

Actividad biológica de los flavonoides (I). Acción frente al cáncer

EZEQUIEL ÁLVAREZ CASTRO^a y FRANCISCO ORALLO CAMBEIRO^b.

^aDoctor en Farmacia.

^bCatedrático de Farmacología.

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago.



Los flavonoides constituyen una de las subfamilias de polifenoles naturales a las que la comunidad científica ha dedicado más atención en los últimos años. Sus múltiples propiedades biológicas observadas experimentalmente y su abundancia en la dieta, junto con su presencia en numerosos remedios de la medicina tradicional, los convierten en posibles candidatos a explicar la asociación encontrada entre el consumo de determinados productos de origen vegetal y la disminución del riesgo de presentar determinadas enfermedades crónicas.

Los resultados obtenidos experimentalmente son muchos y muy variados, pero disponemos de poca información sobre el beneficio clínico de los flavonoides, lo que de momento dificulta la incorporación de tan promisorios compuestos a nuestra farmacoterapia.

En esta revisión nos hemos centrado en las interesantes propiedades mostradas por los flavonoides frente al cáncer y las enfermedades cardiovasculares. En la primera parte del artículo nos centraremos en el efecto anticancerígeno. Deja-

remos para la segunda parte la revisión de las acciones frente a las enfermedades cardiovasculares.

Aspectos generales

Los flavonoides constituyen una de las más intrigantes familias de compuestos naturales. Su amplia bioactividad y su elevada presencia en la dieta humana los hacen merecedores de la atención de la investigación farmacológica. Actualmente, los campos en los que más estudios se

realizan con flavonoides son las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, dos de los principales problemas sanitarios del mundo occidental. Por tanto, sin olvidar que probablemente el efecto de estos compuestos abarque un mayor rango de enfermedades crónicas, en la primera parte de este artículo abordamos ligeramente la procedencia de los flavonoides, para centrarnos en su actividad anticancerígena. En la continuación del trabajo nos ocuparemos de la acción frente a las enfermedades cardiovasculares.

Los flavonoides son la subclase de polifenoles más grande y abundante del mundo vegetal. Se distribuyen en las plantas vasculares de manera ubicua y la variedad de sus propiedades biológicas ha llamado poderosamente la atención de los investigadores, de modo que, hoy día, es el grupo de polifenoles más estudiado.

Desde que el científico húngaro Albert Szent-Györgyi —ganador del premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1937— los descubriera y les diera el nombre de «vitamina P», se han descrito para los flavonoides propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antiagregantes, antihemorrágicas, vasodilatadoras, antineoplásicas, antivirales, antibacterianas, antialérgicas y hepatoprotectoras. A partir de esto, los flavonoides han ido ganando interés como potenciales agentes terapéuticos frente a una amplia variedad de enfermedades. Además, los efectos curativos de muchos remedios de la medicina natural tradicional pueden ser atribuidos a la presencia de estas moléculas.

Existen estudios epidemiológicos que sostienen que el consumo de fruta fresca y vegetales (fuentes importantes de flavonoides) tiene un efecto protector contra el cáncer, la enfermedad cardíaca, la enfermedad coronaria y la apoplejía, así como un efecto positivo para la salud en general y un aumento de la resistencia frente a diversas enfermedades crónicas.

Los mecanismos de acción y las posibles moléculas diana de los flavonoides continúan siendo objeto de la investigación biomédica. Pueden participar en la expresión de proteínas, así como en su actividad, ya que modulan la actividad catalítica de una amplia variedad de enzimas de todo tipo. La eficacia de la inhibición varía enormemente entre los distintos flavonoides, puesto que una misma molécula puede requerir muy baja concentración para la inhibición de una determinada enzima y, sin embargo, necesitar altas concentraciones para actuar sobre otra.

La búsqueda de principios activos dentro de los flavonoides tiene, desde el punto de vista farmacoló-

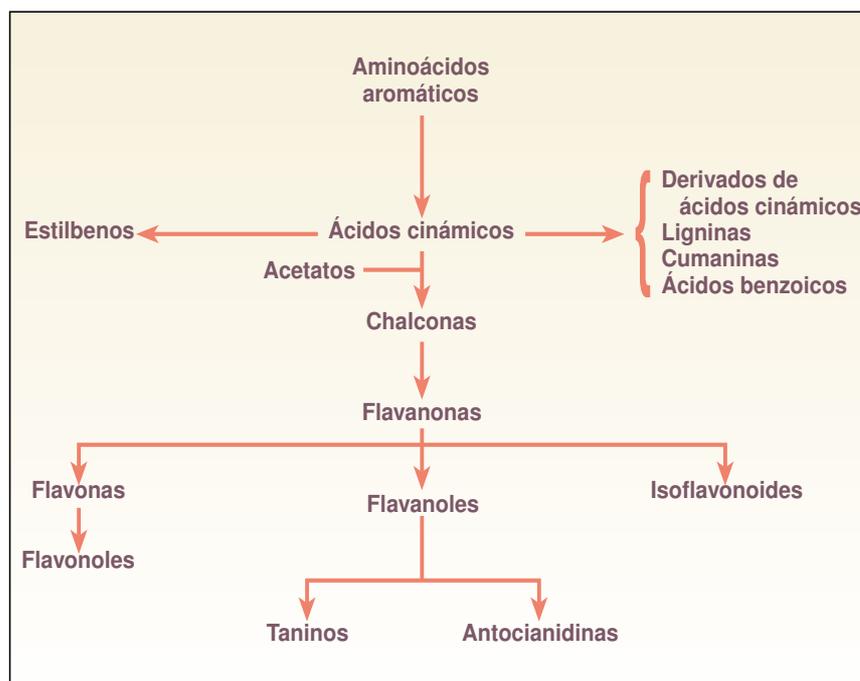


Fig. 1. Ruta biosintética de los flavonoides y relación con otros productos (D: derivados; á: ácidos).

gico, algunas ventajas respecto a otros grupos de compuestos naturales. Quizá la más importante es la uniformidad de la configuración química de toda la familia, de modo que las relaciones entre estructura y actividad son más fáciles de establecer. Por otro lado, la disponibilidad de las moléculas flavónicas y la relativa facilidad de su obtención favorecen la evaluación de sus propiedades.

A pesar de esto, la mayor parte de la investigación biomédica acerca de los flavonoides se ha venido realizando de forma poco coordinada por laboratorios de distintas áreas de todo el mundo. Ello contribuye a que:

- Normalmente el material de trabajo sea reducido: centrado en los componentes de una planta, en los pertenecientes a un determinado género de ellas o en un grupo reducido de compuestos seleccionados por los investigadores según diferentes criterios.

- El tipo de estudio responda al ámbito de trabajo de cada laboratorio.

Todo esto, unido a los escasos resultados clínicos obtenidos con flavonoides, hace que el conocimiento y la posible aplicación

terapéutica de estos compuestos no avancen todo lo rápido que sería deseable. Así, la obtención de una información global acerca de las propiedades farmacobiológicas más importantes y estudiadas de esta subfamilia de polifenoles obliga a la revisión de un amplio número de trabajos diversos.

Estructura química y subfamilias

Con el nombre de flavonoides se conoce a un gran número de compuestos naturales de bajo peso molecular, la mayoría con estructura de fenil-benzo- γ -pirona (o fenil- γ -cromona), productos del metabolismo secundario vegetal (fig. 1).

En las plantas, los flavonoides se encuentran en estado libre o en forma de heterósidos, que es lo más frecuente. Estos heterósidos son generalmente solubles en agua, mientras que sus geninas o agliconas —parte no azucarada del heterósido— lo son sólo ligeramente.

La estructura química básica de los flavonoides consiste en un esqueleto carbonado C6-C3-C6, donde los componentes C6 son

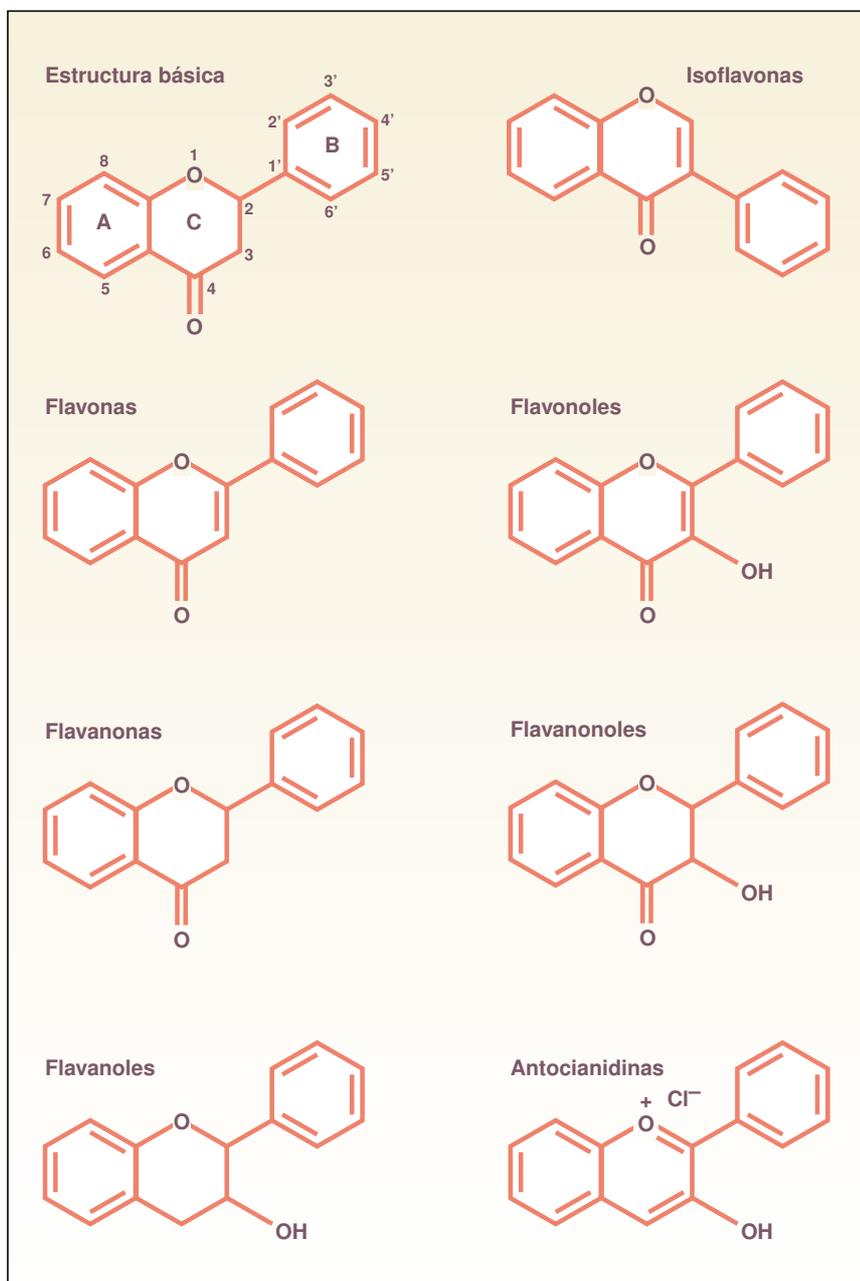


Fig. 2. Estructura química básica de los flavonoides y de las distintas subfamilias.

anillos aromáticos unidos por tres átomos de carbono que pueden formar o no un tercer anillo pirano o pirona (anillos A-C). Las distintas clases de flavonoides se diferencian en la concentración de saturación y en los sustituyentes del anillo C (fig. 2), 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.

En esta revisión incluiremos las flavonas, las flavanonas, las isofla-

vonas, los flavonoles, los flavanones, los flavanoles y las antocianidinas (fig. 2). Otras clases de flavonoides incluyen las biflavonas, las chalconas, las auronas y las cumarinas.

La capacidad para modular la actividad de muchas enzimas y, consecuentemente, interferir en los mecanismos de señalización y otros procesos celulares puede deberse, al menos en parte, a las características fisicoquímicas de estos compuestos. La presencia de grupos hidroxilos aromáticos, que son relativamente reactivos, per-

mite el establecimiento de puentes de hidrógeno o uniones covalentes y la posibilidad de formar complejos con iones metálicos como el cobre (Cu^{2+}) y el hierro (Fe^{2+}). Esto último limita la actividad de estos iones para interactuar con proteínas, para hacerlo con moléculas más simples —tales como radicales— o intervenir en reacciones de oxidación y reducción (fig. 2).

Actividad anticancerígena

Los flavonoides presentan características que los han hecho atractivos para la investigación anticancerígena. Interfieren *in vitro* y por distintos mecanismos en el proceso oncogénico, lo que los hace posibles agentes de utilidad en las primeras fases del cáncer o en la inhibición de las etapas posteriores de progresión o invasión.

Se han realizado algunos estudios epidemiológicos teniendo en cuenta el aporte en flavonoides de la dieta, y se ha revisado la relación entre el uso dietético de verduras y frutas —fuentes importantes de flavonoides— y el cáncer, pero, en general, no se han podido obtener conclusiones definitivas sobre la relación entre el consumo de flavonoides y la incidencia del cáncer. Existen todavía dos problemas cruciales: por un lado, el escaso conocimiento sobre la biodisponibilidad de los flavonoides en humanos y, por otro, la posible acción mutagénica de algunos compuestos de la familia.

El modelo más extendido de carcinogénesis —elaborado a partir de estudios experimentales en animales— se divide en cuatro etapas (iniciación, promoción, progresión e invasión) que se esquematizan en la figura 3.

Los inhibidores tumorales pueden interferir en cualquiera de los pasos de este proceso o en varios de ellos. En particular, los flavonoides pueden emplear diferentes y variados mecanismos para interferir en las cuatro etapas de la carcinogénesis, como se muestra en la figura 3, que se describen en la mayoría de las revisiones sobre el tema y que resumimos a continuación.

Mecanismos anticancerígenos de los flavonoides. Actividad antiiniciadora

Modulación de la activación y detoxificación de carcinógenos

Algunos flavonoides inhiben el paso del agente precursor a mutágeno durante la elaboración de los alimentos, mientras que otros simplemente dificultan la absorción del promotor tumoral en el tubo digestivo.

Sin embargo, muchos de los efectos anticancerígenos de los flavonoides podrían ser el resultado de la modulación de las enzimas metabólicas hepáticas. Las enzimas del citocromo P450 —enzimas metabólicas de fase I— constituyen la primera línea de acción frente a moléculas exógenas y, en ocasiones, provocan la activación de diferentes agentes carcinógenos. Por tanto, la inhibición, la activación o la inducción de estas enzimas pueden modificar dramáticamente el metabolismo de algunos mutágenos. Esto puede deberse a factores genéticos, medioambientales, o dietéticos, lo que explicaría las diferencias de riesgo frente al cáncer observadas entre individuos. Por otro lado, los carcinógenos pueden ser desactivados mediante glucuronidación y sulfatación, de modo que se aumente su solubilidad y se facilite su eliminación. De ello se deduce que la potenciación de la actividad o la inducción de las enzimas responsables de esta acción —sistemas de transferasas de fase II— es un mecanismo primordial de quimioprevención (fig. 3).

Los flavonoides pueden intervenir en la metabolización de los agentes mutagénicos, o de sus precursores, por una doble vía. Por un lado, pueden inducir la síntesis de enzimas metabólicas, tanto de fase I como de fase II, por lo que son considerados, en general, inductores bifuncionales. Por otro lado, pueden interferir en la actividad enzimática directamente. El sistema más extensamente estudiado ha sido el del citocromo P450 y, de entre sus isoenzimas, la 1A es de la que más información se tiene, ya que la acción sobre las otras isoenzimas es menos evidente. Sobre las

enzimas de fase II también algunos flavonoides tienen acción inhibidora. Sin embargo, determinadas geninas se comportan como inductores de este último tipo de proteínas.

Pese a estas consideraciones, el papel de los flavonoides en la prevención de la cancerización no se puede predecir a partir de estos datos, debido a que la acción *in vivo* puede ser muy diferente. De hecho, muchos de los compuestos activos *in vitro* resultan inactivos *in vivo*, mientras que otros, en principio menos prometedores, resultan inductores de la expresión de enzimas de fase II y algunas isoenzimas del citocromo P450.

El patrón de actividad de los flavonoides sobre las enzimas metabólicas parece variar en función del tejido estudiado e incluso en función de la vía de administración de los polifenoles. Mientras que *in vitro* las catequinas del té inhiben las P450 monooxigenasas, *in vivo*, tanto el té negro como el verde inducen en la rata algunas de las isoenzimas del sistema P450, enzimas de fase II y de tipo antioxidante. Además, el té puede interferir en procesos de las fases de promoción y proliferación celular, contrarrestando la inhibición de las comunicaciones intercelulares o modificando el metabolismo del ácido araquidónico. Por su parte, las propiedades anticancerígenas de los flavonoides procedentes de plantas del género *átrus* se centran presumiblemente en la capacidad de inducir las enzimas detoxificantes de fase II hepáticas, aunque también pueden participar otros mecanismos, puesto que en algún caso se ha observado inhibición de la metástasis tumoral.

Protección frente a mutágenos activos

Además de inhibir la activación de procarcinógenos, algunos flavonoides también pueden actuar capturando el mutágeno o interponiéndose entre éste y su diana de actuación. La eficacia inhibidora varía según el tipo de mutágeno frente al que actúen y dependerá, por un lado, de la estructura química del flavonoide y, por otro, de la polaridad de la molécula.

La quercetina y la genistéina son dos de los flavonoides más estudia-

dos *in vivo*. Se han mostrado activos por vía tópica y oral frente a oncomas inducidos por distintos tipos de agentes.

Asimismo, la resistencia de las células cancerígenas a los fármacos se asocia comúnmente a la sobreexpresión de la P-glicoproteína, un transportador de la membrana plasmática para la expulsión de agentes exógenos, ya sean terapéuticos o tóxicos. Algunos flavonoides podrían tener efecto modulador sobre este transporte y, a través de él, estimular el flujo de carcinógenos hacia el exterior de la célula. Por otro lado, la inhibición de la expresión y de la actividad de esta proteína puede también favorecer la acumulación de fármacos anti-tumorales en células neoplásicas, mientras que la estimulación provoca el efecto contrario. Pese a estas controversias, la utilidad terapéutica de este mecanismo puede ser mucha.

Actividad antioxidante

Las propiedades antioxidantes de un compuesto son consideradas *a priori* como favorables para la prevención de la oncogénesis. Las especies reactivas de oxígeno (ERO) están envueltas en las distintas etapas del proceso cancerígeno, ya que:

- Pueden oxidar directamente el ADN o activar mutágenos.
- Los promotores tumorales estimulan su producción.
- La inflamación, proceso en el que se generan ERO, está muy relacionada con la carcinogénesis.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta la dualidad de la cuestión: compuestos con una actividad protectora frente a la oxidación en unas moléculas —como los lípidos— pueden provocar un daño oxidante en otras —como proteínas o ácidos nucleicos—.

Mecanismos anticancerígenos de los flavonoides. Inhibición de la proliferación

Los procesos neoplásicos, en sus fases de promoción y progresión, se caracterizan por alteraciones en

la regulación de la proliferación y de la diferenciación celular. Algunos flavonoides tienen acción sobre estas etapas en muy diferentes tipos celulares, lo que puede conducir al uso de estos compuestos como agentes citostáticos en las últimas etapas de la carcinogénesis más que como elementos preventivos de las primeras fases.

Señal de transducción

La maquinaria de transducción de las señales que regulan el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular es siempre posible diana de actividades anticancerígenas de cara a la restauración de su normal funcionamiento. Desde este punto de vista puede tener importancia la capacidad de determinados flavonoides para inhibir cinasas, enzimas de la ruta de metabolización del ácido araquidónico (ver la primera parte de este artículo) y para interactuar con receptores estrogénicos. La quercetina es el flavonoide más estudiado en este sentido, y se han llegado incluso a realizar estudios clínicos de fase I.

Aumento de las comunicaciones intercelulares

Durante la fase proliferativa de la oncogénesis, las uniones *gap*, estructuras membranales que permiten el paso de moléculas que intervienen en la señalización celular entre células vecinas, se ven reducidas en número y tamaño. El aumento de la comunicación intercelular por estas uniones podría constituir un mecanismo de acción antitumoral de algunos flavonoides.

Inhibición de la actividad de los oncogenes: confinamiento del ciclo celular y acción pro-diferenciadora

Las cinasas de tirosina codificadas por oncogenes son dianas atractivas para la acción anticancerígena. La inhibición de la actividad cinasa de tirosina del receptor para el factor de crecimiento epidérmico podría ser también beneficiosa en el cáncer de próstata, donde el mencionado receptor desempeña un papel importante.

La genisteína ha demostrado ser un inhibidor específico de la proteína cinasa de tirosina y de la

topoisomerasa II, lo que confina la progresión del ciclo celular en la fase G_2 -M. También se han descrito propiedades citostáticas para algunos flavonoides que, por medio de un mecanismo no tóxico para las células normales, impiden la síntesis del ADN, del ARN y/o de proteínas en células tumorales. Incluso una serie de flavonoides ha mostrado propiedades inhibitorias de las polimerasas de ADN y ARN dependientes de ADN.

Resulta de mucho interés que ciertos flavonoides sean capaces de provocar la transformación de líneas celulares cancerígenas en células diferenciadas con características fenotípicas de madurez. La acción pro-diferenciadora puede estar asociada a la modulación de la actividad cinasa/fosfatasa de tirosina, ya que este equilibrio parece desempeñar un papel en el control de la proliferación y la diferenciación celular.

La conocida acción inhibidora de muchos flavonoides en la activación y proliferación de los mastocitos puede explicar también parte de los efectos anticancerígenos de estos polifenoles

Apoptosis

La desregulación de la apoptosis podría ser un factor crítico en la oncogénesis. La inducción de la apoptosis de células tumorales o el impedimento de su inhibición son hipotéticos mecanismos anticarcinógenos de algunos flavonoides. De nuevo, en la regulación de la apoptosis es muy importante el equilibrio entre las actividades cinasa y fosfatasa de tirosina y el papel que los flavonoides pueden desempeñar en él. La inducción de la rotura del ADN y la fragmentación proteica es otro posible mecanismo.

Otros mecanismos

El efecto antiproliferativo de algunos flavonoides puede deberse a propiedades distintas a las descritas hasta ahora. La acción citotóxica de la quercetina podría asociarse con la inhibición de la liberación de lactato, con la disminución del contenido de 5'-trifosfato de adenosina (ATP), con el estímulo de la síntesis del factor transformador del crecimiento beta, —un reconocido agente antiproliferativo— y/o con el bloqueo de canales de potasio. La quercetina y otros flavonoides pueden impedir el desarrollo de termotolerancia en las células cancerígenas y, por tanto, mejorar la eficacia de la hipertermia clínica como terapia anticancerígena. Además, algunos flavonoides pueden actuar sinérgicamente con otros antitumorales.

Mecanismos anticancerígenos de los flavonoides. Inhibición de la fase invasiva

Durante la metástasis, la angiogénesis —formación de nuevos vasos sanguíneos— se incrementa para asegurar la supervivencia del tumor. Fotsis *et al* demostraron que la genisteína y otros flavonoides procedentes de la soja dietética inhibían esta desregulación.

Las células mastocíticas secretan agentes de neovascularización y su migración es estimulada por péptidos derivados de tumores, por lo que pueden estar involucrados en el crecimiento tumoral y en la metástasis. La conocida acción inhibidora de muchos flavonoides en la activación y proliferación de los mastocitos puede explicar también parte de los efectos anticancerígenos de estos polifenoles.

La genisteína inhibe la inducción estimulada por el factor de necrosis tumoral de moléculas de adhesión celular derivadas del endotelio vascular. El papel de éstas y otras moléculas de la matriz extracelular es importantísimo en la unión de células invasivas y no invasivas y, por tanto, pueden participar en la metástasis de tumores malignos. Podrían ser varios los flavonoides que inhiben la invasión de células cancerígenas

por bloqueo de estas moléculas de adhesión.

Efectos adversos o mutagénicos

En estudios sobre capacidad mutagénica realizados con flavonoides sobre cepas microbianas se han obtenido resultados positivos con determinadas flavonas. Incluso se ha evaluado la capacidad de alteración genética de los flavonoides en células de mamíferos, detectándose de diferentes formas. Sin embargo, es posible que las flavonas interfieran indirectamente en la replicación celular y no directamente en el daño del ADN. Los procesos de oxidación y reducción en los que toman parte los polifenoles en el interior celular pueden conllevar la liberación de ERO, que serían las últimas responsables de la rotura de las cadenas de ADN, atribuyéndose, por tanto, un papel crucial a las ERO en el proceso. Conviene decir, de todas formas, que, en ocasiones, la actividad genotóxica observada se produce a concentraciones de flavonoide que difícilmente se podrán alcanzar de manera natural en un tejido.

En cualquier caso, los claros resultados de mutagenicidad obtenidos con algunos flavonoides en experimentos *in vitro* no se corresponden con una evidencia semejante en los experimentos *in vivo*, de modo que la posible carcinogenicidad de estos flavonoles es todavía un tema conflictivo. Los heterósidos de estos compuestos no son genotóxicos por sí mismos y sus metabolitos obtenidos a partir de la orina y las heces presentan una mutagenicidad moderada cuando se estudian en test microbiológicos, mientras que los obtenidos del plasma resultan inactivos. La rápida metilación de la estructura flavónica catalizada por la catecol-orto-metiltransferasa o la puesta en marcha de los mecanismos anticancerígenos descritos anteriormente se han sugerido como posibles explicaciones de este diferente comportamiento *in vivo*.

La administración a animales de experimentación de quercetina de manera crónica, durante períodos relativamente largos, se ha relacio-

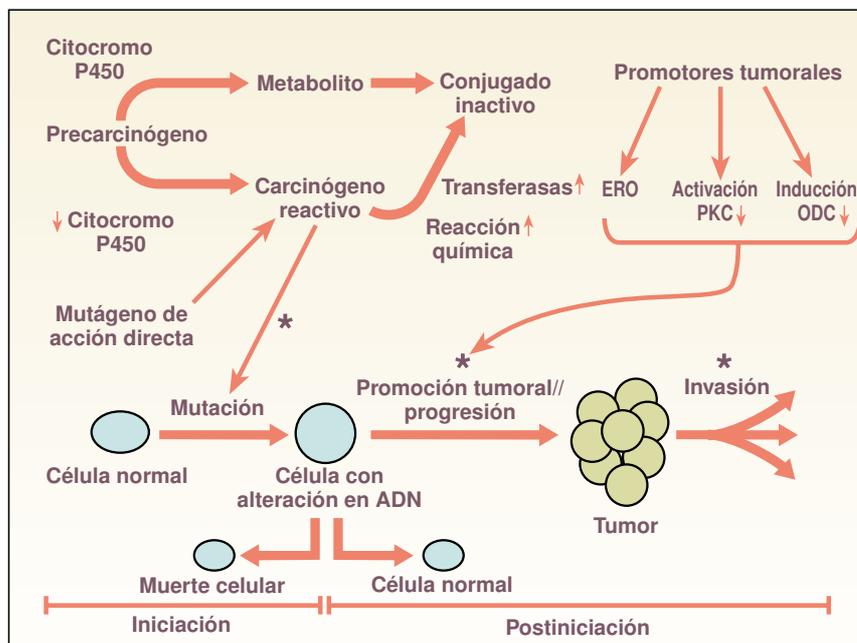


Fig. 3. Posibles lugares de interacción de los flavonoides con el proceso carcinogénico (indicados con asteriscos). Las flechas cortas indican el efecto potenciador (flecha hacia arriba) o inhibitor (flecha hacia abajo) de la actividad. ERO: especies reactivas de oxígeno; ODC: ornitina descarboxilasa; PKC: proteína cinasa C.

nado con el desarrollo de tumores en el tracto urinario de las ratas, pero esta observación no se ha podido confirmar en otros estudios.

Datos epidemiológicos

Los resultados experimentales que sugieren la posible actividad anticancerígena de diversos compuestos naturales, unido a la estimación de que más del 70% de los cánceres pueden deberse a la dieta, ha generado un creciente interés en los estudios epidemiológicos que examinan la relación entre los alimentos y la incidencia del cáncer. Los resultados de numerosos estudios sobre la posible relación entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de aparición de algún tipo de cáncer evidencian, en conjunto, una clara tendencia hacia la asociación inversa, en términos de un menor riesgo cancerígeno y un mejor pronóstico. Sin embargo, son muchos los posibles candidatos —constituyentes de esta amplia variedad de alimentos— a explicar esta relación. En la mayor parte de los estudios no se conoce con exactitud el conteni-

do de los flavonoides en la dieta, ni los valores que éstos alcanzan en el plasma, por lo que no es fácil obtener conclusiones.

Dada la omnipresencia de los flavonoides en verduras y frutas, se han realizado trabajos epidemiológicos específicos sobre alimentos ricos en flavonoides como son el té —rico en flavanoles o catequinas— y los productos de soja —fuente principal de isoflavonas— en la incidencia del cáncer. En el primer caso, los resultados obtenidos se contradicen de unos estudios a otros, por lo que no está claro, hoy por hoy, el papel de las catequinas en la prevención o en la incidencia de la enfermedad. Por su parte, el consumo de soja pudiera disminuir el riesgo de cáncer colorectal, mientras que es muy difícil sostener que pueda ocurrir lo mismo con el cáncer de mama. En cuanto a los flavonoides considerados de manera aislada, se han estudiado los más abundantes —quercetina, kanferol, miricetina, apigenina y luteolina— sin observarse una asociación inversa entre su consumo y la incidencia de cualquier tipo de cáncer o la mortalidad por esta causa (*Zutphen Elderly Study*). Por el contrario, se encontró una rela-

ción positiva entre su ingestión y la mortalidad por cáncer de estómago (*Seven Countries Study*).

En resumen, el conocimiento epidemiológico acerca del efecto de los flavonoides, y el de los alimentos que los contienen, sobre la incidencia del cáncer resulta insuficiente. Si bien parece claro que existen flavonoides con capacidad para interferir en alguno de los mecanismos de la carcinogénesis, en los experimentos *in vitro* y en los realizados en animales, los efectos aparecen a unas concentraciones que se suponen más altas que las que realmente se alcanzan en el interior o en las proximidades de las células humanas. Por tanto, sería conveniente estudiar el efecto de bajas concentraciones de flavonoides y la posibilidad de sinergismo entre moléculas distintas. Además, se conoce muy poco sobre las condiciones en que los flavonoides llegan al nivel subcelular y, pese a que no se ha podido demostrar un efecto carcinogénico en animales de experimentación, debe prestarse atención a la posible aparición de efectos adversos. n

Bibliografía general

- Asad SF, Singh S, Ahmad A, Hadi SM. Flavonoids: antioxidants in diet and potential anticancer agents. *Medical Science*
- Chang WS, Lee YJ, Lu FJ, Chiang HC. Inhibitory effects of flavonoids on xanthine oxidase. *Anticancer Res* 1993;13:2165-70.
- Crebelli R, Aquilina G, Falcone E, Carere A. Urinary and faecal mutagenicity in Sprague-Dawley rats dosed with the food mutagens quercetin and rutin. *Food Chem Toxicol* 1987;25:9-15.
- Ferry DR, Smith A, Malkhandi, et al. Phase I clinical trial of the flavonoid quercetin: pharmacokinetics and evidence for *in vivo* tyrosine kinase inhibition. *Clin Cancer Res* 1996;2:659-68.
- Formica JV, Regelson W. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol* 1995; 33:1061-80.
- Fotsis T, Pepper MS, Aktas E, et al. Flavonoids, dietary-derived inhibitors of cell proliferation and *in vitro* angiogenesis. *Cancer Res* 1997;57:2916-21.
- Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC,

- Katan MB, Kromhout D. Dietary flavonoids and cancer risk in the Zutphen Elderly study. *Nutr Cancer* 1994;22:175-84.
- Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch Intern Med* 1995;155:381-6.
- Hoult JR, Moroney MA, Paya M. Actions of flavonoids and coumarins on lipoxygenase and cyclooxygenase. *Methods Enzymol* 1994;234:443-54.
- Kanazawa K, Yamashita T, Ashida H, Danno G. Antimutagenicity of flavones and flavonols to heterocyclic amines by specific and strong inhibition of the cytochrome P450 1A family. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998;62:970-7.
- Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *American Journal Of Clinical Nutrition* 2002;76:560-8.
- Manthey JA, Buslig BS. Flavonoids in the living system. New York: Plenum Press, 1998.
- Manthey JA, Grohmann K, Guthrie N. Biological properties of citrus flavonoids pertaining to cancer and inflammation. *Curr Med Chem* 2001;8:135-53.
- Messina MJ, Persky V, Setchell KD, Barnes S. Soy intake and cancer risk: a review of the *in vitro* and *in vivo* data. *Nutr Cancer* 1994;21:113-31.
- Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* 2000;52:673-751.
- Packer L. Flavonoids and other polyphenols. San Diego: Academic Press, 2001.
- Research 1998;26:723-8.
- Rice-Evans C, Packer L. Flavonoids in health and disease. New York: Marcel Dekker, 1998.
- Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc* 1996;96:1027-39.
- Yang CS, Wang ZY. Tea and cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1038-49.
- Zhu BT, Ezell EL, Liehr JG. Catechol-O-methyltransferase-catalyzed rapid O-methylation of mutagenic flavonoids. Metabolic inactivation as a possible reason for their lack of carcinogenicity *in vivo*. *J Biol Chem* 1994;269:292-9.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología y por la Xunta de Galicia.