

día, la mayor parte del sabor y el olor a vainilla que disfrutan nuestros sentidos proviene de la vainillina sintética (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído), un derivado del fenol que se extrae de la lignina, lo que ha acabado convirtiendo la esencia en un producto más de la industria papelera.

Aunque algunos afirman que es fácil distinguir el extracto natural de vainilla de la vainilla sintética, algunos estudios demuestran que eso sólo es posible en aquellos productos en los que la esencia está mezclada con leche, como en los helados, mientras que en la bollería horneada es prácticamente imposible discernir entre los dos sabores (Cook's illustrated, Mayo 2006).

Pero son otras las razones por las que la vainilla es la protagonista de estas líneas. La vainillina tiene propiedades antimicrobianas y se utiliza como conservante alimenticio. Es, además, un antioxidante natural e inhibe la peroxidación de los lípidos inducida por la fotosensibilización (2). Quizá uno de sus efectos más interesantes sea el de disminuir al mínimo la carcinogénesis en los modelos animales. De hecho, se ha descrito que la vainillina suprime la actividad de la metaloproteínasa de matriz 9 (MMP-9) y reduce el número de colonias metastásicas pulmonares en los ensayos con ratones (3). Un estudio relati-

vamente reciente (2) pone de manifiesto, a través de un análisis de expresión génica con micromatrices (*microarrays*) que cubren un total de 28.703 genes, que la vainillina es capaz de reprimir la expresión de algunos genes relacionados con el ciclo celular, tales como la ciclina A2 y la aurora cinasa B, importantes durante la progresión del cáncer. También es capaz de regular la proteína activadora 1 (AP-1), conocida por ser esencial en el desarrollo de un gran número de cánceres específicos (4). En este caso se cree que el efecto de la vainillina sobre AP-1 es indirecto y se debe a un bloqueo activo de la fosforilación de ciertas cinasas de la familia MAPK. El efecto parece depender sobre todo de las ERK, unas proteínas muy importantes en la trasducción de señales desde la membrana plasmática al núcleo celular, de las que se sabe que activan la transcripción de la AP-1. Estos mismos autores han propuesto que las propiedades antioxidantes de la vainillina podrían ser, así mismo, críticas para la inhibición de AP-1, ya que este factor de transcripción se produce en respuesta al estrés oxidativo.

Si a alguno de los lectores no le gusta el aroma o sabor a vainilla, esperamos que, al menos, este artículo haya hecho cambiar, aunque sea ligeramente, su percepción sobre los químicos que los producen.

Bibliografía citada:

- 1 Walton N.J., Mayer M.J., Narbad A. (2003). Vanillin. *Phytochemistry* 63: 505-515.
- 2 Cheng W.-Y., Hsiang C.-Y., Bau D.-T., Chen J.-C., Shen W.-S., Li C.-C., Lo H.-Y., Wu S.-L., Chiang S.-Y., Ho T.-Y. (2007). Microarray analysis of vanillin-regulated gene expression profile in human hepatocarcinoma cells. *Pharmacol Res* 56: 474-482.
- 3 Lirdprapamongkol K., Sakurai H., Kawasaki N., Choo M.K., Saitoh Y., Aozuka Y., Singhirunusorn P., Ruchirawat S., Svasti J., Saiki I. (2005). Vanillin suppresses *in vitro* invasion and *in vivo* metastasis of mouse breast cancer cells. *Eur J Pharm Sci* 25: 57-65.
- 4 Shaulian E., Karin M. (2002). AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nat Cell Biol* 4: E131-E136.

El té como factor quimiopreventivo

Esther Melgarejo Páez

Doctora en Biología. Departamento de Biología Molecular y Bioquímica. Universidad de Málaga. emelgarejo@uma.es.



El té es una de las bebidas más consumidas en el mundo y se prepara como infusión. Se obtiene mediante un procesamiento de las hojas de *Camellia sinensis* que incluye su deshidratación. El procesamiento de estas hojas puede dar diversas variedades de té, como el té blanco, el té verde y el té negro, según el

nivel de oxidación aplicado a las hojas o brotes de la planta. De todas las variedades de té que existen en el mercado, el más estudiado por sus múltiples efectos beneficiosos en la salud es el té verde, considerado un potente quimiopreventivo y quimioprotector. Además, se ha demostrado que el extracto de té verde estimula *in vitro* la apoptosis de varias líneas celulares tumorales, entre ellas las de próstata, linfoma, colon y pulmón.

Muchos de los efectos quimiopreventivos del té verde se deben a sus polifenoles, que representan más del 30% de su peso seco. El galato de epigaloca-

tequina (EGCG) es el principal polifenol del té verde. Tanto el té verde como sus componentes se han estudiado en modelos *in vitro* e *in vivo* de carcinogénesis. En el caso del EGCG, se ha demostrado que, además de su actividad quimiopreventiva, inhibe la invasión tumoral y la angiogénesis, que son pasos cruciales para el desarrollo y la metástasis de los tumores sólidos. La figura adjunta recoge la estructura química del EGCG y algunos de sus efectos biológicos descritos, que se desarrollan a continuación.

El EGCG es un compuesto antioxidante

Uno de los mecanismos más estudiados del EGCG es su actividad antioxidante. La aparición de un cáncer puede estar asociada a un daño oxidativo del ADN, de los lípidos o de las proteínas. Este daño oxidativo lo podrían causar distintos factores como la luz UV, los agentes carcinógenos y los radicales libres. El daño oxidativo en el ADN constituye una

29

importante fuente de mutaciones que modifica la expresión génica y su regulación. Los tumores pueden producir grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno (ERO), que están asociadas a la invasión y metástasis tumoral. Las ERO son importantes factores que permiten la inducción de los genes relacionados con la invasión. Entre otros efectos, el EGCG, reduce significativamente la concentración plasmática de los biomarcadores del daño oxidativo que afectan tanto a los lípidos como al ADN. Además, neutraliza los radicales libres en el cuerpo, como las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno antes de que causen daño oxidativo a otros componentes de la célula. Por otra parte, tiene gran afinidad por las bicapas lipídicas de la membrana celular y puede entrar fácilmente en el núcleo de las células tumorales, lo que previene la formación de radicales hidroxilo y se inhibe así la posible invasión tumoral provocada por las ERO. También podría prevenir del daño oxidativo celular al inhibir las lipooxigenasas, ciclooxigenasas y xantina oxidasas, enzimas capaces de provocar daño oxidativo en algunos tejidos por su actividad peroxidasa.

30

31

32

33

El EGCG es un compuesto antiangiogénico

34

El EGCG se podría utilizar contra el crecimiento tumoral en diferentes estados de desarrollo, ya que no solo inhibe la vascularización de tumores existentes, sino que es capaz de bloquear los acontecimientos bioquímicos que comienzan el proceso de la angiogénesis en estados muy tempranos, lo que evita la progresión hacia un fenotipo invasor.

35

El EGCG es un regulador de la apoptosis y del ciclo celular

36

Una de las características de la célula cancerosa consiste en su habilidad para eludir la muerte celular programada, o apoptosis, que está regulada por una compleja cascada de señales. A continuación, se enumeran algunos efectos del EGCG sobre el ciclo celular y la apoptosis de células tumorales: 1) La inhibición de la ruta de señalización del NF- κ B, al

37

impedir la degradación de I κ B 2) La inhibición de proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK) y el activador de proteína 1 (AP-1). 3) La inhibición de las rutas de bioseñalización mediadas por EGFR, al inhibir su activación por fosforilación. 4) La inhibición de la ruta del factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1) al disminuir su concentración en el suero. 5) La inhibición de la actividad del proteasoma. 6) La inducción de p21 y p27, inhibidores del complejo ciclina-Cdk (cinasas dependientes de ciclina), y la inhibición de la ciclina D1. 7) La activación de la proteína supresora de tumores p53.

Una característica del EGCG de gran interés para los investigadores es su capacidad de inducir la apoptosis específicamente en las células tumorales pero no en las células sanas.

El EGCG ejerce otros efectos beneficiosos en la salud humana

Además de intervenir en la inhibición de los procesos inflamatorios y neoplásicos, el EGCG presenta numerosos efectos beneficiosos para la salud. Algunos de estos efectos son: 1) Reduce la oxidación de la LDL, asociada a la aterosclerosis y a las enfermedades del corazón, así como a la absorción del colesterol. 2) Protege ante algunos tipos de radiación, por lo que previene las enfermedades de la piel y su envejecimiento debido a la radiación, minimizando también la posible aparición de cáncer por una larga exposición a la radiación. 3) Inhibe la proliferación de las células hepáticas responsables de la acumulación de colágeno en las enfermedades crónicas del hígado. 4) Presenta actividad antimicrobiana. La infección con el microorganismo *Helicobacter pylori* es un factor de riesgo para el desarrollo del carcinoma gástrico. El EGCG presenta actividad antibacteriana contra *Helicobacter pylori* en modelos animales e *in vitro*, especialmente cuando se usa con otros antibióticos. Además, el EGCG es capaz de inhibir fuertemente la replicación del VIH en las células de la sangre periférica en cultivo, y parece también tener actividad antivírica contra la infección con el virus de la gripe.

38

Lecturas recomendadas para saber más:

- Basu A, Lucas EA. Mechanisms and effects of green tea on cardiovascular health. *Nutr Rev* 65: 361-375, 2007.
- Melgarejo E, Medina MA, Sánchez-Jiménez F, Botana LM, Domínguez M, Escribano L, Orfao A, Urdiales JL. (-)-Epigallocatechin-3-gallate interferes with mast cell adhesiveness, migration and its potential to recruit monocytes. *Cell Mol Life Sci* 64: 2690-2701, 2007.
- Yang CS, Maliakal P, Meng X. Inhibition of carcinogenesis by tea. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 42: 25-54, 2002.

39

41

42