

El efecto quimioprotector del té y sus compuestos

Elvira González de Mejía

Department of Food Science and Human Nutrition, University of Illinois, Urbana-Champaign, U.S.A.

RESUMEN. El té es una bebida consumida mundialmente desde tiempos ancestrales con el propósito de mejorar la salud. Entre sus componentes principales están los polifenoles conocidos como flavonoides, cuyos principales representantes son las catequinas y las teaflavinas. Varios estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de té verde podría prevenir el cáncer en humanos. De manera similar, estudios con animales demuestran que el cáncer de próstata y de mama pueden reducirse por la ingesta de té verde. Se ha demostrado que, a través de diversos mecanismos de acción, los polifenoles constituyentes del té presentan actividad antioxidante y anticarcinogénica, proporcionando así múltiples beneficios a la salud. Es importante caracterizar mejor los componentes del té, estudiar su biodisponibilidad y su biotransformación *in vivo*, y efectuar estudios clínicos de sus principales compuestos activos. **Palabras clave:** Té, polifenoles, antioxidantes, epigallocatequina galato, efecto quimioprotector.

SUMMARY. The chemo-preventive effect of tea and its components. Tea has been consumed worldwide since ancient times to maintain and improve health. Its main active components are a type of polyphenols known as flavonoids, which include catechins and theaflavins. Several epidemiological studies suggest that the consumption of green tea could prevent cancer development in humans. Likewise, animal studies have shown that green tea consumption may inhibit the development of prostate and breast cancer. It has been shown that, through several mechanisms, tea polyphenols present antioxidant and anticarcinogenic activities, thus affording several health benefits. It is important to better characterize tea components, to study their bio-availability and biotransformation *in vivo* and to conduct clinical studies of its main active compounds.

Key words: Tea, polyphenols, antioxidants, epigallocatechin gallate, chemopreventive effect.

INTRODUCCION

El té es una de las bebidas de mayor consumo en el mundo (1). Varios estudios científicos le han atribuido a esta bebida diversas propiedades preventivas y terapéuticas (2,3). Por ejemplo, el té presenta varios efectos protectores para combatir enfermedades cardiovasculares, la hipertensión renal y la diabetes. Asimismo, presenta un efecto protector hacia la piel y los ojos, un efecto antiartrítico, antiviral, antibacteriano, y anticarcinogénico (4). Los polifenoles del té pueden además inhibir la activación de carcinógenos y aumentar su eliminación.

Generalidades del té: composición y biodisponibilidad

El té se obtiene a partir de la infusión de las hojas secas de *Camellia sinensis*, un miembro de la familia de las *Tesaceas*. Generalmente, se encuentra en forma de un árbol o un arbusto, el cual puede llegar a alcanzar una altura de 9 metros, pero se poda para mantener una altura de 0.6 a 1.5 metros cuando se utiliza como cultivo. El follaje es usualmente muy denso, ya que cuenta con miles de hojas ovaladas de color verde oscuro, las cuales se cosechan antes de madurar. Aquellas hojas que son cosechadas después de un período más largo se consideran de menor calidad. El té puede ser clasificado en tres grupos principales, dependiendo

de su proceso de manufactura: té verde, té negro y té oolong. Las hojas del té verde se hornean al vapor para inactivar a las enzimas que provocan la oxidación de los polifenoles. Las hojas del té negro son trituradas y expuestas a una humedad muy alta para inducir la oxidación aeróbica de los polifenoles, un proceso conocido también como fermentación. El té oolong se obtiene después de un período corto de fermentación (1).

Los compuestos activos del té son los flavonoides, un tipo de polifenoles que poseen propiedades antioxidantes muy potentes (5), e incluyen polifenoles de los grupos catequina (té verde) y teaflavina (té negro) (6). Los flavonoides se encuentran de manera natural en las plantas. El contenido de flavonoides del té depende directamente del tipo de té y de su método de preparación. Generalmente, una taza de té negro, preparado con 2.5 g de hojas de té, contiene alrededor de 200 mg de flavonoides (7,8). En estudios con modelos animales, se ha demostrado que el extracto de té verde puede mejorar la salud muscular al reducir o retardar la necrosis del músculo, por medio de un mecanismo antioxidante (9). En ratas, el té negro ha demostrado varios efectos protectores que actúan para inhibir la peroxidación lipídica, causada por oxidantes como el tetracloruro de carbono (CCl_4), en el hígado, los riñones y los testículos (10). Estos mecanismos protectores se deben en parte a las propiedades antioxidantes

del té, ya que éste atrapa a los radicales libres producidos por la presencia del CCl_4 (10). Se ha concluido que el té es una fuente significativa de flavonoides polifenólicos que presentan actividad antioxidante muy potente *in vitro* e *in vivo*.

Por otro lado, se ha encontrado que los flavonoides del tipo galato (como la epigallocatequina galato y las teaflavinas con galato) actúan sobre moléculas claves en la regulación del crecimiento celular, y, más específicamente, sobre las rutas metabólicas relacionadas a la angiogénesis (11). Estos son otros mecanismos de acción de los componentes del té que van más allá de sus propiedades antioxidantes.

Warden et al. (12) comprobó la biodisponibilidad de las principales catequinas del té negro en personas que lo consumieron a lo largo del día. Después de consumir una dieta baja en flavonoides durante cinco días, los sujetos del estudio ingirieron una preparación de té negro que contenía 15.48, 36.54, 16.74 y 31.14 mg de epigallocatequina (EGC), epicatequina (EC), epigallocatequina galato (EGCG) y epicatequina galato (ECG) respectivamente, cada dos horas (0, 2, 4 y 6 horas). Se observó que las concentraciones de las catequinas en el plasma incrementaron significativamente con respecto al control ($P < 0.05$). Las concentraciones de EGC, EC, y EGCG presentaron sus valores más altos en el plasma después de 5 h y la ECG después de 24 h. La excreción urinaria de EGC y EC, incrementó en relación al control ($P < 0.05$). Aproximadamente 1.68% de las catequinas consumidas se encontraron en el plasma, la orina o las heces, y la biodisponibilidad de las catequinas con galato fue menor que aquella de las catequinas sin galato. Aunque las catequinas demostraron ser biodisponibles, estas fueron absorbidas en cantidades relativamente pequeñas en comparación a las cantidades ingeridas.

Por otro lado, también es importante reconocer que los polifenoles interfieren con la absorción de ciertos compuestos en la dieta. Por ejemplo, presentan una afinidad alta hacia proteínas ricas en prolina, como la caseína, la leche, la gelatina, y las proteínas en la saliva (13), lo cual puede reducir su digestibilidad y aumentar la excreción del nitrógeno en humanos (13). La formación de complejos polifenol-proteína sucede solamente en moléculas accesibles a proteínas solubles (14).

De igual manera, los polifenoles del té interactúan fácilmente con los iones metálicos de transición y forman complejos insolubles como sucede con el hierro. El enlazamiento con el hierro en el tracto gastrointestinal inhibe significativamente su absorción (14,15). El té negro inhibe dicha absorción más que el té verde. Este proceso de enlace afecta solamente al hierro no-hemínico, y el efecto de inhibición puede ser reducido al consumirse ácido ascórbico (16). Cabe aclarar que no se ha observado un efecto adverso en individuos con dietas balanceadas. Sin embargo, se ha notado una prevalencia de anemia en poblaciones con una

ingesta baja en hierro (16). El proceso por medio del cual el té inhibe la absorción de hierro incluye la formación de complejos entre el grupo galoilo, principalmente, y el hierro (17). La relación molar entre los flavonoides y el hierro es directamente dependiente del pH; la relación varía entre 1:1 con pH 2, 2:1 con pH 5.5, y 3:1 con pH 8.0 (7). En aquellas poblaciones con dietas inadecuadas, o en individuos con un requerimiento de hierro elevado (niños), el té puede reducir significativamente la disponibilidad de hierro no-hemínico e inducir deficiencia de hierro. Esto sucede especialmente cuando la dieta no contiene cantidades adecuadas de ácido ascórbico (18). Por lo tanto, se recomienda a los individuos vegetarianos consumir té solo entre comidas, ya que el hierro obtenido de fuentes vegetales no es tan biodisponible como el de fuentes animales, y el efecto de enlazamiento con los fenoles del té podría reducir aún más las cantidades de hierro disponibles en su dieta. Al igual, se ha observado una inhibición en la absorción de zinc en ratas; los resultados con cobre son inconclusos. Los polifenoles también pueden interferir con la biodisponibilidad de sodio y de aluminio, pero no con el manganeso, el calcio o el magnesio (14).

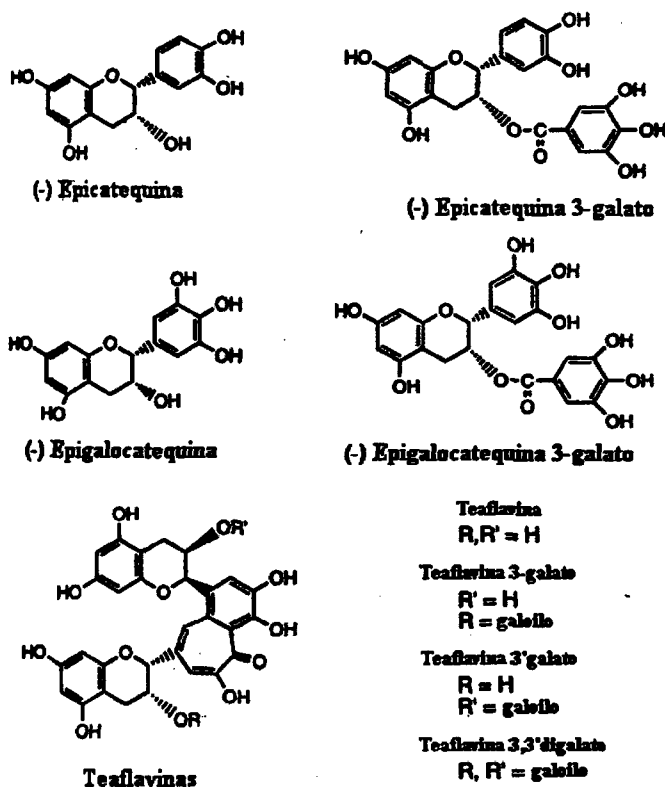
En general se sabe poco sobre la digestión, la absorción y el metabolismo del té en humanos y estos aspectos podrían resultar temas interesantes de estudio.

Los flavonoides del té

La estructura química de los flavonoides polifenólicos tiene un impacto directo sobre sus propiedades biológicas, como su biodisponibilidad, su actividad antioxidante, su interacción con enzimas y con receptores celulares, y con la velocidad y el grado de su absorción intestinal. La Figura 1 muestra las estructuras químicas de los flavonoides más comunes en extractos de té (1) y la Tabla 1 ilustra los principales componentes del té verde y del té negro (19). La distribución de flavonoides en el té verde es de 90% de catequinas y 10% de flavonoles. En cambio, como resultado del proceso de fermentación, las catequinas del té se polimerizan, lo cual provoca la formación de teaflavinas y tearubiginas. Por lo tanto, la distribución de flavonoides en el té negro es de 30% de catequinas, 47% de tearubiginas, 13% de teaflavinas, y 10% de flavonoles. De esta manera, una diferencia importante entre el té verde y el té negro es que el primero no contiene teaflavinas. La Tabla 2 muestra algunos de los componentes flavonoides de los té verde y negro (4). Otros compuestos, no mencionados en esta tabla, son las proantocianidinas y los compuestos volátiles (linalool, delta-cardineno, geraniol, nerolidol, alfa-terpineol, cis-jasmone, indol, beta-ionone, 1-octanal, indol-3-carbinol, beta-cariofileno). El porcentaje de catequinas en el extracto de té verde es de 46.80% de EGCG, 13.54% de ECG, 7.24% de GCG, 8.07% de EC, 2.28% de EGC, 2.46% de GC, 1.28% de CG, 2.22% de catequina, y $< 0.3\%$ de cafeína (20).

FIGURA 1

Estructura química de los principales flavonoides del té



*Adaptado de Yang et al. (1).

TABLA 1

Principales componentes del té (% del peso de sólidos)

	Té verde	Té negro
Catequinas	30-42	3-10
Teaflavinas	-	2-6
Polifenoles sencillos	2	3
Flavonoles	2	1
Otros polifenoles	6	23
Teanina	3	3
Amino ácidos	3	3
Péptidos/proteínas	6	6
Acidos orgánicos	2	2
Azúcares	7	7
Otros carbohidratos	4	4
Caféina	3-6	3-6
Potasio	5	5
Otros minerales/ceniza	5-8	5-8

*Adaptado de Balentine et al. (19).

TABLA 2

Componentes flavonoides del té

	Peso seco (%)	
	Té verde	Té negro
Catequinas ¹	30-42	10-12
Teaflavinas ²		3-6
Tearubígenos		12-18
Teogalina	2-3	
Flavonoles ³	5-10	6-8
Metilxantinas ⁴	7-9	8-11
Amino Ácidos ⁵	4-6	
Ácidos Orgánicos ⁶	2	

*Adaptado de Dufresne y Farnworth (4).

1 Principales componentes: epigallocatequina galato, epicatequina galato, galocatequina galato, epicatequina, epigallocatequina, galocatequina, catequina.

2 Principales componentes: teaflavina-3-galato, teaflavina-3'-galato, teaflavina-3,3'-digalato.

3 Principales componentes: quercetina, campferol, rutina.

4 Principales componentes: caféina, teobromina, teofilina.

5 Principales componentes: teanina.

6 Principales componentes: ácido caféico, ácido quínico, ácido gálico.

Existen varios métodos, en la literatura científica, para el análisis de flavonoides en diferentes té (21-27). Un método simple, rápido y preciso utiliza HPLC en gradiente con metanol y agua ligeramente acidificada, con una columna C₁₈ de fase reversa y un detector de arreglo de diodos (28). A pesar de que varios estudios *in vitro* y con animales han encontrado que los flavonoides son metabolizados en el tracto gastrointestinal, no existen suficientes procedimientos analíticos para monitorear la formación de productos metabólicos de quercetina en la orina de humanos (29).

Para poder entender más claramente el impacto de los polifenoles sobre la salud humana, es importante conocer la naturaleza química de los principales polifenoles en la dieta, las cantidades ingeridas, su biodisponibilidad y los factores que controlan dicha biodisponibilidad (30). Los escasos estudios sobre biodisponibilidad demuestran que la cantidad de polifenoles intactos en la orina varían de un compuesto fenólico a otro (31). La mayor parte (75-99%) de los polifenoles ingeridos no se encuentran en la orina. Esto implica que no se absorbieron a través de la barrera gástrica, o bien que se absorbieron y fueron excretados por medio de la bilis, o que fueron metabolizados por la flora intestinal (16). Aherne y O'Brien (32) efectuaron una revisión interesante de los estudios publicados sobre la absorción y el metabolismo de flavonoles en humanos. Estos autores concluyen que el consumo diario de flavonoides en general es difícil de estimar, debido a que los valores dependen de la evaluación exacta de los hábitos alimentarios y de su contenido en alimentos.

Capacidad protectora del té y sus componentes

Recientemente se ha demostrado que el té verde, y en particular la EGCG, inhiben de manera efectiva el crecimiento de células cancerosas, sin afectar el crecimiento de las células normales. Por ejemplo, Fujimoto et al. (33) sugieren que el extracto de té verde puede contribuir a la prevención del cáncer de pulmón, ya que EGCG o EGC inhiben el desarrollo de células pulmonares cancerosas, a través de la inducción de células apoptóticas. Al igual, Das et al. (34) descubrieron que el té verde inhibe el crecimiento de tumores y previene la metástasis, con una reducción significativa en la peroxidación en el suero de ratones. Se cree que la inhibición en la proliferación celular y la inducción de apoptosis en el tracto digestivo, son los mecanismos reponsables de producir los efectos quimioprotectores que actúan sobre el cáncer de colon inducido químicamente (35-37). Zhang et al. (38) descubrieron que los té verde, negro y oolong inhiben la proliferación de líneas celulares hepáticas en ratas. Feng et al. (39) sugieren que ciertos antioxidantes, como los polifenoles tipo quercetina, inhiben la producción de radicales libres en la mitocondria. Sin embargo, los antioxidantes polifenólicos derivados del té no inhiben la peroxidación lipídica *in vivo* en humanos (40). La biodisponibilidad y la biotransformación de los polifenoles del té son factores clave que pueden limitar la actividad quimioprotectora *in vivo*.

A lo largo de la última década, varios estudios epidemiológicos y de casos controlados han encontrado una relación directa entre la ingesta de té, en particular de té verde, y un menor riesgo de desarrollar cáncer en humanos (41,42). Así también los estudios clínicos sugieren un posible efecto benéfico del consumo de té sobre la incidencia de cáncer de mama, esófago, pulmón, estómago, colon, riñón, próstata, piel y mucosa oral (2). Asimismo, en base a los resultados de estudios *in vitro* e *in vivo* con animales, se sabe que los polifenoles del té muestran ciertos efectos benéficos para la salud durante la mayoría de las etapas del desarrollo de cáncer (43-48). Se cree que esto es debido a su capacidad de actuar directamente sobre ciertos carcinógenos.

El té verde en polvo también ha demostrado actividad antiproliferativa e hipolipídica sobre células hepáticas (49). Takada et al. (50) encontraron recientemente que las células cancerosas del tracto biliar humano mostraron una supresión significativa en su crecimiento y una capacidad de invasión reducida debido al tratamiento con EGCG, dependiente de la dosis.

Smith y Dou (51) demostraron que el polifenol epigallocatequina inhibe el proceso de replicación de ADN y, por lo tanto, induce la apoptosis de células leucémicas. La epigallocatequina inhibe la incorporación de [³H]-timidina en las células humanas Jurkat T, HL-60 y K562, e inhibe el progreso de la fase S a la fase G₂. La inducción de la apoptosis en las células cancerosas por parte de la epigallocatequina sucede

posteriormente a la inhibición del progreso de la fase S.

El té induce enzimas como la glutatión S-transferasa, la UDP glucuronosil-transferasa, la NADPH-quinona oxidoreductasa, y las enzimas antioxidantes, las cuales contribuyen con la eliminación de los compuestos carcinogénicos (48).

Metz et al. (52) demostraron que el extracto de té verde suprime la formación de lesiones preneoplásicas inducidas químicamente en el colon de ratas. La EGCG y la EGC también inhibieron el crecimiento de células cancerosas del colon humano, por lo que se considera que pudieran ser considerados como agentes terapéuticos, siempre y cuando su capacidad de absorción oral y su estabilidad en el plasma se puedan mejorar a través de modificaciones químicas (53). Al igual, Jia y Han (35) demostraron que el té verde inhibe el crecimiento de tumores del colon, inducidos químicamente en ratas, debido principalmente a la inhibición en la proliferación celular y la inducción de la apoptosis en las criptas intestinales.

Hayakawa et al. (54) demostraron que las fracciones con un peso molecular elevado en el té verde, negro y oolong inducen la apoptosis en las células humanas monoblásticas leucémicas U937, gracias a su capacidad de inhibir la proliferación celular. Estas fracciones de té también indujeron la apoptosis en las células cancerosas MKN-45 del estómago humano. Gupta et al. (55) demostraron que por medio de una infusión oral de fracciones polifenólicas aisladas del té verde, se inhibió el desarrollo del cáncer de próstata en ratones, lo cual aumentó su sobrevivencia. Las dosis ingeridas, equivalen a 6 tazas de té verde al día, logrando la inhibición casi total de la metástasis.

A pesar de que existen pocos estudios epidemiológicos sobre la relación flavonoides-cáncer y algunos son aún controversiales, se ha sugerido un efecto protector. Por otro lado, los efectos benéficos son más claros en modelos de tumorigénesis con animales y los estudios *in vitro* han contribuido con el conocimiento de su mecanismo de acción. Lamentablemente, los resultados de estudios en humanos no son concluyentes.

Tés de hierbas

Cientos de té procedentes de hierbas son vendidos actualmente en diversas presentaciones, incluyendo mezclas de raíces, hojas, semillas, corteza, y otras partes de arbustos y de árboles (56). En México, por ejemplo, el extracto acuoso obtenido de las hojas secas de *Ardisia compressa* ha sido utilizado eficazmente como un medicamento popular en contra de varios males del hígado, incluyendo el cáncer. *A. compressa* es una planta de la familia Myrsinaceae que crece en la costa del Pacífico Mexicano. En nuestro laboratorio, hemos demostrado los efectos protectores del extracto de hojas secas de *A. compressa* sobre la genotoxicidad, la

citotoxicidad, y el daño oxidativo inducido por benomilo y por 1-nitropireno en hepatocitos de rata (57,58). Se cree que esto es posible gracias a ciertos mecanismos enzimáticos antioxidantes relacionados con los diferentes constituyentes que se encuentran en el extracto acuoso. Varias fracciones aisladas de *A. compressa* mostraron un efecto inhibitorio hacia las topoisomerasas I y II, lo cual presenta la posibilidad de que varios compuestos del extracto sean quimioprotectores (59). Su nivel de compuestos fenólicos (16.79 ± 1.22 mg/g de hojas secas), está de acuerdo a lo encontrado en la literatura para otros tés (60). Igualmente, los estudios *in vivo* demostraron los efectos inhibitorios del extracto de *A. compressa*, los cuales suprimen la formación y el crecimiento de tumores hepáticos (datos aún no publicados).

Mecanismos de acción

Numerosos mecanismos han sido propuestos para explicar la actividad anticarcinogénica del té verde y sus componentes, pero ninguna parece universal para todos los tipos de cáncer (61). El equilibrio entre las enzimas de la fase I, las cuales activan la angiogénesis, y las enzimas detoxificantes de la fase II es muy importante para determinar el riesgo de desarrollar cáncer y el efecto protector de la ingesta de té (62). Varios estudios han confirmado el efecto inductor del té en la expresión de las enzimas detoxificantes de la fase II (63) y el efecto de los polifenoles de té sobre la apoptosis (64). Este último efecto sucede sin daño a las células epiteliales normales por medio de la intervención de un ciclo de regulación celular mediado por p57 (65). Algunos otros mecanismos de acción propuestos incluyen la regulación del efecto androgénico sobre algunos órganos (66), la inhibición de la angiogénesis por medio de una restricción en la actividad proteolítica (67) y la escasez de nutrientes y de oxígeno en las células (68-70). Recientemente también se ha informado que el consumo de té produce una reducción en la actividad de la ornitina descarboxilasa, la cual es responsable de catalizar el proceso regulatorio de la biosíntesis de las poliaminas, relacionado con la proliferación celular y la carcinogénesis (71). Otra observación importante ha sido la de Jankun et al. (72), quienes encontraron que el té verde inhibe la actividad de la enzima uroquinasa, crucial para el crecimiento del cáncer. Puede agregarse a esta lista el hecho de que la EGCG interactúa con varios eventos celulares mediados por las metaloproteinasas (factores de crecimiento angiogénico) en células cancerosas y crea un mecanismo para la expresión de las propiedades inhibitorias del cáncer (73). Algunos otros mecanismos moleculares propuestos como posibles rutas quimioprotectoras del té incluyen la inducción de la apoptosis y la terminación del ciclo celular por medio de las catequinas, la inhibición de los factores de transcripción NF- κ B y AP-1 (involucrados en la inflamación y en la sobrevivencia de las células cancerosas) (74) y la disminución

en la actividad de la tirosina quinasa (75).

Los inhibidores de topoisomerasas del ADN constituyen una familia nueva de agentes anticarcinogénicos con actividad clínica comprobada en humanos (76). Al igual, se ha demostrado que la EGCG inhibe la topoisomerasa I, mas no la topoisomerasa II, en varias líneas de células cancerosas del colon humano. Ferguson (77) ha logrado aclarar el papel de los polifenoles en la estabilidad del genoma y sugiere la necesidad de efectuar estudios sobre el papel inhibitorio de los fenoles sobre las enzimas topoisomerasas II y sus posibles implicaciones a la salud.

CONCLUSIONES

El uso futuro del té y de sus componentes como sustancias nutraceuticas y funcionales es muy prometedor. Es posible que los tés que se cultivan en diferentes localizaciones geográficas o durante diferentes épocas del año tengan un efecto farmacológico diferente, probablemente relacionado con el contenido fenólico de las hojas. La mayoría de los estudios existentes indican que el té tiene efectos antioxidantes y quimioprotectores. Los polifenoles presentes en té pueden modular muchos procesos biológicos en las células tales como el crecimiento, las transformaciones malignas, la metástasis y la apoptosis. Con respecto a cuestiones prácticas, y teniendo en cuenta las concentraciones apropiadas de flavonoides para la salud, una persona debería consumir aproximadamente 1 litro de té al día con un nivel estimado de 150 mg de epigallocatequina galato. Este nivel de ingesta se puede incorporar a la dieta regular. Sin embargo, la relación efecto-dieta debe ser estudiada más a fondo, al igual que los constituyentes activos y los mecanismos protectores del té. La pregunta sobre los beneficios reales del té a la salud humana y su régimen de consumo más adecuado continúa siendo motivo de estudio científico. Igualmente, es importante identificar cuales otros compuestos en el té, además de los aquí mencionados, tienen un efecto quimioprotector.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco la valiosa ayuda editorial del Sr. Luis Antonio Mejia, Jr.

REFERENCIAS

1. Yang CS, Prabhu S, Landau J. Prevention of carcinogenesis by tea polyphenols. *Drug Metab Rev.* 2001;33(3-4):237-253.
2. McKay DL, Blumberg JB. The role of tea in human health: an update. *J Am Coll Nutr.* 2002;21(1):1-13.
3. Sueoka N, Suganuma M, Sueoka E, Okabe S, Matsuyama S, Imai K, Nakachi K, Fujiki H. A new function of green tea:

- prevention of lifestyle-related diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;928:274-280.
4. Dufresne CJ, Farnworth ER. A review of latest research findings on the health promotion properties of tea. *J Nutr Biochem*. 2001;12:404-421.
 5. Green BR, Cox DM, McBride J, Byron KM, O'Neill KL. A comparison of the antioxidant capacities of green tea, white tea and T-epigallocatechin-3-gallate by the TOSC assay. *American Association of Cancer Research 93rd Annual Meeting* 2002;43:473.
 6. Benelli R, Vene R, Bisacchi D, Garbisa S, Albini A. Anti-invasive effects of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a natural inhibitor of metallo and serine proteases. *Biol Chem*. 2002;383(1):101-105.
 7. Hallberg L, Rossander L. Improvement of iron nutrition in developing countries: comparison of adding meat, soy, ascorbic acid, citric acid and ferrous sulfate on iron absorption from a simple Latin American-type of meal. *Am J Clin Nutr*. 1984;39:577-583.
 8. Zhang D, Hendricks DG, Mahoney AW, Yu Y. Effect of tea on dietary iron bioavailability in anemic and healthy rats. *Nutr Rep Int*. 1988;37:1225-1235.
 9. Buetler TM, Renard M, Offord EA, Schneider H, Ruegg UT. Green tea extract decreases muscle necrosis in MDX mice and protects against reactive oxygen species. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(4):749-753.
 10. Fadhel ZA, Amran S. Effects of black tea extract on carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation in liver, kidneys, and testes of rats. *Phytother. Res*. 2002; 16 Suppl 1:28-32.
 11. Wiseman S, Mulder T, Rietveld A. Tea flavonoids: bioavailability in vivo and effects on cell signaling pathways in vitro. *Antioxid. Redox Signal*. 2001;3(6):1009-1021.
 12. Warden BA, Smith LS, Beecher GR, Balentine DA, Clevidence BA. Catechins are bioavailable in men and women drinking black tea throughout the day. *J Nutr*. 2001;131:1731-1737.
 13. Hollman PCH, Tijburg LBM, Yang CS. Bioavailability of flavonoids from tea. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1997a;37:719-738.
 14. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. *Nutr Rev*. 1998;56:317-333.
 15. Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br J Nutr*. 1999;81:289-295.
 16. Hollman PCH, van Trijp JMP, Buysman MNCP, van der Gaag MS, Mengelers MJB, de Vries JHM, Katan MB. Relative bioavailability of the antioxidant flavonoid quercetin from various foods in man. *FEBS Lett*. 1997b; 418:152-156.
 17. Brune M, Rossander L, Hallberg L. Iron absorption and phenolic compounds: importance of different phenolic structures. *Eur J Clin Nutr*. 1989;43:547-558.
 18. Zijp IM, Korver O, Tijburg LBM. Effect of tea and other dietary factors on iron absorption. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2000; 40(5): 371-398.
 19. Balentine DA, Wiseman SA, Bouwens CM. The Chemistry of Tea Flavonoids. *Crit Rev Food Nutr*. 1997;37(8):693-704.
 20. Tijburg LBM, Mattern T, Folts JD, Weisgerber UM, Katan MB. Tea flavonoids and cardiovascular diseases: a review. *Crit Rev Food Nutr*. 1997;37(8): 771-785.
 21. Filip R, Lopez P, Giberti G, Coussio J, Ferraro G. Phenolic compounds in seven South American *Ilex* species. *Fitoterapia* 2001;72:774-778.
 22. Lee B-L, Ong C-N. Comparative analysis of tea catechins and theaflavins by highperformance liquid chromatography and capillary electrophoresis. *J Chromatogr A*. 2000;88:439-447.
 23. Wang H, Helliwell K, You X. Isocratic elution system for the determination of catechins, caffeine and gallic acid in green tea using HPLC. *Food Chem*. 2000; 68:115-121.
 24. Bronner W E, Beecher G R. Method for determining the content of catechins in tea infusions by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr A* 1998; 805, Issues 1-2:137-142.
 25. Lin J, Lin C, Liang Y, Lin-Shiau S, Juan I. Survey of Catechins, Gallic Acid, and Methylxanthines in Green, Oolong, Pu-erh, and Black Teas *J. Agric Food Chem* 1998;46:3635-3642.
 26. Cook N C, Samman S. Flavonoids-Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources, *The J Nutr Biochem*. 1996;7, Issue 2:66-76.
 27. Goto T, Yoshida Y, Kiso M, Nagashima H. Simultaneous analysis of individual catechins and caffeine in green tea. *J Chromatogr A* 1996;749:295-299.
 28. Zuo Y, Chen H, Deng Y. Simultaneous determination of catechins, caffeine and gallic acids in green, Oolong, black and pu-erh teas using HPLC with a photodiode array detector. *Talanta* 2002;57:307-316.
 29. Beecher GR, Warden BA, Merken H. Analysis of tea polyphenols. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999; 220(4): 267-270.
 30. Vaidyanathan JB, Walle T. Transport and metabolism of the tea flavonoid (-)-epicatechin by the human intestinal cell line Caco-2. *Pharm. Res*. 2001;18(10):1420-1425.
 31. Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr*. 2000;130:2073S-2085S.
 32. Aherne SA, O'Brien NM. Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition* 2002;18(1):75-81.
 33. Fujimoto N, Sueoka N, Sueoka E, Okabe S, Suganuma M, Harada M, Fujiki H. Lung cancer prevention with (-)-epigallocatechin gallate using monitoring by heterogeneous nuclear ribonucleoprotein B1. *Int. J. Oncol*. 2002; 20(6): 1233-1239.
 34. Das M, Sur P, Gomes A, Vedasiromoni JR, Ganguly DK. Inhibition of tumour growth and inflammation by consumption of tea. *Phytother. Res*. 2002; 16 Suppl 1:S40-44.
 35. Jia XD, Han C. Chemoprevention of tea on colorectal cancer induced by dimethylhydrazine in Wistar rats. *World J Gastroenterol*. 2000;6(5):699-703.
 36. Jia X, Han C. Effects of green tea on colonic aberrant crypt foci and proliferative indexes in rats. *Nutr Cancer* 2001;39(2): 239-243.
 37. Luceri C, Caderni G, Sanna A, Dolara P. Red wine and black tea polyphenols modulate the expression of cyclooxygenase-2, inducible nitric oxide synthase and glutathione-related enzymes in azoxymethane-induced F344 rat colon tumors. *The J Nutr*. 2002;132(6):1376-1379.
 38. Zhang G, Miura Y, Yagasaki K. Induction of apoptosis and cell cycle arrest in cancer cells by in vivo metabolites of teas. *Nutr Cancer* 2000; 38(2):265-273.

39. Feng Q, Kumagai T, Torii Y, Nakamura Y, Osawa T, Uchida K. Anticarcinogenic antioxidants as inhibitors against intracellular oxidative stress. *Free Radic. Res.* 2001;35(6): 779-788.
40. Hodgson JM, Croft KD, Mori TA, Burke V, Beilin LJ, Puddey IB. Regular ingestion of tea does not inhibit in vivo lipid peroxidation in humans. *J Nutr.* 2002;132(1): 55-58.
41. Su LJ, Arab L. Tea consumption and the reduced risk of colon cancer - results from a national prospective cohort study. *Public Health Nutr.* 2002;5(3):419-426.
42. Ke L, Yu P, Zhang ZX, Huang SS, Huang G, Ma XH. Congou tea drinking and oesophageal cancer in South China. *Br J Cancer* 2002;86(3):346-347.
43. Yang CS, Wang ZY. Tea and cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85:1038-1049.
44. Dreosti IE. Bioactive ingredients: antioxidants and polyphenols in tea. *Nutr Rev.* 1996;54:S51.
45. Katiyar SK, Mukhtar H. Tea in chemoprevention of cancer: epidemiologic and experimental studies (review). *Int J Oncol.* 1996;8:221-238.
46. Sartippour MR, Heber D, Ma J, Lu Q, Go VL, Nguyen M. Green tea and its catechins inhibit breast cancer xenografts. *Nutr Cancer* 2001;40(2):149-156.
47. Hirose M, Nishikawa A, Shibusaki M, Imai T, Shirai T. Chemoprevention of heterocyclic amine-induced mammary carcinogenesis in rats. *Environ Mol Mutagen* 2002;39(2-3):271-278.
48. Yang CS, Maliakal P, Meng X. Inhibition of carcinogenesis by tea. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2002;42:25-54.
49. Zhang G, Miura Y, Yagasaki K. Effects of dietary powdered green tea and theanine on tumor growth and endogenous hyperlipidemia in hepatoma-bearing rats. *Biosci. Biotech Biochem.* 2002;66(4):711-716.
50. Takada M, Ku Y, Habara K, Ajiki T, Suzuki Y, Kuroda Y. Inhibitory effect of epigallocatechin-3-gallate on growth and invasion in human biliary tract carcinoma cells. *World J Surg* 2002;26(6):683-686.
51. Smith, DM and Dou, QP. Green tea polyphenol epigallocatechin inhibits DNA replication and consequently induces leukemia cell apoptosis. *Int J Mol Med.* 2001;7:645-652.
52. Metz N, Lobstein A, Schneider Y, Gossé F, Schleiffer R, Anton R, Raul F. Suppression of azoxymethane-induced preneoplastic lesions and inhibition of cyclooxygenase-2 activity in the colonic mucosa of rats drinking a crude green tea extract. *Nutr. Cancer* 2000; 38(1): 60-64.
53. Uesato S, Kitagawa Y, Kamishimoto M, Kumagai A, Hori H, Nagasawa H. Inhibition of green tea catechins against the growth of cancerous human colon and hepatic epithelial cells. *Cancer Letters* 2001;170:41-44.
54. Hayakawa S, Kimura T, Saeki K, Koyama Y, Aoyagi Y, Noro T, Nakamura Y, Isemura M. Apoptosis-inducing activity of high molecular weight fractions of tea extract. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2001; 65(2):459-62.
55. Gupta S, Hastak K, Ahmad N, Lewin JS, Mukhtar H. Inhibition of prostate carcinogenesis in TRAMP mice by oral infusion of green tea polyphenols. *PNAS* 2001 98(18):10: 50-10355.
56. Manteiga R, Park DL, Ali SS. Risks associated with consumption of herbal teas. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 1997;150:1-30.
57. Ramírez Mares MV, Fatell S, Villa-Treviño S, González de Mejía E. Protection of extract from leaves of *Ardisia Compresa* against benomyl-induced cytotoxicity and genotoxicity in cultured rat hepatocytes. *Toxicol in Vitro.* 1999;13(6):889-896.
58. González de Mejía E and Ramírez-Mares MV. Leaf extract from *Ardisia compressa* protects against 1-nitropyrene-induced cytotoxicity and its antioxidant defense disruption in cultured rat hepatocytes. *Toxicology* 2002;179(1):61-72.
59. González de Mejía E, Ramírez-Mares MV, Nair M. Topoisomerase I and II enzyme inhibitory compounds with antioxidant activity from aqueous extract of *Ardisia compressa* leaves against benomyl damaged hepatocytes. Submitted *J Agric Food Chem.* 2002;50(26):7714-7719.
60. Khokhar S, Magnusdottir SG. Total phenol, catechin, and caffeine contents of teas commonly consumed in the United Kingdom. *J Agric Food Chem.* 2002;50(3):565-570.
61. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(4):418-425.
62. Maliakal PP, Coville PF, Wanwimolruk S. Tea consumption modulates hepatic drug metabolizing enzymes in Wistar rats. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53(4):569-577.
63. Yu R, Jiao JJ, Duk JL, Gudehithlu K, Tan TH, Kong AN. Activations of mitogen-activated protein kinases by green tea polyphenols: potential signalling pathways in the regulation of antioxidant-responsive element-mediated phase II enzyme gene expression. *Carcinogenesis* 1997;18:451-456.
64. Hibasami H, Achinea Y, Fujikawa J, Komiya T. Induction of programmed cell death (apoptosis) in human lymphoid leukemia cells by catechin compounds. *Anticancer Res.* 1996; 16:1943-1946.
65. Hsu S, Lewis JB, Borke JL, Singh B, Dickinson DP, Caughman GB, Athar M, Drake L, Aiken AC, Huynh CT, Das BR, Osaki T, Schuster GS. Chemopreventive effects of green tea polyphenols correlate with reversible induction of p57 expression. *Anticancer Res.* 2001; 21(6A):3743-3748.
66. Liao S, Hiipakka R. A. Selective inhibition of steroid 5 alpha-reductase isozyme by tea epicatechin-3-gallate and epigallocatechin-3-gallate. *Biochem. Biophys. Res Comm.* 1995;214:833-838.
67. Singh AK, Seth P, Anthony P, Husain MM, Madhavan S, Mukhtar H, Maheshwari RK. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate inhibits angiogenic differentiation of human endothelial cells. *Arch Biochem Biophys.* 2002; 401(1):29-37.
68. Jung YD, Ellis LM. Inhibition of tumour invasion and angiogenesis by epigallocatechin gallate (EGCG), a major component of green tea. *Int J Exp Pathol.* 2001;82(6):309-316.
69. Tosetti F, Ferrari N, De Flora S, Albin A. Angioprevention: angiogenesis is a common and key target for cancer chemopreventive agents. *FASEB J* 2002;16(1):2-14.

70. Pianetti S, Guo S, Kavanagh KT, Sonenshein GE. Green tea polyphenol epigallocatechin-3 gallate inhibits Her-2/neu signaling, proliferation, and transformed phenotype of breast cancer cells. *Cancer Res.* 2002;62(3):652-655.
71. Bachrach U, Wang YC. Cancer therapy and prevention by green tea: role of ornithine decarboxylase. *Amino Acids* 2002; 22(1): 1-13.
72. Jankun J, Selman SH, Swiercz R, Skrzypczak-Jankun E. Why drinking green tea could prevent cancer. *Nature* 1997;387:561.
73. Annabi B, Lachambre MP, Bousquet-Gagnon N, Page M, Gingras D, Beliveau R. Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin 3-gallate inhibits MMP-2 secretion and MT1-MMP-driven migration in glioblastoma cells. *Biochim. Biophys. Acta* 2002;1542(1-3):209-220.
74. Lin JK, Liang YC, Lin-Shiau SY. Cancer chemoprevention by tea polyphenols through mitotic signal transduction blockade. *Biochem. Pharmacol.* 1999;58:911-915.
75. Chen W, Dong Z, Valcic S, Timmermann BN, Gowden GT. Inhibition of ultraviolet B-induced *c-fos* gene expression and p38 mitogen-activated protein kinase activation by (-)-epigallocatechin gallate in a human keratinocyte cell line. *Mol Carinog.* 1999;24:79-84.
76. Berger SJ, Gupta S, Belfi CA, Gosky DM, Mukhtar H. Green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits topoisomerase I activity in human colon carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;288(1):101-105.
77. Ferguson LR. Role of plant polyphenols in genomic stability. *Mut Res.* 2001;475:89-111.

Recibido: 22-08-2002

Aceptado: 03-02-2003