

Compuestos antioxidantes provenientes de leguminosas como agentes quimiopreventivos en cáncer de colon

Antioxidant compounds from legumes as chemopreventive agents in colon cancer

Xariss Miryam Sánchez-Chino¹, Luis Jorge Corzo-Rios², María Stephanie Cid-Gallegos³, Cristian Jiménez-Martínez^{4*}

Fecha de recepción: 28 de enero de 2022

Fecha de aceptación: 13 de abril de 2022

Resumen - El cáncer de colon es una enfermedad multifactorial cuya progresión está asociada con la acumulación gradual de mutaciones genéticas y epigenéticas, factores exógenos tales como la inflamación crónica, el estrés oxidativo o hábitos alimenticios. Se ha propuesto que los alimentos de origen vegetal como las frutas, los cereales y las leguminosas pueden inhibir la carcinogénesis, en especial la de colon, debido a la presencia de fibra, proteínas y diversos metabolitos secundarios, mismos que pueden inhibir lesiones carcinogénicas en etapas tempranas, inducir apoptosis, aumento de las actividades de las enzimas antioxidantes, incrementar la concentración de ácidos grasos de cadena corta en el colon, así como modular el metabolismo de compuestos carcinógenos. En este trabajo, se realiza una recopilación de las ventajas que presenta el consumo de leguminosas y algunos de los compuestos presentes en la misma, en la prevención de enfermedades crónico-degenerativas y en específico de cáncer de colon.

Palabras claves: Leguminosas, antioxidantes, quimioprevención.

Abstract - Colon cancer is a multifactorial disease whose progression is associated with the gradual accumulation of genetic and epigenetic mutations, besides exogenous factors such chronic inflammation, oxidative stress or eating habits. It has been proposed that plant-based foods like fruits, cereals, and legumes can inhibit carcinogenesis, especially colon carcinogenesis, due to the presence of fiber, protein, and various secondary metabolites, which can inhibit carcinogenic lesions in early stages, induce apoptosis, increase the activities of antioxidant enzymes and the concentration of short-chain fatty acids in the colon. As well as modulate the metabolism of carcinogenic compounds. In this work, a compilation of the advantages of the consumption of legumes and some of the compounds present in them that can prevent chronic-degenerative diseases and specifically colon cancer was made.

Keywords: Legumes, antioxidants, chemoprevention.

¹ Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Departamento de Salud, El Colegio de La Frontera Sur Km 15.5 Carretera Villahermosa-Reforma, Centro, Tabasco, México. CP. 86280. Correo electrónico: xsanchez@ecosur.mx. ORCID 0000-0002-8599-8150

² Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología, Instituto Politécnico Nacional. Av. Acueducto S/N, Barrio La Laguna, Col. Ticomán, México City C.P. 07340, México. Correo electrónico: lcorzo@ipn.mx ORCID 0000-0003-0987-7522

³ Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. Unidad Profesional Adolfo López Mateos, Delegación Gustavo A. Madero, Av. Wilfrido Massieu Esq. Cda. Miguel Stampa s/n, México City C.P. 07738, México. Correo electrónico: cid.stephanie@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9523-4376

⁴ Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. Unidad Profesional Adolfo López Mateos, Delegación Gustavo A. Madero, Av. Wilfrido Massieu Esq. Cda. Miguel Stampa s/n, México City C.P. 07738, México. *Autora de correspondencia. Correo electrónico: crisjm_99@yahoo.com. ORCID: 0000-0001-8921-9858

COMPUESTOS ANTIOXIDANTES PROVENIENTES DE LEGUMINOSAS COMO AGENTES QUIMIOPREVENTIVOS EN CÁNCER DE COLON

La quimioprevención del cáncer es una estrategia para detener o revertir el proceso de carcinogénesis mediante el uso de compuestos naturales o sintéticos. La administración de estos compuestos suele ser durante largos periodos en dosis pequeñas y de manera sostenida, por ello, no deben presentar toxicidad, y administrarse de manera fácil, además de ser de bajo costo (Umezawa *et al.*, 2019). En este sentido, los alimentos de origen vegetal (frutas, los cereales, leguminosas, etc.) son una opción promisoría para usarse con este propósito (Koss-Mikołajczyk *et al.*, 2019). Las leguminosas pueden ser efectivas en el tratamiento de cáncer de colon, ya sea que se consuman completas, fracciones o compuestos aislados (Aranda-Olmedo y Rubio, 2020). Su mecanismo de acción se ha relacionado principalmente con su potencial antioxidante (Abbas y Ahmad, 2018; Cid-Gallegos *et al.*, 2020).

ESTRÉS OXIDATIVO Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER

El estrés oxidativo (EO) se define como un desequilibrio entre la generación de especies reactivas de oxígeno (EROS) y de radicales libres (RL) con la capacidad del organismo para eliminar o neutralizarlos, cuando se genera EO hay riesgo de dañar los ácidos nucleicos y las proteínas alterando así sus funciones (Reuter *et al.*, 2010); (Gupta *et al.*, 2014).

La sobreproducción de EROS es un factor predisponente para la transformación celular que podría desencadenar vías de señalización prooncogénicas, inducir cambios en la expresión génica y facilitar la acumulación de mutaciones, daño en el ADN e inestabilidad genómica (Reuter *et al.*, 2010; Neganova *et al.*, 2021).

Las EROs modulan la función de diferentes biomoléculas, dirigidas a casi todos los sustratos en la célula. Los lípidos son los más susceptibles a ser oxidados debido al ataque de los radicales hidroxilo, lo que genera aldehídos reactivos, como el malondialdehído (MDA) y 4-hidroxinonenal, que se une a proteínas y compromete su función (Doorn y Petersen, 2003). También pueden oxidar proteínas, ya sea en sus grupos funcionales o en la cadena principal (Sung *et al.*, 2013), y ácidos nucleicos ya que rompen las cadenas de DNA, alterando las bases púricas y pirimídicas, generando mutación en el DNA (Zhu *et al.*, 2007).

COMPUESTOS CON POTENCIAL QUIMIOPREVENTIVO EN LAS LEGUMINOSAS

Las leguminosas son un alimento básico para una gran parte de la población mundial, especialmente para la gente de bajos recursos. Sus semillas proporcionan valiosas cantidades de carbohidratos (50-65%), fibra (3-10%) y proteínas (18-45%), con un buen balance de aminoácidos esenciales, aunque con deficiencia en cisteína y la metionina. Contienen compuestos no nutricionales como el ácido fítico, compuestos fenólicos, saponinas, inhibidores de proteasas, entre otros, se ha comprobado que en la proporción adecuada pueden tener un papel benéfico para la salud (Muzquiz *et al.*, 2006, Ruiz-López *et al.*, 2019). De hecho, se ha observado que, en los países con un alto consumo de leguminosas, es menor la incidencia de cáncer colorrectal que en los países en donde el consumo es bajo o nulo (Papandreou *et al.*, 2019), atribuido a todos los compuestos con actividad funcional que presentan, pero, entre los que mayormente se han estudiado son los compuestos fenólicos (Figura 1), entre cuyas actividades biológicas destacan: la antioxidante, hipolipemiante, hipoglucemiante y anticancerígena (Sánchez-Chino *et al.*, 2015).

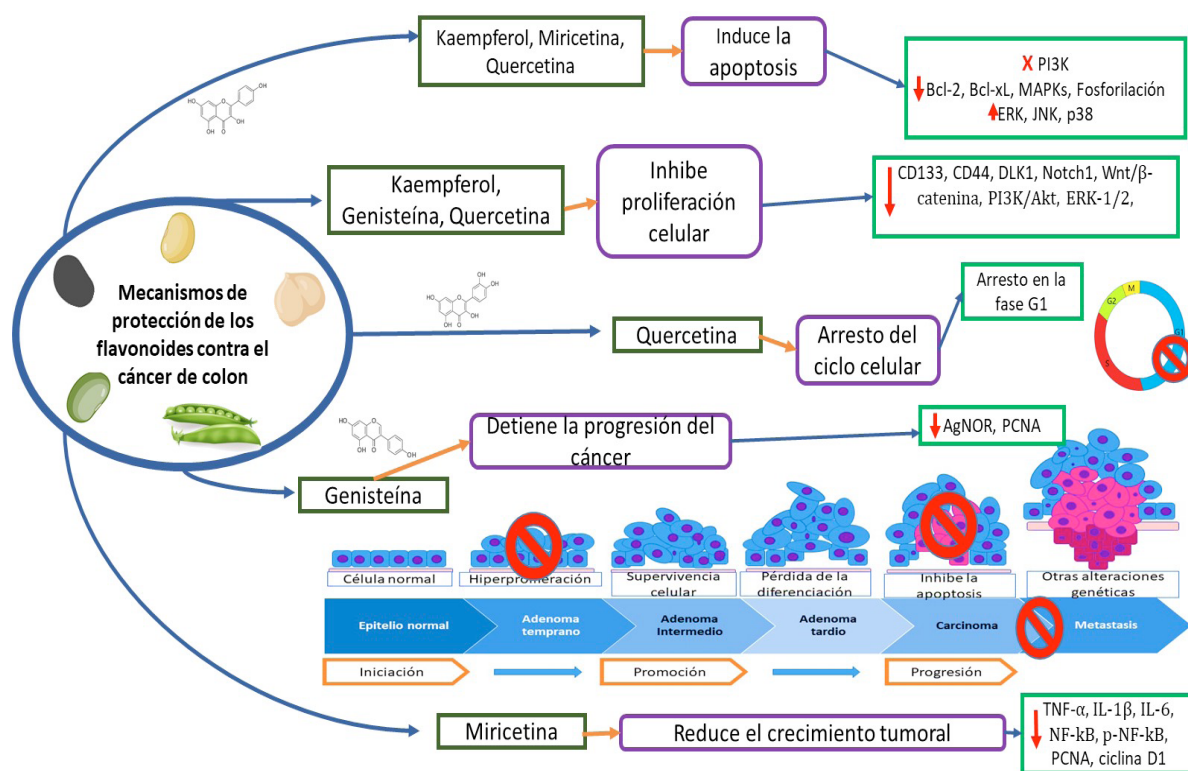


Figura 1. Mecanismos de protección de flavonoides presentes en leguminosas sobre cáncer de colon

Estos compuestos son producto del metabolismo secundario de las plantas. Su actividad antioxidante radica en su capacidad para donar un hidrógeno o un electrón y su capacidad para deslocalizar el electrón desapareado dentro de la estructura aromática, protegiendo así a las moléculas biológicas contra la oxidación, estos compuestos se pueden clasificar en ácidos fenólicos, flavonoides, estilbenos, lignanos y taninos (Fernández-Pachón *et al.*, 2008; Nicolás-García *et al.*, 2021). En la semilla de frijol (*Phaseolus vulgaris*) se ha reportado principalmente flavonoides; entre ellos el kaempferol, la miricetina y algunos derivados de la quercetina, la genisteína, la apigenina, la daidzeína, la hesperetina, la naringenina, la petunidina, la cianidina, la malvidina, la pelargonidina y la delphinidina, dichos compuestos se encuentran principalmente en la testa, aunque ácidos fenólicos como el ferúlico, sináptico, clorogénico y otros ácidos hidroxicinámicos se encuentran principalmente en el cotiledón (Nicolás-García *et al.*, 2021). En brotes de frijoles (*P. vulgaris*) y chícharos (*Pisum sativum*) germinados durante 6 y 7 días se identificaron ácidos gálico y síringico en los brotes chícharo y de catequina y quercetina en el frijol (Borges-Martínez *et al.*, 2021), estos mismos se han encontrado en haba, soya, garbanzo y lenteja entre otros.

Estos compuestos se encuentran en concentraciones muy variables en las diferentes leguminosas, y se encuentran en mayor concentración en la testa de las semillas. La concentración de compuestos que presentan actividad antiinflamatoria y antioxidante (Cuadro 1) varía de acuerdo con el tipo de leguminosa, el tipo de compuestos y concentraciones que se encuentren en las semillas, así como el tratamiento térmico y método de extracción utilizado (García-Lafuente *et al.*, 2014; Moreno-Jiménez *et al.*, 2015; Muhammad *et al.*, 2013). Aún no se define con precisión una dosis exacta en la que el efecto benéfico pueda potenciarse, sin embargo, se continúan realizando estudios para encontrarla.

Cuadro 1. Efecto antiinflamatorio de extractos de compuestos fenólicos de leguminosas.

Compuesto	Dosis utilizada	Efecto	Referencia
Compuestos fenólicos obtenidos de frijol blanco, rojo y morado, obtenido mediante extracción asistida por ultrasonido.	10 y 100 ng/ml y 1 µg/ml	Los extractos inhibieron la expresión de los genes IL-1β, IL-6 y TNF-α de los macrófagos RAW. Los frijoles de colores presentaron mayor actividad que los frijoles blancos.	LaFuente <i>et al.</i> , 2014.
Extracto fenólico obtenido con acetona agua de Frijol Negro, Bayo Victoria Pinto Durango y Pinto Saltillo.	0.039 a 1.25 mg/mL	El consumo de frijol común tiene efectos antiinflamatorios, inhibiendo la expresión de COX-2, TNFα y NF-κβ, e induce la expresión de la citocina antiinflamatoria IL-10. Ambos efectos también dependen del cultivo y del procesamiento térmico, siendo más evidente en el frijol Pinto Durango.	Moreno Jiménez <i>et al.</i> , 2015.
Extracto fenólico de haba y lenteja obtenido con acetona (70%).	IC ₅₀ (µg/ml) = 192 y 114 para haba y de 54.6 para el extracto de lenteja	Se observó actividad antiinflamatoria por inhibición de la Lipoxigenasa (15-LOX) en los extractos de lenteja y haba.	Boudjou <i>et al.</i> , 2013.
Extracto metanólico de Frijol mungo (<i>Vigna mungo</i>), <i>Vigna radiata</i> , Soya (<i>Glycine max</i>) y Lenteja (<i>lentil sculenta</i>).	20 ug/ mL de extracto	Se observó efecto antiinflamatorio de los extractos de las cuatro leguminosas, con un porcentaje de inhibición de la COX-2 de 73-92%.	Muhammad <i>et al.</i> , 2013.
Extracto Fenólico de Frijol (<i>Phaseolus vulgaris</i>) y Alverjon (<i>Pisum sativum</i>) germinados por 6 días.	IC50=0.76 y 0.21 mg/mL de extracto de alverjón y frijol.	Se observó que la germinación por 6 días de ambas leguminosas permite inhibición de la desnaturalización térmica de la proteína y estabilización de la membrana celular.	Borges-Martínez <i>et al.</i> , 2021.

Otro de los compuestos a los que se les ha atribuido gran efecto biológico es el ácido fítico (myo-inositol hexakisfosfato o 1, 2, 3, 4, 5, 6 hexakis fosfato dihidrógeno myo-inositol), también abreviado como InsP6 o IP6, que es la principal forma de almacenamiento de fósforo en semillas de cereales, leguminosas y oleaginosas. Se ha demostrado en estudios *in vivo* e *in vitro* que el ácido fítico (IP6), presenta efecto quimiopreventivo y antioxidante.

Experimentalmente se ha propuesto que induce apoptosis en las células cancerígenas, causa diferenciación de las células malignas y su reversión al fenotipo normal e incrementa la actividad de las células asesinas naturales del sistema inmunitario.

Además, los compuestos IP3 e IP4, tienen un importante papel en la transducción de señales celulares, regulando funciones, crecimiento y diferenciación celular (Shamsuddin, 2002).

El ácido fítico también disminuye el riesgo de cáncer, debido a la quelación del Fe^{3+} y la supresión de la formación de radicales ($\cdot\text{OH}$), lo que le confiere propiedad antioxidante. El Fe es un catalizador eficaz de muchas funciones biológicas, en las que se reduce a Fe^{2+} . La oxidación del Fe^{2+} de nuevo a Fe^{3+} , conduce a la formación de $\text{O}_2^{\cdot-}$ que espontáneamente genera O_2 y H_2O_2 . El resultado del reactivo de Fenton ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2$) genera rápidamente $\cdot\text{OH}$, un oxiradical muy reactivo, que ataca de manera indiscriminada a la mayoría de las biomoléculas. Al bloquear el ciclo redox del Fe necesario en muchas reacciones de oxidación, se inhibe la peroxidación lipídica y daño al DNA (Graf y Eaton, 1985).

En niveles de 0.2 a 9% de ácido fítico en la dieta se reducen significativamente los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos (Jariwalla, 1999). Esto parece estar relacionado con la capacidad del ácido fítico de unirse al Zn disminuyendo los niveles séricos de Zn y la razón Zn/Cu, ya que altos valores en esta relación tienden a predisponer al hombre a enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, hipercolesterolemia (Thompson, 1993).

En la mayoría de las leguminosas, estos compuestos se encuentran en diferentes concentraciones, algunas llegando a concentraciones tóxicas, sin embargo, mediante diferentes tratamientos como el remojo, el descascarado, la cocción, la fermentación o la germinación, pueden disminuirse hasta niveles en los que se obtiene un efecto (Jiménez-Martínez *et al.*, 2007; 2010; 2012; Sánchez *et al.*, 2015; Corzo-Ríos *et al.*, 2020).

LAS PROTEÍNAS DE LEGUMINOSAS COMO AGENTES QUIMIOPREVENTIVOS

Si bien los principales compuestos con actividad antioxidante reportados en los productos de origen vegetal son fenólicos, en las semillas en particular las de leguminosas se ha propuesto que debido a su estructura y perfil de aminoácidos, algunas de sus proteínas tienen importantes aplicaciones en la prevención de enfermedades relacionadas con el EO, debido principalmente a su potencial antioxidante (Porres *et al.*, 2013).

En el caso del frijol (*P. vulgaris* L.) variedad negro Jamapa, se ha reportado que sus proteínas aisladas o purificadas como las lectinas o la faseolina, presentaron actividad antioxidante sobre la línea celular CaCo-2 además de presentar actividad quelante de Fe y Cu (Carrasco-Castilla *et al.*, 2012) determinada por métodos *in vitro*. La faseolina ha mostrado, en modelos *in vivo* que es capaz de proteger de la oxidación de lípidos y proteínas en hígado y colon de ratones administrados con un agente altamente oxidante (García-Cordero *et al.*, 2021).

También se ha demostrado que los inhibidores de proteasas (de tipo Bowman-Birk o Kunitz) presentes en las leguminosas, tienen efecto quimiopreventivo y se han relacionado con su capacidad antioxidante, antiinflamatoria y anticancerígena (Cid-Gallegos *et al.*, 2022). El mecanismo de acción es a través de la inhibición de las proteasas como las metaloproteinasas de matriz (MMPs) que facilitan la invasión y metástasis, particularmente la MMP-2, MMP-7 y MMP-9 involucrados en la proliferación, la progresión y la invasión (Soreide *et al.*, 2006; Clemente y Arques, 2014).

PÉPTIDOS ANTIOXIDANTES

Los péptidos se pueden obtener a partir de la digestión de proteínas, empleando enzimas comerciales o bien fermentación microbiana, mediante el uso de microorganismos generadores de proteasas. La hidrólisis con enzimas se ha utilizado ampliamente en la producción de péptidos antioxidantes a partir de proteínas alimentarias. Las enzimas comerciales alcalasa^{MR}, flavourzima^{MR} y protamex^{MR} derivadas de microorganismos, así como la papaína, de origen vegetal y pepsina-tripsina, de origen animal (Gallegos-Tintoré *et al.*, 2013, p. 112).

Los péptidos liberados pueden ser de diferentes tamaños e inclusive aminoácidos libres, esto depende de la especificidad de la enzima, el tiempo, la temperatura y la concentración de enzima y sustrato. La mayor actividad de los péptidos comparada con los aminoácidos libres se debe a las propiedades fisicoquímicas conferidas por sus secuencias de aminoácidos. Los péptidos antioxidantes derivados de fuentes alimentarias presentan intervalos de peso molecular de 500 a 1800 Da (Je *et al.*, 2005; Jun *et al.*, 2004; Ranathunga *et al.*, 2006; Wu *et al.*, 2009) y con frecuencia incluyen residuos de aminoácidos como Val, Leu en el extremo N-terminal y Pro, His, Tyr, Trp, Met, y Cys en sus secuencias (Chen *et al.*, 1995a; Elias *et al.*, 2008; Uchida y Kawakishi, 1992). Residuos hidrofóbicos de aminoácidos como Val o Leu son capaces de incrementar la presencia de péptidos en la interfase agua-lípido y por lo tanto facilitar el acceso a radicales libres que se generan en la fase lipídica (Ranathunga *et al.*, 2006).

El mecanismo exacto detrás de la actividad de péptidos antioxidantes no se ha definido aún; sin embargo, esta habilidad parece estar relacionada con la presencia de los aminoácidos Tyr, Met, His, Lys, Arg, Trp, que son capaces de quelar iones metálicos (Saito *et al.*, 2003). Además, en algunos péptidos que contienen Pro e His parecen presentar efectos sinérgicos con antioxidantes como los compuestos fenólicos (Kitts y Weiler, 2003) y los aminoácidos His, Glu, Asp y la Cys, pueden formar complejos solubles con el hierro (Storcksdieck *et al.*, 2007).

En un estudio con hidrolizados de proteína de garbanzo digerido con alcalasa^{MR} se obtuvo un péptido con actividad antioxidante, mostrando una secuencia de aminoácidos como Asn-Arg-Tir-His-Glu con masa molecular de 717.37 Da, que presentó actividad de captación de radicales libres DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazilo), hidroxilo y superóxido, además de actividad quelante de hierro y cobre con valores de 76.9 y 63% respectivamente (Zhang *et al.*, 2011).

En otro estudio fracciones de un hidrolizado de proteína de garbanzo obtenido mediante pepsina/pancreatina presentaron valores de quelación de 28, 36.7 y 45% evaluando 60 µg de cada fracción (F1, F2 y F3). La fracción F1 presentó alto contenido de Lis y Arg, mientras que las fracciones F2 y F3 presentaron un alto contenido de His; existiendo una correlación positiva entre el contenido de este aminoácido y la capacidad quelante de cobre (Torres-Fuentes *et al.*, 2011).

Por otro lado, hidrolizados proteicos de garbanzo (*Cicer arietinum* L.) y haba (*Vicia faba* L.) obtenidos mediante el uso secuencial de pepsina-pancreatina durante 90 min, tienen capacidad de atrapar radicales libres, además muestran poder reductor de Fe y actividad quelante de Cu y Fe (Sánchez-Chino *et al.*, 2019, León-Espinosa *et al.*, 2020).

Otras leguminosas que han sido fuente de péptidos son las proteínas de cacahuete (PM 3-5 KDa) obtenidos con el uso de diferentes proteasas y que mostraron poder reductor, inhibición de la oxidación de LDL humana, actividad secuestradora de radicales DPPH y actividad quelante de metales, inhibición de la autooxidación del ácido linoleico.

Las proteínas de la hoja de alfalfa con PM < 1000 kDa obtenidos por acción de la alcalasa y que presentaron poder reductor, actividad quelante y secuestradora de radicales y de proteína de soya (PM<10KDa), mientras que los obtenidos con Flavourzyme y purificados por ultrafiltración que mostraron actividad antioxidante en emulsión, secuestrador de radicales y poder reductor. Todos estos con posibilidad de uso en la industria de los alimentos (Chen *et al.*, 1995b). También se ha descubierto que los péptidos antioxidantes pueden ejercer un fuerte efecto sinérgico con los compuestos fenólicos (Gallegos-Tintoré *et al.*, 2013).

CÁNCER DE COLON

La mayoría de los cánceres de colon (CC), provienen de adenomas (tumores benignos), mediante un proceso conocido como: secuencia adenoma-adenocarcinoma, ésta se caracteriza por la acumulación de mutaciones en genes supresores de tumor y oncogenes, que afectan al balance, entre la proliferación celular y la apoptosis (Hahn *et al.*, 1999; Mecklin y Peltomaki, 2000). El colon corresponde a la región inferior del tracto gastrointestinal. Tiene como principal función la reabsorción de iones y agua. La pared del colon está compuesta por diferentes capas: mucosa, submucosa, muscular, subserosa y serosa. El epitelio de la mucosa del colon es renovado cada 3-4 días aproximadamente, lo que supone un proceso constante de regeneración de las células que constituyen las criptas (Mayol *et al.*, 1995)

En el caso de la carcinogénesis de colon se ha asociado con un estado persistente de inflamación de hecho la enfermedad inflamatoria intestinal es un importante factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de colon ya que actúa como promotor. Los mecanismos moleculares por los cuales la inflamación promueve el desarrollo del cáncer aún se están descubriendo, pero se ha propuesto que sea mediante EO, algunas citocinas y otros mediadores inmunitarios en prácticamente todos los pasos de la tumorigénesis del colon, incluidos el inicio, la promoción, la progresión y la metástasis (Terzić *et al.*, 2010).

EVALUACIÓN DEL EFECTO QUIMIO PROTECTOR EN MODELOS *IN VIVO*

De entre los modelos *in vivo* para la búsqueda de moléculas con actividad anticarcinogénica en colon, destaca el uso de azoximetano (AOM) solo o en combinación con dextran sulfato de sodio (DSS), que actúa como promotor de la carcinogénesis por medio de inflamación sostenida al tejido epitelial en roedores por lo general rata o ratón. El AOM induce mutaciones en el ADN alquilando el ADN principalmente en los residuos de O⁶-guanidina (Bobe *et al.*, 2008). Aunque este compuesto es un agente carcinogénico específico para el colon, debe ser metabolizado en el hígado en este sentido algunos autores han reportado una fuerte oxidación causada por la AOM tanto en colon como en hígado, testículos y tejido linfático, esto relacionado con la generación de radicales libres (Álvarez-González *et al.*, 2015).

Se ha demostrado que los hidrolizados extensivos de proteína de haba y garbanzo que tienen capacidad antioxidante frente a los radicales 2,2'-azinobis-(ácido 3-etilbenzotiazoline-6-sulfónico) (ABTS) y DPPH, inhiben lesiones carcinogénicas en etapas tempranas en ratones que consumían tanto dietas estándar como dietas hiperlipídicas (rica en colesterol y azúcar). Esto se comprobó por medio de experimentos independientes en los cuales ratones de laboratorio a los que se indujo CC con AOM, se les administraron hidrolizados de proteínas de garbanzo o haba en dosis de 10, 20 o 30 mg/kg de peso.

En ambos estudios que los hidrolizados eran capaces de disminuir significativamente la incidencia de lesiones precarcinogénicas, además de tener un impacto positivo en el perfil lipídico de los animales (León-Espinosa *et al.*, 2016; Sánchez-Chino *et al.*, 2019).

También se ha demostrado en animales de experimentación que una fracción rica en faseolina (dosis 40, 200 y 400 mg/kg) proveniente de frijol (*P. vulgaris*) tiene efectos antigenotóxicos y quimiopreventivos en un modelo de CC inducido por AOM, esto relacionado con su capacidad antioxidante. Debido a que el AOM es un agente altamente oxidante, se evaluó la protección a la oxidación de lípidos, proteínas y generación de óxido nítrico (NO), en el hígado (órgano encargado de metabolizarlo) y colon (órgano blanco).

En sus resultados demostraron que se redujo el daño oxidativo en lípidos y proteínas de colon e hígado, así como la producción de NO en ambos órganos, además del daño al DNA medido por medio del ensayo cometa, finalmente también reportaron una disminución significativa tanto en el número de focos de criptas aberrantes como en su multiplicidad. Por lo que concluyeron que esta proteína puede ser usada como un agente terapéutico en la prevención del CC (García-Cordero, *et al.*, 2021).

Resultados similares se han obtenido al evaluar el consumo de semillas de garbanzo cocido a largo plazo (21 semanas), en una proporción del 10% de la dieta diaria en dos estudios uno con la cepa: ICR y el otro con BALB-C. Para ello se utiliza un modelo de CC con AOM y DSS, en este modelo además del daño oxidativo que genera el AOM, hay un estado persistente de inflamación. En ambos estudios se evaluó el efecto antioxidante por medio de la cuantificación de NO, grupos carbonilo oxidados (CO), MDA y en el de la cepa BALB-C, también se estimó la expresión de 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE) y en ICR la oxidación al ADN por medio de la identificación de aductos 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, en ambos estudios se demostró que al consumir garbanzos cocidos había una reducción significativa en los niveles de estos marcadores de oxidación (Sánchez-Chino *et al.*, 2017; Cid-Gallegos *et al.*, 2020).

Cid Gallegos *et al.* (2020) realizaron sacrificios a diferentes etapas del estudio tomando muestras a las 1, 7 y 14 semanas, y se observó que el consumo de la semilla reduce desde etapas tempranas los niveles de oxidación. Por otra parte, Sánchez-Chino *et al.*, (2017) demostró que el efecto antioxidante es a largo plazo, ya que aún después de las 21 semanas se observaba una disminución significativa de los niveles de oxidación además de que se redujo significativamente la expresión de los marcadores de proliferación (proteína Ki-67 y antígeno nuclear de proliferación celular) y la inflamación (óxido nítrico sintetasa y ciclooxigenasa-2) en los cortes de tejido analizados.

CONCLUSIÓN

En conclusión, las leguminosas son ricas en compuestos con potencial antioxidante, que pueden aprovecharse como agentes protectores frente a enfermedades crónicas no transmisibles cuya etiopatogenia esté relacionada con el estrés oxidativo como el CC. Sin embargo, aunque existe sólida evidencia de esto tanto en modelos *in vivo* como *in vitro* falta evidenciar clínicamente el efecto obtenido en el laboratorio.

REFERENCIAS

BIBLIOGRAFÍA

1. Gallegos Tintoré, S. M., Chel Guerrero, L., Corzo-Ríos, L. J., & Martínez Ayala, A. L. (2013). Péptidos con actividad antioxidante de proteínas vegetales. En L. C. G. D. En M. Segura Campos & B. A. (Eds.), *Bioactividad de peptidos derivados de proteínas alimentarias* (pp. 111-122). Barcelona: OmniaScience.

ARTÍCULOS

2. Abbas, Y., & Ahmad, A. (2018). Impact of processing on nutritional and anti-nutritional factors of legumes: A review. *Annal Food Sci Technol*, 19, 99-215.
3. Álvarez-González, I., Islas-Islas, V., Chamorro-Cevallos, G., Barrios, J. P., Paniagua, N., Vásquez-Garzón, V. R., Villa-Treviño, S., Madrigal-Santillán, O., Morales-González, J. A., Madrigal-Bujaidar, E. (2015). Inhibitory Effect of *Spirulina maxima* on the Azoxymethane-induced Aberrant Colon Crypts and Oxidative Damage in Mice. *Pharmacogn Mag*, 11(Suppl 4), S619-624. **DOI:** <https://doi.org/10.4103/0973-1296.172973>
4. Aranda-Olmedo, I., & Rubio, L. A. (2020). Dietary legumes, intestinal microbiota, inflammation and colorectal cancer. *J Funct Foods*, 64, 103707. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103707>
5. Bobe, G., Barrett, K. G., Mentor-Marcel, R. A., Saffiotti, U., Young, M. R., Colburn, N. H., Albert, P., Bennink, M., Lanza, E. (2008). Dietary cooked navy beans and their fractions attenuate colon carcinogenesis in azoxymethane-induced ob/ob mice. *Nutr Cancer*, 60(3), 373-381. **DOI:** <https://doi.org/10.1080/01635580701775142>
6. Borges-Martínez, E., Gallardo-Velázquez, T., Cardador-Martínez, A., Moguel-Concha, D., Osorio-Revilla, G., Ruiz-Ruiz, J., & Jiménez-Martínez, C. (2021). Phenolic compounds profile and antioxidant activity of pea (*Pisum sativum* L.) and black bean (*Phaseolus vulgaris* L.) sprouts. *J Food Sci Technol*, 1-7. **DOI:** <https://doi.org/10.1590/fst.45920>
7. Boudjou, S., Oomah, B. D., Zaidi, F., & Hosseinian, F. (2013). Phenolics content and antioxidant and anti-inflammatory activities of legume fractions. *Food Chem*, 138(2-3), 1543-1550. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.11.108>
8. Carrasco-Castilla, J., Hernández-Álvarez, A. J., Jiménez-Martínez, C., Jacinto-Hernández, C., Alaiz, M., Girón-Calle, J., Vioque, J., Dávila-Ortiz, G. (2012). Antioxidant and metal chelating activities of peptide fractions from phaseolin and bean protein hydrolysates. *Food Chem*, 135(3), 1789-1795. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.06.016>
9. Chen, H.-M., Muramoto, K., & Yamauchi, F. (1995a). Structural Analysis of Antioxidative Peptides from Soybean .beta.-Conglycinin. *J Agric Food Chem*, 43(3), 574-578. **DOI:** <https://doi.org/10.1021/jf00051a004>
10. Chen, J.-G., Woltman, S. J., & Weber, S. G. (1995b). Sensitivity and selectivity of the electrochemical detection of the copper(II) complexes of bioactive peptides, and comparison to model studies by rotating ring-disc electrode. *J Chromatogr A*, 691(1), 301-315. **DOI:** [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(94\)00843-X](https://doi.org/10.1016/0021-9673(94)00843-X)

11. Cid-Gallegos, M. S., Corzo-Ríos, L. J., Jiménez-Martínez, C., & Sánchez-Chino, X. M. (2022). Protease Inhibitors from Plants as Therapeutic Agents- A Review. *Plant Foods Hum Nutr.* **DOI:** <https://doi.org/10.1007/s11130-022-00949-4>
12. Cid-Gallegos, M. S., Sánchez-Chino, X. M., Álvarez-González, I., Madrigal-Bujaidar, E., Vásquez-Garzón, V. R., Baltiérrez-Hoyos, R., Villa-Treviño, S., Dávila-Ortiz, G., Jiménez-Martínez, C. (2020). Modification of In Vitro and In Vivo Antioxidant Activity by Consumption of Cooked Chickpea in a Colon Cancer Model. *Nutrients*, 12(9), 2572. **DOI:** <https://doi.org/10.3390/nu12092572>
13. Clemente, A., & Arques Mdel, C. (2014). Bowman-Birk inhibitors from legumes as colorectal chemopreventive agents. *World J Gastroenterol*, 20(30), 10305-10315. **DOI:** <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10305>
14. Corzo-Ríos, L. J., Sánchez-Chino, X. M., Cardador-Martínez, A., Martínez-Herrera, J., & Jiménez-Martínez, C. (2020). Effect of cooking on nutritional and non-nutritional compounds in two species of *Phaseolus* (*P. vulgaris* and *P. coccineus*) cultivated in Mexico. *Int J Gastron Food Sci*, 20, 100206. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.ijgfs.2020.100206>
15. Doorn, J. A., & Petersen, D. R. (2003). Covalent adduction of nucleophilic amino acids by 4-hydroxynonenal and 4-oxononenal. *Chem Biol Interact*, 143-144, 93-100. **DOI:** [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(02\)00178-3](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(02)00178-3)
16. Elias, R. J., Kellerby, S. S., & Decker, E. A. (2008). Antioxidant activity of proteins and peptides. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 48(5), 430-441. **DOI:** <https://doi.org/10.1080/10408390701425615>
17. Fernandez-Panchon, M. S., Villano, D., Troncoso, A. M., & Garcia-Parrilla, M. C. (2008). Antioxidant activity of phenolic compounds: from in vitro results to in vivo evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 48(7), 649-671. **DOI:** <https://doi.org/10.1080/10408390701761845>
18. García-Cordero, J. M., Martínez-Palma, N. Y., Madrigal-Bujaidar, E., Jiménez-Martínez, C., Madrigal-Santillán, E., Morales-González, J. A., Paniagua-Pérez, R., Álvarez-González, I. (2021). Phaseolin, a Protein from the Seed of *Phaseolus vulgaris*, Has Antioxidant, Antigenotoxic, and Chemopreventive Properties. *Nutrients*, 13(6), 1750. **DOI:** <https://doi.org/10.3390/nu13061750>
19. García-Lafuente, A., Moro, C., Manchón, N., Gonzalo-Ruiz, A., Villares, A., Guillamón, E., Rostagno M., Mateo-Vivaracho, L. (2014). *In vitro* anti-inflammatory activity of phenolic rich extracts from white and red common beans. *Food Chemistry*, 161, 216-223. **DOI** <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.04.004>
20. Graf, E., & Eaton, J. W. (1985). Dietary suppression of colonic cancer. Fiber or phytate? *Cancer*, 56(4), 717-718. **DOI:** [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850815\)56:4<717::aid-cnrcr2820560402>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850815)56:4<717::aid-cnrcr2820560402>3.0.co;2-4)
21. Gupta, R. K., Patel, A. K., Shah, N., Chaudhary, A. K., Jha, U. K., Yadav, U. C., Gupta, P. K., Pakuwal, U. (2014). Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(11), 4405-4409. **DOI:** <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.11.4405>
22. Hahn, W. C., Counter, C. M., Lundberg, A. S., Beijersbergen, R. L., Brooks, M. W., & Weinberg, R. A. (1999). Creation of human tumour cells with defined genetic elements. *Nature*, 400(6743), 464-468. **DOI:** <https://doi.org/10.1038/400464a>

org/10.1038/22780

23. Jariwalla, R. J. (1999). Inositol hexaphosphate (IP6) as an anti-neoplastic and lipid-lowering agent. *Anticancer Res*, 19 (5a), 3699-3702.
24. Je, J.-Y., Park, P.-J., & Kim, S.-K. (2005). Antioxidant activity of a peptide isolated from Alaska pollack (*Theragra chalcogramma*) frame protein hydrolysate. *Food Res Int*, 38(1), 45-50. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2004.07.005>
25. Jiménez-Martínez, C., Cardador-Martínez, A., Martínez-Ayala, A. L., Muzquiz, M., Martín-Pedrosa, M., & Dávila-Ortiz, G. (2012). Changes in Protein, Nonnutritional Factors, and Antioxidant Capacity during Germination of *L. campestris* Seeds. *International Journal of Agronomy*, 2012, 387407. **DOI:** <https://doi.org/10.1155/2012/387407>
26. Jiménez-Martínez, C., Mora-Escobedo, R., Cardador-Martínez, A., Muzquiz, M., Martín-Pedrosa, M., & Dávila-Ortiz, G. (2010). Effect of aqueous, acid, and alkaline thermal treatments on antinutritional factors content and protein quality in *Lupinus campestris* seed flour. *J Agric Food Chem*, 58(3), 1741-1745. **DOI:** <https://doi.org/10.1021/jf902688r>
27. Jiménez-Martínez, C., Hernández-Sánchez, H., & Dávila-Ortiz, G. (2007). Diminution of quinolizidine alkaloids, oligosaccharides and phenolic compounds from two species of *Lupinus* and soybean seeds by the effect of *Rhizopus oligosporus*. *J Sci Food Agric*, 87(7), 1315-1322. **DOI:** <https://doi.org/10.1002/jsfa.2851>
28. Jun, S.-Y., Park, P.-J., Jung, W.-K., & Kim, S.-K. (2004). Purification and characterization of an antioxidative peptide from enzymatic hydrolysate of yellowfin sole (*Limanda aspera*) frame protein. *Eur Food Res Technol*, 219(1), 20-26. **DOI:** <https://doi.org/10.1007/s00217-004-0882-9>
29. Kitts, D. D., & Weiler, K. (2003). Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery. *Curr Pharm Des*, 9(16), 1309-1323. **DOI:** <https://doi.org/10.2174/1381612033454883>
30. Koss-Mikołajczyk, I., Baranowska, M., Todorovic, V., Albini, A., Sansone, C., Andreoletti, P., Cherkaoui-Malki, M., Lizard, G., Noonan, D., Sobajic, S., Bartoszek, A. (2019). Prophylaxis of Non-communicable Diseases: Why Fruits and Vegetables may be Better Chemopreventive Agents than Dietary Supplements Based on Isolated Phytochemicals? *Curr Pharm Des*, 25(16), 1847-1860. **DOI:** <https://doi.org/10.2174/1381612825666190702093301>
31. León-Espinosa, E. B., Jiménez-Martínez, C., Cruz-Monterrosa, R. G., Rayas-Amor, A. A., Jiménez-Guzmán, J., Díaz-Ramírez, M., & Fabela-Morón, M. F. (2020). Estudio de la actividad biológica de hidrolizados proteicos de Vicia faba L. *AgroProductividad*, 13(7), 6. **DOI:** <https://doi.org/10.32854/agrop.vi.1726>
32. León-Espinosa, E. B., Sánchez-Chino, X., Garduño-Siciliano, L., Álvarez-González, R. I., Dávila-Ortiz, G., Madrigal-Bujaidar, E., Téllez-Medina, D. I., Jiménez-Martínez, C. (2016). Hypocholesterolemic and Anticarcinogenic Effect of *Vicia faba* Protein Hydrolyzates. *Nutr Cancer*, 68(5), 856-864. **DOI:** <https://doi.org/10.1080/01635581.20>

16.1180406

33. Mayol, X., Garriga, J., & Graña, X. (1995). Cell cycle-dependent phosphorylation of the retinoblastoma-related protein p130. *Oncogene*, 11(4), 801-808.
34. Mecklin, J. P., & Peltomäki, P. (2000). Genetic changes associated with colon tumor development. *Ann Chir Gynaecol*, 89(3), 211-215.
35. Moreno-Jiménez, M. R., Cervantes-Cardoza, V., Gallegos-Infante, J. A., González-Laredo, R. F., Estrella, I., García-Gasca, T. D. J., Herrera-Carrera, E., Díaz Rivas J., Rocha-Guzmán, N. E. (2015). Phenolic composition changes of processed common beans: their antioxidant and anti-inflammatory effects in intestinal cancer cells. *Food Research International*, 76, 79-85. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.12.003>
36. Muhammad, Z. U. H., Premysl, L., Zsofia, K., Mughal, Q., & Shakeel, A. (2013). Evaluation of anti-inflammatory activity of selected legumes from Pakistan: In vitro inhibition of Cyclooxygenase-2. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013; 26 (1): 185-187
37. Muzquiz, M., Pedrosa, M. M., Varela, E. A. J., Guillamón, E., Goyoaga, C., Cuadrado, C., & Burbano, C. (2006). Factores no-nutritivos en fuentes proteicas de origen vegetal. Su implicación en nutrición y salud. *Braz J Food Technol*, 87-98.
38. Neganova, M., Liu, J., Aleksandrova, Y., Klochkov, S., & Fan, R. (2021). Therapeutic Influence on Important Targets Associated with Chronic Inflammation and Oxidative Stress in Cancer Treatment. *Cancers (Basel)*, 13(23). **DOI:** <https://doi.org/10.3390/cancers13236062>
39. Nicolás-García, M., Perucini-Avendaño, M., Jiménez-Martínez, C., Perea-Flores, M. J., Gómez-Patiño, M. B., Arrieta-Báez, D., & Dávila-Ortiz, G. (2021). Bean phenolic compound changes during processing: Chemical interactions and identification. *J Food Sci*, 86(3), 643-655. **DOI:** <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15632>
40. Papandreou, C., Becerra-Tomás, N., Bulló, M., Martínez-González, M., Corella, D., Estruch, R., Ros, E., Arós, F., Schroder, H., Fitó, M., Serra-Majem, L., Lapetra, J., Fiol, M., Ruiz-Canela, M., Sorli, J., Salas-Salvadó, J. (2019). Legume consumption and risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in the PREDIMED study. *Clin Nutr*, 38(1), 348-356. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.12.019>
41. Porres, J. M., Wu, M., & Cheng, W. H. (2013). Legumes, Genome Maintenance, and Optimal Health. In *Bioactive Food as Dietary Interventions for the Aging Population* (pp. 321-334): Elsevier.
42. Ranathunga, S., Rajapakse, N., & Kim, S.-K. (2006). Purification and characterization of antioxidative peptide derived from muscle of conger eel (*Conger myriaster*). *Eur Food Res Technol*, 222(3-4), pp. 310-315. **DOI:** <https://doi.org/10.1007/s00217-005-0079-x>
43. Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radical Bio Med*, 49(11), 1603-1616. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>

44. Ruiz-López, M. A., Barrientos-Ramírez, L., García-López, P. M., Valdés-Miramontes, E. H., Zamora-Natera, J. F., Rodríguez-Macias, R., Salcedo-Pérez, E., Bañuelos-Pineda, J., Vargas-Radillo, J. J. (2019). Nutritional and Bioactive Compounds in Mexican Lupin Beans Species: A Mini-Review. *Nutrients*, 11(8). **DOI:** <https://doi.org/10.3390/nu11081785>
45. Saito, K., Jin, D.-H., Ogawa, T., Muramoto, K., Hatakeyama, E., Yasuhara, T., & Nokihara, K. (2003). Antioxidative properties of tripeptide libraries prepared by the combinatorial chemistry. *J Agric Food Chem*, 51(12), 3668-3674. **DOI:** 10.1021/jf021191n
46. Sánchez-Chino, X. M., Jiménez-Martínez, C., Dávila-Ortiz, G., Álvarez-González, I., & Madrigal-Bujaidar, E. (2015). Nutrient and nonnutrient components of legumes, and its chemopreventive activity: a review. *Nutr Cancer*, 67(3), 401-410. **DOI:** <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.1004729>
47. Sánchez-Chino, X. M., Jiménez-Martínez, C., Vásquez-Garzón, V. R., Álvarez-González, I., Villa-Treviño, S., Madrigal-Bujaidar, E., Dávila-Ortiz, G., Baltiérrez-Hoyos, R. (2017). Cooked chickpea consumption inhibits colon carcinogenesis in mice induced with azoxymethane and dextran sulfate sodium. *J Am Coll Nutr*, 36(5), 391-398. **DOI:** 10.1080/07315724.2017.1297744
48. Sánchez-Chino, X. M., Jiménez Martínez, C., León-Espinosa, E. B., Garduño-Siciliano, L., Álvarez-González, I., Madrigal-Bujaidar, E., Vásquez-Garzón, V. R., Baltiérrez-Hoyos, R., Dávila-Ortiz, G. (2019). Protective Effect of Chickpea Protein Hydrolysates on Colon Carcinogenesis Associated With a Hypercaloric Diet. *J Am Coll Nutr*, 38(2), 162-170. **DOI:** <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1487809>
49. Shamsuddin, A. M. (2002). Anti-cancer function of phytic acid. *International journal of food science & technology*, 37(7), 769-782.
50. Soreide, K., Janssen, E. A., Körner, H., & Baak, J. P. (2006). Trypsin in colorectal cancer: molecular biological mechanisms of proliferation, invasion, and metastasis. *J Pathol*, 209(2), 147-156. **DOI:** <https://doi.org/10.1002/path.1999>
51. Storcksdieck, S., Bonsmann, G., & Hurrell, R. (2007). Iron-binding properties, amino acid composition, and structure of muscle tissue peptides from in vitro digestion of different meat sources. *J Food Sci*, 72(1), S019-S029. **DOI:** <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2006.00229.x>
52. Sung, C. C., Hsu, Y. C., Chen, C. C., Lin, Y. F., & Wu, C. C. (2013). Oxidative stress and nucleic acid oxidation in patients with chronic kidney disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 301982. **DOI:** <https://doi.org/10.1155/2013/301982>
53. Terzić, J., Grivennikov, S., Karin, E., & Karin, M. (2010). Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology*, 138(6), 2101-2114.e2105. **DOI:** <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.058>
54. Thompson, L. U. (1993). Potential health benefits and problems associated with antinutrients in foods. *Food Res Int*, 26(2), 131-149. **DOI:** [https://doi.org/10.1016/0963-9969\(93\)90069-U](https://doi.org/10.1016/0963-9969(93)90069-U)
55. Torres-Fuentes, C., Alaiz, M., & Vioque, J. (2011). Affinity purification and characterisation of chelating

- peptides from chickpea protein hydrolysates. *Food Chem*, 129(2), 485-490. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.04.103>
56. Uchida, K., & Kawakishi, S. (1992). Sequence-dependent reactivity of histidine-containing peptides with copper(II)/ascorbate. *J Agric Food Chem*, 40(1), 13-16. **DOI:** <https://doi.org/10.1021/jf00013a003>
57. Umezawa, S., Higurashi, T., Komiya, Y., Arimoto, J., Horita, N., Kaneko, T., Iwasaki, M., Nakagama, H., Nakajima, A. (2019). Chemoprevention of colorectal cancer: Past, present, and future. *Cancer Sci*, 110(10), 3018-3026. **DOI:** <https://doi.org/10.1111/cas.14149>
58. Wu, J., Aluko, R. E., & Muir, A. D. (2009). Production of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides from defatted canola meal. *Bioresour Technol*, 100(21), 5283-5287. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2009.03.090>
59. Zhang, T., Li, Y., Miao, M., & Jiang, B. (2011). Purification and characterisation of a new antioxidant peptide from chickpea (*Cicer arietium* L.) protein hydrolysates. *Food Chem*, 128(1), 28-33. **DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.02.072>
60. Zhu, X., Su, B., Wang, X., Smith, M. A., & Perry, G. (2007). Causes of oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Mol Life Sci*, 64(17), 2202-2210. **DOI:** <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7218-4>



Título: "Esto es amor"
Artista: Nelson Medina
Técnica: Óleo sobre tela
Medidas: 104 x 72 cm
Año: 2018