

Utilización de granada en cáncer de próstata

© 2009 Gilberto E. Chéchile. Todos los derechos de propiedad intelectual sobre el presente artículo son propiedad de Gilberto E. Chéchile. Quedan expresamente prohibidas la transformación, distribución y reproducción pública de este artículo, en todo o en parte, en cualquier soporte y por cualquier medio técnico, sin autorización expresa de Gilberto E. Chéchile.



Gilberto E. Chéchile Toniolo
*Instituto de Enfermedades Prostáticas. Instituto Universitario Quirón-Dexeus.
Instituto Médico Tecnológico. Clínica Nuestra Señora del Remedio.
Hospital CIMA Sanitas.*
Barcelona. Spain
Año: 2014
www.uovirtual.net
www.institutoep.com

Introducción

Con el aumento de la expectativa de vida, los cambios en los hábitos alimentarios y el incremento de los niveles de carcinógenos en nuestro entorno, el cáncer se ha convertido en un creciente problema en todo el mundo. En los países desarrollados las cifras de pacientes afectados llegan a ser preocupante. Según un informe reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualmente se producen más de 10 millones de casos de cáncer cada año¹. La **American Cancer Society** (AMS) y la **International Union Against Cancer** (UICC) indican que en 2012 se diagnosticaron 12 millones de cánceres, con 7 millones de muertos en todo el mundo y estiman que este número se duplicará en 2030 (27 millones de casos y 17 millones de muertes²).

En occidente los cánceres mas frecuentes son los de pulmón, colon, próstata y mama. El cáncer de próstata en España es el tercer tumor en frecuencia tras el de pulmón y el colorrectal si se excluyen los tumores de piel no melanoma. Por otro lado, en España uno de cada seis varones desarrollará cáncer de próstata a lo largo de su vida. La probabilidad de desarrollar un cáncer de próstata aumenta con la edad, ya que nueve de cada diez casos aparecen en varones mayores de 65 años³.

En lo que respecta a la mortalidad, el cáncer de próstata es el tumor maligno que presenta la tercera tasa más alta de mortalidad en hombres en España, tras el cáncer de pulmón y el colorrectal. Desde 1998 la mortalidad por cáncer de próstata ha disminuido en algunas comunidades como Madrid, Cataluña, Valencia y Baleares, mientras que en las restantes Comunidades Autónomas la tendencia continua siendo ascendente. Las tasas de mortalidad por cáncer de próstata en España se encuentran entre las más bajas de Europa junto con Italia y Grecia. Actualmente, menos del 5% de los pacientes con cáncer de próstata presentan metástasis en el momento del diagnóstico, frente al 50% que las presentaban en la década de los ochenta.

En la búsqueda de nuevas formas de prevención y de tratamiento del cáncer de próstata, se ha sugerido que la disminución de la oxidación y de la inflamación puede mejorar la evolución del mismo. Cambios en los hábitos alimentarios de los pacientes pueden ayudar a mantener la salud en general y la del sistema urinario en particular. Las recomendaciones dietéticas apoyan incrementar el consumo diario de frutas y vegetales como cítricos, verduras crucíferas (brócoli, coliflor, repollo) y verduras verdes y amarillas dado que se han demostrado efectos antioxidantes en los polifenoles que se encuentran en las frutas y verduras.

La granada, fruta obtenida del árbol *Punica granatum* se utiliza desde hace muchos cientos de años para el tratamiento de muchas enfermedades y se menciona en el Antiguo Testamento de la Biblia, en la Torá Judía, en el Talmud Babilonio y es utilizada en la medicina ayurvédica. La importancia medicinal de la granada como planta medicinal se ha visto reforzada últimamente por estudios científicos que demuestran significativos efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antitumorales^{4,5}.

Constituyentes de la granada

La granada posee una amplia variedad de fito-químicos de los cuales se han aislado más de 100 compuestos. El consumo de dietas ricas en fito-químicos ha sido asociado con una disminución en el riesgo a desarrollar enfermedades inflamatorias, cardiovasculares, neurodegenerativas o ciertos tipos de tumores. Aunque la mayor fuente de los fito-químicos de la granada se encuentra en la fruta también se encuentran fito-químicos en las diferentes partes del árbol, hojas, semillas, etc. Los fito-químicos más frecuentemente detectados son los polifenoles que incluyen: **a- flavonoides** como las antocianinas y antocianidinas. **b- flavonoles** como luteolin, quercetin y kaempferol; **c- taninos hidrolizables** como los elagitaninos (ácido elágico), punicalaginas y galotaninos. Los taninos hidrolizables son los responsables del 92% de la actividad antioxidante del zumo de granada y las punicalaginas son las responsables de la mitad de esa capacidad antioxidante³. La granada presenta también **catequinas** como las que se encuentran en el té verde y **esteroides** como estradiol, estriol, estrona, testosterona y ácido ursólico. El aceite obtenido con las semillas de la granada contiene ácidos grasos conjugados siendo el más frecuente el **ácido puníco** (>60%). Existen grandes variaciones estructurales entre los polifenoles extraídos de la fruta o de otras partes de la granada o del árbol. Los elagitaninos son los polifenoles predominantes en la granada y la concentración de punicalaginas (elagitanino más frecuente) varía en concentración entre 11 y 20 gr/Kg en las membranas carpelares y corteza, a 4-565 mg/L en el jugo obtenido de los arilos⁶. Por ello, la concentración de polifenoles y como consecuencia el potencial antioxidante del zumo de granada dependerá de las partes de la fruta utilizadas para fabricarlo (solo arilos o fruta completa) (Figura 1).

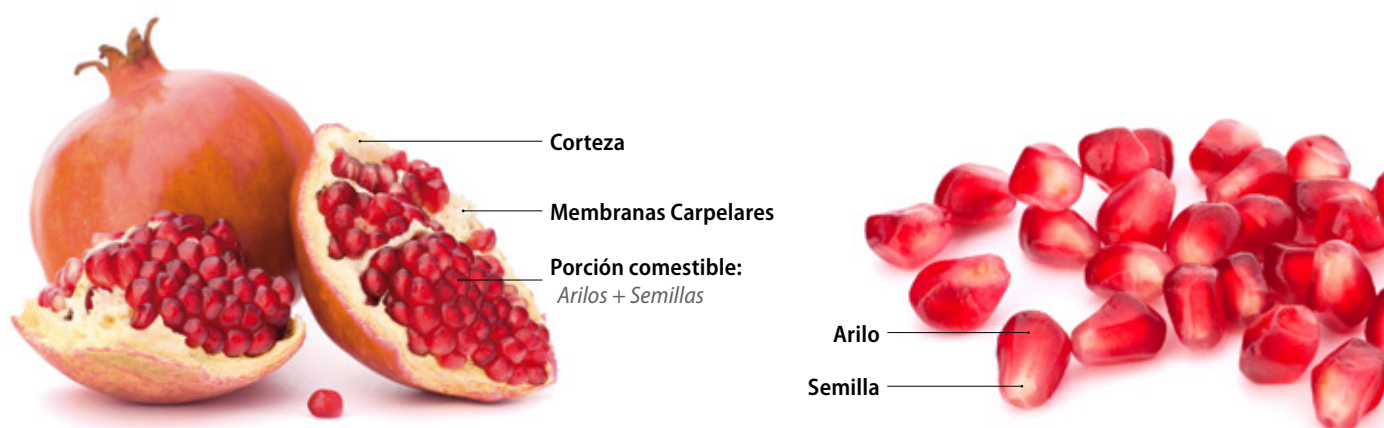


Figura 1: Componentes de la granada

Dado que la mayoría de los polifenoles de la granada se encuentran en la piel, corteza y membranas carpelares los zumos comerciales que se fabrican utilizando la fruta entera poseen un contenido mucho mayor de polifenoles que si se exprimen manualmente solo los arilos que poseen un contenido mínimo de polifenoles. La actividad antioxidante del zumo de granada atribuida al contenido de polifenoles es significativamente superior que la del té verde y del vino tinto.

Farmacocinética de la granada

En el organismo los elagitaninos son rápidamente hidrolizados convirtiéndose en ácido elágico que a las pocas horas ha sido completamente retirado de la circulación⁸. Una vez absorbido, el ácido elágico es metabolizado lo que incrementa la excreción y detoxificación al incrementar su solubilidad en agua. La microflora intestinal transforma el ácido elágico en urolitinas (A, B, C y D) que pueden detectarse en la orina hasta 3-4 días después de la ingestión del zumo de granada, lo que puede explicar los efectos beneficiosos de su administración crónica^{9,10}. González-Sarrias et al demostraron la presencia de urolitina A y trazas de urolitina B en la próstata de varones que previamente habían recibido zumo de granada o nueces durante 3 días antes de la cirugía (11). Similares resultados se observaron en el tejido colónico maligno de pacientes con cáncer de colon que habían sido tratados con extracto de granada 15 días antes de la cirugía¹². Las urolitinas A y B tienen una actividad fundamentalmente antiinflamatoria mientras que las urolitinas C y D tienen una acción sobre todo antioxidante¹³.

No se han observado diferencias en la biodisponibilidad de diferentes formas de administración de granada si los niveles de polifenoles estaban estandarizados como equivalentes de ácido gálico. Seeram et al observaron que en 16 voluntarios sanos que consumieron secuencialmente con un periodo de una semana sin tratamiento entre ellos, 240 ml de zumo de granada, 240 ml de extracto líquido de polifenoles de granada o 1.000 mg de polvo de extracto de granada, los niveles de urolitina A era similar en los 3 grupos¹⁴. Cuando ingerían el polvo de granada, el tiempo transcurrido hasta que se alcanzaban los máximos niveles en plasma eran superiores (2,58 horas) que cuando consumían zumo o extracto líquido de polifenoles (0,65 horas). Los compuestos polifenólicos actúan por múltiples vías, mientras que algunos de ellos son absorbidos y entran directamente en la circulación actuando directamente como antioxidantes, otros son digeridos por la flora microbiana del colon produciéndose otras sustancias biológicamente activas¹⁵.

Se ha demostrado que las diferentes formas de administrar la granada (zumo, concentrado o polvo de extracto de granada) poseen mayor bioactividad que los polifenoles purificados por separado (ácido elágico, ácido punícico, etc) lo que informa sobre los efectos multifactoriales y sobre la sinergia química de la acción de múltiples compuestos comparado con los ingredientes activos por separado¹⁶.

Efectos antitumorales de la granada en cáncer de próstata

Estudios iniciales han mostrado que diferentes partes de la granada (fruta, pieles, cáscara, semillas, etc.) al natural o fermentadas detienen el crecimiento de las células de cáncer de próstata sensibles o resistentes a las hormonas, mientras que no se afectan las células prostáticas normales¹⁷⁻¹⁹.

Detención del crecimiento

La inhibición del crecimiento es mayor a mayor dosis de granada y se logra por estimulación de la apoptosis (muerte celular inducida). Este efecto se consigue por descenso en la expresión de la proteína del **gen anti-apoptosis Bcl-2** y aumento de la expresión de la proteína del **gen pro-apoptosis Bax**. En experimentos con ratones atímicos implantados con células de cáncer de próstata sensibles a hormonas, se observó que en los animales a los cuales se les administraba extracto de granada como único líquido para beber se retrasaba el crecimiento de los tumores comparados con los animales que solo bebían agua^{17,18}. Además los animales que recibían extracto de granada, mostraban una reducción significativa (hasta 85%) en la producción de PSA¹⁷. También se observó que las urolitinas (metabolitos del ácido eláxico) se localizaban en la próstata y que inhibían el crecimiento tanto de las células cancerosas hormono-sensibles como de las hormono-resistentes¹⁸. Estos resultados sugieren que el consumo de granada puede retrasar el crecimiento del cáncer de próstata lo que podría prolongar la vida de los pacientes y mejorar la calidad de la misma.

Inhibición del factor nuclear $\kappa\beta$

Otros estudios han mostrado que la granada inhibe el **factor nuclear $\kappa\beta$** (NF $\kappa\beta$)²⁰⁻²². El NF- $\kappa\beta$ forma parte de una familia de factores de transcripción que se activa como respuesta a varios estímulos: citoquinas, carcinógenos, quimioterápicos, endotoxinas, estrés químico o físico, radiación, hipoxia e inflamación. El NF- $\kappa\beta$ se encuentra activado en varios tumores y se ha demostrado que regula la expresión de más de 200 genes con diferentes funciones que participan en la regulación del sistema inmune, carcinogénesis, proliferación y adhesión celular, antiapoptosis, angiogénesis, invasión y metástasis²³. La actividad del NF- $\kappa\beta$ es regulada por una proteína inhibidora que se une a él y lo retiene en el citoplasma. Cuando se activa la vía del NF- $\kappa\beta$ se degrada por fosforilación la proteína inhibidora liberando el NF- $\kappa\beta$ que pasa al núcleo donde actúa como factor de transcripción²⁴. En pacientes con cáncer de próstata se ha demostrado que la activación del NF- $\kappa\beta$ se asociaba con recidiva del tumor^{20,21}. Rettig *et al* han demostrado que tanto el zumo como el extracto de granada inhiben el NF- $\kappa\beta$ y la viabilidad celular en células de cáncer de próstata *in vitro*. En un modelo *in vivo*, observaron que la granada retrasa la aparición de hormono independencia del cáncer de próstata²². La inhibición del NF- $\kappa\beta$ es un mecanismo requerido para obtener el máximo efecto pro-apoptótico del zumo de granada.

Inhibición de la angiogénesis

En lo que respecta a la formación de nuevos vasos sanguíneos por el tumor (angiogénesis), varios estudios han demostrado que la granada inhibe el proceso^{25,26}. La hipoxia es el mecanismo más importante para la progresión de más del 70% de los tumores a través de la activación de la angiogénesis que es esencial para que un tumor crezca más de 200 micras²⁷. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede con la vascularización del tejido normal, los microvasos tumorales formados a través de la angiogénesis están muy desorganizados por lo que se produce más hipoxia con la subsecuente activación de factores de transcripción asociados con la hipoxia celular como por ejemplo el **factor inducible por hipoxia 1- α y 1- β** (HIF-1 α y HIF-1 β) que a su vez activan la expresión de diferentes genes relacionados con la angiogénesis que conducen a mayor progresión y

agresividad²⁸. La angiogénesis inducida por el tumor es regulada por factores producidos por los macrófagos, neutrófilos y por las propias células tumorales como el **factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)**. Los andrógenos, que juegan un factor muy importante en la etiología y progresión del cáncer de próstata activan la expresión de HIF-1 α y VEGF²⁵.

Detención de la invasión tumoral

Dentro de los efectos antitumorales de la granada se encuentra también la detención de la invasión tumoral^{29,30}. Para que los tumores infiltren los tejidos vecinos se requiere que las células tumorales secreten enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas, para la digestión de la matriz extracelular. Varios componentes de la granada (ácido elágico, ácido cafeico, luteolina y ácido punícico) fueron estudiados *in vitro* como inhibidores potenciales de la invasión de células de cáncer de próstata humano hormono-resistente (PC-3) a través de una membrana artificial²⁹. Aunque todas las sustancias por separado inhibieron significativamente la invasión, cuando se utilizaban de forma conjunta, el efecto fue muy superior.

Estudios preclínicos de los efectos de la granada en el cáncer de próstata

En los últimos 4 años se han multiplicado los estudios preclínicos que muestran los efectos beneficiosos de la granada en células de cáncer de próstata. En un modelo de cáncer de próstata en ratones, Adhami *et al* observaron que los animales que bebían solo agua versus agua suplementada con 0,1 o 0,2% de extracto de granada (equivalente a 250 ml y 500 ml de zumo de granada en humanos), a las 20 semanas desarrollaban tumores en 100% de los casos frente a 30 y 20% en los que bebían 0,1% y 0,2% respectivamente de extracto de granada³¹. La supervivencia media fue de 43 semanas en los ratones que bebieron agua frente a 73 y 92 semanas en los que bebieron 0,1% y 0,2% respectivamente de extracto de granada. A las 20 semanas, ninguno de los ratones que bebieron extracto de granada mostraron metástasis y solo 20% las tenían a las 34 semanas. Muchos de los ratones que recibieron extracto de granada presentaban múltiples focos de tumores bien diferenciados pero ninguno mostró focos de cáncer mal diferenciado³¹. Wang *et al.* demostraron que el zumo de granada aumenta la adhesión y reduce la migración de las células de cáncer de próstata resistentes a las hormonas por lo que tendría efecto anti-metastásico³². Además el zumo de granada redujo los niveles de citocinas pro-inflamatorias como las interleucinas 6, 12p40 y 1 β por lo que se reduce la progresión tumoral. El mismo grupo de investigadores demostró que de los polifenoles de la granada, el ácido elágico y el ácido púnicico son responsables de esos efectos antimetastásicos³³.

Vicinanza *et al* observaron que los metabolitos del zumo de granada (ácido elágico y urolitina A) inhibían el crecimiento de células de cáncer de próstata resistente a los andrógenos DU 145 y PC-3 de forma dosis y tiempo dependiente³⁴. El ácido elágico y la urolitina producen detención del ciclo celular en puntos diferentes, el primero lo detiene en la fase S mientras que el segundo lo hace en la fase G2. Cuando se utilizaron conjuntamente ambos metabolitos, bajas concentraciones de ácido elágico y de urolitina disminuían significativamente la proliferación de las células tumorales comparando con el grupo control o con cada metabolito por separado³⁴. Estos resultados confirman que la actividad biológica de la granada no resulta de la acción de compuestos aislados sino de la acción de los múltiples productos polifenólicos encontrados en el producto natural. De los dos metabolitos del zumo de granada, solo el ácido elágico produjo a máxima concentración un aumento significativo de células en apoptosis, mientras que la mayor concentración utilizada de urolitina, no producía apoptosis significativa³⁴.

En otro estudio realizado con células de cáncer de próstata hormono resistente (PC-3), el ácido elágico inhibió la migración y la invasión celular al reducir la actividad proteolítica de la colagenasa IV y de la gelatinasa sin afectar la secreción de metaloproteinasas (MMP-2 y MMP-9) por las células tumorales³⁵.

En un estudio realizado en la Universidad de Vancouver de Canadá, se investigaron los efectos del extracto de granada sobre la producción de andrógenos por células de cáncer de próstata y en un modelo de cáncer de próstata en ratones³⁶. El extracto de granada inhibió el crecimiento celular desde 20 μ g/ml. Los resultados mostraron además que el extracto de granada reducía los niveles de testosterona, dihidrotestosterona, dihidroepiandrosterona, androsterona y pregnenolona en las líneas celulares. También descendieron los niveles de esteroides en el plasma de los ratones tras 20 semanas de tratamiento con extracto de granada. Además se observó la disminución significativa de las cifras de PSA.

Evidencias clínicas de la eficacia de la granada en el cáncer de próstata

Cerca del 30% de los pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con cirugía, braquiterapia o radioterapia externa presentarán elevación de PSA como indicación de que la enfermedad ha reaparecido meses o años tras el tratamiento inicial ³⁷.

En los últimos años se han publicado una serie de estudios clínicos que ofrecen evidencias sobre la actividad biológica del extracto de granada en el cáncer de próstata³⁸. El primer estudio fase II se publicó en 2006 y mostró que el consumo de 240 ml de zumo de granada por día durante 2 años en 46 pacientes con cáncer de próstata que habían progresado tras el tratamiento inicial con cirugía (68% de los casos), radioterapia (20% de los casos), cirugía y radioterapia (7% de los casos) o crioterapia (5% de los casos). Al finalizar el estudio el tiempo de doblaje del PSA pasaba de 15 meses antes de iniciar la granada a 54 meses después del tratamiento³⁹. Esto significa que el PSA sube más lentamente lo que se traduce clínicamente en un retraso en la progresión del tumor, lo que podría llevar a un aumento en la supervivencia de los pacientes. Para ser incluidos en el estudio los pacientes debían tener un PSA entre 0,20 y 5 ng/ml, no presentar metástasis ganglionares o a otros órganos, y el grado de Gleason debía ser igual o menor de 7. Esto significa que se excluían pacientes con tumores avanzados. Dieciséis de los 46 pacientes (35%) mostraron una reducción en las cifras de PSA. En 4 casos el PSA descendió más del 50%. Paralelamente se realizó un estudio de proliferación celular *in vitro* en el que se ponía en contacto el suero de los pacientes con un cultivo de células de cáncer de próstata hormono sensibles (LNCaP). A los 9 meses de comenzado el estudio se observó una reducción de 12% en la proliferación de las células de cáncer de próstata y un incremento de la apoptosis de 17%. En el Congreso anual de 2008 de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) se presentaron los resultados de los pacientes que continuaron el tratamiento con zumo de granada, observándose que el PSADT se incrementaba a 68 meses⁴⁰. Estos resultados sugieren que el zumo de granada es efectivo para retrasar la evolución del cáncer de próstata en pacientes en los que ha fracasado al tratamiento inicial siempre que se utilice antes de que el tumor sea avanzado.

Paller *et al.* han publicado los resultados de un estudio fase II multicéntrico con pacientes con cáncer de próstata localizado que recibieron comprimidos con 1 o 3 gramos de extracto de polifenoles de granada equivalentes a los polifenoles que se encuentran en 240 ml de zumo de granada⁴¹. La duración del tratamiento fue de 18 meses y los pacientes fueron controlados con PSA cada 3 meses. Aunque se enrolaron 104 pacientes, finalmente fueron evaluados solo 92 casos. El tiempo de duplicación del PSA aumento de 11,9 meses a 18,5 meses en la serie global. En los casos que recibieron 1 gramo de extracto concentrado de granada el tiempo de duplicación del PSA pasó de 11,9 meses a 18,8 meses, mientras que en los pacientes que recibieron 3 gramos de extracto concentrado de granada el tiempo de duplicación del PSA se elevó de 12,2 meses a 17,5 meses. El PSA descendió en 6 de 45 casos (13%) con 1 gramo y en 9 de 47 casos (19%) con 3 gramos de polifenoles de granada. El tiempo de duplicación del PSA se incremento en >100% en 46% de los casos que recibieron 1 gramo de extracto de granada y en 41% de los casos que recibieron 3 gramos. La enfermedad se mantuvo estable en 78% de los casos con 1 gramo y en 82% de los casos con 3 gramos de extracto concentrado de granada. Aunque solo 36% de los pacientes completaron los 18 meses de tratamiento, 70% de los casos completaron al menos un año de tratamiento. No se observaron efectos adversos severos, 12 pacientes mostraron diarrea sobre todo en el grupo que recibió tratamiento con 3 gramos de polifenoles de granada. No se observaron cambios en la testosterona.

A diferencia del estudio de Pantuck en el que los pacientes no podían tener tumores de alto grado (Gleason mayor de 7, metástasis o ganglios invadidos ni PSA superior a 5 ng/ml), en el estudio de Paller no existía límite superior para el PSA y los pacientes podían tener invasión de ganglios linfáticos y el grado de Gleason podía ser superior a 7. Esto significa que el cáncer de próstata era más avanzado en la población de pacientes estudiados por Paller comparado con el de los pacientes estudiados por Pantuck.

Freedland *et al* realizaron un estudio fase II, aleatorizado y doble ciego con 69 pacientes que iban a ser tratados con cirugía radical por cáncer de próstata⁴². Los pacientes se dividieron en dos grupos que se trataron cada día durante un mes previo a la cirugía con una cápsula conteniendo 1 gramo de extracto concentrado de granada (equivalente a los polifenoles presentes en 240 mililitros de zumo de granada) o una cápsula con placebo. El objetivo principal del estudio fue medir los niveles de 8-hidroxi-2'-deoxiguanosine (8-OHdG) que es un marcador del daño oxidativo en el tejido prostático benigno y maligno obtenido durante la cirugía radical. El objetivo secundario fue estudiar las diferencias en los tejidos de marcadores de inflamación, desarrollo y progresión de cáncer de próstata, determinación de los niveles de urolitina A (metabolito del ácido elálgico de la granada) dentro de la próstata y del PSA en sangre. Los casos tratados con extracto de granada mostraron en el tejido prostático benigno niveles de 8-OHdG 16% menores que los tratados con placebo, mientras que en el tejido maligno los niveles de 8-OHdG fueron 23% inferiores en los casos tratados con extracto de granada. Sin embargo las diferencias no fueron significativas muy probablemente por el reducido número de casos estudiados. Por el contrario, los niveles de urolitina A fueron significativamente superiores ($p=0.022$) en los casos tratados con extracto de granada (64%) que en los tratados con placebo (36%). Además se observó que en el tejido maligno a mayores niveles de urolitina A menor daño oxidativo (menores niveles de 8OHdG). Este es el primer estudio realizado en humanos que muestra que la granada administrada por vía oral llega a la próstata y se acumula en el tejido prostático a través de su metabolito, la urolitina A. También se demuestra que la granada disminuye el daño oxidativo del tejido prostático aunque el escaso número de pacientes estudiados no permite que las diferencias observadas alcancen significación estadística.

Por el contrario, Stenner-Liewen *et al* realizaron un estudio en fase II, aleatorizado, doble ciego en el que 97 pacientes con cáncer de próstata avanzado recibieron cada día durante 4 semanas 500 ml de zumo de granada o placebo sin lograr demostrar variaciones en el PSA⁴³. En 68% de los casos el tumor era resistente al tratamiento hormonal y en 18% de los casos tratados con placebo y en 44% de los casos tratados con granada existían metástasis a distancia, mientras que había invasión de ganglios en 22% y 45% de los casos respectivamente. El PSA medio era de 90 ng/ml y el PSA mediano era de 20 ng/ml.

Thomas *et al* realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en el que analizaban el efecto de un suplemento rico en polifenoles en la progresión del PSA de 199 pacientes con cáncer de próstata localizado pero que no recibían tratamiento primario por estar la mayoría de ellos (60%) en programa de seguimiento activo (active surveillance) y el resto (40%) en un programa solo de observación (watchful waiting)⁴⁴. El PSA medio del grupo era de 6,5 ng/ml y el grado de Gleason era igual o menor de 7 en el 90% de los casos. En 136 pacientes se utilizó durante 6 meses una cápsula tres veces al día de un suplemento alimenticio compuesto por 100 mg de polvo de granada, 100 mg de polvo de brócoli, 100 mg de cúrcuma y 100 mg de extracto de té verde. En los 67 restantes pacientes se utilizaron cápsulas con placebo.

Tras 6 meses, en el grupo de pacientes tratados con cápsulas con el suplemento alimenticio el PSA medio subió de 6,5 ng/ml a 6,81 ng/ml (14,7%). En el grupo tratado con placebo, el PSA medio subió de 6,50 ng/ml a 10,98 ng/ml (78.5%). Esto significa que en el grupo tratado con el suplemento alimenticio, el PSA subió mas lentamente y esa diferencia fue estadísticamente significativa $P= 0,0008$. El número de pacientes con PSA inferior o igual fue de 46% en el grupo tratado con el suplemento alimenticio, mientras que en el grupo tratado con placebo solo el 14% de los casos mostraron un PSA menor o inferior al cabo de los 6 meses. Esta diferencia también fue estadísticamente significativa ($P= 0,000010$).

Respecto a la decisión de realizar tratamiento curativo al final del estudio, solo lo hicieron 8% de los casos tratados con suplemento alimenticio, mientras que de los pacientes tratados con placebo 28% de los casos decidieron realizar tratamiento curativo. La diferencia fue estadísticamente significativa ($p= 0,0014$). Se observaron algunos efectos adversos gastrointestinales grado I en 15,5% de los casos tratados con suplemento y el 7,5% de los casos tratados con placebo, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Se observaron efectos positivos (fundamentalmente mejoría en la función intestinal o urinaria) en 12% de los casos tratados con suplemento alimenticio y en 4.6% de los casos tratados con placebo.

Bibliografía

1. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer.
2. Khuda-Bukhsh AR, Das S, Saha SK. Molecular approaches toward targeted cancer prevention with some foods plants and their products: inflammatory and other signal pathways. *Nutr. Cancer* 2014; 66: 194-205.
3. www.aecc.com.
4. Syed DN, Afaq F, Mukhtar H. Pomegranate derived products for cancer chemoprevention. *Semin. Cancer Biol.* 2007; 17: 377-85.
5. Chéchile G. Using pomegranate, from anti-aging to treating cancer. *Approches to Age Control* 2011; 15: 7-19.
6. Guo S, Deng Q, Xiao J *et al.* Evaluation of antioxidant activity and preventing DNA damage effect of pomegranate extracts by chemiluminescence method. *J. Agr. Food Chem.* 2007; 55: 3134-40.
7. Rababah TM, Banat F, Rababah A, *et al.* Optimization of extraction conditions of total phenolics, antioxidant activities and anthocyanin of oregano, thyme, terebinth and pomegranate. *J. Food Sci.* 2010; 75: C626-32.
8. Seeram NP, Lee R, Heber D. Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*Punica granatum* L) juice. *Clin. Chim. Acta.* 2004; 348: 63-8.
9. Seeram NP, Henning SM, Zhang Y, *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: 2481-85.
10. Cerda B, Espin JC, Parra S, *et al.* The potent *in vitro* antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans. *Eur. J. Nutr.* 2004; 43: 205-20.
11. González-Sarrias A, Giménez-Bastida JA, García-Conesa MT *et al.* Occurrence of urolithins, gut microbiota ellagic acid metabolites and proliferation markers expression response in the human prostate gland upon consumption of walnuts and pomegranate juice. *Mol. Nutr. Food Res* 2010; 54: 311-22.
12. Nuñez-Sánchez MA, García-Villalba R, Monedero-Sainz T, *et al.* Targeted metabolic profiling of pomegranate polyphenols and urolithins in plasma, urine and colon tissues from colorectal cancer patients. *Mol Nutr Food Res.* 2014 Feb 16. Epub ahead of print.
13. Bialowska D, Kasimsetty SG, Khan SI, Ferreira D. Urolithins, intestinal microbial metabolites of Pomegranate ellagitannins, exhibit potent antioxidant activity in a cell-based assay. *J. Agr. Food Chem* 2009; 57: 10181-6.
14. Seeram NP, Zhang Y, McKeever R, *et al.* Pomegranate juice and extract provide similar levels of plasma and urinary ellagitannin metabolites in human subjects. *J. Med. Food* 2008; 11: 390-4.
15. Syed DN, Chamcheu JC, Adhami VM, Mukhtar H. Pomegranate extracts and cancer prevention: molecular and cellular activities. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2013; 13:1149-61.
16. Seeram NP, Adams LS, Henning SM, *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. Nutr. Biochem.* 2005; 16: 360-7
17. Malik A, Afaq F, Sarfaraz S, *et al.* Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005; 102: 14813-8.
18. Seeram N, Aronson W, Zhang Y, *et al.* Pomegranate ellagitannin-derived metabolites inhibit prostate cancer growth and localize to the mouse prostate gland. *J. Agric. Food Chem.* 2007; 55: 7732-7.
19. Koyama S, Cobb LJ, Metha HH, *et al.* Pomegranate extract induces apoptosis in human prostate cancer cells by modulation of the IGF-IGFBP axis. *Growth Horm IGF Res.* 2010; 20: 55-62.
20. Domingo-Domenech J, Mellado B, Ferrer B *et al.* Activation of nuclear factor- κ B in human prostate carcinogenesis and association to biochemical relapse. *Br. J. Cancer* 2005; 93: 1285-94.
21. Fradet V, Lessard L, Begin LT *et al.* Nuclear factor- κ B nuclear localization is predictive of biochemical recurrence in patients with positive margin prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 8460-4.
22. Rettig MB, Heber D, An J, *et al.* Pomegranate extract inhibits androgen-independent prostate cancer growth through a nuclear factor- κ B-dependent mechanism. *Mol. Cancer Ther.* 2008; 7: 2662-71.
23. Shishodia S, Adams L, Bhatt ID, Aggarwal BB. Anticancer potential of pomegranate. En "Pomegranate: ancient roots to modern medicine". Seeram NP, Schulman RN, Heber D (eds). Taylor & Francis. New York, 2006; 107-16.
24. Baldwin AS Jr. Series introduction: the transcription factor NF- κ B and human diseases. *J. Clin. Invest.* 2001; 107: 3-6.
25. Majeesh NJ, Willard MT, Frederickson CE, *et al.* Androgens stimulate hypoxia-inducible factor 1 activation via autocrine loop of tyrosine kinase receptor/phosphatidylinositol 3'-kinase/protein kinase B in prostate cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2003; 2616-25.
26. Sartippour MR, Seeram NP, Rao JY, *et al.* Ellagitannin-rich pomegranate extract inhibits angiogenesis in prostate cancer *in vitro* and *in vivo*. *Int. J. Oncol.* 2008; 32: 475-80.
27. Harris AL. Hypoxia – A key regulatory factor in tumor growth. *Nat. Rev. Cancer* 2002; 2: 38-47.
28. Shannon AM, Bouchier-Hayes DJ, Condon CM, Toomey D. Tumor hypoxia, chemotherapeutic resistance and hypoxia-related therapies. *Cancer Treat. Rev.* 2003; 29: 297-307
29. Lansky EP, Harrison G, Froom P, Jiang WG. Pomegranate (*Punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across Matrigel. *Invest. New Drugs* 2005; 23: 121-2.
30. Albrecht M, Jiang W, Kumi-Diaka J, *et al.* Pomegranate extracts potentially suppress proliferation xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. *J. Med. Food* 2004; 7: 274-83.
31. Adhami Vm, Siddiqui IA, Syed DN, *et al.* Oral infusion of pomegranate fruit extract inhibits prostate carcinogenesis in the TRAMP model. *Carcinogenesis* 2012; 33: 644-51.
32. Wang L, Alcon A, Yuan H, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of pomegranate juice-induced anti-metastatic effect on prostate cancer cells. *Integr. Biol.* 2011; 3: 742-54.
33. Wang L, Ho J, Glackin C, Martins-Green M. Specific pomegranate juice components as potential inhibitors of prostate cancer metastasis. *Transl. Oncol.* 2012; 5: 344-55.
34. Vicinanza R, Zhang Y, Henning SM, Heber D. Pomegranate juice metabolites. Ellagic acid and urolithin A, synergistically inhibit androgen-independent prostate cancer cell growth via distinct effects on cell cycle control and apoptosis. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2013; Epub 2013 Apr 24.
35. Pitchakarn P, Chewonarin T, Ogawa K, *et al.* Ellagic acid inhibits migration and invasion by prostate cancer cell lines. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 2013; 14: 2859-63.
36. Ming DS, Pham S, Deb S, *et al.* Pomegranate extracts impact the androgen biosynthesis pathways in prostate cancer models *in vitro* and *in vivo*. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2014; Feb 22. Epub ahead of print.
37. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, *et al.* Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005; 294: 433-39.
38. Kroeger N, Belldgrun AS, Pantuck AJ. Pomegranate extract in the management of men's urologic health: scientific rationales and preclinical and clinical data. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2013; Epub Mar 26
39. Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, *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.
40. Pantuck AJ, Zomorodian N, Seeram N, *et al.* Long term follow up of pomegranate juice for men with prostate cancer and rising PSA shows durable improvement in PSA doubling time. Abstract presented in annual meeting of ASCO, 2008.

41. Paller CJ, Ye X, Wozniak PJ, *et al.* A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013; Epub Jun 12.
42. Freedland SJ, Carducci M, Kroeger N, *et al.* A double-blind, randomized, neoadjuvant study of the tissue effects of POMx pills in men with prostate cancer before prostatectomy. *Cancer Prev Res.* 2013; 6: 1120-27.
43. Stenner-Liewen F, Liewen H, Cathomas R, *et al.* Daily pomegranate intake has no impact on PSA levels in patients with advanced prostate cancer- results of a Phase IIB randomized controlled trial. *J. Cancer* 2013; 4: 597-605.
44. Thomas R, Williams M, Sharma H, *et al.* A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer – the UK NCRN Pomi-T study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014; Epub Mar 11.



Productos naturales de la granada

Vitalgrana Pomegranate, S.L.

Polígono Industrial de Poniente · Calle Extremadura, 19
03158 CATRAL (Alicante) ESPAÑA

Tel.: (+34) 965 723 737 • **Fax:** (+34) 966 787 075 • **E mail:** info@vitalgrana.com

