



POMEGRANATOS Y SALUD PROSTATICA: INFORME DE INVESTIGACION

Pomegranates and prostate health: A Research Report.

Mark Dreher, Ph.D.

Edited from PCRI Insights August, 2008 v 11.3

Frutas y vegetales son una de las mayores fuentes de nutrientes y fotoquímicos como son los polifenoles, antioxidantes naturales importantes que trabajan como agentes fotoquímicos preventivos. El proceso normal de metabolismo celular, el cual requiere oxígeno del aire que respiramos, lidera la producción de radicales libres inestables, moléculas altamente reactivas que carecen de un electrón. Los radicales libres buscan estabilidad robando electrones de otras moléculas estables, creando una reacción de cadena de formación de radicales libres que pueden causar daño a las células, proteínas y ácido desoxiribonucleico (ADN del cuerpo) si pasa inadvertido. La edad y/o stress ambiental puede aumentar este stress oxidativo y puede también llevar a inflamación crónica, la cual puede más adelante agravar el daño e incrementar el riesgo de cáncer. Los antioxidantes polifenoles encontrados en ciertas frutas y vegetales coloridos, pueden impulsar los sistemas antioxidantes naturales del cuerpo para defenderse en contra del daño de los radicales libres. Esta defensa antioxidante parece ser bien apropiada para la prevención de cáncer de próstata porque este cáncer se desarrolla lentamente a través del curso de las décadas (típicamente diagnosticado en hombres mayores de 50 años).

La investigación está comenzando a conectar frutas y verduras para reducir el riesgo o retraso en el inicio del cáncer de próstata. Esto puede ayudar a promover muchos años de salud prostática: solo un modesto retraso en la progresión de la enfermedad podría impactar significativamente la calidad de vida de los pacientes.²

El pomegranato o púnica granatum contiene fotoquímicos para quimioprevención y quimioterapia del cáncer de próstata. El compuesto más activo son las elagitaninas las cuales son convertidas a metabolitos fenólicos como las urolitinas y se sabe tienen poderes antioxidantes y antiinflamatorios.^{10,15}

Los efectos del pomegranato en cáncer de próstata (PCa) han sido investigados en el sistema de cultivo celular, modelos animales y en estudios clínicos fase II. Varias preparaciones de pomegranato, en la forma de aceites, jugos polifenoles fermentados, y polifenoles (una parte de un fruto alrededor de la semilla), fueron evaluados en crecimiento celular de cáncer de próstata humano, ambos in vitro e in vivo. Se observó que estos efectos eran mediados por cambios en la distribución del ciclo celular e inducción en la apoptosis. El inhibidor de la quinasa dependiente de ciclinas p21 y baja regulación del c-myc. En contraste, la proliferación celular fue inhibida predominantemente por inducción de apoptosis en células PC-3 a través de una vía mediada por la caspasa 3.

Resultados

Los resultados in vitro demostraron que el tratamiento humano altamente agresivo de cáncer de próstata de células PC3 con extracto de pomegranato (10-100 ug/ml) resulta en una inhibición dosis dependiente de crecimiento celular/viabilidad celular, e inducción de apoptosis – muerte celular programada.

También las elagitaninas disminuyeron la expresión PSA en células humanas de cáncer de próstata.*

* Albrecht M, Jiang W, Kumi-Diaka J, Lansky EP, Gommersall LM. Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. J Med Food 2004;7:274–283. [PubMed: 15383219]

La investigación clínica del pomegranato inicia en el año 2001. En un Estudio clínico fase II, Pantuck et al.²³ reclutó pacientes con Ca de próstata y PSA en aumento y les dio 8 onzas de jugo de pomegranato diariamente hasta la progresión de la enfermedad. El tiempo de duplicación del PSA se incrementó significativamente con tratamiento desde un promedio de 15 meses a nivel base a 54 meses postratamiento ($P < 0.001$).²³

La prolongación estadísticamente significativa del tiempo de duplicación del PSA sugirió un potencial del pomegranato para la prevención de cancer de prostata¹⁸. Este estudio clínico inicial soporta evidencia que sugiere que el consumo de pomegranato puede retardar la progresión PCa, la cual puede prolongar no solamente la supervivencia sino también mejorar la calidad de vida de los pacientes.²³

Hay un 12% de disminución de la proliferación celular, y un 17% de incremento de apoptosis.

Dosis efectiva

650 mg de antioxidantes medidos como GAE (ácidos gálicos equivalentes) por ocho onzas (normalmente se ofrece pomegranato en la gama de 25-60% más de este nivel). Con este estudio, el pomegranato establece 650 mg GAE polifenoles como el nivel de eficacia objetivo.²⁴

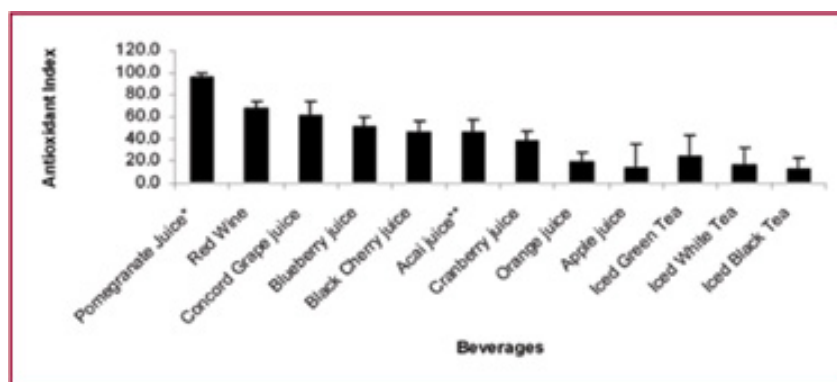


Figura 1: Índice de compuesto de potencia antioxidante de bebidas antioxidantes ricas en polifenol listas para consumir (Puntuación índice antioxidante) [(puntaje de prueba/mejor puntaje) × 100]*

Biodisponibilidad

18 voluntarios saludables consumieron pomegranato concentrado, y muestras de sangre y orina fueron obtenidas para medir los niveles de pomegranato polifenoles, y sus metabolitos apareciendo en la sangre y orina después del consumo del jugo.

Un componente, ácido elágico (EA) fue detectado en plasma de todos los sujetos con un máximo de concentración de 0.06 mmol/L ocurriendo una hora después del consumo. Metabolitos de ácido elágico, incluyendo ácido dimetilelágico glucuronide (DMEAG) e hidroxí-6H-benzopiran-6-uno derivados (urolitines), fueron también detectados en ambos, sangre y orina. DMEAG fue encontrado en la orina obtenida de sujetos 24 horas después del consumo de jugo, mientras urolitin A-glucuronide tomó más de 48 horas en aparecer en la orina de los sujetos. Estas urolitinas biológicamente activas, formadas a partir de polifenoles por bacteria intestinal, persisten en plasma y tejidos, y pueden ser la causa de algunos de los beneficios para la salud notados después del consumo de jugo de pomegranato diario.²⁶

Conclusiones

Los estudios in vitro permiten concluir que el pomegranato puede tener un potencial fuerte como molécula de quimioprevención y tener un efecto terapéutico en la enfermedad tumoral establecida.

Referencias

1. **Weil, A.** Opening remarks at the Nutrition and Health State of the Science and Clinical Applications Conference in Phoenix, AZ, April 13-16. 2008.
2. **Carroll, et al.** Report to the Nation on Prostate cancer: A Guide for Men and Their Families. Prostate Cancer Foundation. 2005
3. **World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.** *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective.* 2007
4. **21 CFR 101.76-78**
5. **NCI.** Cancer Trends Progress Report. Fruit and Vegetable Consumption. 2007
6. **Heber, D.** *What color is your diet? The 7 colors of health.* Collins. 2001
7. **Chan JM et. al.,** Role of diet in prostate cancer development and progression. *J. of Clinical Oncology.* 2005; 23(32):8152-8159.
8. **Kirsh, VA et al.,** Prospective Study of Fruit and vegetable Intake and Risk of Prostate Cancer. *JNCI.* 2007; 99(15):1200-09
9. **Langley P.** Why a pomegranate? *BMJ.* 2000; 321:1153-1154.
10. **Leppert JT and Pantuck, AJ.** Pomegranate and Prostate Cancer Chemoprevention. *Pomegranates: Ancient Roots to Modern Medicine.* Boca Raton: CRC Press, Seeram N, Schulman R, Heber D, eds; 2006:31-43.
11. **Newman, RA and Lansky, EP** Pomegranate the most medicinal Fruit. Basic Health Publications, Inc. 2007.
12. **Duke, JA.** Pomegranate, Old and New. *Alternative & Complementary Therapies.* April. 2008:57-63
13. **Malik, A and Mukhtar, H.** Prostate Cancer Prevention Through Pomegranate Fruit. *Cell Cycle.* 2006; 5(4):371-373
14. **Lansky, EP and Newman, RA.** *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J. Ethnopharmacology.* 2007; 109:177-206
15. **American Botanical Council.** *Scientific and Clinical Monograph for POM Wonderful(R) pomegranate juice,* McCutcheon, A., Udani, J, and Brown, DJ. (2008)
16. **Gil, MI et al.,** Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J. Agric. Food Chem.* 2000; 48:4581-89
17. **Seeram N, et al.** Pomegranate ellagitannin derived metabolites inhibit prostate cancer growth and localize to the mouse prostate gland. *J Agric Food Chem* 2007; 55:7732-7737.
18. **Kumar B, et al.,** Oxidative Stress Is Inherent in Prostate Cancer Cells and Is Required for Aggressive Phenotype. *Cancer Research,* 2008; 68(6):1777-1785.
19. **Seeram NP et. al.,** Comparison of Antioxidant Potency of Commonly Consumed Polyphenol-Rich Beverages in the United States, *J. Agric. Food Chem.* 2008; 1415-1422
20. **Malik, et al.,** Pomegranate Fruit Juice For Chemoprevention And Chemotherapy Of Prostate Cancer, *Proceedings of the National Academy of Science.* 2005; 102(41):14813-18.
21. **Aviram, M et. al.** Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modification to LDL, and, platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71:1062-1076
22. **Agensys.** Investigation of the effect of pomegranate juice on human prostate cancer. POM Wonderful Research files. 2001.
23. **Pantuck AJ, et al.** Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2006; 12:4018-4026.
24. **Aviram, M** Antioxidant effect of pomegranate juice consumption by healthy males: a dose response study. POM Wonderful Internal Research files. 2003.
25. **Reed, J.,** POM Wonderful Internal Report. 2008.
26. **Seeram N, et al.** Pomegranate juice ellagitannin metabolites are present in human plasma and some persist in urine for up to 48 hours. *J Nutr.* 2006; 136:2481-2485.
27. **Seeram, et al.,** Pomegranate Juice And Extracts Provide Similar Levels Of Plasma And Urinary Ellagitannin Metabolites In Human Subjects, *Journal of Medicinal Foods.* 2008; 11(2)
28. **Farkas D, et al.** Pomegranate juice does not impair clearance of oral or intravenous midazolam, a probe for cytochrome P450-3A activity: Comparison with grapefruit juice. *J Clin Pharmacol.* 2007; 47:286-294.
29. **Rosenblat M, Hayek T, Aviram M.** Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and macrophages. *Atherosclerosis.* 2006; 187:363-371.
30. **Ignarro, LJ et. al.,** Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhances biological actions of nitric oxide. *Nitric Oxide.* 2006; 15:93-102.
31. **Seeram, NP et al.,** In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J. Nutritional Biochemistry*
32. **Sartippour, et al.,** Ellagitannin-Rich Pomegranate Extract Inhibits Angiogenesis In Prostate Cancer In Vitro And In Vivo, *32 International J. of Oncology.* 2008;475-480.
33. **Pantuck AJ, et al.,** Abstract presented at the American Society of Clinical Oncology 2008 Genitourinary Cancers Symposium (Abstract 40): Long Term Follow Up Of Pomegranate Juice For Men With Prostate Cancer And Rising PSA Shows Durable Improvement in PSA Doubling Time.