

Alimentos funcionales y nutraceuticos en cáncer colorrectal: revisión de la literatura

C. Mesas 1,2,3, A. Chicharro 2, K. Doello 1,3,4, M. Fuel 1, M. Peña 1,2, C. Vélez 1,2,3

1Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Center of Biomedical Research (CIBM), University of Granada, 18100 Granada, Spain;

2Department of Anatomy and Embryology, Faculty of Medicine, University of Granada. 18071 Granada, Spain

3Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, 18012 Granada, Spain

4Medical Oncology Service, Virgen de las Nieves Hospital, 18014 Granada, Spain

*Corresponding author: Celia Vélez. Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Center of Biomedical Research (CIBM), University of Granada, 18100 Granada, Spain. Email: mariaceliavelez@ugr.es

Resumen

El cáncer de colon (CCR) se ha convertido en los últimos años en un problema de salud de primer orden a nivel mundial dado que es, de forma global, el tercer cáncer más frecuente y el cuarto en cuanto a la mortalidad absoluta. Aunque es una patología multifactorial en la que influyen factores intrínsecos (alteraciones génicas, alteraciones epigenéticas, etc) y extrínsecas, en relación a estos últimos, los hábitos de vida de la sociedad industrializada, más sedentaria y con dietas menos saludables, parecen poseer un gran peso específico en cuanto a la aparición y desarrollo de la enfermedad. En la actualidad, la prevención y el tratamiento de múltiples enfermedades, incluidas el cáncer de colon, a través con los llamados alimentos funcionales y nutraceuticos está cobrando un gran interés. Los nutraceuticos son compuestos de origen natural que poseen una demostrada actividad protectora y/o curativa o paliativa frente a ciertas patologías, entre las que se incluye el cáncer. Estos complejos son capaces de actuar directamente sobre las células tumorales y/o sobre los factores de riesgo (FR) de desarrollar un tumor previniendo así la carcinogénesis. Presentados como preventivos o como adyuvantes del tratamiento, tanto los alimentos funcionales como los nutraceuticos poseen las ventajas de ser fácilmente obtenibles sin la necesidad de emplear grandes recursos económicos y de no poseer grandes efectos secundarios, por lo que pueden ser aplicados a un gran porcentaje de la población, a diferencia de lo que ocurre con un gran número de los tratamientos actuales. La presente trabajo pretende realizar una revisión actualizada de los diferentes alimentos funcionales y nutraceuticos que han sido ensayados utilizando diferentes modelos en CCR, sus efectos sobre esta patología, sus limitaciones y la importancia que puede tener su desarrollo en una futura aplicación en la prevención y/o tratamiento de esta neoplasia.

Palabras clave: Nutraceuticos, Alimentos funcionales, Cáncer de colon, Terapia, Prevención.

1. Cáncer de colon: Epidemiología y Factores de riesgo

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer en incidencia a nivel mundial y el segundo en términos de mortalidad absoluta. En función del sexo, es el segundo tipo de tumor más diagnosticado en hombres después del cáncer de próstata y el segundo en mujeres después del cáncer de mama, siendo más frecuente en países desarrollados frente a los subdesarrollados (1, 2, 3, 4, 5).

La etiología más frecuente del CCR es la esporádica, aunque los factores, genéticos, hereditarios y extrínsecos como la dieta se han asociado a su aparición. El Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer y el Instituto Americano para la Investigación del Cáncer establecieron los principales factores de riesgo (FR) y protectores (FP) para el CCR (6). Como FP, destacó la realización de la actividad física, seguido por el consumo de una dieta rica en fibras, calcio y vitaminas. Asimismo, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y especialmente el ácido acetilsalicílico parecen estar relacionados con la reducción de la recurrencia de pólipos adenomatoso esporádicos (7). Entre los FR destacaron el consumo excesivo de alcohol, el tabaquismo, el consumo de carnes rojas y procesadas, así como el sobrepeso y obesidad. Otros FR fueron las enfermedades que pueden predisponer a CCR como la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y el síndrome metabólico (3). Desde un punto de vista más genético el CCR se ha visto asociado a patologías como la poliposis adenomatosa familiar y el Síndrome de Lynch (3).

En este contexto, se han descrito dos patrones alimentarios que influyen en el desarrollo de CCR (5): i) Patrones

saludables (considerados FP): alimentos ricos en compuestos anti-inflamatorios (fibra, ácidos grasos poliinsaturados, minerales, vitaminas, beta carotenos, isoflavonas, anthocianidinas...). Estos patrones regulan la microbiota, aumentando los niveles de Prevotella, Firmicutes, Proteobacterias (FP) y reduciendo los niveles de Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacterium (FR). Un ejemplo sería la dieta Mediterránea (aceites de pescado, nueces, aceitunas, aceite de oliva, pescado) que ha demostrado ser una de las más protectora (5,8). ii) Patrones no saludables (considerados FR): alimentos caracterizados por poseer compuestos considerados patrones proinflamatorios, como aquellos ricos en hidratos de carbono (HC), proteínas, grasas totales, grasas trans, colesterol y ácidos grasos saturados. Entre ellas, las que incluyen alimentos procesados y carnes rojas, han demostrado un efecto en la microbiota contrario al de patrones saludables (5,8).

2. Aspectos básicos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de cáncer de colon

En la mayoría de los casos, el CCR cursa de forma asintomática o con clínica inespecífica (pérdida de peso, molestias abdominales, cambios en el hábito digestivo, anemia...) apareciendo, en los casos más avanzados de la enfermedad, obstrucción mecánica intestinal, masa abdominal palpable, perforación intestinal, hemorragia, etc (3). Su detección y diagnóstico se ha basado en un sistema de screening a través de la sangre oculta en heces y colonoscopia, siendo precisa la confirmación histológica mediante una biopsia. Cuando no es posible realizar una colonoscopia se debe realizar una colonoscopia virtual por tomografía computarizada (TC). El enema opaco puede ser gran utilidad. En cuanto a los posibles marcadores biológicos para su

detección, hasta la fecha, el antígeno carcinoembrionario (CEA) sigue siendo el más utilizado a pesar de su baja sensibilidad y especificidad (3). El tratamiento curativo de elección es la cirugía, existiendo diferentes técnicas según el tipo histológico, la localización, extensión de la patología. En determinadas circunstancias (enfermedad avanzada estadio IV, metastásica) está indicado llevar a cabo un tratamiento adyuvante con quimioterapia siendo los fármacos más usados 5-fluorouracilo y la capecitabina que se suele asociar a leucovorin u oxaliplatino. A este tratamiento se le ha asociado desde hace tiempo el uso de antiangiogénicos (bevacizumab) y anticuerpos monoclonales (cetuximab) (3) con excelentes resultados.

3. Alimentos funcionales y nutraceuticos. Concepto y efectos adversos.

Los alimentos funcionales fueron definidos por primera vez en Japón en la década de los 80, teniendo a lo largo de la historia diversas definiciones (9, 10, 11). El concepto más aceptado actualmente es el emitido en el documento de consenso Functional Food Science in Europe (FUFOSE), por el International Life Science Institute (ILSI) en 1999 que especifica que un alimento se considera funcional cuando además de su efecto nutricional propio tiene un efecto positivo sobre una o varias funciones del organismo, ayudando a prevenir enfermedades y mejorando el bienestar y la salud de las personas que los consumen (12,13). Pueden ser considerados alimentos funcionales todos aquellos a los cuales se les realiza una modificación en la naturaleza o biodisponibilidad de uno o varios de sus componentes bioactivos (12,13). La American Dietetic Association (ADA) en 2014 los definió como aquellos con potenciales efectos beneficiosos ingeridos junto con una dieta variada, a niveles

efectivos, incluyéndose aquí los alimentos integrales, fortificados, enriquecidos o mejorados (diseñados), no obstante la definición actualmente aceptada en Europa es la de ILSI (13).

Los nutraceuticos no tienen una definición clara. DeFelice el creador del término, lo definió como: un alimento o parte de este que aporta un beneficio médico o en la salud, incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades (9). Sin embargo, ha sido definido de otras múltiples formas. Así, se podría decir que se trata de un compuesto o suplemento dietético que contiene una sustancia natural bioactiva concentrada que tiene un efecto beneficioso para la salud, superior al que tendría en su alimento de base (9-12). Mientras el alimento funcional tiene que ser un alimento de consumo común, el nutraceutico no es el alimento sino uno de sus componentes aislado y concentrado. Por otra parte, se diferencian de los medicamentos en que tienen un origen biológico natural (los medicamentos suelen ser sintéticos) y de los extractos e infusiones de hierbas en que estos no tienen por qué tener un efecto terapéutico (12).

Existen diferentes clasificaciones de los nutraceuticos: I) según el tipo de sustancia (14): a) Antioxidantes: vitaminas, compuestos fenólicos, carotenos, selenio-metionina, fitoesteroles, fibra dietética, inulina y oligofructosa. b) Aceites, ácidos grasos y fosfolípidos: Omega 3, ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentanoico (EPA), etc. c) Saponinas. d) Probióticos. e) Nutrientes inorgánicos: Hierro, Calcio, Ácido fólico, etc. f) Colina. II) Según su mecanismo de acción: antioxidantes, antiinflamatorios e inmunoreguladores, reguladores del metabolismo lipídico, anticancerígenos y osteogénicos. III) Según su origen: nutrientes, herbales y suplementos de la

dieta. IV) Según su naturaleza química: microorganismos, micronutrientes, proteínas, hidratos de carbono y lípidos (15).

Respecto a los efectos adversos asociados a estas sustancias por lo general, son poco frecuentes. Las isoflavonas pueden presentar efecto estrogénico (17), el consumo excesivo de vitamina B6 (superior a 500mg/día) puede provocar fotosensibilidad, neurotoxicidad y polineuropatía; la vitamina C (dosis superiores a 800mg/día) puede ocasionar sangrado por acción antiplaquetaria, anticoagulación inducida por ácidos omega 3 o la disminución de la densidad ósea y aumento de riesgo de fractura por alto consumo de vitamina A. Además, algunos nutraceuticos pueden presentar interacciones con otros fármacos. Un ejemplo son los quimioterápicos usados en CCR, la mayoría de los cuales se metabolizan mediante citocromo P450 (18). Tal y como muestran Haefeli y cols. (19) muchos de las sustancias usadas como alimentos funcionales y nutraceuticos (cúrcuma, aloe vera, azahar, ácidos omega 3...) interactúan con este sistema enzimático (principalmente sobre citocromo P450 3A4 (CYP3A4)) inhibiéndolo y originando un exceso del fármaco en sangre, lo que potencia sus efectos adversos, y otros lo inducen, originando una mayor eliminación del fármaco e impidiendo una dosis suficiente para obtener el efecto deseado (19). Así, en CCR, el principal fármaco afectado por este fenómeno es la capacitabina ya que se metaboliza por CYP3A4. Nuevas investigaciones serán necesarias para determinar con mayor precisión estas interacciones.

4. Alimentos funcionales

4.1 Solanáceas

Las solanáceas son una familia de plantas que se han utilizado a lo largo de la historia

en la alimentación por sus aspectos beneficiosos para la salud, observándose que pueden tener un papel importante en la regulación del CCR. Se conoce que el 4-β-Hidroxiwithanólido (4HWE) es un esteroide encontrado en ciertas plantas de esta familia, concretamente en *Physalis peruviana*, *Physalis cinerascens*, *Physalis angulate*, *Physalis pruinosa*, que parece ser el principal responsable de los efectos beneficiosos sobre el CCR. Así, recientemente Park y cols. (20) estudia como esta sustancia puede presentar una acción terapéutica y preventiva en el CCR, concretamente en las células HT-29, sobre las que se obtuvo un potente efecto antiproliferativo. En los resultados de dicho estudio se observó cómo dosis bajas (0,5-1 μM) eran responsables de la detención del ciclo celular en G0/G1 de las células tumorales y a dosis superiores (5-10 μM) indujeron apoptosis (a través de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS)), junto con la regulación de una compleja serie de proteínas oncogénicas, debido a la inhibición de la expresión de la proteína Hsp90 y a modificaciones epigenéticas (como la disminución de la acetilación de la histona H3) (20). Estos resultados demuestran su acción preventiva y terapéutica en el CCR.

4.2. Leguminosas

Esta familia de plantas presenta unas semillas utilizadas a lo largo de la historia en múltiples países como alimento cotidiano, mostrando posibles efectos en el CCR, motivo por el cual han sido objeto de numerosos estudios científicos. Así, la *Phaseolus vulgaris* L. (judías pintas) son consideradas un potente alimento funcional por su riqueza en fenoles, flavonoides, vitaminas, almidón resistente, fructooligosacárido, entre otros. Se ha de mostrado que algunas de estas sustancias poseen un papel en la protección de numerosas patologías (principalmente

protegiendo del estrés oxidativo) entre las que se encuentra CCR y la EII (21). Su capacidad antioxidante reside principalmente en la actividad de los fenoles y la antiinflamatoria en la actuación de sus vitaminas y flavonoides. Su actividad antitumoral se le atribuye a sus componentes fenólicos que protegen a los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos de la acción de ROS. Oomah y cols. (22) demostraron que esta sustancia poseía gran capacidad inhibitoria de ciclooxigenasa-1 (COX-1), ciclooxigenasa-2 (COX-2) y lipooxigenasa (LOX). Estos resultados han sido apoyados por Hangen y cols. (23) quienes observaron un 50% de reducción de la incidencia de CCR en ratones alimentados con judías blancas y negras. Además, se ha corroborado que estas sustancias inducen la apoptosis, inhiben la angiogénesis, la proliferación celular y la movilización linfocitaria. Por otro lado, los almidones resistentes (a la digestión) presentes en estos alimentos se relacionan con un aumento en la síntesis de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), ya que sirven de sustrato para su síntesis por bacterias intestinales. Los SCFA, especialmente el butirato, han demostrado una actividad antineoplásica induciendo la parada del ciclo celular y la apoptosis de las células del CCR. También se ha comprobado que estas judías presentan polisacáridos sin almidón que tienen un papel regulador de la microbiota intestinal. Otros estudios usando *Phaseolus vulgaris* (judías blancas) han demostrado resultados similares a los anteriores, como es el caso del estudio de Baxter y cols. (24) quienes demostraron que su consumo regula las principales vías metabólicas, como los esteroides, las lisinas, los ácidos grasos, el grupo amino y el metabolismo del inositol, protegiendo del desarrollo del CCR. Las judías, en resumen, tienen un gran número de componentes (2-aminoadipato, oftalmato, ácido eicosapentaenoico, escilo-inositol,

gamma-glutamilglutamina, N-metilpipercolato, piperidina...) que han mostrado actividad antitumoral en CCR.

Por otra parte, el Glycine max (haba de soja) es otra leguminosa que ha demostrado un efecto protector en el CCR. Presenta en su composición moléculas bioactivas (péptidos, saponinas, isoflavonas...) que le confieren efectos quimiopreventivos para el cáncer ya que interactúan con cascadas enzimáticas y vías metabólicas controlando la proliferación, crecimiento y diferenciación de las células tumorales. En el estudio de González-Montoya y cols. (25) se consiguió aislar estos componentes demostrando un efecto citotóxico en células de cáncer de colon humano Caco-2, HT-29, HCT-116 en las que se obtuvo una concentración inhibitoria 50 (IC50), es decir, la concentración de péptidos obtenidos de la soja necesaria para reducir in vitro el crecimiento poblacional de estas células un 50%, de 10,3 mg/ml, 14,9 mg/ml y 15,2 mg/ml, respectivamente (25). También poseen un papel antiinflamatorio reduciendo la respuesta inflamatoria causada por lipopolisacáridos en macrófagos RAW 264.7. La IC50 (en este caso concentración de péptidos necesarios para reducir en un 50% la producción de óxido nítrico (NO, factor inflamatorio) para estas células) fue de $1,03 \pm 0,02$ mg/ml. Además, un pretratamiento con 10 mg/ml de estas sustancias demostró ($p < 0,05$) una reducción de ~45% de la producción de NO. Los componentes más potentes parecen ser la β -conglucina y los fragmentos de glicinina ricos en glutaminal.

4.3. Frutas

Múltiples frutas han sido estudiadas como posibles elementos preventivos y/o tratamientos contra el CCR. Destacaremos los más importantes, siendo la *Morus alba* L, los cítricos en general y la *Musa* spp.

(plátanos). En el estudio realizado de Qian y cols. (26) con *Morus alba* L. (mora) in vitro e in vivo utilizando ratones, se demostró que los extractos de esta fruta presentan una actividad antiinflamatoria sobre los macrófagos RAW 264.7 (macrófagos estimulados por lipopolisacáridos) y sobre la colitis ulcerosa (CU) (en ratones inducidos con sulfato de dextrano sódico (DSS)) así como una actividad antitumoral contra en CCR (ratones *Mucina* (MUC)^{-/-}). Su actividad antiinflamatoria se relacionó con varios efectos. Así, por un lado produjeron una reducción de la producción de NO inducida por lipopolisacáridos (LPS) debido a una inhibición de la óxido nítrico sintetasa (iNOS) y el efecto sobre los macrófagos estimulados por LPS se debió a una acción inhibitoria sobre la COX-2, interleucina-4 (IL-4) y interleucina-1 β (IL-1 β). Por otro lado, se obtuvo el extracto de diclorometano (MBF-DE) el cuál también tienen efecto antiinflamatorio actuando sobre los macrófagos a través de sus principales componentes, el ácido linoleico y el linolenato de etilo, que bloquean la translocación nuclear del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas / proteína 65 (NF- κ B/p65) y la fosforilación de la proteína quinasa activada por mitógenos (pERK / MAPK). En ratones MUC-2 que desarrollan CCR de forma constitutiva, se observó que consumiendo un 5% o 10% de moras en su dieta, disminuyó la incidencia de cáncer en un 20 y 10% respectivamente. Esto muestra el potencial de estos alimentos en la prevención y tratamiento del CCR. Se han obtenido resultados similares con extractos de otras bayas tales como frambuesa roja y negra y la zarzamora (27).

Por otra parte, los cítricos (naranjas, limones, limas, mandarinas...) son otro de los alimentos estudiados por su posible efecto contra el CCR. En Son frutas ricas en flavonoides (principal fuente de estos en

la dieta) y vitaminas que han demostrado ser FP de esta y otras neoplasia (28). Estos flavonoides cítricos han demostrado una acción quimiopreventiva y quimioterapéutica solos o en combinación con otros fármaco (28). Así por ejemplo el zumo de *Citrus Reticulata* (mandarina), especialmente cuando está enriquecido con criptoxantina y hesperidina (flavonoides), tal y como demostraron Tanaka y cols. (29) es capaz de inhibir la carcinogénesis en colon. Por otro lado, el estudio de Fan y cols. (30) mostró la capacidad de las polimetoxiflavonas de inhibir la carcinogénesis intestinal en ratones APC(min/+). Se ha observado que estos flavonoides actúan a diversos niveles en el CCR que podemos resumir de la siguiente forma: i) inhiben la fase de inicio del CCR por la inhibición de múltiples moléculas intracelulares (quinasas, topoisomerasas, fosfodiesterasas...) que lleva a una modulación de la expresión de los genes implicados en el cáncer (presentan acción antiproliferativa, antioxidante y antimutagénica) (en este sentido, destaca la apigenina que revierte las depleciones genotóxicas producidas por el benzo(α)pireno; ii) Inhiben el desarrollo del tumor, inhiben la proliferación de las células HT-29 al bloquear la progresión del ciclo celular en la fase G1 (no apoptosis) lo cual lo hacen a través de la inhibición de las enzimas quinasa dependiente de ciclina 2 (Cdk2) y quinasa dependiente de ciclina 4 (Cdk4), acompañado de un incremento del inhibidor de cdk p21 y p27, en este mecanismo destacan el targeretin y el nobiletin; iii) por último también inhiben la progresión tumoral actuando sobre la metastatización y la angiogénesis (28). Estas moléculas, poseen por tanto, un futuro prometedor en la terapia y prevención del CCR.

Por último, *Musa* spp. (plátanos) también son otro alimento con potencial para ser

utilizados en el CCR. Esta actividad se debe a la acción de varios de sus componentes tales como la fructooligosacáridos (FOS), polifenoles, inulina, minerales como el calcio (Ca) y el magnesio (Mg) (31). Así, por ejemplo, los FOS tienen múltiples funciones

siendo las más relevantes las siguientes: actúan mejorando la absorción intestinal de Ca y Mg, reducen el riesgo CCR (32), y tal y como demostraron Do Espirito Santo y cols. (33) en su estudio sirven como nutrientes para probióticos como Bifidobacterias y

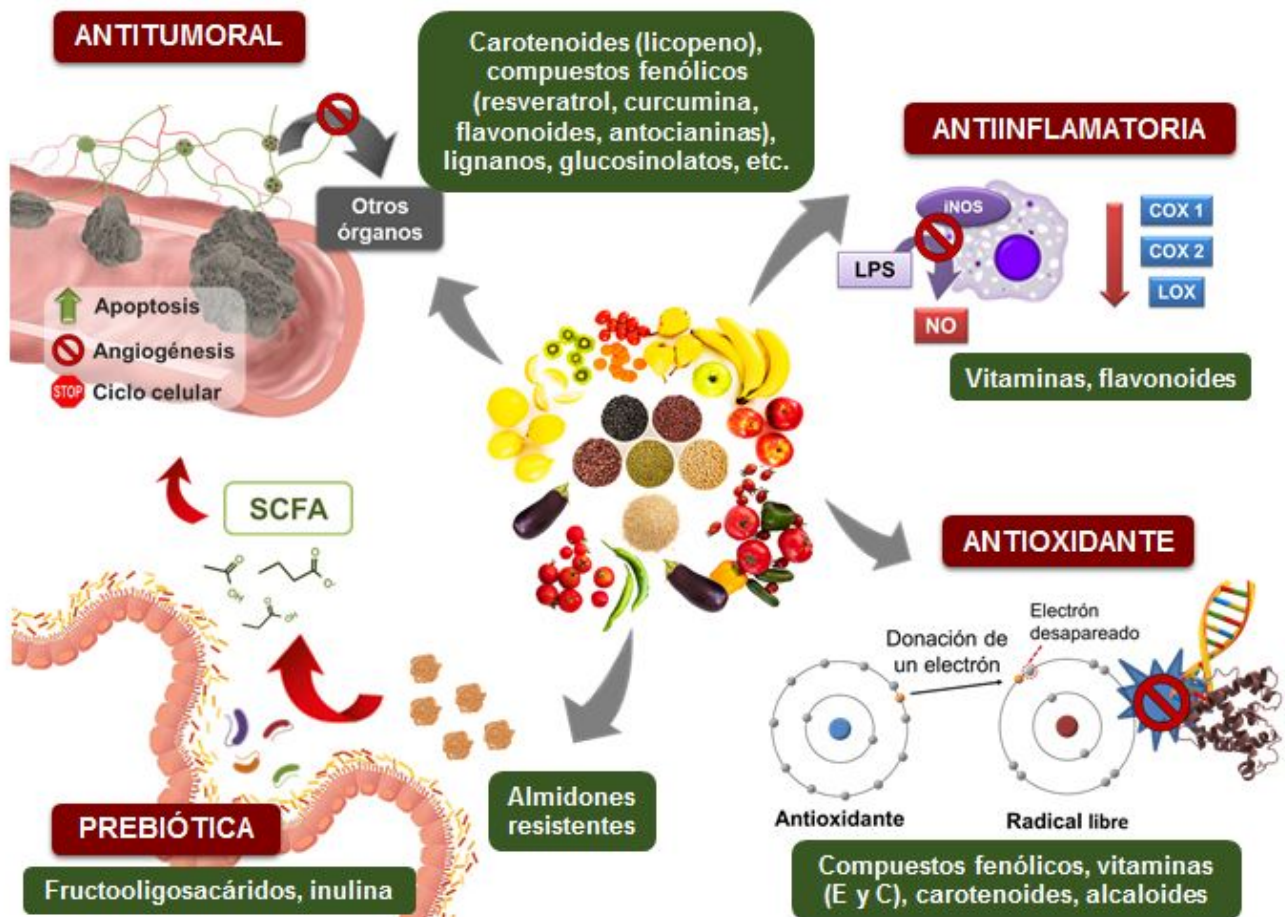


Figura 1. Alimentos funcionales y los principales efectos que ejercen sus compuestos bioactivos. Los alimentos funcionales tienen en su composición una gran variedad de sustancias con actividades biológicas como capacidad antitumoral, antiinflamatoria, antioxidante o prebiótica. Se han descrito numerosos compuestos con actividad antineoplásica, mediada por mecanismos de acción diferentes como la inhibición de la proliferación celular, la inducción de la apoptosis a través de mecanismos como la inhibición de proteínas oncogénicas y modificaciones epigenéticas, inhibición de la angiogénesis, etc. En cuanto a la capacidad antioxidante asociada a componentes fenólicos y vitaminas, entre otros, ejerce un efecto quimioprotector, disminuyendo el daño oxidativo producido por el exceso de radicales libres sobre los componentes celulares asociado al desarrollo de enfermedades como el cáncer. Otro de los efectos asociados a sustancias como vitaminas o flavonoides es la actividad antiinflamatoria, resultante de la inhibición de enzimas proinflamatorias (COX, LOX, iNOS) y la reducción de la producción de NO inducida por LPS, lo que favorece la prevención de enfermedades inflamatorias intestinales. También encontramos algunos compuestos con actividad prebiótica, como la inulina, capaces de regular la microbiota intestinal. Además, almidones resistentes, presentes en algunas leguminosas, sirven de sustrato de estas bacterias para la producción de SCFA, como el butirato, que ha demostrado actividad antitumoral.

Lactobacilos (que como veremos más adelante, protegen del CCR); los polifenoles (presentes principalmente en la piel, aunque también en la pulpa) su parte como mostró el estudio de Babbar y cols. (34) tienen como principal característica su gran capacidad antioxidante, lo que como hemos visto tiene un efecto sobre las EII y sobre el CCR propiamente dicho; en la misma dirección, otro de sus componentes la inulina, fue estudiada por Kolida y cols. (35) que objetivaron su actividad como prebiótico y como tal al regular la flora intestinal además de regular el sistema inmune tendrá un papel relevante en el CCR.

4.3. Quínoa

La *Chenopodium quinoa willd* (quínoa) es un alimento originario de los Andes y que cada vez es más consumida en el resto del mundo. Es un alimento rico en flavonoides, ácidos fenólicos y saponinas, sustancias que se utilizan como nutraceuticos como ya ha sido descrito anteriormente y que se ha visto que tienen una gran actividad antioxidante y antitumoral. Se han detectado hasta 17 péptidos bioactivos en este alimento, mediante la técnica DPPH, los cuales, tal y como demuestra Vilcacundo y cols. (36), poseen poder quimiopreventivo y una potente actividad *in vitro* inhibitoria de la viabilidad celular del CCR. La capacidad preventiva se basa en la actividad antioxidante determinada mediante la capacidad de absorción de RL (ORAC). Para los péptidos de la quínoa digeridos durante 60min la ORAC fue de 2.22 ± 0.07 μmol -equivalentes de Trolox/ mg proteína. Un resultado no significativamente diferente ($p < 0.05$) fue obtenido en las digeridas 120min, lo que demuestra su actividad antioxidante. Respecto a la actividad citotóxica se usaron 3 tipos de líneas tumorales (Caco-2, HT-29 y HCT-116) observándose la máxima actividad inhibitoria de la viabilidad celular en Caco-2 con un 82% de inhibición (36). Este estudio avala

pues la utilización de este alimento en la prevención y tratamiento del CCR.

5. Nutraceuticos

Muchos de los componentes con actividad específica contra el CCR de los alimentos funcionales, han sido aislados y utilizados como nutraceuticos, de los que podemos destacar los siguientes:

5.1. Curcuminoides

Estas sustancias son uno de los nutraceuticos más estudiados a día de hoy, la sustancia que se emplea es un polifenol que se obtiene de la raíz de la *Curcuma Longa* (cúrcuma). Muchos estudios han demostrado su efecto para la prevención y tratamiento del CCR, basándose su actuación sobre el CCR directamente y también sobre las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) que son bien conocidos FR del CCR (37). Actúan modulando múltiples proteínas: COX-2, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), pirimido-[1,2-a]-purin-10-(3H)-ona (M1G), receptor de factor de crecimiento insulínico (IGFR), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), prostaglandina E2 (PGE2)... las cuáles juegan un papel determinante en la carcinogénesis (37-39). Un ejemplo de esta modulación es el estudio realizado por Sharma y cols. (40) que mostró como una dosis diaria de 3,6g de cúrcuma reduce un 62% y un 57% de la producción de PGE2 en muestras de sangre tomadas 1 hora después en los días 1 y 29, respectivamente. También se ha demostrado que protege del CCR actuando sobre los focos de cripta aberrante (ACF) que son unas lesiones del colon que se forman antes de los pólipos y pueden provocar CCR, así Carroll y cols. (41) en su estudio obtuvieron una reducción del 40% del número de ACF, con una dosis de 2-4g/día de cúrcuma durante 30 días. Uno de

sus principales efectos reside en inducir la apoptosis de células malignas a través de su efecto potenciador de la molécula p53 (38). Con respecto a su acción sobre la EII (y con ello el CCR) el estudio realizado por Garg y cols. (42) mostró una significativa reducción de esta patología en pacientes que consumieron 2g/día de cúrcuma frente al grupo placebo (0,8±0,6 frente a 1,6±1,6). Además, ha demostrado tener un efecto quimiopreventivo, quimiosensibilizador y radiosensibilizador, lo que hace que se esté estudiando su uso combinado con la quimio y radioterapia, potenciando la eficacia de estas terapias (38,43). El principal problema de este compuesto es su baja biodisponibilidad, lo que se soluciona a través de la fabricación de análogos estructurales que presenten una mayor absorción y biodisponibilidad. Presentan una actividad sinérgica usándose de manera conjunta a otros nutraceuticos (37,39,43). También se ha visto que son unos compuestos totalmente seguros (38,43).

5.2. Prebióticos y probióticos

Un prebiótico es un componente alimentario el cual regula la composición de la microbiota digestiva pues estimula selectivamente el crecimiento y la actividad de una o varias bacterias intestinales (al ser metabolizadas por estas) las cuales tienen efectos beneficiosos sobre la salud del huésped (44). Unos de los más usados son los oligosacáridos no digeribles (NDOs), destacando los galactooligosacáridos (GOS), Fructooligosacáridos (FOS) y los Xilooligosacáridos (XOS) los cuales entre otras bacterias estimulan principalmente a *Bifidobacterium ssp.* y *Lactobacillus ssp.* (45,46). Los metabolitos que originan en estas bacterias son los SCFAs (destacando el propionato, el acetato y el butirato) que presentan efectos en la epigenética, salud, bioquímica y metabolismo de los colonocitos así como regulan también la respuesta inmune (47). Uno de los sistemas de actuación en estas células es a través de los

receptores de membrana asociados a la proteína G (GPRs), destacando GPR41(FFAR3), GPR43(FFAR2) y GPR109A (48). Todos estos se han visto que tienen un efecto protector contra el CCR, siendo anticarcinogénicos y actuando a nivel de la epigenética y de la respuesta inmune (44). Por ejemplo en su estudio Hu y cols. (49) demostraron que el butirato es capaz de inducir la apoptosis y prevenir la proliferación de células tumorales colónicas aumentando la expresión de p57 (aumentando su transcripción de ácido ribonucleico (ARN) mensajero a través de su acción como inhibidor de la histona desacetilasa y disminuyendo la degradación de este a través de reducir los niveles de microARN-92a). Otro ejemplo es mediante la regulación de la expresión de MUC-4 en donde juega un papel decisivo el receptor tirosín quinasa del factor de crecimiento epidérmico 2 (ErbB2) el cual tal y como se muestra en el estudio de Algamias-Dimantov y cols. (50) fomenta la proliferación y metástasis de este tumor, así los SCFAs a través de la disminución de la expresión de factor nuclear alfa de hepatocito (HNF- α), disminuye la expresión de MUC-4. El proyecto SYNCAN (51) estudia la acción de estos, de los prebióticos y de una simbiosis de ambos frente al CCR (será explicado en el siguiente apartado), demostrando su acción protectora. Por otra parte, los probióticos son microorganismos vivos que aportan beneficios a la salud cuando son administrados a dosis adecuadas (corrigiendo la disbiosis) (44). Dos de los más importantes son *Bifidobacterium ssp.* y *Lactobacillus ssp.* que tal y como se ha visto en el apartado anterior son beneficiosos para la salud. Los beneficios de estos son debido a diversos mecanismos que llevan a cabo: efecto de los metabolitos SCFAs, modificación de la actividad enzimática bacteriana (por ejemplo β -glucuronidasa y reductasas, que tienen actividad carcinogénica, por lo que estos probióticos

reducen su formación), inactivación de mutágenos (3-amino-1-metil-5H-pirido(4,3-β)indol (Trp-P-2) y N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG)), proteger frente a mutágenos de la dieta (como aminas heterocíclicas, 2-amino 1-metil-6-fenilimidazo-[4,5 b]-piridina (PhIP)) o formados por escasa protección antioxidante, incluso son capaces de regular la respuesta inmune y regular la carcinogénesis (44). Esta actividad anticarcinogénica fue respaldada por los

resultados obtenidos del estudio de Gamallat y cols. (52) que mostraron como son capaces de reducir moléculas proinflamatorias como NF-κB/p65 y COX-2, disminuir β-catenina y la expresión del gen de la proteína 2 de la leucemia/linfoma de células B (Bcl-2) y aumentar la expresión del gen de la proteína X asociada a Bcl-2 (BAX) y p53. Además se ha demostrado en otros estudios la capacidad de estas sustancias de potenciar la barrera epitelial intestinal y reducir la expresión de receptores tipo Toll

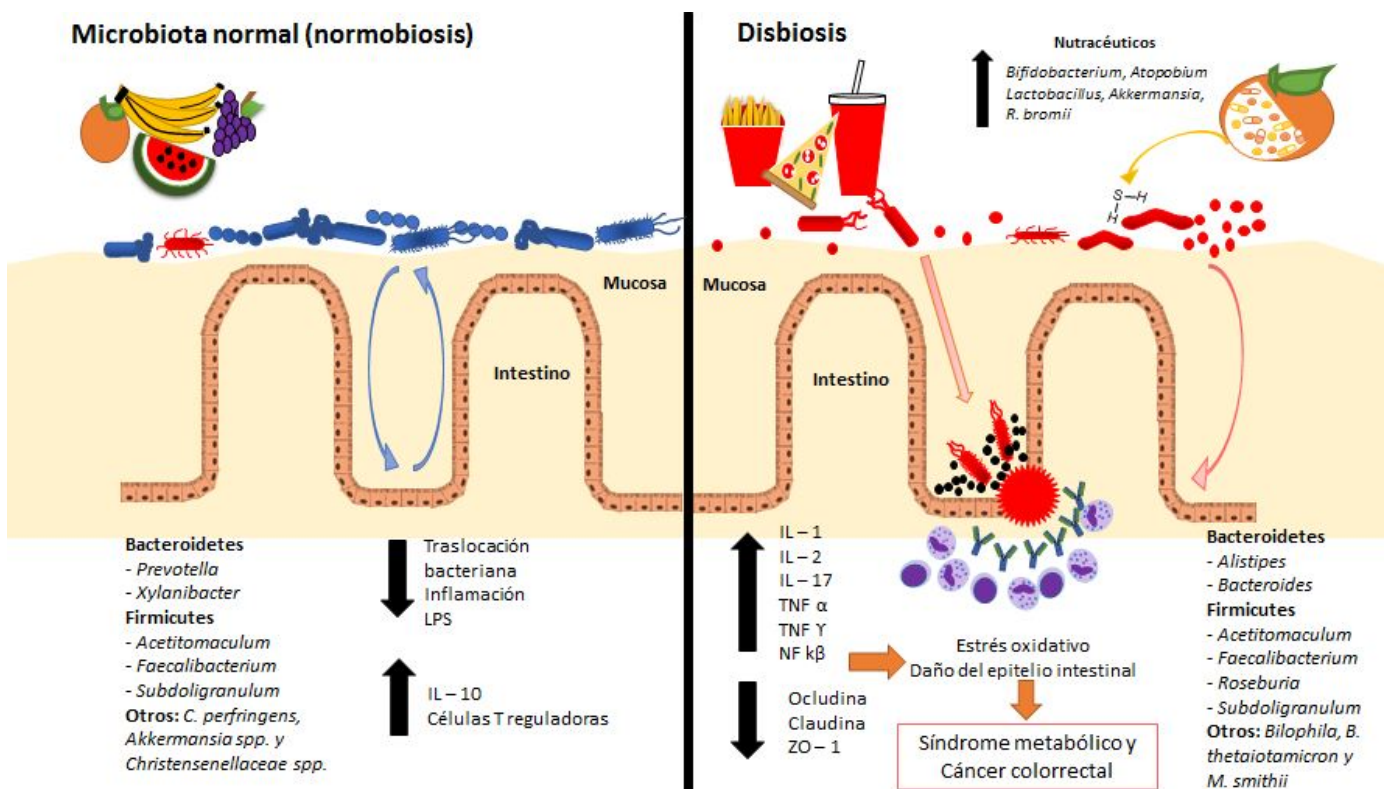


Figura 2. Esquema que representa la relación entre la alimentación y la microbiota. En personas sanas que consumen frutas y verduras se evidencia un incremento del filo Bacteroides sobre los Firmicutes destacándose los géneros Prevotella, Xylanibacter que ayudan a la digestión de los carbohidratos y fibra; mientras que las personas que consumen alimentos con alto contenido en proteína y grasas la relación Bacteroides/Firmicutes es inversa, los géneros Roseburia y Eubacterium disminuyen y existe un predominio de especies resistentes a ácidos biliares como Alistipes, Bilophila, Bacteroides, además en estas personas puede producirse una disbiosis bacteriana que se caracteriza por el predominio de patógenos productores de toxinas, compuestos potenciales carcinogénicos, gases y putrefacción conduciendo a un estado inflamatorio, daño intestinal y al desarrollo de enfermedades como síndrome metabólico y cáncer de colon. Sin embargo, mediante el empleo de nutraceuticos se puede revertir este estado y retornar a una normobiosis.

(TLR) (53), así como aumentar la actividad de las células presentadoras de antígenos y disminuyen la actividad de linfocitos CD4+ lo que previene de la inflamación procarcinogénica (54). Así al igual que los prebióticos tienen un papel importante tanto en prevención como en tratamiento del CCR. El proyecto SYNCAN (51) estudió inicialmente el efecto de prebióticos, probióticos y una simbiosis de ambos sobre células de CCR en ratones, demostrándose un efecto anticancerígeno de los prebióticos y el simbiótico, pero no de los probióticos, no obstante el efecto era mayor en la simbiosis lo que defiende el uso también de los probióticos. A la luz de estos resultados, se inició un estudio en personas voluntarias. Los resultados muestran que tanto el consumo de probióticos como prebióticos y de simbióticos aumentan el recuento de bifidobacterias y lactobacilos (frente a los que no tomaron en los que no variaron o incluso disminuyeron) y disminuyeron la mayoría de bacterias gramnegativas. Por ejemplo se vio que en pacientes con CCR el simbiótico originó un aumento de $\sim 0.5 \log$ cfu/g y $\sim 1 \log$ cfu/g de lactobacilos y bifidobacterias (respectivamente) frente a los que tomaron placebo. Estos datos son muy positivos y deben fomentar a aumentar el estudio de estas sustancias y su influencia en el CCR.

5.3. Minerales

Los minerales son sustancias imprescindibles para la vida ya que son un componente esencial de múltiples estructuras como los siendo necesarios para una gran cantidad de funciones biológicas. Estos normalmente se obtienen la dosis adecuada con una dieta equilibrada, no obstante se ha visto que su uso en ciertas dosis puede ser beneficioso para el tratamiento y prevención de ciertas patologías como el CCR, así vamos a ver algunos ejemplos de estos.

El Magnesio (Mg) es un nutriente necesario para nuestro organismo, para muchos procesos biológicos (metabolismo, presión sanguínea...), el cuál obtenemos principalmente a través de la ingesta de frutas y vegetales. Se ha observado que esta sustancia puede tener un papel relevante en la prevención y terapia del CCR (55). En relación a esto, Ko y cols. (56) realizaron un metaanálisis que demostró una reducción del riesgo relativo (RR) de cáncer de 0.801 (Intervalo de confianza (IC) 95%: 0.664-0.966) con un elevado consumo de Mg frente a uno reducido, lo que implica una reducción en la incidencia de un 19.9% (siendo en el caso concreto del CCR de RR= 0,775, IC 95%: 0,655-0,919). Esto fue apoyado por Wark y cols. (57) que publicó otro metaanálisis en el cuál se demostró un descenso del riesgo de CCR de un 12%. Así se ha observado que la acción del Mg en este aspecto se basa en su capacidad de regular el estrés oxidativo, la inflamación y la reparación del ADN (55). Existen varias teorías que podrían explicar este efecto del Mg en el CCR: 1) Contacto directo del Mg con mucosa colónica permitiendo un efecto mayor, 2) Es esta mucosa la que absorbe el Mg por una vía paracelular y otra transcelular a través de los receptores transitorios del canal de melastina (TRPM) 6 y 7, cuya expresión alterada (Thr1482lie) se ha relacionado con la iniciación y progresión de CCR especialmente en personas con alto consumo de calcio. Además de su acción directa sobre el CCR también tiene una gran influencia en la EII. La deficiencia de Mg en la mucosa puede aumentar la producción de NF- κ B, factor de necrosis tumoral α (TNF α), interferón γ (IFN γ), IL-6, sustancia P... lo que son determinantes para la EII. También modula la concentración de bifidobacterias del intestino (55).

El Selenio (Se) es un micronutriente esencial que obtenemos en nuestra dieta de múltiples alimentos (pescado, hígado, pollo,

verduras, nuez...) y que tiene un conocido efecto anti-oxidante en nuestro organismo, siendo analizado en múltiples estudios por su posible efecto protector en el CCR y en EII. El Se se junta con proteínas para formar Selenoproteínas (Gpx-1 y Gpx-2, son las principales) siendo así como actúan principalmente como anti-oxidantes en nuestro organismo. Entre los muchos estudios sobre Se y CCR, Saxena y cols. (58) realizaron un estudio sobre ratones con cáncer de colón inducido por inflamación crónica (CICC) obteniéndose una relación inversas con el consumo de Se, en los cuales se les indujo el CICC administrando dimetilhidracina (DMH) junto con sulfato de dextrano sódico (DSS) y se trataron con una dieta enriquecida con Gpx-1 y Gpx-2 obteniéndose una reducción de la carcinogénesis y de la inflamación debido a: disminución de citoquinas inflamatorias (IL-6, TNF α , IL-1 β), aumento de interleucina-10 (IL-10), un aumento de la actividad de p53 y una reducción de p65, protección del epitelio colónico disminuyendo su apoptosis junto con una diferenciación de las células caliciformes a través de la regulación positiva de la proteína atonal homóloga 1 (Math-1) y MUC-2, aumento de apoptosis de células tumorales a través de la activación de BAX y el aumento de la caspasa 9 escindida, etc (58). Todo esto muestra la actividad del Se en el CCR. Otros estudios como el realizado por Reid y cols. (59) mostraron una disminución del 25% de la incidencia de cáncer con una ingesta de 200mg/día de Se. Otro ejemplo es el estudio de Li y cols. (60) los cuáles demostraron que Se conduce a la apoptosis de células HCT-116 y SW-620 (células de CCR) actuando sobre BAX-8. Estos solo son algunos de todos los estudios realizados.

El Calcio (Ca) es uno de los más estudiados en prevención de CCR, achacándose su acción a una vía indirecta (forma ácidos biliares insolubles reduciendo la acción

proliferativa de los ácidos biliares secundarios) y a otra directa (acción intracelular, asociada a la vitamina D, regulando la activación de la calmodulina y de fosforilaciones que conducen a la apoptosis o diferenciación celular) (61). Un estudio que muestra el papel del Ca en el CCR es el realizado por Galas y cols. (61) que es un estudio de casos-controles de 1556 pacientes en el que se observó una relación inversamente proporcional entre el consumo de Ca y el riesgo de CCR (Odds Ratio (OR) = 0,93; IC del 95%: 0,89-0,98 por cada 100 mg de Ca / día de aumento), además a más dosis mayor protección ya que con un consumo mayor de 1000 mg/día se redujo el riesgo en un 46% (OR = 0.54, IC 95%: 0.35-0.83). Por último mostró que si además se aumentaba el consumo de fibra el riesgo disminuía más.

5.4. Vitaminas

Las vitaminas, componente imprescindible de la dieta, son necesarias para muchos mecanismos de nuestro organismo habiendo sido estudiadas por su posible efecto beneficioso sobre el CCR.

La Vitamina C (vitC) o ácido ascórbico (AA) es aportada en nuestra dieta principalmente a través de cítricos, kiwi, perejil, brócoli, fresa, etc. Ha demostrado incrementar la supervivencia y la calidad de vida en CCR. Así, estos pacientes excretan de un 8 a un 46% menos de AA en orina que una persona sana lo que demuestra un mayor consumo celular. Además, concentraciones de 1000–5000 mol/L son citotóxicas debido a la producción de H₂O₂ (ROS) para las células tumorales por la ausencia de catalasa (62) y por el demostrado aumento del transportador de glucosa (GLUT) para AA, que aumenta su acción. El AA actúa induciendo efectos prooxidantes e inhibiendo el metabolismo energético de las células cancerosas originando su apoptosis, pero aparte de lo descrito también lo hacen

con los siguientes mecanismos: la producción de ROS disminuye la expresión de las proteínas Sp (Sp3 y Sp4) las cuales regulan genes de proliferación tumoral (c-Met, Bcl-2, survivina, VEGF...), en las células HCT-8 inducen un aumento de la expresión de BAX, inducen apoptosis aumentando la entrada de Ca en el retículo endoplasmático; bloquea el ciclo de NAD y del ácido tricarboxílico impidiendo a estas células obtener energía (62). También se observó que en células de CCR con el gen BRAF/KRAS mutado presentan una mayor expresión de transportador GLUT, permitiendo una mayor acción de AA sobre ellos originando su apoptosis (62). En esta línea Sen y cols. (63) realizaron un estudio analizando el efecto del AA y la niacina (Vitamina B3) sobre células de CCR (HT-29 y HCT-15) observándose que ambas a dosis altas consiguieron producir la apoptosis de estas células mientras que a dosis bajas indujeron su proliferación. Así, por ejemplo: vitC de 5-25 mM obtuvo una proliferación de 160-170% en HT-29 y 107-116% en HCT-15, mientras que niacina a 25 mM un 13% de HT-29 y un 113% de HCT-15; mientras que a altas concentraciones vitC a 1.000 mM la muerte celular fue de 35% y 29% en HT-29 y HCT-15, respectivamente, mientras que niacina a 1.000 mM de 48 y 39% respectivamente. Las células no cancerosas siempre respondieron de manera proliferativa a todas las dosis (solo un 15% de muertes con 10.000 nM) (63). Estos datos muestran el potencial efecto terapéutico de estas dos vitaminas en el CCR sin originar daños sobre los tejidos sanos. Además se sabe que las células tumorales tienden a adquirir quimiorresistencia originando el 90% de los fallos en tratamiento (63) pero se ha visto que el AA ayuda a superar esta resistencia del CCR concretamente al cetuximab (62) inhibiendo en conjunto las vías RAF y MAPK e inhibiendo el crecimiento tumoral. La Vitamina B como hemos mostrado en el

apartado anterior, a altas dosis también parece actuar sobre el CCR (63). Por último, la Vitamina D (vitD, 25-hidroxicolecalciferol), es una vitamina de gran relevancia en medicina (principalmente relacionada con el Ca y su absorción) encontrándose principalmente en alimentos como: huevos, pescados, setas, leche, etc. Se ha relacionado en diversos estudios epidemiológicos los bajos niveles séricos de esta vitamina con un mayor riesgo de EII y CCR (64). Así Ananthakrishnan y cols. (65) demostraron que casi un tercio de los pacientes con EII tienen deficiencia de esta vitamina, estimándose que se reducía un 6% del riesgo de CCR por cada aumento de 1 ng/ml sérico de vitamina D. El estudio de Meeker y cols. (64) explica cómo esta vitD regula muchos vías de la inflamación y carcinogénesis, brindando protección contra EII y CCR en ratones Smad3-/- presentando un efecto quimio protector debido posiblemente a a disminución de a EII previa al CCR). También se demostró que reduce la incidencia de displasia (FR de CCR), así como una acción directa e indirecta sobre las células T, disminuyendo la proliferación de los subtipos CD4+ y CD8+, así como redujo la interleucina-2 (IL-2) y IFN γ , disminución con ello de linfocitos T helper 1 (Th1) y T helper 17 (Th17); también redujo la actividad proinflamatoria de las células presentadoras de antígenos, además se demostró que es imprescindible para mantener la integridad de la barrera intestinal y que protege frente a lesiones preneoplásicas de manera dosis-dependiente.

5.4. Quercetina

La quercetina (3,3',4',5,7-pentahidroxiflavona) es un flavonoide polifenólico y como tal tiene una importante actividad antioxidante, antiinflamatoria y anticancerígena (66). Se encuentra principalmente en nuestra dieta en manzanas, uvas, cebollas, miel, cerezas,

frambuesas, cítricos, etc. Su actividad antioxidante se basa en la inhibición de la producción de ROS, de ciclooxigenasas, lipooxigenasas, óxido nítrico sintasa inducible. Entre los muchos estudios realizados, Hashemzaei y cols. (66) investigaron el potencial anticancerígeno in vitro de la quercetina en 9 líneas celulares incluyendo células CT-26 (células de CCR, en las cuales nos centraremos) obteniéndose una inducción de la apoptosis en todas las líneas celulares, siendo especialmente significativa en CT-26. En experimentos in vivo (ratones CT-26) (50) también se redujo el volumen tumoral de forma significativa, lo que demuestra la eficacia tanto in vivo como in vitro. El efecto inhibitorio del crecimiento tumoral parece estar relacionado a la inhibición de proteínas de señalización de supervivencia celular tales como proteína quinasa C α (PKC- α), NF- κ B y la activación de señales de muerte proteína quinasa C δ (PKC- δ); además tiene actividad antiangiogénica reduciendo la VEGF; induce la apoptosis a través de la inhibición de p53 y Bcl-2 y el aumento de la expresión de BAX, Fas, proteína asociada a Fas con dominio de muerte (FADD), caspasa 8...; inhibe la producción de TNF- α , etc.... Además el estudio de Matsukawa y cols. (67) demostró que una dieta suplementada con quercetina reduce en un 2% la aparición de CCR.

6. Conclusiones

Los alimentos funcionales y los nutracéuticos presentan potenciales efectos beneficiosos en la prevención y terapia del CCR. Los numerosos estudios in vitro demuestran que además de su poder preventivo y terapéutico frente a esta patología, posee un efecto sinérgico con terapias actuales. Estas propiedades unidas a su relativamente fácil obtención, su origen natural y su bajo precio de producción, las hacen altamente atractivas para la población, que pueden incorporarlas a

través de una simple modificación de la dieta general. Nuevos y más amplios ensayos clínicos serán necesarios para conocer el efecto real y las dosis necesarias que permitan obtener los efectos deseados en el CCR.

7. Perspectivas futuras

Todavía es necesario un estudio más en profundidad de estos fármacos, siendo necesaria principalmente la realización de investigaciones in vivo en seres humanos ya que a día de hoy los estudios siguen siendo mayoritariamente in vitro e in vivo con ratones. No obstante se divisa un gran futuro, además el hecho de la cada vez mayor importancia en la salud pública del cáncer de colón obliga a buscar nuevas alternativas al tratamiento actual para intentar erradicar dicha patología. Además actualmente se está empezando a avanzar en este campo con la utilización de nutracéuticos encapsulados en nanopartículas que permiten dirigir estas sustancias a su lugar de acción en las células tumorales, permitiendo aumentar su eficacia y biodisponibilidad lo que hace aún más prometedor el uso de estos nuevos mecanismos de prevención y tratamiento antitumoral.

8. Bibliografía

1. NCI: Instituto Nacional del Cáncer, PDQ [Internet]. Bethesda: NCI; 1937 [actualizado 9 feb 2015; citado 26 mar 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol>
2. GLOBOCAN: Global Cancer Observatory (International Agency of Research on Cancer; World Health Organization) [Internet]. Lyon: GLOBOCAN; 1965 [citado 15 abr 2019]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
3. Labianca R, Beretta GD, Kildami B et al. Colon cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2010; 74(2): 106-133.

4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2014; 136(5): E359-E386.
5. Pan P, Yu J, Wang LS. Diet and Colon: what matters?. Wolters Kluwer Health, Inc. 2019; 35(2): 101-106.
6. WCRF& AICR. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: AICR; 2007.
7. Asano TK, McLeod RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin for the prevention of colorectal adenomas and cancer: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47(5): 665–673.
8. Birt DF, Phillips GJ. Diet, Genes, and Microbes: Complexities of Colon Cancer Prevention. *Toxicol Pathol*. 2014; 42(1): 182-188.
9. Aronson JK. Defining 'nutraceuticals': neither nutritius nor pharmaceutical. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83(1): 8-19.
10. Shahidi F. Nutraceuticals, Functional Foods and Dietary Supplements in Health and Disease. *J Food Drug Anal*. 2012; 20(1): 226-230.
11. Al Mijan M, Lim BO. Diets, functional foods, and nutraceuticals as alternative therapies for inflammatory bowel disease: Present status and future trends. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(25): 2673-2685.
12. Ferreira J, Luengo E. Capítulo 1: La dieta como concepto terapéutico. Conceptos de alimento funcional y de nutraceutico. Situación actual de los alimentos funcionales y nutraceuticos. Aspectos legales. En Luengo, E. (Ed.), *Alimentos funcionales y nutraceuticos*, Sociedad Española de Cardiología. España: Acción Médica; 2007.p.1-11.
13. Olaghero G, Genevois C, Irei V et al. Alimentos funcionales: Conceptos, Definiciones y Marco Legal Global. *Diaeta (B. Aires)*. 2007; 25(119): 31-39.
14. Biruete A, Juárez E, Sieiro E et al. Los nutraceuticos. Lo que es conveniente saber. *Rev Mex Pediatr*. 2009; 76 (3): 136-145.
15. Rojas S, Lopera JS, Uribe A et al. Consumo de nutraceuticos, una alternativa en la prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles. *Revista Biosalud*. 2015; 14(2): 91-103.
16. Teoh SL, Ngorsuraches S, Lai NM et al. Factors affecting consumers' decisions on the use of nutraceuticals: a systematic review. *Int J Food Sci Nutr*. 2019; 70 (4): 491-512.
17. Ronis MJJ, Pedersen KB, Watt J. Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018; 58: 583-601.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 1997 [citado 22 abr 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/home.htm>
19. Haefeli WE, Carls A. Drug interactions with phytotherapeutics in oncology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014; 10(3): 359-77.
20. Park EJ, Sang-Ngern M, Chang LC et al. Induction of cell cycle arrest and apoptosis with downregulation of Hsp90 client proteins and histone modification by 4β-hydroxywithanolide E isolated from *Physalis*

- peruviana. *Mol Nutr Food Res*. 2016; 60(6): 1482-1500.
21. Cámara CRS, Urrea CA, Schlegel V. Pinto Beans (*Phaseolus vulgaris* L.) as a Functional Food: Implications on Human Health. *Agriculture*. 2013; 3(1): 90-111.
22. Oomah BD, Corbé A, Balasubramanian P. Antioxidant and anti-inflammatory activities of bean (*Phaseolus vulgaris*L.) hulls. *J Agric Food Chem*. 2010; 58(14): 8225–8230.
23. Hangen L, Bennink MR. Consumption of black beans and navy beans (*Phaseolus vulgaris*) reduced azoxymethane-induced colon cancer in rats. *Nutr Cancer*. 2002; 44(1): 37–41.
24. Baxter BA, Opiel RC, Ryan EP. Navy Beans Impact the Stool Metabolome and Metabolic Pathways for Colon Health in Cancer Survivors. *Nutrients*. 2018; 11(1): E28.
25. González-Montoya M, Hernández-Ledesma B, Silván JM et al. Peptides derived from in vitro gastrointestinal digestion of germinated soybean proteins inhibit human colon cancer cells proliferation and inflammation. *Food Chem*. 2018; 242: 75-82.
26. Qian Z, Wu Z, Huang L et al. Mulberry fruit prevents LPS-induced NF- κ B/pERK/MAPK signals in macrophages and suppresses acute colitis and colorectal tumorigenesis in mice. *Sci Rep*. 2015; 5: 17348.
27. Li L, Wang L, Wu Z et al. Anthocyanin-rich fractions from red raspberries attenuate inflammation in both RAW264.7 macrophages and a mouse model of colitis. *Sci Rep*. 2014; 4: 6234.
28. Cirimi S, Ferlazzo N, Lombardo GE et al. Chemopreventive Agents and Inhibitors of Cancer Hallmarks: May Citrus Offer New Perspectives?. *Nutrients*. 2016; 8(11): E698.
29. Tanaka T, Kohno H, Murakami M et al. Suppression of azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats by mandarin juices rich in beta-cryptoxanthin and hesperidin. *Int J Cancer*. 2000; 88(1): 146–150.
30. Fan K, Kurihara N, Abe S et al. Chemopreventive effects of orange peel extract (OPE) I: Ope inhibits intestinal tumor growth in *Apc(min/+)* mice. *J Med Food*. 2007; 10(1): 11–17.
31. Anyasi TA, Jideani AIO, Mchau GRA. Functional Properties and Postharvest Utilization of Commercial and Noncommercial Banana Cultivars. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2013; 12(5): 509-522.
32. Okada H, Fukushi E, Yamamori A etc al. Novel fructopyranose oligosaccharides isolated from fermented beverage of plant extract. *Carbohydr Res*. 2010; 345(3): 414–418.
33. Do Espirito Santo AP, Cartolano NS, Silva TF et al. Fibers from fruit by-products enhance probiotic viability and fatty acid prole and increase CLA content in yoghurts. *Intl J Food Microbiol*. 2012; 154(3): 135–144.
34. Babbar N, Oberoi HS, Uppal DS et al. Total phenolic content and antioxidant capacity of extracts obtained from six important fruit residues. *Food Res Intl*. 2011; 44(1): 391–396.
35. Kolida S, Gibson GR. Prebiotic capacity of inulin-type fructans. *J Nutr*. 2007; 137(11): 2503–2506.

36. Vilcacundo R, Miralles B, Carrillo W et al. In vitro chemopreventive properties of peptides released from quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) protein under simulated gastrointestinal digestion. *Food Res Int.* 2018; 105: 403-411.
37. Pagano E, Romano B, Izzo AA et al. The clinical efficacy of curcumin-containing nutraceuticals: An overview of systematic reviews. *Pharmacol Res.* 2018; 134: 79-91.
38. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol.* 2017; 174(11): 1325-1348.
39. Kuppusamy P, Yusoff MM, Maniam GP et al. Nutraceuticals as potential therapeutic agents for colon cancer: a review. *Acta Pharm Sin B.* 2014; 4(3): 173-181.
40. Sharma RA, Euden SA, Platton SL et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res.* 2004;10(20): 6847-6854.
41. Carroll RE, Benya RV, Turgeon DK et al. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prev Res.* 2011; 4(3): 354-364.
42. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, en: J.P.T. Higgins, S. Green (Eds.), 2018 . The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en: <http://handbook.cochrane.org>
43. Doello K, Ortiz R, Alvarez PJ et al. Latest in Vitro and in Vivo Assay, Clinical Trials and Patents in Cancer Treatment using Curcumin: A Literature Review. *Nutr Cancer.* 2018; 70 (4): 569-578.
44. Rossi M, Mirbagheri SS, Keshavarzian A et al. Nutraceuticals in colorectal cancer: A mechanistic approach. *Eur J Pharmacol.* 2018; 833: 396-402.
45. Ladirat SE, Schoterman MH, Rahaoui H et al. Exploring the effects of galacto-oligosaccharides on the gut microbiota of healthy adults receiving amoxicillin treatment. *Br J Nutr.* 2014; 112(2): 536-546.
46. Vulevic J, Juric A, Walton GE et al. Influence of galacto-oligosaccharide mixture (B-GOS) on gut microbiota, immune parameters and metabonomics in elderly persons. *Br J Nutr.* 2015; 114(4): 586-595.
47. Van der Beek CM, Dejong CHC, Troost FJ et al. Role of short-chain fatty acids in colonic inflammation, carcinogenesis, and mucosal protection and healing. *Nutr Rev.* 2017; 75(4): 286-305.
48. Sivaprakasam S, Prasad PD, Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther.* 2016; 164: 144-151.
49. Hu S, Liu L, Chang EB et al. Butyrate inhibits pro-proliferative miR-92a by diminishing c-Myc-induced miR-17-92a cluster transcription in human colon cancer cells. *Mol Cancer.* 2015; 14: 180.
50. Algamas-Dimantov A, Yehuda-Shnaidman E, Peri I et al. Epigenetic control of HNF-4alpha in colon carcinoma cells affects MUC4 expression and malignancy. *Cell Oncol.* 2013; 36: 155-167.
51. Van Loo J, Clune Y, Bennett M et al. The SYNCAN project: goals, set-up, first results and settings of the human intervention study. *Br J Nutr.* 2005; 93(1): S91-S98.
52. Gamallat Y, Meyiah A, Kuugbee ED et al. *Lactobacillus rhamnosus* induced epithelial

- cell apoptosis, ameliorates inflammation and prevents colon cancer development in an animal model. *Biomed Pharmacother.* 2016; 83: 536–541.
53. Kuugbee ED, Shang X, Gamallat Y et al. Structural change in microbiota by a probiotic cocktail enhances the gut barrier and reduces cancer via TLR2 signaling in a rat model of colon cancer. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(10): 2908–2920.
54. Manuzak JA, Hensley-McBain T, Zevin AS et al. Enhancement of microbiota in healthy macaques results in beneficial modulation of mucosal and systemic immune function. *J Immunol.* 2016; 196(5): 2401–2409.
55. Trapani V, Wolf FI, Scaldaferrri F. Dietary magnesium: The magic mineral that protects from colon cancer?. *Magnes Res.* 2015; 28(3): 108-11.
56. Ko HJ, Youn CH, Kim HM et al. Dietary magnesium intake and risk of cancer: ameta-analysis of epidemiologic studies. *Nutr Cancer.* 2014; 66: 915-23.
57. Wark PA, Lau R, Norat T et al. Magnesium intake and colorectal tumor risk: a casecontrolstudy and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96: 622-31.
58. Saxena A, Fayad R, Truman S et al. Dietary selenium protects adiponectin knockout mice against chronic inflammation induced colon cancer. *Cancer Biol Ther.* 2017; 18(4): 257-267.
59. Reid ME, Duffield-Lillico AJ, Slate E et al. The nutritional prevention of cancer: 400 mg per day selenium treatment. *Nutr Cancer.* 2008; 60(2): 155-163.
60. Li Z, Meng J, Xu TJ et al. Sodium selenite induces apoptosis in colon cancer cells via Bax-dependent mitochondrial pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(16): 2166-2171.
61. Galas A, Augustyniak M, Sochacka-Tatara E. Does dietary calcium interact with dietary fiber against colorectal cancer? A case-control study in Central Europe. *Nutr J.* 2013; 12: 134.
62. El Halabi I, Bejjany R, Nasr R et al. Ascorbic Acid in Colon Cancer: From the Basic to the Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(9): E2752.
63. Sen U, Shenoy S, Bose B. Opposing effects of low versus high concentrations of water soluble vitamins/dietary ingredients Vitamin C and niacin on colon cancer stem cells (CSCs). *Cell Biol Int.* 2017; 41(10): 1127-1145.
64. Meeker S, Seamons A, Maggio-Price L et al. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(3): 933-948.
65. Ananthkrishnan AN, Cheng SC, Cai T et al. Association between reduced plasma 25-hydroxy vitamin D and increased risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(5): 821-827.
66. Hashemzaei M, Delarami Far A, Yari A et al. Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin in vitro and in vivo. *Oncol Rep.* 2017; 38(2): 819-828.
67. Matsukawa Y, Nishino H, Okuyama Y et al. Effects of quercetin and/or restraint stress on formation of aberrant crypt foci induced by azoxymethane in rat colons. *Oncology.* 1997; 54: 118-121.