

FLAVONOIDES: MICRONUTRIENTES CON AMPLIA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Franklin Pacheco ¹, María Peraza ², Ibis Pinto ²

RESUMEN: *Los flavonoides son micronutrientes que comprenden un número elevado de compuestos bioactivos presentes en una gran variedad de material vegetal, a los cuales se le han atribuido propiedades antimicrobianas, anticancerígenas, antiviral, antiinflamatorias, antioxidantes entre otras, representando entonces hoy día una alternativa terapéutica real con grandes beneficios a la salud. En el presente trabajo se realiza una revisión de diversos estudios versados sobre la caracterización del material vegetal y evaluación de las diversas actividades biológicas que poseen estos compuestos.*

Palabras clave: *flavonoides, material vegetal, actividad biológica, bioactivos, dieta suplementaria*

ABSTRACT: *Flavonoids are micronutrients, which comprise a high number of bioactive compounds present in a wide variety of plant material, which have been attributed antimicrobial, anticancer, antiviral, anti-inflammatory, and antioxidant properties, among others, thus representing today a real therapeutic alternative with great health benefits. In this work, a review of various studies that have to do with characterization of plant material and evaluation of the various biological activities that these compounds possess is carried out.*

Key word: *flavonoids, plant material, biological activity, bioactive, supplementary diet*

¹ Profesor Instructor. Licenciado en Bioanálisis. Laboratorio de Metales Pesados. Instituto de Investigaciones Biomédicas "Dr. Francisco J. Triana Alonso". Escuela de Bioanálisis. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.

² Estudiante de Escuela la Bioanálisis. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.

Recibido: 26-05-20
Aprobado: 18-08-20

INTRODUCCIÓN

Los flavonoides son moléculas ampliamente distribuidas dentro del reino vegetal, que se consumen habitualmente en frutas, hortalizas, legumbres, cereales integrales y bebidas como el té. Constituyendo un

grupo de más de 6.000 moléculas que forman parte de diversos procesos bioquímicos y fisiológicos en las plantas y su relación con el entorno^{1,2} (Figura 1). Los flavonoides son sustancias fenólicas polihidroxiladas que constan de dos anillos aromáticos unidos a través de tres átomos de carbono, conformando una estructura base denominada C6-C3-C6; los cuales se pueden clasificar de acuerdo a la estructura del anillo C3, quien determina la naturaleza de los compuestos que incluyen a las flavonas (apigenina, luteolina, entre

otras), los flavonoles (quercetina, miricetina), las flavanonas (naringenina y hesperidina), las catequinas (catequina y galocatequina), las antocianidinas (cianidina y pelargonidina), y las isoflavonas (genisteína y daidzeína), entre otros^{3,4} (Figura 2).

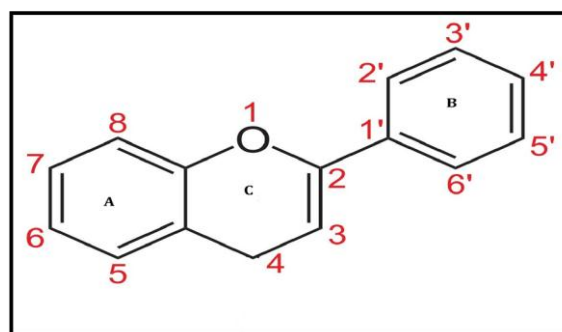


Figura 2: Estructura general de los flavonoides: 15 átomos de carbono con dos anillos de benceno unidos por una cadena lineal de tres carbonos. Varios subgrupos de flavonoides se clasifican adicionalmente de acuerdo con los patrones de sustitución del anillo C.

Fuente: Feng, J; Lu, Z; Ya, Li; Han, C. Pinus massoniana Bark Extract: Structure-Activity Relationship and Biomedical Potentials. Am J Chin Med. 2016;44(8):1-19.



Figura1. Diversidad de material vegetal con alto contenido en flavonoides.

Fuente: Elaboración propia.

Dentro de este amplio grupo de moléculas, se encuentran las pigmentadas como las antocianinas, que dan su color característico a

FLAVONOIDES: MICRONUTRIENTES CON AMPLIA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

hojas, flores y frutos de ciertas plantas; y otras sin pigmento. Están sustancias implicadas en un gran número de procesos como, por ejemplo, la atracción de agentes polinizantes mediante la coloración de órganos florales, la germinación del tubo polínico, la defensa contra los insectos actuando como insecticidas o como agente antifúngico⁵⁻⁷.

Los flavonoides tienen la capacidad de influir en diversos sistemas enzimáticos y funciones biológicas de los mamíferos⁸. La capacidad antioxidante es la más estudiada entre sus funciones biológicas. No obstante, muchos flavonoides también han mostrado actividad antitrombótica, inhibición de la activación leucocitaria o incluso actividad vasodilatadora; por lo que se considera tienen un papel potencial contra enfermedades cardiovasculares⁹. Otros flavonoides, derivados de plantas usadas tradicionalmente como medicinales, han mostrado actividad antibacteriana, antifúngica y antiviral

(especialmente las isoflavonas), contra especies resistentes a antibióticos y contra infecciones por *Helicobacter pylori*¹⁰⁻¹².

Recientemente, en el año 2003 el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos de América, publicó una lista de 26 flavonoides presentes en una diversidad de alimentos. Dadas las diferentes acciones derivadas de su estructura química, algunos estudios recomiendan el consumo diversificado de flavonoides de múltiples fuentes nutricionales, y en la actualidad, la posibilidad de añadir flavonoides específicos a los alimentos que no los contienen naturalmente, está siendo explorada^{13,14}.

Así entonces, debido a la importancia y potencial de los flavonoides en la salud humana, la presente revisión precisa los avances en cuatro principales actividades o efecto de estos compuestos: antimicrobiano, anticancerígeno, antioxidante y antiinflamatorio.

DESARROLLO

Efecto antimicrobiano

En algunos casos, los flavonoides pueden funcionar directos como antibióticos, modificando o alterando la función de microorganismos como en las bacterias y virus ¹⁵. Así mismo, estudios preliminares han mostrado que las combinaciones binarias de la ciprofloxacina con diversos flavonoides (Quercetina, Genisteina y Leuteina), exhiben notables diferencias en sus efectos inhibidores en el crecimiento del *Staphylococcus aureus* ¹⁶.

Por otra parte, otros estudios se han enfocado en la erradicación de biopelículas, definida como comunidades de microorganismos que crecen agregados y rodeados por una matriz extracelular que ellos mismos producen ¹⁷⁻¹⁹. En este sentido, destaca el estudio llevado a cabo por Gopu & col. cuyos resultados indican que el uso de flavonoides en concentración semejantes a antibióticos de amplio espectro, han reducido notablemente

la formación de este mecanismo de resistencia en *Bacillus* spp., *Pseudomonas* spp. *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, and *Yersinia enterocolitica* y *S. aureus* ^{20,21}.

En Machala, Ecuador, caracterizaron y evaluaron el potencial antimicrobiano de extractos etanólicos de hierba luisa (*Cymbopogon citratus*) y toronjil (*Melissa officinalis*), evidenciando presencia de catequinas con actividad antibacteriana contra las cepas *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus* ²².

El uso de solventes orgánicos en la extracción de flavonoides han favorecido el efecto observado en diversos estudios, como el reportado por investigadores de la universidad de Sao Paulo, Brasil, los cuales señalan que los extractos crudos (diclorometánico y etanólico) de *Cromolaena squalida* (hojas y tallos) y *Chromolaena hirsuta* (hojas y flores), mostraron actividad antimicrobiana contra Gram positivos y levaduras ²³.

FLAVONOIDES: MICRONUTRIENTES CON AMPLIA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

El potencial de los flavonoides también ha sido evaluado en el virus del herpes simple (VSH), virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de la hepatitis C (VHC), los cuales muestran un efecto inhibitorio en los ensayos *in vitro* empleando diversos modelos celulares. Esta inhibición posiblemente esté ligada a la acción de los flavonoides de reducir la actividad de la polimerasa^{24,25}.

Durante años, las medicinas naturales se han utilizado para el tratamiento y la profilaxis de varias infecciones virales. Muchos de los compuestos naturales, en particular biológicamente activos de pequeño tamaño molecular, actúan como agentes multi-objetivo de alta especificidad bioquímica y diversidad química con menor costo y más mecanismos de cobertura²⁶⁻²⁹. Se ha demostrado que los flavonoides poseen actividades prometedoras para la prevención y atenuación de la infección por VIH. Más recientemente, se ha señalado que una cumarina tricíclica suprime la

activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y, por lo tanto, inhibe la replicación del VIH *in vitro*. Además, los flavonoides también se han introducido como agentes anti-influenza que inhiben predominantemente la enzima neuraminidasa³⁰⁻³³.

El uso de extractos acuosos de plantas con potencial medicinal con alto contenido en rutina, ácido gálico y quercetina, utilizado en infecciones urinarias causadas por *Candida albicans*, han mejorado el efecto del fluconazol^{34,35}.

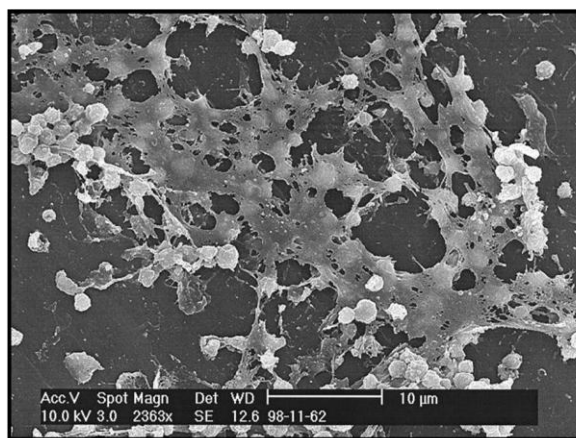


Figura 3. Micrografía electrónica de barrido de una biopelícula de *S. aureus* en un conector de catéter venoso.

Fuente: Spichler, A; Hurwitz, B; Armstrong, D; Lipsky, B. Microbiology of diabetic foot infections: from Louis Pasteur to 'crime scene investigation'. BMC Medicine. 2015; 13(2), 23-41.

Actividad anticancerígeno

El cáncer constituye una de las principales causas de muerte en el mundo, caracterizada por una proliferación y descontrol celular que invade o se esparce por todo el organismo^{36,37}. Estudios epidemiológicos y de laboratorios han demostrado que las personas que llevan una dieta rica en flavonoides presentan un menor riesgo de padecer cáncer colorectal, hígado, próstata, mama y cáncer de ovario³⁸⁻⁴¹(Figura 4). Estudios *in vitro* han establecido que los flavonoides inducen la expresión de diferentes genes supresores por modificaciones epigenéticas, los cuales son influenciados o condicionados por la biodisponibilidad de los flavonoides en la dieta como la quercetina, leuteína, genisteína, resveratrol, epicatequina y kaempferol⁴²⁻⁴⁹.

En algunos países de Latinoamérica, Estados Unidos, Canadá y Europa, el consumo de flavonoides se realiza esencialmente a través de tés, café, frutas y vegetales (aproximadamente 16 a 70

mg/día), mientras que en China, Japón, Corea y otros países asiáticos, el consumo de flavonoides se realiza principalmente a través del té verde (aproximadamente 2 mg/día)⁵⁰. La quercetina, galato-3-epigallocatequina y kaempferol, son los flavonoides más representativos y utilizados en los estudios del cáncer de mama y pulmón. En el caso del pulmón, estos compuestos podrían inducir apoptosis en las células cancerígenas del pulmón H460, afectando las dos vías metabólicas en la apoptosis; la inhibición de células cancerígenas, y la alteración de los altos niveles de expresión de genes específicos involucrados en la proliferación celular y metástasis⁵¹⁻⁵².

Los investigadores en los últimos 10 años han centrado sus estudios en dilucidar uno de los mecanismos de supervivencia celular como la autofagia, la cual ha sido definida como auto digestión de macromoléculas celulares⁵³⁻⁵⁷. Estudios realizados por Zhang y col. en 2015, demostraron que extractos de acuosos de *Allspice* fue capaz de

inducir *in vitro* la autofagia en células asociadas a cáncer de mama por expresión de receptores mTor⁵⁸. Por otra parte, el Kaempferol también puede inducir autofagia por activación de proteínas quinasas involucradas en la fase G₂/M del ciclo celular⁵⁹.

Efecto antioxidante

Uno de los efectos más estudiados por científicos en el mundo, es el poder antioxidante de los flavonoides, los cuales presentan una capacidad propia de establecer un equilibrio redox intracelular. Los flavonoides son potenciadores de diversas enzimas encargadas de eliminar las especies reactivas de oxígeno (ROS), producidas por su propio metabolismo, y por factores o agentes externos, además, de intervenir en la eliminación de iones oxidrilos que pueden originar lipo-oxidación a nivel de la membrana celular y daños en el ADN^{60,61} (Figura 4).

El cuerpo humano desarrolla sistemas de protección contra radicales libres que resultan

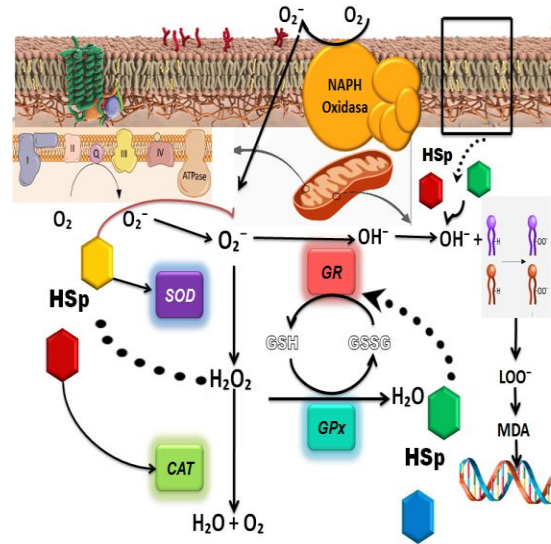


Figura 4. Diversos efectos de los flavonoides (hexágonos de colores) presentes *Hibiscus sabdariffa*, en la homeostasis (oxido/reducción).

Fuente: Ray, P.D; Huang, B.W; Tsuji, Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell. Signal.* 2012, 24(5): 981-990.

insuficientes con la edad, por lo cual las dietas ricas en frutas y hortalizas son una alternativa para la buena salud^{62,63}. Las propiedades benéficas de los flavonoides están asociadas a su estructura química que es capaz de interactuar con las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, que son los radicales libres más dañinos, mediante dos mecanismos: uno de transferencia de electrones (SET) y el otro de transferencia de un átomo de

hidrógeno (HAT). En el mecanismo SET, el antioxidante (ArOH) puede donar un electrón al radical piróxilo, formando entre los productos un anión peróxilo y un catión radical del antioxidante (ArO^{•+}); y en el mecanismo HAT, el antioxidante (ArOH) atrapa un radical peróxilo por donación de átomos de hidrógeno, generando un hidroperóxido y un radical antioxidante más estable químicamente (ArO[•])^{64,65}.

Dentro de los flavonoides se encuentran un amplio grupo de compuestos fenólicos (catequinas, cianidinas, quercetinas) que actúan como quelantes de metales y que además, capturan de forma *in vitro* ROS y especies reactivas de nitrógeno (ERNs)^{66,67}. Diversos flavonoides tienen propiedades captadoras de radicales libres, lo que les confiere actividad antioxidante, misma que podría estar relacionada con la prevención de enfermedades cardiovasculares y de algunos tipos de cáncer⁶⁸. La concentración de los antioxidantes presentes de manera natural en los alimentos disminuye en

gran medida por efecto del procesamiento. Por ello, generalmente es necesario suplementarlas en los procesos de transformación⁶⁹.

El empleo de extractos a base de plantas medicinales y de material vegetal considerado desecho agroindustrial; han resultado poseer un elevado contenido de flavonoides, con capacidad antioxidante semejante al de la vitamina E y el ácido ascórbico (Vitamina) C; en relación al estrés oxidativo inducido en levaduras y la no oxidación de las lipoproteínas^{70,71}.

Efecto antiinflamatorio

La inflamación es un proceso dinámico que se inicia en respuesta a daños mecánicos, quemaduras, infecciones microbianas y otros estímulos que pueden afectar el bienestar del individuo⁷²⁻⁷⁵. Chirimbolo en 2010, señala que los flavonoides pueden desempeñar una acción moduladora, bifásica y reguladora sobre la inmunidad y la inflamación; limitada a un grupo

FLAVONOIDES: MICRONUTRIENTES CON AMPLIA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

restringido de moléculas como las flavonas y flavonoles, principalmente debido a su similitud química con la quercetina. Muchos de los efectos informados sobre los flavonoides, consideran a la quercetina, como el flavonol derivado de la naturaleza más difundido y conocido; el cual ha mostrado un comportamiento bifásico en basófilos a dosis nanomolares ⁷⁶.

Al igual que muchas otras moléculas que comparten un anillo de flavona, la quercetina afecta la inmunidad y la inflamación al actuar principalmente sobre los leucocitos y atacar a muchas quinasas y fosfatasas de señalización intracelular; enzimas y proteínas de membrana a menudo cruciales para una función celular específica ⁷⁷.

Estudios recientes con células inmunes han demostrado la inhibición de diversas respuestas inflamatorias mediante la regulación negativa de la ruta proinflamatoria que involucra NF- κ B y la regulación positiva de la ruta antioxidante que involucra Nrf2 ^{78,79} (Figura 5).

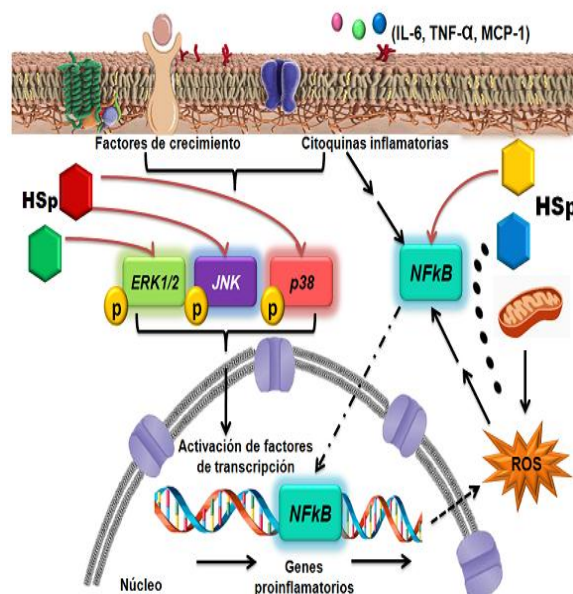


Figura 5. Efectos inhibitorio de los flavonoides presentes *Hibiscus sabdariffa* en las vías de señalización de respuestas inflamatorias.

Fuente: Sakurai, T; Ogasawara, J; Shirato, K; Izawa, T; Oh-Ishi, S; Ishibashi, Y; Radak, Z; Ohno, H; Kizaki, T. Exercise training attenuates the dysregulated expression of adipokines and oxidative stress in white adipose tissue. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 20(17): 941-954.

Diversas investigaciones han señalado el importante papel de los flavonoides en la inhibición de enzimas precursoras de la síntesis de prostaglandinas en los procesos inflamatorios, como la ciclooxigenasa y 5-lipooxigenasa, a partir de ácido araquidónico ⁸⁰⁻⁸¹. La síntesis de prostaglandinas y de

óxido nítrico está implicada en la inflamación, e isoformas de la óxido nítrico sintetasa (iNOS) y de la ciclooxigenasa (COX-2), son responsables de la producción de una gran cantidad de estos mediadores ⁸².

La modulación de la cascada de los acontecimientos moleculares que conducen al aumento en la expresión de estos mediadores incluye la inhibición de factores de transcripción tales como el factor nuclear kappa B y el factor AP-1, a través de la inhibición de diferentes proteína quinasas. En tal sentido, se ha demostrado que quercetina es capaz de inhibir la formación de estos metabolitos secundarios por inhibición enzimática, al igual que otros mediadores del proceso inflamatorio tales como la proteína C reactiva o diversas moléculas de adhesión ⁸³. En varios modelos animales se ha demostrado que algunos flavonoides inhiben la inflamación crónica a través de diversos mecanismos ⁸⁴. Dichos compuestos han evidenciado actividad antioxidante y de barrido de

radicales, así como la capacidad de regular diversas actividades celulares, como la actividad enzimática de COX. Así entonces, el efecto inhibitorio de los flavonoides sobre esta enzima se considera uno de los mecanismos antiinflamatorios celulares más relevantes y de mayor impacto ⁸⁵⁻⁸⁹.

CONCLUSIONES

Hasta ahora, la investigación científica sobre los flavonoides, muestran que estos poseen una amplia actividad biológica que incluye entre otros efectos, actividades antioxidantes, antimicrobianas, antiinflamatorias y anticancerosas. Por lo tanto, es importante la identificación de fuentes nutricionales con alto contenido de estos flavonoides, y que a su vez, estas fuentes sean conocidas por la población general.

REFERENCIAS

1. Williamson, G; Sies, H; Heber, D; Keen, CL; Macdonald, IA; Actis-Goretti L. 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; 67:736-743.
2. Mlodzinska, E. Survey of plant pigments: molecular and environmental determinants of plant colors. *Act Biol Crac Ser Bot.* 2009; 51(1):7-16.
 3. Feng, J; Lu, Z; Ya, Li; Han, C. Pinus massoniana Bark Extract: Structure-Activity Relationship and Biomedical Potentials. *Am J Chin Med.* 2016;44(8):1-19
 4. Ross JA, Kasum CM. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu. Rev Nutr.* 2002; 22(1):19-34.
 5. Mo, Y; Nagel, C; Taylor, LP. Biochemical complementation of chalcone synthase mutants defines a role for flavonols in functional pollen. *Proc Natl Acad Sci.* 2002; 89 (7): 213-234.
 6. 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.
 7. Dixon, RA; Steele, CL. Flavonoids and isoflavonoids a gold mine for metabolic engineering. *Trends Plant Sci.* 1999; 4: 394-400.
 8. 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. In: Alaoui-Jamali M, editor. *Alternative and complementary therapies for cancer.* New York: Springer; 2010. p 40.
 9. Grassi, D; Desideri, G; Croce, G; Tiberti, S; Aggio, A; Ferri C. Flavonoids, vascular function and cardiovascular protection. *Curr Pharm Des.* 2009; 15: 1072-1082.
 10. Huang, Y; Tsang, SY; Yao, X; Chen, ZY. Biological properties of baicalein in cardiovascular system. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2005; 5(3):177-188.
 11. Andres, A; Donovan, SM; Kuhlenschmidt, MS. Soy isoflavones and virus infections. *J Nutr Biochem.* 2009; 20(43):563-569.
 12. Mota, KS; Dias, GE; Pinto, ME; Luiz-Ferreira, A; Souza-Brito, AR; Hiruma-Lima, CA. Flavonoids with gastroprotective activity. *Molecules.* 2009; 14: 979-1012.
 13. Yao, LH; Jiang, YM; Shi, J; Tomás-Barberán, FA; Datta, N; Singanusong R. Flavonoids in food and their health

- benefits. *Plant Food Human Nutr* 2004; 59:113-122.
14. Moreira, A; Fraga, C; Alonso, M; Collado, PS; Zettler, C; Marroni, N; González-Gallego, J. Quercetin prevents oxidative stress and NF-kappaB activation in gastric mucosa of portal hypertensive rats. *Biochem Pharmacol* 2004; 68:1939-1946.
15. Andersen, O; Markham, K. *Flavonoids: Chemistry, biochemistry and applications*. California, USA: CRC Publication; 2005. p. 1256.
16. Zorrilla, L; Vilera, M. Efecto de la combinación de flavonoides con ciprofloxacina sobre el crecimiento de *Staphylococcus aureus*. Tesis de Pregrado. Maracay: Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo; 2018.
17. Allewell, NM. Introduction to biofilms thematic minireview series. *J Biol Chem*. 2016; 291:12527-12528.
18. Romano, CL; Romano, D; Morelli, I; Drago, L. The concept of biofilm-related implant malfunction and “low-grade infection” . *Adv Exp Med Biol*. 2017; 971:1-13.
19. Davies, D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov*. 2003; 2:114-122.
20. Gopu, V; Meena, C. K; Shetty, P. H. Quercetin influences quorum sensing in food borne bacteria: in-vitro and in-silico evidence. *PLoS One*. 2015; 9(2), 10-19.
21. Spichler, A; Hurwitz, B; Armstrong, D; Lipsky, B. Microbiology of diabetic foot infections: from Louis Pasteur to 'crime scene investigation'. *BMC Medicine*. 2015; 13(2): 23-41.
22. Vélez, R; D'Armas, H; Jaramillo-Jaramillo, C; Vélez, E. Metabolitos secundarios, actividad antimicrobiana y letalidad de las hojas de *Cymbopogon citratus* (hierba luisa) y *Melissa officinalis* (toronjil). *Facsalud*. 2018; 2(2):31-39.
23. Taleb-Contini, S; Salvador, M; Watanabe, E; Yoko-Ito, I; Rodrigues de Oliveira, D. Antimicrobial activity of flavonoids and steroids isolated from two *Chromolaena* species. *RBCF*. 2003; 39(4):403-408.
24. Middleton, JE; Chithan, K. The impact of plant flavonoids on mammalian biology: implications for immunity, inflammation and cancer. In: Harborne JB, editor. *The flavonoids: advances in research since 1986*. London, UK: Chapman and Hall; 1993.
25. Selway, JWT. Antiviral activity of flavones and flavans. In: Cody, V; Middleton, E; Harborne, JB. Editors. *Plant flavonoids in biology and medicine*:

biochemical, pharmacological, and structure–activity relationships. New York, NY: Alan R. Liss, Inc.; 1986.

26. Koehn, F. E; Carter, G. T. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.*2005; 4 (3): 206-214.

27. Kitazato, K; Wang, Y; Kobayashi, N. Viral infectious disease and natural products with antiviral activity. *Drug Discov. Ther.*2007; 1 (1): 14–22.

28. Newman, D. J; Cragg, G. M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J Nat Prod.*2007; 70 (3): 461–477.

29. Kouda-Bonafos, M; Czyzewska, E; Nacro, M; Oehlschlager, A. Isolation of apigeninidin from leaf sheaths of *Sorghum caudatum*. *J Chem Ecol.* 1994; 20 (8): 2123-2125.

30. Li, B. Q; Fu, T; Dongyan, Y; Mikovits, J. A; Ruscetti, F. W; Wang, J. M. Flavonoid baicalin inhibits HIV-1 infection at the level of viral entry. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*2000; 276 (2): 534-538.

31. Lee, J.-H; Bae, S. Y; Oh, M; Seok, J. H; Kim, S; Chung, Y. B. Antiviral effects of black raspberry (*Rubus coreanus*) seed extract and its polyphenolic compounds on norovirus

surrogates. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2015; 80 (6): 1196–1204.

32. Miki, K; Nagai, T; Suzuki, K; Tsujimura, R; Koyama, K; Kinoshita, K. Anti-influenza virus activity of biflavonoids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007;17 (3): 772-775.

33. Wang, Y; Chen, M; Zhang, J; Zhang, X.-L; Huang, X.-J; Wu, X. Flavone C-glycosides from the leaves of *Lophatherum gracile* and their in vitro antiviral activity. *Planta Med.* 2012; 78 (1): 46–51.

34. Wachter, GA; Hoffmann, JJ; Furbacher, T; Blake, ME; Timmermann, BN. Antibacterial and antifungal flavanones from *Eysenhardtia texana*. *Phytochemistry* 1999; 52: 1469-1471.

35. Alshami, I; Alharbi, A.E. *Hibiscus sabdariffa* extract inhibits in vitro biofilm formation capacity of *Candida albicans* isolated from recurrent urinary tract infections. *Asian Pacific J Trop Med.*2014; 4(2):104-108.

36. Imran, M; Rauf, A; Abu-Izneid, T; Nadeem, M; Shariati, MA; Khan, IA; Imran, A; Orhan, IE; Rizwan, M; Atif, M; Gondal, TA; Mubarak MS. Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: a review. *Biomed Pharma.* 2019; 112, 608-612.

37. Sak, K; Everaus H.

Chemomodulating effects of flavonoids in human leukemia cells. *Anticancer Agents Med Chem.* 2015; 15(1): 1112-1126.

38. Vue B, Zhang S, Chen QH. Flavonoids with therapeutic potential in prostate cancer [J]. *Anticancer Agents Med Chem.* 2016;16(10):1205–29.

39. Wenzel, U; Kuntz, S; Brendel, MD. Dietary flavone is a potent apoptosis inducer in human colon carcinoma cells. *Cancer Res.* 2000; 60(14):3823–3831.

40. Dal-Ho H, Hirofumi T, Yamada K. Inhibition of environmental estrogen-induced proliferation of human breast carcinoma mcf-7 cells by flavonoids. *Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2001; 37 (5):275-282.

41. Yin, F; Giuliano, AE; Van Herle, AJ. Signal pathways involved in apigenin inhibition of growth and induction of apoptosis of human anaplastic thyroid cancer cells (aro). *Anticancer Res.* 1999; 19(5b):4297-4303.

42. Woo, H-H; Jeong, BR; Hawes, MC; Hower, JS. Flavonoids: from cell cycle regulation to biotechnology. *Biotech Lett.* 2005; 27(6):365-372.

43. Cho, HJ; Suh, DS; Moon, SH; Mun; Y; Hitac, H. Silibinin inhibits tumor growth through downregulation of extracellular signal-regulated kinase and akt in vitro and in vivo in human ovarian cancer

cells. *J Agric Food Chem.* 2013; 61(17):4089-4096.

44. Priyanga, S; Aja, B; Paige; H; Urvashi Sharma, K; Ashakumary L. Flavonoids and Other Polyphenols Act as Epigenetic Modifiers in Breast Cancer. *Nutrients* 2020, 12(2): 761-788.

45. Hüser, S; Guth, S; Joost, H.G; Soukup, S.T; Köhrle, J; Kreienbrock, L; Diel, P; Lachenmeier, D.W; Eisenbrand, G; Vollmer, G. Effects of isoflavones on breast tissue and the thyroid hormone system in humans: A comprehensive safety evaluation. *Arch. Toxicol.* 2018; 92(1): 2703-2748.

46. Berletch, J.B; Liu, C; Love, W.K.; Andrews, L.G; Katiyar, S.K; Tollefsbol, T.O. Epigenetic and genetic mechanisms contribute to telomerase inhibition by EGCG. *J. Cell Biochem.* 2008; 103(1): 509-519.

47. Meeran, S.M; Patel, S.N; Chan, T.H; Tollefsbol, T.O. A novel prodrug of epigallocatechin-3-gallate: Differential epigenetic hTERT repression in human breast cancer cells. *Cancer Prev. Res.* 2011; 4(1):1243–1254.

48. Mirza, S; Sharma, G; Parshad, R; Gupta, S.D; Pandya, P; Ralhan, R. Expression of DNA methyltransferases in breast cancer patients and to analyze the effect of natural compounds on DNA

- methyltransferases and associated proteins. *J. Breast Cancer*. 2013 16(1): 23–31.
49. Lin, Y.C.; Lee, Y.C.; Li, L.H.; Cheng, C.J.; Yang, R.B. Tumor suppressor SCUBE2 inhibits breast-cancer cell migration and invasion through the reversal of epithelial-mesenchymal transition. *J. Cell Sci*. 2014; 127(1): 85–100.
50. Sheng, J; Shi, W; Guo, H; Long, W; Wang, Y; Qi, J; Liu, J; Xu, Y. The Inhibitory Effect of (-)-Epigallocatechin-3-Gallate on Breast Cancer Progression via Reducing SCUBE2 Methylation and DNMT Activity. *Molecules*.2019; 24, 2899-2912.
51. Li, Y; Buckhaults, P; Cui, X; Tollefsbol, T.O. Combinatorial epigenetic mechanisms and efficacy of early breast cancer inhibition by nutritive botanicals. *Epigenomics*. 2016; 8(1): 1019-1037.
52. Lewis, K.A; Jordan, H.R; Tollefsbol, T.O. Effects of SAHA and EGCG on Growth Potentiation of Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Cancers*. 2018; 11(2): 23-34
53. 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: 2005-2013.
54. Lee, K; Ann, M; Zigang, D. Molecular targets of phytochemicals for cancer prevention. *Cancer*.2018; 11: 211-218.
55. Sheng, J; Shi, W; Guo, H; Long, W; Wang, Y; Qi, J; Liu, J; Xu, Y. The Inhibitory Effect of (-)-Epigallocatechin-3-Gallate on Breast Cancer Progression via Reducing SCUBE2 Methylation and DNMT Activity. *Molecules*. 2019; 24: 28-99.
56. Kikuchi H, Yuan B, Yuhara E, Takagi N and Toyoda H. Involvement of histone H3 phosphorylation through p38 MAPK pathway activation in casticin-induced cytotoxic effects against the human promyelocytic cell line HL-60. *Int J Oncol* 2013; 43: 2046-2056.
48. Yuan B, Yao M, Wang X, Sato A, Okazaki A, Komuro H, Hayashi H, Toyoda H, Pei X, Hu X, Hirano T and Takagi N. Antitumor activity of arsenite in combination with tetrandrine against human breast cancer cell line MDA-MB-231 in vitro and in vivo. *Cancer Cell Int*. 2018; 18: 113.
57. Nikolettou V, Markaki M, Palikaras K and Tavernarakis N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833: 3448-3459.
50. Hasima N and Ozpolat B. Regulation

of autophagy by polyphenolic compounds as a potential therapeutic strategy for cancer. *Cell Death Dis* 2014; 5: 1509-1513.

58. Zhang L, Shamaladevi N, Jayaprakasha GK, Patil BS and Lokeshwar BL. Polyphenol-rich extract of *Pimenta dioica* berries (Allspice) kills breast cancer cells by autophagy and delays growth of triple negative breast cancer in athymic mice. *Oncotarget* 2015; 6: 16379-16395.

59. Huang WW, Tsai SC, Peng SF, Lin MW, Chiang JH, Chiu YJ, Fushiya S, Tseng MT and Yang JS. Kaempferol induces autophagy through AMPK and AKT signaling molecules and causes G₂/M arrest via downregulation of CDK1/cyclin B in SK-HEP-1 human hepatic cancer cells. *Int J Oncol* 2013; 42(1): 2069-2077.

60. Prietsch RF, Monte LG, da Silva FA, Beira FT, Del Pino FA, Campos VF, Collares T, Pinto LS, Spanevello RM, Gamaro GD and Braganhol E. Genistein induces apoptosis and autophagy in human breast MCF-7 cells by modulating the expression of proapoptotic factors and oxidative stress enzymes. *Mol Cell Biochem* 2014; 390: 235-242.

61. Ray, P.D; Huang, B.W; Tsuji, Y. Reactive oxygen species (ROS)

homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell. Signal.* 2012, 24(5): 981–990.

62. Pacheco-Coello, F; Ramirez-Azuaje,D; Pinto-Catari, I; Peraza-MarreroM,, Orosco-Vargas, C. propiedades de la flor de jamaica (*Hibiscus sabdariffa* L.), rica fuente de polifenoles. *Saber.* 2019; 31: 44-55.

63. Gaviria, C; Ochoa, C; Sánchez, N; Medina, C; Lobo, M; Galeano, P. Actividad antioxidante e inhibición de la peroxidación lipídica de extractos de frutos de mortiño (*Vaccinium meridionale* Sw). *Blacpma.* 2009;8:519-528.

64. Ninfali, P; Mea, G; Giorgini, S; Rocchi, M; Bacchiocca, M. Antioxidant capacity of vegetables, spices and dressings relevant to nutrition. *Br J Nutr.* 2005; 93:257-266.

65. Prior, RL; Wu, X; Schaich, K. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *J Agr Food Chem.* 2005; 53: 4290-4302.

66. Jacobo-Velázquez, DA; Cisneros-Zevallos, L. Correlations of antioxidant activity against phenolic content revisited: a new approach in data analysis for food and medicinal plants. *J Food Sci.* 2009; 74:107-113.

67. Jiménez-Álvarez, D; Giuffrida, F; Vanrobaeys, F; Golay, PA; Cotting, C; Lardeau, A. High-throughput methods to assess lipophilic and hydrophilic antioxidant capacity of food extracts in vitro. *J Agr Food Chem.* 2008; 56:3470-3477.
68. Huang, D; Ou, B; Hampsch-Woodill, M; Flanagan, JA; Deemer, EK. Development and validation of oxygen radical absorbance capacity assay for lipophilic antioxidants using randomly methylated beta-cyclodextrin as the solubility enhancer. *J Agr Food Chem.* 2002; 50:1815-1821.
69. Fonseca, L; Calderón, L; Rivera, M. Capacidad antioxidante y contenido de fenoles totales en café y subproductos del café producido y comercializado en norte de Santander (Colombia). *Rev. Vitae.* 2014; 21 (3): 228 -236.
70. García E, Fernández I, Fuentes A. Determinación de polifenoles totales por el método de Folin-Ciocalteu. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* 2016; 45 (1): 109-126.
71. Block, G. The data support a role for antioxidants in reducing cancer risk. *Nutrition.* 2009; 50: 207-213.
72. Albarrán, G; Mendoza, E; Beltrán, J. M. Influence of concentration on the radiolytic decomposition of thiamine, riboflavin, and pyridoxine in aqueous solution. *Rev Colomb Quim.* 2014; 43 (3): 41-48.
73. Pacheco-Coello F, Ramirez-Azuaje D, Pinto-Catari C, Peraza-Marrero M, Orosco-Vargas C. Comparación de compuestos fenólicos totales en cálices de *Hibiscus sabdariffa* L. de Venezuela. *Rev Colomb Cienc Quím Farm.* 2019; 48 (3): 1-10.
74. Abbas, A.K, Lichtman, A.H. Cellular and molecular immunology. 5th ed. Philadelphia: Ed. Saunders; 2003. 490 pp.
75. Sikora, J.P; Chlebna-Sokot, D; Andrzejewska, E; Chrul, S; Polakowska, E; Wysocka, A; Sikora, A. Clinical evaluation of proinflammatory cytokine inhibitors (sTNFR I, sTNFR II, IL-1 ra), antiinflammatory cytokines (IL-10, IL-13) and activation of neutrophils after burn-induced inflammation. *Scand. J. Immunol.* 2008; 68(2):145-152.
76. Chiombolo, S. El papel de la quercetina, los flavonoles y las flavonas en la modulación de la función celular inflamatoria. *Inflammation and Allergy.* 2010; 9(4): 34-56.
77. Portincasa, P; Calamita, G. Phytocompounds modulating Aquaporins: Clinical benefits are

anticipated. *Food Chem.*2019; 274: 642-650.

78. Xue, H; Xie, W; Jiang, Z; Wang, M; Wang, J; Zhao, H; Zhang, X. 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid, a microbiota-derived metabolite of quercetin, attenuates acetaminophen (APAP)-induced liver injury through activation of Nrf-2. *Xenobiótica.* 20126; 46 (10): 931-939.

79. Nascimento, W; Dos Santos, F; Vasconcelos, M; Fagundes, H; De Oliveira, P; Da Rocha, M. Study of the Potential Radiomitigator Effect of Quercetin on Human Lymphocytes. *Inflammation.*2019; 42: 124-134.

80. Sakurai, T; Ogasawara, J; Shirato, K; Izawa, T; Oh-Ishi, S; Ishibashi, Y; Radak, Z; Ohno, H; Kizaki, T. Exercise training attenuates the dysregulated expression of adipokines and oxidative stress in white adipose tissue. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 20(17): 941-954.

81. Ferrandiz ML, Alcaraz MJ. Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids. *Agents Actions.* 1991; 32: 283-288.

82. Ferrandiz ML, Nair AG, Alcaraz MJ. Inhibition of sheep platelet arachidonate metabolism by flavonoids from Spanish

and Indian medicinal herbs. *Pharmazie* 1990;45(2):206-208.

83. Laughton MJ, Evans PJ, Moroney MA, Hoult JR, Halliwell B. Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclooxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. Relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability. *Biochem Pharmacol* 1991; 42:1673-1681.

84. González-Gallego, J; Sánchez-Campos, S; Tuñón, J. Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids *Nutr Hosp.* 2007; 22(3):287-93 293.

85. Yoshimoto, T; Furukawa, M; Yamamoto, S; Horie, T; Watanabe-Kohno, S. Flavonoids: potent inhibitors of arachidonate 5-lipoxygenase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1983; 116 (1):612-618.

86. Rahman, I.; Biswas, S. K. and Kirkham, P. A. 2006. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem. Pharmacol.* 72:1439-1452.

87. Singh, R; Akhtar, N; Haqqi, T. M. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate: inflammation and arthritis. *Life Sci.*2010; 86(25-26):907-918.

88. Surh, Y. J; Chun, K. S; Cha, H. H; Han, S. S; Keum, Y. S; Park, K. K. Molecular mechanisms underlying

chemopreventive activities of antiinflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kappa B activation. *Mutat.Res.*2001;48(8):243-268.

89. Muñoz-Velázquez, E; Rivas-Díaz, K; Guadalupe M; Loarca-Piña, F; Mendoza-Díaz, S;Reynoso-Camacho, R; Ramos-Gómez, M. Comparación del contenido fenólico, capacidad antioxidante y actividad antiinflamatoria de infusiones herbales comerciales. *Rev. Mex. Cienc. Agríc.* 2012; 3(2):481-49.

CORRESPONDENCIA

Franklin Pacheco. Dirección: Laboratorio de Química y Análisis Instrumental. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Venezuela. Teléfono: (0424)3405375 (0426) 5300303. Dirección de correo electrónico: pachecofranklin74@gmail.com.