PROPIEDADES ANTITUMORALES DE TRIFOLIUM PRATENSE

FACULTAD DE FARMACIA, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. JUAN JOSÉ SERRANO LUQUE. FEBRERO 2017

INTRODUCCIÓN

Trifolium Pratense pertenece a la familia de las leguminosas. Presenta hojas trifoliadas y flores compuestas por 5 pétalos de color rosa-violáceo. Contiene isoflavonas, que son los compuestos responsables de su acción farmacológica debido a su similitud estructural con el estradiol.

Sus principales propiedades terapéuticas son:

- Menopausia: Las isoflavonas se unen al RE, provocando una disminución de los síntomas característicos de la menopausia.
- Enfermedad cardiovascular: Las isoflavonas inhiben tanto la agregación plaquetaria como la trombogénesis.
- Diabetes: Las isoflavonas inhiben el proceso de glicosilación no enzimática del grupo hemo.



17β-ESTRADIOL



FORMONONETINA



OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

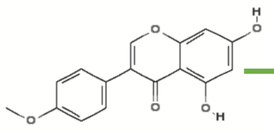
🎯 Realizar una revisión bibliográfica actualizada acerca de las propiedades antitumorales que presenta *Trifolium Pratense.*

🎯 Identificar la molécula activa frente a cada tipo de cáncer y explicar detalladamente su posible mecanismo o mecanismos de acción en dicha patología.

PubMed — MedlinePlus Trusted Health Information for You — agencia española de seguridad alimentaria y nutrición — American Heart Association®

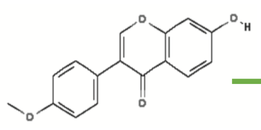
RESULTADOS

Cáncer de mama



BIOCHANINA A

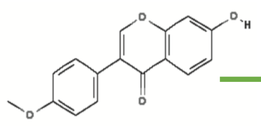
⛔ aromatasa, enzima fundamental en la síntesis de estrógenos a partir del colesterol.



FORMONONETINA

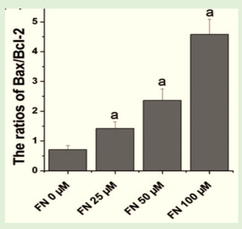
⛔ migración e invasión de las células tumorales. ↑TIMPs ➔ ↓MMPs , que son fundamentales para el paso de las células tumorales a través de la pared vascular, y por tanto, para la producción de la metástasis.

Cáncer de próstata



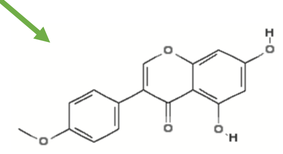
FORMONONETINA

- Activa la vía de señalización citoplasmática MAPK, provocando ↑Bax y ↓Bcl-2.



(Xing Zhang et al,. 2015)

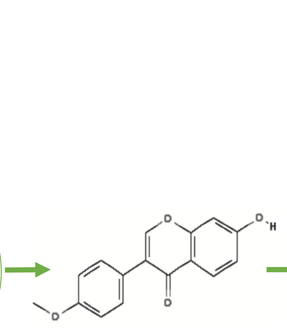
- ⛔ la vía de señalización IGF1/IGF1R-PI3K/Akt, lo que↓ ciclina G1 y ↓ ciclina D1, provocando la parada del ciclo celular.



BIOCHANINA A

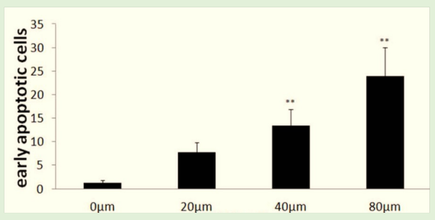
- ↑ receptores de la muerte en la superficie de las células tumorales.
- ↓ NF-κB, factor de supervivencia de las células tumorales frente a TRAIL.

Osteosarcoma



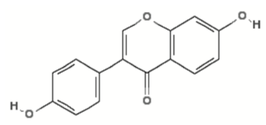
FORMONONETINA

- ⛔ proliferación de las células tumorales, al unirse a los receptores estrogénicos y provocar variaciones en las señales transduccionales y en el metabolismo celular.
- Inducción de la apoptosis: ↓miR-375, ↑Bax y ↓Bcl-2.

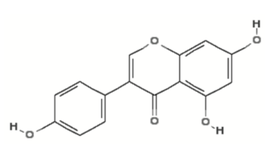


(Wei Hu, *et al.,* 2015)

Angiogénesis

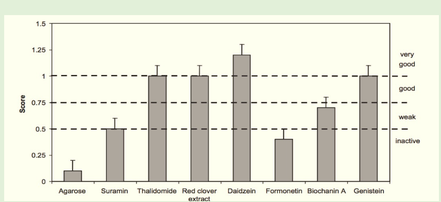


DAIDZEÍNA



GENISTEÍNA

⛔ angiogénesis: ↓ IL-8 y fibronectina, ↑ endostatina, trombospondina-1 y angiostatina.



(L. Krenn, *et al*., 2009)

DISCUSIÓN

✅ Cáncer de mama RE+ : ● Inhibición proliferación celular.
● Inducción de la apoptosis células tumorales.

✅ Cáncer de mama triple -: ● ↓ MMPs ↑ TIMPs.

✅ Cáncer de próstata: ● Inhibición proliferación de las células tumorales.
● ↑ Expresión receptores estrogénicos β (nucleares).
● ↑ E-caderina.

✅ Osteosarcoma: ● Inhibición proliferación de células tumorales.
● Inducción de la apoptosis de células tumorales.

✅ Inhibición de la angiogénesis

❌ Actividad estrogénica/antiestrogénica en función de la concentración.

❌ Incertidumbre efectos a largo plazo.

- Las **isoflavonas** de *Trifolium Pratense* son una fuente útil para el tratamiento de tumores de tipo hormonal. Además presenta otros mecanismo de acción que le confieren propiedades terapéuticas frente a tumores cuyas células no presentan receptores estrogénicos, como el cáncer de mama triple negativo.
- El principal problema es el **desconocimiento** que se tiene acerca de los efectos a largo plazo que pueda presentar un posible tratamiento, ya que a corto plazo las isoflavonas a las concentraciones estudiadas son seguras, bien toleradas y no muestran un efecto significativo sobre la densidad mamaria.

Por lo tanto, nos encontramos ante una fuente de compuestos antitumorales muy a tener en cuenta en un futuro próximo, y que pueden suponer una gran baza en la mejora del tratamiento de tumores que en la actualidad no tienen un pronóstico tan positivo como cabría esperar.

BIBLIOGRAFÍA

1. ***Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación con las consecuencias asociadas al consumo de isoflavonas***. *Revista del comité científico* número 5: 77-93.
2. **Chen J., Sun L.** (2012) *Formononetin – induced apoptosis by activation of Ras/p38 mitogen – activated protein kinase in estrogen receptor – positive human breast cancer cells*. Horm Metab Res 44: 943-948.
3. **Yun Wang, Wai Man Gho, Franky L. Chan, Shiuan Chen and Lai K. Leung**. (2008) *The red clover isoflavone biochanin A inhibits aromatase activity and expression.* British Journal of Nutrition, 99, 303-310.
4. **Krenn L. and Paper D.H**. (2009) *Inhibition of angiogenesis and inflammation by an extract of red clover*. Phytomedicine 16: 1083-1088.
5. **Wei Hu., ZengMing Xiao**. (2015) *Formononetin induces apoptosis of human osteosarcoma cell line U2OS by regulating the expression of Bcl-2, Bax and MiR-375 in vitro and in vivo*. Cell Physiol Biochemistry 37: 933-939.
6. **Chen J., Zeng J., Xin M., Huang W., Chen X.** (2011) *Formononetin induces cell cycle arrest of human breast cancer cells via IGF1/PI3K/Akt pathways in vitro and in vivo*. Horm Metab Res 43: 681-686.
7. **Xing Zhang, Lingyun Bi, Yu Ye, Jian Chen**. I2015) *Formononetin induces apoptosis in PC-3 prostate cancer cells through enhancing the Bax/Bcl-2 ratios and regulating the p38/Akt Pathway*. Nutrition and cancer, 66:4, 656-661.
8. **Haddadinezhad S., Ghazaleh N.** (2010) *Relation of fasting and postprandial and plasma glucose with hemoglobinA1c in diabetics*. Int. J. Diabetes Dev Ctries 30 (1) pp: 8-10.
9. **Kim KH., Moriarty K., Bender JR.** (2008) *Vascular cell signaling by membrane estrogen receptors*. Steroids 2008; 73: 864-869.
10. **Jin S., Zhan QY, Kang XM, Wang JX, Zhao WH.** (2010) *Daidzein induces MCF-7 breast cancer cell apoptosis via the mitochondrial pathway.* Ann Oncol ; 21:263-268.
11. **Fang J., Zhou Q., Shi XL., Jiang BH**. (2007) *Luteolin inhibits insulin-like growth factor 1 receptor signaling in prostate cancer cells*. Carcinogenesis 28: 713-723
12. **Hara T., Miyazaki H., Lee A., Tran CP., Reiter RE**. (2008) *Androgen receptor and invasion in prostate cáncer*. Cancer research 68: 1128-1135.

*** La bibliografía completa (47 artículos) está disponible en la memoria.**