
Revisión bibliográfica: El consumo de arándanos y frutas ricas en compuestos fenólicos antioxidantes como fuente de sustancias activas en la prevención primaria del cáncer

Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud

Autor/a: Mahta Raji
Directora: Begoña Manuel Keenoy

junio 2016

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. HIPÓTESIS.....	4
3. OBJETIVOS.....	4
4. METODOLOGIA.....	5
5. RESULTADOS.....	5
6. DISCUSIÓN.....	26
7. CONCLUSIONES.....	26
8. BIBLIOGRAFIA.....	27

1. Introducción

En los últimos años, las investigaciones clínicas, moleculares y epidemiológicas han llevado a mejoras tanto en la prevención, la detección y el tratamiento, como en las terapias alternativas contra el cáncer. Sin embargo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte en el mundo (1). Durante el 2012 la cifra de las personas que fallecieron por esta enfermedad asciende a 8,2 millones y se estima un aumento significativo de los casos anuales para los próximos 20 años (2). Alrededor del 30% de estos fallecimientos tienen relación con factores de riesgo directamente ligados con la dieta o ciertas conductas, tales como: el exceso de peso u obesidad, las dietas malsanas con una ingesta reducida de verduras y frutas, falta de actividad física, consumo de tabaco y alcohol (2-3). Teniendo en cuenta la importancia de estos factores de riesgo, se observa que están directamente relacionados con cánceres del tracto digestivo como hígado, estómago, colon y recto; por ello es de gran importancia la identificación de productos naturales, preventivos o terapéuticos, para la disminución del riesgo, incidencia y manejo de la enfermedad (4).

Hoy en día, concebimos la idea del efecto protector del consumo de frutos ricos en compuestos bioactivos para la salud como beneficiosa y se han identificado componentes con un gran potencial en la prevención de determinados desórdenes (4-5). Por ello, la composición y capacidad antioxidante de los arándanos, justifican su papel en la reducción de la inflamación y del estrés oxidativo, procesos altamente vinculados no sólo al desarrollo del cáncer, sino también a las consecuencias de las terapias asociadas al mismo. De esta manera, tanto este fruto, como sus compuestos en formulaciones farmacológicas, se han ido incorporando en la dieta a través de diferentes suplementos dietéticos (6).

La composición bioquímica de los arándanos posee una amplia variedad de fenoles, en especial las antocianinas, responsables de su color oscuro, azuladas o rojizas y a las que se les asignan la capacidad antioxidante, ya que son buenos portadores de hidrógeno o electrones (7). Se trata del grupo más importante de pigmentos solubles en agua (8) y pertenecen a la familia de los flavonoides, metabolitos secundarios de los vegetales. Los arándanos contienen una gran variedad de compuestos fitoquímicos que podrían contri-

buir a estos efectos protectores, entre ellos flavonoides tales como antocianos, flavonoles y proantocianidinas. Desde el punto de vista celular las antocianinas son hidrofílicas y, por lo que son capaces de atravesar la membrana plasmática por medio de difusión pasiva (9). Se trata de compuestos dietéticos, con buen impacto funcional, tanto a nivel tisular como orgánico(10). Así, en diversos estudios *in vitro e in vivo* se han obtenido resultados que apoyan que los arándanos actúan como agentes quimiopreventivos para una amplia variedad de cánceres (11-15)

1.1. Justificación

La evidencias científicas indican de manera convincente que un consumo alto de arándanos en la dieta produce un riesgo más bajo del cáncer colorectal y sugiere un riesgo bajo de distintos tipos de cánceres como boca, faringe, laringe, esófago y estómago, por lo que el papel de los arándanos en la dieta, para la prevención del cáncer y las enfermedades vasculares, justifica una mayor investigación para determinar cómo la biodisponibilidad y la actividad de las antocianinas influyen en su actividad *in vivo*.

2. Hipótesis

Un consumo adecuado y suficiente de arándanos, como fuente de compuestos fenólicos antioxidantes en la población, tiene impacto beneficioso en la prevención primaria del cáncer.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Realizar una revisión bibliográfica, en las diferentes bases de datos científicas, sobre el consumo de arándanos y frutas ricas en compuestos fenólicos antioxidantes como fuente de sustancias activas en la prevención primaria del cáncer.

3.2. Objetivo específico

-Identificar las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de los arándanos, ayudando a la modulación de las vías de inicio y progresión del cáncer.

- Identificar el carácter quimiopreventivo de los extractos de polifenoles de los arándanos.
- Revisar terapias complementarias a base de arándanos en tratamientos quimioterapéuticos en el cáncer.
- Revisar evidencias científicas del efecto anticancerígeno de preparaciones de arándanos enriquecidos con polifenoles.
- Establecer consejos dietéticos sobre el consumo de arándanos en la dieta.

4. Metodología

La metodología de este trabajo consiste en una revisión bibliográfica actual, acerca de los arándanos y frutas ricas en compuestos fenólicos antioxidantes, como fuente de sustancias activas en la prevención primaria del cáncer.

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en las principales bases de datos científicas, como por ejemplo: Google Scholar, Scielo, Elsevier, Scirus, Science direct y Medline. Mediante el uso de palabras clave como: blueberry plant, *Vaccinium corymbosum* L ,antioxidants, protective agents, cancer y berry anthocyanins.

En Junio de 2016, esta búsqueda dio lugar a unos 311 resultados en la base de datos PubMed. Se han tenido en cuenta artículos originales de investigación y revisión y se puso especial énfasis en la literatura publicada sobre los pocos estudios clínicos disponibles en humanos.

5. Resultados

5.1. Características del arándano

El arándano es un arbusto de la familia de las Ericáceas, género *Vaccinium* que incluyen aproximadamente alrededor de 450 especies (17). Sus frutos comestibles son bayas de color oscuro, azuladas o rojizas brillantes, con una baja densidad energética y ricas en diversos compuestos fenólicos, antocianos, fibras, vitaminas y minerales. (18). Las especies de mayor importancia que se producen en España son los “arándanos altos del norte” (*V. corymbosum*), “arándanos altos del sur” (híbridos interespecíficos de *V. corymbosum* y *V. darrowi*), “arándanos bajos” (*V. angustifolium*) y “arándanos ojo de

conejo” (*V. virgatum*, ex *V. ashei*). Existe además el “arándano de altura media”, un híbrido entre *V. corymbosum* y *V. angustifolium*.



Figura 1: El cultivo de arándano .Fuente: Perú, I. Santa Cruz J. El arándano, un cultivo con perspectiva para el Perú. Revista Agro enfoque, 2013

5.2. El fruto

El fruto del arándano es una baya casi esférica, que según la especie y cultivo, puede variar en tamaño, de 0.7 a 1.5 centímetros de diámetro, y en color, desde azul claro hasta negro (Figura 2).



Figura 2: Fruto de arándano. Fuente: Perú, Santa Cruz J. El arándano, un cultivo con perspectiva para el Perú. Revista Agro enfoque, 2013

Tiene un sabor dulce y ligeramente ácido a la vez. Los frutos verdes tienen aproximadamente un 7% de azúcares y los maduros un 15%. Durante la maduración, se producen cambios en la pared celular que provocan un ablandamiento de los frutos. Esto mejora su sabor, pero los vuelve más vulnerables a los daños físicos y microbiológicos.

5.3. El valor nutricional

En la Tabla 1 se presenta la composición del arándano fruto (19,20). Estas bayas tienen pocas calorías y muy bajo contenido en grasas y sodio. Poseen un alto contenido en fibra dietética y son ricas en minerales como potasio, manganeso y magnesio. Además, son una fuente de antioxidantes naturales, tales como compuestos fenólicos, antocianinas y vitamina C (19).

Aportación por ración

Minerales

Vitaminas

Energía [Kcal]	41,68	Calcio [mg]	10,00	Vit. B1 Tiamina [mg]	0,02
Proteína [g]	0,63	Hierro [mg]	0,74	Vit. B2 Riboflavina [mg]	0,02
Hidratos carbono [g]	6,05	Yodo [mg]	1,00	Eq. niacina [mg]	0,09
Fibra [g]	4,90	Magnesio [mg]	2,40	Vit. B6 Piridoxina [mg]	0,06
Grasa total [g]	0,60	Zinc [mg]	0,13	Ac. Fólico [µg]	10,00
AGS [g]	1,00	Selenio [µg]	0,10	Vit. B12 Cianocobalamina [µg]	0,00
AGM [g]	1,00	Sodio [mg]	1,00	Vit. C Ac. ascórbico [mg]	22,00
AGP [g]	1,00	Potasio [mg]	78,00	Retinol [µg]	0,00
AGP /AGS	1,00	Fósforo [mg]	2,00	Carotenoides (Eq. β carotenos) [µg]	34,20
(AGP + AGM) / AGS	2,00			Vit. A Eq. Retinol [µg]	5,70
Colesterol [mg]	0,00			Vit. D [µg]	0,00
Alcohol [g]	0,00				
Agua [g]	87,80				

Tabla 1: Composición de 100 gr arándano comestible

Fuente de elaboración propia con datos tomados de: Minneapolis, David G. Cunningham, Constituyentes fitoquímicos del arándano americano, Ocean Spray Cranberries, Inc. Lakeville (EUA)

Ácidos grasos

Mirístico C14:0 [g]	0,00	Palmitoleico C16:1 [g]	0,00	Araquidónico C20:4 [g]	0,00
Palmitico C16:0 [g]	0,00	Oleico C18:1 [g]	0,00	Eicosapentaenoico C20:5 [g]	0,00
Esteárico C18:0 [g]	0,00	Linoleico C18:2 [g]	0,00	Docosapentaenoico C22:5 [g]	0,00
Omega 3 [g]	0,00	Linolénico C18:3 [g]	0,00	Docosaheptaenoico C22:7 [g]	0,00
Ac. Grasos cis	0,00	Omega 6 [g]	0,00	Docosaheptaenoico C22:7 [g]	0,00
AGP cis	0,00	Ac. Grasos trans	0,00	Omega 3/ Omega 6	0,00
		AGM trans	0,00	AGM cis	0,00
				AGP trans	0,00

Tabla 1: Composición de 100 gr arándano comestible

Fuente de elaboración propia con datos tomados de: Minneapolis, David G. Cunningham, Constituyentes fitoquímicos del arándano americano, Ocean Spray Cranberries, Inc. Lakeville (EUA)

Aminoácidos

Alanina [mg]	0,00	Glicina [mg]	0,00	Prolina [mg]	0,00
Arginina [mg]	0,00	Histidina [mg]	0,00	Serina [mg]	0,00
Ac. aspártico [mg]	0,00	Isoleucina [mg]	0,00	Tirosina [mg]	0,00
Ac. glutámico [mg]	0,00	Leucina [mg]	0,00	Treonina [mg]	0,00
Cistina [mg]	0,00	Lisina [mg]	0,00	Triptófano [mg]	0,00
Fenilalanina [mg]	0,00	Metionina [mg]	0,00	Valina [mg]	0,00
		Hidroxiprolina [mg]	0,00		

Tabla 1: Composición de 100 gr arándano comestible
Fuente de elaboración propia con datos tomados de: Minneapolis, David G. Cunningham,
Constituyentes fitoquímicos del arándano americano, Ocean Spray Cranberries, Inc. Lakeville
(EUA)

Hidratos de carbono

Hidratos de carbono simples		Ácidos orgánicos		Fitosteroles	
		Ac. disponibles [g]	orgánicos 1,37	Fitosteroles totales [mg]	
Glucosa [g]	2,47	Oxálico [g]	0,00	Beta-sitosterol [mg]	0,00
Fructosa [g]	3,35	Cítrico [g]	0,52	Campesterol [mg]	0,00
Galactosa [g]	0,00	Málico [g]	0,85	Estigmasterol [mg]	0,00
Sacarosa [g]	0,24	Ac. Tartárico [g]	0,00	Estigmasterol D7 [mg]	0,00
Lactosa [g]	0,00	Ac. Acético [g]	0,00	Brásica-esterol [mg]	0,00
Maltosa [g]	0,00	Ac. Láctico [g]	0,00	Avenaesterol D5 [mg]	0,00
Oligosacáridos [g]	0,00			Avenaesterol D7 [mg]	0,00
				Otros fitosteroles [mg]	0,00

Tabla 1: Composición de 100 gr arándano comestible
Fuente de elaboración propia con datos tomados de: Minneapolis, David G. Cunningham,
Constituyentes fitoquímicos del arándano americano, Ocean Spray Cranberries, Inc. Lakeville
(EUA)

5.4. Contenido en compuestos fenólicos, y antioxidantes

Los compuestos fenólicos están presentes en distintas frutas, vegetales y granos. Estudios epidemiológicos han sugerido que estos compuestos, entre los que se encuentran las antocianinas, podrían tener un efecto protector contra muchas enfermedades degenerativas al proporcionar al cuerpo una protección antioxidante (21).

Los compuestos fenólicos presentes en el arándano se engloban dentro de cuatro familias distintas, incluyendo fenoles simples, como el ácido clorogénico y diversos grupos de polifenoles, como antocianos, flavonoles y proantocianidinas. Mediante el empleo de técnicas de HPLC-DAD y HPLC-MS se ha podido determinar el perfil de cada una de estas familias de compuestos fenólicos. En la Figura 3 se muestran las estructuras de los compuestos más representativos de cada familia.

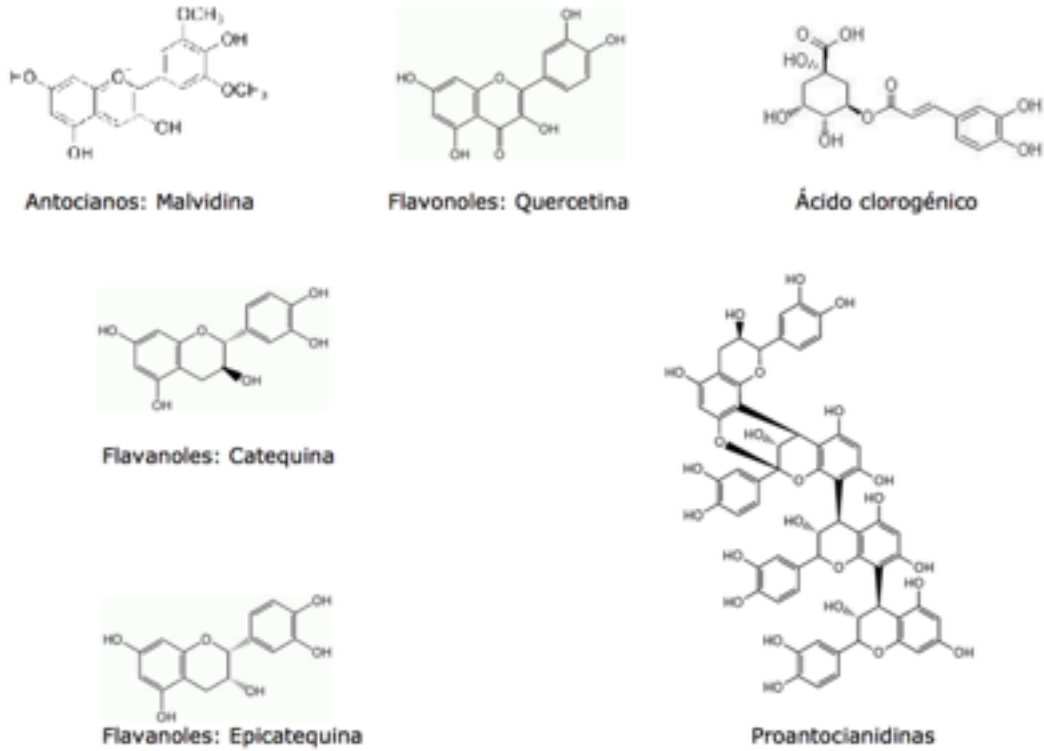


Figura 3: Estructura de las agliconas mayoritarias correspondientes a cada una de las familias de compuestos fenólicos presentes en los frutos de arándano. Fuente: España, Vázquez-Castilla S et al. Funcionalidad de distintas variedades de arándanos Grupo de Pared Celular y Componentes Bioactivos de Alimentos, Departamento de Biotecnología de Alimentos, Instituto de la Grasa, CSIC. 2011

El perfil de los flavonoides consiste en tres grupos de glicósidos de flavonoles, derivados de las agliconas quercetina, mirecetina y kaemferol, correspondiendo el mayor porcentaje a los glicósidos de quercetina (72% del total de flavonoides). En lo que a ácidos fenólicos se refiere, el único presente en cantidades significativas es el ácido clorogénico. Otros ácidos fenólicos, como el ferúlico, p-cumárico y pterostilbeno también han sido detectados en algunas de las variedades estudiadas, pero en cantidades que están por debajo de los límites de detección de los métodos analíticos. Las procianidinas presentes en el arándano son del tipo proantocianidinas (oligómeros de catequina) y consisten de dímeros, trímeros, tetrámeros y oligómeros (5-11 unidades) de catequina, siendo los oligómeros de más de 4 unidades los mayoritarios.

La determinación de fenoles por HPLC ha permitido no sólo identificar los distintos grupos de compuestos fenólicos presentes en arándano, sino también cuantificar cada

uno de ellos y expresar el contenido total de fenoles como sumatorio de las distintas familias que lo componen. En la Figura 4 se muestran los porcentajes relativos de los distintos grupos de compuestos fenólicos con respecto al contenido total.

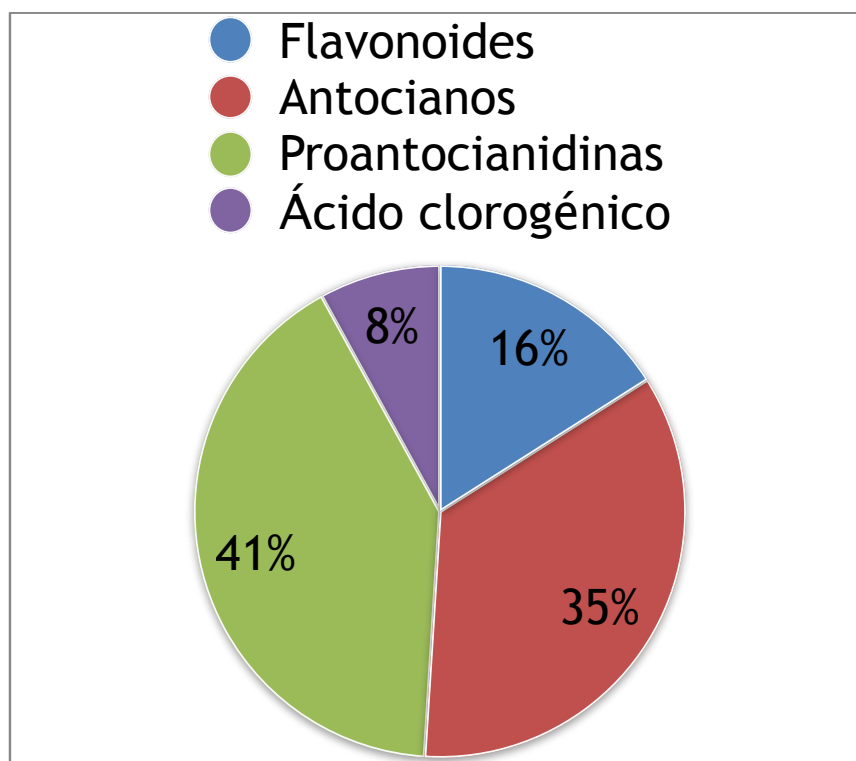


Figura 4 :Composición relativa de los distintos grupos de fenoles presentes en el arándano, Fuente de elaboración propia con datos tomados de Ehlenfeldt, M.K.; Prior, R.L. Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) and Phenolic and Anthocyanin Concentrations in Fruit and Leaf Tissues of Highbush Blueberry. J. Agric. Food Chem., 2001, 49(5), 2222-7.

El contenido de fenoles totales en los arándanos varían mucho entre las especies y los cultivos, pero todas ellas son fuentes ricas en compuestos fenólicos con un contenido promedio de 300 mg / 100g de peso fresco (23) y aproximadamente 2500 mg / 100g de peso seco. Este contenido es uno de los más altos entre las frutas y verduras (24).

5.5. Absorción y metabolismo de los polifenoles del arandano

La absorción y la biodisponibilidad de los polifenoles varía entre los distintos tipo de polifenoles y esto es un hecho importante dado que sus propiedades anticancerígenas dependen de su consumo y posterior biodisponibilidad (25,26).

La absorción y el metabolismo de las antocianinas en los animales y los humanos ha sido estudiado en un artículo de revisión (27). Se cree que las antocianinas se absorben

en el estómago y el intestino delgado rápidamente después de su consumo y se excretan en la bilis como glucósidos intactos y en sus formas metabolizadas poco después de su absorción (27,28). Se estima que las antocianinas pueden ser absorbidas y excretadas rápidamente; sin embargo, su absorción no es eficiente y varía dependiendo de sus estructuras químicas, otros componentes de alimentos presentes en el tracto gastrointestinal y la matriz alimentaria. (27,28). También, se cree que la microbiota presente en la parte inferior del tracto gastrointestinal, metaboliza más antocianinas que ácidos fenólicos. Por lo tanto, las bacterias presentes en el tracto gastrointestinal pueden tener un papel sustancial en la absorción y el metabolismo de las antocianinas y ácidos fenólicos (25,27). Se ha demostrado que los niveles en sangre de antocianinas en los seres humanos, después de su consumo, es significativamente menor de lo que se ha demostrado en los estudios *in vivo* para poder ejercer el efecto anticancerígeno (28). Esto sugiere que las propiedades contra el cáncer no dependen únicamente de las antocianinas, sino que también sus metabolitos hidrolizados aglicónicos ejercen su actividad anticancerosa en el lumen del intestino.

La composición fitoquímica y la capacidad antioxidante de arándanos apoyan su papel potencial en la reducción de la inflamación y el estrés oxidativo, así como otros procesos que pueden contribuir al desarrollo de cáncer.

5.6. Capacidad Antioxidante

Se denomina antioxidante a “cualquier sustancia que retarda, previene o elimina el daño oxidativo hacia una molécula” o bien, “a la capacidad que tienen determinados compuestos para neutralizar los radicales libres” (29). Diversos estudios han observado que los arándanos, comparados con otras frutas y vegetales, tienen una alta capacidad antioxidante (30) debido particularmente a sus altas concentraciones de antocianinas y compuestos fenólicos (31).

La actividad antioxidante de los distintos grupos de compuestos fenólicos presentes en el arándano es distinta, siendo el orden de mayor a menor el siguiente: flavonoles > antocianos > proantocianidinas > ácido clorogénico. Además, dentro de una misma familia también existen diferencias entre los glicósidos procedentes de la diferentes agliconas (32). Se han realizado numerosos estudios encaminados a encontrar relaciones entre ac-

tividad antioxidante del arándano y algunos de sus compuestos fenólicos mayoritarios, como proantocianidinas y antocianos (33-35) o flavonoides y antocianos (36,37). Sin embargo, las investigaciones más recientes han puesto de manifiesto que la actividad antioxidante correlaciona mejor con el contenido fenólico total que con los distintos grupos de fenoles (38,39). No obstante, los efectos beneficiosos derivados de la actividad antioxidante de los distintos fenoles del arándano sí que pueden ser distintos en función de la estructura química de cada compuesto y actualmente existen diversas investigaciones encaminadas a establecer correlaciones entre la estructura molecular y la actividad específica de distintos fenoles aislados de los frutos de arándano (39).

5.7. Antocianinas

Las antocianinas están presentes en los frutos de arándanos. Las antocianinas son los compuestos químicos responsables de conferir los colores rojo, azul y violeta (40-41) en hojas, flores y frutos, y son especialmente importantes en los arándanos (42).

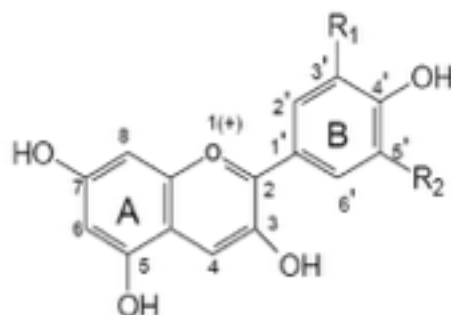
Se han identificado glicósidos procedentes de 4 agliconas distintas: malvidina, delphinidina, cianidina, petunidina, y peonidina, siendo los derivados de malvidina los mayoritarios (46% del total de antocianos).

Estos compuestos son colorantes naturales que han suscitado interés debido a su carácter no tóxico y porque al ser hidrosolubles, se pueden utilizar como colorantes en productos alimenticios. Además, debido a sus propiedades antioxidantes, se pueden encontrar numerosas publicaciones que les atribuyen propiedades beneficiosas para la salud, como la prevención de enfermedades, cardiovasculares, neuronales, cáncer y diabetes, entre otras (43-44).

5.7.1. Estructura química de las antocianinas

Estos compuestos pertenecen a la familia de los flavonoides. Son glucósidos de antocianidinas, es decir, que están constituidos por una molécula de antocianidina, que es la aglicona, a la que se le une un azúcar por medio de un enlace β -glucosídico. La estructura química básica de estas agliconas es el ion flavilio, también llamado 2-fenil-benzopirilio, que consta de dos grupos aromáticos: un benzopirilio (A) y un anillo fenólico (B); ambos unidos por una cadena de tres átomos de carbono (Aguilera Ortiz et al.,

2011). Variaciones estructurales del anillo B producen las seis antocianidinas conocidas (Figura 5).



Aglicona	Sustituyentes		$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)
	R1	R2	
Pelargonidina	H	H	494 (naranja)
Cianidina	OH	H	506 (naranja-rojo)
Delfinidina	OH	OH	508 (azul-rojo)
Peonidina	OCH3	H	506 (naranja-rojo)
Petunidina	OCH3	OH	508 (azul-rojo)
Malvinidina	OCH3	OCH3	510 (azul-rojo)

Figura 5: Estructura básica y sustituyentes de las antocianinas. Fuente: Rodríguez-Saona y Wrolstad, 2001

El color de las antocianinas depende del número y la orientación de los grupos hidroxilo y metoxilo de la molécula. Incrementos en la hidroxilación producen desplazamientos hacia tonalidades azules mientras que incrementos en las metoxilaciones producen coloraciones rojas.

En la naturaleza, las antocianinas siempre presentan sustituciones glicosídicas en las posiciones 3 y/o 5 con mono, di o trisacáridos que incrementan su solubilidad.

Las antocianinas se caracterizan por tener una deficiencia de electrones debido a su particular estructura química, que las hace muy reactivas frente a los radicales libres presentes en el cuerpo. Por consiguiente, pueden ser potentes antioxidantes naturales (45). Las propiedades atribuidas a las antocianinas para mejorar la salud están asociadas a esta capacidad de actuar como antioxidantes y secuestrar radicales libres en sistemas

biológicos (46). Pueden donar hidrógenos o electrones a los radicales libres o bien atraparlos y desplazarlos en su estructura aromática. Se ha demostrado que frutos ricos en antocianinas evidencian una alta actividad antioxidante contra el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y contra radicales peróxido, (ROO•), superóxido (O₂•), hidroxilo (-OH) y oxígeno singulete (1O₂) (39).

Pero el interés en los pigmentos de antocianina también se ha incrementado por su color, ya que se podrían utilizar como colorantes naturales (47). Las antocianinas son responsables del color atractivo de muchas frutas y verduras (48). Su intenso color rojopúrpura es una fuente atractiva de colorante de alimentos naturales para la industria alimentaria y textil, constituyendo una alternativa a los colorantes alimentarios sintéticos (49). El estudio y el uso de colorantes naturales ha adquirido relevancia en los últimos años debido a que organizaciones internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), han cuestionado el uso de colorantes sintéticos por estar vinculados con el desarrollo de enfermedades degenerativas como algunos tipos de cáncer (50).

6. Prevención primaria del cáncer:

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad y de morbilidad, por lo que se ha convertido en una prioridad en las políticas sanitarias. En el año 2006 el cáncer produjo más de 98.000 defunciones en España, 61.000 en hombres y 37.000 en mujeres. El cáncer ha sido la segunda causa de muerte en España en las últimas décadas, solamente superado por las enfermedades del aparato circulatorio (51).

La prevención primaria del cáncer permite la identificación y aislamiento de aquellos factores, que evitando o reduciendo la exposición a los mismos por parte de individuos y poblaciones, impidan que la enfermedad se desarrolle, o si lo hace, que ésta sea menos grave. Se estima que en torno a un 30% de las muertes por cáncer se asocian con la alimentación y nutrición (52,53).

La relación de la dieta con el origen de enfermedades llama cada día más la atención de la ciencia. Con el descubrimiento del Genoma Humano se ha visto facilitada la interpretación de la relación genes-dieta o genes-nutrientes como causa de distintos cánceres (54).

Los beneficios potenciales que ejerce la genómica en la prevención de las enfermedades a través de la dieta son enormes. Este acercamiento es considerado el futuro de las investigaciones en el campo de la nutrigenómica y ha dado un gran peso a los hábitos de vida en la prevención de las enfermedades en sentido general.

La genética seguirá teniendo, también en este campo, un peso muy importante a través de una nueva rama que se desarrolla de manera acelerada: La genómica nutricional.

En 1975 Armstrong analizó la relación entre la incidencia del cáncer y la dieta en 23 países para 27 tipos diferentes de tumores y las tasas de mortalidad para 14 de ellos, concluyendo que las variables dietéticas tuvieron una fuerte relación con el origen de varios tipos de cáncer, particularmente el de colon y el cáncer de mama. Dentro de los estudios posteriores cabe destacar los realizados por Doll y colaboradores, cuando estimaron que los factores dietéticos contribuyeron al 35% (con un intervalo de confianza del 10 al 70%) de muertes por cáncer en los Estados Unidos (55,56).

Diversos estudios han demostrado que el consumo de verduras y frutas ricas en compuestos fitoquímicos bioactivos, se asocia con una disminución en la incidencia de varios tipos de cáncer así como distintas enfermedades crónicas (57,58).

6.1. Estudios en cultivos celulares

Los resultados de los estudios *in vitro* sugieren que los efectos anticancerígenos de los arándanos actúan a través de varios mecanismos. Por ejemplo, la inflamación crónica está implicada en el desarrollo de distintos tipos de cáncer y se ha demostrado que los arándanos y sus constituyentes reducen la inflamación mediante la inhibición de la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) (68, 69) y Proteínas Quinasas Activadas por Mitógenos p38 (MAPK) en cascada (70).

El estrés oxidativo y el consecuente daño oxidativo del ADN, han demostrado estar involucrados en el inicio y el desarrollo de todos los tipos de cáncer (71) y se ha informado (72 a 74) que los arándanos pueden prevenir ésta en estudios de cultivos celulares *in vitro*. Además de la supresión de procesos inflamatorios y oxidativos, los arándanos han demostrado inhibir la proliferación de células cancerosas y provocar la apoptosis de éstas. (75-78). Estudios *in vitro* parecen demostrar que los arándanos pueden reducir el

potencial de metástasis y angiogénesis de las células cancerosas (79-81). No obstante, los resultados de cultivos celulares no pueden extrapolarse a las condiciones in vivo. Por lo tanto, para confirmar estos resultados se necesitan cultivo de células en estudios clínicos con animales.

6.2. Estudios en animales

6.2.1. Los arándanos y el daño en el ADN

Diversos estudios in vivo han demostrado la posibilidad de que los arándanos y sus componentes químicos pueden inhibir la carcinogénesis a través de diferentes mecanismos. En un estudio realizado en 2008, Aiyer et al. (73) examinó la capacidad de las bayas enteras de los arándanos, ya que son una fuente de la antocianinas EA. Se estudió la capacidad de las antocianinas EA para reducir el daño oxidativo del ADN endógeno, un factor importante implicado en la iniciación del cáncer. En el estudio, ratones hembras CD-1 fueron alimentados con una dieta control o dieta suplementada con 400 ppm de ácido eláxico o 5% w / w de bayas deshidratadas (arándanos, fresas, frambuesas y rojas). El grupo de la dieta de arándanos suplementado mostró una reducción moderada en aductos endógenos de ADN (25%), mientras que la dieta EA mostró una reducción significativa (48%), así como 3-8 veces más expresión sobre los genes implicados en la reparación del ADN. En otro estudio realizado en 2008, Stoner (63) investigó la posibilidad de que una dieta suplementada con bayas mixtas de arándanos y distintos tipos de frambuesas (en total una dieta de 2,5% suplementada) o EA (400 ppm), para reducir el E2 o 17 β -estradiol inducido por el daño oxidativo del ADN en ratas ACI hembra (un modelo de ratas que presentan la tumorigénesis mamaria inducida por E2. El grupo alimentado por el complemento de EA, redujo significativamente (79%) los niveles del daño oxidativo del ADN medido por el 8-oxo-7,8-dihydroguanina, mientras que el grupo alimentado con las bayas en forma de suplemento no mostró una reducción significativa. Estos resultados sugieren que tanto la EA y las antocianinas de los arándanos pueden ser eficaces en la prevención de la tumorigénesis mamaria inducida, así como la carcinogénesis en general gracias a su capacidad para reducir el daño oxidativo del ADN y aductos del ADN.

6.2.2. Los arándanos y el cáncer gastrointestinal:

Diversas evidencias científicas sugieren que los arándanos y sus componentes bioactivos pueden prevenir varios tipos de cáncer del tracto gastrointestinal.

Un estudio realizado por Stoner et al (63) informó sobre los efectos de múltiples bayas, incluyendo los arándanos, en la prevención de la N - nitrosometilbencilamina (BNM) inducida por la tumorigénesis esofágica en ratas. Ellos sugirieron que una dieta contenida con un 5% de arándanos, sería eficaz en la reducción de la incidencia y la multiplicidad de tumores de esófago. Sin embargo, un estudio de 2010 realizado por Wang et al. (62) sugiere que los elagitaninos de los arándanos pueden no ser los responsables de sus propiedades quimiopreventivas sino que pueden deberse a otros compuestos fitoquímicos que se encuentran en los arándanos o que se tratara de un efecto sinérgico de ambos. Sus resultados mostraron que los residuos de diversas bayas (frambuesas, fresas, negro y arándanos) con un contenido variable de elagitaninos fueron igual de eficaces en la reducción de la tumorigénesis esofágica inducida en ratas ABNM.

Un estudio realizado en 2007 por Boateng y asociados (90) examinó los efectos de los arándanos en azoximetano (AOM), en ratas Fisher 344. Una dieta contenida con un 5% de arándanos redujo significativamente la formación de focos de cripta aberrantes (ACF) inducida por el azoximetano. En un estudio similar llevado a cabo por Suh et al. (91), El pterostilbeno, un componente activo de los arándanos, disminuyó significativamente la formación de focos de cripta aberrantes (ACF) inducida por el azoximetano (27%), así como la formación de múltiples grupos de criptas aberrantes (29%) en ratas Fisher 344. Pterostilbene también redujo la proliferación y la expresión de células tumores en el colon y la expresión de óxido nítrico sintasa (iNOS). Debido a que el gen iNOS generalmente se sobreexpresa en los tumores a nivel de colon en los humanos y en ratas tratadas con AOM, los autores sugieren que la supresión de la formación de ACF por arándanos puede ser mediada a través de la inhibición de la proliferación de células de colon y la expresión de iNOS. En 2010, Paul et al. (83) investigó el potencial quimiopreventivo de pterostilbeno sobre la carcinogénesis de colon mediante la evaluación de su capacidad en reducir la formación de tumores de colon y mediante la evaluación de la acción mecánica de pterostilbeno durante la carcinogénesis de colon. Ellos

mostraron que el grupo tratado con pterostilbeno había reducido significativamente la multiplicidad del tumor de adenocarcinomas no invasivos en el colon. Además, se determinó que los mecanismos por los que el pterostilbeno puede ejercer sus efectos quimiopreventivos es a través de su capacidad para regular la vía Wnt/ β -catenina, así como mediante la reducción de las respuestas inflamatorias de células tumores de la mucosa. Un estudio realizado por Simmental y compañeros (93) investigó el efecto del polvo de arándanos en la prevención de ACF de colon inducida por AOM y los tumores intestinales en ratas. En general, los suplementos de arándano redujeron la incidencia de tumores gastrointestinales en los hombres pero no tuvo efectos significativos sobre la incidencia de tumores en las mujeres, lo que sugiere que puede haber habido una interacción entre la dieta y el género.

Se puede resumir que una dieta que contenida con 5% de arándanos en lugar de una dieta con un contenido del 10% de arándanos, así como pterostilbeno en lugar de elagitaninos de arándanos, puede ser más eficaz en la reducción del desarrollo del cáncer de esófago y colon. Los arándanos pueden reducir el desarrollo de ACF mediante diversas vías como la inhibición de la respuesta inflamatoria de la mucosa y células tumorales, incluyendo el gen de la iNOS inflamatoria, reducción de la proliferación de células del colon, así como a través de la regulación de la vía Wnt/ β -catenina.

6.2.3. Los arándanos y el cancer de mama

Los arándanos también se consideran como agente quimiopreventivo en tumores mamarios. Un estudio realizado por Aiyer et al (93) utilizó ratas ACI, que son conocidos por su susceptibilidad a los tumores mamarios inducidos por E2, y examinó la eficacia de las bayas en polvo de los arándanos (2,5% peso / frambuesas negras WT o arándanos) frente a ácido elágico (400 ppm) en la reducción de la incidencia de tumores mamarios en ratas tratadas con implantes que contienen 27 mg 17-estradiol durante 24 semanas. No hubo diferencias significativas en la incidencia de tumores entre los grupos, sin embargo los grupos tratados con arándanos mostraron una reducción del 40% en el volumen tumoral. Un estudio en el 2010 con un diseño similar realizado por Aiyer y asociados (94) demostró que la administración de suplementos de arándano, redujo signifi-

cativamente la expresión de las enzimas metabolizadoras E2, aunque en menor medida que el de frambuesas negras. Sin embargo, los suplementos de arándano cuando se administran a una dosis de 2,5% peso / peso reducen significativamente la incidencia, el volumen y el número de tumores. Estos datos sugieren que una de las formas en que los arándanos pueden inhibir la formación de los tumores de mama es a través de la modulación de las enzimas implicadas en el metabolismo de los estrógenos.

Adams et al. (95) estudiaron como un consumo diario de polvo de arándanos podría prevenir y reducir el crecimiento tumoral y la metástasis en los ratones. En la primera parte del estudio, se alimentó a los ratones con 5% peso/ peso de polvo de arándanos y ello pudo reducir el volumen del tumor un 75% y ratones alimentados con 10% peso / peso de polvo de arándanos pudo reducir el volumen del tumor un 60% en comparación con los ratones de control ($P \leq 0,05$). Además, la proliferación de las células tumorales (67-Ki) fue inferior en ambos grupos y la muerte celular fue mayor en los ratones alimentados con 10% en peso en polvo de arándano en comparación con el grupo control ($P \leq 0,05$). Cuando analizaron los tejidos tomados de los sitios del tumor, se encontraron alteraciones en la expresión de los genes implicados en la vía de señalización Wnt, trombospondina-2, interleuquina 13 (IL-13), y el interferón gamma, que son importantes en la regulación de la inflamación, el cáncer, y la metástasis ($P \leq 0,05$). En la segunda parte del estudio, mostraron la capacidad del polvo de arándanos con una dosis del 5% para inhibir las células MDA-MB-231-luc-D3H2LN en la metástasis en los ratones. Sus resultados mostraron una reducción del 70% en la metástasis hepática ($P = 0,04$) y una reducción del 25% en la metástasis de ganglios linfáticos ($P = 0,09$) en comparación con los ratones del grupo control.

En resumen, estos estudios han demostrado que las dosis de 2,5% en peso de arándanos en polvo es eficaz en la reducción de la incidencia de tumores, el volumen del tumor, y el número de tumores, mientras que el uso de arándanos en polvo de 5% en peso, es eficaz para reducir el volumen del tumor y el uso de arándanos en polvo de 10% en peso en presenta eficacia en la reducción de la proliferación de células tumores y el aumento de la muerte celular. Algunos de los mecanismos de acción sugeridos incluyen la reducción de la expresión de la fase 1 E2 de enzimas que metabolizan y alteran la expresión

de los genes implicados en la señalización de la vía de señalización Wnt, trombospondina-2, IL-13 y el interferón gamma.

6.3. Estudios en humanos

6.3.1. Los arándanos y el daño en el ADN

Hasta la fecha no hay estudios clínicos publicados que hayan evaluado el papel de los arándanos como un agente anticancerígeno en humanos. Sin embargo, dos estudios examinaron el potencial de una mezcla enriquecida con quercetina de jugo de arándanos y el jugo de manzana como preventivo contra la inducción del daño oxidativo al ADN. Un estudio piloto realizado por Wilms et al. (72) investigó la capacidad de una mezcla de jugo de arándanos y jugo de manzana, ambos enriquecidos en quercetina, para proteger contra el daño oxidativo al ADN inducido en seres humanos. Los sujetos consumieron la mezcla de jugo de arándanos y manzana durante cuatro semanas y sus linfocitos fueron tratados ex vivo con H₂O₂ y benzopireno en un periodo de 0, 2 a 4 semanas. Sus resultados mostraron una disminución no significativa en el daño oxidativo del ADN después de la exposición al H₂O₂ ex vivo en un 41% ($p = 0,07$) y una disminución no significativa en el nivel de aducción BPDE-ADN inducida ex vivo en un 11%. En un estudio posterior, de Wilms y asociados (96) estudiaron el impacto del consumo de jugo de arándanos durante 4 semanas y el efecto inducido por el daño en el ADN linfocítica ex vivo en los seres humanos. Los sujetos consumieron 1 litro de una mezcla de jugo de arándanos / manzana enriquecida en quercetina cada día (16 mg ácido ascórbico y 97 mg de quercetina) durante 4 semanas. La intervención demostró un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de la quercetina y el ácido ascórbico, así como capacidad antioxidante Trolox equivalente (TEAC). También vieron una reducción del 20% en daño oxidativo del ADN ex vivo inducido por H₂O₂ ($P < 0,01$). Por lo contrario, hubo un aumento del 28 % por benzopirenodiolepóxido (BPDE) aductos -ADN ($P < 0,01$) inducidos en ex vivo. En general, estos dos estudios demuestran el potencial de los arándanos para reducir el daño oxidativo del ADN en los seres humanos , que es conocido por estar involucrado en la iniciación y el desarrollo de cáncer.

6.4. Resumen de los estudios *in vivo* que investigan las propiedades anticancerígenas de los arándanos

Autor(es)/ año/ referencia	Carcinogeno y tipo de cáncer	Modelo de estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento	Resultados
Aiyer <i>et al.</i> , 2008 [34]	Daño del ADN endógeno	Ratas CD1	Ácido elágico a 400 ppm o 5 % de bayas deshidratada (arándano, frambuesas y fresas)	3 semanas	El grupo tratado con arándano tuvo una reducción no significativa (25 %) de aductos endógenos del ADN .
Aiyer <i>et al.</i> , 2008 [43]	E2 inducido por daño en el ADN	Ratas ACI	0,5% de cada baya (fresas, frambuesas, moras, arándanos y frambuesas rojas), 2,5% de arándano o Ácido elágico a 400 ppm	14 semanas	El grupo tratado con arándanos había reducido los niveles de P- 1 (77 %) , P- 2 (43 %) , y PL- 1 (68 %) del aducto de los subgrupos (P < 0,001) .
Stoner <i>et al.</i> , 2010 [12]	<i>N</i> -nitrosometilbenzilamina inducido en el cáncer de esófago	334 Ratones Fisher	0,5% de fresas, frambuesas, moras y arándanos	35 semanas	El grupo tratado con arándanos tuvo reducciones significativas en la incidencia de tumores (P < 0,05) y el número de tumores (P < 0,05) .
Wang <i>et al.</i> , 2010 [44]	<i>N</i> -nitrosometilbenzilamina inducido en el cáncer de esófago	334 Ratones Fisher	5% y 10% de frambuesas negras, arándanos y fresas o polvo de bayas enteras	32 semanas	Todos los grupos de tratamiento fueron igualmente eficaces en la reducción del número de tumores (P < 0,05) y el volumen del tumor (P < 0,05) en comparación con el grupo control.

Autor(es)/ año/ referencia	Carcinogeno y tipo de cáncer	Modelo de estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento	Resultados
Boateng <i>et al.</i> , 2007 [45]	azoximetano inducido en los focos de criptas aberrantes	334 Ratones Fisher	5 % fresas , 5 % arándanos , 5% ciruelas, o un 5% mango o 20 % del jugo de granada ,sandía, o arándano	13 semanas	grupo de arándano tenía focos de criptas aberrantes inferior en el colon proximal (P < 0,05) y los resultados fueron significativamente diferentes en comparación con los otros grupos de tratamiento (P <0,05) . El grupo tratado con arándanos tenía una reducción del 93 % en el número de focos de criptas aberrantes y los resultados fueron significativamente diferentes en comparación con los otros grupos de tratamiento (P <0,05) .
Suh <i>et al.</i> , 2007 [46]	azoximetano inducido en los focos de criptas aberrantes	334 Ratones Fisher	Pterostilbena a 400 ppm	8 semanas	El grupo tratado con pterostilbena tenía una reducción en la formación de focos de criptas aberrantes (Inhibición del 57%, p < 0,001) , múltiples grupos de criptas aberrantes (inhibición del 29 % , p < 0,01) , la proliferación de células del colon (P < 0,01) y la expresión de ácido nítrico sintasa.
Paul <i>et al.</i> , 2010 [47]	azoximetano inducido en los focos de criptas aberrantes	334 Ratones Fisher	Pterostilbena a 400 ppm	45 semanas	El grupo tratado con Pterostilbena tenía 67,8 % de incidencia en tumores en comparación con 87,5 % del grupo control y redujo el número de tumores en 40,2 % (P = 0,04) . El grupo tratado con Pterostilbena había reducido PCNA y disminución de la expresión de β -catenina y la ciclina D1 .

Autor(es)/ año/ referencia	Carcinogeno y tipo de cáncer	Modelo de estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento	Resultados
Simmen <i>et al.</i> , 2009 [48]	azoximetano inducido en los focos de criptas aberrantes	ratas sprague dawley	10% de polvo de arándano	33 semanas	El grupo tratado con arándanos había aumentado el número de focos de criptas aberrantes en el colon distal de ratas hembras (P < 0,05). el grupo tratado con arándanos pudo reducir el número total de focos de criptas aberrantes en el colon(P < 0,1) en la incidencia del tumor intestinal en los hombres.
Aiyer <i>et al.</i> , 2008 [49]	E2 inducido en el cáncer de mama	Ratas ACI	2.5% de polvo de frambuesas negras o arándano o Ácido elágico 400 ppm	26 semanas	El grupo tratado con arándanos no tuvo una reducción significativa (40%) en el volumen del tumor.
Aiyer <i>et al.</i> , 2010 [50]	E2 inducido en el cáncer de mama	Ratas ACI	1% or 2.5% polvo de bayas (arándano o frambuesas rojas) o Ácido elágico a 400 ppm	26 semanas	El grupo tratado con arándanos al 2,5 % había reducido la incidencia de tumores (P < 0,05) y multiplicidad (reducción del 38 % , p < 0,05) .El grupo tratado con arándanos al 2,5 % había reducido significativamente la expresión de enzimas que metalizan la Fase I E2

Autor(es)/ año/ referencia	Carcinogeno y tipo de cáncer	Modelo de estudio	Tratamiento	Duración del tratamiento	Resultados
Adams <i>et al.</i> , 2011 [51]	malondialdehído- MB-231 inducido por metastasis del tumor mamario	ratones BALB/c nu/ nu	5% o 10% de polvo liofilizado de arándano	8 semanas	El grupo tratado con 5 % de arándanos presentaba una reducción de 75 % en el volumen del tumor y el grupo tratado con 10% arándanos presentaba una reducción del 60 % el volumen del tumor ($P \leq 0,05$) . La proliferación de células tumorales fue menor en ambos grupos y la muerte celular fue mayor en el grupo tratado con 10% de arándanos ($P \leq 0,05$) .El guapo tratado con 5 % de arándanos redujo hasta 70 % la metástasis hepática ($P = 0,04$) y 25 % menos de metástasis en los ganglios linfáticos ($P = 0,09$) .
Gordillo <i>et al.</i> , 2009 [52]	células endoteliales neoplásicas	Ratones 129P/3	10, 20, y 1000 mg/ kg de arándanos o 5, 20, y 200 mg/kg de arándanos.20 mg/kg de arándanos en un estudio de supervivencia.	El volumen del tumor (7 días) Los análisis de sangre (7 días) Supervivencia (35 días)	El volumen del tumor se redujo ($P < 0,01$) en el grupo alimentado con 10 mg / kg de arándanos y las dosis adicionales no presentaron mejores resultados. los arándanos en todas las tres dosis redujeron ($P < 0,01$) el malondialdehído . Hubo un aumento dependiente de la dosis en la relación de GSH / GSSG hasta una dosis de 20 mg / kg de arándanos . La curva de supervivencia mostró un aumento en el tiempo de supervivencia de los ratones alimentados con 20 mg / kg de arándanos ($P < 0,02$) .

7. Discusión

7.1. Conclusiones

A pesar de que han habido importantes avances en la medicina, el cáncer sigue siendo un importante amenaza para la salud pública de España, así como el resto del mundo. La identificación de formas naturales y rentables para reducir el riesgo de cáncer es esencial en la reducción de la prevalencia global del cáncer. Los arándanos son una fruta de consumo común en España y contienen una amplia variedad de compuestos fenólicos bioactivos conocidos por sus propiedades antioxidantes y anticancerígenos. Estudios *in vitro*, y un número limitado de estudios *in vivo*, han proporcionado una amplia evidencia que apoya el potencial de los arándanos y sus componentes para ser utilizado como agentes quimiopreventivos, en la prevención de una amplia variedad de cánceres. Sólo unos pocos estudios en humanos han investigado los efectos de los arándanos en la prevención del daño oxidativo del ADN. De esta manera, se reconoce la necesidad de estudios que permitan establecer el grado en que el consumo de arándanos, mediante sus componentes bioactivos, actúe como alimento funcional, no solo para la reducción de varios tipos de cáncer sino también de los efectos tóxicos de sus terapias. Dentro de este marco, los arándanos y sus constituyentes han demostrado su eficacia, no solo en la inhibición de la carcinogénesis, sino también en la reducción de procesos vinculantes a la radioterapia, como la inflamación y el estrés oxidativo.

Tras realizar la revisión bibliográfica podríamos concluir que los arándanos pueden llegar a ser una alternativa para los enfermos de cáncer, ya que contienen ciertos compuestos como pterostilbeno (excelente remedio para el cáncer de colon y de hígado) y ácido elágico que en armonía con la antocianina y otros antioxidantes como la vitamina C y el cobre, puede considerado como preventivo contra el cáncer.

Por otra parte, los polifenoles presentes en los arándanos son transformados en el organismo en metabolitos que en muchos casos poco tienen que ver con el compuesto de partida, sobre todo en aquellos procesos de metabolismo bacteriano que se llevan a cabo en el colon. Esta transformación metabólica afecta a la mayoría de los polifenoles de los alimentos que no son absorbidos en el intestino delgado y que llegan al intestino grueso donde son degradados por la flora bacteriana del colon, y sus metabolitos son absorbidos a ese nivel. Es por tanto esencial estudiar la actividad biológica de estos metabolitos

que, como en el caso de los lignanos, son los constituyentes bioactivos que alcanzan concentraciones fisiológicamente relevantes en los tejidos en los que deben ejercer su acción con anticancerígena.

8. Bibliografía

- (1) IARC. Informe mundial sobre el cáncer año 2014
- (2) OMS. Cáncer. Nota descriptiva N°297. [citado febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- (3) Jonson SA, Arjmandi BH. Evidence for anti-cancer properties of blueberries: A mini-review. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013;13:1142-8.
- (4) Chong MF, Macdonald R, Lovegrove JA. Fruit polyphenols risk: A review of human intervention studie. *Br J Nutr.* 2010;3:28-39.
- (5) Tarozzi A, Morroni M, Merlicco A, Bolondi C, Teti G, Falconi M, et al. Neuroprotective effects of cyanidin 3-O-glucopyranoside on amyloid beta oligomer-induced toxicity. *Neurosci Lett.* 2010;473:72-6.
- (6) Seeram NP. Berry fruits for cancer prevention current status and future prospects. *J Agric Food Chem.* 2008;3:630-5.
- (7) Stoner GD, Wang LS, Zikri N, Chen T, Hecht SS, Huang C, et al. Cancer prevention with freeze-dried berries and berry components. *Semin Cancer Biol.* 2007;17:403-10.
- (8) Nawar WW. Lípidos. En: Fennema UR. *Química de los alimentos.* Zaragoza: Acribia; 1993. p.223-7.
- (9) Harborne JB. *Comparative biochemistry of the flavonoids.* New York: Academic Press, 1967.
- (10) Bornsek SM, Zibera L, Polak T, Vanzo A, Ulrih NP, Abram V, et al. Bilberry and blueberry anthocyanins act as powerful intracellular antioxidants in mammalian cells. *Food Chem.* 2012;134:1878-84.
- (11) Balansky R, Ganchev G, Ilcheva M, Kratchanova M, Denev P, Kratchanov C, et al. Inhibition of lung tumor development by berry extracts in mice exposed to cigarette smoke. *Int J Cancer.* 2012;131:1991-7.
- (12) Stoner GD, Wang LS, Seguin C, Rocha C, Stoner K, Chiu S, et al. Multiple berry types prevent N-nitrosomethylbenzylamine induced esophageal cancer in rats. *Pharm*

Res. 2010;27:1138-45.

(13) Duncan FJ, Martin JR, Wulff BC, Stoner GD, Tober KL, Oberyszyn TM, et al. Topical treatment with black raspberry extract reduces cutaneous UVB induced carcinogenesis and inflammation. *Cancer Prev Res.* 2009;2:665-72.

(14) Wang LS, Hecht SS, Carmella SG, Yu N, Larue B, Henry C, et al. Anthocyanins in black raspberries prevent esophageal tumors in rats. *Cancer Prev Res.* 2009;2:84-93.

(15) Casto BC, Kresty LA, Kraly CL, Pearl DK, Knobloch TJ, Schut HA, et al. Chemoprevention of oral cancer by black raspberries. *Anticancer Res.* 2002;22:4005-15.

(16) Harris GK, Gupta A, Nines RG, Kresty LA, Habib SG, Frankel WL, et al. Effects of lyophilized black raspberries on azoxymethane-induced colon cancer and 8-hydroxy-2' deoxyguanosine levels in the Fischer 344 rat. *Nutr Cancer.* 2001;40:125-33

(17) Luby J.J., Ballington J.R., Draper A.D., Pliska K., Austin M.E. Blueberries and cranberries (*Vaccinium*) In: Moore J.N., Ballington J.R., editors. *Genetic Resources of Temperate Fruit and Nut Crops.* ISHS; Wageningen, The Netherlands: 1999. pp. 391–456.

(18) Beattie, J.; Crozier, A.; Duthie, G.G. Potential health benefits of berries. *Curr. Nutr. Food Sci.* 2004, 1, 71–86.

(19) Nunes, MCN. *Color atlas of quality of fruits and vegetables*, 2nd ed. USA: Blackwell Publishing, 2008.

(20) Pritts M, Hancock JF. Blueberry growth and development. En: *Highbush Blueberry Production Guide.* New York: NRAES, 1992

(21) CACACE, J.E.; MAZZA G. (2003). Optimization of extraction of anthocyanins from black currants with aqueous ethanol, en: *Journal of Food Science* 68(1): 240-248.

(22) LÓPEZ-ALARCÓN, C.; DENICOLA, A. (2013). Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays, en: *Analytica Chimica*

(23) Sellappan, S.; Akoh, C.C.; Krewer, G. Phenolic compounds and [40] antioxidant capacity of Georgia-grown blueberries and blackberries. *J. Agric. Food Chem.*, 2002, 50(8), 2432-8.

(24) Prior, R.L.; Cao, G.; Martin, A.; Sofic, E.; McEwen, J.; O'Brien, C.; Lischner, N.; Ehlenfeldt, M.; Kalt, W.; Krewer, G.; Mainland, C.M. Antioxidant capacity as influen-

ced by total phenolic and [41] anthocyanin content, maturity, and variety of vaccinium species. *J. Agric. Food Chem.*, 1998, 46(7), 2686-2693.

(25) Manach, C.; Williamson, G.; Morand, C.; Scalbert, A.; Rémésy, C. [42] Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, 81(Suppl), 230S-242S. [43].

(26) Moze, S.; Polak, T.; Gasperlin, L.; Koron, D.; Vanzo, A.; Poklar [39] Ulrich, N.; Abram, V. Phenolics in Slovenian bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.) and blueberries (*Vaccinium corymbosum* L.). *J. Agric. Food Chem.*, 2011, 59(13), 6998-7004.

(27) Manach, C.; Scalbert, A.; Morand, C.; Rémésy, C.; Jiménez L. Polyphenols: Food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 79(5), 727-47. [44]

(28) Prior, R.L.; Wu, X. Anthocyanins: structural characteristics that result in unique metabolic patterns and biological activities. *Free Radic. Res.*, 2006, 40(10), 1014-28.

(29) Wang, L.S.; Stoner, G.D. Anthocyanins and their role in cancer [45] prevention. *Cancer Lett.*, 2008, 269(2), 281-90.

(30) KALT, W.; MCDONALD, J.E.; DONNER, H. (2000). Anthocyanins, phenolics, and antioxidant capacity of processed lowbush blueberry products, en: *Food Chemistry and Toxicology*, 65(3): 390-393.

(31) JIN, P.; WANG, S.Y.; WANG, C.Y.; ZHENG, Y. (2011). Effect of cultural system and storage temperature on antioxidant capacity and phenolic compounds in strawberries, en: *Food Chemistry*, 124: 262–270.

(32) Kahkonen, M.P.; Heinonen, I.M. Antioxidant activity of anthocyanins and their aglycones. *J. Agric. Food Chem.* 2003, 51, 628-633.

(33) Prior, R.I.; Lazarus, S.A.; Cao, G.; Muccitelli, H.; Hammerstone, J.F. Identification of procyanidins and anthocyanins in blueberries and cranberries (*Vaccinium* Spp.) using High Performance Liquid Chromatography / Mass Spectrometry. *J. Agric. Food. Chem.* 2001, 49, 1270-1276

(34) Connor, A.M.; Luby, J.J.; Tong, C.B.S.; Finn, C.E.; Hancock, J.F. Genotypic and environmental variation in antioxidant activity, total phenolic content, and anthocyanin content among blueberry cultivars. *J. Amer. Soc. Hort. Sci.* 2002, 127, 89-97.

- (35) Maatta-Rihinen, K.R.; Kahkonen, M.P.; Torronen, A.R.; Heinonen, I.M. Catechins and procyanidins in berries of *Vaccinium* Species and their antioxidant capacity. *J. Agric. Food Chem.* 2005, 53, 8485-8491
- (36) Sellappan, S.; Akoh, C.C.; Krewer, G. Phenolic compounds and antioxidant capacity of Georgia-grown blueberries and blackberries. *J. Agric. Food Chem.* 2002, 50, 2432-2438.
- (37) Cho, M.J.; Howard, L.R.; Prior, R.L.; Clark, J.R. Flavonoid glycosides and antioxidant capacity of various blackberry, blueberry and red grape genotypes determined by high-performance liquid chromatography/mass spectrometry. *J. Sci. Food Agric.* 2004, 84, 1771-1782.
- (38) Giovanelli, G.; Buratti, S. Comparison of polyphenolic composition and antioxidant activity of wild Italian blueberries and some cultivated varieties. *Food Chem.* 2009, 112, 903-908.
- (39) Szadjek, A.; Borowska, E.J. Bioactive compounds and health-promoting properties of berry fruits: a review. *Plant Foods Human Nutr.* 2008, 63, 147-156.
- (40) Neto, C.C. Cranberry and blueberry: Evidence for protective effects against cancer and vascular diseases. *Mol. Nutr. Food Res.* 2007, 51, 652-664.
- (41) Wang WD, Xu SY. (2007). Degradation kinetics of anthocyanins in blackberry juice and concentrate. *Journal of Food Engineering.* 82: 271-275.
- (42) Alt K, Lawand C, Ryan DAJ., McDonald JE, Donner H, Forney CF. (2003). Oxygen radical absorbing capacity, anthocyanin and phenolic content of highbush blueberries (*Vaccinium corymbosum* L) during ripening and storage. *Journal of the American Society for Horticultural Science*, 128: 917-923.
- (43) Kong JM, Chiam LS, Goh NK, Chia RF, Brouillard C. (2003). Analysis and biological activities of anthocyanins. *Phytochemistry*, 64: 923-933.
- (44) Castañeda Ovando A, Galán Vidal CA, Pacheco Hernández M de L, Rodríguez JA, Páez Hernández ME. (2009b). Evaluación del contenido de metales y su efecto en la estabilidad de antocianinas. *Journal of Food*, 7: 225– 232.
- (45) Moldovan B, David L, Chişbora C, Cimpoiu C. (2012). Degradation kinetics of anthocyanins from European cranberrybush (*Viburnum opulus* L.) fruit extracts. Effects of temperature, pH and storage solvent. *Molecules* 2012, 17: 11655-11666.

- (46) Bridgers EN, Chinn MS, Truong VD. (2010). Extraction of anthocyanins from industrial purple-fleshed sweetpotatoes and enzymatic hydrolysis of residues for fermentable sugars. *Industrial Crops and Products*, 32: 613–620.
- (47) TRAPPEY, A.; BAWADI, H.A.; BANSODE, R.R.; LOSSO, J.N. (2005). Anthocyanin profile of mayhaw (*Crategeus opaca*), en: *Food Chemistry*, 91(4): 665-671.
- (48) GARZÓN, G.A. (2008). Las antocianinas como colorantes naturales y compuestos bioactivos: revisión, en: *Acta biol. Colomb.* 13(3): 27-36.
- (49) ZOZIO, S. ; PALLET, D. ; DORNIER, M. (2011). Evaluation of anthocyanin stability during storage of a coloured drink made from extracts of the Andean blackberry (*Rubus glaucus* Benth.), açai (*Euterpe oleracea* Mart.) and black carrot (*Daucus carota* L.), en: *Fruits*, 66(3) : 1-12.
- (50) GAMARRA, F.M.; LEME, G.C.; TAMBOURGI, E.B.; BITTENCOURT, E. (2009). Extração de corantes de milho (*Zea mays* L.), en: *Ciênc. Tecnol. Aliment.* 29(1): 62-69.
- (51) Salas D., Peiró R.. Evidence on the prevention of cancer. *Rev. esp. sanid. penit.* [Internet]. 2013 Oct [citado 17 junio 2016] ; 15(2): 66-75. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202013000200005&lng=en.
- (52) Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Annals of Oncology* 2003; 14: 973-1005.
- (53) Martín-Moreno JM. El código europeo contra el cáncer. Tercera revisión (2003): Insistiendo y avanzando en la prevención del cáncer. *Rev esp salud pública* 2003; 77: 673-9.
- (54) Ordovás JM, Corella Dolores. Nutritional Genomics. *Annu. Rev. Genom. Human Genetic.* 2004;5:71-118.
- (55) Armstrong B. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int. J. Cancer.* 1975;15:617–31.
- (56) Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J. Natl. Cancer Inst.* 1981, 66:1191–308.4.

- (57) Liu, R.H. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *The Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, 78(Suppl), 517S-20S.
- (58) Kris-Etherton, P.M.; Hecker, K.D.; Bonanome, A.; Coval, S.M.; Binkoski, A.E.; Hilpert, K.F.; Griel, A.E.; Etherton, T.D. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am. J. Med.*, 2002, 113(9B), 71S-88S.
- (59) Milner, J.A., Functional foods: the US perspective. *Am J Clin Nutr*, 2000, (71): 1654S-9S; discussion 1674S-5S.
- (60) Seeram, N.P., Berry fruits for cancer prevention: current status and future prospects. *J. Agric. Food Chem.*, 2008, 56(3), 630-5.
- (61) Casto, B.C.; Kresty, L.A.; Kraly, C.L.; Pearl, D.K.; Knobloch, T.J.; Schut, H.A.; Stoner, G.D.; Mallery, S.R.; Weghorst, C.M. Chemoprevention of oral cancer by black raspberries. *Anticancer Res.*, 2002, 22(6C), 4005-15.
- (62) Wang, L.S.; Hecht, S.S.; Carmella, S.G.; Yu, N.; Larue, B.; Henry, C.; McIntyre, C.; Rocha, C.; Lechner, J.F.; Stoner, G.D. Anthocyanins in black raspberries prevent esophageal tumors in rats. *Cancer Prev. Res.*, 2009, 2(1), 84-93.
- (63) Stoner, G.D.; Wang, L.S.; Seguin, C.; Rocha, C.; Stoner, K.; Chiu, S.; Kinghorn, A.D. Multiple Berry Types Prevent N- nitrosomethylbenzylamine-Induced Esophageal Cancer in Rats. *Pharm. Res.*, 2010, 27(6), 1138-45.
- (64) Harris, G.K.; Gupta, A.; Nines, R.G.; Kresty, L.A.; Habib, S.G.; Frankel, W.L.; La-Perle, K.; Gallaher, D.D.; Schwartz, S.J.; Stoner, G.D. Effects of lyophilized black raspberries on azoxymethane- [32] induced colon cancer and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in the Fischer 344 rat. *Nutr. Cancer*, 2001, 40(2), 125-33.
- (65) Balansky, R.; Ganchev, G.; Iltcheva, M.; Kratchanova, M.; Denev, P.; Kratchanov, C.; Polasa, K.; D'Agostini, F.; Steele, V.E.; De Flora, S. Inhibition of lung tumor development by berry extracts in mice exposed to cigarette smoke. *Int. J. Cancer*, 2012, 131(9), 1991-7.

- (66) Duncan, F.J.; Martin, J.R.; Wulff, B.C.; Stoner, G.D.; Tober, K.L.; Oberyszyn, T.M.; Kusewitt, D.F.; Van Buskirk, A.M. Topical treatment with black raspberry extract reduces cutaneous UVB-induced carcinogenesis and inflammation. *Cancer Prev. Res.*, 2009, 2(7), 665-72.
- (67) Gupta, S.C.; Kim, J.H.; Prasad, S.; Aggarwal, B.B. Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals. *Cancer Metastasis Rev.*, 2010, 29(3), 405-34.
- (68) Boivin, D.; Blanchette, M.; Barrette, S.; Moghrabi, A.; Béliveau, R. Inhibition of cancer cell proliferation and suppression of TNF-induced Activation of NF Bby edible berry juice. *Anticancer Res.* 2007, 27(2), 937-48.
- (69) Xie, C.; Kang, J.; Ferguson, M.E.; Nagarajan, S.; Badger, T.M.; Wu, X. Blueberries reduce pro-inflammatory cytokine TNF-and IL-6 production in mouse macrophages by inhibiting NFB activation and the MAPK pathway. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2011, 55(10), 1587-91.
- (70) Paul, S.; Rimando, A.M.; Lee, H.J.; Ji, Y.; Reddy, B.S.; Suh, N. Anti-inflammatory action of pterostilbene is mediated through the p38 MAPK pathway in colon cancer cells. *Cancer Prev. Res.*, 2009, 2(7). 650-7.
- (71) Reuter, S.; Gupta, S.C.; Chaturvedi, M.M.; Aggarwal, B.B. Oxidative Stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic. Biol. Med.*, 2010, 49(11), 1603-16.
- (72) Wilms, L.C.; Hollman, P.C.; Boots, A.W.; Kleinjans, J.C. Protection by quercetin and quercetin-rich fruit juice against induction of oxidative DNA damage and formation of BPDE- DNA adducts in human lymphocytes. *Mutat. Res.*, 2005, 582(1-2), 155-62.
- (73) Aiyer, H.S.; Vadhanam, M.V.; Stoyanova, R.; Caprio, G.D.; Clapper, M.L.; Gupta, R.C. Dietary berries and ellagic acid prevent oxidative DNA damage and modulate expression of DNA repair genes. *Int. J. Mol. Sci.*, 2008, 9(3), 327-41.
- (74) Senevirathne, M.; Kim, S.H.; Jeon YJ. Protective effect of enzymatic hydrolysates from highbush blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) against hydrogen peroxide-indu-

ced oxidative damage in Chinese hamster lung fibroblast cell line. *Nutr. Res. Pract.*, 2010, 4(3), 183-90.

(75) Seeram, N.P.; Adams, L.S.; Zhang, Y.; Lee, R.; Sand, D.; Scheuller, H.S.; Heber, D. Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells *in vitro*. *J. Agric. Food Chem.*, 2006, 54(25), 9329-9339.

(76) Srivastava, A.; Akoh, C.C.; Fischer, J.; Krewer, G. Effect of anthocyanin fractions from selected cultivars of georgia-grown blueberries on apoptosis and phase II enzymes. *J. Agric. Food Chem.*, 2007, 55(8), 3180-3185.

(77) Yi, W.; Fischer, J.; Krewer, G.; Akoh, C.C. Phenolic compounds from blueberries can inhibit colon cancer cell proliferation and induce apoptosis. *J. Agric. Food Chem.*, 2005, 53(18), 7320-7329.

(78) Pan, M.H.; Chang, Y.H.; Badmaev, V.; Nagabhushanam, K.; Ho, C.T. Pterostilbene induces apoptosis and cell cycle arrest in human gastric carcinoma cells. *J. Agric. Food Chem.*, 2007, 55(19), 7777-7785.

(79) Adams, L.S.; Phung, S.; Yee, N.; Seeram, N.P.; Li, L.; Chen, S. Blueberry phytochemicals inhibit growth and metastatic potential of MDA-MB-231 breast cancer cells through modulation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Cancer Res.*, 2010, 70(9), 3594-3605.

(80) Roy, S.; Khanna, S.; Alessio, H.M.; Vider, J.; Bagchi, D.; Bagchi, M.; Sen, C.K. Anti-angiogenic property of edible berries. *Free Radic. Res.*, 2002, 36(9), 1023-1031.

(81) Atalay, M.; Gordillo, G.; Roy, S.; Rovin, B.; Bagchi, D.; Bagchi, M.; Sen, C.K. Anti-angiogenic property of edible berry in a model of hemangioma. *FEBS Lett.*, 2003, 544(1-3), 252-257.

(82) Senevirathne, M.; Kim, S.H.; Jeon YJ. Protective effect of enzymatic hydrolysates from highbush blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in Chinese hamster lung fibroblast cell line. *Nutr. Res. Pract.*, 2010, 4(3), 183-90.

- (83) Paul, S.; DeCastro, A.J.; Lee, H.J.; Smolarek, A.K.; So, J.Y.; Simi, B.; Wang, C.X.; Zhou, R.; Rimando, A.M.; Suh, N. Dietary intake of pterostilbene, a constituent of blueberries, inhibits the β -catenin/p65 downstream signaling pathway and colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*, 2010, 31(7), 1272-1278
- (84) Seeram, N.P.; Adams, L.S.; Zhang, Y.; Lee, R.; Sand, D.; Scheuller, H.S.; Heber, D. Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells in vitro. *J. Agric. Food Chem.*, 2006, 54(25), 9329-9339.
- (85) Srivastava, A.; Akoh, C.C.; Fischer, J.; Krewer, G. Effect of anthocyanin fractions from selected cultivars of georgia-grown blueberries on apoptosis and phase II enzymes. *J. Agric. Food Chem.*, 2007, 55(8), 3180-3185.
- (86) Yi, W.; Fischer, J.; Krewer, G.; Akoh, C.C. Phenolic compounds from blueberries can inhibit colon cancer cell proliferation and induce apoptosis. *J. Agric. Food Chem.*, 2005, 53(18), 7320-7329. Pan, M.H.; Chang, Y.H.; Badmaev, V.; Nagabhushanam, K.; Ho, C.T. Pterostilbene induces apoptosis and cell cycle arrest in human gastric carcinoma cells. *J. Agric. Food Chem.*, 2007, 55(19), 7777- 7785.
- (87) Adams, L.S.; Phung, S.; Yee, N.; Seeram, N.P.; Li, L.; Chen, S. Blueberry phytochemicals inhibit growth and metastatic potential of MDA-MB-231 breast cancer cells through modulation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Cancer Res.*, 2010, 70(9), 3594-3605.
- (88) Roy, S.; Khanna, S.; Alessio, H.M.; Vider, J.; Bagchi, D.; Bagchi, M.; Sen, C.K. Anti-angiogenic property of edible berries. *Free Radic. Res.*, 2002, 36(9), 1023-1031. Atalay, M.; Gordillo, G.; Roy, S.; Rovin, B.; Bagchi, D.; Bagchi, M.; Sen, C.K. Anti-angiogenic property of edible berry in a model of hemangioma. *FEBS Lett.*, 2003, 544(1-3), 252-257.
- (89) Aiyer, H.S.; Kichambare, S.; Gupta, R.C. Prevention of oxidative DNA damage by bioactive berry components. *Nutr. Cancer*, 2008, 60 Suppl 1, 36-42. Wang, L.S.; Hecht, S.; Carmella, S.; Seguin, C.; Rocha, C.; Yu, N.; Stoner, K.; Chiu, S.; Stoner, G. Berry ellagitannins may not be sufficient for prevention of tumors in the rodent esophagus. *J. Agric. Food Chem.*, 2010, 58(7), 3992-3995.

- (90) Boateng, J.; Verghese, M.; Shackelford, L.; Walker, L.T.; Khatiwada, J.; Ogutu, S.; Williams, D.S.; Jones, J.; Guyton, M.; Asiamah, D.; Henderson, F.; Grant, L.; DeBruce, M.; Johnson, A.; Washington, S.; Chawan, C.B. Selected fruits reduce azoxymethane (AOM)-induced aberrant crypt foci (ACF) in Fisher 344 male rats. *Food Chem. Toxicol.*, 2007, 45(5), 725-732.
- (91) Suh, N.; Paul, S.; Hao, X.; Simi, B.; Xiao, H.; Rimando, A.M.; Reddy, B.S. Pterostilbene, an active constituent of blueberries, suppresses aberrant crypt foci formation in the azoxymethane- induced colon carcinogenesis model in rats. *Clin. Cancer Res.*, 2007, 13(1), 350-355.
- (92) Simmen, F.A.; Frank, J.A.; Wu, X.; Xiao, R.; Hennings, L.J.; Prior, R.L. Lack of efficacy in nutritional prevention of azoxymethane- initiated cancers of rat small intestine and colon. *BMC Gastroenterol.*, 2009, 9(67).
- (93) Aiyer, H.S.; Srinivasan, C.; Gupta, R.C. Dietary berries and ellagic acid diminish estrogen-mediated mammary tumorigenesis in ACI rats. *Nutr. Cancer*, 2008, 60(2), 227-234.
- (94) Aiyer, H.S.; Gupta, R.C. Berries and ellagic acid prevent estrogen- induced mammary tumorigenesis by modulating enzymes of estrogen metabolism. *Cancer Prev. Res.*, 2010, 3(6), 727-737.
- (95) Adams, L.S.; Kanaya, N.; Phung, S.; Liu, Z.; Chen, S. Whole blueberry powder modulates growth and metastasis of MDA-MB- 231 triple negative breast tumors in nude mice. *J. Nutr.*, 2011, 141(10), 1805-1812.
- (96) Wilms, L.C.; Boots, A.W.; de Boer, V.C.; Maas, L.M.; Pachen, D.M.; Gottschalk, R.W.; Ketelslegers, H.B.; Godschalk, R.W.; Haenen, G.R.; van Schooten, F.J.; Kleinjans, J.C. Impact of multiple genetic polymorphisms on effects of a 4-week blueberry juice intervention on ex vivo induced lymphocytic DNA damage in human volunteers. *Carcinogenesis*, 2007, 28(8), 1800-1806.