

Cítricos y cáncer

1. Los componentes bioactivos de los alimentos en la prevención del cáncer

Las propiedades beneficiosas para la salud humana de los componentes fotoquímicos de los alimentos radican en sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antivirales, barreras de radicales libres y, en especial, antineoplásicas. Recientemente se le ha dado importancia a la quimiopreención del cáncer mediante sustancias naturales o sintéticas e intervenciones dietéticas preventivas. Esto se puede realizar por diversos métodos, como supresión, bloqueo y transformación. Los agentes supresores previenen la formación de nuevos cánceres a partir de los procarcinógenos, los agentes bloqueantes evitan que los componentes carcinógenos alcancen sitios críticos de iniciación y los agentes de transformación facilitan el metabolismo de componentes carcinógenos a sustancias menos tóxicas o previenen su acción biológica. En base a los últimos estudios científicos los polifenoles y terpenos constituyen el grupo más importante en esta actuación preventiva.

Los compuestos polifenólicos más abundantes en los cítricos flavonoides y los terpenos (carotenoides y limonoides), podrían ser considerados agentes quimiopreventivos o terapéuticos del cáncer debido a sus propiedades antialérgicas, antiinflamatorias, antioxidantes, antimutagénicas, antineoplásicas y moduladoras de los procesos enzimáticos. Las actividades a nivel molecular incluyen

- Inactivando de especies reactivas de oxígeno (iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos tanto inorgánicos como orgánicos) evitando así la oxidación de las proteínas, los ácidos grasos poliinsaturados y el daño al ADN.
- Modulan o Inhiben las actividades de las enzimas de fase 1 (citocromo P450), cuyos productos metabólicos pueden activar diversos procarcinógenos al degradar los distintos compuestos xenobióticos (micotoxinas en los alimentos, productos químicos ambientales, etc); éste es el caso de CYP1A1 y CYP1A2, isoenzimas del sistema enzimático citocromo P450.
- Inducción de enzimas protectoras de la fase 2 por medio de la conjugación de los precarcinógenos con antioxidantes exógenos o endógenos de la conjugación, promoviendo así la detoxificación y eliminación sustancias promotoras del cáncer. Por ejemplo inducción de metabolismo de aminoácidos glutatión-S-transferasa (GST)
- Inhibición de la proliferación celular pudiendo actuar con un mecanismo subyacente que podría evitar los procesos oxidantes de la xantina oxidasa, la ciclooxigenasa y demás enzimas que producen especies reactivas de oxígeno, evitando así la promoción tumoral.
- Inducir la interrupción del ciclo celular mediante la inhibición de las quinasas dependientes de ciclinas
- Evitan la angiogénesis con la formación de vasos sanguíneos inhibiendo así la transformación maligna del crecimiento tumoral y la metástasis.
- Inducen la apoptosis en algunas líneas de células neoplásicas, mientras que excluyen de ese efecto a las células sanas
- Promueven en bajos niveles de marcadores de inflamación, incluyendo las interleucinas IL-6, la IL-18, (responsables de la comunicación celular y mediador de diversas patologías) la proteína C reactiva (PCR) y la molécula de adhesión vascular soluble-1 (sVCAM-1), factor de necrosis tumoral (TNF-R2) entre otros. En particular un mayor consumo de los cítricos se asoció significativamente con menores concentraciones de IL-18, PCR y TNF-R2.

- Promueven una fermentación sana en el colon produciéndose metabolitos de los flavonoides que son asimilados al mismo tiempo que decrece se PH evitando proliferación bacteriana negativa y favoreciendo la positiva.
- Favoreciendo la excreción de sustancias tóxicas por vía fecal (junto con la fibra) y de orina.

2. Composición de los tejidos de la fruta de las especies de cítricos

2.1. Polifenoles

Contenido de flavonoides en los zumos cítricos caseros (mg/litro) (valores medios)										
	Flavononas				Flavonas				Flavonoles	
Cítrico	Narangina	Narangenina	Hesperidina	Eriocitrina	Apigenina	Luteolina	Tangerina	Diosmina	Quercitina	Rutina
Naranja	3,5	2,5	45	2,6	6	N.D	0,1	N.D	N.D	N.D
Mandarina	0,1	2,4	160	2,4	0,5	N.D	N.D	1,5	0,1	N.D
Pomelo star ruby	180	2,8	2,7	N.D	N.D	N.D	0,2	0,4	0,2	3,2
Limón	5,8	7,8	59	10	1,2	3,9	N.D	7,5	N.D	0,5
Lima	7,8	18	33	17	N.D	N.D	0,1	0,15	N.D	N.D

N.D.: no disponible (valores poco significativos)

Composición de los cítricos en flavonoides (valores decrecientes)

Flavonolas	Flavonas
Narangina: pomelo, lima, limón, naranja y mandarina.	Apigenina: Naranja, limón y mandarina
Narangenina: lima, limón, pomelo, naranja y mandarina	Luteolina: limón
Hesperidina: Mandarina, limón, naranja, lima y pomelo	Tangerina: Pomelo, naranja y lima
Eriocitrina: lima, limón, naranja y mandarina	Diosmina: limón, mandarina, pomelo y lima
	Flavonoles
	Quercitina: pomelo
	Rutina: pomelo

Flavonoides en los cítricos (valores decrecientes)

Naranja: hesperidina, apigenina, narangina, narangenina, eriocitrina y tangerina.
Mandarina: hesperidina, narangenina, eriocitrina, diosmina, apigenina, narangina y quercetina.
Pomelo: narangina, narangenina, apigenina, tangerina, kaemferol.
Limón: hesperidina, eriocitrina, narangenina, narangina, diosmina, luteolina, apigenina, rutina y kaemferol.
Lima: hesperidina, narangenina, eriocitrina, narangina, diosmina y tangerina.

El pomelo rosa y la naranja sanguinea son ricos en antocianinas

2.2. Otros compuestos fenolicos

Compuestos fenólicos (mg/100 g) y el potencial total de captura de radicales antioxidante TRAP (nmol / ml) en cítricos.

Fruits	Total polifenoles	Ácido ferúlico	Acido sinaptico	p-coumaric acid	Ácido cafeico	Ácido Ascorbico	TRAP
Limón peladas	164	38.8	36.4	31.3	12.1	47.9	4480
Limón con piel	190	44.9	42.1	34.9	14.2	59.8	6720
Naranjas peladas N	154	34.1	30.71	24.1	8.1	47.7	2111
Naranjas con piel N	179	39.2	34.9	27.9	9.5	59.6	3183
Pomelos pelados P	135	27.1	27.3	10.8	5.0	35.1	1111
Pomelos con piel P	155	32.3	31.9	13.1	5.6	43.8	1667

2.3. Terpenos

Contenido en carotenoides de las frutas cítricas en µg/g de fruto fresco

	Fitoeno	Fitoflueno	Licopeno	α-caroteno	α-criptoxantina	Luteína
Naranja Navel	12-0	1,5-0	0,3-0	2-0	0,4	14-0
Pomelo Star Ruby	2-12	0-1,2	0,2-0,7	1-0	NC	10-0
Mandarina	0-5	0-1	NC	0.5-0	0,2-0	NC
	β-caroteno	β-criptoxantina	Zeoxantina	Violaxantina	Neoxantina	β-citraurina
Naranja Navel	1,5-0,2	0-0,5	0-0,2	0,2-2,5	2,5-0	0-3
Pomelo Star Ruby	NC	0-0,1	0-2,5	NC	0-0,2	NC
Mandarina	2-0,2	0-4	0-0,4	0-2	2-0,2	0-3

Además los cítricos tienen otros terpenos como los **limonoides**.

3. Cítricos y cáncer

Todas las frutas poseen propiedades anticancerígenas, y su **consumo habitual** contribuye a prevenir el cáncer. Sin embargo, las frutas pertenecientes al grupo de los **cítricos destacan** por contener una equilibrada combinación de sustancias anticancerígenas: **vitamina C, flavonoides, limonoides, β-caroteno y pectina**. **Todas estas sustancias se potencian mutuamente para lograr un marcado efecto protector frente al cáncer. Esto significa que cada una de ellas tomada de forma aislada y purificada, no es tan eficaz como cuando se la ingiere formando parte de una naranja o de un limón, por ejemplo.**

- Este efecto protector es resultado de las propiedades bioquímicas de cada componente bioactivo y su sinergia que incluyen la actividad antioxidante, la inducción del metabolismo de aminoácidos glutatión-S-transferasa, fermentación colon y al facilitar la excreción de compuestos tóxicos.
- **La vitamina C, flavonoides y β-caroteno (naranja sanguina y común) y licopeno (pomelo star Ruby)** son potenciales antioxidantes que protegen contra la oxidación de biomoléculas tales como ADN, proteínas y lípidos de membranas, reduciendo de este modo el riesgo de los cánceres, cataratas y enfermedades cardiovasculares. El pomelo reduce ciertas enzimas intestinales y hepáticas que metabolizan ciertos fármacos y por ello se debe consultar al médico su toma en caso de tratamiento. Entre estas enzimas destacan los sistemas citocromo P450 3A4 y P450 1A2
- **Limonoides de los cítricos en forma de limonina y nomilina** pueden proteger contra una variedad de tipos de cáncer mediante la inducción de la actividad de GST (glutatión S-transferasas) para neutralizar los radicales libres cancerígenos. D-limoneno, tiene una actividad quimiopreventiva en cánceres de mama, piel, hígado, pulmón y preestómago
- **La hesperidina y diosmina**, tanto sola como en combinación, actúan como un agente quimiopreventivo contra la carcinogénesis colónica, además de rebajar el colesterol y los triglicéridos. **Tangeretina** se ha informado que tienen un efecto supresor de la invasión del tumor maligno y metástasis. **Naringina** se ha encontrado para bajar el colesterol total y de lipoproteína de baja densidad los niveles de colesterol en plasma
- **Las flavonas polimetoxiladas** en cítricos se distinguen por sus altas actividades antiproliferativas contra un número de líneas celulares de cáncer humano. La actividad antiproliferativa también se ha demostrado con estos compuestos frente a carcinoma de células escamosas, carcinoma de pulmón humano, leucemia de células T, cáncer gástrico, de ganglios linfáticos y melanoma y la leucemia

- Las actividades antiproliferativas de la **flavona hidroxilado y agliconas flavanona** son consistentes con estudios recientes que han demostrado actividades antiproliferativas con un número de líneas celulares de cáncer humano. En concreto, Apigenina ha demostrado que inhibe la proliferación de diversas líneas celulares de cáncer humano, incluyendo el melanoma, mama y carcinoma de colon, próstata, de tiroides, líneas celulares de cáncer. También se observaron actividades antiproliferativas con **quercetina, luteolina, y / o kaempferol**.
- Las agliconas flavanona, **naringenina, hesperidina, y eriodictiol** también mostraron actividades antiproliferativas, aunque estas actividades fueron significativamente más débiles que las de las flavonas
- La flavanona **eriodictiol y su análogo flavona**, la luteolina, han demostrado que son importantes en su actividad antiproliferativa contra varias líneas celulares de cáncer humano: carcinoma de pulmón humano, melanoma de células T humanas, leucemia y de los ganglios linfáticos.
- **Los folatos de los cítricos** son de la forma reducida de 5-metil tetrahidrofolato (monoglutamato) y derivados poliglutamato y juegan un papel importante en el metabolismo de aminoácidos y por lo tanto, es un factor crítico para el crecimiento estando implicado en la protección de cánceres digestivos
- La **fibra dietética soluble y insoluble de los cítricos puede influir en el cáncer de colon** mediante dilución física de contenido de colon, la absorción de los ácidos biliares y carcinógenos, disminución de tránsito tiempo, metabolismo alterado de ácidos biliares, y los efectos de la fermentación, a saber, la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), la reducción del pH y estimulación del crecimiento de bacterias beneficiosas y la inhibición de la microflora perjudicial.

El World Cancer Research Fund, Food, Nutrition, Physical Activity, and the prevention of Cancer: A Global Perspective (Informe buenísimo, sobre los alimentos y el cáncer de la Fundación para la investigación y Prevención del Cáncer), nos dice, que los cítricos, incluidas todas sus variedades, protegen contra el cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, estómago y pulmón. Hay también estudios que pueden proteger contra el cáncer de páncreas, próstata, hígado, colon-recto y de otras localizaciones (ver referencias).

Y una evidencia curiosa y es que la asociación de la toma de cítricos y vegetales que no contengan almidón (las verduras), disminuyen el riesgo de padecer los tipos de cáncer antes señalados, más, que si se toman los cítricos solos.

“Las frutas cítricas protegen a todo el cuerpo gracias a sus propiedades antioxidantes y porque refuerzan el sistema inmunitario, inhiben el crecimiento de los tumores y normalizan las células tumorales”, afirma la Dra. Katrine Baghurst, investigadora del CSIRO. El estudio australiano, que se ha basado en 48 estudios internacionales sobre los beneficios para la salud de los cítricos, también ha encontrado evidencias convincentes de que los cítricos pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, obesidad y diabetes.

Descargo de responsabilidad: Este resumen puede incurrir en información sesgada o deficiente y no está destinado a proporcionar consejo médico, diagnóstico o tratamiento. Para una información de autor se puede consultar las fuentes a continuación referenciadas.

Fuentes

Cancer bucal, faringe y laringe

Asociación entre el consumo de frutas y verduras y el cáncer oral: un meta-análisis de estudios observacionales.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16685056>

Los grupos de alimentos y el riesgo de cáncer bucal y faríngeo

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9688303>

El consumo de frutas y verduras se asocia con un menor riesgo de cáncer oral.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3418729>

El efecto de limonoides de cítricos en la carcinogénesis por hámsters en la cavidad bucal

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2502323>

Cáncer de estómago y esófago

Citrus ingesta de frutas y el riesgo de cáncer de estómago, una revisión sistemática cuantitativa

<http://link.springer.com/article/10.1007/s10120-007-0447-2>

Los efectos anti-tumorales de nobiletina, un flavonoide de cítricos, sobre el cáncer gástrico incluyen: efectos antiproliferativos, la inducción de la apoptosis y la desregulación del ciclo celular

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15298613>

El flavonoides cítricos, nobiletina, inhibe la diseminación peritoneal de carcinoma gástrico humano en ratones SCID

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11749698>

Frutas y verduras ingesta y el riesgo de adenocarcinoma de esófago, estómago y en el estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición (EPIC-EURGAST).

<http://europepmc.org/abstract/MED/16380980>

Los flavonoides, vitamina C y el adenocarcinoma del estómago

Flavonoids, vitamin C and adenocarcinoma of the stomach

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14970736>

Frutas y verduras y el riesgo de cáncer de estómago

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16227704>

Cancer de colón

Supresión de la carcinogénesis de colon por compuestos bioactivos en pomelo

<http://carcin.oxfordjournals.org/content/27/6/1257.full>

El efecto variable sobre la proliferación de una línea celular de cáncer de colon en la agrios del flavonoide naringenina

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780904>

Citrus Limonoides Obacunone y Limonin inhibir el desarrollo de una lesión precursora, focos de criptas aberrantes, para el cáncer de colon en ratas

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bk-2000-0758.ch011>

Tangeretina y nobiletina G1 inducen la detención del ciclo celular, pero no la apoptosis en mama humano y células de cáncer de colon.

Tangeretin and nobiletin induce G1 cell cycle arrest but not apoptosis in human breast and colon cancer cells.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197076>

La eficacia del agente quimiopreventivo potencial, hesperetina (cítricos flavanona), en 1,2-dimetilhidracina la carcinogénesis de colon inducida

<http://europepmc.org/abstract/MED/19632289>

Efecto apoptótico de hesperidina a través de caspase3 activación en las células de cáncer de colon humano, SNU-C4

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17897817>

Supresión de la carcinogénesis de colon por compuestos bioactivos en pomelo

<http://carcin.oxfordjournals.org/content/27/6/1257.short>

El papel central de citrato en el metabolismo de las células cancerosas

<http://www.biomedres.org/journal/pdf/556.pdf>

Cáncer de Mama

La inhibición diferencial de la proliferación de células de cáncer mama por limonoides cítricos.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11962254>

Los monoterpenos en la quimiopreención del cáncer de mama

<http://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1005939806591?LI=true>

Ingesta de frutas cítricas y riesgo de cáncer de mama, una revisión sistemática cuantitativa

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3625773/>

La inhibición de la proliferación de las células del cáncer de mama humano y el retraso de la tumorigénesis mamaria por los flavonoides y los zumos de cítricos

<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01635589609514473#.UtkJ6xB5NvA>

Naringenina inhibe la captación de glucosa en las células de cáncer de mama MCF-7: un mecanismo para la alteración de la proliferación celular

<http://link.springer.com/article/10.1023/B:BREA.0000025397.56192.e2>

Limonoides y sus propiedades anti-proliferativas y anti-aromatasa en células de cáncer de mama humano

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117440>

Hesperetina deteriora la absorción de glucosa e inhibe la proliferación de células de cáncer de mama.

La apoptosis mediada por la inhibición de la proliferación de células de cáncer de mama humano por el extracto de cítricos limón

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22126498>

Cancer de pulmón

Naringenina hasta regula la expresión de receptor de muerte 5 y potencia la apoptosis inducida por TRAIL en células de cáncer de pulmón humano A549

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.201000024/abstract?deniedAccessCustomisedMessage=&userIsAuthenticated=false>

La ingesta de flavonoides y cáncer de pulmón.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10639518>

Didymin, un glucósido flavonoide dietética a partir de frutas cítricas, induce la vía apoptótica mediada por Fas en células de cáncer de pulmón no microcítico de células humanas in vitro e in vivo

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733932>

Cáncer de próstata

La pectina cítrica modificada (MCP) aumenta el tiempo específico de la próstata duplicación antígeno en los hombres con cáncer de próstata: un estudio piloto de fase II

<http://www.nature.com/pcan/journal/v6/n4/abs/4500679a.html>

La naringenina, un flavonoide cítrico estimula la reparación del ADN en las células de cáncer de próstata.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16111881>

Los efectos protectores de nobiletina cítricos y auraptene en ratas transgénicas en desarrollo de adenocarcinoma de la próstata (TRAP) y células de carcinoma de próstata humanos

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17284254>

El licopeno y luteína inhiben la proliferación en células de carcinoma de próstata de rata.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17640163>

Cáncer de páncreas

Citrus ingesta de frutas y el riesgo de cáncer de páncreas: una revisión sistemática cuantitativa

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18824947>

Compuestos bioactivos a partir de jugo de limón mexicano (Citrus aurantifolia) inducen apoptosis en las células pancreáticas humanas

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19919125>

Cáncer de piel

La estimulación de la melanogénesis por el flavonoide naringenina cítricos en las células de melanoma B16 de ratón

<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=18067012>

El efecto protector de la dieta mediterránea para el melanoma cutáneo

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18621803>

Efectos inhibidores de tirosinasa y mecanismos de inhibición de nobiletina y hesperidina de cáscara de cítricos extractos crudos

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17373552>

Efectos de varios flavonoides sobre el crecimiento de SK-MEL-1 líneas celulares de melanoma B16F10 y: la relación entre la estructura y la actividad.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11930105>

Efectos inhibitorios de Citrus hassaku extracto y sus glucósidos flavanona en melanogénesis

https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/32/3/32_3_410/_article

Los hidrolizados de plantas de cítricos estimulan la melanogénesis protección contra el daño dérmica inducida por UV.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20857432>

Tratamiento de B16F10 melanoma metastásico por la tangeretina flavonoides, rutina, y diosmina

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104801>

In vitro foto-inducido actividad citotóxica de Citrus bergamia y C. medica L. cv. Diamante cáscara de los aceites esenciales y cumarinas activos identificados

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20690896>