

1 **Flavonoides como agentes quimiopreventivos y terapéuticos frente al cáncer de pulmón**

2 **Flavonoids as chemopreventive and therapeutic agents against lung cancer**

3

4 Albert Cabrera¹

5

6 ¹Àrea de Ciències de la Salut, Institut Internacional de Postgrau de la Universitat Oberta

7 de Catalunya (UOC), Barcelona, España

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24 Trabajo tutorizado por Núria Mach

25

26

27 **Resumen**

28 El objetivo de la presente revisión es estudiar la relación entre los flavonoides y el cáncer de
29 pulmón, postulando que, su consumo habitual en la dieta occidental podría resultar beneficioso
30 para la protección de los pacientes frente el cáncer de pulmón.

31 Se realizó una extensa búsqueda de publicaciones científicas recientes en las siguientes bases
32 de datos electrónicas especializadas: PubMed central (PMC)-NBCI, Elsevier Journal, Scielo
33 España, Scirus, Science Direct, incluyendo estudios en células, animales y humanos, sobre el
34 efecto de los flavonoides en la prevención y desarrollo de cáncer de pulmón. Pese a que los
35 estudios *in vitro* y en modelos animales muestran la capacidad potencial de los flavonoides para
36 actuar frente a diferentes tipos de cánceres, y en especial frente al riesgo de padecer cáncer de
37 pulmón, la presencia de datos contradictorios en los estudios epidemiológicos así como la falta
38 de estudios clínicos en humanos, impide actualmente poder realizar recomendaciones dietéticas
39 basadas en la evidencia científica para los pacientes con cáncer de pulmón. Así, los autores del
40 presente artículo recomiendan seguir los consejos de las guías de alimentación saludable, las
41 cuales promocionan el consumo de alimentos ricos en flavonoides y refleja el conocimiento
42 necesario para tratar los pacientes con cáncer de pulmón.

43

44 **Palabras clave:** Flavonoides, cáncer de pulmón, quimioprevención

45

46 **Abstract**

47 The objective of the present review is to study the relationship between flavonoids and lung
48 cancer, proposing that their regular consumption in Western diets could be beneficial for
49 protecting patients against lung cancer.

50 An extensive research in scientific literature was performed in the following
51 electronic specialized databases (PubMed central (PMC)-NBCI, Elsevier Journal, Scielo Spain,
52 Scirus, Science Direct), including studies in animals, cells, and humans, to establish the effect of
53 flavonoids in the prevention and development of lung cancer was conducted.
54 Although *in vitro* and animal studies show the potential ability of flavonoids to act against
55 different types of cancers, especially against lung cancers, the divergent results reported within
56 epidemiological studies together with the lack of experiments in humans, are the major factors
57 in limiting us to conduct dietary recommendations based on scientific evidence for the
58 management of patients with lung cancer. Therefore, the authors of the present study
59 recommend following the dietary health practice guidelines which promotes the consumption of
60 food enriched in flavonoids and reflects the current state of knowledge of the effective and
61 appropriate diet in lung cancer patients.

62

63 **Keywords:** Flavonoids, lung cancer, chemoprevention

64

65 **Introducción**

66 La dieta mediterránea se caracteriza por un consumo elevado de frutas y hortalizas,
67 cereales integrales, legumbres, aceites vegetales, especialmente el de oliva, frutos secos, un
68 consumo moderado de huevos, pescados y carnes magras, y un bajo consumo de carnes rojas y
69 alimentos superfluos [1]. Ya en la década de los 50 se observó que los habitantes de los países
70 mediterráneos tenían una incidencia en cardiopatías mucho más baja que en otros países,
71 demostrando un rol significativo de la dieta en la prevención de enfermedades [2]. A partir de
72 los años 80 se empezaron a publicar resultados que relacionaban la incidencia de ciertos tipos de
73 cánceres con la dieta, y creció el interés por la alimentación y la nutrición desde el punto de
74 vista preventivo en relación con la carcinogénesis [3]. Así, diversos estudios epidemiológicos
75 han identificado una relación inversa entre el consumo de frutas y hortalizas [4-6], legumbres
76 [7, 8], el té [9], y algunos tipos de cánceres . Los efectos beneficiosos de frutas y hortalizas han
77 sido atribuidos, entre otras cosas, al alto contenido en diferentes compuestos bioactivos [10],
78 entre ellos los fitoquímicos. El tipo y concentración de fitoquímicos en las células vegetales
79 depende de la variedad, de la época del año, del grado de madurez, de las condiciones de la
80 cosecha y el almacenamiento, y procesamiento [2]. Entre la gran diversidad química de los
81 fitoquímicos, los compuestos fenólicos como son los ácidos fenólicos, flavonoides, taninos,
82 estilbenos, curcuminoides, cumarinas, lignanos, quinonas, entre otros, han atraído un interés
83 considerable a causa de su amplia bioactividad, y han mostrado jugar un papel importante en la
84 prevención de diferentes tipos de cáncer mediante estudios epidemiológicos y clínicos [11, 12].
85 Dentro de los compuestos fenólicos, los flavonoides son un amplio grupo de moléculas que
86 aparecen de forma natural en las plantas, a las que se les atribuyen multitud de efectos
87 terapéuticos [13, 14] , incluido propiedades anticancerígenas, por lo que muchos estudios se han
88 centrado en el estudio de la relación entre estas biomoléculas, en especial a la quercetina [15,
89 16], con el riesgo de padecer diferentes tipos de cáncer[17-19] incluido el cáncer de pulmón
90 [20-23]. Algunos metaanálisis y revisiones sistemáticas concluyen que existe una relación entre
91 el consumo de flavonoides y el riesgo de cáncer de pulmón en algunos subgrupos de población
92 [20, 24]. En este sentido, los estudios observacionales muestran resultados contradictorios en

93 relación a la asociación ingesta de flavonoides y riesgo de padecer cáncer de pulmón
94 dependiendo del subgrupo de población estudiado [22, 23, 25-27].

95 El cáncer de pulmón sigue siendo uno de los que causa más muertes en países
96 desarrollados, tanto en hombres como en mujeres [28, 29]. Existen diferentes hipótesis de
97 mecanismos biológicos plausibles, algunos de ellos aún no verificados mediante evidencia
98 científica en humanos, lo que crea un cierto grado de incertidumbre entre el público. Los
99 autores de esta revisión creen oportuno presentar el estado del conocimiento actual entorno a:
100 (a) los posibles mecanismos biológicos que podrían estar implicados en el papel de los
101 flavonoides sobre la prevención del cáncer de pulmón, así como (b) los resultados de los
102 principales estudios que relacionan el consumo de flavonoides con el riesgo de padecer cáncer
103 de pulmón.

104

105 **Los flavonoides**

106 Los flavonoides son moléculas ampliamente distribuidas dentro del reino vegetal y son
107 consumidas de forma común en forma de frutas, hortalizas, legumbres, cereales integrales y
108 bebidas como el té [30]. Constituyen un grupo de más de 6 000 moléculas que forman parte de
109 diversos procesos bioquímicos y fisiológicos en las plantas y en su relación con el entorno [31].
110 Dentro de este amplio grupo de moléculas las hay pigmentadas, como las antocianinas que
111 dan su color característico a hojas, flores y frutos de ciertas plantas, y otras no pigmentadas.
112 Están implicadas en un gran número de procesos como, por ejemplo, la atracción de agentes
113 polinizantes mediante la coloración de órganos florales [32], la germinación del tubo polínico
114 [33], en la defensa contra los insectos actuando como insecticidas [34] ó como agente
115 antifúngico [35].

116 *Estructura de los flavonoides*

117 El término flavonoide describe un amplio grupo de moléculas que están constituidas por
118 la base $C_6-C_3-C_6$ o más específicamente la funcionalidad fenilbenzopirano. Dependiendo de
119 dónde se une el grupo fenil a la fracción benzopirano podemos dividir este grupo de productos
120 naturales en: flavonoides (2-fenilbenzopiranos), isoflavonoides (3-fenilbenzopiranos), y

121 neoflavonoides (4- fenilbenzopiranos) ([36]; Figura 1). Dentro del grupo, también se incluyen
122 otras moléculas como las chalconas, hidrochalconas, auronas y auronoles ([36]; Figura 1).

123 Los flavonoides, isoflavonoides y neoflavonoides a su vez se dividen en diferentes
124 grupos dependiendo por ejemplo del grado de oxidación y saturación del heterociclo central, o
125 por la presencia de heterociclos adicionales a la estructura base ([36];Figura 2). Estos
126 compuestos se encuentran sólo en plantas, principalmente en forma de glicósidos, y se pueden
127 encontrar de forma común en las hojas, flores, tejidos y partes leñosas como el tallo o la
128 corteza[37].

129

130 ***Los flavonoides en la dieta***

131 A causa de su presencia común en el reino vegetal, los flavonoides forman parte de la
132 dieta de animal y humana [36]. Debido a la importancia que los flavonoides están adquiriendo,
133 el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos está llevando a cabo una investigación
134 sobre las cantidades de estos compuestos que contienen los alimentos (2011) [38]. La tabla 1
135 describe los contenidos en flavonoides mayoritarios de diferentes alimentos (e.g. cebollas,
136 manzanas, té, entre otras). Asimismo, los flavonoides también se encuentran en plantas usadas
137 tradicionalmente como medicinales [37].

138

139 ***Los flavonoides como compuestos bioactivos***

140 Los flavonoides tienen la capacidad de afectar a diversos sistemas enzimáticos presentes
141 en los mamíferos [39], afectando diferentes funciones biológicas. La capacidad antioxidante es
142 la más estudiada entre sus funciones biológicas. No obstante, muchos flavonoides, también han
143 mostrado actividad antitrombótica, inhibición de la activación leucocitaria o incluso actividad
144 vasodilatadora, teniendo un papel potencial frente las enfermedades cardiovasculares [40]. Otros
145 flavonoides, derivados de plantas usadas tradicionalmente como medicinales, han mostrado
146 actividad antibacteriana, antifúngica y antiviral (especialmente las isoflavonas) frente a especies
147 resistentes a antibióticos [41, 42], y frente a infecciones de la bacteria *Helicobacter pylori* [43].
148 Por último también se les atribuyen posibles propiedades antialérgicas [44], protectoras del

149 sistema vascular [45], efectos protectivos en el hígado [46], efectos en desórdenes oculares [47]
150 y enfermedades neurodegenerativas [48]. Asimismo, es importante mencionar la posible
151 asociación entre el consumo de flavonoides con la prevención y desarrollo de algunos tipos de
152 cáncer, especialmente el de pulmón [20, 24]).

153

154 **La carcinogénesis y el cáncer de pulmón**

155 El cáncer puede ser considerado como una enfermedad genética causada por la
156 adquisición secuencial de mutaciones en genes implicados en la proliferación y muerte celular.
157 El origen de este proceso se encuentra en el daño producido en el ADN celular. El daño celular
158 puede ser causado por: (a) procesos endógenos, como pueden ser errores en la replicación del
159 ADN, inestabilidad química intrínseca de algunas bases que forman el ADN, por el ataque de
160 radicales libres generados durante el metabolismo, o (b) por procesos exógenos como la
161 radiación ionizante, UV, carcinógenos químicos, algunos virus y bacterias, o la alimentación
162 entre otros. A pesar de todos estos factores, la probabilidad de que la célula con el ADN dañada
163 se convierta en cancerígena es baja, y existen mecanismos de reparación del ADN y de
164 inducción de la muerte celular si la reparación no surgiera efecto; (Figura 3).

165 Los principales genes implicados en la enfermedad del cáncer son los oncogenes, los
166 genes supresores de tumores y los que afectan a la reparación del ADN. Los proto-oncogenes
167 controlan el crecimiento y la división celular mediante los factores de crecimiento, que se
168 encuentran ligados a receptores en la superficie celular. Esta unión desencadena la activación
169 de los factores de transcripción (FT) dentro del núcleo celular. La activación de los FT activa la
170 expresión de los genes requeridos para el crecimiento y proliferación celular. La sobreexpresión
171 de los oncogenes potencia la división y crecimiento constante de la célula. Los genes supresores
172 de tumores codifican proteínas que afectan también al crecimiento y división celular, por lo que
173 su alteración en expresión permite a la célula dividirse y crecer de forma incontrolada. Por
174 último hay una serie de genes implicados en la reparación del ADN que codifican proteínas que
175 actúan en la corrección de errores durante la replicación del ADN previa a la división celular.
176 Los cambios de expresión de estos genes permite que se produzcan cambios en los genes

177 implicados en el cáncer definidos anteriormente. Además de estos cambios a nivel de
178 transcriptoma y proteoma celular, es necesario la activación del proceso de angiogénesis, que
179 consiste en el desarrollo de vasos sanguíneos que permiten al tumor obtener los nutrientes
180 necesarios para su desarrollo así como eliminar los productos de su metabolismo [49].

181 El cáncer de pulmón es el tipo de cáncer más común, y tiene un mal diagnóstico debido
182 a su tendencia a la invasión local y posterior metástasis. Aproximadamente 2/3 de las metástasis
183 se producen en zonas alejadas como el cerebro, el pulmón contralateral y el hueso [50]. El ratio
184 de supervivencia en este tipo de cáncer en los 5 años posteriores a su detección es de
185 aproximadamente el 15% [51]. El 80-85% de los casos corresponde al cáncer de pulmón de
186 células no pequeñas, de los cuales el 70% de los pacientes presentan un estado avanzado de la
187 enfermedad en el momento del diagnóstico. Actualmente se opta en primer lugar por un
188 tratamiento que incluye quimioterapia, aunque algunos pacientes se vuelven resistentes al
189 tratamiento en períodos avanzados de la enfermedad [52].

190

191 **Flavonoides y cáncer de pulmón**

192 La posible actividad preventiva del consumo de ciertos alimentos frente al cáncer de
193 pulmón, ha sido revisada por diversos artículos, señalando la presencia flavonoides (y
194 especialmente las catequinas), como los compuestos bioactivos responsables de dicha actividad
195 (Tabla 1). Los flavonoides pueden interferir en la carcinogénesis participando en el bloqueo o
196 supresión de diversos procesos [53]. Los mecanismos biológicos que han recibido más atención
197 debido a su relación con el proceso de carcinogénesis incluyen, metabolismo del cáncer,
198 reparación del DNA, proliferación de las células, apoptosis, ciclo celular, angiogénesis y
199 metástasis [25] (Figura 3).

200

201 *Análisis mecanístico del potencial de acción de los flavonoides como agentes anti-cáncer de* 202 *pulmón: estudios en modelos celulares y en modelos animales*

203 Diversos estudios *in vitro* e *in vivo* en *modelos animales* muestran la capacidad y los
204 mecanismos mediante los cuales los flavonoides podrían interferir en los diversos procesos

205 relacionados con el cáncer de pulmón. En la tabla 2 se presenta un resumen de los principales
206 estudios realizados en modelos celulares y animales al respecto [51, 52, 54-70]. Un estudio *in*
207 *vivo* con ratones en los que se induce cáncer mediante la molécula benzo(a)pireno, presente en
208 el humo del tabaco, muestra la habilidad de la Fisetina, un flavonol presente en frutas y
209 hortalizas (e.g fresa, manzana, caqui, uva, cebolla y pepino), para inhibir la proliferación celular
210 y el desarrollo de tumores, gracias a su capacidad antioxidante [68]. La inducción del cáncer de
211 pulmón mediante benzo(a)pireno, implica por otra parte la bioactivación de procarcinógeno
212 mediante unas enzimas codificadas por el gen *CYP1A1*(citocromo P450). La Quercetina, un
213 flavonol presente en gran número de frutas y verduras (ver tabla 1) ha mostrado, *in vitro*, una
214 acción inhibitoria de esta vía [58]. En un estudio *in vitro* se observó que el Kaempferol,
215 flavonol que podemos encontrar en hortalizas como la col rizada o el brocoli (ver tabla 1),
216 podría inducir apoptosis en células cancerígenas del pulmón H460, afectando a las dos vías
217 metabólicas en la apoptosis, las denominadas caspasa-dependientes y caspasa-independientes
218 [60] . Las caspasas son un grupo de cisteín-proteasas (>14 miembros en esta familia)
219 involucradas en diversos procesos de muerte celular programada. La Quercetina también ha
220 mostrado capacidad inhibitoria del crecimiento celular y capacidad para inducir apoptosis en
221 células A549, mediante la activación de sistemas dependiente de caspasas (vía MAPK/ERK;
222 [55]). De un modo parecido, la Isoramnetina de la familia de los flavonoles, podría actuar
223 mediante la activación de una cascada de reacciones que forman parte del sistema proapoptosis
224 mitocondria-citocromoC-caspasa9. Esta actividad observada *in vitro*, se ha confirmado *in vivo*
225 en modelos animales, observándose una clara disminución del tamaño y peso de tumores
226 inducidos en ratones, a partir de niveles de dosificación de 0.5 mg/Kg [62]. Las vías de
227 apoptosis caspasa-independientes están asociadas con el AIF (Apoptosis-induced factor),
228 proteína que se libera y que tiene la capacidad de inducir una condensación y fragmentación
229 nuclear bajo una pérdida de la integridad de la membrana celular. Otra vía que ha atraído la
230 atención es la llamada TRAIL (tumor necrosis factor-related ligand), concretamente el receptor
231 5 (DR5 o también TRAIL-R2), que se encuentra en la superficie celular, y que podría inducir
232 apoptosis, de forma preferencial en células transformadas o malignas. La Naringenina,

233 flavanona presente en cítricos, y en especial el pomelo (ver tabla 1), tiene la capacidad de
234 activar esta vía y producir apoptosis en células tipo A549, sin inhibir el crecimiento en
235 fibroblastos normales tipo WI-38 [70]. De un modo parecido, la Quercetina podría potenciar la
236 sensibilización de esta vía en células cancerígenas no pequeñas de pulmón tipo A549, H460 y
237 H1299 [59]. Paralelamente, la Baicaleína, flavonoide presente en la planta *Scutellaria*
238 *baicalensis*, ha mostrado tener la capacidad de inducir la sobreexpresión del gen que codifica la
239 enzima SOD (Superoxyde dismutase) en células cancerígenas, aumentando la producción de
240 peróxido de hidrógeno, suprimiendo la acumulación de la proteína hipóxica HIF-1 α (hypoxi-
241 inducible factor), inhibiendo el crecimiento celular en células cancerígenas de pulmón A549 de
242 forma selectiva y mostrando una afectación mínima en células normales [64]. Por su parte la
243 Luteolina, una flavona presente en buena parte en las especias alimentarias (ver tabla 1), podría
244 actuar sobre enzimas clave en las vías de señalización celular, y provocar que la detención el
245 ciclo celular e inducir la apoptosis en células cancerígenas de pulmón A549 [52]. La
246 administración de flavononas en ratones ha mostrado inhibir la metástasis mediante la
247 modificación de las vías de señalización MAPK (mitogen activated protein kinases), implicadas
248 en procesos patológicos como la inflamación, adhesión de células cancerígenas, invasión,
249 migración y angiogénesis. La activación de las MAPK y posteriormente los factores AP-1
250 (activator protein-1), NF-KB (nuclear factor KB) y ETS-1 (E-twenty six), han sido reportadas
251 por aumentar la expresión de las MMP's, promoviendo por tanto la invasión tumoral [51]. La
252 Fisetina también ha mostrado, *in vitro*, tener capacidad para inhibir la migración e invasión de
253 células cancerígenas de pulmón A549, mediante la inactivación de la vía ERK1/2 (extracelular
254 signal-regulated kinases). Estos resultados se han confirmado en estudios *in vivo en modelos*
255 *animales*, inhibiendo la metástasis en ratones [50]. Por último, los tumores en estado avanzado
256 muestran altos niveles de la proteína VEGF (Vascular endothelial growth factor). Esta proteína,
257 se cree que es la principal reguladora de la angiogénesis fisiológica y patológica. El estudio *in*
258 *vitro* de los efectos de diversos flavonoides sobre dicha proteína, indica que los derivados de las
259 flavonas, tienen el potencial de inhibir la expresión de este factor en células no pequeñas
260 cancerígenas de pulmón tipo H157 [66].

261 A pesar de que muchos flavonoides hayan mostrado, en modelos celulares y animales,
262 ciertas capacidades anticancerígenas, parece poco probable que una sola sustancia actúe de
263 forma independiente, y atendiendo a la gran variedad de flavonoides presentes en los alimentos,
264 así como a la gran diversidad de estructuras y actividad de cada uno de ellos, o incluso que las
265 variaciones en el anillo central de los flavonoides y el número, tipo y posición de los
266 sustituyentes podría modificar la actividad anticancerígena de los mismos [52, 71], es más
267 probable pensar que estos actúen de forma sinérgica. Asimismo, cabe destacar que los hallazgos
268 realizados en este tipo de estudios, si bien sirven para ofrecer hipótesis científicas y mecanismos
269 mediante los cuales los flavonoides podrían desarrollar una acción protectora frente al cáncer de
270 pulmón, dichos hallazgos no pueden trasladarse al ser humano, ni puede establecerse una
271 relación causal, sino que se requieren muchos estudios clínicos realizados en humanos.

272

273 ***Relación entre la ingesta de flavonoides y la prevención del cáncer de pulmón: estudios*** 274 ***observacionales en humanos***

275 El análisis de las conclusiones de los estudios de observacionales, permite identificar
276 posibles factores que permitirán disminuir el riesgo de padecer ciertas enfermedades o incluso
277 prevenirlas.

278 Un estudio publicado en 2001, realizado en una cohorte de 27.110 hombres fumadores
279 de mediana edad, con un seguimiento de más de 6 años, concluye que la ingesta de flavonoles y
280 flavonas se asoció de forma inversa con el riesgo de padecer cáncer de pulmón [26]. Un estudio
281 publicado en 2008, y realizado en una cohorte de 34.708 mujeres postmenopáusicas y con un
282 seguimiento de 18 años, concluye que existió una menor incidencia de cáncer de pulmón entre
283 aquellas mujeres que consumieron más flavonoides (especialmente flavanonas y
284 proantocianidinas), especialmente en los subgrupos de fumadoras y exfumadoras [72]. Otro
285 estudio publicado en el mismo año y realizado en una cohorte de 2.590 hombres fumadores de
286 mediana edad, durante un periodo de seguimiento de más de 16 años, que analizó la relación de
287 26 flavonoides y el riesgo de padecer cáncer de pulmón, concluyó que aquellos que
288 consumieron más cantidad de flavonoides totales mostraban tener un riesgo relativo inferior de

289 padecer cáncer de pulmón [73]. Paradójicamente, en otro estudio prospectivo publicado en 2010
290 y que involucró una cohorte de 36.177 hombres y 40.484 mujeres orientales de entre 45 y 75
291 años de edad, y un seguimiento de 11 años, se observó una asociación inversamente
292 proporcional entre la ingesta de isoflavonas y el riesgo cáncer de pulmón en hombres y mujeres
293 que nunca habían sido fumadores, pero no se observó dicha asociación en sujetos fumadores o
294 exfumadores [74]. Otro estudio realizado en 24.127 mujeres orientales de mediana edad y un
295 seguimiento de más de 13 años, concluye que la genisteína sérica se relacionó con un riesgo
296 menor de padecer cáncer de pulmón [75].

297 Dos metaanálisis de estudios epidemiológicos (estudios prospectivos y estudios de
298 casos-control), concluyen que existe una asociación estadísticamente significativa entre la
299 ingesta de flavonoides y la disminución del riesgo de padecer cáncer de [19, 20]. En uno de
300 dichos metanálisis se describe que una alta ingesta de flavonoides (20 mg/día), se puede asociar,
301 de forma estadísticamente significativa, con una reducción del 10 % en el cáncer de pulmón
302 [20]. Sin embargo, existen también algunos estudios epidemiológicos que han hallado
303 relaciones contradictorias, hecho que debe tenerse en cuenta cuando se analiza la evidencia
304 existente. Un estudio, publicado en 1998 y realizado en una cohorte española, concluye que no
305 se observó ninguna asociación clínicamente significativa entre la ingesta de caempferol,
306 quercetina, luteolina o ingesta total de flavonoides y el riesgo de padecer cáncer de pulmón [23].
307 Otro estudio prospectivo que involucró una cohorte de 38.408 mujeres de edad media durante
308 un periodo de seguimiento de más de 11 años, concluye que no se ha hallado una asociación
309 estadísticamente significativa entre la ingesta de los 5 flavonoides más comunes o una selección
310 de los alimentos ricos en flavonoides, y el prevención de ningún tipo de cáncer (incluido el de
311 pulmón) [27]. Una revisión sistemática publicada en 2012, que incluyó un metaanálisis, una
312 revisión sistemática, 11 estudios prospectivos y 5 estudios casos-control en su análisis, concluye
313 que el efecto protector del consumo de flavonoides frente al cáncer de pulmón fue pequeño, y
314 que no todos los estudios lo confirmaron [24]. Así, algunos autores apuntan sobre la necesidad
315 de realizar más estudios y concluyen que evidencia actual es modesta, y advierten de la
316 posibilidad de que los diseños de algunos estudios epidemiológicos sean erróneos [27].

317 **Conclusiones**

318 Pese a que estudios realizados en modelos celulares y animales muestran la capacidad
319 potencial de los flavonoides para actuar frente a diferentes tipos de cánceres, y en especial frente
320 al cáncer de pulmón, y pese a que los posibles mecanismo de actuación mediante los cuales los
321 flavonoides podrían realizar dicha actividad están mejor estudiados en la actualidad, la
322 presencia de datos contradictorios en los estudios epidemiológicos así como la falta de estudios
323 clínicos en humanos, impide actualmente poder realizar recomendaciones dietéticas basadas en
324 la evidencia científica. Sin embargo, a la espera de nuevos y mejores estudios, los autores/as del
325 presente artículo consideran oportuno seguir los consejos de las guías de alimentación
326 saludable, las cuales promocionan el consumo de alimentos ricos en flavonoides, como por
327 ejemplo la promoción de 5 o más raciones de fruta y verdura al día. Asimismo, cabe esperar que
328 una dieta o estilo de vida mediterráneo, que implica seguir una dieta rica en frutas y hortalizas,
329 cereales integrales y legumbres, y por lo tanto rica en alimentos que contienen una alta cantidad
330 de flavonoides, así como evitar el consumo de tabaco y realizar actividad física podría ayudar en
331 la disminución del riesgo o incluso en la prevención de muchas enfermedades crónicas,
332 incluyendo el cáncer de pulmón. La promoción de la investigación de campo ofrecerá, en un
333 futuro, la oportunidad de establecer recomendaciones específicas de ingesta de flavonoides a
334 través de la dieta.
335

Bibliografía

1. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61(6 Suppl):1402S-1406S.
2. Bielsaki HK, Grimm P. En: Editorial Panamericana. *Nutrición, texto y atlas.* 1ª ed. Madrid; 2007.
3. Willett W. Nutrition and cancer: the search continues. *Nutr Cancer.* 2008; 60(5):557-559.
4. Aune D, Lau R, Chan DS, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies. *Gastroenterology.* 2011; 141(1):106-118.
5. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, Lopes C, David L, Carneiro F, Barros H. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2007; 16(4):312-327.
6. Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF. Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(5):1126-1134.
7. Yang WS, Va P, Wong MY, Zhang HL, Xiang YB. Soy intake is associated with lower lung cancer risk: results from a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(6):1575-1583.
8. Hwang YW, Kim SY, Jee SH, Kim YN, Nam CM. Soy food consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer.* 2009; 61(5):598-606.
9. Butler LM, Wu AH. Green and black tea in relation to gynecologic cancers. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55(6):931-940.
10. Mehta RG, Murillo G, Naithani R, Peng X. Cancer chemoprevention by natural products: how far have we come? *Pharm Res.* 2010; 27(6):950-961.

11. Thomasset SC, Berry DP, Garcea G, Marczylo T, Steward WP, Gescher AJ. Dietary polyphenolic phytochemicals--promising cancer chemopreventive agents in humans? A review of their clinical properties. *Int J Cancer*. 2007; 120(3):451-458.
12. Mikkelsen TB, Osler M, Orozova-Bekkevold I, Knudsen VK, Olsen SF. Association between fruit and vegetable consumption and birth weight: a prospective study among 43,585 Danish women. *Scand J Public Health*. 2006; 34(6):616-622.
13. Malinska D, Kiersztan A. Flavonoids--characteristics and significance for therapy. *Postepy Biochem*. 2004; 50(2):182-196.
14. Meiyanto E, Hermawan A, Anindyajati. Natural products for cancer-targeted therapy: citrus flavonoids as potent chemopreventive agents. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(2):427-436.
15. Murakami A, Ashida H, Terao J. Multitargeted cancer prevention by quercetin. *Cancer Lett*. 2008; 269(2):315-325.
16. Ekstrom AM, Serafini M, Nyren O, Wolk A, Bosetti C, Bellocco R. Dietary quercetin intake and risk of gastric cancer: results from a population-based study in Sweden. *Ann Oncol*. 2011; 22(2):438-443.
17. Yao H, Xu W, Shi X, Zhang Z. Dietary flavonoids as cancer prevention agents. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2011; 29(1):1-31.
18. Birt DF, Hendrich S, Wang W. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacol Ther*. 2001; 90(2-3):157-177.
19. Neuhouser ML. Dietary flavonoids and cancer risk: evidence from human population studies. *Nutr Cancer*. 2004; 50(1):1-7.
20. Tang NP, Zhou B, Wang B, Yu RB, Ma J. Flavonoids intake and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2009; 39(6):352-359.
21. Arts IC. A review of the epidemiological evidence on tea, flavonoids, and lung cancer. *J Nutr*. 2008; 138(8):1561-1566.
22. Le Marchand L, Murphy SP, Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN. Intake of flavonoids and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(2):154-160.

23. Garcia-Closas R, Agudo A, Gonzalez CA, Riboli E. Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of lung cancer in women in Barcelona, Spain. *Nutr Cancer*. 1998; 32(3):154-158.
24. Garcia-Tirado J, Rieger-Reyes C, Saz-Peiro P. Effect of flavonoids in the prevention of lung cancer: systematic review. *Med Clin (Barc)*. 2012; 1-6.
25. Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R, Hellewaara M, Teppo L, Pukkala E, et al. Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. *Am J Epidemiol*. 1997; 146(3):223-230.
26. Hirvonen T, Virtamo J, Korhonen P, Albanes D, Pietinen P. Flavonol and flavone intake and the risk of cancer in male smokers (Finland). *Cancer Causes Control*. 2001; 12(9):789-796.
27. Wang L, Lee IM, Zhang SM, Blumberg JB, Buring JE, Sesso HD. Dietary intake of selected flavonols, flavones, and flavonoid-rich foods and risk of cancer in middle-aged and older women. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(3):905-912.
28. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59(4):225-249.
29. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010; 46(4):765-781.
30. Egert S, Rimbach G. Which sources of flavonoids: complex diets or dietary supplements? *Adv Nutr*. 2011; 2(1):8-14.
31. Williamson G, Sies H, Heber D, Keen CL, Macdonald IA, Actis-Goretta L, et al. Functional foods for health promotion: state-of-the-science on dietary flavonoids. Extended abstracts from the 12th Annual Conference on Functional Foods for Health Promotion, April 2009. *Nutr Rev*. 2009; 67(12):736-743.
32. Mlodzinska E. Survey of plant pigments: molecular and environmental determinants of plant colors. *Act Biol Crac Ser Bot*. 2009; 51:7-16.

33. Mo Y, Nagel C, Taylor LP. Biochemical complementation of chalcone synthase mutants defines a role for flavonols in functional pollen. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89(15):7213-7217.
34. Wiseman BR, Snook M, Widstrom NW. Feeding responses of the corn ear worm larvae (Lepidoptera: Noctuidae) on corn silks of varying flavone content. *J Econ Entomol*. 1996; 89:1040-1044.
35. Dixon RA, Steele CL. Flavonoids and isoflavonoids - a gold mine for metabolic engineering. *Trends Plant Sci*. 1999; 4(10):394-400.
36. Grotewold E: The science of flavonoids. En Editorial Springer. New York; 2006.
37. Di Carlo G, Mascolo N, Izzo AA, Capasso F. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sci*. 1999; 65(4):337-353.
38. Bhagwat S, Haytowitz DB, Holden JM. USDA Database for the flavonoid content of selected foods. En: US Department of Agriculture. Baltimore; 2011.
39. Chabot GG, Touil YS, Pham MH, Dauzonne D. Flavonoids in Cancer Prevention and Therapy: Chemistry, Pharmacology, Mechanisms of Action, and Perspectives for Cancer Drug Discovery. En: Alaoui-Jamali M, editor *Alternative and complementary Therapies for Cancer*. Editorial Springer. New York; 2010.
40. Grassi D, Desideri G, Croce G, Tiberti S, Aggio A, Ferri C. Flavonoids, vascular function and cardiovascular protection. *Curr Pharm Des*. 2009; 15(10):1072-1084.
41. Huang Y, Tsang SY, Yao X, Chen ZY. Biological properties of baicalein in cardiovascular system. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. 2005; 5(2):177-184.
42. Andres A, Donovan SM, Kuhlenschmidt MS: Soy isoflavones and virus infections. *J Nutr Biochem*. 2009; 20(8):563-569.
43. Mota KS, Dias GE, Pinto ME, Luiz-Ferreira A, Souza-Brito AR, Hiruma-Lima CA, et al. Flavonoids with gastroprotective activity. *Molecules*. 2009; 14(3):979-1012.

44. Cheong H, Ryu SY, Oak MH, Cheon SH, Yoo GS, Kim KM. Studies of structure activity relationship of flavonoids for the anti-allergic actions. *Arch Pharm Res.* 1998; 21(4):478-480.
45. Stoclet JC, Chataigneau T, Ndiaye M, Oak MH, El Bedoui J, Chataigneau M, et al. Vascular protection by dietary polyphenols. *Eur J Pharmacol.* 2004; 500(1-3):299-313.
46. Gilani AH, Janbaz KH, Shah BH. Quercetin exhibits hepatoprotective activity in rats. *Biochem Soc Trans.* 1997; 25(4):S619.
47. Majumdar S, Srirangam R. Potential of the bioflavonoids in the prevention/treatment of ocular disorders. *J Pharm Pharmacol.* 2010; 62(8):951-965.
48. Spencer JP. The impact of fruit flavonoids on memory and cognition. *Br J Nutr.* 2010; 104(3):40-47.
49. Chahar MK, Sharma N, Dobhal MP, Joshi YC. Flavonoids: A versatile source of anticancer drugs. *Pharmacogn Rev.* 2011; 5(9):1-12.
50. Liao YC, Shih YW, Chao CH, Lee XY, Chiang TA. Involvement of the ERK signaling pathway in fisetin reduces invasion and migration in the human lung cancer cell line A549. *J Agric Food Chem.* 2009; 57(19):8933-8941.
51. Hsiao YC, Kuo WH, Chen PN, Chang HR, Lin TH, Yang WE, Hsieh YS, Chu SC. Flavanone and 2'-OH flavanone inhibit metastasis of lung cancer cells via down-regulation of proteinases activities and MAPK pathway. *Chem Biol Interact.* 2007; 167(3):193-206.
52. Cai X, Ye T, Liu C, Lu W, Lu M, Zhang J, Wang M, Cao P. Luteolin induced G2 phase cell cycle arrest and apoptosis on non-small cell lung cancer cells. *Toxicol In Vitro.* 2011; 25(7):1385-1391.
53. Moon YJ, Wang X, Morris ME. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicol In Vitro.* 2006; 20(2):187-210.
54. Nguyen TT, Tran E, Ong CK, Lee SK, Do PT, Huynh TT, et al. Kaempferol-induced growth inhibition and apoptosis in A549 lung cancer cells is mediated by activation of MEK-MAPK. *J Cell Physiol.* 2003; 197(1):110-121.

55. Nguyen TT, Tran E, Nguyen TH, Do PT, Huynh TH, Huynh H. The role of activated MEK-ERK pathway in quercetin-induced growth inhibition and apoptosis in A549 lung cancer cells. *Carcinogenesis*. 2004; 25(5):647-659.
56. Kuo PC, Liu HF, Chao JI. Survivin and p53 modulate quercetin-induced cell growth inhibition and apoptosis in human lung carcinoma cells. *J Biol Chem*. 2004; 279(53):55875-55885.
57. Kosmider B, Wojcik I, Osiecka R, Bartkowiak J, Zyner E, Ochocki J, et al. Enhanced P53 and BAX gene expression and apoptosis in A549 cells by cis-Pt(II) complex of 3-aminoflavone in comparison with cis-DDP. *Invest New Drugs*. 2005; 23(4):287-297.
58. Schwarz D, Kisselev P, Roots I. CYP1A1 genotype-selective inhibition of benzo[a]pyrene activation by quercetin. *Eur J Cancer*. 2005; 41(1):151-158.
59. Chen W, Wang X, Zhuang J, Zhang L, Lin Y. Induction of death receptor 5 and suppression of survivin contribute to sensitization of TRAIL-induced cytotoxicity by quercetin in non-small cell lung cancer cells. *Carcinogenesis*. 2007; 28(10):2114-2121.
60. Leung HW, Lin CJ, Hour MJ, Yang WH, Wang MY, Lee HZ. Kaempferol induces apoptosis in human lung non-small carcinoma cells accompanied by an induction of antioxidant enzymes. *Food Chem Toxicol*. 2007; 45(10):2005-2013.
61. Chen LG, Hung LY, Tsai KW, Pan YS, Tsai YD, Li YZ, Liu YW. Wogonin, a bioactive flavonoid in herbal tea, inhibits inflammatory cyclooxygenase-2 gene expression in human lung epithelial cancer cells. *Mol Nutr Food Res*. 2008; 52(11):1349-1357.
62. Lee HJ, Lee EO, Ko SG, Bae HS, Kim CH, Ahn KS, et al. Mitochondria-cytochrome C-caspase-9 cascade mediates isorhamnetin-induced apoptosis. *Cancer Lett*. 2008; 270(2):342-353.
63. Khan N, Mukhtar H. Cancer and metastasis: prevention and treatment by green tea. *Cancer Metastasis Rev*. 2010; 29(3):435-445.

64. Du G, Han G, Zhang S, Lin H, Wu X, Wang M, et al. Baicalin suppresses lung carcinoma and lung metastasis by SOD mimic and HIF-1 α inhibition. *Eur J Pharmacol.* 2010; 630(1-3):121-130.
65. Hung JY, Hsu YL, Ko YC, Tsai YM, Yang CJ, Huang MS, et al. Didymin, a dietary flavonoid glycoside from citrus fruits, induces Fas-mediated apoptotic pathway in human non-small-cell lung cancer cells in vitro and in vivo. *Lung Cancer.* 2010; 68(3):366-374.
66. Anso E, Zuazo A, Irigoyen M, Urdaci MC, Rouzaut A, Martinez-Irujo JJ. Flavonoids inhibit hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression by a HIF-1 independent mechanism. *Biochem Pharmacol.* 2010; 79(11):1600-1609.
67. Hsu HS, Lin JH, Huang WC, Hsu TW, Su K, Chiou SH, et al. Chemoresistance of lung cancer stemlike cells depends on activation of Hsp27. *Cancer.* 2011; 117(7):1516-1528.
68. Ravichandran N, Suresh G, Ramesh B, Siva GV. Fisetin, a novel flavonol attenuates benzo(a)pyrene-induced lung carcinogenesis in Swiss albino mice. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49(5):1141-1147.
69. Hasani A, Leighl N. Classification and toxicities of vascular disrupting agents. *Clin Lung Cancer.* 2011; 12(1):18-25.
70. Jin CY, Park C, Hwang HJ, Kim GY, Choi BT, Kim WJ, et al. Naringenin up-regulates the expression of death receptor 5 and enhances TRAIL-induced apoptosis in human lung cancer A549 cells. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55(2):300-309.
71. Lopez-Lazaro M. Flavonoids as anticancer agents: structure-activity relationship study. *Curr Med Chem Anticancer Agents.* 2002; 2(6):691-714.
72. Cutler GJ, Nettleton JA, Ross JA, Harnack LJ, Jacobs DR, Jr., Scrafford CG, et al. Dietary flavonoid intake and risk of cancer in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Int J Cancer.* 2008; 123(3):664-671.
73. Mursu J, Nurmi T, Tuomainen TP, Salonen JT, Pukkala E, Voutilainen S. Intake of flavonoids and risk of cancer in Finnish men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Int J Cancer.* 2008; 123(3):660-663.

74. Shimazu T, Inoue M, Sasazuki S, Iwasaki M, Sawada N, Yamaji T, et al. Isoflavone intake and risk of lung cancer: a prospective cohort study in Japan. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(3):722-728.
75. Shimazu T, Inoue M, Sasazuki S, Iwasaki M, Sawada N, Yamaji T, et al. Plasma isoflavones and the risk of lung cancer in women: a nested case-control study in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20(3):419-427.

Tabla1. Alimentos comunes y su cantidad de flavonoides (mg/100gr) [38]

Item	Quercetina	Kaempferol	Miricetina	Apigenina	Luteolina	Naringenina	Hesperidina	Eriodictiol
Alcachofa	-	-	-	4,70	2,27	-	-	-
Alcaparra	233,84	259,19	-	-	-	-	-	-
Apio	-	-	-	2,34	0,63	-	-	-
Brocoli	2,25-2,51	2,49-4,01	0,01	-	0,86	-	-	-
Cacao	20,13	-	-	-	-	-	-	-
Calabaza	-	-	-	-	1,63	-	-	-
Cebolla	12,60-33,43	1,03-4,10	0,03-1,07	-	-	-	-	-
Cereza	2,64-3,20	-	-	-	-	-	-	-
Ciruela	12,45	0,01	0,01	-	-	-	-	-
Col rizada	0,07-7,71	0-26,74	-	-	-	-	-	-
Espárrago	12,40	-	-	-	-	-	-	-
Kiwi	-	-	-	0,00	0-1,12	-	-	-
Lechuga	1,42-11,99	0-0,015	0-0,09	0-0,16	0-1,58	-	-	-
Manzana	0,43-4,70	0,01-0,02	0,01	-	-	-	-	-
Miel	-	-	-	0,05	0,63	-	-	-
Orégano	0-7,3	-	0-2,1	0-2,51	1-25,10	-	-	-
Pera	4,51	-	-	-	-	-	-	-
Perejil	-	-	-	225,93	1,24	-	-	-
Pimiento	-	-	-	-	0,61-4,98	-	-	-
Té negro hojas	199,75	126,66	42,24	-	-	-	-	-
Té negro infusión	1,99	1,31	0,45	-	-	-	-	-
Té verde hojas	223,97	147,55	104,76	12,03	0,17	-	-	-
Té verde infusión	0,21-2,69	0,32-1,42	0,58-1,10	0,17	0,17	-	-	-
Tomate	0,03-4,12	0,01-0,1	0,01-0,05	-	-	-	-	-
Tomillo	-	-	-	2,50	45,26	-	-	-
Uva	1,38-2,54	-	0,01-0,45	-	1,30	-	-	-
Vino tinto	2,16	0,24	0,94	-	-	1,77	0,63	-
Zumo de limón	-	-	-	-	0-1,83	1,38	14,47	4,88
Zumo de naranja	-	-	-	-	-	2,19	11,26	0,17
Zumo de pomelo	-	-	-	-	-	17,9-20,06	0,78-3,42	0-0,65

Cantidades de flavonoides en mg/100gr de porción comestible que contienen. Los rangos de valores incluyen el valor máximo y mínimo de los flavonoides mayoritarios encontrados en un determinado alimento en las bases de datos realizadas por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos. En caso de no especificar la variedad, por ejemplo “uva”, se consideran todas las especies posibles. En cuanto a la infusión, todos los valores han sido estandarizados a 1%, o sea 1gr de hojas de té en 100 ml de agua.

Tabla 1. Alimentos comunes y su cantidad de flavonoides (mg/100gr) (continuación)

Item	(-) Epicatequina	(-)- Epicatecatequina 3-galato	(-)- Epigallocatequina	(-)- Epigallocatequina 3-galato	(+)- Catequina	(+)- Galocatequina	Genisteína	Gliciteína	Daidzeína
Cereza	3,83-6,97	0-0,05	-	-	0,30-1,31	-	-	-	-
Harina de soja	-	-	-	-	-	-	67,69-89,46	85,12-98,77	16,12-20,02
Manzana	3,79-7,10	0-0,01	0,35-1,52	0,11-0,26	0,62-3,66	-	-	-	-
Mora	4,66	-	0,10	0,68	37,06	-	-	-	-
Queso de soja	-	-	-	-	-	-	0,80-11,14	1,70-4,10	1,50-7,80
Semilla de soja	-	-	-	-	-	-	39,78-89,32	9,01-22,37	27,77-78,86
Uva	1,20-8,68	0,17-2,81	0-0,08	-	0,82-10,14	-	-	-	-
Vino tinto	3,28	0,01	0,06	-	7,02	0,10	-	-	-

Cantidades de flavonoides en mg/100gr de porción comestible que contienen. Los rangos de valores incluyen el valor máximo y mínimo de los flavonoides mayoritarios encontrados en un determinado alimento en las bases de datos realizadas por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos. En caso de no especificar la variedad, por ejemplo “uva”, se consideran todas las especies posibles.

1 **Tabla2.** Recopilación de estudios preclínicos y clínicos sobre flavonoides y derivados frente al
 2 cáncer de pulmón

Moléculas	Tipo de estudio	Año	Resultado	Mecanismo de acción sugerido
Kaempferol	<i>In vitro</i>	2003	Inducción de apoptosis en células A549	Activación MEK-MAPK[54]
Quercetina	<i>In vitro</i>	2004	Inhibición crecimiento células A549 y inducción de apoptosis	Activación vía señalización MEK-ERK [55]
Quercetina	<i>In vitro</i>	2004	Inhibición del crecimiento celular e inducción de apoptosis en células A549 y H1299, mediante tratamiento con Quercetina 20-80 µm durante 24h	Regulación de la vía p53/survivina [56]
Complejo de 3 aminoflavona y Cis-Pt(II)	<i>In vitro</i>	2005	Inducción de apoptosis en células A549	Activación del gen p53 y BAX [57]
Quercetina y Naringenina	<i>In vitro</i>	2005	Efectos inhibitorios de la activación de los mecanismos del cáncer de pulmón inducidos por Benzo(a)pireno, especialmente la Quercetina	Inhibición de la formación de carcinógenos mediante la vía regulada por el gen <i>CYP1A1</i> [58]
Flavanona y 2'OH flavanona	<i>In vitro</i>	2007	Inhibición de la invasión celular en A549 después de un tratamiento de 72h 10µm. Inhibición de la metástasis en tratamientos a largo plazo.	Disminución expresión MMP-2 y u-PA[51]
	<i>In vivo</i>		Inhibición de metástasis en ratas. Inhibición del crecimiento de nodulos metastásicos.	
Quercetina	<i>In vitro</i>	2007	Inducción de apoptosis de células A549, H460 y H1299, sin presentar toxicidad células epiteliales normales de los bronquios HCCBE-2 y HCCBE3	Sensibilización ligando TRAIL, mediante ligando DR5 y supresión de la expresión de la Survivina mediada por Akt[59]
Kaempferol	<i>In vitro</i>	2007	Inducción de apoptosis en H460	Cambio en la expresión de marcadores de apoptosis como Caspase-3 y AIF. Vía indirecta mediante ROS (especies reactivas de oxígeno). Expresión aumentada de la enzima MnSOD[60]
Wogonin	<i>In vitro</i>	2008	Inhibición de la inflamación producida en células A549	Inhibición de la expresión del gen COX-2 inducido mediante PMA[61]
Isoramnetina	<i>In vitro</i>		Inducción de apoptosis	
	<i>In vivo</i>	2008	Reducción de tamaño y peso de los tumores inducidos en ratones mediante Isoramnetina a partir de 0,5 mg/Kg	Mecanismo caspasa dependiente [62]
Fisetina	<i>In vitro</i>	2009	Efecto antimetastásico en células A549	Disminución expresión MMP-2 y u-PA. Inactivación de la vía de señalización ERK[63]
Baicaleína	<i>In vitro</i>	2010	Efectos citotóxicos en células A549 y poca afectación en fibroblastos.	Aumento de la actividad de SOD y inhibición de HIF-1α[64]
	<i>In vivo</i>		Supresión de crecimiento del tumor	

Didimina	<i>In vitro</i>	2010	en ratas y supervivencia prolongada sin toxicidad sistémica Inhibición crecimiento celular y Inducción de apoptosis en células A549 y H460	Aumento de la actividad de los ligandos Fas y Caspase-8[65]
	<i>In vivo</i>		Supresión de crecimiento del tumor(A549)en ratas sin toxicidad sistémica.	
20 flavonoides y análogos	<i>In vitro</i>	2010	Disminución del factor VGE en células H157 que aparece en estadios avanzados del cáncer de pulmón	Inhibición de fosforilación de STAT3 por hipoxia[66]
Quercetina combinada con quimoterapia tradicional (cisplatino y gemcitabina)	<i>In vitro</i>		Disminución de la supervivencia de células madre cancerosas de pulmón	
	<i>In vivo</i>	2010	Inhibición de la progresión del tumor	Inactivación de la vía P38MAPK-MAPKAPK2-Hsp27[67]
Luteolina	<i>In vitro</i>	2011	Detención del ciclo celular y apoptosis en células A549	Activación JNK e inhibición de translocación de NF- κ B(P65)[52]
ASA404 (análogo flavonoide)	<i>In vivo</i>	2011	Medicamento en fase clínica III para tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas.	Mediante varios mecanismos causa una disrupción en el suministro de sangre del tumor, provocando su muerte[69]
Fisetina	<i>In vivo</i>	2011	Inhibición de la proliferación celular y desarrollo del tumor en cáncer inducido por Benzo(a)pireno	Inhibición de la formación de LPO[68]
Naringenina	<i>In vitro</i>	2011	Inducción de apoptosis de células A549 selectivamente, no afecta a fibroblastos	Apoptosis inducida en células cancerígenas mediante el receptor DR5 en el ligando TRAIL[70]

3
4

5 **Figura1.** Tipos básicos de flavonoides según su estructura. Adaptado de [36]

6

7 **Figura2.** Subclases de flavonoides. Adaptado de [36]

8

9 **Figura3.** Representación de la transformación de una célula normal en un tumor cancerígeno
10 sólido. Adaptado de [10].

11