromátidas hermanas



- Generación de micronúcleos en linfocitos humanos
- Formación de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ),  $OH^\bullet$  y radical superóxido ( $O_2^\bullet$ )
- Escisión de cadenas en el ADN
- Actividad prooxidante resultando en degradación del ADN, peroxidación lipídica e inhibición de la glutatión-S-transferasa (Trueba, 2003).

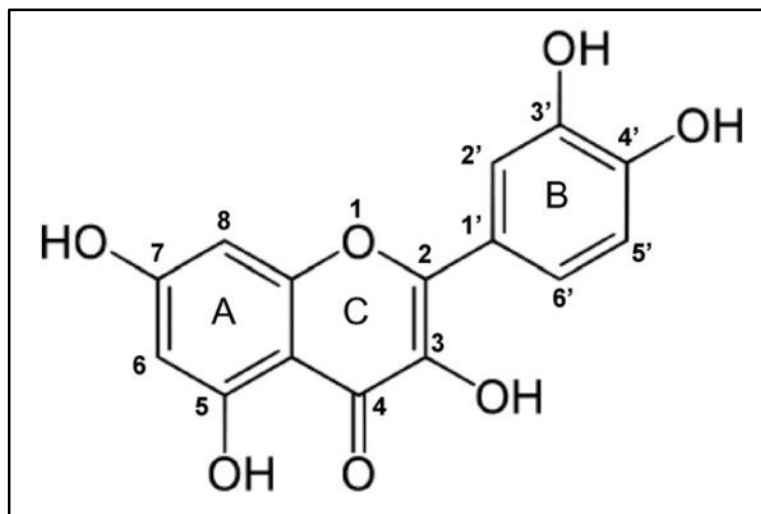
Es complejo encontrar un denominador común funcional que pueda explicar los efectos benéficos de los flavonoides en una amplia variedad de campos clínicos. El factor más convincente que podría explicar los resultados beneficiosos es que los flavonoides actúan mejor en la prevención de las enfermedades por lo que tienen que ser administrados antes de que ocurra el evento fisiopatológico (Hoensch & Oertel, 2015).

Los efectos biológicos y farmacológicos de un compuesto flavonoide pueden depender de su comportamiento, ya sea como un antioxidante o como un prooxidante; sin embargo, las acciones prooxidantes sólo parecen producirse cuando las dosis de los flavonoides son demasiado altas. Da Silva y colaboradores (2002) sugieren que la dosis máxima de tolerancia es de 5000 mg/kg (una dosis de 2500 mg/kg más una dosis igual después de 24 h) (Escamilla *et al.*, 2009).

## 4. QUERCETINA

El nombre quercetina proviene del latín *quercetum* que significa bosque de roble. Otros nombres que se utilizan para la quercetina son quercetin, sophoretin, meletin, quercetine, xanthaurine y quercetol (Gupta *et al.*, 2016).

Su estructura química es 2-(3,4-dihidroxifenil)-3,5,7-trihidroxi-4H-cromen-4-ona (Gupta *et al.*, 2016) la cual se muestra en la Figura 4. Contiene cinco grupos hidroxilo en las posiciones 3, 3', 4', 5, 7 y un grupo carbonilo en la cuarta posición.



**Figura 4.** Estructura química de la quercetina.

Las principales características y propiedades de la quercetina son reportadas en la Tabla 4.

<b>Nombre IUPAC</b>	2-(3,4-dihidroxifenil)-3,5,7-trihidroxi-4H-cromen-4-ona
<b>Nombres químicos triviales</b>	Sophoretin, Xantaurina, Meletin
<b>Peso molecular</b>	302.2357 g/mol
<b>Formula molecular</b>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>
<b>Descripción física</b>	Agujas de color amarillo o polvo amarillo. Se convierte a su forma anhidra a 95 a 97 °C Las soluciones alcohólicas son de sabor amargo.
<b>Densidad</b>	1.799 g/cm <sup>3</sup>
<b>Punto de ebullición</b>	Sublima
<b>Punto de fusión</b>	316.5 °C
<b>Solubilidad</b>	En agua: 60 mg/mL a 16 °C Muy soluble en éter, metanol; soluble en etanol, acetona, piridina, ácido acético
<b>Descomposición</b>	Cuando se calienta hasta la descomposición emite humo acre y vapores irritantes.

**Tabla 4.** *Propiedades físico-químicas de la quercetina (D'Andrea, 2015).*

A pesar de la presencia de cinco grupos OH<sup>-</sup>, la molécula quercetina tiene un carácter lipófilo. Los derivados de quercetina pueden ser tanto lipofílicos como hidrofílicos dependiendo del tipo de sustituyentes en la molécula. La glucolisación de al menos un grupo OH<sup>-</sup> de derivados de quercetina resulta en un aumento de la capacidad hidrofílica (Materska, 2008).

#### **4.1. Fuentes naturales de obtención**

Las partes comestibles de plantas como hojas, tubérculos y bulbos, varias frutas, hierbas y especias, así como el té y el vino contienen flavonoles en su forma glucosilada. Entre los flavonoles, la quercetina es la más abundante y la mayor parte de su ingesta alimentaria consta de su forma glucosilada, una especie de conjugados en los que la quercetina está vinculada ya sea con uno o dos residuos de glucosa o con rutinosa. La aglicona de quercetina se encuentra en menor proporción en la dieta común.

Las frutas y verduras, especialmente cebollas, pimientos, arándanos, manzanas, cerezas y uvas que contienen niveles altos de flavonoles son las principales fuentes de origen natural de quercetina en la dieta; el té negro, así como el vino tinto de mesa y varios zumos de frutas también han sido identificados como fuentes abundantes de quercetina (D'Andrea, 2015). En la Tabla 5 se enlistan los principales alimentos en los cuales se ha encontrado quercetina, así como la concentración correspondiente.

La cantidad de quercetina en los alimentos podría estar influenciada significativamente por las condiciones de crecimiento; por ejemplo, los tomates cultivados orgánicamente muestran un contenido de aglicona de quercetina más alto que los tomates cultivados convencionalmente (Mitchell *et al.*, 2007).

<b>ALIMENTO</b>	<b>CANTIDAD DE QUERCETINA (mg/100 g porción comestible)</b>
Alcaparras crudas	233.84
Pimientos amarillos crudo	50.73
Cebolla roja cruda	39.21
Espárragos cocinados	15.16
Arándanos crudos	14.84
Pimientos verdes crudos	14.70
Arándano rojo crudo	13.30
Arándano crudo	7.67
Lechuga de hoja roja	7.61
Cebolla blanca cruda	6.17
Tomate enlatado	4.12
Manzana Red delicious con piel	3.86
Manzana Gala con piel	3.80
Manzana Golden delicious con piel	3.69
Brócoli crudo	3.26
Infusión té verde	2.49
Cerezas dulces crudas	2.29
Infusión té negro	2.19
Uvas negras	2.08
Uvas blancas	1.12
Vino tinto de mesa	1.04
Vino blanco de mesa	0.04

**Tabla 5.** Contenido de quercetina en algunos alimentos (D'Andrea, 2015).

## 4.2. Absorción, biotransformación y eliminación

La ingesta diaria de quercetina proveniente de la dieta se ha estimado de 5 a 40 mg/día, aunque estos niveles pueden aumentar hasta 200 a 500 mg/día en individuos que consumen grandes cantidades de frutas y verduras ricas en flavonoides (Russo *et al.*, 2012). Sin embargo, de acuerdo con un estudio realizado por Murota & Terao en el 2003, sólo el 2% de la quercetina se absorbe después de una dosis oral. Como se ha indicado anteriormente, la quercetina se encuentra generalmente ligada a restos de un HC dando lugar a derivados  $\beta$ -glucósidos. Uno de los principales determinantes de la biodisponibilidad de quercetina glucósido/conjugado es la naturaleza del HC presente en ella (Gupta *et al.*, 2016). Las propiedades hidrofílicas de los glucósidos dan como resultado que la absorción directa (sin pasar antes por el proceso de hidrólisis) de estos glucósidos sea insignificante (De Oliveira *et al.*, 2015).

Tras la ingestión, los glucósidos de quercetina se hidrolizan rápidamente durante el tránsito por el intestino delgado por la actividad de la enzima glucosidasa de bacterias intestinales liberándose quercetina (la forma aglicona) y el HC. Por otro lado, la actividad bacteriana en el colon puede generar aglicona de quercetina, la cual se biotransforma en las denominadas reacciones de fase II, dando lugar a la glucuronidación o a la formación de derivados sulfatados (D'Andrea, 2015).

### ✓ Absorción:

El sitio y la manera en que se absorbe la quercetina dependen de su estructura química, si se encuentran en forma de aglicona o en forma glucosilada. Algunos estudios que han utilizado a ratas como modelo, han mostrado que la absorción de la aglicona de quercetina se produce en el estómago, en el intestino delgado o el colon. No obstante, los mecanismos que explican la absorción gástrica de la aglicona de quercetina no son claros. Por otro lado, la quercetina en forma glucosilada no se absorbe en el estómago; ésta es deglucosilada para formar aglicona de quercetina por la enzima lactosa-floricina hidrolasa (LPH), una  $\beta$ -

glucosidasa ubicada en el borde en cepillo. De esta forma, la aglicona de quercetina es absorbida en el intestino delgado. En el caso del rutinósido de quercetina, éste sufre una deglucosilación (que al parecer está mediada por la microbiota del intestino) lo que genera quercetina aglicona y que facilita su absorción en el colon (D'Andrea, 2015).

Por otro lado, la absorción de la quercetina se ve influenciada por la microbiota intestinal, estudios han demostrado que en ratas ésta microbiota convierte más del 95% de la quercetina-4'-glucosido a ácidos fenólicos mientras que en los seres humanos es posible que la mitad de la quercetina-3-rutinósido sea metabolizado a ácidos fenólicos por la microbiota del colon. Como resultado de su absorción y metabolismo, la quercetina total derivada de la dieta está presente en el plasma en el orden de nanomoles por L (<100 nM), pero se puede aumentar a concentraciones micromolares después de la suplementación (Russo *et al.*, 2012).

La fisión bacteriana del anillo de aglicona de quercetina de la fracción no absorbida se produce tanto en el intestino como en el colon, lo que resulta en la ruptura de la estructura principal de la quercetina y la posterior formación de compuestos fenólicos más pequeños. Mullen y colaboradores en el 2008 identificaron otros productos derivados de la quercetina, tales como el ácido 3-hidroxifenilacético, el ácido benzoico y el ácido hipúrico, lo que sugiere que los productos de fase II de quercetina son deconjugados a quercetina aglicona antes de la fisión del anillo. En el intestino, la estructura del anillo de la quercetina se escinde en ácido 3,4-dihidroxifenilo por *Eubacterium ramulus* (bacteria anaeróbica) (Gupta *et al.*, 2016). La Figura 5 muestra una representación esquemática de la biotransformación de la quercetina.

#### ✓ Biotransformación

La quercetina es un xenobiótico de la dieta y por lo tanto se biotransforma. En general, las reacciones de biotransformación se dividen en dos fases para limitar

la absorción y la acumulación de estos compuestos (Guo & Bruno, 2015): la fase I modificación, fase II conjugación y su posterior eliminación.

Hasta el momento, no se ha descrito el metabolismo de fase I de la quercetina.

La quercetina puede ser metabolizada en diferentes órganos incluyendo el intestino delgado, el hígado y el colon. El metabolismo de fase II consiste en la conjugación de la quercetina por medio de la glucuronidación, sulfatación y metilación; lo anterior es evidenciado por la aparición de glucurónidos, sulfatados y metilados de quercetina después de la incubación de quercetina aglicona con pequeños microsomas intestinales humanos (D'Andrea, 2015). De esta manera, surgen numerosos metabolitos de fase II que son secretados a la circulación portal alcanzando el hígado. Tras la captación hepática estos metabolitos son biotransformados adicionalmente por enzimas de fase II. Algunos de los metabolitos provenientes de esta fase son isorhamnetina y tamarixetina que son formas metiladas de la quercetina; las enzimas de deconjugación no los pueden hidrolizar por lo que se acumulan en los tejidos (Guo & Bruno, 2015).

Los productos del metabolismo de fase II de la quercetina son secretados hacia la circulación portal y hacia la linfa y solo una pequeña fracción permanece en el tracto intestinal (De Oliveira *et al.*, 2015). En el hígado, los productos de la quercetina se biotransforman y entran a la circulación o bien son dirigidos a la excreción biliar (D'Andrea, 2015).



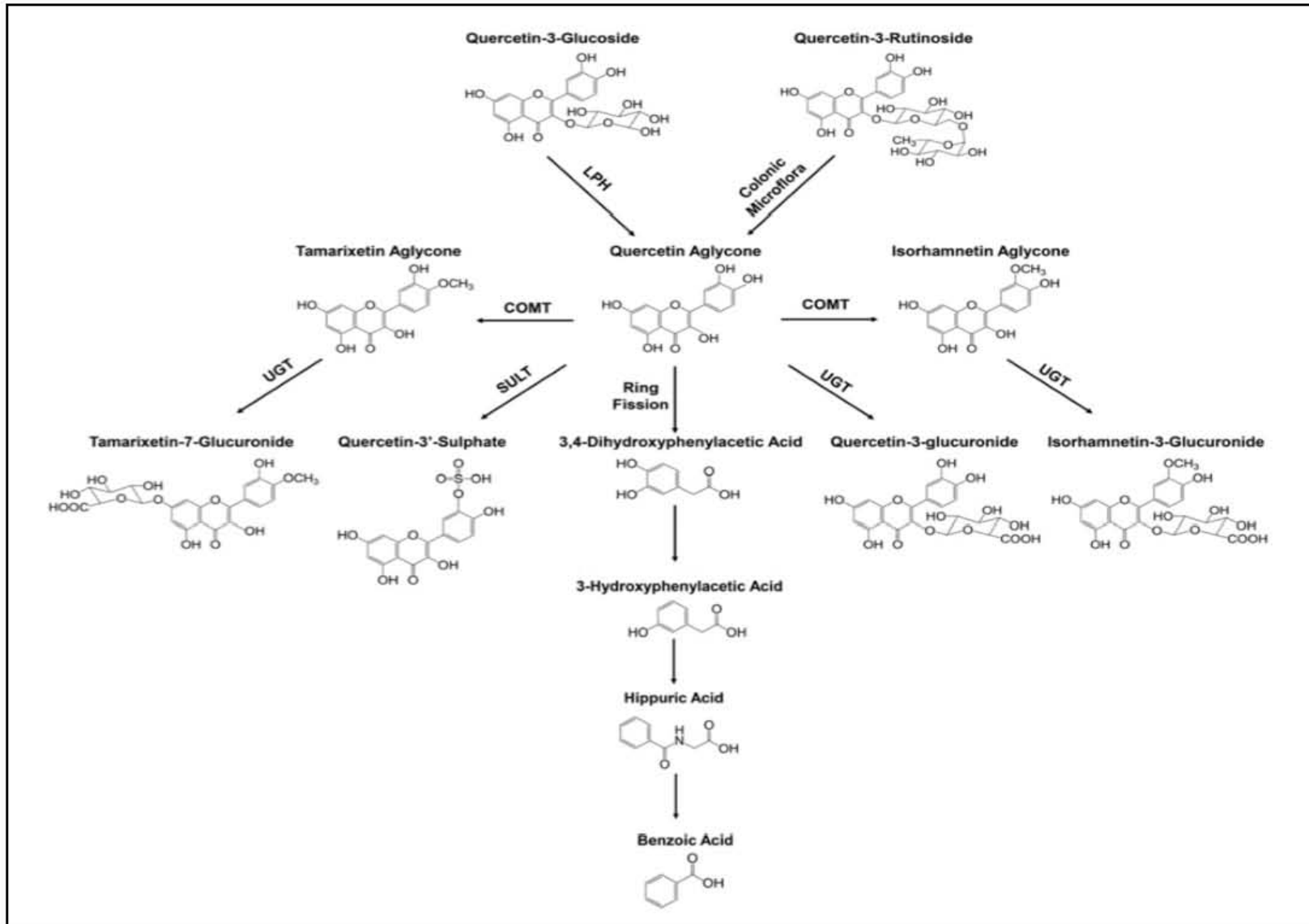


Figura 5. Representación esquemática de la biotransformación de la quercetina (Guo & Bruno, 2015).

#### ✓ Eliminación

La quercetina y sus metabolitos se eliminan rápidamente a través de la bilis, las heces y la orina. La vida media de eliminación de la quercetina es de aproximadamente 25 h, sin embargo, ésta se retrasa significativamente después de su ingestión con dietas con alto contenido en lípidos (Gupta *et al.*, 2016).

### **4.3. Efectos sobre la salud**

#### ✓ Actividad antiinflamatoria

En estados de inflamación, el óxido nítrico (NO) actúa como un mediador pro-inflamatorio y es sintetizado por la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) en respuesta a compuestos pro-inflamatorios tales como los lipopolisacáridos (LPS). Angeloni & Hrelia (2012) describieron que el tratamiento previo de cardiomioblastos con quercetina inhibe la expresión de iNOS inducida por LPS y la producción de NO, además de que contrarresta el estrés oxidante inducido por la producción no regulada de NO.

Se ha encontrado que la quercetina tiene efectos inhibitorios sobre la inflamación, producción de enzimas ciclooxigenasas y lipooxigenasas y la posterior inhibición de mediadores inflamatorios incluyendo leucotrienos y prostaglandinas. La quercetina conduce a la inhibición de la citoquina factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), una de las citoquinas proinflamatorias más involucradas en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria crónica (Gupta *et al.*, 2016).

#### ✓ Envejecimiento

Los procesos biológicos responsables del envejecimiento pueden ser contrarrestados por algunos factores ambientales, como los antioxidantes

naturales. Chondrogianni y colaboradores (2010) establecieron una influencia positiva de la quercetina en la supervivencia, la viabilidad y la vida útil de fibroblastos humanos. Cuando los fibroblastos senescentes se cultivaron en presencia de quercetina, se observó un efecto rejuvenecedor con influencia en la supervivencia y viabilidad de los fibroblastos. Otros autores como Zhu y colaboradores (2015) reportaron que la quercetina, también podría ser eficaz contra las células endoteliales humanas senescentes.

#### ✓ Alergias

Como otros compuestos flavonoides polifenólicos, se ha demostrado recientemente que la quercetina muestra un efecto potencial contra las alergias, existen reportes en los cuales se ha estudiado los efectos de una isoquercetina enzimáticamente modificada (un glucósido de quercetina) en los síntomas alérgicos. Los resultados demostraron que este glucósido de quercetina modificado enzimáticamente mostró un alivio estadísticamente significativo de los síntomas oculares causados por el alérgeno, pero ningún alivio estadísticamente significativo de los síntomas nasales causados por el alérgeno (D'Andrea, 2015).

#### ✓ Enfermedades cardiovasculares

Se ha considerado a la quercetina como un compuesto prometedor para ser administrado tanto en la prevención como en la terapia de enfermedades del corazón; se ha relacionado con disminución de la mortalidad por enfermedad cardíaca y disminución de la incidencia de accidente cerebrovascular. Pashevin y colaboradores (2011) han mostrado datos a partir de los cuales se podrían explicar las propiedades en la prevención de enfermedades cardiovasculares, las cuales parecen estar mediadas por sus efectos sobre la proteólisis proteasomal.

Algunos estudios han reportado que la quercetina produce efectos anti-hipertensivos y anti-aterogénicos, prevención de la disfunción endotelial y protección del miocardio de una lesión isquémica. De esta manera se sugiere que

la quercetina puede prevenir las formas más comunes de la enfermedad cardiovascular (D'Andrea, 2015).

✓ Obesidad

Algunos autores han encontrado que la quercetina regula la expresión génica hepática relacionada con el metabolismo de lípidos. Se encontró que en ratones, la suplementación de quercetina disminuyó significativamente la obesidad inducida por una dieta alta en grasa (HFD), reduciendo el peso corporal, el peso del hígado y el peso del tejido adiposo blanco en comparación con los ratones alimentados solamente con HFD. También se encontró un menor incremento en los lípidos del suero incluyendo el colesterol y los triacilgliceroles. Consistente con la reducción en el peso del hígado y del tejido adiposo blanco, la acumulación hepática de lípidos y el tamaño de micelas de lípidos también disminuyeron por la suplementación de quercetina (Jung *et al.*, 2013).

✓ Asma

La quercetina se ha en el tratamiento del asma debido a su propiedad antioxidante, elimina los radicales libres y otros agentes oxidantes que son responsables de la estimulación de la constricción bronquial (Gupta *et al.*, 2016).

✓ Artritis

En combinación con algunos nutrimentos, la quercetina puede reducir los síntomas de la OA, aunque esta combinación no parece ser beneficioso en la artritis reumatoide (RA). Matsuno y colaboradores (2009) reportaron mejorías apreciables en las actividades diarias (caminar y subir y bajar escaleras), en los síntomas de dolor, así como en la escala analógica visual y propiedades de los fluidos sinoviales en sujetos con OA. Por el contrario, no encontraron efectos benéficos en sujetos con AR al ser alimentados con suplementos de quercetina.

### ✓ Diabetes mellitus

Una de las causas principales de la enfermedad renal en etapa terminal es la nefropatía diabética. Algunos estudios han señalado que el factor de crecimiento transformante- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) así como el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) están involucrados en los mecanismos fisiopatológicos de la nefropatía diabética. En el estudio reportado por Lai y colaboradores (2012) se encontró que la expresión de TGF- $\beta$ 1 y CTGF fue más alta en las ratas con diabetes que en las ratas sanas. Sin embargo, la sobreexpresión de TGF- $\beta$ 1 y CTGF en los tejidos renales de las ratas diabéticas fue reducida con la administración de quercetina, lo que indica que la quercetina podría mejorar la función renal en ratas con nefropatía diabética mediante la inhibición de la sobreexpresión de TGF- $\beta$ 1 y CTGF en el riñón.

La aldosa reductasa, enzima que cataliza la conversión de glucosa a sorbitol, es particularmente importante en el ojo y juega un papel esencial en la formación de cataratas diabéticas. Se ha demostrado que la quercetina es un inhibidor *in vitro* de la aldosa reductasa (D'Andrea, 2015).

### ✓ Infecciones

Se ha reportado que la quercetina muestra una actividad antiviral contra el VIH en un modelo *in vitro*, así como contra otros retrovirus. También muestra actividad *in vitro* e *in vivo* contra *H. pylori*. La quercetina sola y en combinación se ha probado recientemente como posible terapia clínica antimicrobiana (D'Andrea, 2015).

### ✓ Anticancerígeno

Para explicar el efecto molecular de la quercetina en células cancerosas, se ha propuesto que podría inhibir algunas proteínas quinasa implicadas en la regulación del crecimiento de células tumorales.

En diversos estudios se ha encontrado que la quercetina inhibe el crecimiento de células cancerosas, incluidas las del colon, mama, próstata, cerebro, hígado, pulmón, gástrico y otros tejidos. Por otro lado se ha demostrado que la acción de la quercetina es más eficaz en cáncer de cerebro, de pulmón y cáncer uterino (D'Andrea, 2015). Los mecanismos celulares involucrados incluyen las propiedades antioxidantes de la quercetina que resulta en la disminución de ERO que inducen al daño en el ADN, la proliferación celular suprimida y la muerte celular programada mejorada, la inhibición de proceso angiogénico y la detención del ciclo celular (Gupta *et al.*, 2016).

#### ✓ Toxicidad

Al actuar como antioxidante, la quercetina se convierte en diversos productos de oxidación, uno de ellos es la quercetina-quinona (QQ). Se ha descrito que los productos de oxidación como los radicales semiquinona y quinonas muestran varios efectos tóxicos debido a que son altamente reactivos contra grupos tioles de las proteínas. La unión de QQ a compuestos tioles puede conducir a efectos tóxicos tales como un aumento de la permeabilidad de la membrana y funcionamiento alterado de las enzimas que contienen un grupo SH; dicha toxicidad se ha mostrado en estudios *in vitro* (Boots *et al.*, 2008) aunque los posibles efectos tóxicos de especies QQ aún no se han demostrado *in vivo* (Russo *et al.*, 2012).

En la década de 1970's se realizaron algunos estudios en los que se reconoció a la quercetina como un agente genotóxico; sin embargo, la mutagenicidad de la quercetina *in vitro* no fue confirmada por ensayos *in vivo* en modelos animales, ya que la quercetina no indujo cambios significativos cuando se determinaron los puntos finales de mutagenicidad/genotoxicidad en células somáticas. En 1999 la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) concluyó que la quercetina no es clasificable como carcinógeno para los seres humanos (Russo *et al.*, 2012).

En los seres humanos los ensayos clínicos de fase I actualmente recomiendan una dosis de 1400 mg/m<sup>2</sup> lo que corresponde a aproximadamente 2.5 g para un individuo de 70 kg administrado de forma intravenosa en 3 semanas o intervalos semanales. En dosis más altas, de hasta 50 mg/kg (aproximadamente 3.5 g/70 kg), se detectó toxicidad renal sin signos de nefritis. Los estudios en humanos no han podido demostrar efectos adversos asociados con la administración oral de quercetina en una sola dosis de hasta 4 g o después de un mes de 500 mg dos veces al día (Russo *et al.*, 2012).

Se requiere más investigación, sobre todo en estudios *in vivo* para poder dilucidar los posibles efectos genotóxicos de la quercetina en humanos.

## 5. CÁNCER

---

El cáncer puede empezar casi en cualquier lugar del cuerpo humano, el cual está formado por trillones de células. Normalmente, las células humanas crecen y se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo las necesita. Cuando las células normales envejecen o se dañan, mueren, y células nuevas las remplazan. Sin embargo, en el cáncer este proceso ordenado se descontrola. A medida que las células se hacen más y más anormales, las células viejas o dañadas sobreviven cuando deberían morir, y se forman células nuevas cuando no son necesarias. Estas células adicionales pueden dividirse sin interrupción y pueden formar masas que se llaman tumores.

Los tumores cancerosos son malignos, lo que significa que se pueden extender a los tejidos cercanos o los pueden invadir. Además, al crecer estos tumores, algunas células cancerosas pueden desprenderse y moverse a lugares distantes del cuerpo por medio del sistema circulatorio o del sistema linfático y formar nuevos tumores lejos del tumor original (National Cancer Institute, 2015).

Debido a que el cáncer se trata de una alteración celular que provoca un aumento descontrolado de células anormales, su crecimiento invasivo y propagación a través de los tejidos perturba el funcionamiento del organismo. Este padecimiento puede afectar tanto a niños como a los adultos y no hace distinción de razas, nivel socioeconómico o sexo. Debido a su alta incidencia y a que sus consecuencias impactan no sólo al paciente sino también a la familia y a la comunidad que demandan atención especializada, desde 1990 se considera un problema de salud pública (INEGI, 2015).

Existen más de 100 tipos de cáncer, los cuales se denominan dependiendo de la parte del cuerpo donde inicia su desarrollo. Según la Organización Mundial de la Salud en 2012 murieron 8.2 millones de personas por esta enfermedad; los varones principalmente por cáncer de pulmón, estómago, riñón, colon y esófago; mientras que las mujeres por cáncer de mama, pulmón, estómago, colon y cervical. Asimismo, destaca que aproximadamente 70% de las muertes por cáncer



se presentan en países de ingresos bajos y medios en los que se dificulta la atención de esta enfermedad.

Se estima que cerca del 30% de los distintos tipos de cáncer pueden ser prevenidos; si bien en algunos está implícito un factor genético, su desarrollo es multifactorial, por lo que su aparición puede depender de la exposición a agentes externos como radiaciones, sustancias químicas (como los asbestos), infecciones por virus y bacterias como el virus del papiloma humano o la hepatitis B y C, así como estilos de vida poco saludables, entre los que destaca el tabaquismo que es considerado el principal factor de riesgo de cáncer a nivel mundial, provocando 22% de las muertes anuales. Se podría pensar que el tabaco está relacionado únicamente con el cáncer de pulmón (causal del 70% de los casos), esófago, laringe, boca y garganta, pero su consumo también incide en la aparición de neoplasias de riñón, vejiga, páncreas, estómago y cervical (OMS, 2014; INEGI, 2015).

En relación a la genética, el cáncer puede ser causado por cambios en los genes que controlan la forma como funcionan nuestras células, especialmente la forma como crecen y se dividen. Los cambios genéticos que causan cáncer pueden heredarse de los padres, pero también pueden suceder en la vida de una persona como resultado de errores que ocurren al dividirse las células o por daños del ADN causados por algunas exposiciones del ambiente. Las exposiciones ambientales que pueden causar cáncer son las sustancias como los compuestos químicos en el humo de tabaco y la radiación, o los rayos ultravioleta del sol. En general, las células cancerosas tienen más cambios genéticos como mutaciones en el ADN que las células normales.

De acuerdo a la Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud el cáncer es la tercera causa de muerte en México y según estimaciones de la Unión Internacional contra el Cáncer, cada año se suman más de 128,000 casos de mexicanos. Desde el 2008, es la principal causa de muerte en el mundo. Los 5 tipos de cáncer más comunes en México son: de próstata, de mama, cervicouterino, de pulmón y de estómago.

## 5.1. Factores relacionados con la incidencia del cáncer

Los cambios genéticos que contribuyen al cáncer tienden a afectar tres tipos principales de genes: los proto-oncogenes, los genes supresores de tumores y los genes reparadores del ADN.

Los proto-oncogenes regulan el crecimiento celular y la división celular normal. Sin embargo, cuando estos genes se alteran en ciertas maneras o son más activos de lo normal, que pueden convertirse en genes causantes de cáncer (oncogenes) al permitir que las células crezcan y sobrevivan cuando no deberían.

Los genes supresores de tumores también controlan el crecimiento y la división celular. Las células con algunas alteraciones en los genes supresores de tumores pueden dividirse en una forma sin control.

Los genes reparadores del ADN se encargan de arreglar un ADN dañado. Las células con mutaciones en estos genes tienden a formar mutaciones adicionales en otros genes. Juntas, estas mutaciones pueden causar que las células se vuelvan cancerosas.

Un cáncer que se ha diseminado desde el lugar en donde empezó primero a otras partes del cuerpo se llama cáncer metastático. El proceso por el cual las células del cáncer se diseminan a otras partes del cuerpo se llama metástasis.

## 5.2. Tipos de cáncer

Estas son algunas categorías de cáncer que empiezan en tipos específicos de células:

**Carcinoma:** los carcinomas son los tipos más comunes de cáncer. Se forman en las células epiteliales, las cuales son las células que cubren las superficies internas y externas del cuerpo.

Los carcinomas que empiezan en diferentes tipos de células epiteliales tienen nombres específicos:

El adenocarcinoma es un cáncer que se forma en las células epiteliales que producen fluidos o mucosidad. Los tejidos con este tipo de células epiteliales se llaman algunas veces tejidos glandulares. La mayoría de los casos de cáncer de mama, de colon y de próstata son adenocarcinomas.

El carcinoma de células basales es un cáncer que empieza en la capa más baja o basal (en la base) de la epidermis, la cual es la capa exterior de la piel de una persona.

El carcinoma de células escamosas es un cáncer que se forma en las células escamosas, las cuales son células epiteliales que están debajo de la superficie exterior de la piel. Las células escamosas revisten también muchos otros órganos, como el estómago, los intestinos, los pulmones, la vejiga y los riñones. Los carcinomas de células escamosas algunas veces se llaman carcinomas epidermoides.

El carcinoma de células de transición es un cáncer que se forma en un tipo de tejido epitelial llamado epitelio de transición o urotelio. Este tejido, el cual está formado de muchas capas de células epiteliales que pueden hacerse más grandes o más pequeñas, se encuentra en el revestimiento de la vejiga, de los uréteres y en parte de los riñones (pelvis renal), y en algunos otros órganos. Algunos tipos de cáncer de vejiga, de los uréteres y de los riñones son carcinomas de células de transición.

**Sarcoma:** los sarcomas son tipos de cáncer que se forman en el hueso y en los tejidos blandos, incluso en músculos, tejido adiposo (graso), vasos sanguíneos, vasos linfáticos y en tejido fibroso (como tendones y ligamentos). El osteosarcoma es el cáncer de hueso más común.

**Leucemia:** los tipos de cáncer que empiezan en los tejidos que forman la sangre en la médula ósea se llaman leucemias. Éstos no forman tumores sólidos, sino un gran número de glóbulos blancos anormales (células leucémicas y blastocitos

leucémicos) que se acumulan en la sangre y en la médula ósea y desplazan a los glóbulos normales de la sangre.

**Linfoma:** el linfoma es un cáncer que empieza en los linfocitos (células T o células B). Estos son glóbulos blancos que combaten las enfermedades y que forman parte del sistema inmune. En el linfoma, los linfocitos anormales se acumulan en los ganglios linfáticos y en los vasos linfáticos, así como en otros órganos del cuerpo.

**Mieloma múltiple:** el mieloma múltiple es un tipo de cáncer que empieza en las células plasmáticas, otro tipo de células inmunitarias. Las células plasmáticas anormales, llamadas células de mieloma, se acumulan en la médula ósea y forman tumores en los huesos de todo el cuerpo.

**Melanoma:** el melanoma es cáncer que empieza en las células que se convierten en melanocitos, los cuales son células especializadas en producir melanina (el pigmento que da el color a la piel). La mayoría de los melanomas se forma en la piel, pero pueden formarse también en otros tejidos pigmentados, como en los ojos. (National Cancer Institute, 2015)

### 5.3. Tratamiento

A partir del diagnóstico de cáncer se establece el tratamiento a seguir, sin embargo se puede generalizar en los siguientes tratamientos:

**Cirugía:** a menudo es la primera opción de tratamiento y es un procedimiento por el cual se hace la extirpación del tejido canceroso del cuerpo.

**Radioterapia:** tratamiento que usa altas dosis de radiación para destruir células cancerosas o reducir el tamaño de los tumores.

**Quimioterapia:** tratamiento que usa fármacos para combatir células cancerosas.

**Inmunoterapia:** tratamiento diseñado para incrementar la función del sistema inmunológico del paciente y ayudarlo a combatir el cáncer.

**Terapia hormonal:** tratamiento que hace más lento o detiene el crecimiento del cáncer que usa hormonas para crecer.

Los tratamientos para combatir el cáncer pueden causar efectos secundarios, es decir, problemas que ocurren cuando el tratamiento afecta tejidos u órganos sanos. Los efectos secundarios varían de una persona a otra, aun entre personas que reciben el mismo tratamiento.

Los efectos secundarios más comunes causados por el tratamiento del cáncer son: anemia, caída del pelo, cambios en la piel y en las uñas, diarrea, edema, estreñimiento, falta de apetito, fatiga, infección y neutropenia, linfedema, náuseas y vómitos, neuropatía periférica, problemas de memoria o de concentración, problemas para dormir, problemas sexuales y de fecundidad, problemas urinarios y de vejiga así como sangrado y moretones (trombocitopenia) (National Cancer Institute, 2015; American Cancer Society, 2009).

## 6. ACTIVIDAD DE LA QUERCETINA COMO UN AGENTE QUIMIOPREVENTIVO

---

El campo de la quimiopreención del cáncer se define como la intervención a largo plazo con moléculas naturales o sintéticas para prevenir, inhibir o revertir la carcinogénesis. Éste enfoque está ganando cada vez más importancia, sobre todo en un momento en el que el uso de la medicina complementaria y alternativa así como de productos naturales para la salud están aumentando constantemente. El uso de la medicina complementaria y alternativa en oncología representa un área de interés desde que notables evidencias científicas indicaron que los factores dietéticos naturales pueden inhibir el proceso de la carcinogénesis y pueden influir de manera efectiva sobre el riesgo de cáncer en los seres humanos. Estas moléculas que pueden ejercer un efecto preventivo se denominan quimiopreventores y dentro de ellos, uno de los más estudiados es la quercetina.

A nivel bioquímico, los quimiopreventores suelen actuar como moduladores de las vías de transducción de señales que están implicadas en casi todos los procesos biológicos: la proliferación celular, la apoptosis, la migración celular, el balance oxidante y la inflamación.

El estudio de la quercetina como un quimiopreventivo ha crecido de manera importante al conocerse su participación en la supresión de procesos relacionados con el tumor incluyendo el estrés oxidante, la apoptosis, la proliferación celular y la metástasis. La quercetina también ha recibido una mayor atención como flavonoide pro-apoptótico con una actividad específica y casi exclusiva en las líneas de células tumorales en comparación las células normales, no transformadas (Gibellini *et al.*, 2011).

## 6.1. Cáncer de próstata

La quimioterapia con docetaxel (Doc) es un tratamiento estándar contra el cáncer de próstata metastático resistente a la castración; sin embargo, la quimio-resistencia y los efectos secundarios de Doc limitan su éxito clínico. Wang y colaboradores (2015) evaluaron si los productos naturales como la epigallocatequina-3-galato (EGCG) presente en el té verde y la quercetina mejoran la eficacia de Doc. Dos líneas celulares: LAPC-4-AI y PC-3- fueron tratadas *in vitro* con 40  $\mu$ M de EGCG, 5  $\mu$ M de quercetina, 5 nM de Doc, solos o en combinación.

Los resultados de la Tabla 6 muestran que el uso de EGCG + quercetina + Doc incrementaron la inhibición del efecto proliferativo, el porcentaje de apoptosis así como la inhibición de colonias en comparación con solo Doc (Wang *et al.*, 2015).

### INHIBICIÓN EFECTO PROLIFERATIVO (%)

	LAPC-4-AI	PC-3
<b>EGCG+Q+Doc</b>	57	42
<b>Doc</b>	21	5

### PORCENTAJE DE APOPTOSIS (%)

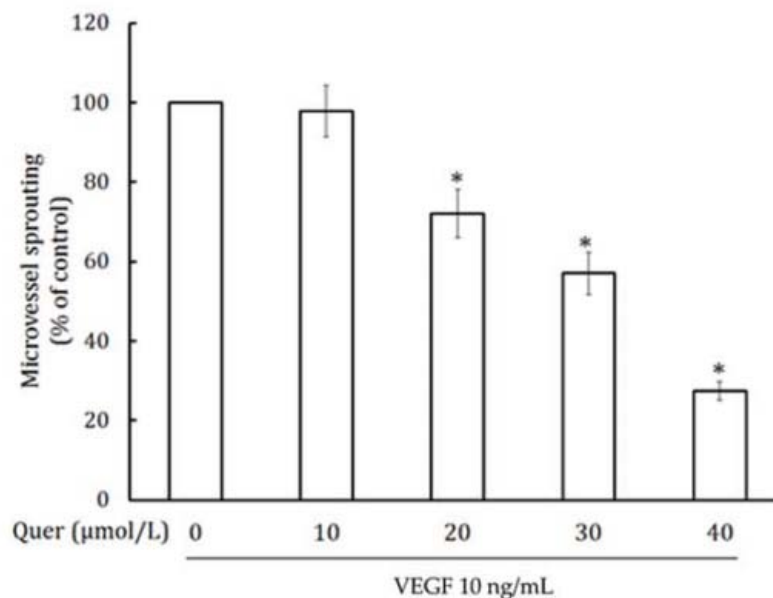
	LAPC-4-AI	PC-3
<b>EGCG+Q+Doc</b>	15.1 $\pm$ 0.7	10.1 $\pm$ 0.7
<b>Doc</b>	7.6 $\pm$ 0.4	5.5 $\pm$ 1.1

### INHIBICIÓN DE FORMACIÓN DE COLONIAS (%)

	LAPC-4-AI	PC-3
<b>EGCG+Q+Doc</b>	86	77
<b>Doc</b>	27	32

**Tabla 6.** Comparación del porcentaje de efecto proliferativo, apoptosis e inhibición de formación de colonias, entre EGCG+Q+Doc y Doc (Wang *et al.*, 2015).

Por otro lado Pratheeshkumar y colaboradores (2012) evaluaron la actividad antiangiogénica de la quercetina en estudios *in vitro* e *in vivo*. La angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos sanguíneos preexistentes) es un paso crucial en el crecimiento y metástasis del cáncer; la angiogénesis consiste en una secuencia de eventos iniciado por la expresión de factores angiogénicos siendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) la proteína más importante como señal angiogénica. Para estudiar el efecto inhibitorio de la quercetina en la angiogénesis *in vitro* se realizó el ensayo del anillo aórtico ya que VEGF puede inducir un gran desarrollo de microvasos en el anillo aorta de rata. Los resultados de la Figura 6 muestran que la quercetina a 20, 30 y 40  $\mu\text{mol/L}$  inhibió el crecimiento de microvasos después de 6 días de incubación y consecuentemente la angiogénesis *in vitro*.

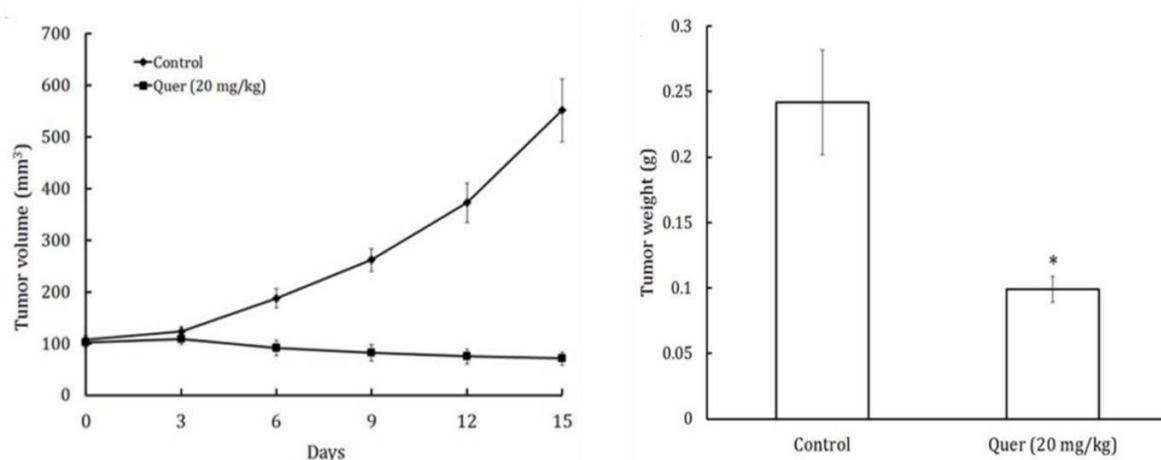


**Figura 6.** Efecto de la quercetina en la angiogénesis *in vitro* (Pratheeshkumar et al., 2012).

Como parte del estudio *in vivo* se utilizó un modelo de ratón con xenoinjerto de tumor de próstata para investigar el efecto de la quercetina sobre el crecimiento tumoral y la angiogénesis. Un grupo de ratones fueron administrados con 20 mg



de quercetina/kg/día vía intraperitoneal durante 16 días. Se encontró que la administración de quercetina suprimió de forma significativa el volumen tumoral y el peso del tumor en comparación con el grupo control que no recibió el flavonoide. En la Figura 7 se observa que los tumores en el grupo control aumentaron de  $108.31 \pm 7.35$  a  $551.66 \pm 61.32$  mm<sup>3</sup> (aumento de 409.33%), mientras que en el grupo tratado con quercetina hubo una reducción de  $101.77 \pm 8.57$  a  $71.16 \pm 2.65$  mm<sup>3</sup> (disminución del 29.64%) a los 16 días de exposición. El peso medio de los tumores del grupo control fue  $0.242 \pm 0.04$  g, mientras que el peso promedio en el grupo tratado con quercetina fue solamente  $0.099 \pm 0.01$  g (disminución del 59.09%) (Pratheeshkumar *et al.*, 2012).



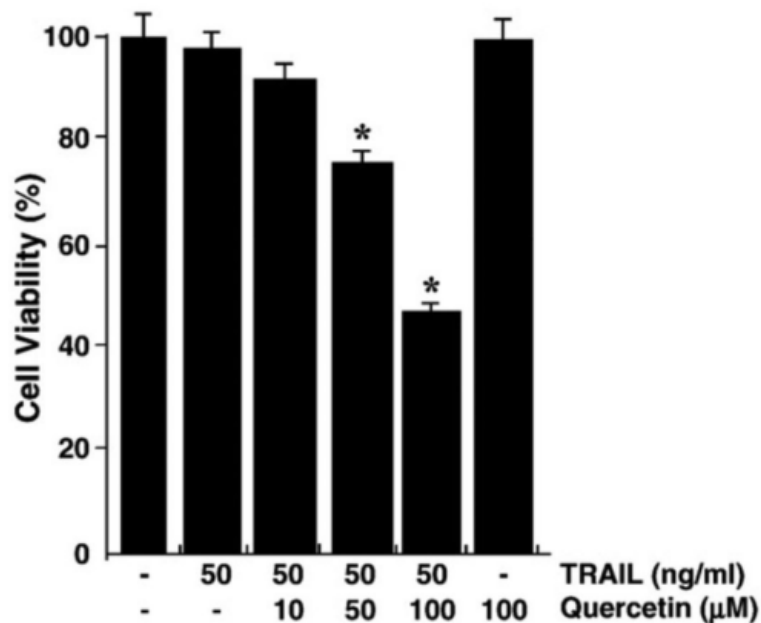
**Figura 7.** Efecto de la quercetina sobre el crecimiento tumoral en ratones con xenoinjerto de tumor de próstata (Pratheeshkumar *et al.*, 2012).

En relación a la apoptosis, se sabe que el ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL) induce la apoptosis selectivamente en células cancerosas a través de la regulación positiva de receptores de muerte 5 (DR5). El DR5 es activado por TRAIL, el cual induce la formación de complejos que dan la señal para la inducción de la muerte. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que algunas células cancerosas son

resistentes al efecto apoptótico de TRAIL, el cual es utilizado como un agente contra el cáncer.

Para investigar el efecto de la quercetina en la apoptosis inducida por TRAIL, en un estudio *in vitro* conducido por Jung y colaboradores (2010) se trataron células de adenocarcinoma de próstata humano DU-145 con varias concentraciones de TRAIL en presencia o ausencia de quercetina. El tratamiento de estas células con 50 ng de TRAIL/mL en presencia de 50  $\mu$ M de quercetina/L y 100  $\mu$ M de quercetina/L redujo la viabilidad celular después de 24 h (Figura 8).

Con estos resultados se muestra que la quercetina es un potente mejorador de la apoptosis inducida por TRAIL a través de la inducción de la expresión de DR5 en células de cáncer de próstata.



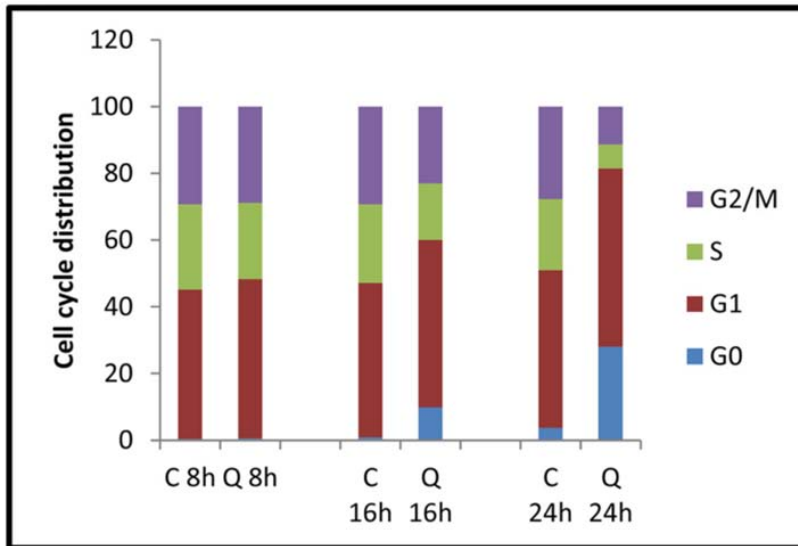
**Figura 8.** Efecto de la quercetina en la apoptosis inducida por TRIAL *in vitro* (Jung et al., 2010).

## 6.2. Cáncer de mama

La progresión del cáncer de mama es un proceso de múltiples etapas que implica la participación de hormonas y genes. El estrógeno es una hormona que alimenta a las células cancerosas para crecer mientras que el gen “twist” es esencial en la etapa del desarrollo embrionario y está implicado en la metástasis. Ranganathan y colaboradores (2015) realizaron un estudio *in vitro* en el que se observaron los cambios en la expresión de la proteína “twist” utilizando dos líneas celulares de cáncer de mama humanas diferentes: la línea celular MCF-7 la cual es considerada como un modelo dependiente de hormona con receptores de estrógeno funcionales, y la línea celular MDA-MB-231 que es un modelo independiente de los estrógenos, por lo cual no expresa receptores de esta hormona.

Para evaluar el efecto de la quercetina las células MCF-7 fueron expuestas a 40  $\mu$ M de quercetina durante 8, 16 y 24 horas encontrándose un aumento gradual en la fase G1 que implica muerte celular por apoptosis (Figura 9). Además, se observó que el aumento de las células en la fase G1 fue dependiente del tiempo teniendo el porcentaje más alto de 53.35% a las 24 h, en comparación con el control con un porcentaje de 47.21%. En el caso de las células MDA-MB-231, estas fueron expuestas a las mismas concentraciones de quercetina por el mismo lapso de tiempo encontrando una distribución igual en todas las fases del ciclo celular.

En este mismo estudio se realizó un ensayo de colonias en agar blando, se mostró que la sobre expresión de la expresión de “twist” aumenta el crecimiento celular además de aumentar su capacidad de formar colonias grandes, por otro lado, el tratamiento con quercetina significativamente redujo la viabilidad celular mostrando una disminución en la formación de colonias, esto sugiere que la quercetina reduce la propiedad oncogénica de las células de cáncer de mama (Ranganathan *et al.*, 2015).



**Figura 8.** Efecto de la quercetina sobre la distribución del ciclo celular en células MCF-7 *in vitro* (Ranganathan *et al.*, 2015).

Por otro lado, en un estudio *in vivo* realizado por Steiner y colaboradores (2014) se utilizaron modelos de ratón con cáncer de mama C3(1)/SV40 Tag, los cuales se sometieron a uno de cuatro tratamientos dietéticos: el control (sin quercetina), dosis baja de quercetina (0.02% de la dieta), dosis moderada de quercetina (0.2% de la dieta) o dosis alta de quercetina (2% de la dieta). Los resultados mostraron un efecto dependiente de la dosis de quercetina en “U” sobre el número de tumores, el volumen del tumor en mm<sup>3</sup> y el peso del tumor en gramos (Tabla 7). La dosis de quercetina administrada es un factor importante en la determinación de los efectos de los flavonoides en la tumorigénesis mamaria, se observaron efectos mínimos de la quercetina a dosis de 2% y 0.02%, esto en contraste con otras investigaciones donde se encontraron beneficios en la tumorigénesis a esas y/o mayor y menor dosis, sin embargo, no están claras las razones de esta diferencia (Steiner *et al.*, 2014).

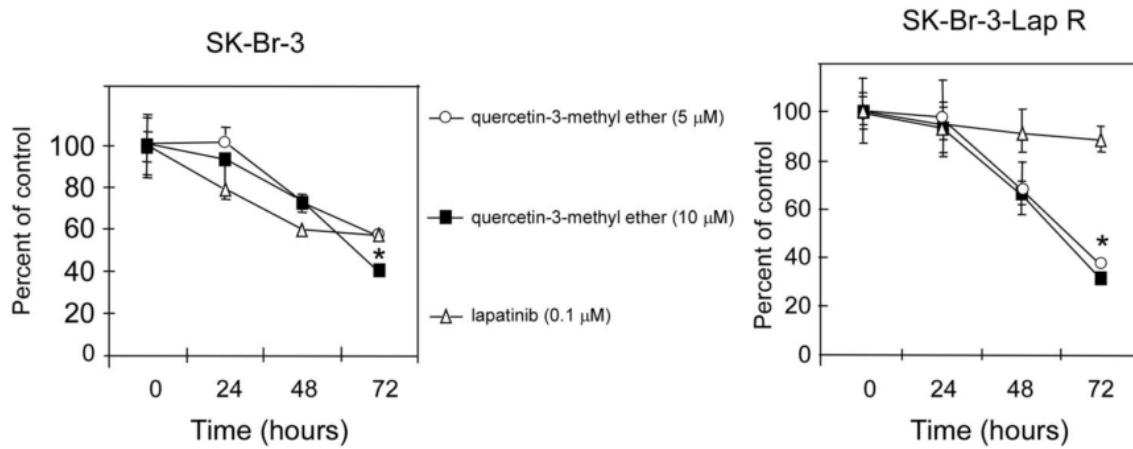
	Control	Dosis alta quercetina (2%)	Dosis media quercetina (0.2%)	Dosis baja quercetina (0.02%)
Numero tumor	9.0±0.9	10.7±1.3	<b>7.3±0.9</b>	8.1±1.1
Volumen del tumor (mm <sup>3</sup> )	2064.8±976.9	1163.2±306.0	<b>462.9±75.9</b>	1401.5±555.6
Peso tumor (g)	1.9±0.9	1.3±0.3	<b>0.5±0.1</b>	1.5±0.5

**Tabla 7.** Características de los tumores en ratas alimentadas con diferentes concentraciones de quercetina (Steiner et al., 2014).

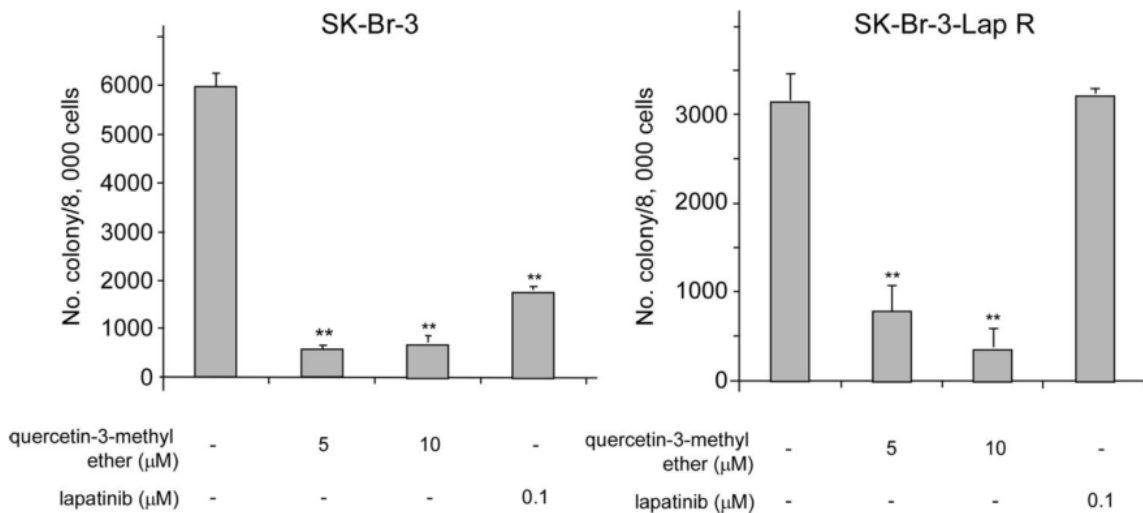
En otro estudio *in vitro* se evaluó el poder de la quercetina-3-metil éter sobre el crecimiento de células de cáncer de mama sensibles (SK-Br-3) y resistentes al lapatinib (SK-Br-3-Lap R). Aproximadamente entre el 20 y el 30% de los tumores de cáncer de mama muestran la sobreexpresión de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) que está ligada al comportamiento agresivo del tumor y resistencia a la quimioterapia. El lapatinib es un fármaco inhibidor reversible de HER2, altamente activo en cáncer de mama HER2 +; sin embargo, también existe la resistencia a este fármaco.

Los resultados del estudio mostraron que la quercetina-3-metil éter causa una inhibición significativa del crecimiento de células de cáncer de mama sensibles y resistentes al lapatinib. Una dosis baja de quercetina-3-metil éter (5 µM) redujo el crecimiento de SK-Br-3 y SK-Br-3-Lap R un 44% y 63% respectivamente, una dosis más alta de quercetina-3-metil éter (10 µM) disminuyó el crecimiento de SK-Br-3 y SK-Br-3-Lap R en 60% y 69% respectivamente; por su parte, el lapatinib (0.1 µM) suprimió el crecimiento de células SK-BR-3 pero no tuvo efecto en SK-BR-3-Lap R (Figura 9) estos resultados en comparación con el control sin quercetina-3-metil éter y sin lapatinib. También se mostró que la quercetina-3-metil éter en la dosis más baja (5 µM) causó una disminución en la formación de colonias del 90% y 75% por SK-Br-3 y SK-Br-3-Lap R respectivamente, y la dosis más alta de quercetina-3-metil éter (10 µM) redujo la formación de colonias por 88% y 89 % por SK-Br-3 y SK-Br-3-Lap R respectivamente; lapatinib (0.1 µM)

disminuyó el número de colonias 70% en las células sensibles, pero no tuvo efecto en las células resistentes (Figura 10) en comparación con el control sin quercetina-3-metil éter y sin lapatinib (Li *et al.*, 2014).



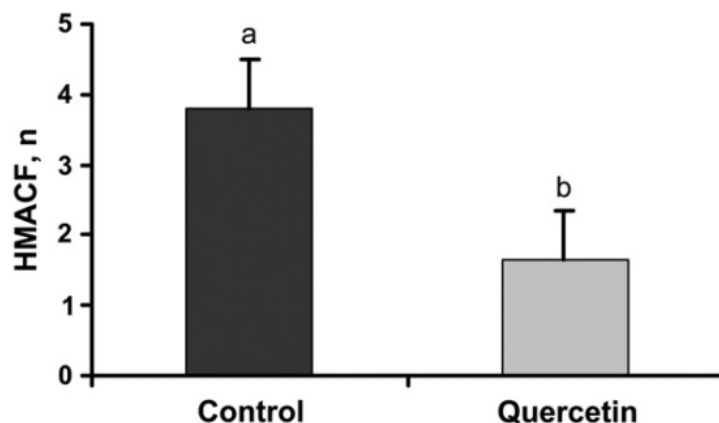
**Figura 9.** Efecto de la quercetina-3-metil éter y lapatinib sobre el crecimiento de células SK-Br-3 y SK-Br-3-Lap R *in vitro* (Li *et al.*, 2014).



**Figura 10.** Efecto de la quercetina-3-metil éter y lapatinib sobre la formación de colonias por células SK-Br-3 y SK-Br-3-Lap R (Li *et al.*, 2014).

### 6.3. Cáncer de colon

Las lesiones conocidas como focos de criptas aberrantes (ACF) son frecuentes en los seres humanos y modelos animales de cáncer de colon. Estas lesiones, y en especial la alta multiplicidad de focos de criptas aberrantes (HMACF) podrían ser un factor de predicción de la formación de tumores. En un estudio dirigido por Warren y colaboradores (2009) en ratas administradas con azoximetano (AOM) para inducir cáncer de colon se evaluó el efecto de la quercetina sobre a formación de HMACF, un grupo de ratas fue alimentado con una dieta control, mientras que otro grupo recibió una dieta más quercetina en una concentración de 4.35 g/kg. De acuerdo con los resultados, se demostró que la dieta que contenía quercetina resultó en un 41% menos de HMACF con respecto al encontrado en ratas que consumieron la dieta control (Figura 11); también se encontró una disminución de la zona proliferativa, en el porcentaje de células proliferantes así como un aumentó el índice apoptótico en el colon distal en comparación con la dieta control sin quercetina (Warren *et al.*, 2009).

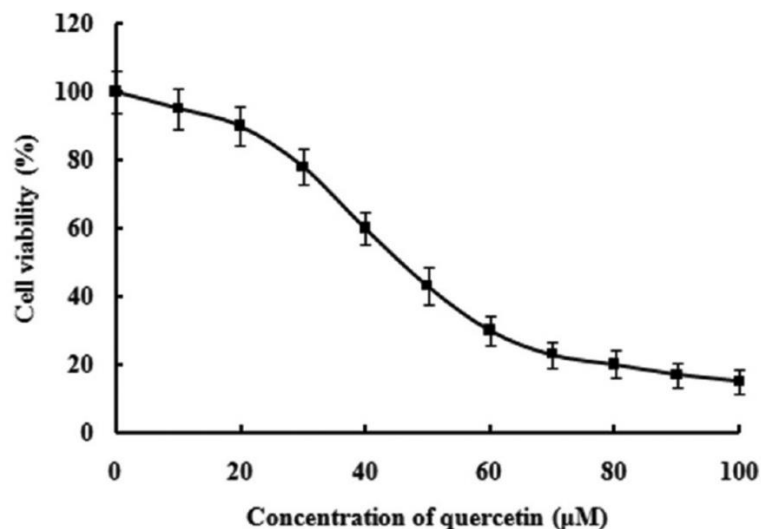


**Figura 11.** Efecto de la quercetina sobre la formación de HMACF en ratas administradas con AOM (Warren *et al.*, 2009).

Estos resultados son consistentes con los mostrados por Dihal y colaboradores (2006) quienes alimentaron con una dieta con quercetina (a concentraciones de

0.1, 1 y 10 g/kg) a ratones inyectados con AOM para inducir cáncer de colon y encontraron que la quercetina es capaz de reducir la carcinogénesis colorrectal inducida por AOM. Además demostraron que la quercetina disminuyó la incidencia de los tumores colorrectales (de 50% a 20%), redujo el número de tumores (de 17 a 4) y el tamaño de éstos (de  $5.94 \pm 3.83$  a  $5.00 \pm 1.83$  mm).

Por otro lado, un estudio *in vitro* analizó el efecto de la quercetina sobre la viabilidad celular, invasión y migración de la línea celular de cáncer de colon Caco-2. Las células cancerosas fueron tratadas con concentraciones de quercetina de 0  $\mu$ M a 100  $\mu$ M, en la Figura 12 se puede observar que la viabilidad de las células cancerosas presentó una marcada inhibición cuando la concentración de quercetina fue mayor a 20  $\mu$ M. Además se evaluó el efecto de la quercetina sobre la capacidad invasiva de las células cancerosas al exponerlas a una concentración de quercetina 5  $\mu$ M encontrándose una reducción significativa en el número de células en comparación con el blanco, lo que disminuyó la habilidad de invasión de un 100% a un 50%.



**Figura 12.** Efecto de la quercetina sobre la viabilidad celular de Caco-2 (Han et al., 2016).



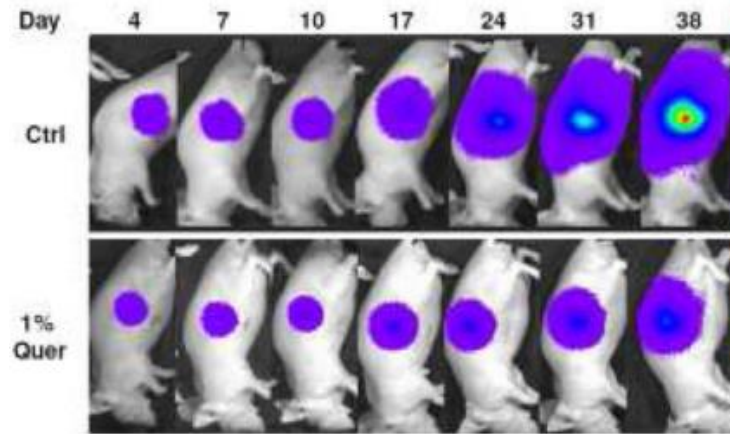
En este mismo estudio se evaluó la degradación de la matriz extracelular la cual juega un papel importante en la migración de células tumorales, es importante mencionar que se requieren proteinasas que degraden la matriz como la MMP-2 y MMP-9, y se ha propuesto que la sobreexpresión de estas proteínas contribuye a la migración de células tumorales. Los resultados indicaron que con el incremento de la dosis de quercetina de 5  $\mu$ M a 20  $\mu$ M, la expresión de estas proteínas disminuyó significativamente hasta aproximadamente el 50% (Han *et al.*, 2016).

En relación al tratamiento farmacológico, el cisplatino (CP) es uno de los fármacos antineoplásicos más utilizados contra el cáncer de colon. Sin embargo, tiene uno de los principales inconvenientes que limitan la dosis y es que puede causar nefrotoxicidad. Por lo tanto, existe la necesidad de un régimen terapéutico que reduzca la nefrotoxicidad y potencie la actividad anticancerígena del CP. El efecto protector de la quercetina en la nefrotoxicidad inducida por CP así como su actividad antitumoral en cáncer de colon son bien conocidos, por lo que Li y colaboradores (2016) evaluaron el papel de la quercetina sobre la eficacia terapéutica y la nefrotoxicidad de CP en el cáncer de colon inducido por 1,2-Dimetilhidrazina en ratas. Los autores administraron CP a una dosis de 7.5 mg de CP/kg y una dosis de 50 mg de quercetina/kg por vía intraperitoneal. Las ratas con cáncer de colon tratadas con CP desarrollaron insuficiencia renal aguda poliúrica. El número de ACF fue utilizado como un biomarcador y se encontró que en los animales control éste fue de  $192.5 \pm 2.69$ , mientras que en animales tratados con CP más quercetina el número disminuyó a  $125.5 \pm 2.36$  (correspondiente a una disminución del 34.80%) (Li *et al.*, 2016).

## 6.4. Cáncer de páncreas

La gemcitabina es el fármaco quimioterapéutico estándar en pacientes con cáncer de páncreas. La cirugía solo ofrece una tasa de supervivencia a 5 años, razón por la cual son necesarias nuevas opciones de tratamiento eficaces.

Angst y colaboradores (2014) investigaron el potencial terapéutico de la gemcitabina, la quercetina sola y una combinación de ambos en modelos animales ortotópicos utilizando imágenes de bioluminiscencia para representar los cambios *in vivo* ocurridos en peso y volumen sobre los tumores. La administración de la quercetina fue de tipo oral en la dieta en una concentración al 1 % y quercetina:gemcitabina al 1% de cada una. Los tumores en ratones alimentados con la dieta suplementada con quercetina mostraron una emisión de luz significativamente reducida con el tiempo en comparación con los animales alimentados con la dieta control (Figura 13), lo que sugiere una inhibición en el crecimiento del tumor por efecto de la quercetina. Este efecto se observó tempranamente (a los 7 días) y dio como resultado tumores más pequeños a los 38 días, la reducción del volumen del tumor en mm<sup>2</sup> fue de  $562 \pm 192$  a  $323 \pm 102$  (42.52%) y el peso en gramos disminuyó de  $0.646 \pm 0.182$  a  $0.419 \pm 0.109$  (35.14%). Los animales tratados solamente con gemcitabina también presentaron tumores más pequeños en comparación con los ratones alimentados con la dieta control; sin embargo, esta diferencia no fue significativa. La combinación de gemcitabina con quercetina resultó en una reducción significativa de la emisión de luz con el tiempo y en tumores más pequeños en comparación con los controles, aunque este efecto no fue significativamente diferente a los obtenidos para el grupo que recibió solamente quercetina.



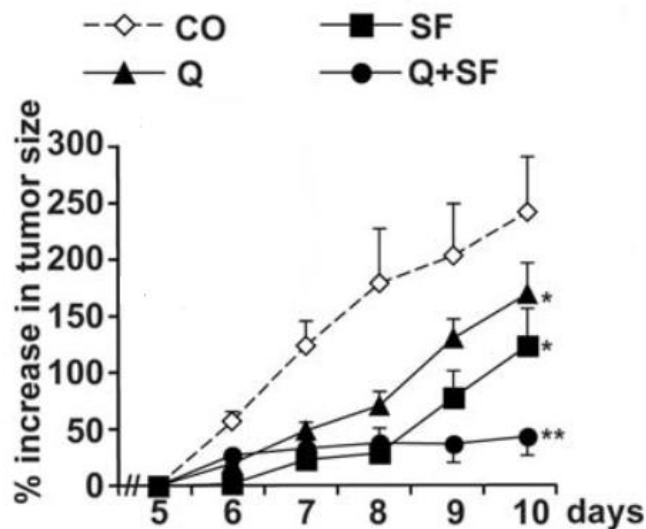
**Figura 13.** Imágenes de bioluminiscencia de los tumores pancreáticos en ratones control y ratones tratados con quercetina (Angst et al., 2014).

También se han realizado estudios *in vitro*, como el de Hyun y colaboradores (2013). Basados en que la proteína de choque térmico HSP70 se sobreexpresa constitutivamente en las células de cáncer de páncreas (CCP) y parece conferir protección frente a agentes quimioterapéuticos como la gemcitabina, también se cree que la sobreexpresión de HSP70 contribuye a la carcinogénesis mediante la inhibición de la apoptosis. Los autores utilizaron concentraciones variables de quercetina (10, 50, 100 y 200  $\mu\text{M}$ ), gemcitabina (0.01, 0.1, 1 y 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) ya sea solas o en combinación y se añadieron a CCP. Sus resultados mostraron que la reducción de la expresión de HSP70 en CCP aumenta la eficacia de la gemcitabina y que la quercetina es capaz de suprimir notablemente la expresión de HSP70. La combinación de gemcitabina y quercetina disminuyó la viabilidad de las CCP de una manera dependiente de la dosis.

Por otro lado, Zhou y colaboradores (2010) observaron que la quercetina inhibe el crecimiento de xenoinjertos de células madre de cáncer (CSCs) asociadas con la reducción de la proliferación, la angiogénesis e inducción de la apoptosis en un modelo *in vivo*. La co-incubación con sulforafano, un isotiocianato encontrado principalmente en brócoli, aumentó estos efectos. Las CSCs muestran una notable resistencia a la radiación y la quimioterapia y se han propuesto como

responsables de la iniciación del tumor, el crecimiento, la metástasis y la recaída después del tratamiento.

Para evaluar la función terapéutica *in vivo* de la quercetina, CSCs de líneas celulares de cáncer de páncreas fueron xenoinjertadas subcutáneamente a ratones. La quercetina se eligió en una dosis de 50 mg de quercetina/kg y el sulforafano se administró a una dosis de 4.4 mg de sulforafano/kg. En el presente estudio la administración diaria intraperitoneal de la quercetina durante tres días consecutivos redujo fuertemente el rápido crecimiento de CSC-xenoinjertos. El sulforafano tuvo efectos similares, aunque la combinación con quercetina inhibió casi completamente el crecimiento del tumor. A los 10 días del xenoinjerto, los ratones sin tratamiento, mostraron un porcentaje de incremento en el tamaño del tumor de 240%, para los animales tratados con solamente quercetina fue de 160%, para animales tratados con sulforafano 110% y para los animales tratados con quercetina más sulforafano fue de 40% (Figura 14). De acuerdo con estos datos es posible observar que la quercetina inhibe el crecimiento de xenoinjertos de CSCs *in vivo* y que el sulforafano incrementa fuertemente este efecto.



**Figura 14.** Efecto de la quercetina y sulforafano sobre el incremento en el tamaño del tumor de xenoinjertos de CSCs de cáncer de páncreas (Zhou et al., 2010).

## 7. DISCUSIÓN

---

En los últimos años se ha demostrado la importancia de los compuestos naturales con actividad biológica, lo que quiere decir que pueden producir algún beneficio sobre un organismo vivo.

La información mostrada en el presente trabajo indica que dentro de estos compuestos se encuentran los flavonoides, los cuales están presentes en la dieta humana porque son metabolitos secundarios sintetizados en las plantas. Se sugiere que al ser ingeridos dentro de la dieta, estos compuestos ejercen efectos positivos tales como actividad antioxidante, antiinflamatoria, pueden actuar como inductores naturales, hepatoprotectores, antimicrobianos, antivirales y anticancerígenos, todas ellos evidenciados en experimentos tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*. De la misma forma en que los flavonoides pueden convertirse en compuestos benéficos para la salud también debe tomarse en cuenta su posible toxicidad; Da Silva y colaboradores (2002) encontraron una dosis máxima de tolerancia en ratones de 5000 mg/kg (una dosis de 2500 mg/kg más una dosis igual después de 24 h) administrados vía intraperitoneal, sin embargo, el valor medio de ingesta de flavonoides se estima alrededor de 23 mg/día, valor que se encuentra alejado de la dosis máxima de tolerancia por lo que los flavonoides consumidos por medio de la dieta no representarían un riesgo para la salud.

Se ha encontrado que de acuerdo a las sustituciones que presentan en su estructura, los flavonoides se pueden clasificar en 6 subclases, aunque los que se encuentran más ampliamente distribuidos son los flavonoides del grupo de los flavonoles sobre los que hay un mayor número de estudios. De estos, el caso más importante es el de la quercetina, que de acuerdo a diversos reportes se encuentra principalmente en alimentos como las cebollas, manzanas y vino tinto y cuya propiedad más sobresaliente y de mayor importancia es su propiedad anticancerígena.

Los alimentos ricos en quercetina tienen gran disponibilidad en el mercado; sin embargo, la mayoría de la población excluye de su dieta o tiene un consumo

insuficiente de frutas y verduras. Russo y colaboradores (2012) estiman que la ingesta diaria de quercetina proveniente de la dieta es de 5 a 40 mg/día, y de acuerdo con un estudio reportado por Murota y Terao (2003), probablemente solo el 2% de la quercetina se absorbe después de una dosis oral; esto resulta en una cantidad mínima de quercetina presente en el organismo por lo que para tener un beneficio óptimo sería necesario el cambio en la dieta, una suplementación con quercetina o la búsqueda de nuevos métodos que mejoren la absorción de esta molécula.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, en el año 2012 murieron 8.2 millones de personas a causa del cáncer. Es por ello que la búsqueda de nuevas alternativas que mejoren la prevención o el tratamiento de esta enfermedad es importante.

La evidencia científica que apoya los beneficios de la quercetina sobre el cáncer están basados en ensayos en modelos *in vitro* e *in vivo*. Los estudios *in vitro* que se han realizado para evaluar el efecto de la quercetina sobre diferentes tipos de cáncer han estudiado concentraciones de 5, 10, 20 o 40  $\mu\text{M}$  de quercetina; estas concentraciones parecen favorecer un incremento en el porcentaje de la inhibición del efecto proliferativo, un aumento en el porcentaje de apoptosis, un aumento en el porcentaje de inhibición de formación de colonias así como una inhibición en el proceso de angiogénesis.

En los estudios *in vivo* de los diferentes tipos de cáncer realizados sobre ratones se han evaluado concentraciones de quercetina de 20 o 50 mg/kg/día por vía intraperitoneal, mientras que las concentraciones de quercetina evaluadas por medio de una administración oral son de 4.35 g/kg de la dieta o 0.02, 0.2, 1 y 2% de la dieta. En estos estudios se observa principalmente la disminución del número de tumores así como del volumen y el peso de los mismos.

Se observa que las concentraciones de quercetina utilizadas en los estudios *in vivo* varían dependiendo de la vía de administración (intraperitoneal u oral); si la administración se realiza por vía intraperitoneal, las dosis son menores ya que

ofrece una extensa superficie de absorción y evita pasos del proceso de digestión que implican una pérdida en la cantidad de quercetina absorbida.

Steiner y colaboradores (2014) aportaron información del efecto de diferentes concentraciones de quercetina. En un estudio *in vivo* evaluaron el efecto de la quercetina en la dieta en dosis baja 0.02%, dosis moderada 0.2% o dosis alta 2%. Los resultados mostraron efectos benéficos óptimos sobre el número de tumores, el volumen del tumor y peso del tumor en los ratones alimentados con la dosis media de quercetina, lo que indica que solo se pueden esperar los mejores efectos cuando el compuesto se administra en la concentración más adecuada y no necesariamente una alta concentración es la mejor.

Los mecanismos de acción de la quercetina propuestos por los autores antes mencionados implican principalmente la inhibición del ciclo celular y la reducción en la expresión de proteínas que favorecen la proliferación celular o en caso contrario la sobreexpresión de proteínas que favorecen la muerte celular.

En algunos casos, la quercetina se utiliza en combinación con los fármacos utilizados generalmente en los tratamientos como las quimioterapias, obteniéndose resultados altamente benéficos en comparación con los obtenidos con la administración de los fármacos solos.

Por los datos mostrados anteriormente, se propone a la quercetina como un nuevo agente terapéutico prometedor con un fuerte potencial antitumoral contra diferentes tipos de cáncer. Sin embargo, los estudios siguen siendo insuficientes ya que no se han podido evaluar los efectos reales en humanos en los que pueden influir el metabolismo y la respuesta biológica interindividual. Tampoco ha sido posible establecer recomendaciones dietéticas para el humano con el fin de obtener los efectos de la quercetina como un agente quimiopreventivo, por lo que ésta área de investigación resulta de gran relevancia.

## 8. CONCLUSIONES

---

Los flavonoides son compuestos biológicamente activos que presentan características antiinflamatorias, pueden actuar como inductores naturales, tienen actividad hepatoprotectora, antibacteriana, antiviral, antioxidante y anticancerígena.

La quercetina muestra actividad antiinflamatoria, contra el envejecimiento, ha mostrado ser eficaz en la prevención de enfermedades cardiovasculares y obesidad, tiene actividad contra el asma y la artritis, es utilizada en el tratamiento de enfermedades asociadas a diabetes mellitus, muestra actividad contra las infecciones así como propiedades anticancerígenas.

Las concentraciones de quercetina utilizadas en experimentos *in vivo* e *in vitro* son variables por lo que no se ha podido proponer una dosis en humanos para obtener los efectos de la quercetina como un agente quimiopreventivo

La mezcla de quercetina con fármacos utilizados en algunas quimioterapias como el docetaxel, el lapatinib, el cisplatino y la gemcitabina, aumenta el poder anticancerígeno.

Los mecanismos de acción de la quercetina que han sido propuestos por diversos autores consisten en la inhibición del ciclo celular, la reducción en la expresión de proteínas que favorecen la proliferación celular y la sobreexpresión de proteínas que favorecen la muerte celular.



## 9. REFERENCIAS

---

- ❖ American Cancer Society (2009). When someone you know has cancer. Recuperado el 14 de Junio de 2016, de <http://www.cancer.org>
- ❖ Angeloni C, Hrelia S. Quercetin reduces inflammatory responses in LPS-stimulated cardiomyoblasts. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012; (2012) 837104.
- ❖ Angst E, Park JL, Moro A, Lu Q, Lu X, Li G, King, J, Chen M, Reber HA, Go VLW, Eibl G, Hines OJ. The flavonoid quercetin inhibits pancreatic cancer growth in vitro and in vivo. *Pancreas*. 2014; 42(2), 223–229.
- ❖ Babu PVA, Liu D, Gilbert ER. Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2013; 24(11).
- ❖ Bobe G, Albert PS, Sansbury LB, Lanza E, Schatzkin A, Colburn H, Cross AJ. *Cancer Prevention Research*. 2011; 3(6), 764–775.
- ❖ Boots AW, Haenen GRMM, Bast A. Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. *European Journal of Pharmacology*. 2008 585(2-3), 325–337.
- ❖ Cao H, Jing X, Wu D, Shi Y. Methylation of genistein and kaempferol improves their affinities for proteins, *International Journal Food Sciences and Nutrition*. 2013; 64, 437–443.
- ❖ Chondrogianni N, Kapeta S, Chinou I, Vassilatou K, Papassideri I, Gonos ES. Anti- ageing and rejuvenating effects of quercetin. *Experimental Gerontology*. 2010; 45, 763–771.
- ❖ Cushnie TP, Lamb AJ, Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2005; 26(5), 343–356.
- ❖ D'Andrea G. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*. 2015; 106, 256–271.

- ❖ Da Silva J, Herrmann SM, Peres W, Possa MN, Gonzalez GJ, Erdtmann B. Evaluation of the genotoxic effect of rutin and quercetin by comet assay and micronucleus test. *Food and Chemical Toxicology*. 2002; 40, 941-947.
- ❖ De Oliveira MR, Nabavi SM, Braidy N, Setzer WN, Ahmed T, Nabavi SF. Quercetin and the mitochondria: A mechanistic view. *Biotechnology Advances*. 2015; 34(5), 532-49.
- ❖ Dihal, AA, de Boer VCJ, van der Woude H, Tilburgs C, Bruijntjes Jp, Alink GM, Woutersen RA, Stierum RH. Quercetin, but not its glycosidated conjugate rutin, inhibits azoxymethane-induced colorectal carcinogenesis in F344 rats. *The Journal of Nutrition*. 2006; 136, 2862–2867.
- ❖ Escamilla Jiménez CI, Cuevas Martínez YE, Guevara Fonseca J. Flavonoides y sus acciones antioxidantes. *Facultad de Medicina UNAM*. 2009; 52(2), 73–75.
- ❖ Espín JC, García-Conesa MT, Tomás-Barberán FA. Nutraceuticals: Facts and fiction. *Phytochemistry*. 2007; 68(22-24), 2986–3008.
- ❖ Flamini R, Mattivi F, De Rosso M, Arapitsas P, Bavaresco L. Advanced knowledge of three important classes of grape phenolics: Anthocyanins, stilbenes and flavonols. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013; 14(10), 19651–19669.
- ❖ García-Tirado J, Rieger-Reyes C, Saz-Peiró P. Efecto de los flavonoides en la prevención del cáncer de pulmón: revisión sistemática. *Medicina Clínica*. 2012; 139(8), 358–363.
- ❖ Garg A, Garg S, Zaneveld LJD, Singla AK. Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytoterapy Research*. 2001; 15: 655-669.
- ❖ Gatzeva-Topalova PZ, Warner LR, Pardi A, Carlos, M. Endogenous enzymes, heat, and pH affect flavone profiles in parsley (*Petroselinum crispum* var. *Neapolitanum*) and celery (*Apium graveolens*) during juice processing. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011; 18(11), 1492–1501.

- ❖ Gibellini L, Pinti M, Nasi M, Montagna JP, De Biasi S, Roat E, Bertoncelli L, Cooper EL, Cossarizza A. Quercetin and cancer chemoprevention. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011; 2011
- ❖ Guo Y, Bruno RS. Endogenous and exogenous mediators of quercetin bioavailability. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2015; 26(3), 201–210.
- ❖ Gupta A, Birhman K, Raheja I, Sharma SK, Kar HK. Quercetin: A wonder bioflavonoid with therapeutic potential in disease management. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2016; 6(3), 248–252.
- ❖ Han M, Song Y, Zhang X. Quercetin suppresses the migration and invasion in human colon cancer caco-2 cells through regulating toll-like receptor 4/nuclear factory-kappa B pathway. *Pharmacognosy Magazine*. 2016; 12(Suppl 2), S237-S244.
- ❖ Hoensch HP, Oertel R. Emerging role of bioflavonoids in gastroenterology: especially their effects on intestinal neoplasia. *World Journal Gastrointestinal Oncology*. 2011; 3(5), 71-74.
- ❖ Hoensch HP, Oertel R. The value of flavonoids for the human nutrition: Short review and perspectives. *Clinical Nutrition Experimental*. 2015; 3, 8–14.
- ❖ Hyun JJ, Lee HS, Keum B, Seo YS, Jeon YT, Chun HJ, Um SH, Kim CD. Expression of heat shock 70 modulates the chemoresponsiveness of pancreatic cancer. *Gut and Liver*. 2013;7(6), 739-46.
- ❖ INEGI Instituto Nacional de Estadística y Geografía (2015). Estadísticas a propósito del... día mundial contra el cáncer (4 de Febrero). Recuperado de <http://www.inegi.org.mx/>
- ❖ Jung CH, Cho I, Ahn J, Jeon TI, Ha TY. Quercetin reduces high-fat diet-induced fat accumulation in the liver by regulating lipid metabolism genes. *Phytotherapy Research*. 2013 27(1), 139–143.
- ❖ Jung Y, Heo J, Lee Y, Kwon T, Kim Y. Quercetin enhances TRAIL-induced apoptosis in prostate cancer cells via increased protein stability of death receptor 5. *Life Sciences*. 2010; 86(9-10), 351–357.

- ❖ Koen B, Ruth V, Guido V, Johannes VS. Induction of cancer cell apoptosis by flavonoids is associated with their ability to inhibit fatty acidsynthase activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2005 ; 280 (7), 5636–5645.
- ❖ Koirala N, Thuan NH, Ghimire GP, Thang D. Van, Sohng, JK. Methylation of flavonoids: Chemical structures, bioactivities, progress and perspectives for biotechnological production. *Enzyme and Microbial Technology*. 2016; 86, 103–116.
- ❖ Lai PB, Zhang L, Yang LY. Quercetin ameliorates diabetic nephropathy by reducing the expressions of transforming growth factor- $\beta$ 1 and connective tissue growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats. *Renal Failure*. 2012; 34(1), 83–87.
- ❖ Li J, Zhu F, Lubet RA, Luca ADe, Grubbs C, Marna EE, D'Alessio A, Normano N, Dong Z, Bode AM. Quercetin-3-methyl ether inhibits lapatinib-sensitive and –resistant breast cancer cell growth by inducing G2/M arrest and apoptosis. *Molecular Carcinogenesis*. 2014; 52(2), 134–143.
- ❖ Li QC, Liang Y, Hu GR, Tian Y. Enhanced therapeutic efficacy and amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity by quercetin in 1,2-dimethyl hydrazine-induced colon cancer in rats. *Indian Journal of Pharmacology*. 2016; 48(2), 168-71.
- ❖ Manach C. Polyphenols : food sources and bioavailability. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 79 , 727 – 747.
- ❖ Martínez-Flores S, González-Gallego J, Culebras JM, Tuñón MJ. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutricion Hospitalaria*. 2002; 271–278.
- ❖ Materska M. Quercetin and its Derivatives: Chemical Structure and Bioactivity - a Review. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*. 2008; 58(4), 407–413.
- ❖ Matsuno H, Nakamura H, Katayama K, Hayashi S, Kano S, Yudoh K, Kiso Y. Effects of an oral administration of glucosamine–chondroitin–quercetin glucoside on the synovial fluid properties in patients with osteoarthritis and

- rheumatoid arthritis. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 2009; 73(2), 288–292.
- ❖ Mitchell AE, Hong YJ, Koh E, Barrett DM, Bryant DE, Denison RF, Kaffka S. Ten-year comparison of the influence of organic and conventional crop management practices on the content of flavonoids in tomatoes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007; 55(15), 6154–6159.
  - ❖ Mullen W, Rouanet JM, Auger C, Teissedre PL, Caldwell ST, Hartley RC, Lean ME, Edwards C, Crozier A. Bioavailability of [2-(14)C]quercetin-4'-glucoside in rats. *Journal Agricultural and Food Chemistry*. 2008; 56:12127–37.
  - ❖ Murota K, Terao J. Antioxidative flavonoid quercetin: implication of its intestinal absorption and metabolism. *Arch Biochem Biophys*. 2003; 417(1): 12-7.
  - ❖ National Cancer Institute [NCI] (2015). ¿Qué es el cáncer?. Recuperado el 14 de Junio de 2016, de <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es>
  - ❖ Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2014). Cáncer. Nota descriptiva n° 297. Recuperado el 14 de Junio de 2016, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
  - ❖ Pan MH, Lai CS, Ho CT. Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids. *Food and Function*. 2010; 1(1), 15–31.
  - ❖ Pandey RP, Parajuli P, Koffas AG, Sohng JK. Microbial production of natural and non-natural flavonoids: Pathway engineering, directed evolution and systems/synthetic biology. *Biotechnology Advances*. 2016.
  - ❖ Pashevin DA, Tumanovska LV, Dosenko VE, Nagibin VS, Gurianova VL, Moibenko AA. Antiatherogenic effect of quercetin is mediated by proteasome inhibition in the aorta and circulating leukocytes. *Pharmacological Reports*. 2011; 63(4), 1009–1018.
  - ❖ Pratheeshkumar P, Budhraja A, Son YO, Wang X, Zhang Z, Ding S, Wang L, Hitron A, Lee J-C, Xu M, Chen G, Luo J, Shi X. Quercetin Inhibits Angiogenesis Mediated Human Prostate Tumor Growth by Targeting

- VEGFR- 2 Regulated AKT/mTOR/P70S6K Signaling Pathways. PLoS ONE. 2012; 7(10), 1–10.
- ❖ Ranganathan S, Halagowder D, Sivasithambaram ND. Quercetin suppresses twist to induce apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. PLoS ONE. 2015 10(10), 1–21.
  - ❖ Russo M, Spagnuolo C, Tedesco I, Bilotto, S, Russo GL. The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies. Biochemical Pharmacology. 2012; 83(1), 6–15.
  - ❖ Shashank K, Abhay K. Review Article Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. The Scientific World Journal. 2013; 4(2), 32–48.
  - ❖ Soriano de Richards E. Los metabolitos de las plantas y de las células cancerosas I. Los flavonoides. REB. 2003; 22(4), 191–197.
  - ❖ Steiner JL, Davis JM, McClellan JL, Enos RT, Carson JA, Fayad R, Nagarkatti M, Nagarkatti PS, Altomare D, Creek KE, Murphy EA. Dose-dependent benefits of quercetin on tumorigenesis in the C3 ( 1 )/ SV40Tag transgenic mouse model of breast cancer. Cancer Biology and Therapy. 2014; 15(11), 1456–1467.
  - ❖ Subsecretaria de Prevención y Promoción de la Salud. (2013). Los 5 tipos de cáncer que más afectan a mexicanos. Recuperado de <http://www.spps.gob.mx/noticias/1445-5-tipos-cancer-mas-afectan-mexicanos.html>
  - ❖ Tanaka T, Takahashi R. Flavonoids and asthma. Nutrients. 2013; 5(6), 2128–2143.
  - ❖ Téllez Villagómez Ma. E., 2014. Nutrición clínica, México DF, México: El manual moderno.
  - ❖ Trueba GP. Los flavonoides: Antioxidantes o prooxidantes. Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas. 2003; 22(1), 48–57.
  - ❖ Walle T. Methylation of dietary flavones greatly improves their hepatic metabolic stability and intestinal absorption. Molecular Pharmaceutics. 2007; 4(6), 826–832.

- ❖ Wang P, Henning SM, Heber D, Vadgama JV. Sensitization to docetaxel in prostate cancer cells by green tea and quercetin. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2015; 26(4), 408–415.
- ❖ Wang YH, Chao PD, Hsiu SL, Wen KC, Hou YC. Lethal quercetin–digoxin interaction in pigs. *Life Sciences*. 2004; 74(10), 1191–1197.
- ❖ Warren CA, Paulhill KJ, Davidson LA, Lupton JR, Taddeo SS, Hong MY, Carroll RJ, Chapkin RS, Turner ND. Quercetin May Suppress Rat Aberrant Crypt Foci Formation by Suppressing Inflammatory Mediators That Influence Proliferation and Apoptosis. *The Journal of Nutrition*. 2009; 139(1), 101-105.
- ❖ Zhou W, Kallifatidis G, Baumann B, Rausch V, Mattern J, Gladkich J, Giese N, Moldenhauer G, Wirth T, Büchler MW, Salnikov AV, Herr I. Dietary polyphenol quercetin targets pancreatic cancer stem cells. *International Journal Oncology*. 2010; 37(3), 551-61.
- ❖ Zhu W, Jia Q, Wang Y, Zhang Y, Xia M. The anthocyanin cyanidin-3-O- $\beta$ -glucoside, a flavonoid, increases hepatic glutathione synthesis and protects hepatocytes against reactive oxygen species during hyperglycemia: involvement of a cAMP- PKA-dependent signaling pathway. *Free Radical Biology and Medicine*. 2012; 52 (2), 314–327.
- ❖ Zhu Y, Tchkonina T, Pirtskhalava T, Gower AC, Ding H, Giorgadze N, Palmer AK, Ikeno Y, Hubbard GB, Lenburg M, O'Hara SP, LaRusso NF, Miller JD, Roos CM, Verzosa GC, LeBrasseur NK, Wren JD, Farr JN, Khosla S, Stout MB, McGowan SJ, Fuhrmann-Stroissnigg H, Gurkar AU, Zhao J, Colangelo D, Dorronsoro A, Ling YY, Barghouthy AS, Navarro DC, Sano T, Robbins PD, Niedernhofer LJ, Kirkland JL. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell* .2015; 14 (4), 644-658.