

## El CSIC investiga las propiedades anticancerígenas de plantas de las brásicas, como berzas o grelos

La investigación dirigida por Elena Carrea, de la Misión Biológica de Galicia (CSIC), estudia las propiedades de las plantas de las brásicas, principalmente grelos y berzas, para prevenir y tratar algunos tipos de cáncer. Su alto contenido en glucosinolatos, compuestos únicos y exclusivos de estas hortalizas con importantes efectos antioxidantes y antiinflamatorios, ha generado en la comunidad científica el estudio de la relación entre los glucosinolatos y la disminución de la incidencia de determinados tumores en humanos.

La naturaleza es una fuente importante de agentes quimioterápicos, como lo demuestra el hecho de que más del 50% de los actuales medicamentos contra el cáncer sean de origen natural, gracias a su gran variedad de efectos terapéuticos, propiedades antioxidantes, inmunostimuladoras, antiinflamatorias, antivirales y antibacterianas.

Diversas investigaciones han demostrado que los productos secundarios presentes en los vegetales tienen acciones complementarias y superpuestas, incluida la modulación de las enzimas de desintoxicación y la estimulación del sistema inmunológico, la reducción de la inflamación, la modulación del metabolismo de los esteroides, efectos antibacterianos y antivirales y efectos antioxidantes.

Un grupo de hortalizas que ha centrado el foco de los científicos en los últimos años son las pertenecientes a la familia *Brassicaceae*

(*Cruciferae*). Comúnmente llamadas brásicas o crucíferas, las especies más conocidas son las comestibles como brócoli, repollo, berza, coliflor, nabo, colza, mostaza negra y blanca, rábano, rúcula... Estas verduras poseen altos niveles de antioxidantes, como vitamina C, vitamina A, ácido fólico, fibra soluble, y lignina; muchos minerales, como calcio, hierro, potasio; y flavonoides y carotenoides. Lo que las distingue de otras verduras es su alto contenido en glucosinolatos. La investigación comienza a finales de la década de los 80 a nivel internacional, aunque los primeros trabajos sobre crucíferas y cáncer se centraron fundamentalmente en brécol. Diferentes ensayos posteriores han demostrado la asociación entre el consumo de verduras crucíferas y la disminución del riesgo de diferentes tipos de cáncer. Pequeñas cantidades de brotes de brócoli redujeron la incidencia y el tamaño de tumores mamarios en animales e inhibieron el cáncer de mama inducido químicamente en ratas.

Uno de los primeros estudios demostró que el riesgo de cáncer aumenta entre las personas con bajo consumo de repollo, coles de Bruselas y brócoli, y disminuyó entre aquellos con un alto consumo de estas verduras, en línea con los hallazgos que demostraban la disminución del número de tumores en animales alimentados con compuestos que se encuentran en los mismos vegetales. Hoy en día se sabe que esta protección no es específica de un órgano y se ha observado en el pulmón, el esófago, el estómago, el colon, mama, vejiga, páncreas y próstata.



Foto: Santi Alvite, de la Unidad de prensa de la Universidad De Santiago de Compostela



Foto cedida por Misión Biológica de Galicia-CSIC

### **Cartea, pionera y veterana en investigación sobre brásicas**

El estudio con otros cultivos de crucíferas como las berzas o los grelos era desconocido y comienza en el grupo de investigación liderado por la Misión Biológica de Galicia (MBG), centro del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) adscrito al área de Ciencias Agrarias, a finales de 2010. La **doctora Elena Cartea** es la *directora de la MBG* y dirige toda la investigación sobre los beneficios de las crucíferas en ciertos tipos de cáncer. Doctora en Biología, científica del CSIC desde el 2000, ha publicado

## La Misión Biológica de Galicia, cien años al servicio de la investigación

La Misión Biológica de Galicia (MBG) es un centro del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) dirigido por la **doctora Elena Cartea** desde el año 2015. Se ocupa de los principales cultivos gallegos, abarcando diversos aspectos de conservación y caracterización de recursos fitogenéticos, mejora genética y resistencia a estreses del maíz, la judía, el guisante, las brásicas y de especies leñosas como la vid, los pinos y los robles. Su objetivo es la mejora de estos cultivos en términos de rendimiento, calidad y tolerancia a estreses, de una forma integradora que promueva el uso sostenible de los recursos biológicos, ambientales y del territorio.

Fue creada en abril de 1921 por la Junta de Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas, presidida por el Premio Nobel Santiago Ramón y Cajal. Tras la guerra civil española, la MBG pasó a depender del recién creado Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Desde 1927, la MBG se ubica en el "Pazo de Gandarón", en Salcedo (Pontevedra), en una finca de 12 hectáreas que alberga parcelas de explotación de cultivos, invernaderos y cámaras de crecimiento, además de las instalaciones necesarias para el trabajo de los diversos grupos de investigación.

Su financiación proviene de los presupuestos generales del Estado y de proyectos de investigación obtenidos en convocatorias competitivas autonómicas, nacionales y europeas.

Las líneas específicas de investigación de la MBG son:

- Procesos genéticos y metabólicos que intervienen en la adaptación y evolución de los cultivos.
- Mecanismos de resistencia a estreses bióticos y abióticos.
- Procesos y rutas bioquímicas que afectan a la calidad de los cultivos.
- Relaciones entre el genotipo y el fenotipo para determinadas características metabólicas, morfológicas, fisiológicas y agronómicas de interés.
- Usos alternativos o aprovechamientos múltiples que incrementen el valor añadido de los cultivos, tanto desde un punto de vista de rentabilidad económica como ambiental.
- Conservación y caracterización de la biodiversidad de los cultivos como base para desarrollar nuevas variedades que posibiliten un sistema agrario-forestal más sostenible social, económica y ambientalmente.
- Transferencia al sector productivo de los avances realizados por la MBG.

más de 100 artículos en revistas científicas y ha sido la investigadora principal en más de 30 proyectos de investigación y contratos con empresas. También es miembro de la comisión evaluadora de la Agencia Estatal de Investigación en el Ministerio de Ciencia e Innovación y de diferentes comités técnicos en la evaluación y asesoramiento a empresas y administraciones. Desde hace más de una década la MBG colabora de forma muy fructífera con el grupo SNL del Departamento de Farmacología de la Universidad de Santiago de Compostela, cuyo principal campo de investigación en los últimos años ha sido el descubrimiento precoz de nuevos medicamentos para el tratamiento tanto del cáncer como de las enfermedades del sistema nervioso central. Con este grupo dirigido por Manuel Freire-Garabal Núñez, la MBG codirige trabajos, artículos y tesis doctorales. Las investigaciones de la MBG versan sobre la resistencia a estreses de las brásicas hortícolas y la calidad nutricional con un especial énfasis en el estudio de compuestos con propiedades anticancerígenas.



Foto cedida por Misión Biológica de Galicia-CSIC

## La clave está en los glucosinolatos de estas plantas

Estos compuestos son los glucosinolatos, la clase principal de metabolitos secundarios que se encuentran en los cultivos de las crucíferas. Son conocidos por sus efectos terapéuticos antioxidantes, inmunoestimuladores, antiinflamatorios o antimicrobianos y, gracias a estudios in vitro y en animales, por sus posibles propiedades anticancerígenas. Como bien se detalla en los diversos estudios liderados por Cartea, los glucosinolatos y sus metabolitos, los isotiocianatos, son compuestos únicos y exclusivos de estas plantas que actúan frente a diferentes enfermedades a través de la protección contra la inflamación y estrés oxidativo en las células, retardando o previniendo ciertos cánceres y otras enfermedades cardiovasculares o neurodegenerativas. Por ello, no es de extrañar el gran interés que ha generado en la comunidad científica el estudio de la relación entre el contenido en glucosinolatos y la disminución de la incidencia de determinados tipos de cáncer en humanos.

nitrilos, epi-nitrilos, oxazolidinas y tiocianatos. Las actividades protectoras de los glucosinolatos, entre ellas la anticancerígena, se pueden atribuir a sus productos hidrolíticos, de los cuales los isotiocianatos son ejemplos destacados.

## Muy útiles en cáncer de próstata y mama

Cartea explica que “nuestra función en la MBG es obtener y mantener los cultivos de brásicas, realizar las extracciones de glucosinolatos, analizarlos por cromatografía y estudiar los genes implicados en la síntesis de estos compuestos y estudiar los componentes genéticos y ambientales implicados en su acumulación en diferentes órganos de la planta”. Por su parte, el grupo SNL del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de Santiago hace todos los estudios in vitro sobre líneas celulares de cáncer de próstata y de mama. Cartea señala que “este grupo es experto en evaluar los efectos antitumorales de compuestos químicos sobre diferentes modelos de cáncer y analizar los mecanismos implicados en su actividad antiproliferativa y antimetastática, tanto cuando se administran de forma aislada como en terapia combinada con la terapia oncológica”.

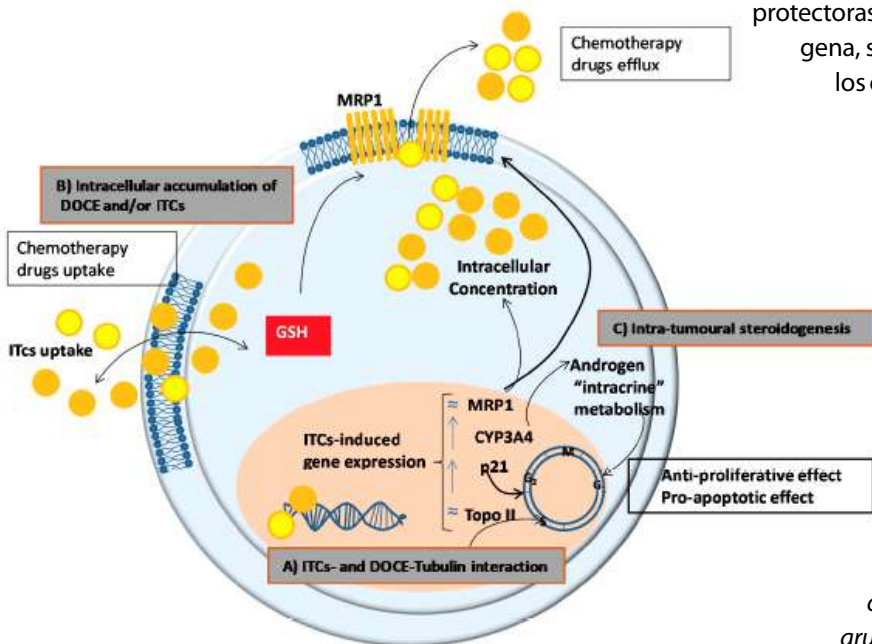
La investigación de la MBG se centra en estudiar el papel de los glucosinolatos e isotiocianatos presentes en cultivos de brásicas en líneas cancerígenas de cáncer de mama y de próstata y conocer los mecanismos moleculares implicados en los procesos anticancerígenos. Hasta ahora, los estudios se realizaron con las moléculas, con los glucosinolatos ‘puros’ sobre las líneas celulares de cáncer.

Los resultados obtenidos hasta la fecha han permitido concluir que algunos isotiocianatos presentes en los cultivos de brásicas pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de algunos cánceres de próstata y de mama.

En concreto, los isotiocianatos tienen una gran prometedora eficacia contra el cáncer en células prostáticas metastásicas clínicamente relevantes. La doctora Cartea asegura que “estos compuestos podrían ser útiles en los tres principales retos del cáncer en células de cáncer de próstata PC-3: reducir el crecimiento tumoral, incrementar la eficacia de terapias combinadas y actuar sobre vías moleculares metabólicas, de eflujo celular y del ciclo celular implicadas en la resistencia a la quimioterapia”.

Además, estas moléculas pueden servir como terapia coadyuvante de algunos fármacos antitumorales usados en la actualidad y caracterizados por su alta toxicidad y la frecuente aparición de quimiorresistencia. Estos dos problemas que aparecen frecuentemente en oncología clínica podrían ser resueltos “gracias al empleo de compuestos como los isotiocianatos, que, administrados juntamente con los anteriores, potencien su eficacia y permitan reducir sus dosis, haciéndolos más tolerables para los pacientes”.

Respecto al cáncer de mama, los efectos secundarios de los tratamientos actuales y la resistencia a la quimioterapia hacen necesario el descubrimiento de nuevos compuestos. En este sentido, los isotiocianatos de las verduras crucíferas, sin aparentes efectos



**Fuente: Glucosinolate-Degradation Products as Co-Adjuvant Therapy on Prostate Cancer in Vitro**

Las diferentes investigaciones de Cartea y su equipo han permitido establecer el mecanismo responsable de estos efectos. Los glucosinolatos son una clase de glucósidos azufrados químicamente estables, localizados en el líquido intersticial celular de las semillas, raíces y partes verdes de la planta. Estos compuestos provienen del metabolismo secundario de las plantas y se sintetizan a partir de aminoácidos, directa o previamente modificados. La concentración de glucosinolatos varía según la especie y el cultivo, el tipo de tejido, edad fisiológica, sanidad vegetal, factores ambientales, ataque de insectos e intrusión de microorganismos. Por sí mismos no presentan actividad, pero cuando la planta sufre una agresión o mediante la flora del colon durante la ingesta, se desencadena un proceso de hidrólisis por acción de la enzima mirosinasa y se transforman, dando lugar a una serie de compuestos entre los cuales destacan los isotiocianatos, indoles,

## Actualmente están evaluando la respuesta in vitro de extractos obtenidos a partir de cultivos de berzas con alto y bajo contenido en glucosinolatos



Foto cedida por Misión Biológica de Galicia-CSIC

adversos significativos, pueden constituir una herramienta útil para mejorar el futuro en el tratamiento del cáncer de mama. Cartea y su equipo ya han descrito algunos efectos beneficiosos de estos compuestos sobre el ciclo celular, apoptosis, EMT, autofagia y angiogénesis.

### Futuros retos en la investigación clínica

La actividad investigadora en la MBG no cesa. Cartea afirma que actualmente están evaluando la respuesta in vitro de extractos obtenidos a partir de cultivos de berzas con alto y bajo contenido en glucosinolatos. *“Vamos a continuar en esta línea de investigación estudiando otros tipos de cánceres— añade—. Para ello, nuestros retos serán profundizar el estudio de los efectos anticancerígenos de los extractos vegetales de diferentes cultivos de brásicas, comprobar su efecto sinérgico con fármacos antitumorales, optimizar las condiciones, cosecha y procesado de los cultivos y alimentos que permitan maximizar el contenido de estos compuestos y, por último, conocer los genes y mecanismos moleculares implicados en la apoptosis, viabilidad y proliferación de las células cancerígenas”.*

Cartea afronta con optimismo los retos que marcan la hoja de ruta de su investigación, *“conscientes de que estamos todavía en una etapa de investigación preclínica, a cuyo final se valorará la conveniencia de realizar estudios clínicos que permitan conocer la*

*utilidad de estos compuestos en el manejo del cáncer”.* En esa fase se podrían adoptar diferentes estrategias, una de las cuales sería determinar la eficacia de una dieta con nutrientes ricos en isotiocianatos en la prevención y en el tratamiento de esta enfermedad. *“Si los futuros resultados apuntasen en la dirección correcta, quizás alguna de las moléculas podría ser objeto de ensayos orientados a descubrir su potencial como fármacos antitumorales”*, añade la doctora.

### Mejora genética para incrementar el contenido de glucosinolatos

En la MBG también se ha trabajado en programas de mejora genética para maximizar el

contenido de los compuestos anticancerígenos de estas plantas. La doctora Cartea asegura que *“es posible, mediante programas de mejora genética (selección masal), modificar el contenido de glucosinolatos con el fin de obtener material enriquecido en estos compuestos, indicando que la concentración de glucosinolatos es un carácter altamente heredable y que podemos manipularlo para maximizar su contenido en las plantas”.*

El siguiente paso será comprobar la eficacia de estos materiales enriquecidos en glucosinolatos en ensayos clínicos sobre diferentes tipos de cáncer. Además, se continuarán los programas de mejora genética (selección de plantas y cruzamientos dirigidos) para seguir incrementando el contenido en glucosinolatos en cultivos como la berza gallega, el nabicol o los grelos para potenciar su consumo en la dieta y dar un ‘valor añadido’ en el mercado a estos alimentos.

También se han evaluado los métodos de cocción y procesado industrial adecuados para evitar la degradación de los glucosinolatos. Cartea advierte que *“los mejores métodos de cocinado para preservar las propiedades anticancerígenas y la calidad nutricional de estos alimentos serían una cocción rápida (un escaldado) o una cocción al vapor”.* Cualquiera de los dos es mejor que freír a la plancha o un hervido tradicional, ya que el calor degrada los glucosinolatos. Para el procesado industrial el mejor método sería por altas presiones, ya que es un tratamiento no térmico y poco agresivo, con lo cual se evita la degradación de estos compuestos. Si se comparan métodos de procesado industrial tradicional, *“en nuestros trabajos vimos que es mejor en lata que en cristal”*, concluye la investigadora. Todo ello con el objetivo final de conseguir alimentos de brásicas con un mayor contenido en glucosinolatos por sus propiedades beneficiosas en la salud. +

---

**Más del 50% de los actuales medicamentos contra el cáncer sean de origen natural**

---

Elena Ayuso