

# ¿QUÉ SON LOS FLAVONOIDES Y A QUÉ SE DEBE SU EFECTO PROTECTOR?

Cristóbal Dörner S.  
Marco Galleguillos C. (BQ.; Mg. BQ.)  
Héctor Adarmes A. (M.V.; Mg. BQ.)

## Introducción

Se ha reconocido desde hace mucho tiempo la relación existente entre salud y nutrición, adquiriendo cada vez mayor importancia la presencia de micro-nutrientes muchos de los cuales poseen propiedades antioxidantes. En los últimos años y asociado a la salud humana, se ha puesto de moda el incremento del consumo de vegetales con el propósito de disminuir la incidencia de ciertas enfermedades, lo que podría conceptuarse como un regreso a “lo verde”. El incremento del consumo de este tipo de dieta aparece como una terapia preventiva de una serie de enfermedades, debido a que en su composición destaca un grupo de compuestos químicos denominados polifenoles, que presentan una sorprendente actividad antioxidante, al igual que otros micro-nutrientes como los carotenoides, vitamina C y vitamina E.

Además, se podría indicar que en nuestras especies animales, particularmente las que alcanzan la vejez, también podría tener importancia el estrés oxidativo, de modo que el uso de antioxidantes suministrados a través de la dieta, podría retardar la aparición de enfermedades asociadas a este fenómeno.

## Estructura Química de los Flavonoides

Los polifenoles son un conjunto heterogéneo de moléculas que comparten la característica de poseer en su estructura dos anillos bencénicos sustituidos por grupos hidroxilos, destacando entre ellos los llamados



flavonoides, que son un vasto grupo de compuestos de bajo peso molecular, constituidos por tres anillos. Se han descrito más de 4.000 flavonoides distintos los que se subclasifican en seis subclases diferentes, de acuerdo al grado de oxidación del anillo C en: flavonoles, flavones, catequinas, flavanonas, antocianidinas e isoflavonas, como se indica en la fig. N° 1 (Ross y Kassum, 2002).

Se ha descrito la presencia de flavonoides en el té, vino tinto, diversas frutas y vegetales y en el chocolate, los cuales son los representantes dietarios primarios en los estudios sobre flavonoides.

Se han realizado muchos estudios sobre este grupo de moléculas en el té verde, en el que los flavonoides son las sustancias más abundantes, siendo la familia de los flavanoles la que aparece con mayor frecuencia.

## Té verde y sus efectos medicinales

Los diferentes tipos de té provienen de las hojas secas de *Camellia sinensis*, y han sido categorizados según los procesos usados en su manufacturación. Aparte del té verde se encuentra el té negro y el té oolong.

Además existe otro tipo de té que es extraído normalmente de una gran variedad de plantas y hierbas, pero técnicamente no es considerado como un té verdadero (té de hierbas). El té verde no es fermentado, el té negro si lo es y el oolong es semi fermentado.

En condiciones fisiológicas normales, debe existir un balance homeostático entre la formación de radicales libres (entre ellos: el ión superóxido, radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno) y su remoción por enzimas y compuestos antioxidantes, manteniéndose así una

concentración intracelular estable de radicales libres. En condiciones patológicas, este equilibrio se pierde debido al aumento en la producción de estos radicales o a la disminución de las moléculas antioxidantes, produciéndose así el llamado estrés oxidativo caracterizado por un daño tisular relacionado con la oxidación de membranas celulares, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, lo que se relaciona con el envejecimiento y con las enfermedades relacionadas con la edad como la artritis, arteriosclerosis y el cáncer.

Algunos estudios *in vitro* sugieren que los flavonoides pueden modular una serie de vías reguladoras que están envueltas en la división celular, la coagulación sanguínea, la inflamación y la respuesta inmune. De este modo se sugiere que la ingesta de flavonoides es importante ya que promueve la salud en el humano. Se demostró que en los individuos con una alta ingesta de flavonoides disminuyó en un 60% el riesgo de muerte por enfermedades cardiacas y en un 70% la susceptibilidad de padecer infarto cardiaco sobre un período de 5 años.

### Mecanismos de acción de los flavonoides

En diversos estudios *in vitro* se ha demostrado que los flavonoides del té verde reducen el estrés oxidativo gracias a su estructura química. Es así como pueden actuar como antioxidantes propiamente tales atrapando directamente los radicales libres por la donación de hidrógeno (protón + electrón). La actividad antioxidante de

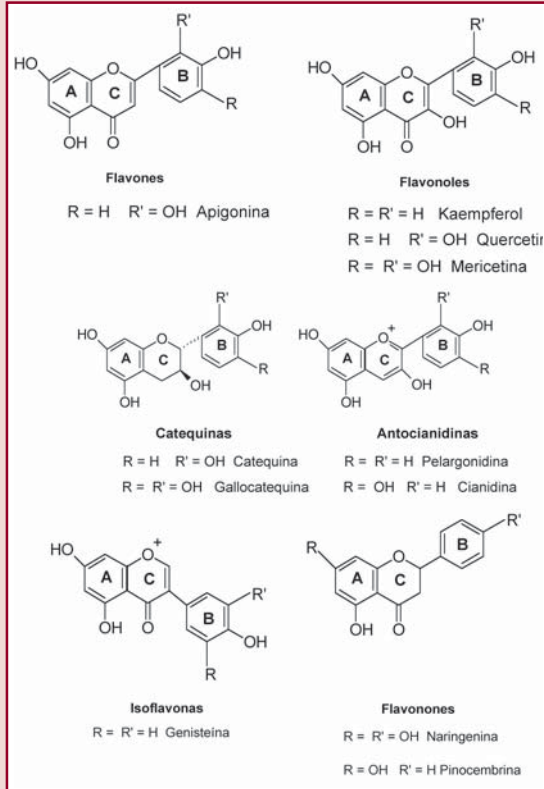


Fig. 1. Subclases de Flavonoides. La clasificación se basa en la variación del anillo heterocíclico C.

los flavonoides como conjunto se relaciona con la presencia del grupo catecol en el anillo B, que es esencial en su capacidad de remover a los radicales libres. Los distintos polifenoles tiene distinta especificidad por las distintas especies oxidantes que se generan en el organismo.

Otro modo de actuar es de forma indirecta, como agentes quelantes de iones metálicos de transición como Fe y Cu, es decir, uniéndose a estos iones y reduciendo la capacidad de estos metales para generar radicales libres.

También por sus propiedades de solubilidad se pueden localizar sobre las partículas de LDL (low density lipoprotein), disminuyendo el consumo de los antioxidantes propios de las LDL como vitamina E y carotenoides, y en algunos casos regenerando vitamina E oxidada en la partícula de LDL.

Además han demostrado capacidad de inhibir, activar o proteger enzimas específicas en el organismo. Se ha observado que el consumo de catequina, quercetina y vino tinto preservan la actividad de la

enzima paraoxonasa, asociada y exclusiva de las HDL (high density lipoprotein) o colesterol “bueno”, que tiene la capacidad de disminuir la oxidación de las LDL. Otros polifenoles inhiben las oxigenasas celulares y por lo tanto, reducen la

producción de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno dentro del organismo. La quercetina y sus glucósidos inhiben la oxidación de las LDL inducida por la lipo-oxigenasa. Otros flavonoides como la catequina, epicatequina, epigallocatequina, epicatequina galato y epigallocatequina galato inhiben la producción de radicales libres por inhibición de la xantina oxidasa hepática.

### Los flavonoides y la inflamación

Además de las capacidades antioxidantes anteriormente mencionadas, los flavonoides,

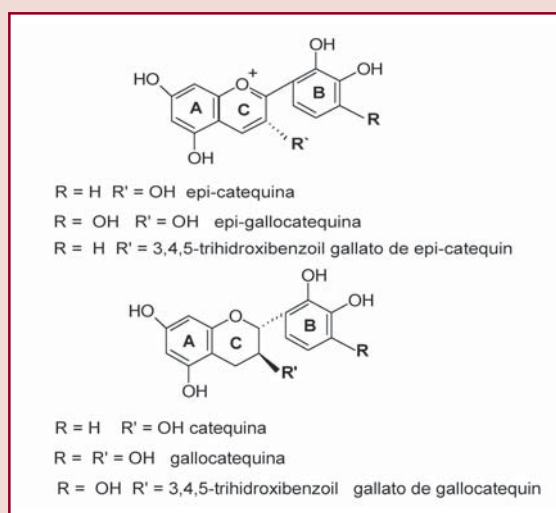


Fig. 2. Estructura de los polifenoles presentes en el té



# Líder en Sanidad Animal



Bayer Animal Health

[www.bayerconosur.cl](http://www.bayerconosur.cl)



en especial epigallocatequina galato (EGCg) ha mostrado la capacidad de inhibir una serie de proteínas relacionadas con la inflamación, que incluyen a la lipo-oxigenasa, oxido nítrico sintasa, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y el factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). La activación de este último controla la expresión de un gran número de genes proinflamatorios, incluyendo citoquinas, quimioquinas y moléculas de adhesión.

Se ha demostrado *in vitro*, que las catequinas, en particular las que contienen éster galato en concentraciones micromolares, inhiben efectivamente la degradación de la red de proteoglicanos y colágeno II, sin que se hayan demostrado efectos tóxicos. Por esto el consumo del té verde contribuiría a prevenir la artritis, reduciendo la inflamación y disminuyendo la degradación del cartílago (Adcocks *et al.*, 2002).

### Los flavonoides y el cáncer

Otro de los aspectos interesantes asociado a los efectos beneficiosos de los flavonoides del té verde, es el que ayuda a prevenir la incidencia del cáncer, bloqueando la formación de carcinógenos químicos.

Una serie de estudios epidemiológicos sugieren este papel preventivo de los flavonoides sobre el cáncer basándose en parte por sus capacidades antioxidantes y antiinflamatorias. Se ha demostrado recientemente que por ejemplo el EGCg induce apoptosis (muerte celular programada) en las líneas celulares que han sido transformadas, pero no en aquellas células normales, efecto que podría ser mediado en parte por la inducción diferencial de una ciclina quinasa-dependiente y un inhibidor de la apoptosis.

Sin duda esto abre muchas esperanzas para los futuros tratamientos de esta enfermedad, pero aún se deben realizar más estudios para

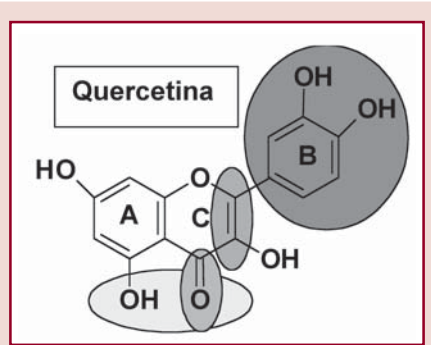


Fig.3

Estructura del flavonol quercetina mostrando características importantes respecto al potencial antioxidante clásico de los flavonoides. El más importante es el catecol o anillo B dihidroxilado (en rojo). Otro rasgo importante incluye la presencia de una insaturación en el anillo C (en azul) y la presencia de la función 4-oxo en el anillo C (en verde). El grupo catecol y las otras funciones tienen también la capacidad de ser quelantes de iones metálicos como el cobre y el hierro.

entender a cabalidad los mecanismos involucrados y obtener así una mayor eficacia en su tratamiento.

### Los flavonoides y su efecto modulador celular

Independientemente del efecto clásico antioxidante de los flavonoides, éstos al parecer presentan efectos moduladores a nivel celular, a través de la acción selectiva sobre componentes de ciertas quinasas dependientes de proteínas o lípidos. Estas vías pueden presentar efectos tanto inhibidores como estimuladores, que afectan profundamente el funcionamiento celular alterando el estado de fosforilación de diferentes moléculas y/o modulando la expresión de genes.

Los efectos inhibitorios pueden ser beneficiosos en un eventual desarrollo de cáncer, enfermedades proliferativas o inflamación, pero a la vez podría producir neurodegeneración en el desarrollo, particularmente en un sistema nervioso inmaduro. Pero en el cerebro maduro, la vía afectada por los flavonoides es la que utiliza MAP quinasa (mitogen activated protein kinase) y PI 3-quinasa (phosphoinositide-3-kinase), que son claves en la regulación de funciones como la plasticidad sináptica y la memoria. MAP quinasa está involucrada en la inducción de la mitosis, diferenciación y apoptosis. La modulación de los flavonoides vía MAP quinasa, produce que ésta última actúe sobre factores como ERK1/2 y JNK, que son considerados generalmente como inhibidores de la apoptosis neuronal.

La activación de ERK 1/2 está generalmente asociada con señales de sobrevivencia, mientras que por otra parte, la activación de JNK se encuentra fuertemente ligado con señales apoptóticas, siendo su inhibición una señal protectora frente a la apoptosis. Un esquema de las rutas señaladas se muestra en la figura 4.



Otra molécula presente en neuronas del sistema nervioso y cuya activación provoca inhibición de ciertas proteínas involucradas en la muerte celular es la Akt/PKB (anti-apoptótica), cuyo efecto sobre la sobrevivencia neuronal involucra a la PI 3-quinasa.

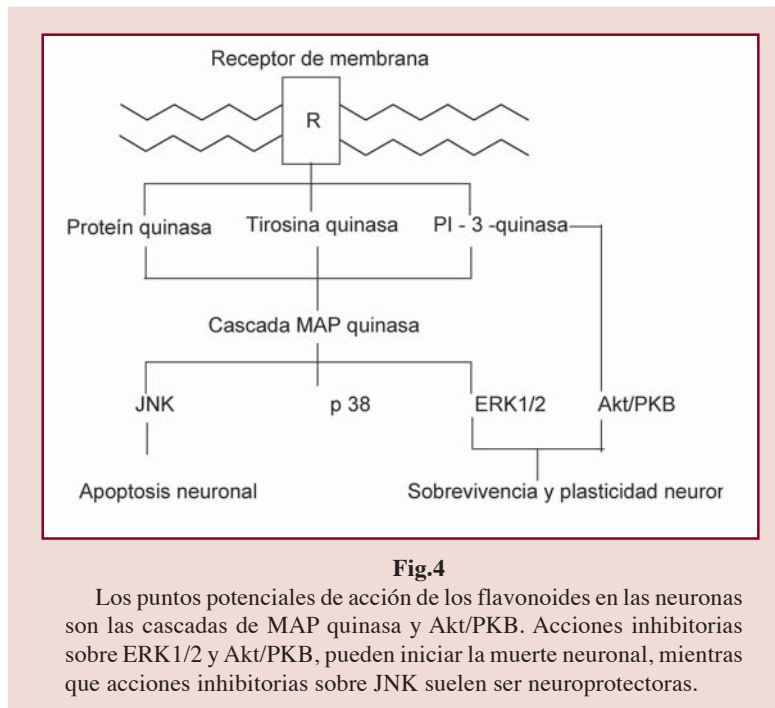
Diferentes estudios, aunque aún no muy definitivos, demuestran que la quercetina (del grupo flavonol) posee la capacidad de producir la expresión de efectos antiproliferativos e inducir la muerte celular predominantemente por mecanismos apoptóticos en celular cancerígenas. Por otro lado, también se ha estudiado el efecto beneficioso de la epicatequina, epicatequina galato (EGC) y epigallocatequina galato (EGCg) (todos ellos pertenecientes al grupo flavonol), evidenciando que la naturaleza protectora de estos polifenoles se debe a interacciones con las vías de señalización celular.

## Conclusión

El consumo de una serie de nutrientes naturales, ha tenido un notable incremento debido a su efecto protector frente al daño oxidativo y que podría explicarse por el contenido de flavonoides, presente en la dieta mediterránea como son el vino tinto, las frutas y verduras, entre otros.

Sin embargo, este efecto beneficioso de los flavonoides también se debería a su participación como moduladores de enzimas quinasas en las denominadas cascadas de señales celulares, lo que se relacionaría con la capacidad de los flavonoides para unirse en el sitio correspondiente al ATP en las enzimas, aunque también existen otros estudios que no han logrado definir el lugar primario de unión de los flavonoides, por lo que su mecanismo molecular aún no se encuentra completamente aclarado.

Debido a los potenciales efectos antioxidantes y/o moduladores de los flavonoides, es importante comprender sus mecanismos moleculares para evaluar su potencial anticancer-



cerígeno, antiinflamatorio o como inhibidores de la neurodegeneración, no sólo en la salud humana sino que también en la salud de nuestras mascotas.

## Referencias

- Adcocks C, Collin P, Buttle DJ. 2002. Catechin from green tea (*Camellia sinensis*) inhibit bovine and human cartilage proteoglycan and type II collagen degradation in vitro. *J Nutr.* 132: 341 - 346.
- Hernández, M; Prieto, E.A.(1999) Plantas que contiene polifenoles. Antioxidantes dentro del estilo de vida. [3 pág.] [en línea].<[http://www.bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol118\\_1\\_99/ibi04199.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol118_1_99/ibi04199.htm)>[Consulta: 2 diciembre 2005].
- Ross JA, Kassum CM. 2002. Dietary flavonoids: Bioavailability. Metabolic effects and safety. *Annu. Rev. Nutr.* 22: 19 - 34.
- Wheeler DS, Wheeler WJ. 2004. The medical chemistry of tea. *Drug Dev. Res.* 61: 45 - 65

Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C. 2004. Flavonoids: Antioxidants or signalling molecules? *Free Radic Biol Med.* 36: 838-849

Boletín ciencia, vino y salud 5(2). Mecanismos de acción de los polifenoles como antioxidantes. [en línea] Octubre 2001. <<http://www.bio.puc.cl/vinsalud/boletin/52mecanismos.htm>> [Consulta: 20 octubre 2005].

Boletín ciencia, vino y salud 4(1). Polifenoles con propiedades anticancerígenas [en línea] Julio 2000. <<http://www.bio.puc.cl/vinsalud/boletin/41polifenoles.htm>> [Consulta: 20 octubre 2005].

Cristóbal Dörner S. (Alumno)  
Marco Galleguillos C. (BQ.; Mg. BQ.)  
Héctor Adames A. (M.V.; Mg. BQ.)  
Departamento Ciencias Biológicas  
Facultad de Ciencias  
Veterinarias y Pecuarias.  
Universidad de Chile