



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**EFFECTOS ANTICANCERÍGENOS DE LOS FLAVONOIDES QUERCETINA Y  
LUTEOLINA, CON ENFOQUE EN EL CÁNCER DE OVARIO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO  
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORAS: MORYN MUÑOZ MARTINEZ – ALEXANDRA SAAVEDRA  
BUSTAMANTE  
PROFESOR GUÍA: TM. Dr. LUIS GUZMÁN**

**Talca- Chile  
2020**

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

## INDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN .....	6
OBJETIVOS .....	8
Objetivo general .....	8
Objetivos específicos.....	8
MÉTODO DE BÚSQUEDA.....	9
MARCO TEÓRICO.....	10
1. FLAVONOIDES.....	10
1.1 ESTRUCTURA QUÍMICA .....	11
1.2 PRINCIPALES FUENTES Y USOS .....	13
2. CÁNCER DE OVARIO.....	14
2.1 ETIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO .....	16
2.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	17
2.3 DISEMINACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO.....	18
2.4 DIAGNÓSTICO.....	19
2.5 ESTADIFICACIÓN .....	21
2.6 EPIDEMIOLOGÍA .....	22
3. FLAVONOIDES Y EL CÁNCER.....	24
4. QUERCETINA .....	26
4.1 METABOLISMO DE LA QUERCETINA .....	28
4.2 QUERCETINA EN EL CÁNCER .....	29

4.3 QUERCETINA EN EL CÁNCER DE OVARIO .....	32
5. LUTEOLINA .....	40
5.1 METABOLISMO DE LA LUTEOLINA .....	43
5.2 LUTEOLINA Y CÁNCER .....	47
5.3 LUTEOLINA Y CÁNCER DE OVARIO .....	53
6. OTROS FLAVONOIDES INVOLUCRADOS EN CÁNCER DE OVARIO.....	58
CONCLUSIÓN.....	65
REFERENCIAS .....	70

## INDICE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1: Estructura básica de un flavonoide, con numeración de carbonos.....	11
Figura 2: Principales grupos de flavonoides y su estructura química.....	12
Tabla 1: Principales síntomas motivo de consulta médica.....	18
Figura 3: Tasas de mortalidad cruda y ajustada de Cáncer de ovario en Chile durante los años 2000-2016..	23
Figura 4: Estructura química de la quercetina.....	26
Figura 5: Progresión de células cancerígenas, mediante angiogénesis e invasión de tejido	31
Figura 6: Vías involucradas en la producción de angiogénesis e invasión de tejidos.....	32
Figura 7: Vías afectadas por quercetina en célula de ovario neoplásica.....	39
Figura 8: Estructura química de la Luteonina.....	40
Figura 9: Estructura química de la luteolina aglicona y los glucósidos luteolina-7-O- $\beta$ -D-glucósido, luteolina-7-O-[2-( $\beta$ -D-apiosil)- $\beta$ -D-glucósido y luteolina-7-O-[2-( $\beta$ -D-apiosil)-6-malonil- $\beta$ -D-glucósido (A) y metabolitos principales de luteolina en ratas y humanos (B)	44
Figura 10: Principales vías de señalización afectadas por la luteolina .....	50
Tabla 2: Líneas celulares, dosis utilizadas y efectos conseguidos en diferentes estudios en donde se enfrentó un flavonoide a células ováricas cancerígenas. ....	61

## RESUMEN

Se reconoce al cáncer de ovario como el segundo cáncer ginecológico con mayor mortalidad, afectando a mujeres en edad fértil y limitando su calidad de vida. Actualmente se conocen diferentes factores, capaces de incidir en el desarrollo o en la prevención de una neoplasia, uno de ellos es el consumo de fitoquímicos, sustancias generadas por frutas y verduras, que dada la gran variedad molecular que presentan son capaces de afectar diferentes vías en las células cancerígenas llevando a una progresión positiva de la enfermedad. La quercetina como la luteolina son compuestos flavonoides que presentan elevada capacidad anticancerígena, mediante la regulación de vías apoptóticas, angiogénicas, y del ciclo celular, afectando moléculas como Bax, Bcl-2, caspasas, VEGFR, ciclinas, metaloproteinasas entre otras que conllevan al control de las células tumorales. Se tiene también una actividad sinérgica con fármacos frente a células cancerígenas que expresan resistencia a los tratamientos empleados, de modo que el uso de los flavonoides frente a neoplasias ve incrementada la acción del tratamiento llevando a mejores pronósticos, planteando a estos fitoquímicos como un gran complemento terapéutico y de prevención en el desarrollo de enfermedades neoplásicas.

Palabras clave: Cáncer de ovario, Flavonoides, Quercetina, Luteolina, Apoptosis,

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades no transmisibles que representa elevadas tasas de mortalidad a nivel mundial, siendo la segunda causa de muerte en Chile, superado solamente por las enfermedades del sistema respiratorio y cardiovascular (2). Esta patología además del padecimiento como tal, tiene repercusiones importantes en el ámbito económico, social y laboral de la persona afectada, provocando limitaciones en el desarrollo de actividades cotidianas, de modo que se ve afectada la calidad de vida de la persona.

Se sabe que esta patología es causada por una desregulación en la división celular normal, de modo que las células afectadas no acatan configuraciones básicas para el desarrollo celular como obedecer a señales que inhiben su crecimiento, no invadir otros tejidos, ni reproducirse de forma acelerada. Por lo general, esta pérdida de instrucciones celulares se ve respaldada en la producción de mutaciones a nivel de ADN celular, que por lo general son acumuladas con la edad y favorecidas con factores como exposición a radiación, consumo de sustancias pro cancerígenas como tabaco, y alcohol. Sin embargo, tal como existen factores que favorecen el desarrollo de la enfermedad, existen factores protectores como el consumo de frutas, verduras y cereales, dada la presencia de elementos como ácido fólico, implicado en síntesis de ADN y división celular, vitamina C, betacarotenos y flavonoides, reconocidos por su capacidad antioxidante.

La relevancia de los flavonoides como factor protector respecto al desarrollo de un cáncer, se relaciona directamente con su papel celular, dado que estos compuestos previenen el desarrollo de estrés oxidativo, que promueve el daño celular pudiendo favorecer la aparición de mutaciones en el material genético.

En este documento se abordará como patología el cáncer de ovario, reconocido como el segundo cáncer ginecológico más común y causante de más muertes en comparación con otros cánceres que afectan el aparato reproductor femenino (3). Se realizará un análisis bibliográfico con el fin de establecer la relación entre la patología y el posible efecto preventivo de los flavonoides. De modo que su consumo pueda ser reconocido como factor protector frente al desarrollo de la patología.



## **OBJETIVOS**

### Objetivo general

Describir relación y posibles mecanismos de acción de los flavonoides en el cáncer de ovario, mediante una revisión bibliográfica de las fuentes disponibles

### Objetivos específicos

1. Describir las diferentes familias de flavonoides y sus propiedades en el organismo
2. Explicar los diferentes mecanismos de acción que ejercen los flavonoides en la disminución de la progresión del cáncer de ovario.
3. Evaluar las ventajas del uso de flavonoides como agentes protectores en el cáncer y su uso combinado con terapias ya existentes.

## **MÉTODO DE BÚSQUEDA**

Para llevar a cabo esta revisión se realizaron búsquedas en las bases de datos Web of Science, PubMed y Scopus, con base en los términos “Flavonoides”, “Flavonoides y cáncer de ovario”, “Quercetina”, “Quercetina y cáncer de ovario”, “Luteolina”, “Luteolina y cáncer de ovario”, para identificar artículos relacionados en inglés y no inglés, publicados principalmente desde el año 2016 hasta el presente año. La información obtenida a partir de los diferentes artículos encontrados fue resumida según lo que consideramos relevante para efectos de esta revisión.

## **MARCO TEÓRICO**

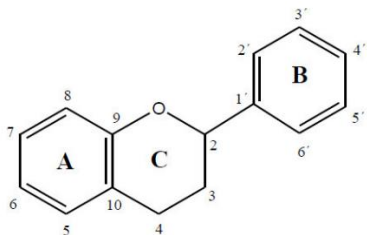
### **1. FLAVONOIDES**

Los flavonoides son pigmentos naturales presentes en los vegetales y que otorgan protección al organismo del daño producido por agentes oxidantes, como los rayos ultravioletas, la polución ambiental, y algunas sustancias químicas. El organismo humano no puede producir estas sustancias químicas protectoras, por lo que deben obtenerse mediante la alimentación o en forma de suplementos (4).

Los flavonoides constituyen una de las subfamilias de polifenoles naturales, estos se reconocen como compuestos que presentan una estructura molecular caracterizada por la presencia de uno o varios anillos fenólicos (5).

## 1.1 ESTRUCTURA QUÍMICA

Generalmente son compuestos de bajo peso molecular, están compuestos de dos anillos fenilos (A y B), ligados mediante un anillo pirano (C), por lo cual presentan un esqueleto de configuración C6-C3-C6. Figura 1.



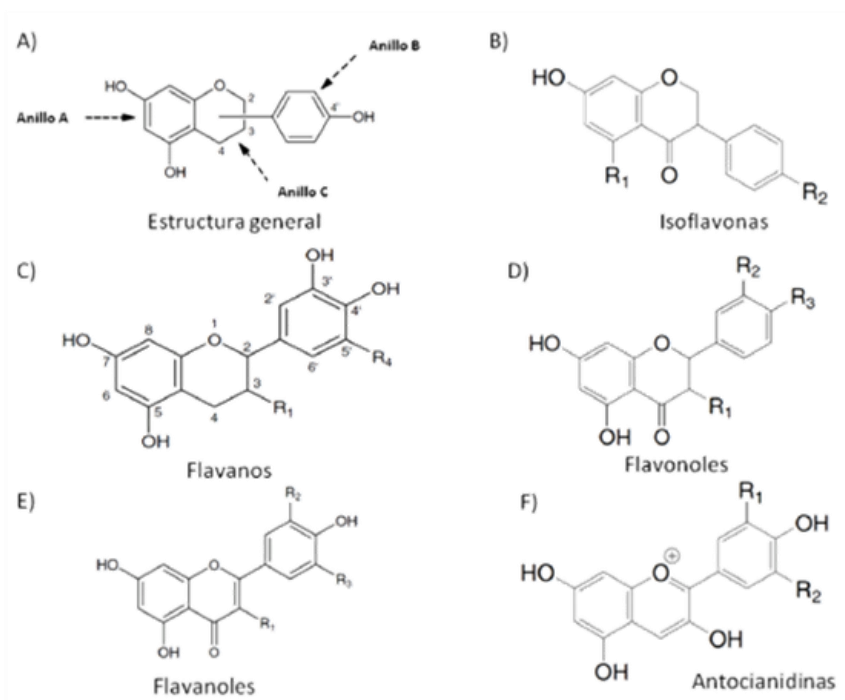
**Figura 1:** Estructura básica de un flavonoide, con numeración de carbonos. Tomada de Escamilla 2009 (6)

Las distintas clases de flavonoides se diferencian en la concentración de saturación y en los sustituyentes del anillo C mientras que los compuestos individuales, dentro de cada uno de estos grupos, se distinguen por la diferente sustitución de los anillos A y B. De esta forma, se han identificado hasta 4.000 compuestos diferentes (7).

En función a sus características estructurales los flavonoides se pueden clasificar en seis principales grupos:

- 1) Los flavanos, como la catequina, con un grupo -OH en posición 3 del anillo C.

- 2) Los flavonoles, representados por la quercetina, que posee un grupo carbonilo en posición 4 y un grupo -OH en posición 3 del anillo C.
- 3) Las flavonas, como la diosmetina, que poseen un grupo carbonilo en posición 4 del anillo C y carecen del grupo hidroxilo en posición C3.
- 4) Las antocianidinas, pigmentos responsables de los colores, que tienen unido el grupo -OH en posición 3, pero además poseen un doble enlace entre los carbonos 3 y 4 del anillo C.
- 5) Las isoflavonas, representados por la Genisteína que tiene dos grupos -OH unidos en la posición 1 y 3 del anillo C.
- 6) Los flavanones destaca la taxifolina, la cual se caracteriza por la unión de un grupo -OH al carbono 1,2 y 3 del anillo C (8). (Figura 2).



**Figura 2:** Principales grupos de flavonoides y su estructura química. Tomado de Limón, (2010). (8)

## 1.2 PRINCIPALES FUENTES Y USOS

Las fuentes principales de los flavonoides son de origen vegetal, se encuentran en frutas, verduras, semillas y flores, así como en cerveza, vino, té verde, té negro y soja, los cuales son consumidos en la dieta humana de forma habitual y también pueden utilizarse en forma de suplementos nutricionales, junto con ciertas vitaminas y minerales, se encuentran también en extractos de plantas como arándano (4).

Dada la variedad en estructuras que presentan los flavonoides, es que presentan distintas funciones en el organismo, podemos encontrar: antineoplásico, antiinflamatorio, antimicrobiano, antitrombótico antifúngico, analgésico, disminuye colesterol, disminuye fragilidad capilar, protegen y favorecen la regeneración hepática, antioxidantes entre otros (9).

Además, los flavonoides son capaces de inhibir un amplio espectro de enzimas entre las que se encuentran la transcriptasa reversa, proteína quinasa C, tirosina quinasa C, calmodulina, ornitina decarboxilasa, hexoquinasa, aldosa reductasa, fosfolipasa C, topoisomerasa II y oxidasas como la lipoxigenasa y la ciclooxigenasa (10).

## 2. CÁNCER DE OVARIO

El ovario es un órgano intrapélvico (que se encuentra en la pelvis), tiene forma de almendra y tiene una longitud máxima que oscila entre los 2 y 4 cm. Cada mujer posee dos ovarios, uno en cada lado del útero y se le reconoce a éstos también como glándulas reproductoras, debido a que tienen la función de producir gametos femeninos (ovocitos), los cuales se desplazan, a través de las trompas de Falopio, hacia el útero en donde el óvulo fertilizado se establece y se desarrolla en un feto. Además, los ovarios tienen la función de secretar hormonas femeninas, como el estrógeno y progesterona, las cuales están implicadas en varios procesos como la regulación del ciclo menstrual, el embarazo, el crecimiento de mamas, etc. cuando la mujer entra en la menopausia, los ovarios dejan de producir ovocitos y hormonas femeninas (11, 12).

Por otro lado, el cáncer es una enfermedad en la cual las células anormales del cuerpo comienzan a multiplicarse sin control. El cáncer se identifica siempre de acuerdo a la parte del cuerpo en que aparece primero, aunque posteriormente se propague a otras áreas (13).

En el caso del cáncer de ovario, éste puede originarse a partir de 3 tipos de células diferentes y cada una de ellas se puede desarrollar en un tipo diferente de tumor. De acuerdo a lo anterior, el cáncer de ovario se divide en tres grupos:

- ❖ Tumores de células epiteliales: se originan de células que cubren la superficie externa del ovario. Este grupo engloba a neoplasias del ovario, trompas de Falopio y peritoneo y constituyen entre el 80-90% del total de tumores malignos del ovario, siendo la principal causa de muerte por cáncer ginecológico. Algunos de estos tumores son benignos y nunca se propagan fuera del ovario, mientras que los tumores de escasa malignidad (bajo potencial maligno) o los tumores ováricos malignos, pueden hacer metástasis a otras partes del cuerpo y provocar la muerte. (12, 14).
  
- ❖ Tumores de células germinales: se originan de células que forman los óvulos. Son muy infrecuentes, menos del 2% de los cánceres de ovario corresponden a este tipo. La mayoría de los tumores ováricos de células germinales son benignos y tienen buen pronóstico, aunque algunos son cancerosos y pueden poner en riesgo la vida. Entre los más comunes están: teratomas, disgerminomas, tumores del seno endodérmico y cariocarcinomas (12).
  
- ❖ Tumores de células estromales: se originan de células del tejido estructural que sostiene al ovario y que produce las hormonas femeninas. Son muy infrecuentes, cerca del 1% de los cánceres de ovario corresponden a este tipo. Más de la mitad de los tumores del estroma afectan a mujeres mayores de 50 años, pero cerca del 5% ocurre en niñas, siendo el síntoma más común, el sangrado vaginal anormal. Entre los tumores de células estromales malignos más comunes están: tumores de células granulosa (más común), tumores de teca-granulosa y tumores de células de Sertoli-Leydig, que en general se detectan a tiempo y tienen un buen pronóstico (12).



## 2.1 ETIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

Actualmente no se conoce con certeza la o las causas exactas del cáncer de ovario, sin embargo, las hipótesis principales y más aceptadas hasta el momento que explican la carcinogénesis del ovario son:

- ❖ Las sucesivas ovulaciones a lo largo del período fértil en la mujer provocan traumas repetidos y reparación del tejido epitelial del ovario, lo que podría inducir mutaciones genéticas, que con el tiempo darían lugar a una neoplasia.
- ❖ El exceso de secreción de gonadotropinas, lo que conduce a una elevada concentración de estrógenos y con ello a una proliferación epitelial en el ovario y una posible transformación maligna (14)

Dentro de los factores de riesgo se encuentran los de tipo hormonales, de los cuales los principales son la nuliparidad (mujeres sin hijos), la infertilidad, los fármacos que estimulan la fertilidad y el aumento de la edad. Asimismo, el inicio de la menstruación de forma precoz, la menopausia tardía, la terapia hormonal sustitutiva y un antecedente previo de cáncer de mama incrementarían el riesgo de cáncer de ovario (14)

Por otro lado, en el caso de los factores de riesgo de tipo genético, se destacan tres síndromes hereditarios que predisponen al cáncer de ovario: el Síndrome de cáncer familiar mama-ovario, que se asocia a mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, los que forman parte del grupo de “genes supresores de tumores” y que contienen la información para la producción de proteínas involucradas en la reparación del ADN; el Síndrome de Lynch tipo II, que se vincula con otros cánceres, como el de colon, endometrio y algunos cánceres gastrointestinales y el Síndrome de cáncer familiar de ovario, en donde existe una historia

familiar de cáncer de ovario, en primer o segundo grado (11, 14) Los cánceres de ovario hereditarios se caracterizan por tener una herencia autosómica dominante y aparece 10 años antes en personas con este tipo de factor de riesgo con respecto a la población normal. Además, representan menos del 5% del total de estos tumores (14)

Finalmente se encuentran los factores de riesgo ambientales, asociados principalmente a estilos de vida poco saludables, como una dieta rica en carnes y grasas; el sedentarismo y la obesidad aumentan el riesgo (14)

Sin embargo, también existen factores protectores, que reducen el riesgo de cáncer de ovario hasta en un 67%, entre los que destacan el embarazo y lactancia, uso de métodos anticonceptivos hormonales, ligadura de trompas e histerectomía (extirpación de útero) (13, 14)

## 2.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Habitualmente las etapas iniciales del cáncer de ovario son asintomáticas o se presentan síntomas inespecíficos, que en ocasiones se confunden con procesos benignos, lo que provoca que sea difícil diagnosticarlo precozmente, siendo esta la principal causa de su elevada mortalidad (11, 14)

Dentro de los principales síntomas de la fase temprana de la enfermedad, se destacan las molestias digestivas o genitourinarias, dolor de espalda, estreñimiento o irregularidades menstruales. Sin embargo, en fases avanzadas se puede percibir una masa abdominal con distensión, estreñimiento, baja de peso, pérdida del apetito, sensación de saciedad precoz, lo que se relaciona con la presencia de ascitis o masas que comprimen el intestino u omento. También se puede acumular líquido en la pleura en torno a los pulmones y producir dificultad respiratoria o sensación de falta de aire (11, 14) En la Tabla 1 (11) se presentan algunos de los principales síntomas que constituyen un motivo de consulta médica.

**Tabla 1:** Principales síntomas motivo de consulta médica.

Síntomas
Distensión abdominal progresiva.
Sensación repetida y persistente de saciedad con la comida, incluso en pequeñas cantidades.
Molestias pélvicas y/o abdominales que persisten y no tienen una explicación lógica.
Molestias al orinar y/o defecar, que persisten y no se explican por otras causas.
Sangrado vaginal inapropiado, especialmente en mujeres post menopáusicas.

Tomado de Sociedad Española de Oncología Médica (2020). (11)

### 2.3 DISEMINACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO

Inicialmente, el tumor epitelial de ovario comienza a crecer de forma local, luego invade la cápsula y el mesoovario, generando el desprendimiento de células hacia la cavidad abdominal, provocando daño en las estructuras vecinas a este y propagándose por distintas vías. (15)

Las principales vías de diseminación del cáncer de ovario corresponden a la vía peritoneal, vía de extensión directa, vía linfática y vía hematológica. La propagación peritoneal del cáncer de ovario corresponde a la forma más común de diseminación, ya que este cáncer se caracteriza por presentar una difusión serosa, que afecta a todas las superficies peritoneales, pero que rara vez invade órganos. Por otra parte, la diseminación directa o por contigüidad, se produce cuando se rompe la cápsula, debido al crecimiento del tumor y de esta manera se dañan las estructuras adyacentes, afectando principalmente las serosas de estos órganos. A partir de lo anterior, se puede producir también una diseminación por vía linfática, la cual afecta frecuentemente a los ganglios paraórticos. Por su parte, la diseminación por vía hematológica es excepcional y se presenta en fases tardías de la enfermedad, afectando principalmente al hueso, hígado y pulmón. (15)

En la mayoría de los casos, el diagnóstico del cáncer de ovario se realiza cuando ya la enfermedad ha progresado hacia la cavidad peritoneal. Los principales tumores metastásicos de ovario son de útero, trompas, mama o del aparato digestivo (tumor de Krukenberg), constituyendo aproximadamente un 1 a 1.5% del total de tumores de ovario. (15)

## 2.4 DIAGNÓSTICO

La detección de una enfermedad consiste en la realización de diferentes pruebas de laboratorio, con el objetivo de determinar la existencia de tal enfermedad antes de que el paciente presente signos o síntomas. En el caso del cáncer de ovario, no existen métodos sencillos ni confiables para detectarlo en mujeres que no presentan signos ni síntomas (13). Por otra parte, el diagnóstico de una enfermedad consiste en la realización de diferentes pruebas de laboratorio a un paciente que presenta signos y síntomas de enfermedad, con el objetivo de averiguar cuál es la causa de estos (13). En el caso del cáncer de ovario, el

diagnóstico se basa principalmente en los antecedentes de la paciente, examen físico, pruebas de imagen y sanguíneas. Es importante destacar que la confirmación diagnóstica definitiva del cáncer de ovario se realiza por anatomía patológica, ya sea por histología o citología (16).

Ante la sospecha de cáncer de ovario, lo primero que se analiza son los antecedentes clínicos y familiares de la paciente, y se le realiza un examen físico para detectar signos de la enfermedad, el que consta de una exploración pélvica y abdominal, en donde se determinará la existencia de un posible aumento en el tamaño de los ovarios o signos de líquido en el abdomen (ascitis), entre otros. (17) En el caso de que la evaluación inicial de la paciente indique la posible existencia de un cáncer de ovario, se procede a la realización de pruebas imagenológicas y sanguíneas para el diagnóstico de la enfermedad, entre las cuales se encuentran la ecografía transvaginal y/o transabdominal y la determinación del marcador tumoral CA-125 en la sangre.

En el diagnóstico imagenológico, es indispensable la ecografía tanto por vía transabdominal como transvaginal. La ecografía transvaginal es una técnica que permite visualizar posibles tumores presentes en el ovario, sin embargo, no permite determinar exactamente si el tumor es de carácter maligno o benigno. (17) De manera general, la importancia de la ecografía en el diagnóstico de este tipo de cáncer radica en que permite confirmar la presencia o ausencia de un tumor pélvico, su localización (ovario, trompa, útero), visualizar la arquitectura interna de la lesión y de la afección asociada a dicho tumor (ascitis, lesiones hepáticas, entre otras). Sin embargo, esta técnica no es muy asertiva en la observación de lesiones como la afectación intestinal y nódulos retroperitoneales, entre otros. (15)

En el análisis sanguíneo se determina la cantidad en sangre del marcador tumoral CA-125, el cual se encuentra elevado en aproximadamente el 50% de las mujeres con cáncer epitelial de ovario en estadio inicial y en cerca del 85% de las mujeres con cáncer epitelial de ovario en estadio avanzado. Este marcador no es específico para el cáncer de ovario, ya que se pueden elevar sus niveles en personas con otro tipo de cáncer y también en mujeres con afecciones ginecológicas no malignas, es por esta razón que debe considerarse esta prueba junto con las demás para hacer un diagnóstico de cáncer epitelial de ovario. Además, es importante destacar que el nivel de elevación de este marcador no se correlaciona con el tamaño del tumor. (18)

## 2.5 ESTADIFICACIÓN

La clasificación por etapas en el cáncer de ovario permite definir el estado de propagación de la enfermedad y se realiza a partir de la obtención de muestras de tejidos de distintas partes de la pelvis y el abdomen, para luego observarlas microscópicamente. La clasificación del cáncer de ovario en sus diferentes etapas es muy importante, ya que cada etapa tiene un pronóstico diferente y se trata de manera distinta. (17)

Existen dos sistemas que permiten clasificar el cáncer de ovario en etapas: el sistema FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) y el sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer*. Estos sistemas se basan en tres factores para clasificar este tipo de cáncer: tamaño del tumor (T), propagación a los ganglios (nódulos) linfáticos adyacentes (N) y metástasis (M). Con mayor frecuencia, el cáncer de ovario se clasifica por etapas usando el sistema FIGO (14, 17).

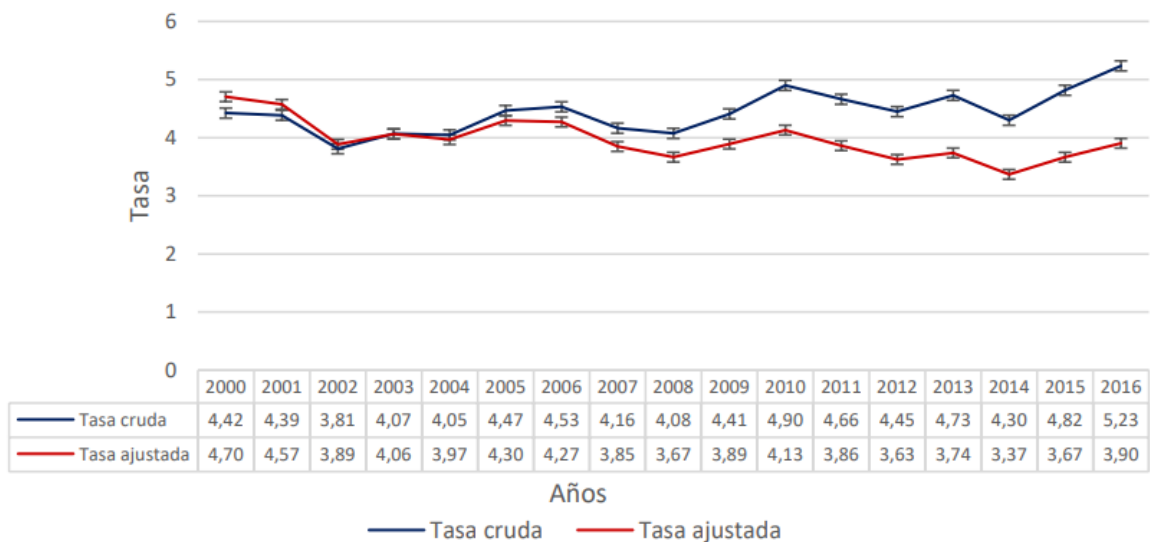
## 2.6 EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial el cáncer de ovario epitelial constituye la neoplasia maligna ginecológica más letal; el riesgo de una mujer de padecer cáncer de ovario a lo largo de su vida es de 1:78 y el riesgo de muerte es de 1:108 (no se incluyen en estas estadísticas aquellos tumores ováricos de bajo potencial maligno). Este cáncer se origina principalmente en mujeres de edad avanzada, siendo este factor el más importante para determinar su potencial maligno. La edad de incidencia máxima del cáncer epitelial de ovario es a los 62 años, con un rango entre los 50 a 70 años; en más del 80% de los casos se desarrolla en mujeres postmenopáusicas y menos del 1% en mujeres menores de 20 años. Más del 65% de los cánceres en mujeres menores de 20 años son tumores de las células germinales. (12, 19, 20)

Se estima que, a nivel mundial, el cáncer de ovario es el octavo tumor maligno más frecuente en la población femenina con 349.947 casos nuevos reportados el año 2018, con una tasa de incidencia ajustada de 6,6 por cada 100.000 mujeres. Por otro lado, el número de muertes femeninas por esta causa se estimaron en 184.799, con una tasa de mortalidad ajustada de 3,9 por cada 100.000 mujeres en el año 2018 (14).

En cuanto a la incidencia de la enfermedad en nuestro país, en el Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer del quinquenio 2003-2007, se estimaron 553 casos nuevos de cáncer de ovario al año, con una tasa de incidencia cruda de 6.7 por cada 100,000 mujeres y una tasa de incidencia ajustada de 6,4 por cada 100.000 mujeres. A partir de estos datos, se obtuvo que las regiones del país con mayor incidencia fueron las regiones de Magallanes, Bio-Bio, Tarapacá, Los Lagos y Los Ríos (14).

Respecto a la mortalidad de la enfermedad en nuestro país, el Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS) reportó en el año 2016, 481 muertes por cáncer de ovario, con una tasa de mortalidad cruda de 5,2 por cada 100.000 mujeres y una tasa de mortalidad ajustada de 3,9 por cada 100.000 mujeres. Las tasas de mortalidad ajustadas presentaron una reducción de 4,7 a 3,9 por 100.000 mujeres en el período 2000-2016, tal como se muestra en la figura 3. A partir de los datos anteriores, se obtuvo que las regiones que presentaron mayores tasas de mortalidad ajustada con respecto al promedio nacional, fueron la región de Atacama, Antofagasta, Los Ríos y Valparaíso (14).



**Figura 3:** Tasas de mortalidad cruda y ajustada de Cáncer de ovario en Chile durante los años 2000-2016.. Tomado de MINSAL (2019) (14).



### 3. FLAVONOIDES Y EL CÁNCER

Se han desarrollado diferentes estudios en los cuales se prueba el efecto de determinado antioxidante frente a diferentes tipos de cáncer, se tiene por ejemplo el Kaempferol flavonoide dietético encontrado en manzanas, fresas, tomate, brócoli, té verde y hojas de ginkgo, este presenta actividad anticancerígena, pues regula las células cancerosas a través de varios mecanismos diferentes, que incluyen, entre otros, la detención del ciclo celular, promoviendo la apoptosis y las propiedades antiangiogénicas. En este estudio se comprobó el efecto inhibitorio del flavonoide en la metástasis del cáncer de mama, por medio de la inhibición de la trampa extracelular de neutrófilos la cual para su funcionamiento requiere de especies reactivas de oxígeno, que a su vez son inhibidas en su producción por la capacidad antioxidante del flavonoide. (21)

Muñoz y colaboradores 2020 comprobaron la capacidad antitumoral de la taxifolina en el cáncer de pulmón, este flavonoide posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, hepatoprotectoras, anti-Alzheimer y antiangiogénicas, respecto al mecanismo antitumoral de la taxifolina incluye principalmente la inhibición de la angiogénesis, las enzimas del citocromo P450, la glicoproteína P, las especies oxidativas reactivas (ROS) y los reguladores del ciclo celular, así como la inducción de apoptosis. El principal mecanismo analizado en el estudio fue la capacidad antitumoral por inhibición de la vía fosfoinositol 3 quinasa y el factor de la transcripción 4 logrando una evolución positiva en el cáncer (22)

La silibinina, un flavonoide polifenólico natural, se ha utilizado clínicamente por efectos protectores de los hepatocitos. También tiene efectos anticancerígenos a través de la inducción de apoptosis y la detención del ciclo celular, en el estudio analizado se comprobó que este flavonoide provocaba la detención del ciclo celular en fase G2/M en células tumorales de cáncer de cuello uterino y además afectaba la síntesis de ATP en la mitocondria de las células cancerígenas llevando a su apoptosis (23)

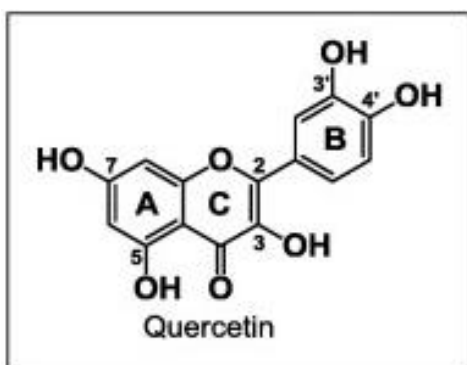
La morusina es otro de los flavonoides que han sido estudiados por su actividad anticancerígena contra varias líneas celulares tumorales, como la célula de glioblastoma, la célula de cáncer de próstata, la célula de cáncer gástrico y la célula de cáncer de mama, a través de la inhibición de la proliferación celular, la inducción de la autofagia y la apoptosis. Se cree que logra ejercer su efecto por vía de señal de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) que juega un papel crucial en la administración de estímulos extracelulares en la célula para inducir la respuesta celular, lo que podría influir en la proliferación, diferenciación, apoptosis, inflamación y autofagia de las células. (24)

El compuesto natural xantohumol, flavonoide prenilado más abundante en el lúpulo muestra actividad anticancerígena dependiente de la dosis contra diferentes tipos de células cancerosas con baja toxicidad para las células normales. El modo de acción anticancerígeno del compuesto se ha atribuido a la inducción de apoptosis e inhibición de la proliferación y migración celular a través de diferentes mecanismos según el tipo de célula cancerosa, en el caso del cáncer de próstata se ve el aumento de proteínas pro apoptóticas, BAX y P53. (25)

## 4. QUERCETINA

Tal como se muestra anteriormente existen diferentes estudios que respaldan la actividad antitumoral de una variada cantidad de moléculas flavonoides bajo la acción de diferentes mecanismos.

La quercetina perteneciente a la familia de los flavonoles (26) , posee en su estructura 3 anillos fenólicos, junto con grupos hidroxilos, cetona y éter como se muestra en la figura 4. Este flavonoide puede ser encontrado en la naturaleza formando parte de compuestos glucósidos, algunas de sus principales fuentes son frutas y vegetales entre las que se destacan la cebolla, achicoria, ajo, lechuga, coles, espinaca, rabanito rosado, hinojo, espárrago, rúcula, manzana, mora, uva, cereza, ciruela, damasco (27).



**Figura 4:** Estructura química de la quercetina. Tomado de Atala (2017) (28)

Se debe considerar que los flavonoides son moléculas antioxidantes por excelencia, por lo que muchas de sus funciones se ven respaldadas en estas propiedades. Dentro de los usos demostrados de esta molécula se tienen propiedades antihipertensivas, provocando una disminución de la presión arterial frente a hipertensión no así bajo condiciones normales de presión, efecto obtenido por la posible inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina (29), se ha demostrado también el efecto protector frente a nefrotoxicidad causada por fármacos como el caso del paracetamol, en donde al usar experimentalmente un tratamiento previo a la ingesta del fármaco, existía una protección eficaz contra la lesión renal aguda (30). La quercetina inhibe la NADPH del sistema de la citocromo P-450 en microsomas hepáticos, efecto que podría impedir el metabolismo de una gran diversidad de xenobióticos que emplean esta vía para generar radicales libres, evidenciando así su efecto antioxidante (31), este flavonoide además presenta actividad neuroprotectora frente a la enfermedad de Alzheimer, donde se sugiere que el tratamiento con quercetina induce respuesta antiinflamatoria mediante la disminución de inflamatorios como iNOS, NO, COX-2, PGE 2 e IL-1 $\beta$  y reduce la activación de microglía y astrocitos. Además, la quercetina contribuye a la reducción del estrés oxidativo, ya que aumenta la producción de enzimas antioxidantes en astrocitos, microglía y neuronas. Por lo tanto, este flavonoide podría ayudar a inhibir la retroalimentación entre los mediadores proinflamatorios y las células gliales, evitando la propagación del daño neuronal (32). Posee además actividad antibacteriana y antibiofilm, en donde se ha demostrado su efecto en la inhibición de la virulencia de *S. aureus* mediante la disminución de alfa toxina, y confiere efecto protector de la actividad hemolítica y del daño celular provocado por la bacteria (33), en una línea similar se ha demostrado una acción antifúngica de la quercetina mediante la mejora en la capacidad antifúngica de fármacos como la anfotericina B frente a *Cryptococcus spp* (34). Se tiene también el comprobado efecto antiviral de este flavonoide, la cual se encuentra relacionada con la capacidad de este compuesto para unirse a las glucoproteínas en la envoltura o cápside viral, lo que hace que la unión y penetración del virus en la célula sea inviable. La acción de la quercetina también puede reducir la replicación al interferir con la síntesis de ADN viral (35).

Se ha demostrado que la quercetina puede inducir selectivamente la apoptosis en células cancerosas y evitarla en células normales (36), este efecto apoptótico sería debido a que la quercetina conduce a efectos apoptóticos al activar la vía mitocondrial, lo que a la vez permite mejorar la eficacia de los medicamentos contra el cáncer (37).

La quercetina puede causar un arresto en el ciclo celular fase G1 de las células tumorales al interactuar con proteínas reguladoras del ciclo celular como la quinasa dependiente de ciclina (CDK) y la ciclina D1, causando descarga de citocromo c, activación de p53 y caspasa-9 e inducción de caspasa-3 (38).

#### 4.1 METABOLISMO DE LA QUERCETINA

Como se mencionaba anteriormente la quercetina puede ser encontrada en diferentes frutas y vegetales, ya sea en la forma de quercetina como tal, o bien formando parte de otros flavonoides como rutina, isoquercitina, o bien de otros glucósidos (azúcares), siendo la aglicona de todos ellos (27).

Cuando la quercetina es consumida presenta una baja disponibilidad, esta se ingiere más comúnmente en forma de glicósido, con esta estructura la molécula presenta mayor tamaño y es más hidrofílica, lo cual dificulta la absorción de forma pasiva, por lo que suele ser ingresada a la célula por medio de transportadores de glucosa dependientes de sodio ubicados en el intestino delgado y logra ser absorbida en un 52%, mientras que cuando se encuentra

como aglicona es absorbida en aproximadamente un 20% en el intestino grueso mediante difusión pasiva, sin embargo una vez que este flavonoide se encuentra en el tracto digestivo es tomado por diferentes microorganismos que lo degradan y la transforman en ácidos y en productos inertes (39).

Luego de ser absorbida, tanto la quercetina como otros flavonoides sufren modificaciones, tales como metilaciones, sulfataciones o conjugaciones con otras moléculas, también se tiene su hidrólisis dada por  $\beta$ -glucosidasas cuando la molécula es absorbida en forma de glucósido (40), todas estas modificaciones fomentan el desempeño de diferentes funciones de los flavonoides en el organismo.

Tras el metabolismo de la quercetina en las células, estos metabolitos pasan a circulación en donde se unen a proteínas plasmáticas, principalmente albumina, llegando a los diferentes órganos. Finalmente, cuando las moléculas cumplen su actividad biológica son excretadas, se reconoce que esta eliminación ocurre de forma lenta y se realiza principalmente por vía biliar llegando a las heces y en menor cantidad por vía urinaria (39, 40)

#### 4.2 QUERCETINA EN EL CÁNCER

Como mencionábamos anteriormente la quercetina está siendo cada vez más reconocida por sus diferentes propiedades ya sea como antioxidante, antiinflamatorio, antimicrobiano, sin embargo, a continuación, nos enfocaremos en sus efectos como anticancerígeno, estudio que cada vez gana más relevancia.

Se tiene un rol antitumoral de la quercetina en cáncer hepatocelular en donde se estudiaron diferentes vías mediante las que la molécula lograba ejercer estos efectos entre ellos se encuentran la supresión del metabolismo glucolítico, interrupción de diferentes vías, incluida la proteína quinasa B (Akt), Janus quinasa 2 (JAK2) y activador de las rutas de señalización de transcripción 3 (STAT3), induce P53, fomenta apoptosis mediante aumento de expresión de proteínas proapoptóticas, como Bax y caspasas escindidas-3 y -9, y la tendencia opuesta en los niveles de proteínas antiapoptóticas, por ejemplo Bcl-2 y Mcl-1 (41).

En el osteosarcoma, la quercetina inhibe la proliferación y la metástasis de las células tumorales al suprimir la expresión del receptor de la hormona paratiroidea (42), además puede ejercer sus efectos anti-migratorios y anti-invasión regulando la expresión de metaloproteínas MMP2 y MMP9 (43).

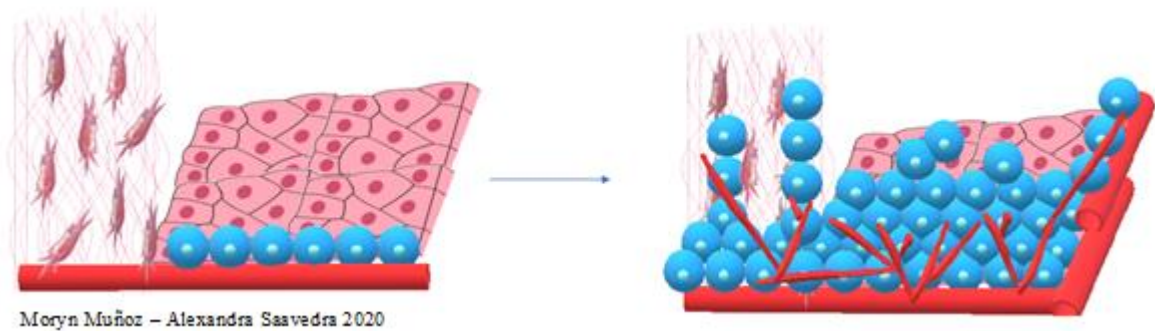
Frente al glioblastoma, tumor cerebral, la quercetina es capaz de inducir apoptosis por vía Bcl2/Bax, Akt/ Erk, activación de caspasas, secuestro de células en fase G2, modificaciones selectivas de pH, en donde logra la disminución de este en el microambiente tumoral desfavoreciendo la metástasis (38).

La quercetina también puede desempeñar un papel antitumoral al inhibir el crecimiento de los vasos sanguíneos. En los cánceres de próstata y de mama, la quercetina se dirige a la vía de angiogénesis mediada por VEGFR-2, reprime la expresión del factor regulador AKT y restringe el crecimiento tumoral. Se tiene también que una fase clave en el desarrollo de la metástasis de una célula cancerosa es su paso de célula epitelial a mesenquimatosa en donde

tienen un rol principal las metaloproteinasas de matriz que se han visto reguladas por quercetina (44).

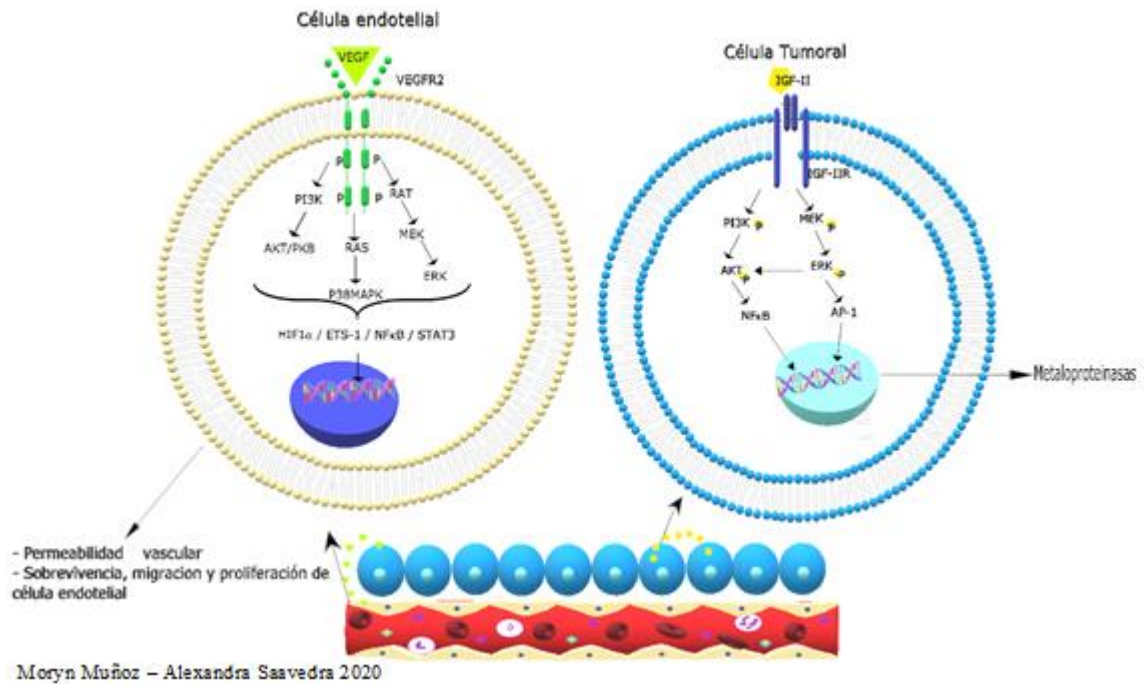
Es posible encontrar adicionalmente un efecto anticancerígeno frente a cáncer de pulmón en donde la quercetina evita la progresión de los tumores por medio de proteasas de matriz extracelular, actuando en vías de señalización como Akt, (45) e inhibición de proteínas auroras que actúan durante división celular anclando el huso mitótico a los centrómeros, con lo que se logra la detención del ciclo celular y con ello afecta la expansión del cáncer (46).

En las figuras 5 y 6 se representa la forma en la que células cancerígenas, logran su desarrollo, esquematizándose las vías anteriormente mencionadas, se tienen 3 diferentes tipos de tejidos, donde se aprecia matriz extracelular, vascularización, y epitelio, se muestra como las células neoplásicas logran la invasión a los tejidos que las circundan, mediante la expresión de metaloproteasas, como se desarrollan mediante la obtención constante de nutrientes a través del desarrollo de nuevos vasos sanguíneos por medio de VEGF.



**Figura 5:** Progresión de células cancerígenas, mediante angiogénesis e invasión de tejidos.





**Figura 6:** Vías involucradas en la producción de angiogénesis e invasión de tejidos.

### 4.3 QUERCETINA EN EL CÁNCER DE OVARIO

Es sabido que el consumo elevado de verduras y frutas reduce significativamente el riesgo de cáncer de todas las localizaciones (47), y como la quercetina es de los flavonoides más abundantes en la dieta, abordaremos la relación de este flavonoide como factor protector frente al cáncer de ovario, reconocido como la neoplasia ginecológica maligna más letal a nivel mundial (19)

Diferentes estudios respaldan efectos favorables del uso de la quercetina frente al cáncer de ovario, en donde se comprueba que este flavonoide logra interferir en diferentes vías que

conllevar a aminorar la progresión del cáncer, tanto en su uso autónomo como mejorando la eficacia de fármacos utilizados en la terapia de la enfermedad.

Se estudió el efecto de quercetina en células de cáncer de ovario demostrándose que este flavonoide regula la vía apoptótica de forma mitocondrial conduciendo a la activación de p53, reducción de las moléculas antiapoptóticas como Bcl-2, Bcl-xL mientras que aumenta el nivel de expresión de pro -moléculas apoptóticas como caspasa-3, caspasa-9, citocromo-c, Bid, Bad y Bax, también logra causar desregulación de chaperones proteicos afectando el plegamiento y mantenimiento de proteínas. Específicamente la desregulación de las chaperonas de la proteína de choque térmico (HSP) que es inducida por la radiación ionizante en muchas células tumorales. Hallazgos recientes revelaron que la quercetina inactiva los chaperones de proteínas al inhibir las quinasas que contribuyen a la inducción de HSP. Por lo tanto, la quercetina se puede aplicar como adyuvante en combinación con las quimioterapias actuales en el tratamiento del cáncer. (48, 49), en otra línea celular de cáncer de ovario conocida como SKOV-3, logró reprimir la proliferación en forma tiempo y dosis dependiente mediante apoptosis y disminución de proteína survivina, inhibidor de apoptosis, además se provocó la detención del ciclo celular, la quercetina regula negativamente la ciclina D1 / Cdk4 y E / Cdk2 y regula positivamente la p21 y, por lo tanto, induce la detención del ciclo celular G1, induce la detención del ciclo celular en las fases G2 / M, G0 / G1 y G2 / M y al inhibir la síntesis de ADN causa la detención del ciclo en fase S, se tiene también que es capaz de unirse directamente a la tubulina, lo que induce la despolimerización de los microtúbulos celulares que conducen a la detención del ciclo celular (49, 50)

Pese a la reconocida capacidad antioxidante de la quercetina al ser ingerida en dieta normal, este flavonoide también tiene características prooxidantes las cuales se dan con dosis mayores de esta molécula, existen diferentes tipos de cánceres incluido el de ovario que son tratados con radiación ionizante que logra inducir daño en el ADN, y de esta forma lleva a apoptosis, sin embargo se sabe que existen tumores que se han vuelto resistentes a este tipo

de terapia e incluso que aquellas neoplasias que logran tratarse luego de un tiempo vuelven con mayor agresividad, es por ello que se probó a la quercetina en células de cáncer de ovario como un factor de estrés de retículo, concluyendo que actúa como un radiosensibilizador por medio de p53 (51). De manera similar el uso de quercetina aglicona como pretratamiento en células de cáncer de ovario SKOV-3 y OVCAR-8, posteriormente expuestas a cisplatino mejoró la citotoxicidad al fármaco, disminuyendo la viabilidad de las células (52, 53)

Cuando una célula es sometida a condiciones de estrés de retículo que lleva al mal ensamblaje y plegamiento de las proteínas, se activan mecanismos como la autofagia consistente en una vía lisosómica importante para la degradación masiva de materiales citoplasmáticos, incluidas proteínas y orgánulos dañados, caracterizada por el secuestro de porciones enteras del citoplasma por una vacuola limitada de doble membrana llamada autofagosoma.(54) Se ha visto que en condiciones de estrés de retículo la primera vía por la que logra actuar la quercetina es la de la apoptosis, sin embargo en un estudio en el cual se indujo el estrés de retículo por medio de quercetina y posteriormente se quiso revertir este efecto, sin embargo no fue posible, debido a que este flavonoide induce la autofagia en las células de cáncer de ovario, se demostró que mejora la formación de LC3-II, proteína relacionada con la autofagia y aumenta la expresión de otros genes relacionados con la misma como ATG5 y Beclin1 (55).

Como se mencionaba anteriormente las neoplasias se hacen cada vez más resistentes a los tratamientos es por ello que se ha buscado el uso de terapias combinadas entre quercetina y fármacos, e incluso el uso de nanomoléculas para conseguir un mejor transporte de las partículas y así un mayor efecto del fármaco, se probó el uso de micelas poliméricas mixtas cargadas con quercetina en células de cáncer de ovario SKOV-3, pudiendo observar que las preparaciones micelares mejoraron la solubilidad de quercetina permitiendo así su mayor absorción y liberación en el tiempo, lo cual se veía reflejado en un aumento de la citotoxicidad de las células.(56), de modo similar Azuman y colaboradores, probaron la

combinación de platino monofuncional tris (imidazo (1,2- $\alpha$ ) piridina) cloruro de cloroplatino (II), denominado LH6 en combinación con los fitoquímicos curcumina y quercetina en líneas celulares de cáncer de ovario A2780, sensibles y resistentes a cisplatino, comprobando que los flavonoides mencionados refuerzan la capacidad del fármaco de inducir la muerte celular y respalda la idea de que las combinaciones sinérgicas de terapia dirigida y fitoquímicos activos tumorales pueden proporcionar un medio efectivo y asequible para superar la resistencia al platino en el cáncer de ovario(57). Además de los fármacos que presentan platino, otra droga utilizada en el tratamiento del cáncer de ovario es la adriamicina sin embargo, el potencial terapéutico completo de este medicamento no se realiza plenamente debido a su efecto cardiocitotóxico, en pacientes sometidos a este tratamiento se provoca temprana o tardíamente falla cardíaca que conlleva a los elevaciones en los niveles de troponina, con el fin de disminuir estos efectos se administra dexrazoxano pero provoca una disminución en la acción del fármaco y conlleva al desarrollo de tumores secundarios, se evaluó el uso de micelas poliméricas conformadas por la combinación de adriamicina y los flavonoides, quercetina, curcumina y resveratrol en las células de cáncer de ovario ES2-Luc, A2780 y A2780ADR, mostrando que el uso del fármaco mas el fitoquimico causó una mejor acción del fármaco sin embargo no logro efecto cardioprotector hasta usar junto con el fármaco combinaciones de los flavonoides, es por eso que composiciones mixtas pueden llevar al incremento de la concentración del fármaco y de su uso en el tiempo sin mediar efectos citotóxicos graves. (58)

Los miARN pueden funcionar como moléculas reguladoras, que actúan como supresores de tumores u oncogenes y están involucradas en el desarrollo del cáncer humano, se comprobó que quercetina tenía efecto inhibitorio dependiente de la dosis en células cancerígenas SKOV-3 y A2780, a las cuales mediante PCR se les midieron los niveles de miARN-145 teniendo aumento concordante con las dosis de quercetina administrados, se mide también el nivel de caspasa 3 escindida, marcador de apoptosis, demostrando que en las células que se bloqueaba o aumentaba la expresión de miARN145 los niveles de esta caspasa variaban en forma directamente proporcional. (59)

Se ha estudiado el uso de hojas de arándano chino a las cuales no se les da un uso ya que normalmente son desechadas, en células de cáncer de ovario A2780/CP70, dado su contenido rico en micricitrina y quercetrina (compuesto derivado de quercetina, quercetina-3-ramnosido), logrando dilucidar que esta especie de arándano causó la detención del ciclo celular en fase G1 atribuido a la regulación negativa del complejo de ciclina D1 / CDK4, principales proteínas encargadas del control en esta fase. Se vio también un aumento en la apoptosis de las células, sabiendo que las principales vías involucradas son Akt, p53 y Erk, sin embargo al estudiar proteínas involucradas en cada una de ellas solo se vio alterada la vía Erk disminuyendo la expresión de forma dependiente de dosis, llevando a una disminución de procaspasa 3 y 7 y un aumento de sus formas escindidas, se vio además una activación de las proteínas proapoptóticas (Bad y Bax) y la inhibición de las proteínas antiapoptóticas (Bcl-xL y Bcl-2) dando como resultado la elevación de la caspasa-9 escindida comprobando así que los componentes de este tipo de arándano conduce a apoptosis mediante la activación de la vía intrínseca.(60)

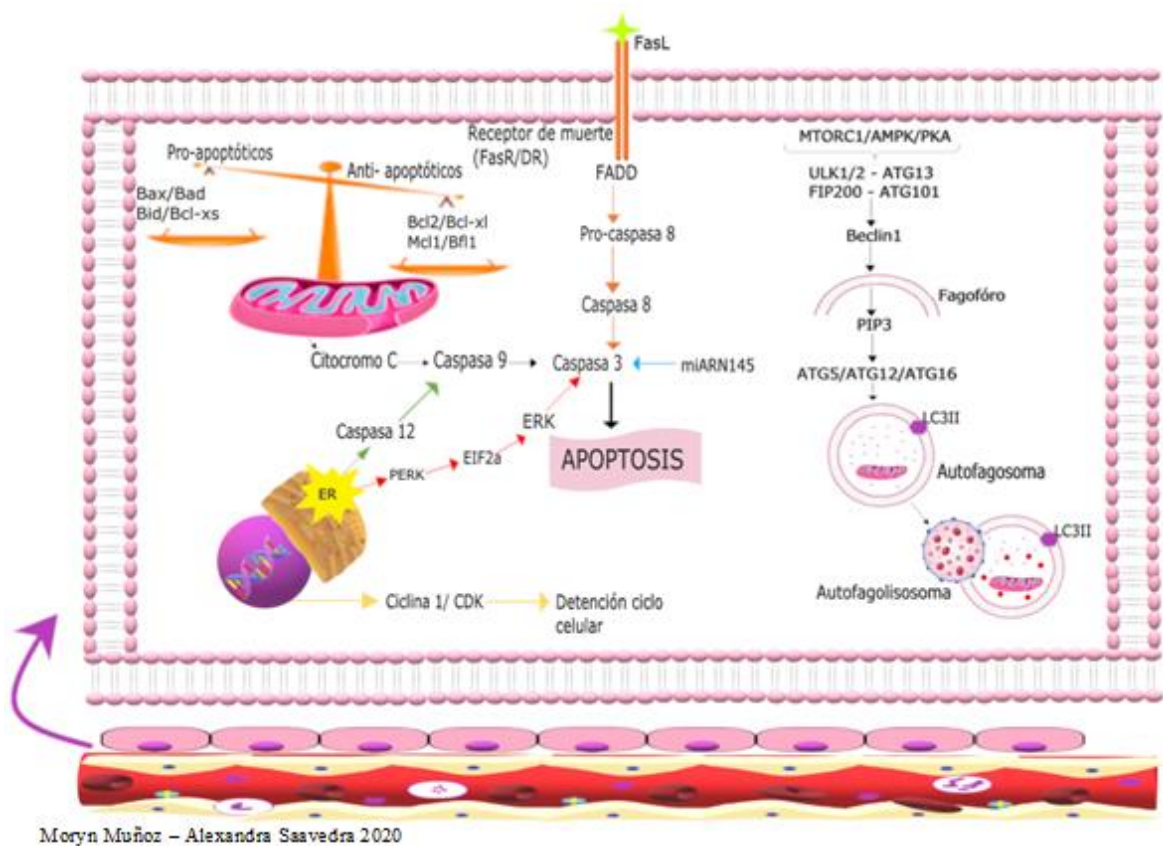
El cáncer de ovario epitelial al contrario de otros tumores realiza metástasis en la cavidad peritoneal, particularmente cuando hay predominio de células tipo 2 que presentan mutación de TP53, BRCA 1 y 2 provocan un cáncer con una menor sobrevida, puesto que hay desregulación en señales inflamatorias y un microambiente inmunosupresor, capaz de exacerbar la progresión de la neoplasia, este ambiente se encuentra dado por la acumulación de líquido ascítico en la cavidad, el cual es capaz de aumentar la expresión de AKT y previene la apoptosis de las células cancerígenas inducida por TRAIL, además este líquido suele tener un aumento en los niveles de IL-6, citoquina considerada como de mal pronóstico, además se tiene aumento de otras moléculas relacionadas con inflamación como AKT, antes mencionado, PCK, relacionado con la tumorigenesis y resistencia a medicamentos, y LPA (ácido lisofosfatidil), este último regula el alza de IL6 y VEGF por la ruta AKT/NF- $\kappa$ B. Tanto IL6 como TNF- $\alpha$  están involucrados en el crecimiento y la metástasis de este cáncer, TNF- $\alpha$  estimula la producción de IL-6 que provoca angiogénesis y además es un activador de NF/ $\kappa$ B

Quercetina y otros fitoquímicos reprimen NF-kappaB (NF-κB, un factor de transcripción proinflamatorio) e inhiben las citocinas proinflamatorias como TNF-α e IL-6. Además, se ha demostrado que la mayoría de estos fitoquímicos estabilizan la proteína p53, sensibilizan la apoptosis inducida por TRAIL (ligando inductor de la apoptosis del receptor de TNF) y previenen o retrasan la resistencia a la quimioterapia. Estudios recientes indican además que la apigenina, genisteína, kaempferol, luteolina y quercetina inhiben potentemente la producción de VEGF y suprimen la metástasis de células de cáncer de ovario in vitro.(61)

El ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TNF) TRAIL, posee actividad antitumoral, y es capaz de activar receptores de muerte 4 y 5. Sin embargo, se ha demostrado que algunas células cancerosas son resistentes a los efectos apoptóticos de TRAIL. El receptor de muerte 5, puede ser estimulado por la enzima 1 que requiere inositol (IRE-1), proteína homologa de proteína (CHOP), factor activador de transcripción, quinasa ER similar a PKR, se ha visto que especies reactivas de oxígeno son capaces de producir CHOP e IRE1. Para comprobar el efecto de quercetina asociada a TRAIL, se utilizaron células de cáncer de ovario SKOV3, OVCAR3, TOV-21G, y células normales HOSE, viéndose un aumento de la apoptosis en las líneas neoplásicas con aumento de los niveles de caspasa 3, 8 y 9, sin efectos sobre la línea HOSE, uno de los posibles mecanismos mediante el cual quercetina logró apoptosis sería la disfunción mitocondrial producida por ROS y la regulación negativa de algunas proteínas de supervivencia celular contribuyendo a la mejora de la apoptosis inducida por TRAIL. Las especies reactivas del oxígeno están implicadas en la regulación positiva de CHOP inducida por quercetina a través de la activación de JNK, y a la vez CHOP estimula receptores de muerte tipo 5 mecanismo por el cual se incrementaría la apoptosis inducida por quercetina a través de TRAIL. Posteriormente se trataron ratones que presentaban tumores ováricos con quercetina y TRAIL, demostrando que esta asociación llevaba a la disminución del número y crecimiento de los tumores in vivo (62)

Se evaluó el uso de extractos de *Emblica officinalis*, rico en ácido gálico, ácido quebulínico, y quercetina en células de cáncer de ovario OVCAR 3 y en células SW626 correspondiente a células de adenocarcinoma de colon con metástasis ovárica, viéndose que de forma tiempo y dosis dependiente se lograba una disminución en el crecimiento, para esclarecer el mecanismo por el cual se lograba, se evaluaron moléculas relacionadas a apoptosis como BAX, BCL2, caspasas 3 y 7 observando que no existía modificación en sus niveles, por lo que se estudiaron proteínas autofágicas teniendo un aumento en la expresión de beclin1 y LC3B-II en ambas células. A la vez quiso evaluarse si el extracto poseía efectos angiogénicos dado el suministro vascular que requieren las células neoplásicas para expandirse obteniendo que la expresión de genes relacionados con angiogénesis como HIF-1 $\alpha$ , se redujeron en un 40% en células OVCAR3, resultados que fueron reflejados in vivo mediante xenoinjertos en roedores evaluando los niveles de CD31, marcador de células endoteliales, que al igual que la proteína asociada a angiogénesis Hif- 1 $\alpha$ , disminuyeron (63)

La figura 7 esquematiza los principales mecanismos tratados anteriormente por medio de los cuales quercetina logra apoptosis de células tumorales, detención del crecimiento y autofagia, se muestra la implicancia del estrés de retículo en la producción de apoptosis por vía dependiente de caspasas, y en el desencadenamiento de la autofagia.

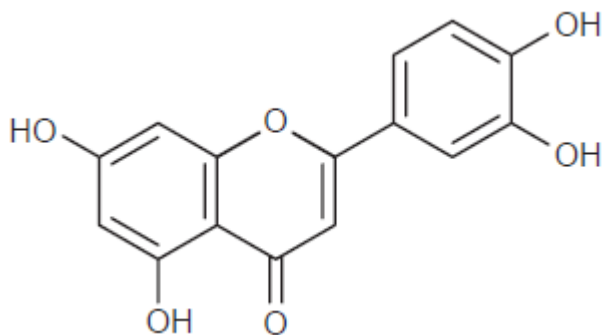


**Figura 7:** Vías afectadas por quercetina en célula de ovario neoplásica.



## 5. LUTEOLINA

La luteolina (3',4',5,7-tetrahidroxiflavona) es un polifenol flavonoide perteneciente a la familia de las flavonas, que en su estructura molecular (C6-C3-C6) posee dos anillos bencénicos y un tercer anillo que contiene oxígeno, y un doble enlace entre los carbonos C2-C3. Además, posee grupos hidroxilos ubicados en los carbonos 3', 4', 5 y 7 (Figura 8). La estructura típica de la luteolina C6-C3-C6 se relaciona fuertemente con su actividad bioquímica y biológica.(64, 65)



**Figura 8:** Estructura química de la Luteonina. Tomado de Brahmachari (2018) (1).

De manera general, los flavonoides cumplen un rol importante en la defensa de células vegetales contra microorganismos, insectos y radiación UV; la evidencia obtenida de diferentes estudios de cultivos celulares, de animales y humanos, sugieren que estos compuestos también son beneficiosos para la salud humana y animal (64). En el caso particular de la luteolina, éste es un flavonoide se encuentra en una gran variedad de plantas, frutas, verduras y hierbas medicinales, que han sido utilizadas en la medicina tradicional China para tratar diversas enfermedades como hipertensión, trastornos inflamatorios y el cáncer (66). Las principales plantas que son ricas en luteolina son: apio, perejil, brócoli,

cebolla, zanahoria, pimientos, porotos, ají verde, repollo, etc. Sin embargo, en las frutas se encuentra en cantidades trazas y en forma de glicósidos (64, 67). Además, es relevante mencionar que la luteolina ejerce diversas actividades biológicas y farmacológicas importantes, que podrían relacionarse entre sí, como actividades antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas, anticancerígenas; posee efecto hipoglucémico, hipolipidémico, hipotensor, inmunomodulador, entre otros. (65, 68)

Las especies reactivas del oxígeno (ROS) son un conjunto diverso de moléculas reactivas, de vida corta y que contienen oxígeno, que actúan como segundos mensajeros para la señalización celular, participando en una amplia variedad de procesos fisiológicos celulares como la proliferación, diferenciación y apoptosis. (64, 69) Sin embargo, la producción excesiva de ROS, resulta en un estrés oxidativo, daño al ADN, lípidos y proteínas, lo que se relaciona con el cáncer, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas (64)

Como la mayoría de los flavonoides, la luteolina puede actuar como antioxidante o como prooxidante; la determinación de un comportamiento u otro sería dependiente de la concentración y fuente de los radicales libres (64) La actividad antioxidante de la luteolina se relaciona con múltiples mecanismos, entre ellos: la eliminación de ROS mediante su propia oxidación, la inhibición de oxidasas productoras de ROS (Ej. inhibición de xantina oxidasa), inhibición de enzimas que catalizan la oxidación de componentes celulares (Ej. Inhibición de lipooxigenasa, ciclooxigenasa) y mediante la protección o mejora de antioxidantes endógenos(64). Por otro lado, la actividad prooxidante de la luteolina podría estar relacionada con la capacidad de inducir apoptosis en células tumorales, ya que se ha demostrado que este flavonoide induce ROS en células no transformadas y cancerosas (64) Wei Ju y col. (2007), demostraron que la acumulación de ROS inducida por luteolina desempeña un papel fundamental en la supresión del factor nuclear kappa-B y la potenciación de JNK, para sensibilizar a las células de cáncer de pulmón a sufrir apoptosis inducida por TNF (70)

Los flavonoides son fitoestrógenos naturales, ya que pueden unirse a receptores de estrógenos (RE) y activar sus vías de señalización. Se ha observado que la luteolina posee una fuerte actividad estrogénica a bajas concentraciones, pudiendo ser útil en la terapia de reemplazo hormonal. Sin embargo, también se ha reportado una actividad antiestrogénica de este flavonoide, lo que podría atribuirse a la competencia entre la luteolina y los estrógenos para unirse a los RE, a la inhibición de la aromatasas, cuya función es aromatizar los andrógenos y producir estrógenos; a la reducción del nivel de expresión de los RE, ya sea al inhibir la expresión del gen ER o potenciar la degradación de la proteína ER.(64)

El origen de los cánceres de próstata, mama, ovario y endometrio se asocian con la actividad de los estrógenos, por lo tanto, el consumo de luteolina en la dieta podría reducir el riesgo de padecer estos cánceres, a través de la regulación de los efectos celulares inducidos por el estrógeno (64).

Por otro lado, la luteolina también posee efectos antiinflamatorios, al suprimir la producción de citoquinas proinflamatorias y sus vías de transducción de señales. Durante el proceso inflamatorio, los macrófagos son activados por diversas moléculas, incluyendo las citoquinas del huésped y las toxinas de microorganismos patógenos (Ej. Lipopolisacárido); si bien la inflamación es un mecanismo de defensa del organismo, la inflamación crónica puede provocar enfermedades como la artritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el cáncer (64). En un estudio de Chen y col., (2007) se evaluó el efecto supresor de la luteolina sobre moléculas inflamatorias inducidas por lipopolisacárido (LPS) en células de macrófagos MH-S y RAW 264.7, las cuales fueron estimuladas con LPS en presencia o ausencia de luteolina en varios puntos de tiempo indicados, y luego se midieron los niveles de ARNm de iNOS, COX-2, TNF- $\alpha$  e IL-6 por RT-PCR. Los resultados obtenidos mostraron que los

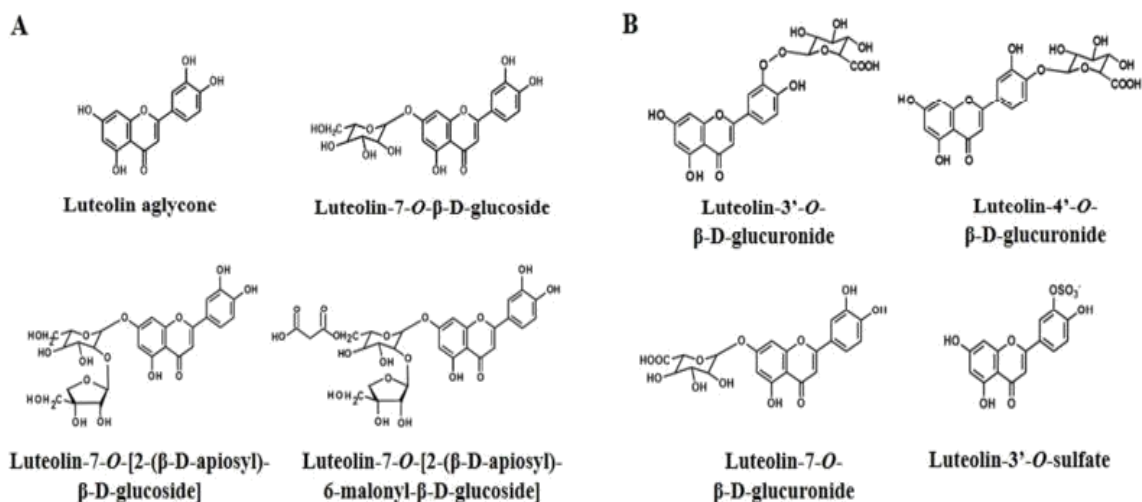
macrófagos estimulados por LPS aumentaron los niveles de ARNm de iNOS, COX-2, TNF- $\alpha$  e IL-6. Sin embargo, la luteolina atenuó significativamente la expresión de ARNm de TNF- $\alpha$ , IL-6, COX-2 e iNOS inducida por LPS en los macrófagos de ambas líneas celulares (71)

En cuanto a las propiedades anticancerígenas de la luteolina, en los últimos años numerosos investigadores han descubierto que la luteolina tiene actividades antitumorales de amplio espectro con muchas formas diferentes. A través de la regulación de las intrincadas vías de transducción de señales, la luteolina presenta múltiples efectos antineoplásicos, como la proliferación de células antitumorales, el bloqueo de la progresión del ciclo celular, la inducción de la apoptosis de las células tumorales, la inhibición de la infiltración y metástasis del tumor y el crecimiento de nuevos vasos, etc. (65). Además, la luteolina sensibiliza a las células cancerosas a la citotoxicidad inducida terapéuticamente, mediante la supresión de las vías de supervivencia celular como la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) / Akt, NF- $\kappa$ B y el inhibidor de la proteína de apoptosis ligado al cromosoma X (XIAP); también estimula las vías de apoptosis inducidas por la proteína supresora de tumores p53 (66). De forma particular, la luteolina es permeable a la barrera hematoencefálica, lo que la hace aplicable a la terapia de enfermedades del sistema nervioso central, incluido el cáncer cerebral (64).

## 5.1 METABOLISMO DE LA LUTEOLINA

Como se especificó anteriormente, la luteolina es un polifenol flavonoide ampliamente distribuido en muchas familias de plantas, que se puede encontrar ya sea en forma de aglicona o en forma de glucósido (68). Al igual que con otros flavonoides, las flavonas como la luteolina, se encuentran comúnmente en las plantas en forma de glucósidos, los cuales se componen por el grupo aglicona, el que se encuentra unido a uno o más azúcares mediante

un enlace  $\beta$  (Figura 9). Las flavonas de las plantas se conjugan típicamente como 7-*O*-glucósidos, y también puede tener restos acetilo o malonilo.(72)



**Figura 9:** Estructura química de la luteolina aglicona y los glucósidos luteolina-7-*O*- $\beta$ -D-glucósido, luteolina-7-*O*-[2-( $\beta$ -D-apiosil)- $\beta$ -D-glucósido y luteolina-7-*O*-[2-( $\beta$ -D-apiosil)-6-malonyl- $\beta$ -D-glucósido (**A**) y metabolitos principales de luteolina en ratas y humanos (**B**) Tomado de Hayasaka (2018) (73)

La absorción de los *O*-glucósidos y agliconas de las flavonas por vía oral, ha sido objeto de muchos estudios en animales, particularmente en ratas. La mayoría de estos estudios en ratas muestran que la apigenina, la luteolina y sus glucósidos simples se absorben rápidamente, obteniéndose un tiempo de concentración plasmática máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ )  $\leq 1$  hora y una concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de 1-100  $\mu\text{mol/L}$  según la dosis y el tipo de alimento consumido conjuntamente (matriz alimenticia). A diferencia de los estudios farmacocinéticos de flavonas en ratas, en humanos se encontraron concentraciones plasmáticas de  $< 1 \mu\text{mol/L}$  después del consumo (72).

Al igual que con muchos otros glucósidos flavonoides presentes en los alimentos, las flavonas, entre ellas la luteolina, primero deben hidrolizarse a agliconas para su absorción, y luego se metabolizan a formas glucuronidadas o sulfatadas antes de alcanzar la circulación sistémica. Actualmente no está bien dilucidado el rol que tiene el estómago en la absorción de flavonas en humanos; aunque son pocos los compuestos que se absorben a nivel estomacal, debido a su área de superficie relativamente pequeña, los modelos *ex vivo* muestran que los glucósidos flavonoides pueden ser absorbidos a través del estómago humano y escindidos por la  $\beta$ -glucosidasa específica del estómago (72)

Por otro lado, el intestino delgado es más largo que el estómago y contiene una gran cantidad de vellosidades y microvellosidades, lo que hace que sea mucho más efectivo para absorber compuestos. Además, hay evidencia de que el intestino delgado es un sitio importante de hidrólisis y metabolismo de los *O*-glucósidos de flavonas; existen dos  $\beta$ -glucosidasas en las células del intestino delgado que pueden escindir estos glucósidos, con mayor efecto sobre los *O*-glucósidos de flavonoles, flavonas, flavanonas e isoflavonas. Se cree que la enzima que actúa con mayor probabilidad sobre los glucósidos de flavona en el intestino delgado es la lactasa-floricina hidrolasa (LPH), la cual se encuentra unida a la membrana de estas células. La segunda glucosidasa que se encuentra en las células intestinales es la  $\beta$ -glucosidasa citosólica (CBG), la que también se puede hallar en el citosol de las células del hígado, el bazo y los riñones humanos (72).

Para que la CBG pueda escindir los glucósidos de flavonoides, las moléculas deben ser previamente transportadas al citosol, ya sea a través de un transporte pasivo o activo a través de la membrana; si bien el transportador de glucosa-1 dependiente de sodio participa en la absorción de algunos glucósidos flavonoides como la quercetina 3-glucósido y 4'-glucósido, no parece transportar flavonas y, de hecho, puede ser inhibido por la luteolina. Debido a lo

anterior, los *O*-glucósidos de luteolina deben escindirse a su forma aglicona antes de ser absorbidos por las células epiteliales del intestino delgado y la CBG no participa en su desglicosilación (72).

Las flavonas como la luteolina al transportarse hacia el lado basolateral de las células del intestino delgado, pueden llegar al hígado a través de la vena porta hepática y son metabolizadas por enzimas de fase II tanto en el intestino como en el hígado. En las células intestinales se metabolizan ampliamente a formas glucoronizadas y sulfatadas y luego vuelven a salir a la luz intestinal y al torrente sanguíneo. Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos e intestinales humanos encontraron que la luteolina se glucuronizó principalmente en la posición 7 en las células hepáticas y en las posiciones 3 'y 4' en las células intestinales. Además, los microsomas intestinales conjugaron casi 3 veces más luteolina que los microsomas hepáticos (72).

Adicionalmente, se ha reportado la metabolización de la apigenina en luteolina, mediada por la enzima de fase I citocromo P450 en ratas y se ha demostrado también esta conversión en microsomas hepáticos humanos. Los flavonoides que llegan al colon pueden ser hidrolizados y metabolizados por bacterias, ante esto, un experimento *in vitro* con *Eubacterium ramulus*, un anaerobio obligado que se encuentra en el colon humano, mostró que el eridictyol y el ácido 3-(3,4-dihidroxifenil) propiónico eran metabolitos provenientes de la luteolina (72).

Natsumi Hayasaka y col., realizaron un estudio en humanos en el que se administró luteolina aglicona por vía oral, que corresponde a la forma de luteolina más absorbida en el estudio en animales. Como resultado, se detectaron dos diferentes glucoronidos de luteolina en el plasma humano que corresponden a luteolina-3'-*O*-β-D-glucurónido y luteolina-4'-*O*-

$\beta$ -D-glucurónido. Sin embargo, el pico máximo identificado durante el análisis del plasma humano no fue glucurónido de luteolina, sino que fue de sulfato de luteolina. En base a estos resultados, se concluye que el metabolismo de la luteolina varía según la especie animal, confirmando la hipótesis que sugiere que la luteolina no se convierte necesariamente en un único glucorónido de luteolina en humanos, lo cual si ocurre en el caso de las ratas, en donde tanto la forma aglicona y los glucósidos de luteolina se metabolizan principalmente a glucorónido de luteolina (73).

Posteriormente, los cambios dependientes del tiempo de la concentración del sulfato de luteolina (luteolina-3'-*O*-sulfato) en plasma humano se investigaron más a fondo; los resultados arrojaron que la concentración plasmática de luteolina-3'-*O*-sulfato alcanzó su nivel máximo a las 3 horas y se alcanzó aproximadamente la mitad de la concentración máxima después de 6 horas desde la administración oral de luteolina aglicona. Aunque la concentración disminuyó gradualmente, la luteolin-3'-*O*-sufato permaneció incluso después de 12 horas de la administración. Por lo tanto, a partir de estos últimos resultados se concluye que la luteolina permanece durante un tiempo relativamente largo en el cuerpo humano en comparación con otros flavonoides (73)

## 5.2 LUTEOLINA Y CÁNCER

El cáncer es un problema de salud importante en todo el mundo y como se ha mencionado, corresponde a un conjunto de enfermedades causadas por el crecimiento anormal de células con potencial invasivo. Sin embargo, la introducción de nuevos componentes bioactivos de origen natural, principalmente obtenidos de fuentes vegetales, pueden considerarse como un elemento terapéutico nuevo y confiable para tratar diferentes tipos de canceres humanos sobre la base de sus objetivos moleculares selectivos (74)



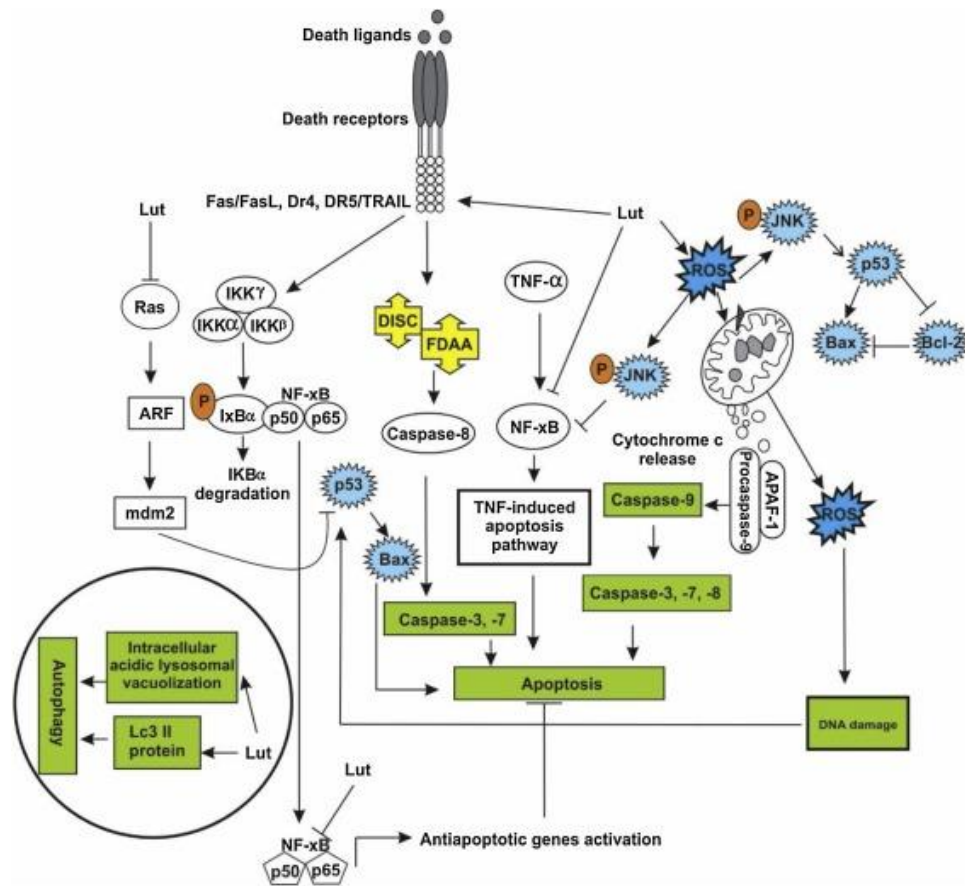
Las diferentes propiedades que poseen las células cancerosas están dadas por alteraciones en las vías de señalización celular que controlan la proliferación celular, la motilidad y la supervivencia en las células normales. La luteolina puede interferir en casi todas las características de las células cancerosas, principalmente a través de los mecanismos mencionados a continuación (63, 64, 67).

- Prevención de la activación metabólica del carcinógeno: se ha descubierto que la luteolina inhibe el metabolismo de los carcinógenos que generan mutágenos activos en los microsomas hepáticos. Además, se ha determinado que este flavonoide inhibe fuertemente a las enzimas de la familia citocromo P450 humano como CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1, suprimiendo así la activación mutagénica de los carcinógenos y con ello la generación de mutágenos activos.
- Inhibición de la proliferación de células cancerosas: la luteolina puede inhibir la proliferación de las células cancerosas de casi todos los tipos de cáncer, principalmente a través de la regulación del ciclo celular.
- Inhibición de la progresión del ciclo celular: se ha visto que la luteolina puede detener el ciclo celular durante la fase G1 en el cáncer de próstata y gástrico humano, y en las células de melanoma. Adicionalmente, la luteolina puede unirse e inhibir a las topoisomerasas I y II, enzimas esenciales para reparar el ADN dañado, y se intercala directamente con el ADN del sustrato para causar roturas de doble cadena de ADN; esta acción de la luteolina induce la detención del ciclo celular a través de la expresión mediada por p53 de p21 / waf1.
- Suprimir la señalización de proliferación celular mediada por el receptor del factor de crecimiento: el efecto inhibitorio de la luteolina sobre la proliferación de células cancerosas se logra en parte mediante el bloqueo de las vías de señalización de proliferación celular inducidas por factores de crecimiento como EGF, PDGF, IGF, FGF. Además, los carcinógenos pueden activar vías de supervivencia celular tales como NF-kB y MAPK durante el curso de la carcinogénesis, siendo estas vías, objetivos adicionales para la luteolina en la lucha contra la carcinogénesis.

- Eliminación de células transformadas por inducción de apoptosis: la luteolina destruye las células cancerosas al inducir la muerte celular apoptótica en muchos tipos de células cancerosas, incluidos el carcinoma epidermoide, la leucemia, el tumor pancreático y el hepatoma. Aunque los mecanismos subyacentes a la apoptosis inducida por la luteolina son complejos, pueden resumirse como una ruptura del equilibrio entre la supervivencia y muerte celular, al aumentar la apoptosis o disminuir la señalización de supervivencia en las células cancerosas.
- Activando la vía de apoptosis: la luteolina constituye un fuerte activador de la apoptosis extrínseca e intrínseca. Se ha demostrado un aumento directo en la expresión del receptor de muerte 5 (DR5), el receptor funcional para TRAIL, en células de cáncer de cuello uterino y de próstata, que se acompaña de activación de caspasa-8, -10, -9 y -3, y la escisión del dominio de interacción Bcl-2- (BID). La luteolina también activa la vía intrínseca de la apoptosis al inducir daño en el ADN y activar p53, lo cual se logra inhibiendo a las topoisomerasas de ADN.
- Suprimir la señalización de supervivencia celular: se ha reportado que la luteolina suprime las vías de supervivencia celular para así disminuir el umbral de apoptosis. El bloqueo de NK-kB por la luteolina desplaza el equilibrio entre la supervivencia celular y la muerte, hacia el lado de la muerte, convirtiendo a TNF- $\alpha$  de un promotor a un supresor tumoral. Otro mecanismo utilizado por la luteolina para suprimir la supervivencia celular es a través de la inhibición de los inhibidores de la apoptosis y los miembros de la familia Bcl2 antiapoptótica.
- Anti-angiogenesis: la supresión de la secreción y señalización inducida por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) parece ser el principal mecanismo antiangiogénico inducido por luteolina. Por otro lado, se ha descubierto que la luteolina es un fuerte inhibidor de la hialuronidasa, permitiendo la estabilización del ácido hialurónico y con ello la mantención de la barrera de neovascularización. La angiogénesis tumoral depende de la actividad de las metaloproteinasas (MMPs), por lo que, un mecanismo antiangiogénico adicional de la luteolina puede ser a través de la supresión de la expresión de MMPs.
- Anti-metástasis: uno de los mecanismos de supresión de la metástasis de la luteolina es a través de la inhibición de la producción y secreción de citoquinas como TNF- $\alpha$  e IL-6, las cuales pueden estimular la migración de células cancerosas y la metástasis.

En segundo lugar, la luteolina puede bloquear la vía de señalización del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), implicado en la migración celular, reduciendo así la invasión celular y la metástasis. Por otro lado, la luteolina bloquea a NF-kB que es fundamental para la expresión de Twist y MMP, que se encuentran involucrados en varias etapas de la metástasis. Por último, la luteolina inhibe directamente la actividad de la enzima MMP o hialuronidasa para así mantener la barrera de neovascularización, que también puede contribuir a impedir la metástasis de las células cancerosas.

A continuación, en la Fig. 10, se muestran las principales vías de señalización afectadas por la luteolina.



**Figura 10:** Principales vías de señalización afectadas por la luteolina. Tomada de Imran (2019). (74)

Se sabe que la luteolina presenta actividad anticancerígena en varios tipos de cáncer, entre ellos está el cáncer de mama, de colon, de pulmón, de riñón, de hígado, cáncer pancreático, cáncer prostático, cáncer gástrico, glioblastoma, cáncer de ovario, entre otros. En el caso del cáncer de mama, en un estudio de Jiyon Lee y col. (2019) se demostró que la luteolina suprimió la migración y la invasión, probablemente regulando negativamente la expresión de MMP-9 a concentraciones no citotóxicas, lo que a su vez podría haber inhibido la degradación de matriz extracelular en las células MDA-MB-231. Además, a altas concentraciones de luteolina, se inhibió el crecimiento celular, las células se volvieron más redondeadas y se detectaron núcleos apoptóticos en células MDA-MB-231. En cuanto a los mecanismos apoptóticos, la expresión de FasL aumentó ligeramente, la expresión de Fas mejoró significativamente y la procaspasa-8 se escindió en células MDA-MB-231 tratadas con luteolina; este flavonoide también indujo la vía apoptótica intrínseca, probablemente al aumentar la expresión de Bax y disminuir la expresión de Bcl-2 y Bcl-xL en células MDA-MB-231 (75) En las células de cáncer de mama MCF7, la luteolina aumentó la expresión de DR, activó la caspasa-8 y, posteriormente, indujo la actividad de la caspasa-3 en la vía apoptótica extrínseca. En la vía apoptótica intrínseca, Park y col. mostraron que la luteolina aumenta la expresión de Bax y disminuye la expresión de Bcl-2, lo que a su vez disminuye la integridad de la membrana mitocondrial, lo que contribuye a aumentar la actividad de la caspasa-3, a través de la activación de la caspasa-9 (76)

El fuerte efecto antioxidante y antiinflamatorio de la luteolina es responsable de su efectividad en el cáncer de colon y sus complicaciones asociadas, particularmente, su efecto decreciente sobre la expresión de iNOS y COX-2. Además, su efecto supresor sobre la expresión de MMP-2 y MMP-9 también ha proporcionado evidencia sustancial de su capacidad para combatir el cáncer de colon. Por otro lado, la luteolina ha demostrado ser beneficiosa en el tratamiento del cáncer de páncreas al inducir apoptosis, detener el ciclo celular y suprimir la fosforilación y señalización de proteínas; se ha evidenciado que este

flavonoide induce apoptosis en las células de cáncer de páncreas *in vivo* mediante la supresión de la vía de señalización K-ras/GSK-3 $\beta$ /NF- $\kappa$ B, que se acompaña de la liberación de citocromo c, la activación de la caspasa-3 y la disminución de la relación Bcl-2/Bax. Adicionalmente, la luteolina tiene el potencial de tratar el cáncer de pulmón debido a su capacidad de estimular la apoptosis, la detención del ciclo celular, la regulación negativa de la expresión de HNF4 $\alpha$ , CCL2 secretado por TAM, IL-4 y genes asociados a M2; en la línea celular A549 de cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) humano, la luteolina se ha encontrado muy efectiva contra la proliferación de células cancerosas al inducir la muerte celular y suprimir la migración celular. (74)

En el cáncer de próstata, la luteolina ejerce efectos anticancerígenos a través de diversos mecanismos, como la supresión de la expresión del receptor de andrógenos, la angiogénesis mediada por el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2 (VEGFR-2), la inducción de citotoxicidad, apoptosis y detención del ciclo celular mediante la regulación de Ruta IGF-1/Akt, ruta Akt-Mdm2, ruta de señalización del factor de crecimiento epidérmico y niveles de expresión de miR-630 y miR-301. Además, ANO1, un canal de cloruro activado por calcio, está altamente expresado en tejidos de cáncer de próstata y la regulación negativa de ANO1 da como resultado la reducción de la proliferación, progresión y patogénesis de las células metastásicas de cáncer de próstata; se evidenció que la luteolina, inhibe potentemente la actividad del canal de cloruro de ANO1 sin afectar la señalización intracelular de calcio y curiosamente, la luteolina no solo disminuyó de manera significativa la actividad del canal ANO1, sino también la estabilidad de la proteína de ANO1. (77)

En cuanto al estudio de los efectos anticancerígenos de la luteolina en el cáncer de hígado, varios científicos informaron que cuando la luteolina actúa sobre las células HepG2, suprime la proliferación, induce una mayor muerte celular apoptótica y cambios morfológicos apoptóticos típicos, provoca la detención del ciclo celular en la etapa G1/S, disminuye el potencial de membrana mitocondrial, aumenta la expresión de Bax y caspasa-3 y reduce el

nivel de proteína anti-apoptótica Bcl-2 que da como resultado la activación de la enzima caspasa-3. Por otro lado, la efectividad de la luteolina en el cáncer de riñón se puede atribuir a la inducción de apoptosis, la baja regulación de Mcl-1 y FLIP, y su perspectiva de disminución del estrés oxidativo; en el carcinoma de células renales (CCR), el efecto combinado de luteolina y TRAIL causó una apoptosis extrínseca e intrínseca significativa. Además, la luteolina puede ser efectiva para prevenir el cáncer de esófago y vejiga al inducir la muerte celular y la detención del ciclo celular en la fase G2/M, mediante la activación de la expresión de proteínas caspasa-3 (74)

### 5.3 LUTEOLINA Y CÁNCER DE OVARIO

Tal como se ha mencionado anteriormente, los flavonoides como la luteolina, son importantes antioxidantes naturales que tienen fuertes efectos anticancerígenos tanto en condiciones *in vitro* como *in vivo*. Se sabe que, durante la carcinogénesis, la luteolina dificulta la progresión de ésta (transformación celular, metástasis, invasión y angiogénesis), a través de múltiples mecanismos que incluyen la supresión de quinasas, regulación del ciclo celular, inducción de la muerte celular apoptótica y reducción de los factores de transcripción.(74) Además, se ha evidenciado que la luteolina puede revertir la resistencia a múltiples fármacos (MDR) en muchos tipos de células cancerosas, ya sea sensibilizando a las células cancerosas MDR o mejorando la citotoxicidad que pueden causar varios medicamentos de quimioterapia (78)

Uno de los grandes problemas en el cáncer de ovario es que casi en el 75% de las pacientes el cáncer se recupera durante dos años y muchas veces no responde a los medicamentos

quimioterapéuticos disponibles debido a la resistencia adquirida que se desarrolla. Adicionalmente, otras problemáticas de importancia son el diagnóstico tardío en etapas clínicas avanzadas y la metástasis en el cavidad peritoneal (79). Dados los prometedores efectos anticancerígenos de los flavonoides, que pueden ser incluso más efectivos que los medicamentos de quimioterapia convencionales (79), en el presente capítulo se abordarán los diferentes efectos anticancerígenos que posee la luteolina en el cáncer de ovario y las diferentes vías de señalización involucradas.

Los flavonoides son capaces de inducir vías de señalización selectivas relacionadas con el mecanismo de carcinogénesis, pero los mecanismos exactos subyacentes a los efectos anticancerígenos son controversiales debido a los diferentes hallazgos de las distintas investigaciones realizadas (79). En un estudio de Zehra Tavsan y col., se investigó el papel anticancerígeno de diferentes flavonoides, entre ellos la luteolina, y los mecanismos subyacentes a estos efectos en el cáncer de ovario. En este estudio se utilizaron las líneas celulares de cáncer de ovario humano A2780, OVCAR-3 y SKOV-3, además de una línea celular epitelial normal de la superficie ovárica (OSE). Los resultados obtenidos a partir de esta investigación mostraron que la luteolina era uno de los flavonoides que afectaba la viabilidad celular en bajas concentraciones, mostrando un efecto citotóxico mayor en células A2780 respecto a la quercetina. Además, dentro de los flavonoides estudiados, la luteolina inhibió efectivamente la proliferación de células OVCAR-3 y SKOV-3 a concentraciones bajas, en comparación con las células primarias de cáncer de ovario (A2780) y su contraparte normal (OSE). Por otro lado, se hizo un análisis cuantitativo de la generación de ROS en las células de cáncer de ovario A2780, OVCAR-3 y SKOV-3 y se obtuvo que la luteolina suprimió de manera significativa la generación de ROS en estas células; la actividad antioxidante y/o prooxidante de los flavonoides como la luteolina, puede variar dependiendo de la configuración y número total de grupos hidroxilo en sus estructuras (79).

Posteriormente, se evaluó el papel de los flavonoides estudiados en la modulación de la apoptosis y el ciclo celular, que son mecanismos reguladores críticos del crecimiento, desarrollo y diferenciación de las células cancerosas. La inducción de la activación de las caspasas en las vías extrínseca e intrínseca de la apoptosis es la respuesta temprana de las células que entran en apoptosis; la luteolina indujo de manera significativa la actividad de la caspasa-3 y suprimió la actividad de la caspasa-9 en células A2780 y SKOV-3, mientras que en células OVCAR-3, se mostraron efectos inversos después del tratamiento con el flavonoide. La correlación entre la disminución de ROS y la actividad de la caspasa-9, y el aumento de la actividad de la caspasa-3, confirmó el efecto antioxidante de la luteolina y la inducción de la apoptosis a través de vías extrínsecas en las células SKOV-3. Por otro lado, la pérdida del control del punto de control del ciclo celular en las fases G0/G1, S y G2/M subyace a la proliferación aberrante de las células cancerosas. Ante esto, en el presente estudio se determinó que los flavonoides como la luteolina, inducen la detención del ciclo celular, especialmente en células metastásicas de cáncer de ovario OVCAR-3 y SKOV-3; en el caso de las células OVCAR-3 la detención del ciclo celular ocurrió principalmente en la fase S, mientras que en las células SKOV-3 la detención del ciclo celular ocurrió principalmente en la fase G2/M, después del tratamiento con luteolina.(79)

En otro estudio realizado por Huidi Liu y col., se demostró la capacidad del jugo de fruta de granada (PFJ) y dos de sus componentes principales, el ácido elálgico (EA) y la luteolina (L), para suprimir la proliferación, migración y progresión del cáncer de ovario mediante la regulación negativa de la expresión de MMP2 y MMP9. En lo que respecta a la luteolina, se descubrió que esta reduce significativamente la proliferación, migración e invasión del cáncer de ovario tanto *in vitro* como *in vivo*; el crecimiento de las células tumorales fue suprimido por luteolina y su efecto inhibitor se hizo aún más fuerte con el aumento de las concentraciones de los productos frutales que contenían este flavonoide, observándose un efecto dependiente del tiempo y la dosis. Además, se evidenció que la luteolina tiene un efecto de inhibición dependiente de la dosis de la migración celular; la intensidad de la expresión de MMP2 y MMP9, que corresponden a marcadores importantes en la migración e invasión tumoral, disminuyó con el aumento de la concentración del flavonoide (80). Por



otro lado, otro estudio realizado, comprobó que un derivado de luteolina LU3'O-GP inhibió la proliferación de células ES-2 de cáncer de ovario de una manera dependiente de la concentración, además esta molécula sería capaz de cambiar la morfología de las células neoplásicas afectando así en el potencial de movilidad celular necesario para la realización de metástasis, se evaluó también la progresión del ciclo celular en donde el flavonoide afectó la progresión del ciclo celular al causar su detención en el límite de G1 y S. Como se mencionaba anteriormente el cambio en la morfología habría sido capaz de alterar la movilidad celular, por ello se evaluó la migración de células ES-2, teniendo que esta disminuyó significativamente de una manera dependiente de la concentración después de la exposición a LU3'O-GP, viéndose también una disminución significativa la tasa de invasión celular a medida que se aumentaba la dosis, lo cual sugiere que el flavonoide, LU3'O-GP, suprimió la expresión de MMP2 y MMP9 tanto a nivel de ARNm como de proteína. (81)

Más del 80% de los tumores de ovario responden a la terapia de primera línea basada en platino, sin embargo, la mayoría de los pacientes adquieren resistencia al tratamiento con cisplatino (CDDP) y finalmente resultan en recaídas y mal pronóstico. Ante esto, se han estado realizando numerosas investigaciones que, a partir de sus resultados, establecen que la luteolina posee una propiedad potencial de quimiosensibilidad para varios tipos de cáncer(82). En un estudio de Haixia Wang y col, se investigaron los efectos sinérgicos de la luteolina combinada con cisplatino en la línea celular de cáncer de ovario resistente a los medicamentos CAOV3/DPP tanto *in vitro* como *in vivo*; en primer lugar, se evaluó el efecto de luteolina o cisplatino o la combinación de ambos en la proliferación celular en células CAOV3/DDP y se descubrió que la luteolina por sí sola inhibía la proliferación celular de una manera dependiente de la dosis, y que el tratamiento conjunto con ambos agentes podría disminuir aún más la proliferación celular, por lo que estos resultados sugieren que la luteolina podría ejercer un efecto antiproliferativo sinérgico con cisplatino en células CAOV3/DDP. Luego de esto, se intentó determinar si el tratamiento combinado de luteolina y cisplatino podría ejercer una inducción sinérgica en la apoptosis celular y, ante esto, se obtuvo que el tratamiento solo con luteolina podría inducir apoptosis dependiente de la dosis en las células CAOV3/DPP y cuando se combina con cisplatino, la luteolina mejoró

significativamente la apoptosis celular inducida por cisplatino, lo que indica que la luteolina aumentó la sensibilidad del cisplatino, en parte, a través de la inducción de apoptosis (82).

Adicionalmente, se encontró que la luteolina en altas concentraciones (100  $\mu$ M) disminuye significativamente el nivel de ARNm de Bcl-2, una molécula involucrada en la inhibición de la apoptosis celular, y la combinación de luteolina con cisplatino inhibió evidentemente la expresión de Bcl-2 en comparación con el cisplatino solo, lo que sugiere que el tratamiento combinado indujo apoptosis celular a través de la inhibición de la expresión de Bcl-2. Asimismo, se evaluó el efecto de este tratamiento en la migración e invasión celular y se evidenció que la luteolina ejercía una supresión de la migración e invasión en las células CAO3/DPP dependiente de la dosis y que el efecto de inhibición se hizo más fuerte cuando se trataron las células con concentraciones crecientes de luteolina y cisplatino en comparación con el tratamiento con un solo agente, lo que indica que el efecto anticancerígeno mejorado del cisplatino en las células CAO3/DPP por la luteolina está parcialmente mediado por la inhibición en la migración e invasión celular (82)

Respecto a los ensayos realizados *in vivo*, el tratamiento único con dosis crecientes de luteolina mostró una inhibición del crecimiento en el tumor del xenoinjerto y, por otro lado, se observó una disminución significativa en el volumen y el peso del tumor en ratones del grupo de tratamiento combinado en comparación con cisplatino solo. Además, la terapia de combinación indujo sinérgicamente más apoptosis que el cisplatino por sí solo, lo cual es consistente con el estudio *in vitro*. Estos resultados demuestran además que la inhibición del crecimiento tumoral fue inducida, en parte, por el aumento de la apoptosis inducida por cisplatino (82)

## 6. OTROS FLAVONOIDES INVOLUCRADOS EN CÁNCER DE OVARIO

Como hemos indicado anteriormente existe una amplia gama de fitoquímicos involucrados en la regulación de diferentes procesos metabólicos, ya sean inflamatorios, vasoactivos, o bien evitando proliferaciones microbianas a continuación mencionaremos diferentes flavonoides con actividad frente a cáncer de ovario.

El Kaempferol perteneciente a los flavonoles, se encuentra abundantemente en el té, el brócoli, las manzanas, las fresas y los frijoles; se ha demostrado que invoca varios mecanismos diferentes en la regulación de las células cancerosas.(83) La quinasa tipo 2 o Chk2, una serina / treonina quinasa estable expresada a lo largo del ciclo celular, es un supresor tumoral que regula múltiples funciones celulares fundamentales, que al activarse fosforila una variedad de sustratos, como las fosfatasa Cdc25, p53 y E2F1, que están asociadas con la inducción de la detención del ciclo celular, el inicio de la reparación del ADN y la activación de la apoptosis. Kaempferol inhibió de forma dependiente de la dosis la viabilidad de las células A2780 / CP70 de cáncer de ovario humano, condujo a su detención en fase G2 / M del ciclo celular a través de la ruta Chk2 / Cdc25C / Cdc2 y la ruta Chk2 / p21 / Cdc2, y además produjo apoptosis celular por vía dependiente de receptores de muerte.(84). Se demostró también el uso de este flavonoide en asociación con cisplatino en células OVCAR3 de cáncer de ovario viendo que existía una disminución en la resistencia al fármaco y por consiguiente una disminución de la proliferación celular, conduciendo a apoptosis provocando aumento en los niveles de caspasa 3. Los genes involucrados en las resistencia al cisplatino son ABCC 1, 5 y 6, mientras que algunos de los genes involucrados

en proliferación y apoptosis celular son NF- $\kappa$ B, cMyc y CDKN1A, Kaempferol fue capaz de inhibir la transcripción de genes ABCC6 y cMyc (85)

La galangina, que se puede encontrar en el rizoma galangal y el propóleos, se reconoce como un polifenol antioxidante, un miembro de la subclase de flavonoides flavonol. Con el fin de probar su efecto en las células neoplásicas ováricas se sometieron las líneas celulares A2780 / CP70 (línea resistente a cisplatino) y OVCAR3 a incubación con este compuesto, viéndose que tenía una actividad inhibidora del crecimiento en las células sugiriendo que la galangina es citotóxica para las células de cáncer de ovario resistentes al platino, con el fin de saber si esta capacidad inhibitoria se asociaba con apoptosis se midió el nivel de la misma posterior a la incubación con galangina, viendo un aumento significativo de la apoptosis en las células de cáncer de ovario de manera dependiente a la dosis involucrando posiblemente vías dependientes de caspasa, Bax, Bcl-2, DR5, se quiso investigar que proteínas regulaban esta apoptosis observando un aumento en P53 por lo que sería este el encargado del aumento de la muerte celular.(86)

La nobiletina es un polimetoxiflavonoide que se encuentra en frutas cítricas como variedades de mandarina *Citrus depressa* y *Citrus reticulata*. La actividad anticancerígena de la nobiletina se correlacionó con su actividad antiangiogénica y antiapoptosis en los cánceres de ovario. Su capacidad antiangiogénica se correlacionó con niveles disminuidos de Akt, HIF-1 $\alpha$ , NF- $\kappa$ B y factor de crecimiento epitelial vascular (VEGF) en células de cáncer de ovario (87)

La protoapigenona, un nuevo compuesto flavonoide, se aisló de toda la planta *T. torresiana* (Gaud), un helecho nativo en Taiwán, se probó este flavonoide en líneas celulares de cáncer de ovario humano MDAH-2774 y SKOV3, observando un efecto citotóxico

significativo las células de cáncer de ovario, se produjo un aumento en los niveles de apoptosis de las células tratadas con protoapigenona, logrando la disminución de la expresión de Bcl-xL y Bcl-2 , y el aumento de la expresión de Bad y Bax en ambas líneas celulares. Además, se produjo la detención del ciclo celular en fase S y G2 / M, por ello se evaluaron los niveles de diferentes moléculas reguladoras del ciclo celular, incluidas Cdk2, Ciclina B1 y Cdc25C. El tratamiento con protoapigenona causó una disminución dependiente de la dosis en los niveles de proteína de p-Cdk2, Cdk2, p-Ciclina B1 y Ciclina B1, y un aumento en los niveles de proteína de p-Cdc25C inactivo. Finalmente se probó el efecto sinérgico de este flavonoide con cisplatino viendo un aumento en la inhibición celular (88)

La curcumina, derivada de la cúrcuma es conocida por su multitud de propiedades medicinales como antiinflamatorias, antioxidantes, antibacterianas y antipalúdicas, incluida la actividad anticancerígena y migrastática. Exhibe su propiedad antimetastásica al alterar varios mecanismos de señalización, incluida la inhibición de los factores de transcripción, proteasas, proteínas quinasas, citocinas inflamatorias y sus vías de señalización, sin embargo, la curcumina presenta una biodisponibilidad muy baja es por ello que se sintetizaron dos compuestos. STO3 y STO8 con el fin de mejorar su disponibilidad y sus propiedades. Estos derivados de la curcumina se probaron en diferentes líneas celulares de variados cánceres, incluidas las líneas de cáncer de ovario PA-1, A2780, comprobándose que estos compuestos tienen una elevada citotoxicidad, lo cual se respaldó en el aumento del nivel de LDH, se evaluó también la producción de apoptosis la cual se vio aumentada en forma dependiente de concentración, con aumento en los niveles de caspasa 9 y caspasa 3. (89)

En la Tabla N°2 se muestran los variados estudios realizados con los diferentes flavonoides abordados en esta revisión, indicándose efecto probado, dosis usadas, moléculas afectadas y líneas celulares en las cuales se realizaron los estudios.

**Tabla 2:** Líneas celulares, dosis utilizadas y efectos conseguidos en diferentes estudios en donde se enfrentó un flavonoide a células ováricas cancerígenas.

<b>Flavonoide estudiado</b>	<b>Efecto probado</b>	<b>Dosis usada</b>	<b>Moléculas afectadas</b>	<b>Línea (s) celular (es)</b>	<b>Referencias</b>
<b>Quercetina</b>	Apoptosis	50 y 75 $\mu$ M	Caspasas 3 y 9, Bcl2, Bclxl, citocromo C, Bid, Bax, Bad, P53	Pa-1	Teekareman, 2019 <sup>(48)</sup>
	Apoptosis	25, 50 y 100 $\mu$ m/ml	miARN45, Caspasa 3	SKOV3 y A2780	Zhou, 2015 <sup>(59)</sup>
	Apoptosis	2-10 $\mu$ g/ml	Erk, Bad, Bax, Bcl-xL, Bcl2, caspasa 9	A2780/CP70	Zhang, 2018 <sup>(60)</sup>
	Apoptosis	50, 100 y 200 $\mu$ M	Receptor de muerte DR5, CHOP, Caspasas 3, 8 y 9, TRAIL, JNK	SKOV3, OVCAR3 y TOV-21G	Yi., 2014 <sup>(62)</sup>
	Apoptosis	10, 100 y 300 $\mu$ g/ml	Bax, BCL2. Caspasas 3 y 7	OVCAR3 y SW626	De, 2013 <sup>(63)</sup>
	Metástasis y angiogénesis	Indeterminada	NF-kB, IL-6, VEGF	Indeterminada	Chen, 2012 <sup>(61)</sup>
	Angiogenesis	10, 100 y 300 $\mu$ g/ml	HIF-1a	OVCAR3 y SW626	De, 2013 <sup>(63)</sup>
	Detención del ciclo celular	15 y 30 mg/ml	Survivina, Ciclina D1, CDk4 , CDk2	SKOV3	Ren, 2015 <sup>(50)</sup>
	Detención del ciclo celular	2-10 $\mu$ g/ml	Complejo ciclina D1/CDK4	A2780/CP70	Zhang, 2018 <sup>(60)</sup>

				Zhang, 2018 (60)
	Sinergia con cisplatino	16 – 200 $\mu$ M	HIF1-a, HER2 / neu	A2780 Arzuman, 2015 (57)
	Autofagia	40 y 80 $\mu$ M	LC3-II, ATG5, Beclin1	CAOV3 Liu, 2017 (55)
	Autofagia	10, 100 y 300 $\mu$ g/ml	Beclin1 y LC3B-II	OVCAR3 y SW626 De, 2013 (63)
<b>Luteolina</b>	Proliferación celular	0–100 $\mu$ M	No definido	A2780, OVCAR-3, SKOV-3 y OSE Tavsan, 2019 (79)
	Proliferación celular	5, 10, 15 $\mu$ g/ml	No definido	A2780 Liu, 2017 (80) (80)
	Proliferación celular	15-240 $\mu$ g/ml	No definido	ES-2 Du, 2015 (81)
	Generación de ROS	1, 20 $\mu$ M	MDA, proteína carbonilo	A2780, OVCAR-3, SKOV-3 y OSE Taysan, 2019 (79)
	Apoptosis	1 y 20 $\mu$ M	Caspasa-3, Caspasa-9.	A2780, OVCAR-3, SKOV-3 y OSE Taysan, 2019 (79)

	Detención del ciclo celular	1 y 20 $\mu$ M	No definido	A2780, OVCAR-3, SKOV-3 y OS	Taysan, 2019 <sup>(79)</sup>
	Sinergia con Cisplatino	10, 50 y 100 $\mu$ M	Bcl-2	CAOV3/DPP	Wang, 2018(82)
	Detención del ciclo celular	30 – 60 $\mu$ g/ml	No definido	ES-2	Du, 2015 <sup>(81)</sup>
	Inhibición de migración celular	5, 10 y 15 $\mu$ g/ml	MMP2, MMP9	A2780	Liu, 2017 <sup>(80)</sup> Liu, 2017 <sup>(80)</sup>
	Inhibición de migración celular	30 y 60 $\mu$ g/ml	MMP2 y MMP9	ES-2	Du, 2015 <sup>(81)</sup>
<b>Kaempferol</b>	Apoptosis	20 $\mu$ M	Caspasa 3	OVCAR 3	Luo, 2010 <sup>(85)</sup>
	Sinergia con Cisplatino	20 $\mu$ M	ABCC6 y cMyc		Luo, 2010 <sup>(85)</sup>
	Detención del ciclo celular	40 $\mu$ M	Chk2 / Cdc25C / Cdc2 Receptor de muerte DR5	A2780 / CP70	Gao, 2018 <sup>(84)</sup>
<b>Galangina</b>	Apoptosis	10 y 40 $\mu$ M	Caspasa-3, (Bax, Bcl-2, DR5) caspasa-7 y PARP-1, P53	A2780 / CP70 y OVCAR-3	Huang, 2020 <sup>(86)</sup>
<b>Protoapigenona</b>	Apoptosis	10 $\mu$ M	Caspasa 3, PARP	MDAH2774 y SKOV3	Chang, 2008 <sup>(88)</sup>



			(Bcl- xl, Bcl2, Bad y Bax)		
	Detención del ciclo celular	5 y 10 $\mu$ M	Vía Cdk2, Ciclina b1, Cdc25c		Chang, 2008 (88)
	Sinergia con cisplatino	1 - 2,5 – 5 y 10 $\mu$ M	Caspasa 3 y PARP		Chang, 2008 (88)
<b>Nobiletina</b>	Apoptosis	10 $\mu$ m – 160 $\mu$ m	Indeterminada	OVCAR 3 y A2780/Cp70	Chen. 2015 (87)
	Angiogénesis	20 – 40 – 80 y 160 $\mu$ m	Hif-1 <sup>a</sup> , VEGF, AKT, NFkB		Chen, 2015 (87)
<b>Curcumina</b>	Citotoxicidad	1 nM a 1 $\mu$ M	Indeterminada	PA-1 y A2780	Korothe, 2019 (89)
	Apoptosis	50-75 nM	Caspasa 3 y Caspasa 9	PA-1 y A2780	Korothe, 2019 (89)

Muñoz y Saavedra 2020

## CONCLUSIÓN

Cada vez está siendo más estudiado el uso de compuestos naturales en salud, ya sea como forma de prevención de enfermedades o bien como tratamiento, dentro de estos compuestos naturales quienes han ido ganando cada vez mayor importancia son los flavonoides que como hemos recalado son sus variadas estructuras las que les permiten desempeñar diferentes roles beneficiosos en el organismo. Actualmente se reconoce al cáncer, independientemente de su localización en el cuerpo, como una de las principales enfermedades que causan una elevada mortalidad a nivel mundial, dada la acelerada progresión de la enfermedad, el diagnóstico tardío, y la resistencia a la terapia empleada como tratamiento, conllevando a claras limitaciones en el desarrollo de la vida normal de un individuo. Es justamente por el rol anticancerígeno por el cual los flavonoides han ido cada día, tomando una mayor relevancia y siendo objeto de diferentes estudios experimentales con el fin de comprobar estas propiedades frente a variadas células neoplásicas.

En este estudio bibliográfico se abordó principalmente el rol de los flavonoides quercetina y luteolina en el cáncer de ovario, seleccionando este tipo de cáncer, por la elevada mortalidad que presenta dentro de los cánceres ginecológicos, la tardanza que implica realizar el diagnóstico de la enfermedad, y el desarrollo de resistencia a la farmacología empleada.

De esta forma se tiene que, el compuesto natural quercetina tanto en sus formas puras como siendo parte de otras moléculas fue capaz de inducir efectos beneficiosos en el tratamiento de células cancerosas, afectándolas a diferentes niveles, provocó apoptosis de las células cancerígenas tanto por vía intrínseca aumentando los niveles de genes pro apoptóticos como Bax, Bad, Bcl-xs y disminuyendo los anti apoptóticos Bcl2, Bcl-xL como extrínseca, por medio de receptores de muerte y la consiguiente elevación en los niveles de caspasa 8, dando pie a la muerte celular.

Además, se observó que quercetina es capaz de inducir autofagia en las células, la cual normalmente se inicia bajo condiciones de necesidad como por ejemplo falta de energía o bien por condiciones desfavorables como estrés mitocondrial, estrés de retículo, o hipoxia, en donde el flavonoide se vio involucrado siendo capaz de regular la expresión de ATGs, necesarios para la formación del autofagolisosoma que logra finalmente la autofagia. Por otro lado, la quercetina se vio involucrada en la detención del ciclo celular en sus diferentes fases, siendo la más afectada el paso de G1/G2, por medio de la regulación de Cdk.

De esta forma podemos ver que mediante los mecanismos en los cuales se involucra quercetina se logra una disminución en la progresión de las células neoplásicas dado principalmente por la detención en el ciclo celular, teniéndose también un ataque a las células ya formadas mediante la autofagia y la apoptosis inducida, cabe destacar que los procesos anteriormente mencionados solo son llevados a cabo en la célula cancerígena ya que se comprobó la expresión de las moléculas involucradas tanto en la célula neoplásica como normal, siendo sometidas a las mismas dosis del compuesto, y evidenciando que la apoptosis, autofagia y detención del ciclo se produce selectivamente en la célula cancerígena.

Constantemente la industria farmacéutica se encuentra en un arduo camino para el desarrollo de medicamentos que sean capaces de atacar las neoplasias sin afectar en mayor grado a las células sanas del organismo, sin embargo, la adquisición de resistencia a los fármacos está siendo cada vez más desarrollada por los tumores, impidiendo que el fármaco realice su acción y detenga la progresión del cáncer. Se comprobó que este compuesto bioactivo fue capaz de inducir sinergia con fármacos empleados en el tratamiento del cáncer de ovario como cisplatino y adriamicina, colaborando en su acción farmacológica provocando un aumento en la muerte celular inducida por los medicamentos.

Por otro lado, se ha visto que el fitoquímico luteolina tiene una potente actividad contra el cáncer, la inflamación y oxidación, y además tiene la capacidad de revertir la resistencia a múltiples fármacos en diferentes tipos de cáncer. En cuanto al efecto anticancerígeno de la luteolina en el cáncer de ovario, se evidenció que este flavonoide tiene la capacidad de inhibir la proliferación, migración e invasión celular tumoral tanto *in vitro* como *in vivo* y que estos efectos son dependientes de la dosis, observándose una inhibición mayor a concentraciones más elevadas de luteolina. Además, se determinó que el principal mecanismo utilizado por la luteolina para suprimir la migración celular tumoral es a través de la disminución de la expresión de MMP2 y MMP9, tanto a nivel de ARNm como a nivel de proteína.

Adicionalmente se determinó que el fuerte efecto antioxidante de la luteolina sobre diferentes células de cáncer de ovario humanas depende de su configuración y estructura química y esta actividad puede variar según las condiciones del medio. También se estableció que la luteolina tiene la capacidad de inducir apoptosis principalmente a través de la activación de la caspasa-3, además de afectar la progresión del ciclo celular en células tumorales de ovario en los puntos G1, S y G2/M.

Por otro lado, se evidenció que la luteolina tiene la capacidad de aumentar el efecto antitumoral del cisplatino en el cáncer de ovario tanto *in vitro* como *in vivo*; la combinación de ambos agentes fue más efectiva en la supresión del crecimiento y metástasis celular, además la luteolina mejoró la apoptosis inducida por el cisplatino, principalmente a través de la disminución en la expresión de Bcl-2, un inhibidor de la apoptosis celular. Los datos experimentales obtenidos demuestran que la luteolina podría utilizarse como un agente quimiosensibilizador en la quimioterapia del cáncer de ovario.

Así como se han comprobado experimentalmente los numerosos mecanismos anticancerígenos que tienen la quercetina y luteolina sobre el cáncer de ovario, cabe destacar que no se ha podido determinar con claridad la totalidad de vías de señalización que afecta la luteolina para llevar a cabo sus distintos efectos antitumorales, por lo que se requieren de estudios adicionales para dilucidar estos mecanismos. Por otro lado, se han estudiado numerosos flavonoides adicionales que tienen efectos anticancerígenos sobre células de cáncer de ovario, entre ellos está el kaempferol que presentó capacidad para afectar la viabilidad celular tumoral, indujo apoptosis dependiente de receptores de muerte y generó la detención del ciclo celular en el punto G2/M; la protoapigenona también afectó la viabilidad celular, indujo apoptosis mediante la disminución de la expresión de Bcl-xL y Bcl-2 y el aumento de Bax y Bad, y detuvo el ciclo celular en el punto S y G2/M. Además, los dos flavonoides nombrados anteriormente presentaron sinergia con el cisplatino, aumentando la capacidad antitumoral de este agente. Adicionalmente, la curcumina y galanina presentaron una alta citotoxicidad frente a células de cáncer de ovario e indujeron apoptosis principalmente a través de la vía de las caspasas y la nobiletina presentó una actividad antiangiogénica en el cáncer de ovario.

Todos los datos obtenidos anteriormente sugieren que el uso de diferentes flavonoides en el tratamiento del cáncer de ovario, particularmente de forma combinada con otros agentes, sería una alternativa eficaz dados los pocos efectos secundarios que producen estos

compuestos y los importantes efectos terapéuticos que presentan, dadas sus múltiples cualidades anticancerígenas y su capacidad de combatir la resistencia adquirida al tratamiento de primera línea, que constituye una de las grandes problemáticas actuales en la terapia del cáncer de ovario.

## REFERENCIAS

1. Omar SH, Brahmachari G. Chapter 4 - Biophenols: Impacts and Prospects in Anti-Alzheimer Drug Discovery. *Discovery and Development of Neuroprotective Agents from Natural Products*: Elsevier; 2018. P. 103-48.
2. Salud Md. Plan nacional de cáncer 2018 – 2028. [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/01/2019.01.23\\_plan-nacional-de-cancer\\_web.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/01/2019.01.23_plan-nacional-de-cancer_web.pdf)2019. P. 14.
3. (CDC) Cpecylpde. Cáncer de ovario <https://www.cdc.gov/spanish/cancer/ovarian/statistics/index.htm>2019 [
4. S. Martínez-Flórez JG-G, J. M. Culebras\* y M.<sup>a</sup> J. Tuñón. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutrición hospitalaria*2002. P. 271-8.
5. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria*. 2012;27(1):76-89.
6. Escamilla C, Cuevas E, Guevara J. Flavonoides y sus acciones antioxidantes. *Rev fac med UNAM*. 2009;52:73-5.
7. Álvarez E, Orallo F. Actividad biológica de los flavonoides (I). Acción frente al cáncer Elsevier *Offarm*. 2003;22:130-40.
8. Limón D, Díaz A. Los flavonoides: mecanismo de acción, neuroprotección y efectos farmacológicos. *Mensaje bioquímico*. 2010;xxxiv:143-54.
9. Estrada-Reyes R, Ubaldo-Suárez D, Araujo-Escalona AG. Los flavonoides y el Sistema Nervioso Central. *Salud mental*. 2012;35(5):375-84.
10. Pérez G, Gregorio M. Los Flavonoides como Antioxidantes Naturales. *Acta Farm Bonaerens*. 2001;20 (4):297-306.
11. Del Campo J. Cáncer de ovario Sociedad Española de Oncología Médica 2020 [Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/ovario?Showall=1>.

12. Cáncer sad. ¿Qué es el cáncer de ovario? Sociedad Americana del Cáncer 2018 [Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-ovario/acerca/que-es-cancer-de-ovario.html>].
13. División de Prevención y Control del Cáncer cpecylpdec. Información básica sobre el cáncer de ovario CDC 2019 [Available from: [https://www.cdc.gov/spanish/cancer/ovarian/basic\\_info/](https://www.cdc.gov/spanish/cancer/ovarian/basic_info/)].
14. Salud Md. Guía de Práctica de Clínica de Cáncer de Ovario Epitelial. In: Subsecretaría de Salud Pública ddpycde, editor. 2019.
15. Pons Porrata LM, García Gómez O, Salmon Cruzata A, Macías Navarro MM, Guerrero Fernández CM. Tumores de ovario: patogenia, cuadro clínico, diagnóstico ecográfico e histopatológico. *Medisan*. 2012;16(6):920-31.
16. MINSAL. Guia clinica AUGE Ovario Epitelial 2013 [Available from: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/db835d0231a0115fe0400101640126b7.pdf>].
17. Cáncer sad. Cáncer de Ovario Sociedad Americana del Cáncer 2018 [Available from: [http://www.fasgo.org.ar/images/Cancer\\_de\\_Ovario\\_Am\\_Society.pdf](http://www.fasgo.org.ar/images/Cancer_de_Ovario_Am_Society.pdf)].
18. Nicoletta C. Cáncer de ovario Sociedad Europea de Oncología Médica 2017 [Available from: <https://www.google.com/url?Sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahukewjssoum-v3pahxzhrkghc5fcj0qfjaaegqibbab&url=https%3A%2F%2Fwww.esmo.org%2Fcontent%2Fdownload%2F10100%2F201901%2Ffile%2FES-Cancer-de-Ovario-Guia-para-Pacientes.pdf&usq=aovvaw3on33ddi5m-Or6gH2kfoK5>].
19. Cuello F M. GES en cáncer de ovario epitelial: un avance sanitario necesario pero no exento de riesgos y dificultades futuras. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2013;78(3):161-6.
20. Silvina a, carolina a, rodrigo c. Cáncer de ovario epidemiologia colon clínica y maternidad 2016.
21. Zeng J, Xu H, Fan P-z, Xie J, He J, Yu J, et al. Kaempferol blocks neutrophil extracellular traps formation and reduces tumour metastasis by inhibiting ROS-PAD4 pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020.



22. Wang R, Zhu X, Wang Q, Li X, Wang E, Zhao Q, et al. The anti-tumor effect of taxifolin on lung cancer via suppressing stemness and epithelial-mesenchymal transition in vitro and oncogenesis in nude mice. *Annals of Translational Medicine*. 2020;8(9).
23. You Y, He Q, Lu H, Zhou X, Chen L, Liu H, et al. Silibinin Induces G2/M Cell Cycle Arrest by Activating Drp1-Dependent Mitochondrial Fission in Cervical Cancer. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11.
24. Yang CF, Luo J, Luo X, Jia WS, Fang ZQ, Yi SH, et al. Morusin exerts anti-cancer activity in renal cell carcinoma by disturbing MAPK signaling pathways. *Annals of Translational Medicine*. 2020;8(6).
25. Gieroba B, Arczewska M, Slawinska-Brych A, Rzeski W, Stepulak A, Gagos M. Prostate and breast cancer cells death induced by xanthohumol investigated with Fourier transform infrared spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2020;231.
26. Yamada N, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O. Quercetin suppresses the migration of hepatocellular carcinoma cells stimulated by hepatocyte growth factor or transforming growth factor- $\alpha$ : Attenuation of AKT signaling pathway. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2020;682.
27. Dreossi E, Guallan K. Consumo de alimentos fuente de quercetina y factores de riesgo en enfermedades cardiometabólicas. Repositorio digital UNC: Universidad Nacional de Córdoba; 2016.
28. Atala E, Fuentes J, Wehrhahn MJ, Speisky H. Quercetin and related flavonoids conserve their antioxidant properties despite undergoing chemical or enzymatic oxidation. *Food Chemistry*. 2017;234:479-85.
29. Castro E. Actividad biológica de los flavonoides (II). *Acción cardiovascular y sanguínea* 2003; 22:[102-10 pp.]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-actividad-biologica-los-flavonoides-ii--13055925>.
30. Haidara MA, Al-Ani B, Eid RA, Mohammed MED, Al-Hashem F, Dallak M. Acetaminophen Induces Alterations to the Renal Tubular Ultrastructure in a Rat Model of Acute Nephrotoxicity Protected by Resveratrol and Quercetin. *International Journal of Morphology*. 2020;38(3):585-91.
31. Pérez Trueba G. Los flavonoides: antioxidantes o prooxidantes. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2003;22(1):0-.

32. Vargas-Restrepo F, Sabogal-Guaqueta AM, Cardona-Gomez GP. Quercetin ameliorates inflammation in CA1 hippocampal region in aged triple transgenic Alzheimer's disease mice model. *Biomedica*. 2018;38:62-9.
33. Lopez GC, Sanchez CAC. Quercetin attenuates *Staphylococcus aureus* virulence by reducing alpha-toxin secretion. *Revista Argentina De Microbiologia*. 2018;50(2):131-5.
34. Oliveira VM, Carraro E, Auler ME, Khalil NM. Quercetin and rutin as potential agents antifungal against *Cryptococcus* spp. *Brazilian Journal of Biology*. 2016;76(4):1029-34.
35. Carvalho OV, Oliveira FS, Saraiva GL, Botelho CV, Ferreira HCC, Santos MR, et al. Antiviral potencial of quercetin in canine parvovirus. *Arquivo Brasileiro De Medicina Veterinaria E Zootecnia*. 2013;65(2):353-8.
36. Maturana D, Gómez O J, Restrepo B G. Efecto de la quercetina sobre la tasa de desarrollo y la viabilidad de embriones bovinos producidos in vitro. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*. 2019;30(2):775-86.
37. Alban L, Monteiro WF, Diz FM, Miranda GM, Scheid CM, Zotti ER, et al. New quercetin-coated titanate nanotubes and their radiosensitization effect on human bladder cancer. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*. 2020;110.
38. Tavana E, Mollazadeh H, Mohtashami E, Modaresi SMS, Hosseini A, Sabri H, et al. Quercetin: A promising phytochemical for the treatment of glioblastoma multiforme. *Biofactors*. 2019.
39. L V-V, M P, AI M. Eficacia y seguridad de la quercetina como complemento alimenticio. *Revista de toxicología* 2013. P. 171-81
40. Pilar G. Biodisponibilidad y efecto antihipertensivo de quercetina: Universidad de Granada; 2012.
41. Fernandez-Palanca P, Fondevila F, Mendez-Blanco C, Tunon MJ, Gonzalez-Gallego J, Mauriz JL. Antitumor Effects of Quercetin in Hepatocarcinoma In Vitro and In Vivo Models: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(12).
42. Wang Q, Chen YK, Lu HJ, Wang HJ, Feng H, Xu JP, et al. Quercetin radiosensitizes non-small cell lung cancer cells through the regulation of mir-16-5p/WEE1 axis. *Iubmb Life*. 2020;72(5):1012-22.

43. Lan HF, Hong W, Fan P, Qian DY, Zhu JW, Bai B. Quercetin Inhibits Cell Migration and Invasion in Human Osteosarcoma Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;43(2):553-67.
44. Tang S-M, Deng X-T, Zhou J, Li Q-P, Ge X-X, Miao L. Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;121.
45. Chang JH, Lai SL, Chen WS, Hung WY, Chow JM, Hsiao M, et al. Quercetin suppresses the metastatic ability of lung cancer through inhibiting Snail-dependent Akt activation and Snail-independent ADAM9 expression pathways. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*. 2017;1864(10):1746-58.
46. Zhu XY, Ma PJE, Peng D, Wang Y, Wang DJ, Chen XZ, et al. Quercetin suppresses lung cancer growth by targeting Aurora B kinase. *Cancer Medicine*. 2016;5(11):3156-65.
47. Emilia M, Filomena M. Dieta, estado nutricional y riesgo de cáncer. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*2014.
48. Teekaraman D, Elayapillai SP, Viswanathan MP, Jagadeesan A. Quercetin inhibits human metastatic ovarian cancer cell growth and modulates components of the intrinsic apoptotic pathway in PA-1 cell line. *Chemico-Biological Interactions*. 2019;300:91-100.
49. Shafabakhsh R, Asemi Z. Quercetin: a natural compound for ovarian cancer treatment. *Journal of Ovarian Research*. 2019;12.
50. Ren M-X, Deng X-H, Ai F, Yuan G-Y, Song H-Y. Effect of quercetin on the proliferation of the human ovarian cancer cell line SKOV-3 in vitro. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015;10(2):579-83.
51. Gong C, Yang Z, Zhang L, Wang Y, Gong W, Liu Y. Quercetin suppresses DNA double-strand break repair and enhances the radiosensitivity of human ovarian cancer cells via p53-dependent endoplasmic reticulum stress pathway. *Oncotargets and Therapy*. 2018;11:17-27.
52. Wang Y, Han A, Chen E, Singh RK, Chichester CO, Moore RG, et al. The cranberry flavonoids PAC DP-9 and quercetin aglycone induce cytotoxicity and cell cycle arrest and increase cisplatin sensitivity in ovarian cancer cells. *International Journal of Oncology*. 2015;46(5):1924-34.

53. Yang Z, Liu Y, Liao J, Gong C, Sun C, Zhou X, et al. Quercetin induces endoplasmic reticulum stress to enhance cddp cytotoxicity in ovarian cancer: involvement of STAT3 signaling. *Febs Journal*. 2015;282(6):1111-25.
54. Verfaillie T, Salazar M, Velasco G, Agostinis P. Linking ER Stress to Autophagy: Potential Implications for Cancer Therapy. *Int J Cell Biol*. 2010;2010:930509.
55. Liu Y, Gong W, Yang ZY, Zhou XS, Gong C, Zhang TR, et al. Quercetin induces protective autophagy and apoptosis through ER stress via the p-STAT3/Bcl-2 axis in ovarian cancer. *Apoptosis*. 2017;22(4):544-57.
56. Patra A, Satpathy S, Shenoy AK, Bush JA, Kazi M, Hussain MD. Formulation and evaluation of mixed polymeric micelles of quercetin for treatment of breast, ovarian, and multidrug resistant cancers. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:2869-81.
57. Arzuman L, Beale P, Yu JQ, Huq F. Monofunctional Platinum-containing Pyridine-based Ligand Acts Synergistically in Combination with the Phytochemicals Curcumin and Quercetin in Human Ovarian Tumour Models. *Anticancer Res*. 2015;35(5):2783-94.
58. Fatease AA, Shah V, Nguyen DX, Cote B, leblanc N, Rao DA, et al. Chemosensitization and mitigation of Adriamycin-induced cardiotoxicity using combinational polymeric micelles for co-delivery of quercetin/resveratrol and resveratrol/curcumin in ovarian cancer. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2019;19:39-48.
59. Zhou J, Gong J, Ding C, Chen G. Quercetin induces the apoptosis of human ovarian carcinoma cells by upregulating the expression of microrna-145. *Mol Med Rep*. 2015;12(2):3127-31.
60. Zhang Y, Chen S, Wei C, Rankin GO, Ye X, Chen YC. Flavonoids from Chinese bayberry leaves induced apoptosis and G1 cell cycle arrest via Erk pathway in ovarian cancer cells. *Eur J Med Chem*. 2018;147:218-26.
61. Chen SS, Michael A, Butler-Manuel SA. Advances in the treatment of ovarian cancer: a potential role of antiinflammatory phytochemicals. *Discov Med*. 2012;13(68):7-17.
62. Yi L, Zongyuan Y, Cheng G, Lingyun Z, Guilian Y, Wei G. Quercetin enhances apoptotic effect of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in ovarian cancer cells through reactive oxygen species (ROS) mediated CCAAT enhancer-binding protein homologous protein (CHOP)-death receptor 5 pathway. *Cancer Sci*. 2014;105(5):520-7.

63. De A, Papasian C, Hentges S, Banerjee S, Haque I, Banerjee SK. *Embllica officinalis* extract induces autophagy and inhibits human ovarian cancer cell proliferation, angiogenesis, growth of mouse xenograft tumors. *Plos One*. 2013;8(8):e72748.
64. Lin Y, Shi R, Wang X, Shen HM. Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 2008;8(7):634-46.
65. Wu C, Xu Q, Chen X, Liu J. Delivery luteolin with folacin-modified nanoparticle for glioma therapy. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:7515-31.
66. Avendaño C, Menéndez JC. Chapter 15 - Cancer Chemoprevention. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs (Second Edition)*. Boston: Elsevier; 2015. P. 701-23.
67. Muriel a. Estudio de reactividad de luteolina en su estado libre y formando complejos de inclusión con ciclodextrinas: universidad de chile; 2009.
68. Bhaskarachary K, Joshi AKR, Atta ur R. Chapter 11 - Natural Bioactive Molecules With Antidiabetic Attributes: Insights Into Structure–Activity Relationships. *Studies in Natural Products Chemistry*. 57: Elsevier; 2018. P. 353-88.
69. Carvajal Carvajal C. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2019;36(1):91-100.
70. Ju W, Wang X, Shi H, Chen W, Belinsky SA, Lin Y. A critical role of luteolin-induced reactive oxygen species in blockage of tumor necrosis factor-activated nuclear factor-kappaB pathway and sensitization of apoptosis in lung cancer cells. *Mol Pharmacol*. 2007;71(5):1381-8.
71. Chen C-Y, Peng W-H, Tsai K-D, Hsu S-L. Luteolin suppresses inflammation-associated gene expression by blocking NF- $\kappa$ B and AP-1 activation pathway in mouse alveolar macrophages. *Life Sciences*. 2007;81(23):1602-14.
72. Hostetler GL, Ralston RA, Schwartz SJ. Flavones: Food Sources, Bioavailability, Metabolism, and Bioactivity. *Adv Nutr*. 2017;8(3):423-35.
73. Hayasaka N, Shimizu N, Komoda T, Mohri S, Tsushida T, Eitsuka T, et al. Absorption and Metabolism of Luteolin in Rats and Humans in Relation to in Vitro Anti-inflammatory Effects. *J Agric Food Chem*. 2018;66(43):11320-9.
74. Imran M, Rauf A, Abu-Izneid T, Nadeem M, Shariati MA, Khan IA, et al. Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;112:108612.

75. Lee J, Park SH, Chun H, Choi MK, Yoon JH, Pham TH, et al. Differential effects of luteolin and its glycosides on invasion and apoptosis in MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cells. *EXCLI J.* 2019;18:750-63.
76. Cook MT. Mechanism of metastasis suppression by luteolin in breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2018;10:89-100.
77. Seo Y, Ryu K, Park J, Jeon DK, Jo S, Lee HK, et al. Inhibition of ANO1 by luteolin and its cytotoxicity in human prostate cancer PC-3 cells. *Plos One.* 2017;12(3):e0174935.
78. Tuorkey MJ. Molecular targets of luteolin in cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2016;25(1):65-76.
79. Tavsan Z, Kayali HA. Flavonoids showed anticancer effects on the ovarian cancer cells: Involvement of reactive oxygen species, apoptosis, cell cycle and invasion. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;116:109004.
80. Liu H, Zeng Z, Wang S, Li T, Mastriani E, Li QH, et al. Main components of pomegranate, ellagic acid and luteolin, inhibit metastasis of ovarian cancer by down-regulating MMP2 and MMP9. *Cancer Biol Ther.* 2017;18(12):990-9.
81. Du Y, Feng J, Wang R, Zhang H, Liu J. Effects of Flavonoids from *Potamogeton crispus* L. On Proliferation, Migration, and Invasion of Human Ovarian Cancer Cells. *Plos One.* 2015;10(6):e0130685.
82. Wang H, Luo Y, Qiao T, Wu Z, Huang Z. Luteolin sensitizes the antitumor effect of cisplatin in drug-resistant ovarian cancer via induction of apoptosis and inhibition of cell migration and invasion. *J Ovarian Res.* 2018;11(1):93.
83. Chen AY, Chen YC. A review of the dietary flavonoid, kaempferol on human health and cancer chemoprevention. *Food Chem.* 2013;138(4):2099-107.
84. Gao Y, Yin J, Rankin GO, Chen YC. Kaempferol Induces G2/M Cell Cycle Arrest via Checkpoint Kinase 2 and Promotes Apoptosis via Death Receptors in Human Ovarian Carcinoma A2780/CP70 Cells. *Molecules.* 2018;23(5).
85. Luo HT, Daddysman MK, Rankin GO, Jiang BH, Chen YC. Kaempferol enhances cisplatin's effect on ovarian cancer cells through promoting apoptosis caused by down regulation of cmyc. *Cancer Cell International.* 2010;10.
86. Huang HZ, Chen AY, Ye XQ, Guan RF, Rankin GO, Chen YC. Galangin, a Flavonoid from Lesser Galangal, Induced Apoptosis via p53-Dependent Pathway in Ovarian Cancer Cells. *Molecules.* 2020;25(7).

87. Chen JC, Chen AY, Huang HZ, Ye XQ, Rollyson WD, Perry HE, et al. The flavonoid nobiletin inhibits tumor growth and angiogenesis of ovarian cancers via the Akt pathway. *International Journal of Oncology*. 2015;46(6):2629-38.
88. Chang HL, Su JH, Yeh YT, Lee YC, Chen HM, Wu YC, et al. Protoapigenone, a novel flavonoid, inhibits ovarian cancer cell growth in vitro and in vivo. *Cancer Letters*. 2008;267(1):85-95.
89. Koroth J, Nirgude S, Tiwari S, Gopalakrishnan V, Mahadeva R, Kumar S, et al. Investigation of anti-cancer and migrastatic properties of novel curcumin derivatives on breast and ovarian cancer cell lines. *Bmc Complementary and Alternative Medicine*. 2019;19(1).