



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

ÁCIDO FÍTICO Y SALUD



Aura González Palomo



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

ÁCIDO FÍTICO Y SALUD

TRABAJO FIN DE GRADO

Revisión Bibliográfica

Aura González Palomo

Tutores: Dr. Manuel Bueno Martínez y Dra. Inmaculada Molina

Pinilla

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

Sevilla, julio 2020

ABREVIATURAS

6-OHDA: 6-hidroxidopamina

BACE1: Beta-secretasa 1

CC: Cáncer colorrectal

CDK: Quinasas dependientes de ciclinas

CM: Cáncer de mama

COX-2: Ciclooxygenasa-2

CPT-11: Irinotecán

DM: Diabetes mellitus

DMBA: 7,12- dimetilbenzantraceno

EA: Enfermedad de Alzheimer

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EP: Enfermedad de Parkinson

ER: Receptor de estrógenos

HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

IM: Infarto de miocardio

IP4: Tetrafosfato de inositol

IP5: Pentafosfato de inositol

ISO: Isoprenalina

MAO-B: Monoamino-oxidasa-B

MAPK: Proteínas quinasas activada por mitógenos

MPDP⁺: 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridinio

MPP⁺: 1-etil-4-fenilpiridinio

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinio

NF- κ B: Factor nuclear-kappaB

Aura González Palomo

NK: Natural Killer

NO: Óxido nítrico

PA: Ácido fítico

PKC: Proteína quinasa C

PRB: Retinoblastoma fosforilado

ROS: Especies reactivas de oxígeno

TNF-alfa: Factor de necrosis tumoral alfa

TSA: Ácido sálico total

RESUMEN

El ácido fítico es una sustancia presente en alimentos de origen vegetal, constituyendo la principal forma de almacenamiento de fósforo en semillas. Además, la composición en ácido fítico varía de una planta a otra, llegando incluso a variar dentro de una misma especie, ya que la composición depende de diversos factores como por ejemplo las técnicas empleadas en el cultivo.

El ácido fítico es considerado un factor antinutricional debido a su capacidad de interferir en la absorción de los distintos nutrientes, como consecuencia de su gran afinidad por diversos cationes formando quelatos; además puede unirse a más de un catión a la vez debido a la presencia de seis grupos fosfatos, por lo que generalmente lo encontramos en forma de sal mixta. Por lo tanto, afecta a la absorción de nutrientes en el intestino humano y a su biodisponibilidad, pudiendo producirse un déficit de esos nutrientes. El ácido fítico es hidrolizado por la enzima fitasa digestiva, esta enzima mejora la biodisponibilidad de los minerales. Sin embargo, la mayoría de los seres humanos carecen de dicha enzima, por lo que no pueden realizar la hidrólisis de los ésteres fosfato.

Recientemente se ha visto que el ácido fítico presenta propiedades medicinales, demostrando efectos preventivos y terapéuticos, como consecuencia de su actividad antioxidante. El ácido fítico es uno de los antioxidantes naturales más fuertes presentes en la naturaleza, impidiendo entre otras cosas la producción de especies reactivas de oxígeno, disminuyendo de forma drástica el daño producido por la acumulación de dichas especies en las diversas células y tejidos. Por lo que, debido a ello, presenta importancia medicinal y produce diversos beneficios frente a distintas enfermedades.

Palabras clave: ácido fítico, salud, antinutriente, antioxidante y propiedades medicinales.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
2. OBJETIVOS.....	13
3. METODOLOGÍA.....	14
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
4.1. Efectos del ácido fítico en elementos minerales esenciales	16
4.1.1. Calcio	16
4.1.2. Magnesio.....	16
4.1.3. Hierro	17
4.2. Efectos terapéuticos del ácido fítico	18
4.3. Papel del ácido fítico en diversas enfermedades	21
4.3.1. Enfermedad de Alzheimer.....	21
4.3.2. Enfermedad de Parkinson	23
4.3.3. Diabetes mellitus.....	24
4.3.4. Hiperlipidemia	26
4.3.5. Cáncer	27
4.3.5.1. Cáncer colorrectal.....	31
4.3.5.2. Cáncer de mama.....	33
5. CONCLUSIONES.....	35
6. BIBLIOGRAFÍA.....	36

1. INTRODUCCIÓN

La principal razón por la que comemos es saciar el hambre; una comida es considerada buena y nutritiva cuando favorece el mantenimiento de la salud, previene enfermedades y proporciona la cantidad adecuada de nutrientes. Los nutrientes son esenciales para que los seres vivos realicen las actividades celulares y, en general, sus funciones, fisiológicas. Sin embargo, los antinutrientes son moléculas sintéticas o naturales que afecta a la absorción de nutrientes y a su biodisponibilidad (Abdulwaliyu et al., 2019).

El ácido fítico (PA) es una sustancia de origen vegetal que podemos encontrar en plantas comestibles como legumbres, granos y nueces. Es considerado la principal forma de almacenamiento de fósforo en las semillas, y generalmente lo encontramos en forma de sal: polifosfato de inositol (Abdulwaliyu et al., 2019). Se trata de un antioxidante natural que representa entre un 1 a un 5% del peso, y entre el 60 al 90% del fósforo total, en las semillas. Además, el ácido fítico es un antinutriente debido a su capacidad de interferir en la absorción intestinal y en la biodisponibilidad de diversos minerales (Silva y Bracarense, 2016).

La cantidad de ácido fítico es diferente en cada tipo de planta así como dentro de una misma especie (Tabla 1), dependiendo de factores como: las técnicas de recolección y procesamiento, condiciones de cultivo, la antigüedad de los granos etc. (Abdulwaliyu et al., 2019).

Tabla 1. Proporción de ácido fítico (g/100g) en distintas plantas (Abdulwaliyu et al., 2019)

Plant name		Composition (g/100 g)
Lupine	<i>Lupinus polyphyllus</i>	1.38 g/100 g
Bambara groundnut	<i>Vigna subterranean</i>	0.294 g/100 g, 1.1 g/100 g
Pigeon pea	<i>Cajanus cajan</i>	0.220 g/100 g
Cowpea	<i>Vigna unguiculata</i>	0.42 g/100 g
Lentils	<i>Lens culinaris</i>	0.86 g/100 g
Cherry tomato	<i>Lycopersicon esculentum</i>	0.11282 g/100 g
Citrus fruits juice	<i>Citrus maxima</i>	0.086 g/100 g
African yambean	<i>Sphenostylis stenocarpa</i>	0.429 g/100 g
Pumpkin leaf	<i>Telfaria occidentalis</i>	0.02835–0.02843 g/100 g
Potatoe	<i>Solanum tuberosum</i>	0.111–0.269 g/100 g
Cocoyam	<i>Colocasia esculenta</i>	0.08748 g/100 g
Sickle pod green leaf	<i>Cassia obtusifolia</i>	0.64913 g/100 g
Maize (8 varieties)	<i>Zea mays</i>	0.635–0.947 g/100 g
Bitter leaf	<i>Vernonia anydalira</i>	0.00000811 g/g
Pearl millet	<i>Pennisetum glaucum</i>	0.050 g/100 g
Pearl millet flour (13 varieties)	<i>Pennisetum glaucum</i>	0.577–0.620 g/100 g
Wheat	<i>Triticum aestivum</i>	0.440 g/100 g
Oats	<i>Avena sativa</i>	1.01 g/100 g
Brown rice (5 varieties)	<i>Oryza sativa</i>	1.24–1.71 g/100 g
Rice (10 varieties)	<i>Oryza sativa</i>	0.00405–0.00665 g/g
Ginger (white and yellow)	<i>Zingiber officinale</i>	0.02018 g/100 g, 0.02888 g/100 g
Cassava flour (2 varieties)	<i>Manihot esculenta</i>	0.3395 g/100 g, 0.45130 g/100 g
Yam tubers (7 cultivars)	<i>Dioscorea alata</i>	0.0586–0.198 g/100 g
White guinea yam	<i>Dioscorea rotundata</i>	0.00785 g/100 g

La estructura del ácido fítico (hexafosfato de inositol) está compuesta por seis grupos fosfato unido a un anillo de inositol, myo-inositol para ser más exactos (Figura 1). Los grupos fosfatos en las posiciones 1, 2 y 3 (axial-ecuatorial-axial, conformación A, Figura 1) es exclusivo del ácido fítico, y responsable de las interacciones específicas con el hierro, lo que impide por ejemplo la formación de radicales hidroxilo en la reacción conocida como *Reacción de Fenton*. El ácido fítico presenta una gran afinidad por los cationes, que va en el siguiente orden de estabilidad decreciente: Cobre (Cu^{2+}) > Zinc (Zn^{2+}) > Niquel (Ni^{2+}) > Cobalto (Co^{2+}) > Manganeseo (Mn^{2+}) > Hierro (Fe^{3+}) > Calcio (Ca^{2+}). La quelación de los metales va a depender de varios factores, incluyendo la proporción de fitato, del pH y del metal (Silva y Bracarense, 2016).

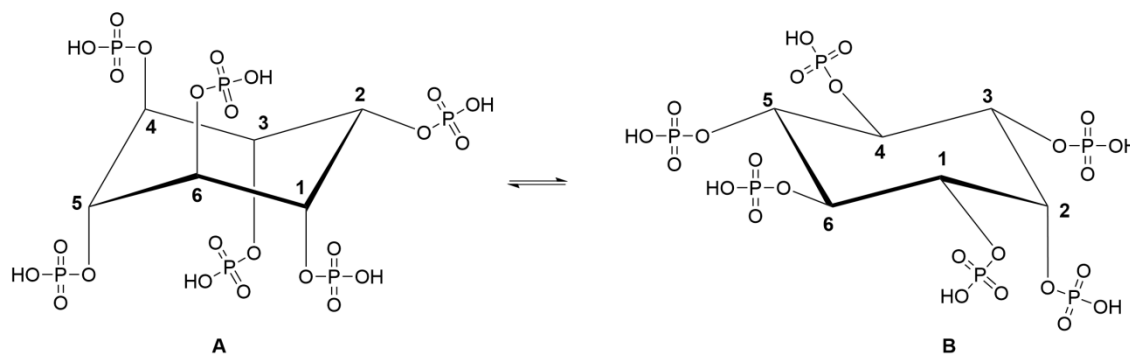


Figura 1. Estructura molecular del ácido fítico

A pH fisiológico las funciones fosfato del ácido fítico se ionizan parcialmente, presentando cargas negativas y por lo tanto se unen fuertemente a cationes, formando quelatos. Además, tiene la capacidad de poder unirse a dos o más iones metálicos a la vez debido a la presencia de los seis grupos fosfato, por lo que normalmente existen como sales mixtas (Figura 2). Estas sales reciben el nombre de fitato o fitina. Se tratan de sales muy insolubles que impiden la absorción de los nutrientes en el intestino humano, lo que puede dar lugar a deficiencia de esos nutrientes. Dicha deficiencia vendrá determinada por la relación molar entre los iones metálicos y el ácido fítico (Ecuación 1), pudiendo utilizarse esta relación para estimar la biodisponibilidad del mineral (Abdulwaliyu et al., 2019; Perera et al., 2018).

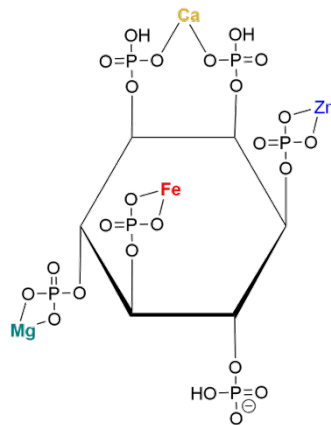


Figura 2. Estructura del ácido fítico unido a varios metales

$$PA/M_{in} \text{ relación molar} = \frac{PA/MwPA}{M_{in}/PatM_{in}}$$

Ecuación 1.

PA: Contenido de ácido fítico en la muestra;

MwPA: Peso molecular del PA;

M_{in}: Contenido del mineral en la muestra;

PatMin: Peso atómico del metal.

Una vez calculado se compara con los niveles críticos (Tabla 2). Cuando los niveles se encuentran por debajo de los niveles críticos no se produce ningún efecto en la absorción ni en la biodisponibilidad del mineral, sin embargo si los niveles son superiores a los niveles críticos puede dar lugar a un déficit de minerales.

Tabla 2. Relación molar ácido fítico y mineral (Abdulwaliyu et al., 2019)

Relación molar	Nivel crítico
[PA]/[Ca]	0.2
[PA]/[Fe]	0.4
[PA]/[Zn]	10.0
[Ca][PA]/[Zn]	0.5

Por ejemplo, si la relación molar [PA]/[Fe] fuese 0.6 al encontrarse por encima del nivel crítico la biodisponibilidad de Fe se vería afectada; por el contrario, si fuese 0.2, al estar por debajo del nivel crítico no se vería afectada (Abdulwaliyu et al., 2019).

El déficit de micronutrientes es un problema de salud global, y es debido a la ingesta inadecuada de vitaminas esenciales y de minerales en la dieta. Una de cada tres personas en todo el mundo se ve afectada por este problema siendo los más graves los déficits de Hierro y Zinc. Además, está más extendido en países en vías de desarrollo que en países desarrollados, ya que los países en vía de desarrollo consumen dietas basadas en alimentos de origen vegetal. Por otro lado, el efecto negativo del ácido fítico es significativamente mayor en lactantes, embarazadas y niños pequeños, que deben consumir una dieta baja en ácido fítico, facilitando así la absorción de minerales (Perera et al., 2018). Por ejemplo, el hierro es un elemento esencial en la mioglobina, hemoglobina y los citocromos y es muy importante para el desarrollo de las funciones metabólicas y el desarrollo cognitivo; por lo tanto, un déficit de hierro, es un problema nutricional muy grave y frecuente (OMS 2015), siendo responsable aproximadamente de 0,8 millones de muertes anuales (OMS 2002). Esto se debe, entre otras razones, a que el ácido fítico se une al hierro en el grano, impidiendo así su absorción (Iwai et al., 2012).

Por otro lado, el zinc es el cofactor de más de 300 enzimas siendo muy importante tanto en la fisiología de los animales como de las plantas. El zinc es fundamental para la función del sistema inmune y para el crecimiento de los tejidos humanos; por lo que el déficit de zinc causa retraso en el crecimiento, disfunción inmune, aumento de mortalidad y efectos adversos sobre el desarrollo del sistema neurológico. El ácido fítico desempeña un papel clave para la absorción de Zn; además reacciona con algunas proteínas alterando su proteólisis debido a la modificación de la estructura de la proteína (Perera et al., 2018).

El fósforo y el inositol del ácido fítico no son biodisponibles en aquellos seres vivos que carecen de la enzima fitasa digestiva. Esta enzima es la encargada de hidrolizar los grupos fosfatos en la molécula de ácido fítico (Figura 3) (Perera et al., 2018).

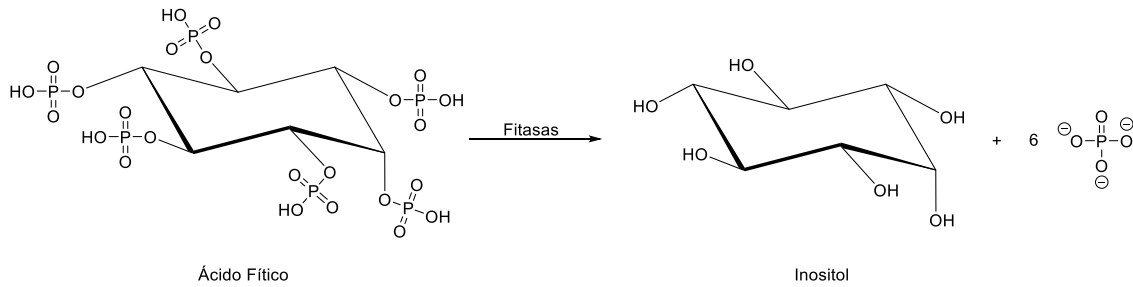


Figura 3. Hidrólisis del ácido fítico

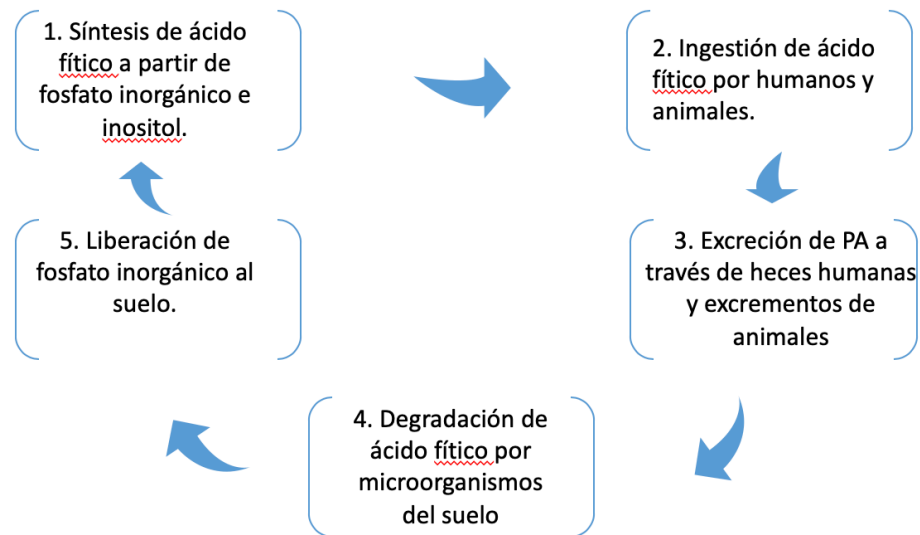


Figura 4. Representación esquemática del ciclo del ácido fítico (Modificada de Abdulwaliyu et al. 2019)

Aunque el ácido fítico ha sido considerado un componente antinutricional, debido a su capacidad de quelar iones metálicos; la modificación del contenido de ácido fítico puede alterar o limitar su importancia medicinal, ya que la presencia de ácido fítico en alimentos tiene un papel múltiple en el mantenimiento y promoción de la integridad de la salud (Figura 5). A lo largo de esta revisión veremos varios estudios que han demostrado los efectos preventivos y terapéuticos del ácido fítico en diferentes enfermedades (Perera et al., 2018; Silva y Bracarense, 2016).

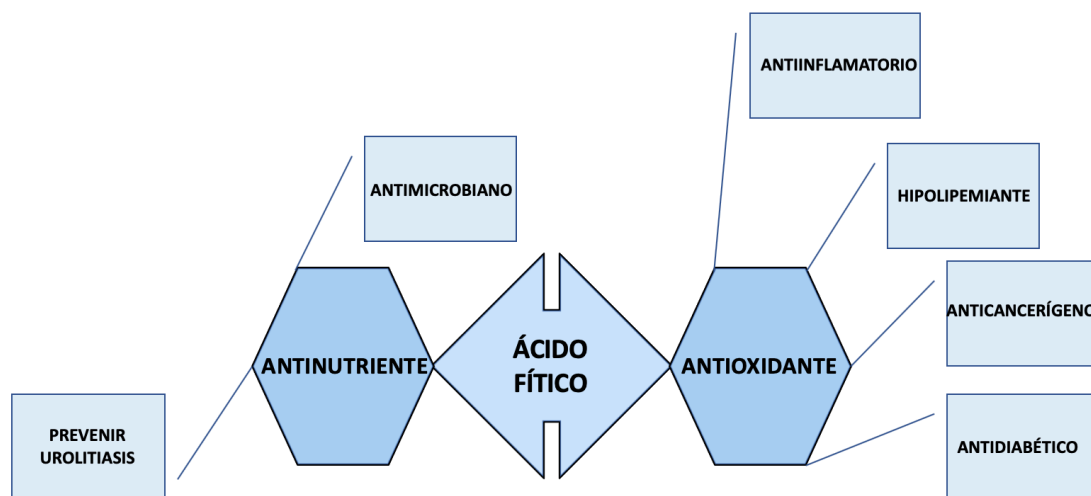


Figura 5. Algunas propiedades medicinales del ácido fítico (Modificada de Abdulwaliyu et al., 2019)

2. OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo fin de grado es describir el papel que el ácido fólico desempeña en la prevención y tratamiento de distintas enfermedades.

Para alcanzar dicho objetivo vamos a:

- Describir los efectos del ácido fólico en los elementos minerales esenciales.
- Describir los efectos terapéuticos del ácido fólico.
- Estudiar el papel que desempeña el ácido fólico en diversas enfermedades.

3. METODOLOGÍA

La metodología que se ha seguido en este trabajo fin de grado de tipo bibliográfico se ha basado en la búsqueda de artículos científicos tanto en inglés como en castellano, empleando para su búsqueda los recursos proporcionados por la biblioteca de la Universidad de Sevilla, a través de bases de datos como Scimedirect, Score, Pubmed, Mendline y Web of Science.

En la búsqueda de artículos y trabajos de revisión se han utilizado como palabras clave: “phytic acid” y “phytic acid and healthy”.

Los criterios de selección que se aplicaron a la información obtenida en las bases de datos citadas anteriormente fueron:

- Artículos cuyo tema principal sea el ácido fítico.
- Estudios que tengan relevancia en la actualidad y estén relacionados con el tema desarrollado en este TFG.

Los criterios de exclusión empleados han sido:

- Estudios que todavía no han finalizado.
- Estudios anticuados, con poca relevancia en la actualidad.

La búsqueda realizada en la Web of Science utilizando el término “phytic acid” mostró 6.222 resultados, mientras que la realizada en Scopus ofreció un número mayor de artículos, en concreto 7.618. Limitando la búsqueda a los últimos diez años, se obtienen los valores 3.302 resultados en Scopus y 3.263 resultados en Web of Science. Se ha realizado un análisis de la cronología en los últimos 10 años de las publicaciones sobre ácido fítico (Figuras 6 y 7). Se puede apreciar que el número de publicaciones es creciente a lo largo del periodo estudiado, alcanzándose el máximo en el año 2019 en ambas bases de datos con 426 en Scopus y 429 en Web of Science de publicaciones totales, respectivamente.

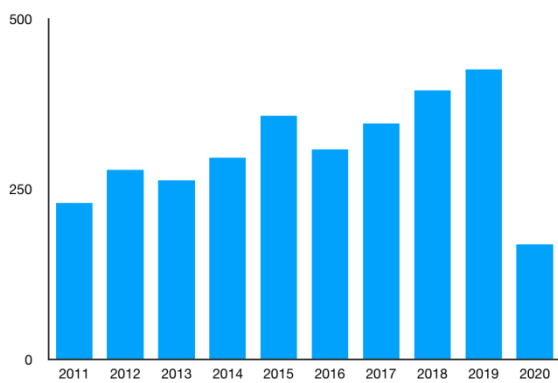


Figura 6. Número de publicaciones por año (Scopus).

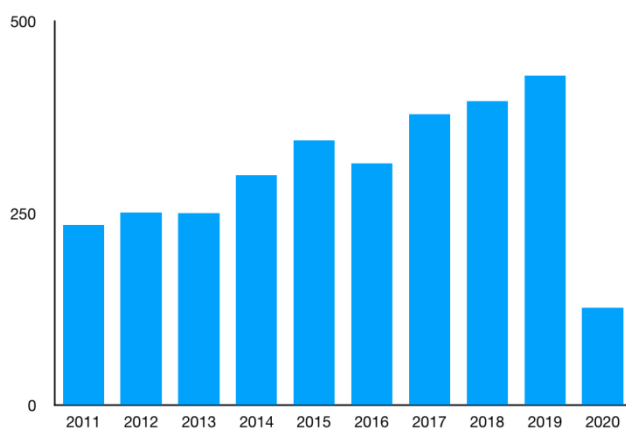


Figura 7. Número de publicaciones por año (Web of Science).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como hemos comentado anteriormente vamos a ver la repercusión que tiene el ácido fítico en diversas enfermedades, para ello primero vamos a ver los efectos que tiene sobre distintos elementos minerales esenciales, los efectos terapéuticos que tiene y su papel como antioxidante.

4.1. Efectos del ácido fítico en elementos minerales esenciales

4.1.1. Calcio

El calcio es uno de los nutrientes esenciales afectado por el ácido fítico. La capacidad del ácido fítico para unirse a este nutriente va a depender tanto del pH como de la cantidad de ácido fítico y de calcio. Los alimentos con bajo contenido de ácido fítico van a tener poca o ninguna influencia sobre el calcio, sobre todo en aquellos alimentos que tengan un elevado contenido en calcio. Desde el punto de vista nutricional, la influencia del ácido fítico sobre el calcio es negativa; sin embargo, tiene algunos beneficios para la salud (Abdulwaliyu et al., 2019).

El ácido fítico evita la formación de cálculos biliares, y por tanto que se produzca la enfermedad conocida como urolitiasis. Esto es debido a que el ácido fítico presenta mayor afinidad por el calcio que el oxalato, por lo que el ácido fítico impide la cristalización de oxalato de calcio que contribuye a la formación de los cálculos biliares (D'Alessandro et al., 2019). Israr y sus colaboradores realizaron un estudio en que afirmaron que con una proporción de ácido fítico superior a la de calcio era suficiente para prevenir la formación del complejo oxalato/calcio, y posterior urolitiasis (Israr et al., 2013).

4.1.2. Magnesio

El magnesio es un elemento de gran importancia biológica, ya que este actúa como cofactor de más de trescientos procesos metabólicos, especialmente en aquellos procesos en los que están implicadas macromoléculas, como por ejemplo el metabolismo de proteínas y lípidos. El efecto negativo del ácido fítico sobre el magnesio y por tanto sobre las funciones metabólicas en el que este metal participa depende de

la cantidad en la que se encuentre este elemento metálico. Hay estudios que sugieren que la presencia de ácido fítico afecta a un contenido marginal de magnesio en la dieta. Por lo tanto, el ácido fítico presenta rasgos antinutricionales si los nutrientes en la dieta no están en cantidades adecuadas (Abdulwaliyu et al., 2019; Pallauf et al., 1998).

4.1.3. Hierro

La acción negativa del ácido fítico sobre el hierro presenta características similares a las de la desferrioxamina. La desferrioxamina se emplea a menudo para eliminar hierro cuando hay un exceso. La modificación de la biodisponibilidad de hierro debido al ácido fítico puede contribuir a la aparición de anemia. Las causas de la anemia son multifactoriales, pero el principal contribuyente es la deficiencia de hierro, esto es debido a que el hierro es un elemento esencial en la hemoglobina. La hemoglobina colabora con los glóbulos rojos en el transporte de oxígeno a todo el cuerpo desde los pulmones; por lo tanto, la anemia produce que la sangre no sea rica en oxígeno produciendo cansancio, un síntoma muy característico de esta. El hierro de origen vegetal no se absorbe bien, por lo que en presencia de antinutrientes su absorción se complica más todavía. Sin embargo, gracias a la biofortificación de base vegetal, que consiste en el uso de diferentes técnicas como la fertilización para contrarrestar la deficiencia de micronutrientes en los cultivos, y la ingesta de alimentos ricos en vitamina C aumentan la biodisponibilidad de hierro no hemo, es decir de hierro de origen vegetal (Abdulwaliyu et al., 2019).

Por otro lado, la quelación de hierro por el ácido fítico presenta beneficios, sobretodo en un estado de estrés oxidativo. A pH fisiológico, se forman complejos de ácido fítico y hierro, y esto contrarresta la peroxidación lipídica inducida por hierro; la peroxidación lipídica consiste en la degradación oxidativa de lípidos. Según el estudio realizado por Grases y sus colaboradores la ingesta de alimentos con un 1% de ácido fítico agota el hierro cerebral de las ratas albinas, este agotamiento se vio que protegía y mantenía la integridad del cerebro (Grases et al., 2001; Minihane y Rimbach, 2002).

4.2. Efectos terapéuticos del ácido fítico

El carácter antinutricional que presenta el ácido fítico es una característica “única” ya que es también responsable de la mayoría de sus valores medicinales. El ácido fítico se sigue viendo en la actualidad como una amenaza para la biodisponibilidad de los nutrientes. Sin embargo, se ha visto que la disminución del ácido fítico en los alimentos mediante técnicas simples, convenientes y económicas, como el remojo, la germinación, el malteado y la fermentación, mejoran la biodisponibilidad de los nutrientes. La mayoría de los alimentos que contienen ácido fítico no se consumen de forma cruda, sino que son sometidos a procesos de remojo o cocinado antes de consumirlos; por lo tanto, el contenido de ácido fítico que se consume no se corresponde con el contenido de ácido fítico en los alimentos no procesados (Abdulwaliyu et al., 2019)

Karkle y Beleia estudiaron el efecto que producía el remojo y cocción en alimentos que contenían ácido fítico; este estudio reveló que el remojo disminuye la cantidad de ácido fítico, por lo que es especialmente necesario en personas con ingesta insuficiente de minerales. Por otro lado, se reveló que la cocción no produce una mayor reducción en la cantidad de ácido fítico (Karkle y Beleia, 2010).

La presencia de la enzima fitasa juega un papel fundamental, ya que cataliza la hidrólisis de ácido fítico, mejorando por tanto la biodisponibilidad de los minerales, esta enzima se encuentra presente en los rumiantes. En el caso de los humanos, y en concreto en vegetarianos y veganos, a veces, se encuentran microorganismos en el intestino que producen esta enzima, consecuentemente es difícil que el ácido fítico adopte un papel antinutricional en estas personas. Por lo tanto, podemos decir que la composición de las dietas puede determinar el destino metabólico del ácido fítico (Markiewicz et al., 2013).

Los antioxidantes son moléculas naturales o sintéticas que impiden la oxidación y consecuentemente evitan el daño a la estructura de la membrana. Este daño está causado principalmente por la bioacumulación de radicales libres que tienden a participar en una serie de reacciones en cadena, que podría conducir a la degradación

de la membrana (Fadaka et al., 2019).

El ácido fítico es uno de los antioxidantes más fuertes presentes en la naturaleza. Al quelar los cationes polivalentes, el ácido fítico suprime la *Reacción de Fenton* y la consiguiente liberación de radicales hidroxilos. Se ha demostrado que, en tejidos biológicos, el ácido fítico inhibe la xantina oxidasa y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), inhibiendo drásticamente el daño basado en radicales libre que ocurra en células y tejidos después de inflamación, hipoxia o exposición a lesiones por radiación. El ácido fítico elimina los radicales superóxidos tanto *in vivo* como *in vitro*, evitando así la formación de complejos de ADP-hierro-oxígeno que desencadenan la peroxidación lipídica. Como los aumentos tanto en ROS como en la peroxidación lipídica se han asociado con el desarrollo del cáncer, se ha planteado la hipótesis de que algunos efectos quimiopreventivos contra el cáncer que muestra el ácido fítico podrían, por lo tanto, atribuirse a su capacidad antioxidante. Sin embargo, como se registra para otros compuestos naturales, la propiedad antioxidante depende estrictamente del contexto, ya que, bajo condiciones específicas, el ácido fítico puede aumentar la producción de radicales libres (Bizzarri et al., 2016).

El metotrexato, un medicamento muy eficaz y ampliamente utilizado en el tratamiento de tumores malignos, tiene un uso limitado ya que se ha visto que produce lesión hepática. El ácido fítico también muestra actividad protectora frente a estas lesiones hepáticas al disminuir el estrés oxidativo (Abdulwaliyu et al., 2019). Por otro lado, el ácido fítico modula las funciones del sistema inmune regulando la acción de los neutrófilos, aumentando la actividad de las células natural killer (NK), y disminuyendo la expresión de interleucinas proinflamatorias y citocinas. Además, el ácido fítico modula la apoptosis para proteger las células y prevenir el desarrollo de enfermedades (Silva & Bracarense, 2016). En las Tablas 3 y 4 se recogen diversos estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, en los cuales se estudia el efecto del ácido fítico (PA) en diversas enfermedades.

Tabla 3. Acción antineoplásica del ácido fítico (Silva y Bracarense, 2016)

Neoplasia	Model	Effect of IP6
Adenocarcinoma (pancreatic)	<i>In vitro</i> : MIAPaCa and Panc-1 cells	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of tumoral growth • Induction of apoptosis • Inhibition of vascular endotelial growth factor (VEGF)
Adenocarcinoma (prostate)	<i>In vitro</i> : PC-3, DUI 45 and LNCaP cells	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of tumoral growth • Induction of cell differentiation • Increased apoptosis • Decreased cell proliferation
	<i>In vivo</i> : mouse (drink-water)	<ul style="list-style-type: none"> • Decreased cell proliferation • Inhibition of VEGF
Cervical cancer	<i>In vitro</i> : HeLa cells	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of tumoral growth • Induction of apoptosis
Carcinoma (colon)	<i>In vitro</i> : HT-29 cells	<ul style="list-style-type: none"> • Decreased cell proliferation • Induction of apoptosis • Induction of cell differentiation
	<i>In vivo</i> : mouse, rat (diet/drink-water)	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of cell proliferation • Inhibition of aberrant crypts formation • Inhibition of tumoral development • Increased natural killer activity
Carcinoma (hepatocellular)	<i>In vitro</i> : Hep G2 cells	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of tumoral growth
	<i>In vivo</i> : mouse, rat (diet/drink-water)	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of tumoral development • Induction of tumoral regression • Inhibition of tumoral growth
Carcinoma (mammary)	<i>In vitro</i> : MCF-7 and MDA-MB 231 cells	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of tumoral development • Inhibition of adhesion, migration and tumoral invasion
	<i>In vivo</i> : mouse, rat (diet/drink-water)	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of tumoral incidence, size and multiplicity • Inhibition of tumoral development
Carcinoma (skin)	<i>In vitro</i> : JB6 and HEL-30 cells	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of tumoral development • Decreased cell proliferation
	<i>In vivo</i> : mouse (topical)	<ul style="list-style-type: none"> • Prevention of tumoral development
Fibrosarcoma	<i>In vivo</i> : mouse, rat (diet)	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of tumoral incidence, growth and pulmonar metastasis
Glioblastoma multiforme	<i>In vitro</i> : T98 cells	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of apoptosis
Leukemia	<i>In vitro</i> : K562 cells	<ul style="list-style-type: none"> • Decreased cell proliferation • Induction of cell differentiation • Induction of apoptosis
Melanoma	<i>In vitro</i> : HTB 68 cells	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of tumoral growth • Induction of apoptosis
Osteosarcoma	<i>In vitro</i> : U20S cells	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of apoptosis
Rabdomiosarcoma	<i>In vitro</i> : RD cells	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of tumoral growth • Induction of cell differentiation

Tabla 4. Acción del ácido fítico en distintas patologías (Silva y Bracarense, 2016)

Pathological condition	Model	Effect of IP6
Alzheimer's disease	<i>In vitro</i> : MC65 cells	Protection against cytotoxicity caused by β amyloid precursor
	<i>In vivo</i> : mouse (drink-water)	Decreased lipidic peroxidation
Cholesterol	<i>In vivo</i> : rat (diet)	Decreased serum triglyceride
Cardiovascular disease	<i>In vivo</i> : rat (diet)	Decreased arterial and cardiac calcification
Diabetes	<i>In vitro</i> : HITTT15 cells	Stimulates insulin secretion -Regulation of Ca ² channels
	<i>In vivo</i> : mouse, rat (diet)	Insulin secretion regulation -Reduction of hyperglycemia
	Clinical: human prospective diet study	Decreased kidney stone development
Gastric ulcer	<i>In vivo</i> : rat (diet)	Decreased erosion, necrosis, congestion and hemorrhage
Intestinal inflammation (colon)	<i>In vitro</i> : Caco-2 cells	Regulation of IL-8 and IL-6 expression
Parkinson's disease	<i>In vitro</i> : mesencephalic/dopaminergic cells from mice	Decreased apoptosis - Increased cell viability
Pulmonary inflammation and fibrosis	<i>In vivo</i> : rat (tracheal instillation)	Decreased inflammation -Decreased fibrosis
Intestinal inflammation (colon)	<i>In vitro</i> : Caco-2 cells	Regulation of IL-8 and IL-6 expression
Soft tissue calcification	<i>In vivo</i> : rat (diet)	Decreased soft tissue calcification
Thrombosis and Atherosclerosis	<i>In vitro</i> : human blood cells	Decreased platelet aggregation

4.3. Papel del ácido fítico en diversas enfermedades

4.3.1. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno cerebral que afecta de forma grave a la capacidad para realizar actividades cotidianas. Se trata de un tipo de demencia, la cuál es la más común entre las personas mayores. EA comienza de forma lenta, siendo una enfermedad progresiva, primero afecta las zonas del cerebro que se encargan de la memoria, el lenguaje y el pensamiento, por ello, las personas que presentan esta enfermedad pueden presentar dificultad para recordar el nombre de personas conocidas o cosas que ocurrieron de forma reciente. Estos síntomas con el paso del tiempo van empeorando, llegando incluso a dejar de reconocer a personas cercanas, presentar dificultad para leer, escribir y hablar, deambular lejos de casa o volverse agresivos. Al final, requieren cuidados totales.

El riesgo a padecer esta enfermedad aumenta con la edad, aparece generalmente a partir de los 60 años. Además es más probable en personas que tengan antecedentes familiares (MedlinePlus, 2019).

La patogénesis de esta enfermedad es debida a la sobreproducción del péptido

beta-amiloide en el cerebro formándose placas, dichas placas penetran en el citoplasma neuronal y se degradan de forma inadecuada, acumulándose en el interior de la neurona, provocando su lesión y dando lugar a la muerte celular. En la actualidad EA carece de cura efectiva, considerándose que la intervención dietética podría desempeñar un papel en su prevención (Abdulwaliyu et al., 2019; Rojas y Martínez, 2010).

Abe y Taniguchi realizaron un informe en el que plantearon la hipótesis de que la ingesta de granos de arroz, debido a la presencia entre otros componentes de ácido fítico, previene que el péptido beta-amiloide se acumule en el cerebro. Según el estudio, el péptido se elimina de la proteína precursora beta-amiloide a través de la escisión secuencial llevada a cabo por las enzimas beta-secretasa 1 (BACE1) y gamma-secretasa, ya que dichas enzimas intervienen en la formación del péptido beta-amiloide. En concreto, BACE-1 es una enzima limitante de la velocidad, y está involucrada en la producción y depósito del péptido beta-amiloide. La inhibición de estas dos enzimas, podría ser uno de los objetivos para la prevención del Alzheimer. Además este estudio también reveló que el ácido fítico, inhibe significativamente la producción del péptido beta-amiloide en las células de neuroblastoma, que es un tipo de tumor canceroso que se desarrolla a partir de tejido nervioso, sin perjudicar a las células normales, lo que sugiere que el ácido fítico pudiera utilizarse como un agente terapéutico potente y muy seguro para la prevención del Alzheimer (Abe y Taniguchi, 2014).

Por otro lado, Anekonda y colaboradores estudiaron el papel protector del ácido fítico en la patología causada por la acumulación del péptido beta-amiloide, empleando cultivos celulares (MC65) y ratones Tg2576. Dicho estudio demostró el efecto neuroprotector del ácido fítico en el modelo de cultivo celular (MC65) a concentraciones 100 mM. Además, el tratamiento con la misma concentración de ácido fítico proporcionó una protección completa frente a la citotoxicidad del péptido beta-amiloide reduciendo el nivel de peróxido de hidrógeno. Todos estos estudios hacen pensar que el ácido fítico podría ser muy útil para la prevención de EA (Anekonda et al., 2011; Narayanaswamy y Esa, 2018)

4.3.2. Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) se trata de un trastorno neurodegenerativo, en concreto produce trastorno del movimiento. Los síntomas comienzan de forma lenta, y en un principio afecta solo a uno de los dos lados del cuerpo, posteriormente afecta a los dos. Algunos de los síntomas pueden ser:

- Temblor en los brazos, manos, mandíbula, piernas y cara.
- Rigidez en el tronco, brazos y piernas.
- Movimientos lentos.
- Presentan dificultad para mantener la coordinación y el equilibrio.

Además, con el paso del tiempo estos síntomas empeoran llegando a producir en las personas que la presentan dificultad para caminar o en la realización de actividades simples. Además de estas dificultades se pueden producir otros problemas como trastornos del sueño, depresión o dificultad para tragar, hablar o masticar.

Algunos casos pueden ser genéticos, sin embargo, la mayoría de los casos no presentan antecedentes familiares. Suele comenzar alrededor de los 60 años, aunque a veces puede aparecer antes, y siendo más frecuente en hombres que en mujeres. Se trata de una enfermedad que actualmente sigue sin cura (MedlinePlus, 2020).

En la EP se produce una degradación selectiva de la neurona dopaminérgica en la sustancia negra, una porción del mesencéfalo. Esta neurona es la encargada de la producción de dopamina, un neurotransmisor fundamental para el correcto funcionamiento del cerebro. Esta enfermedad puede ser producida por diferentes causas, pero se ha visto que el exceso de hierro en el cerebro está asociado a la aparición de la enfermedad (Abdulwaliyu et al., 2019)

El 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinio (MPTP) es un agente tóxico capaz de atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica y causa, en las personas que lo consumen, síntomas de Parkinson como temblor y rigidez. Esto es debido a que el MPTP se oxida en las células glía, generalmente en los astrocitos. Este proceso se lleva a cabo por la enzima monoamino-oxidasa-B (MAO-B), que convierte el MPTP en 1-metil-4-fenil-

2,3-dihidropiridinio (MPDP⁺), que a su vez pasa a 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP⁺) debido a una oxidación espontánea. El MPP⁺ se incorpora de forma selectiva en las neuronas dopaminérgicas a través del transportador de dopamina y ejerce ahí su acción neurotóxica inhibiendo el complejo I mitocondrial (Alarcón Aguilar et al., 2010).

Se han investigado los efectos protectores del ácido fólico sobre la degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra provocada por MPTP. Estos estudios demostraron que el ácido fólico en concentraciones 30 mM protege de manera significativa contra los efectos provocados por el MPTP. Siendo necesaria una dosis más alta de ácido fólico para ofrecer una protección completa contra la apoptosis celular inducida por MPTP en condiciones de exceso de hierro (Xu et al., 2011).

Por otro lado, se han estudiado los efectos protectores del ácido fólico contra la apoptosis inducida por 6-hidroxidopamina (6-OHDA), un compuesto neurotóxico que destruye de forma selectiva las neuronas dopaminérgicas. Estos estudios fueron llevados a cabo por Xu y sus colaboradores en modelo de cultivo celular tanto en presencia de concentraciones normales de hierro como en exceso. Los resultados revelaron que el ácido fólico ofrece protección contra la apoptosis inducida por la 6-OHDA en aquellos modelos de cultivo celulares con exceso de hierro.

Actualmente no está claro si la acumulación de hierro en el cerebro es “causa o efecto” en la EP, pero lo que si está claro es que el uso de agentes quelantes de hierro, como el ácido fólico, ralentiza la progresión de la enfermedad (Xu et al., 2008).

4.3.3. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) se trata de una enfermedad crónica, en la que hay un trastorno en el metabolismo de los carbohidratos dando lugar a elevados niveles de glucosa en sangre, esto es conocido como hiperglucemia. La diabetes aparece como resultado de una secreción defectuosa de insulina, acción defectuosa de esta hormona o ambas. La insulina es producida en el páncreas y se trata de una hormona responsable del control de la glucosa en sangre, se encarga de suministrar energía a las células llevando la glucosa a estas. Podemos diferenciar dos tipos, en la diabetes tipo I el páncreas no es capaz de producir insulina mientras que en la diabetes tipo II, que es la

más común, consiste en la resistencia a la insulina, es decir el organismo produce cantidades suficientes de insulina, pero no es capaz de responder a ella. Además las mujeres embarazadas pueden desarrollar un tipo de diabetes, llamada diabetes gestacional, la mayoría de las veces esta diabetes desaparece una vez finalizado el embarazo.

Los niveles elevados de glucosa en sangre, con el tiempo, puede dar lugar a serios problemas, como dañar la vista, los nervios y los riñones. Además, puede producir derrames cerebrales, enfermedades cardíacas y la necesidad de amputar un miembro (Goldenberg & Punthakee, 2013; Lee et al., 2006; MedlinePlus, 2020).

Se ha visto que algunos alimentos, como por ejemplo el trigo, han sido utilizados por profesionales de la medicina en el tratamiento de la diabetes tipo II. Se ha visto que los alimentos que presentan un porcentaje razonable (0.72-1.05 g/ 100g) de ácido fólico, mejoran la salud de los pacientes con diabetes, como consecuencia a la disminución de los niveles de glucosa en sangre. Esto es debido a que el consumo de alimentos con un porcentaje razonable de ácido fólico ralentiza la tasa de digestión de carbohidratos, por lo que puede retrasar la aparición de hiperglucemia. Se realizó un estudio para ver el impacto del ácido fólico sobre la glicosilación de proteínas en pacientes con DM2; dicho estudio reveló que el consumo diario de ácido fólico inhibía las proteínas implicadas en la glicosilación en pacientes con DM2 (Dilworth et al., 2005; Fujita et al., 2003; Lee et al., 2004; Sanchis et al., 2018).

Además, se demostró que el ácido fólico regula la secreción de insulina, mediante la inhibición de serina/treonina proteína fosfatasa, abriendo los canales de calcio intracelulares necesarios para la liberación de insulina.

Kuppusamy y colaboradores realizaron un estudio *in vitro* a dosis dependientes de ácido fólico; dicho estudio demostró la capacidad del ácido fólico de inhibir las enzimas alfa-glucosidasa y alfa-amilasa (Kuppusamy et al., 2011). La alfa-amilasa lleva a cabo la hidrólisis del almidón mientras que la alfa-glucosidasa libera la glucosa en el intestino delgado. Por lo tanto ambas enzimas intervienen en el incremento de glucosa en sangre. Además también realizaron un estudio *in vivo*, en ratas, en el que observaron

que el ácido fítico posee actividad contra la diabetes inducida por estreptozotocina, un antibiótico que presenta toxicidad sobre las células beta del páncreas produciendo su destrucción (Amaya-Chávez et al., 2007; López-Martínez et al., 2014; Narayanaswamy & Esa, 2018; Olvera-Granados et al., 2008).

4.3.4. Hiperlipidemia

La hiperlipidemia o dislipemia es un trastorno en el que tenemos un aumento de los niveles de lípidos en sangre, en concreto niveles elevados de triglicéridos y de colesterol. Estos lípidos son necesarios para el correcto funcionamiento del organismo siempre que estén en los niveles adecuados. Sin embargo, cuando hay niveles elevados en sangre aumenta el riesgo de aterosclerosis, favoreciéndose la acumulación de estos en las paredes arteriales. Niveles de triglicéridos superiores a 11,3 mmol/L aumentan la probabilidad de pancreatitis aguda. Además, las dislipemias, presentan una elevada prevalencia aumentando el riesgo de morbilidad y muerte. Siendo, por tanto, un grave problema de salud a nivel mundial. (Miguel Soca, 2009).

El ácido fítico potencia las propiedades hipolipidémicas de la actividad lipasa intestinal no reguladora, aumentando la eliminación de colesterol a través de las heces, disminuyendo por tanto los niveles de colesterol. Los estudios realizados en ratones diabéticos demuestran que suplementos de ácido fítico del 1% y el 1'5% reducen el perfil lipídico en suero e hígado (Dilworth et al., 2005; Lee et al., 2005). Análogamente, se ha investigado la eficacia del ácido fítico en el perfil lipídico hepático y sérico empleando ratas albinas con dietas altas en sacarosa (Onomi et al., 2004). Este estudio reveló que un suplemento de ácido fítico tan bajo como un 0.02% reducía el colesterol hepático total y de triacilglicerol, mientras que los fosfolípidos hepáticos no se vieron afectados. Esto podría indicarnos que la concentración de ácido fítico para reducir el nivel de lípidos hepáticos puede ser 10 veces menor que la cantidad necesaria para reducir la absorción y la biodisponibilidad de minerales (Lee et al., 2007; Onomi et al., 2004).

Se ha estudiado el papel preventivo del ácido fítico en el infarto de miocardio (IM) inducido por isoprenalina (ISO), también empleando ratas albinas. En este estudio las ratas fueron pretratadas con ácido fítico (25 y 50 mg/kg) durante 56 días por vía oral,

antes de la administración subcutánea de ISO (85 mg/kg) en intervalos de 24 horas durante 2 días; el pretratamiento con ácido fítico disminuyó los niveles de triglicéridos, colesterol libre y ácidos grasos libres tanto en el suero como en el corazón de las ratas. Por lo tanto, su capacidad para disminuir los niveles de lípidos previene problemas de salud asociados a la dislipemia. Se ha visto que la disminución de estos niveles puede ser debido a la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa. Se trata de una enzima que interviene en la biosíntesis del colesterol, en concreto convierte HMG-CoA en mevalonato, inhibiendo por tanto la producción de colesterol. Además como hemos visto anteriormente el ácido fítico también promueve la eliminación fecal de colesterol. Por otro lado, la presencia de ácido fítico se puede sobre expresar en la enzima 7-hidroxilasa, enzima limitante de la velocidad en la síntesis de ácidos biliares, inhibiendo por tanto la síntesis de ácidos biliares. Todos estos estudios han demostrado la actividad hipolipemiente del ácido fítico (Elangovan et al., 2012; Lee et al., 2007).

4.3.5. Cáncer

Se conoce como cáncer a un conjunto de enfermedades relacionadas, ya que engloba más de 200 tipos de enfermedades. Cada una de ellas presenta unas causas, una evolución y un tratamiento específico, siendo totalmente diferentes al resto de los tipos de cáncer, por lo que son enfermedades independientes. Sin embargo, el origen de los distintos tipos de cáncer es el mismo; consiste en la multiplicación descontrolada de células cancerosas, diseminándose por el organismo.

Las células de un individuo sano se dividen de forma regular y periódica para sustituir las células envejecidas y muertas con el fin de mantener la integridad y el correcto funcionamiento del organismo. Una serie de mecanismos de control, que son los encargados de regular el proceso de división celular, mandan señales a la célula para que comience a dividirse. Además, si una célula está dañada y dicho daño no puede repararse tiene lugar la autodestrucción celular, evitando que el daño pase a células hijas. Cuando en una célula se alteran estos mecanismos de control, esta célula y sus descendientes empiezan a multiplicarse de manera incontrolada, y con el tiempo se formará un tumor. Este tumor puede ser benigno, cuando no presenta capacidad para invadir y destruir otros órganos; o maligno cuando estas células además de multiplicarse

de manera incontrolada pueden invadir órganos y tejidos de alrededor, además de desplazarse y proliferar en otras zonas del organismo (metástasis). Por lo que cuando hablamos de tumor maligno, estamos hablando de cáncer. (Asociación Española Contra el Cáncer, 2018).

El cáncer es un problema de salud muy importante a nivel mundial. Las dietas poco saludables pueden contribuir en el desarrollo de determinados tipos de cánceres, esto podría explicar que algunos cánceres son sensibles a la intervención dietética. En la actualidad sigue sin existir una cura absoluta para el cáncer (Kapral et al., 2017; Khatiwada et al., 2012; Rebecca et al., 2019). Por lo que vamos a ver las medidas preventivas que nos ofrece un agente dietético como el ácido fólico frente al cáncer. Una de las ventajas del ácido fólico frente a los medicamentos anticancerosos es que el ácido fólico actúa exclusivamente sobre las células cancerosas mientras que los medicamentos anticancerosos actúan frente a todas. De-Lima y sus colaboradores realizaron un estudio de los efectos citotóxicos de los complejos de ácido fólico y níquel en pacientes con leucemia aguda sobre células Jurkat T; observaron que el ácido fólico disminuye considerablemente la viabilidad de las células Jurkat, mientras que los linfocitos normales no se ven afectados. Por lo que el complejo de ácido fólico-níquel podría ser de ayuda en el tratamiento del cáncer (De-Lima et al., 2015). Se ha sugerido que productos naturales como el ácido fólico pueden ser más adecuados para la quimioprevención que la mayoría de los medicamentos anticancerosos sintéticos, ya que su acción va a ser más suave (De-Lima et al., 2015; Sugano, 1999).

Además, se ha visto que los metabolitos desfosforilados (IP4 e IP5) de ácido fólico también presentan actividad anticancerígena y son incluso más potentes que el propio ácido fólico para inducir la apoptosis. En un estudio realizado en células HeLa tratadas con IP4 e IP5 se descubrió que los metabolitos más bajos de ácido fólico, presentan mayor capacidad para inducir la apoptosis (Ferry et al., 2002).

Varios estudios realizados en animales y humanos analizaron la capacidad inhibitoria del ácido fólico en células cancerosas; dichos resultados fueron contundentes y mostraron que el ácido fólico induce la detección de la fase G₁, fase en la que la célula se prepara para dividirse, y acorta la fase S de las células cancerígenas, fase en la que la

célula sintetiza una copia de todo su ADN. Esto es llevado a cabo principalmente por la modulación de ciclinas, llevada a cabo por la regulación positiva de p53, p57, p27^{Kip1} y p21^{WAF/CIP1}, y por la regulación negativa de la proteína del retinoblastoma fosforilado (pRB). La proteína p53 es una proteína que desempeña un papel fundamental tanto en la destrucción como en la multiplicación de las células, impidiendo la formación de células anormales, incluyendo las células cancerosas; p57 es una proteína que actúa como supresor tumoral, contrarrestando el efecto de las quinasas dependientes de ciclinas que son reguladores positivos de la proliferación celular. Además, p57 está estrechamente relacionado con proteínas como p21 y p27, ya que comparten un dominio *N*-terminal estructural común para unirse a complejos CDK/ciclina, inhibiendo, por tanto, al igual que p27 la actividad quinasa dependientes de ciclinas, las cuales son críticas para el avance del ciclo celular y división de las células, por lo tanto lo inhiben. La pRB se trata de una proteína supresora de tumores. El ácido fólico aumenta la forma hipofosforilada de pRB, y como consecuencia de este aumento se forman complejos con un factor de transcripción (E2F), pRB/E2F, en la fase G₀, bloqueando la progresión celular. Por otro lado, en células cancerosas tratadas con ácido fólico se produce una regulación negativa de genes involucrados en el avance del ciclo celular y una regulación positiva de los activados durante la inhibición celular (Bizzarri et al., 2016; Guo et al. 2010).

Además, la protección anticancerígena del ácido fólico está relacionada con la inhibición de radicales libres de oxígeno debido a la supresión de la *Reacción de Fenton*, así como con la disminución de la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) o la inhibición de la activación de las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK).

El consumo diario de 1 a 2 gramos de ácido fólico tiene un resultado preventivo en el desarrollo del cáncer y el consumo de 8 a 12 g. diarios pueden emplearse en terapias antitumorales (Silva y Bracarense, 2016).

En un estudio realizado sobre células leucémicas tratadas con ácido fólico, se observó que solo algunas líneas celulares (A230 y K562) se detuvieron en la fase G₂/M, mientras que otras líneas celulares (incluyendo la CD34⁺ de pacientes con leucemia

mielógena) dieron lugar a la apoptosis. En los primeros estudios se sugiere que el efecto del ácido fítico es más citostático que citotóxico. Sin embargo, estudios adicionales demuestran que el ácido fítico tenía efectos inequívocos en tumores sólidos y hematógenos. Así, se ha demostrado que el ácido fítico presenta actividad anticancerígena frente a numerosos tumores siendo capaz de desencadenar la muerte celular programada tanto *in vivo* como *in vitro* en numerosas líneas celulares de diversos cánceres, incluidos sarcoma de Kaposi, adenocarcinoma de Barret, cáncer de próstata, cáncer de mama, glioblastoma, melanoma, cáncer de páncreas y cáncer colorrectal. Esto es debido a que actúa en numerosos objetivos moleculares (Figura 8) (Bizzarri et al., 2016; Narayanaswamy y Esa, 2018).

En esta revisión bibliográfica nos vamos a centrar en dos tipos de cáncer en concreto: cáncer colorrectal y cáncer de mama.

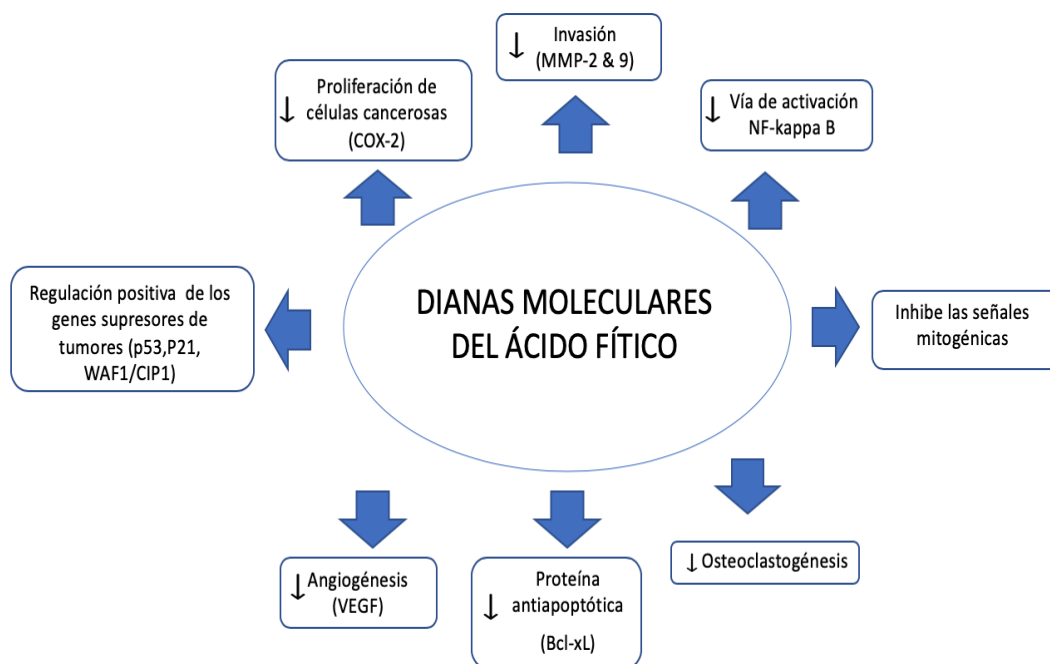


Figura 8. Dianas moleculares del ácido fítico (Modificada de Narayanaswamy y Esa, 2018)

4.3.5.1. Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CC) se origina cuando aparecen tumores en el revestimiento del intestino grueso, ya que tanto el colon como el recto forman parte del intestino grueso. Es común tanto en mujeres como en hombres, y el riesgo de padecerlo se ve incrementado después de los 50 años. Además, si existen pólipos, antecedentes familiares, colitis ulcerativa o la enfermedad de Crohn, fuma o toma una dieta rica en grasas aumentan las probabilidades de desarrollarlo (MedlinePlus, 2020).

Se ha visto que los alimentos ricos en ácido fólico desempeñan un papel fundamental en el desarrollo del CC, ya que mitigan el inicio y la progresión de este. El ácido fólico es un componente fundamental de la fibra, que se asocia a una reducción del riesgo de cáncer e incidencias de mortalidad por CC. Sólo la fibra con un alto contenido en ácido fólico está relacionada con la prevención y desarrollo de CC; por lo que esto podría implicar que “no es la fibra, sino el ácido fólico” el que produce dicho efecto. Es decir, tan solo los alimentos con un contenido elevado en fibra y un contenido elevado en ácido fólico exhiben protección frente CC, mientras que los alimentos con contenido elevado en fibra y contenido bajo en ácido fólico no exhiben tal protección (Aune et al., 2011; Kapral et al., 2012; Matejuk & Shamsuddin, 2010; Navarro et al., 2016; Zheng et al., 2014).

Debido a la baja solubilidad del ácido fólico y su corta vida media, la mejor manera para potenciar la acción del ácido fólico en la prevención y mitigación del CC, es mediante la aplicación de nanotecnología. Así, el tratamiento de la línea celular de CC humano (HT-29) con un nanocompuesto de ácido fólico, quitosano y óxido de hierro dio lugar a la muerte celular (apoptosis) y detención del ciclo celular G_0/G_1 (Taitt, 2018; Tan et al., 2018).

Por otro lado, el ácido fólico potencia el efecto anticancerígeno de la quimioterapia. Así, cuando se administró liposomas conteniendo ácido fólico y el fármaco anticanceroso irinotecán (CPT-11) a ratones, se observó una mayor eficacia en la inhibición de la viabilidad y del crecimiento del tumor del colon en comparación con la administración de los compuestos de manera individual (Bizarri et al., 2016).

Se ha observado que el ácido fólico puede inhibir la actividad del factor nuclear-kappaB (NF-kB). NF-kB es un conjunto de proteínas que interviene en el control de numerosas funciones de las células, como el crecimiento y la supervivencia. Se realizó un estudio en las células cancerosas Caco-2 del colon, y se observó que la inhibición de NF-kB llevada a cabo por el ácido fólico pudiera deberse al bloqueo de la subunidad p65 de NF-kB y de su inhibidor Ikb-alfa (Bizarri et al., 2016). NF-kB se trata de un regulador transcripcional de la expresión inducible de genes incluyendo la ciclooxigenasa-2 (COX-2). El ácido fólico suprime la expresión de COX-2, por tanto, la inhibe y esto podría deberse a la inhibición de NF-kB. En más del 85% de muestras del CC, mediante estudios de expresión génica y tanto de ARN como en la proteína, se ha visto que existe sobre expresión de COX-2 en pacientes con CC. COX-2 es una enzima clave en la regulación de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, se trata de una enzima inflamable e inducible que regula la angiogénesis, proliferación celular, vigilancia inmune y apoptosis. La inhibición de COX-2 puede inducir la apoptosis como consecuencia de la alteración de la producción de prostaglandinas y la disminución de factores angiogénicos (Castells et al., 2003; Díaz Prado et al., 2009; Lim et al., 2001; Narayanaswamy y Esa, 2018).

La vía de señalización Wnt/beta-catenina regula numerosos procesos como la proliferación celular; la alteración de esta vía se relaciona con distintos tipos de cáncer. La sobreexpresión del ligando Wnt, se asocia generalmente con una actividad con regulación negativa de la secretasa, esto podría conducir a la desregulación y redistribución de la catenina y de otros factores moleculares que pertenecen a la vía inflamatoria, como COX-2 y prostaglandina-2 (PGE-2). Se ha visto que el aumento de expresión de estas moléculas está relacionado con la carcinogénesis de numerosos tejidos, especialmente en el cáncer de colon. El ácido fólico desempeña un importante papel, ya que se ha demostrado que tiene una regulación negativa tanto *in vivo* como *in vitro* en esta vía, debido a la inhibición de beta-catenina; reduciendo por tanto los niveles de COX-2 tanto en los niveles de proteínas como de ARNm. Se ha demostrado que la administración de ácido fólico disminuye la incidencia de cáncer en ratas Sprague Dawley machos en comparación con los controles (Bizarri et al., 2016; Mantilla et al., 2015).

Como se dijo anteriormente en el apartado de efectos terapéuticos del ácido fólico, los vegetarianos y los veganos pueden poseer la enzima fitasa capaz de desactivar la eficacia antinutricional del ácido fólico. Esto puede afectar a la integridad terapéutica de este compuesto en términos de cáncer, especialmente en el cáncer colorrectal, tanto en la prevención, como en la mejora o cura. Esto es consecuencia de que para ejercer sus propiedades anticancerígenas el ácido fólico debe mantener su integridad estructural (De-Grujil & Forbes, 1995).

4.3.5.2. Cáncer de mama

El origen del cáncer de mama (CM) es en el tejido mamario, en el cual las células comienzan a multiplicarse de forma anormal dando lugar a un bulto o masa en la mama, o a un cambio en la forma o en el tamaño de la mama. Una de cada ocho mujeres padecerá esta enfermedad a lo largo de su vida. Entre los factores de riesgo podemos encontrar la edad, el riesgo aumenta con los años; factores personales, como menstruación antes de los 12 años o menopausia después de los 55; factor genético, los genes BRCA1 y BRCA2 se relacionan con las formas heredadas de cáncer de mama. Ambos genes actúan normalmente como supresores de tumores; sin embargo, cuando hay una mutación en ellos se vuelven inactivos, como consecuencia de esta mutación se produce el crecimiento celular descontrolado, y conduce a la aparición del cáncer de mama. Por ello las mujeres que tienen alguna mutación en estos genes presentan mayor riesgo de desarrollar CM (MedlinePlus, 2020).

Muchas de las terapias que se emplean frente al CM producen efectos secundarios desde leves a graves; como consecuencia de esto, es recurre a un cambio en las terapias basándose en terapias naturales. Proietti y colaboradores realizaron un ensayo aleatorio doble ciego (ECA) dividiendo a 20 pacientes en dos grupos, grupo control y grupo tratado. El grupo tratado estaba compuesto de 10 mujeres con poliquimioterapia, tratadas con 5 gramos de ácido fólico, en forma de sal de sodio. Este tratamiento se aplicó de forma tópica y después de realizar una lumpectomía (extirpación del tumor y de parte del tejido que lo rodea). Los resultados de dicho estudio fueron la mejora de la calidad de vida de los pacientes debido a la atenuación de los efectos secundarios (Proietti et al., 2017).

Por otra parte, Hussein y colaboradores realizaron un estudio para comprobar la potencia del ácido fítico durante la tumorigénesis mamaria. Para inducir los cambios proliferativos en la glándula mamaria se utilizó 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA). El ácido siálico total en suero (TSA) y el óxido nítrico se usaron para analizar la tumorigenicidad y el estrés oxidativo, respectivamente. Este estudio reveló que la administración única de DMBA aumentaba los niveles de NO y TSA, aumentando por tanto el estrés oxidativo y la tumorigenicidad; además disminuía la actividad apoptótica. Sin embargo, el tratamiento junto con ácido fítico disminuía los niveles de NO y TSA, y aumentaba la actividad apoptótica (Hussein et al., 2006).

El ácido fítico produce la inhibición de la proliferación celular del CM, independientemente del estado en el que se encuentre el receptor de estrógenos (ER), ya que se produce la inhibición tanto en ER negativo como en positivo. Además, se ha visto que presenta un efecto sinérgico con los medicamentos anticancerosos tamoxifeno y doxorubicina en la inhibición del crecimiento del cáncer de mama. Esto demuestra que el ácido fítico frecuentemente contrarresta la resistencia de las células del tumor frente al medicamento empleado; por lo que debería considerarse un complemento útil de los medicamentos convencionales contra el cáncer (Bizzarri et al., 2016).

Se ha visto que el ácido fítico activa de forma selectiva dos isoformas de la proteína quinasa C (PKC): PKC- ϵ y PKC- δ . La actividad de PKC- δ aumenta tras la administración de ácido fítico, produciéndose el incremento de la liberación de p27, esto da lugar al bloqueo de la progresión del ciclo celular en las células del cáncer de mama (Bizzarri et al., 2016).

5. CONCLUSIONES

- Conocer la relación molar ácido fólico/nutriente es muy importante para determinar si se pueden producir déficits en nutrientes.
- Se ha demostrado que el ácido fólico es un neuroprotector muy potente y seguro frente a la Enfermedad de Alzheimer, disminuyendo tanto la producción como la acumulación del péptido beta-amiloide.
- En la Enfermedad del Parkinson encontramos en el cerebro niveles elevados de hierro, el ácido fólico ofrece protección contra la apoptosis de células con exceso de hierro; por lo que el ácido fólico podría contribuir a ralentizar el avance de la enfermedad.
- Se ha visto que el ácido fólico ralentiza la digestión de los carbohidratos, inhibe las proteínas implicadas en la glicosilación y regula la secreción de insulina, por lo que el ácido fólico puede contribuir a mejorar la salud de pacientes con diabetes.
- El ácido fólico inhibe la enzima HMG-CoA reductasa y aumenta la eliminación de colesterol mediante las heces, por lo que tiene propiedades hipolipídicas, disminuyendo por tanto los niveles de colesterol.
- En el desarrollo del cáncer aumentan ROS y la peroxidación lipídica, por lo que las propiedades quimiopreventivas que presenta el ácido fólico podrían atribuirse a su capacidad antioxidante. Además presenta la ventaja de que actúa exclusivamente frente a las células cancerosas, desencadenando la muerte celular, tanto *in vitro* como *in vivo*, en numerosas líneas celulares de distintos tipos de cánceres.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Abdulwaliyu I, Arekemase SO, Adudu JA, Batari ML, Egbule MN, Okoduwa SIR. Investigation of the medicinal significance of phytic acid as an indispensable anti-nutrient in diseases. *Clin Nutr Exp*. 2019;28:42–61.
- Abe TK, Taniguchi M. Identification of myo-inositol hexakisphosphate (IP6) as a β -secretase 1 (BACE1) inhibitory molecule in rice grain extract and digest. *FEBS Open Bio*. 2014;4:162–167.
- Alarcón Aguilar A, Santamaría del Ángel A, Fainstein Königsberg M. Modelos neurotóxicos de la enfermedad de parkinson y disfunción mitocondrial. *Rev Educ Bioquímica*. 2010;29(3):92–100.
- Amaya-Chávez A, Dolores-Ledezma E, Álvarez-Sánchez P, Ferreira-Rubio G, Gómez-Oliván LM, Galar-Martínez M. Evaluación de un modelo de diabetes tipo 2 para estudiar la actividad hipoglicémica de la glibenclamida. *Rev Mex Ciencias Farm*. 2007;38(3):5–11.
- Anekonda TS, Wadsworth TL, Sabin R, Frahler K, Harris C, Petriko B, et al. Phytic acid as a potential treatment for Alzheimer's pathology: evidence from animal and in vitro models. *J Alzheimer's Dis*. 2011;23(1):21-35.
- Asociación Española Contra el Cáncer. ¿Qué es el Cáncer? 2018 [en línea]. [Consultado en Abril 2020]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer>
- Aune D, Chan SMD, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fiber, whole grains, and risk of colorectal cancer; systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2011;343: d6617: 1-20.
- Bizzarri M, Dinicola S, Bevilacqua A, Cucina A. Broad Spectrum Anticancer Activity of Myo-Inositol and Inositol Hexakisphosphate. *Int J Endocrinol*. 2016; ID 5616807: 1-14.
- Castells A, Rodríguez-Moranta F, Soriano A. Implicación de ciclooxigenasa 2 en el cáncer: utilidad de los coxib. 2003;30(7):386-392.
- D'Alessandro C, Ferraro PM, Cianchi C, Barsotti M, Gambaro G, Cupisti A. Which diets for calcium stone patients: a real world approach to preventive care. *Nutrients* 2019;11(1182): 1-16.
- De-Gruijl FR, Forbes PD. UV-induced skin cancer in a hairless mouse model. *Bio Assays* 1995;17(7): 651-660.

- De-Lima EM, Kanunfre CC, de Andrade LF, Granato D, Rosso ND. Cytotoxic effect of inositol hexakisphosphate and its Ni (II) complex on human acute leukemia Jurkat T cells. *Toxicol In Vitro*. 2015; 29:2081-2088.
- Díaz Prado S, Gallego Guadalupe A, López-Cedrún JL, Ferreras Granado J, Antón Aparicio L. La ciclooxigenasa-2 (COX-2) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) en lesiones epiteliales orales premalignas Cyclooxygenase-2 (COX-2) and epidermal growth factor (EGF) in oral. 2009; 3:170–181.
- Dilworth LL, Omoruyi FO, Simon OR, Marison FYSA, Asemota HN. The effect of phytic acid on the levels of blood glucose and some enzymes of carbohydrate and lipid metabolism. *West Indian Med J*. 2005;5(2):102-106.
- Elangovan B, Pandian MR, Indra V. Preventive effect of phytic acid on lipid, and lipoprotein in isoproterenol induced myocardial infarction in Wister rats. *J Pharm Res*. 2012;5(10):4939-4942.
- Fadaka AO, Ajiboye BO, Adewale I, Ojo OA, Oyinloye BE, Okesola MB. Significance of antioxidants in the treatment and prevention of neurodegenerative disease. *J Phytopharmacol*. 2019;8(2):75-83.
- Ferry S, Mastuda M, Yoshida H, Hirata M. Inositol hexakisphosphate blocks tumor cell growth by activating apoptotic machinery as well as inhibiting the Akt/NFκB mediated cell survival pathway. *Carcinogenesis*. 2002;23(12):2031-2041.
- Fujita H, Yamagami T, Ohshima K. Long term investigation of touchin extract, and α-glucosidase inhibition, by borderline and mild type 2 diabetes subject is safe and significantly reduces blood glucose level. *Nutr Res*. 2003; 23:713-722.
- Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2013; 37:8-11.
- Grases F, Simonet BM, Prieto RM, March JG. Dietary phytate and mineral bioavailability. *J Trace Elem Med Biol*. 2001; 15(4):221-228.
- Guo H, Tian T, Nan K, Wang W. p57: A multifunctional protein in cancer. *Int J Oncol*. 2010;35(277):547–557.
- Hussein MR, Abd EL-Aziz MA, Ahmad NS, Omran F, Abdulhameed M. The biochemical changes associated with phytic acid on induced breast cancer proliferative lesions in rats. *Cancer Bio Therapy*. 2006;5(9):1129-1133.
- Israr B, Frazier RA, Gordon MH. Effect of phytate and minerals on the bioavailability of oxalate from food. *Food Chem*. 2013;141(3):1690-1693.

- Iwai T, Takahashi M, Oda K, Terada Y, Yoshida KT. Dynamic changes in the distribution of minerals in relation to phytic acid accumulation during rice seed development. *Plant Physiol.* 2012;160(4):2007–2014.
- Kapral M, Wawszczyk J, Jurzak M, Hollek A, Weglarz L. The effect of inositol hexaphosphate on the expression of selected metalloproteinases and their tissue inhibitors in IL-1B-stimulated colon cancer cells. *Int J Colorectal Dis.* 2012; 27:1419-1428.
- Kapral M, Wawszczyk J, Jesse K, Paul-Samojedny M, Kusmierz D, Weglarz L. Inositol hexaphosphate inhibits proliferation and induces apoptosis of colon cancer cells by suppressing the AKT/mTOR signaling pathway. *Molecules.* 2017;22(10):1657.
- Karkle ENL, Beleia A. Effect of soaking and cooking on phytate concentration, minerals, and texture of food-type soybeans. *Ciênc Tecnol Aliment.* 2010;30(4):1056–1060.
- Khatiwada J, Davis S, Williams LL. Synergistic effects of green tea catechin and phytic acid increases the cytotoxic effects of human colonic adenocarcinoma cell lines. *Int J Cancer Res.* 2012;8(2):49-62.
- Kuppusamy A, Muthusamy U, Thirumalaisamy SA, Varadharajan S, Ramasamy K, Ramanathan S. *In vitro* (α -glucosidase and α -amylase inhibition) and *in vivo* antidiabetic property of phytic acid (IP6) in streptozotocin-nicotinamide-induced Type 2 diabetes mellitus (NIDDM) in rats. *J Complement Integr Med.* 2011;8(1).
- Lee SH, Hong JP, Chun HK, Cho SY, Cho SM. Dietary phytic acid lowers the blood glucose level in diabetic KK mice. *Nutr Res.* 2006;26:474-479.
- Lee SH, Park HJ, Cho SY, Jung HJ, Cho SM, Cho YS, et al. Effects of dietary phytic acid on serum and hepatic lipid levels in diabetic KK mice. *Nutr Res.* 2005;25:869-876.
- Lee SH, Park HJ, Chun HK, Cho SY, Jung HJ, Cho MS, et al. Dietary phytic acid improves serum and hepatic lipid levels in aged ICR mice fed a high cholesterol diet. *Nutr Res.* 2007;27(8):505-510.
- Lee SH, Park HL, Cho SY, Han GJ, Chun HK, Hwang HC. Supplementary effect of the high dietary fiber rice and lipid metabolism in diabetic KK mice. *Korean J Nutr.* 2004;37:81-87.
- Lim JW, Kim H, Kim KH. Nuclear Factor- κ B Regulates Cyclooxygenase-2 Expression and Cell Proliferation in Human Gastric Cancer Cells. 2001;81(3):349–360.
- López-Martínez LX, Aguilar Cisneros LM, Dublán-García O. Antioxidant and inhibitory activity against α -glucosidase and α -amylase from three varieties of onion (*Allium cepa* L.). *Revista Electrónica Nova Scientia.* 2014;6(2):234–247.

- Mantilla C, Suarez Mellado I, Duque Jaramillo A, Navas M-C. Mecanismos de señalización por β -catenina y su papel en la carcinogénesis. *Rev CES Med.* 2015;29(1):109–128.
- Markiewicz LH, Honke J, Haros M, Swiatecka D, Wroblewska B. Diet shapes the ability of human intestinal microbiota to degrade phytate. *In vitro studies. J Appl Microbiol.* 2013;115(1):247- 259.
- MedlinePlus. Cáncer del colon y del recto. 2020 [en línea]. [Consultado en Abril 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/colorectalcancer.html>
- MedlinePlus. Cáncer de seno. 2020 [en línea]. [Consultado en Abril 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/breastcancer.html>
- MedlinePlus. Diabetes. 2020 [en línea]. [Consultado en Marzo 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/diabetes.html>
- MedlinePlus. Enfermedad de Alzheimer. 2019 [en línea]. [Consultado en Marzo 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/alzheimersdisease.html>
- MedlinePlus. Mal de Parkinson. 2020 [en línea]. [Consultado en Marzo 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000755.htm>
- Matejuk A, Shamsuddin A. IP6 in cancer therapy: past, present and future. *Curr Cancer Ther Rev.* 2010;6(1):1-12.
- Miguel Soca PE. Dislipidemias. *Acimed.* 2009;20(6):265–273.
- Minihane AM, Rimbach G. Iron absorption and the iron binding and antioxidant properties of phytic acid. *Int J Food Sci Technol.* 2002;37(7):741-748.
- Narayanaswamy R, Esa NM. Phytic acid (myo-inositol hexaphosphate)-a promising pharmaceutical agent: A review. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018;11(11):42–46.
- Navarro S, Neuhouser ML, Chen DT, Tinker LF, Shinkany JM, Snetselaar L, et al. The interaction between dietary fiber and fat and risk of colorectal cancer in women's health initiative. *Nutrients.* 2016;8(779): 1-16.
- Olvera-Granados CP, Leo-Amador GE, Hernández-Montiel HL. Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración? *Bol méd Hosp Infant Méx.* 2008;65(4):306–324.
- Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2002 - reduciendo riesgos, promoviendo salud de la vida. Ginebra: OMS; 2002.
- Organización Mundial de la Salud. La prevalencia mundial de anemia en 2011. Ginebra: OMS; 2015.

- Onomi S, Okazaki Y, Katayami. Effect of dietary level of phytic acid on hepatic and serum lipid status in rats fed a high sucrose diet. *Bio Sci Biotech Biochem.* 2004;68(6):1379-1381.
- Pallauf J, Pietesh M, Rimbach G. Dietary phytate reduces magnesium bioavailability in growing rats. *Nutr Res.* 1998;18: 1029-1037.
- Perera I, Seneweera S, Hirotsu N. Manipulating the Phytic Acid Content of Rice Grain Toward Improving Micronutrient Bioavailability. *Rice.* 2018;11(1): 1-13.
- Proietti S, Pasta V, Cucina A, Aragona C, Palombi E, Vucenic I, et al. Inositol hexaphosphate (InsP6) as an effective topical treatment for patients receiving adjuvant chemotherapy after breast surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(2): 43-50.
- Rebecca L, Siegel MPH, Kimberly D, Miller MPH. Cancer statistics. *CA cancer. J Clin.* 2019;69:7-34.
- Rojas M, Martínez T. Peroxidación de lípidos y sus efectos sobre la salud. *Fedepalma.* 2010;10(3); 1-8.
- Sanchis P, Rivera R, Berga F, Fortuny R, Androver M, Costa-Bauza A, et al. Phytate decreases formation of advanced glycation end products in patients with type II diabetes: randomized cross over trial. *Sci Rep.* 2018;8(9619):1-11.
- Silva EO, Bracarense APFRL. Phytic Acid: From Antinutritional to Multiple Protection Factor of Organic Systems. *J Food Sci.* 2016;81(6):R1357–R1362.
- Sugano H. The cancer problem e carcinogenesis and prevention from the viewpoint of the natural history of cancers. *Anticancer Res.* 1999;19:3787-3790.
- Taitt HE. Global trends and prostate cancer: a review of incidence, detection, and mortality as influenced by race, ethnicity, and geographic location. *Am J Men' Health.* 2018;12(6):1807-1823.
- Tan BL, Norhaizan ME, Chan LC. An intrinsic mitochondria pathway is required for phytic acid e chitosan e iron oxide nanocomposite (Phy-CS-MNP) to induced G0/G1 arrest and apoptosis in the human colorectal cancer (HT-29) cell line. *Pharmaceutics.* 2018;10(198): 1-17.
- Xu Q, Kanthasamy AG, Reddy MB. Neuro protective effect of the natural iron chelator, phytic acid in a cell culture model of Parkinson's disease. *Toxicol.* 2008;245:101-108.
- Xu Q, Kanthasamy AG, Reddy MB. Phytic acid protects against 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic neuron apoptosis in normal and iron excess conditions in a cell culture model. *Parkinsons Dis.* 2011;2011:1–6.

- Zheng H, Lazarova DL, Bordonaro M. Mechanism linking dietary fiber, gut micro biota and colon cancer prevention. *World J Gastrointest Oncol.* 2014;6(2):41-51.