



PAPEL DE LOS ISOTIOCIANATOS EN LA QUIMIOPREVENCIÓN Y PROGRESIÓN DEL CÁNCER: UNA REVISIÓN DE LA EVIDENCIA ACTUAL.

The Role of Isothiocyanates in Chemoprevention and Cancer Progression: A Review of the Current Evidence.

Mardey Liceth Cuellar Nuñez¹

 <https://orcid.org/0000-0003-2045-8951>

 liceth.cuellar@uaq.mx

José Fernando Vasco Leal²

 <https://orcid.org/0000-0003-2503-1332>

 jose.vasco@uaq.mx

¹Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro, México.

²Facultad de Contaduría y Administración de la Universidad Autónoma de Querétaro.

Fecha recepción: 19 de Octubre de 2022 / Fecha Aprobación: 14 de Diciembre 2022 / Fecha Publicación: 31 de Enero 2023

RESUMEN

Los isotiocianatos son compuestos bioactivos liberados tras la hidrólisis de los glucosinolatos, precursores presentes en vegetales crucíferos como el brócoli, la coliflor y las coles de Bruselas. Esta revisión sintetiza el conocimiento actual (hasta 2022) sobre el papel quimiopreventivo y terapéutico de estos compuestos en diversas líneas celulares oncológicas. La evidencia demuestra que los isotiocianatos, como el sulforafano y el isotiocianato de fenilo ejercen efectos antiproliferativos mediante la modulación de múltiples vías de señalización, incluyendo la inducción de apoptosis selectiva, el arresto del ciclo celular en fases G1 y G2/M, y la activación de la vía Nrf2 para combatir el estrés oxidativo. Se concluye que el consumo dietario de crucíferas representa una estrategia viable de quimiopreención, aunque se requiere profundizar en los mecanismos epigenéticos y la variabilidad farmacogenética individual para su futura integración clínica.

Palabras claves:

Isotiocianatos, cáncer, apoptosis, compuestos bioactivos, brócoli, coliflor.

ABSTRACT

Isothiocyanates are bioactive small molecules formed from glucosinolate precursors found in cruciferous vegetables such as Brussels sprouts, broccoli, and cauliflower. This review summarizes current scientific evidence regarding their role as potent anticancer agents across various cell lines, including pancreatic, liver, lung, and breast cancer. Isothiocyanates, notably sulforaphane and phenethyl isothiocyanate demonstrate significant antineoplastic activity by inducing selective apoptosis and cell cycle arrest. Recent studies highlight their capacity to affect multiple cellular

Cómo citar:

Cuellar Nuñez, M. L. & Vasco Leal, J. F. (2023). Papel de los isotiocianatos en la quimiopreención y progresión del cáncer: Una revisión de la evidencia actual. FAGROPEC, 15 (1), ppt. 182-200. <https://doi.org/10.47847/fagropec.v15n1a11>



pathways, such as oxidative stress through Nrf2 activation, the inhibition of the Wnt/ β -catenin pathway in colorectal cancer stem cells. This synthesis emphasizes the importance of cruciferous vegetable intake as a chemopreventive strategy, while noting the necessity for further research into epigenetic mechanisms and individual genetic variability.

Keywords:

Isothiocyanates, cancer, apoptosis, bioactive compounds, broccoli, cauliflower.

INTRODUCCIÓN

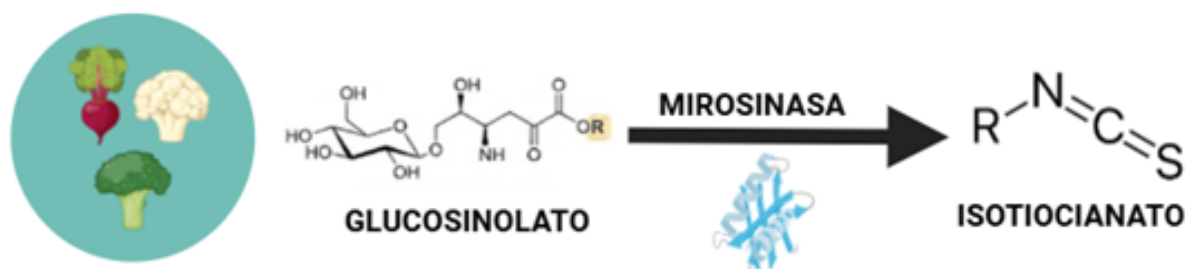
El cáncer es un conjunto de enfermedades genéticas caracterizadas por un crecimiento descontrolado debido a regulaciones defectuosas en la proliferación y división celular, que producen daño y deterioro funcional. Las células cancerosas malignas pueden derivar de distintos tejidos: los carcinomas derivan de células epiteliales; los sarcomas derivan de tejidos mesenquimatosos tales como tejido muscular, tejido conjuntivo, tejido fibroso y tejido graso; los linfomas y leucemias derivan de células mesenquimatosas de la sangre (Catherine Sánchez, 2013). Actualmente el cáncer es un problema de salud importante ya que se encuentra entre las primeras 3 causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Según la OMS, en el 2018 se diagnosticaron 3,8 millones de casos aproximadamente y 1,4 millones de personas murieron por esta enfermedad.

Los tipos de cáncer diagnosticados con mayor frecuencia en los hombres son: de próstata (21,7%), pulmón (9,5%), y colorrectal (8,0%). En las mujeres, los cánceres más frecuentes son: de mama (25,2%), pulmón (8,5%), y colorrectal (8,2%). La incidencia del cáncer aumenta debido a factores de riesgo modificables tales como tabaquismo, alcoholismo, baja actividad física y dieta pobre en frutas y verduras (Sanz-Barbero et al., 2014).

Los compuestos bioactivos son componentes derivados de la dieta, que, tras su ingesta, influyen de manera positiva en las actividades celulares y fisiológicas. Diversas investigaciones han confirmado la funcionalidad de los isotiocianatos, compuestos activos derivados de verduras crucíferas tales como rábano, brócoli y coliflor, en la inhibición de la carcinogénesis. Los glucosinolatos son compuestos biológicamente activos que se encuentran en las plantas del género Brassicaceae, algunos ejemplos son el brócoli, la coliflor, las coles de bruselas, entre otros. Estos compuestos son inactivos sin la acción de la enzima mirosinasa, que actúa metabolizándolos hacia isotiocianatos (isotiocianato de alilo, bencil isotiocianato, fenil isotiocianato y sulforafano) (Figura 1).

Figura 1.

Conversión del glucosinolato a isotiocianato por acción de la enzima mirosinasa.



Los isotiocianatos tienen diversos efectos biológicos benéficos, algunos son capaces de inhibir la actividad del NF- κ B, el cual está implicado en procesos de inflamación y

respuesta al estrés. Otros están involucrados en la síntesis de la proteína Nrf2, mediante la activación del factor de transcripción NFE2L2, la cual tiene efectos antioxidantes y en las enzimas microsomales de clase II. Además, poseen mecanismos epigenéticos de acción, como la desacetilación de histonas, inhibición de la metilación del DNA e inhibición de la expresión de microARN.

Ciertas investigaciones han reportado que además de los efectos mencionados anteriormente, los isotiocianatos y otros compuestos, como ácido oleico y erúxico, tienen efectos antimicrobianos (Cavaiuolo & Ferrante, 2014). Es por esto, que el objetivo de esta revisión fue determinar los procesos mediante los cuales los isotiocianatos inhiben la carcinogénesis en diferentes tipos de cáncer.

Isotiocianatos en la quimiopreención del cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es uno de los tipos de cáncer más frecuentes, después del cáncer de próstata en hombres y del cáncer de mama en mujeres, y representa una de las principales causas de muerte a nivel mundial después del cáncer de pulmón. En el 80% de los casos se presenta de manera esporádica y únicamente el 20% se relaciona con antecedentes familiares (Vanegas et al., 2020).

La mayoría de las neoplasias originadas en el colon son adenocarcinomas epiteliales y entre los factores de riesgo se encuentran la obesidad, sedentarismo, diabetes mellitus y la historia familiar en un menor porcentaje (Rawla et al., 2019). Es muy difícil tratar el cáncer colorrectal cuando no se detecta a tiempo debido a la alta resistencia a los fármacos por lo que se han buscado nuevos tratamientos más prometedores que disminuyan su mortalidad.

Se ha reportado que compuestos bioactivos como los isotiocianatos, presentes en algunos vegetales, intervienen en diferentes etapas específicas de la carcinogénesis, lo que ha provocado especial interés en dichos compuestos como nuevos blancos terapéuticos (Yano et al., 2018; Ağagündüz et al., 2022). En el caso del cáncer colorrectal, se ha identificado al isotiocianato de fenilo como el compuesto con mayor actividad anti-proliferativa en la línea celular HT29 de cáncer de colon, cuyos efectos incluyen la inducción de apoptosis, la inhibición de la angiogénesis y el arresto celular (Cuellar-Núñez et al., 2020).

Los isotiocianatos de fenilo (PITC) inducen apoptosis en las células HT29 de cáncer de colon, se ha visto que inducen arresto del ciclo celular en G1 debido a la disminución de la regulación de ciclinas (A, D y E) por la activación de la vía de señalización MAPK. También se ha visto que pueden inhibir a las CSCs (células madre del cáncer) a través de la vía Wnt/ β -catenina la cual desempeña un papel importante en las propiedades de estas células para proliferar, migrar e invadir otros tejidos (Chen et al., 2018).

Hay estudios que indican que los isotiocianatos de bencilo (BITC) activan la vía PI3K/Akt lo que inhibe la proliferación de células de cáncer de colon. PIK3 cataliza la fosforilación de fosfatidilinositol-4,5- bifosfato a fosfatidilinositol-3, 4, 5- trifosfato que finalmente activa

a AKT, que juega un rol importante en la supervivencia celular, crecimiento celular y proliferación. Por otro lado, se ha reportado que BITC activa a NrF2, una proteína que controla la expresión de ciertos genes y tiene un papel importante en la expresión de genes citoprotectores, e induce la acumulación de moléculas autofágicas como LC3BII y p62 en la línea celular HCT116 de cáncer de colon (Liu et al., 2017).

También se ha observado que el sulforafano, un tipo de isotiocianato tiene efectos antiproliferativos, anti angiogénicos y anti metastásicos debido a que en los tumores de cáncer de colon existe una muy alta expresión de prostaglandinas E2 (PGE2) y el sulforafano disminuye la expresión de COX-2, mPGES-1, HIF-1, VEGF, CXCR4, MMP-2 y MMP-9 bloqueando la expresión de prostaglandinas E2 (PGE2). También se observó que puede inducir apoptosis mediante la activación de la caspasa 3 e inducir especies reactivas de oxígeno en las células HT-29 de cáncer de colon (Yano et al., 2018; Cuellar Nuñez et al., 2022).

Efecto quimiopreventivo de los isotiocianatos en el cáncer de esófago

El cáncer de esófago es una de las neoplasias más agresivas y es más frecuente en hombres que en mujeres, presenta una alta morbilidad y mortalidad, ocupa el octavo lugar dentro de los cánceres más frecuentes a nivel mundial (4.2% de las neoplasias totales) y el sexto lugar de muertes por cáncer.

El tipo más común es el carcinoma escamoso o epidermoide (de células escamosas de la mucosa) y sus principales factores de riesgo son el alcohol y el tabaco (Gómez-Urrutia et al., 2017) aunque la incidencia del adenocarcinoma del tercio inferior del esófago (OAC) se ha incrementado considerablemente y se desarrolla a partir de una lesión en común, el esófago de Barrett, y sus principales factores de riesgo son el reflujo gastroesofágico y el consumo de tabaco.

Al igual que en otros tipos de cáncer, se ha visto que la ingesta alta de verduras crucíferas disminuye considerablemente el riesgo de padecer cáncer de esófago (Johnson, 2018), sobre todo de adenocarcinoma de esófago (OAC), varios estudios realizados en ratas con este tipo de cáncer muestran que los isotiocianatos de fenilo (PEITC) disminuyen la tumorigénesis mediante la inhibición de NMBA (carcinógeno N-nitrosometilbencilamina), lo que sugiere su posible uso como agente quimiopreventivo.

También se ha reportado que el sulforafano, otro tipo de isotiocianato actúa como agente antitumoral mediante la inhibición de MSK2-CREB-Bcl2 y de la expresión de cadherinas para inducir apoptosis y la para inhibir la invasión de las células cancerígenas de esófago respectivamente (Sanz-Barbero et al., 2014).

Otros estudios nos muestran que el isotiocianato de 4-metiltio-3-butenilo (MTBITC) es un potencial quimiopreventivo para este tipo de cáncer (Hirata et al., 2019), se ha visto que provoca la inducción de apoptosis por la vía mitocondrial, arresto celular en G2/M y producción de agentes reactivos de oxígeno (ROS) los cuales son tóxicos en altas

concentraciones para las células cancerígenas.

Efectos antiproliferativos y mecanismos de apoptosis en el cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial en hombres, y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, siendo el cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) el tipo de cáncer pulmonar más frecuente (85%) (Zhang et al., 2017). La principal causa de cáncer pulmonar es el tabaquismo.

Se han estudiado las sustancias químicas que contiene el humo del tabaco y entre ellas se encuentra la 4-metilnitrosamino-1-3-piridil-1-butanona (NNK), un potente cancerígeno derivado del tabaco que promueve la supervivencia de las células de cáncer pulmonar (Xue et al., 2014). Se ha visto que el consumo de vegetales ricos en isotiocianatos reduce el riesgo de padecer cáncer de pulmón en un 22% (Tram et al., 2009) de modo que, la ingesta de verduras crucíferas está inversamente asociada con el riesgo de cáncer de pulmón.

Según varios estudios, los isotiocianatos de bencilo e isotiocianatos de fenilo inhiben el crecimiento celular de las células L9981 mediante la inhibición de AKt (enzimas que participan en la transmisión de señales intracelulares y regulan el crecimiento y supervivencia celular mediante el bloqueo de la apoptosis) y NF-kB y la generación de ROS, que desencadenan señales apoptóticas (Wu et al., 2010). El sulforafano, un isotiocianato que se encuentra en el brócoli participa en varias vías que incluyen la inducción de genes desintoxicantes, el control del ciclo celular y la apoptosis; actuando como agente antioxidante (Kan et al., 2018).

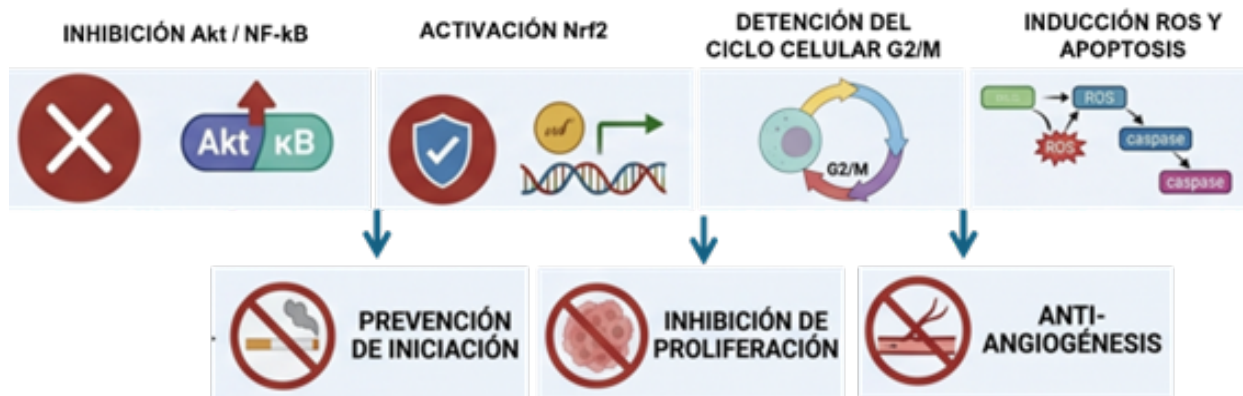
Estudios en fumadores que consumieron berros, una fuente de isotiocianato de fenetilo, indican que este inhibe la activación metabólica de NNK en humanos. Las combinaciones de agentes quimiopreventivos activos contra diferentes carcinógenos en el humo del tabaco pueden ser útiles en la quimiopreención del cáncer de pulmón.

La actividad quimiopreventiva de los isotiocianatos se debe a la modificación del metabolismo carcinógeno de fase I (isoenzimas de citocromo p450) y fase II (quinona reductasa y GSH S-transferasas), lo que da como resultado un aumento de la excreción de carcinógenos. La inducción de las enzimas de fase II está mediada por la vía dependiente de Nrf2. Así mismo, los isotiocianatos pueden inhibir la bioactivación de los procarcinógenos que se encuentran en el humo del tabaco, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, de esta manera contribuyen a la prevención del cáncer pulmonar (Bauer et al., 2013).

Resultados de ciertos estudios indicaron que el isotiocianato de bencilo (BITC) indujo estrés del retículo endoplásmico en las células de cáncer de pulmón y asimismo el estrés del RE indujo autofagia de estas células cancerosas. Wu et al. (2010) demostraron que los isotiocianatos inducen estrés oxidativo y suprimen el potencial de metástasis de las células de cáncer de pulmón de células no pequeñas humanas (Figura 2).

Figura 2.

Mecanismos de acción de los isotiocianatos e impacto en la progresión de células cancerígenas



Se ha planteado la hipótesis de que los factores genéticos relacionados con el metabolismo de los isotiocianatos contribuyen a las diferencias entre cada individuo en el grado de protección conferido por el consumo de vegetales crucíferos (Esteve, 2020). Específicamente, los individuos con ausencia de los genes GSTM1 y GSTT1, metabolizan los isotiocianatos de manera menos eficiente, lo que permite que los isotiocianatos permanezcan biológicamente activos durante un período más largo y confieran mayor protección contra el cáncer.

Sulforafano como isotiocianato clave en el cáncer de próstata

La desregulación metabólica es uno de los sellos distintivos de distintas neoplasias, incluidos el de cáncer de próstata, que es una de las neoplasias malignas mayormente encontradas entre los hombres (Novío et al., 2016) y que sigue siendo una de las principales causas de mortalidad relacionadas con el cáncer entre los hombres estadounidenses.

Se ha observado recientemente resultados de estudios epidemiológicos que sugieren una asociación inversa entre la ingesta diaria en la dieta de vegetales crucíferos y la reducción del riesgo de cáncer de próstata (Singh & Singh, 2012), dicha familia de isotiocianatos proveniente de los vegetales y sus subproductos metabólicos resultantes de masticar o cortar dichos vegetales se ha estudiado de manera extensa para la quimioprevención de diversas neoplasias; entre ellas la del cáncer de próstata.

Los productos naturales que siguen siendo investigados para dirigirse al metabolismo celular como prevención y tratamiento de cáncer de próstata se encuentran el sulforafano y el extracto de brócoli rico en sulforafano; estos inhiben el crecimiento celular de cáncer de próstata en entornos terapéuticos y preventivos in vivo y sin efectos secundarios evidentes (Singh et al., 2018).

Singh et al. (2018), demostraron previamente que el tratamiento con sulforafano inhibe la síntesis de ácidos grasos en células in vitro de cáncer de próstata y en adenocarcinoma

de próstata de ratones TRAMP in vivo al igual que se ha encontrado una disminución en niveles de adenocarcinoma de próstata y plasma de acetil-CoA derivado de los intermediarios de glucólisis en ratones TRAMP tratados con sulforafano en comparación con los de control.

La inhibición de la glucólisis por sulforafano se asocia con una disminución de los niveles de proteínas de enzimas HKII, PKM2 y LDHA en los ratones Hi-Myc y en los ratones TRAMP. La expresión de HKII, la cual cataliza el primer paso en el metabolismo de la glucosa al convertirla en glucosa-6-fosfato es mayor en cánceres de próstata resistentes a la castración y en el cáncer impulsado por la deficiencia de p53. Mientras que la enzima PKM 2 es la responsable de la conversión de fosfoenolpiruvato a piruvato y se observa en asociación con la agresividad en el cáncer de próstata (Wiczek et al., 2012).

Esto ha demostrado que un régimen de administración de sulforafano tres veces por semana disminuye drásticamente los niveles de lactato en plasma y próstata de los ratones TRAMP. Al igual que se observa una disminución de HKII y LDHA que es responsable de la reversión del efecto Warburg por sulforafano y disminución del aumento de las colonias de células cancerígenas (Singh, et al., 2018 y Kim et al., 2018).

Potencial sinérgico de extractos ricos en isotiocianatos en la reducción de la quimiorresistencia del cáncer de páncreas.

El cáncer de páncreas es la cuarta causa principal de muerte por cáncer en los Estados Unidos. Su tasa de supervivencia general a 5 años es solo del 3%; esta neoplasia tiene uno de los pronósticos más desfavorables de todos los cánceres del ser humano y solo el 20% de los pacientes son elegibles para la resección quirúrgica que hasta el día de hoy; sigue siendo la única terapia potencialmente curativa (Yeo & Lowenfels, 2012).

La quimioterapia es un tratamiento estándar utilizado para este tipo de neoplasia, sin embargo, estos tumores desarrollan resistencia a los medicamentos con el paso del tiempo y se requiere aumentar los agentes citotóxicos para poder seguir el tratamiento, causando efectos adversos graves en los pacientes que puede aumentar su riesgo de mortalidad.

Bailey et al. (2016) identificaron distintas alteraciones genéticas centrales en 10 vías comunes de tumores pancreáticos. Los factores de riesgo ambientales incluyen tabaquismo, alcoholismo, obesidad, dieta, entre otros. La carcinogénesis de esta neoplasia es un proceso de extensos pasos en los cuales se activan oncogenes como k-ras, stat3, pi3k y genes supresores se desactivan como p16, rb, p53 y smad4.

La curcumina es un compuesto natural aislado conocido como curcuma. Esta ha sido investigada por años en estudios preclínicos que han demostrado su potencial de suprimir el crecimiento de diversas neoplasias malignas incluyendo al cáncer de páncreas. Se ha demostrado que suprime el crecimiento tumoral por medio de diversas vías de señalización como la NF-kB, STAT3, Notch-1.

Wang et al. (2016) demostraron que NF- κ B e IKK son constitutivamente activos en líneas celulares de cáncer de páncreas y la inhibición de estas moléculas por medio de la curcumina se asoció con actividad supresora del crecimiento. Por su parte, Berkovich et al. (2013), evidenciaron que el extracto de hoja de *Moringa oleifera* inhibe el crecimiento de las células de cáncer de páncreas por medio de la inhibición de señalización de células NF- κ B y aumenta la eficacia del tratamiento con quimioterapia ya que disminuye de forma amplia la resistencia a los fármacos utilizados.

Efecto de los isotiocianatos y su producción de especies reactivas de oxígeno en células de cáncer de mama.

El cáncer de mama es un problema serio de salud pública a nivel mundial, siendo la primera causa de muerte por neoplasias malignas en América Latina en pacientes del género femenino (Knaul et al., 2009).

En México corresponde al 9% del total de las neoplasias y al 15% de las que afectan a dicho sexo. Es por esto por lo que se han buscado diversas alternativas para su prevención, dentro de estas se ha demostrado que la alimentación juega un papel muy importante ya que múltiples estudios han comprobado que existe una relación inversa entre la ingesta de verduras crucíferas y el riesgo de padecer cáncer de mama debido a los efectos antiproliferativos de los isotiocianatos y los compuestos bioactivos presentes en este tipo de alimentos.

Un objetivo de interés en años recientes ha sido la planta de la *Moringa oleifera* (compuesto rico en isotiocianatos) debido a que se ha observado que tiene propiedades anticancerígenas en distintas líneas celulares, incluyendo aquellas de cáncer de mama. En un estudio llevado a cabo en la línea celular MDA-MB-231 de células de cáncer de mama se observó que el tratamiento con extracto de *Moringa* inhibe el crecimiento celular, esta tasa baja de supervivencia se atribuyó a la inducción de la apoptosis, así como la detención del ciclo celular en la fase G2/M. Se concluyó que esta planta muestra propiedades anticancerígenas al interferir con la transducción de señales en la cascada que promueve la proliferación celular, siendo una posible alternativa para el tratamiento del cáncer de mama (Al-Asmari et al., 2015).

También se ha investigado el papel que juega el bencil isotiocianato (BITC) en la prevención y tratamiento del cáncer de mama, en un estudio llevado a cabo por Kim et al. (2013) en células madre de cáncer de mama (bCSC), se comprobó que este compuesto es capaz de inhibir su desarrollo, este hallazgo es de interés ya que este tipo de células inician con el crecimiento tumoral y se cree son resistentes a las formas convencionales de quimioterapia, y la eliminación tanto de las células bCsc sensibles al tratamiento como de aquellas resistentes es un paso esencial para la prevención del cáncer de mama. En este estudio también se evaluó la actividad de BITC in vivo en ratones con cáncer de mama, se observó que al incluir este compuesto en la dieta de los ratones les confería una protección significativa contra el desarrollo de este tipo de cáncer, sin mostrar evidencia de toxicidad. Se destaca que, aunque BITC es un compuesto de estructura simple,

desencadena una serie compleja de eventos de señalización que favorecen la apoptosis, así como la autofagia de las células cancerígenas. Estas vías de señalización abarcan procesos como la inhibición del complejo III de la respiración mitocondrial y la producción de especies reactivas de oxígeno, entre otros.

Otro efecto benéfico que se ha observado del BITC es su capacidad para inhibir la transición epitelio-mesenquimatoso (EMT) de líneas celulares de cáncer de mama, esta transición es esencial en la patogenia de la agresividad del cáncer. Se han vinculado las biopsias de carcinoma de mama que presentan una sobreexpresión de indicadores de EMT tienen una mayor agresividad tumoral, recurrencia del cáncer, variables clinicopatológicas desfavorables y menor probabilidad de supervivencia. Además, BITC también es capaz de incrementar la transcripción de la E-cadherina, la cual se considera un supresor tumoral debido al rol que tiene en el mantenimiento del fenotipo epitelial, y su expresión se encuentra disminuida en la progresión del cáncer y se correlaciona con un mal pronóstico (Sehrawat & Singh, 2011).

Inducción de apoptosis selectiva y supresión de la vía AKT/mTor en neoplasias hematológicas mediante sulforafano.

La leucemia es un tipo de cáncer en el cual se observa un aumento anormal y desorganizado del número de leucocitos, dando lugar a una invasión de la médula ósea, lo cual a su vez impide el desarrollo normal de las células progenitoras de la sangre, resultando en una disminución del número de glóbulos rojos y plaquetas. Según las células afectadas podemos distinguir distintos tipos de leucemia: leucemia aguda linfoblástica, leucemia aguda mieloblástica, leucemia mieloide crónica, y leucemia linfática crónica.

Como se ha mencionado previamente, los glucosinolatos son capaces de inhibir, retardar o incluso revertir la carcinogénesis, sin embargo el compuesto con actividad antiproliferativa y anticancerígena más importante para la prevención y detención del progreso de la leucemia es el sulforafano, ya que en diversos estudios se ha observado que es capaz de inducir apoptosis, además de promover la expresión de proteínas como p-53, bcl-2 y bax en líneas celulares linfoblastoides Jurkat (Fimognari et al., 2002).

El sulforafano es capaz de inducir estrés oxidativo al reaccionar y agotar el glutatión intracelular, lo que puede después conducir a la apoptosis de la célula, mediante este y otros mecanismos (por ejemplo, aumentando la expresión de p53) este compuesto puede producir apoptosis a tales niveles que puede llegar incluso a necrosis. También se ha demostrado que es capaz de producir arresto celular en la fase G2/M del ciclo celular (Bayat Mokhtari et al., 2018).

El resultado neto de estos efectos es una potente inhibición del crecimiento de las células presentes en la leucemia, siendo un compuesto de interés para su uso como agente quimioterapéutico y quimioprolifáctico.

Otro efecto de interés del sulforafano es su acción en células de leucemia linfoblástica

aguda, ya que en un estudio llevado a cabo por Suppipat et al. (2012) demostró que este compuesto es capaz de reducir selectivamente la viabilidad de las líneas celulares con este tipo de leucemia, y posteriormente también se comprobó este efecto en muestras de pacientes con ALL (leucemia linfoblástica aguda) sin tener un efecto notable en las células mononucleares normales.

Además, se comprobó que el sulforafano es capaz de inhibir las vías de señalización de AKT y mTor (las cuales son de suma importancia para la supervivencia celular), esto debido a que disminuye los niveles celulares de estas dos proteínas.

Es de particular importancia el efecto del sulforafano en este tipo de leucemia ya que es el cáncer hematológico más común en niños, y aunque los tratamientos han mejorado el pronóstico de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, todavía aproximadamente el 20% de estos pacientes recaen después del tratamiento inicial, es por esto que el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas es crítico para generar tratamientos de primera línea para aquellos pacientes con alto riesgo de sufrir recaídas (Makiya, 2013).

El isotiocianato de fenilo también ha mostrado propiedades antiproliferativas en líneas celulares de leucemia, al inhibir las histonas desacetilasas y remodelación de la cromatina, lo que induce posteriormente al arresto celular e inhibición del crecimiento de este tipo celular, además de inducir apoptosis al promover la expresión de la caspasa 9 y disminuir los niveles de bcl-2, sin afectar a las células mononucleares normales de la sangre periférica (Ma et al., 2006).

Efectos antiproliferativos del isotiocianato de alilo y activación del sistema de detoxificación de fase II en el carcinoma hepatocelular.

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una de las neoplasias malignas más comunes en adultos y es más común en hombres que en mujeres (3:1), y en negros que en blancos y comúnmente está asociado a cirrosis hepática (McGlynn et al., 2021). En todo el mundo, alrededor del 10% de todas las muertes en el rango de edad adulta se pueden atribuir al carcinoma hepatocelular. A nivel mundial el CHC es el sexto cáncer más común en todo el mundo y el quinto cáncer más común en hombres y el octavo más común en mujeres. La mayoría de las muertes anuales atribuibles al CHC ocurren en Asia y África subsahariana. La aparición de carcinoma hepatocelular varía ampliamente según la ubicación geográfica, siendo más común en personas de origen asiático. La prevalencia del carcinoma hepatocelular sigue aumentando debido a la alta incidencia de hepatitis B y C.

Ciertos estudios han confirmado la relación directa entre el aumento del consumo de vegetales crucíferos ricos en isotiocianatos y sus derivados, y el menor riesgo de padecer cáncer, así como el aumento del consumo de estos mismos provee de un potencial efecto quimioprotector contra el cáncer (Zhang et al., 2017). Las concentraciones sub tóxicas de los metabolitos de los glucosinolatos (isotiocianatos) son las responsables de

la inhibición cancerígena (Fig. 3). El isotiocianato de alilo (AITC) se obtiene de la dieta de algunas verduras crucíferas y exhibe actividades anticancerígenas en muchos tipos de cáncer. El AITC tiene efectos sobre la viabilidad celular, el daño del ADN y la migración en las células HepG2 de cáncer de hígado humano (Liu et al., 2018). Se ha investigado la actividad biológica del silicio conjugado con AITC (AITC-SiQD). La producción de ROS podría ser uno de los mecanismos principales del efecto anticanceroso de los AITC-SiQD (Liu et al., 2018). Estos datos proporcionan conocimientos para optimizar el potencial terapéutico de los isotiocianatos dietéticos en el tratamiento del cáncer.

El tratamiento con isotiocianatos en células de cáncer de hígado HepG2 resulta en una disminución de la viabilidad celular dependiente de la dosis, así como aumento de la muerte celular de las células cancerígenas (Kntayya et al., 2018). A determinadas concentraciones del tratamiento con isotiocianatos se observó una disminución en la motilidad celular de células HepG2 lo que disminuye la progresión de la enfermedad debido a la disminución de la migración celular. Asimismo, se observaron efectos en la disminución de la capacidad de formar colonias en las células que recibieron el tratamiento con isotiocianatos a diferencia de las que no (Roy et al., 2019).

Otra forma en la que los isotiocianatos reducen o inhiben la carcinogénesis es mediante la reducción de la invasión celular al inhibir su capacidad de degradar la matriz extracelular. Estudios *in vitro* han demostrado que la incubación de líneas celulares de cáncer de hígado con isotiocianatos a ciertas dosis, aumentan la apoptosis de una manera dependiente de la dosis, observándose condensación nuclear y formación de cuerpos apoptóticos (Molina-Vargas, 2013).

El tratamiento con isotiocianatos de las líneas celulares de cáncer de hígado resultó en un incremento de ROS *in vitro*. El tratamiento específico con isotiocianato de 4-metiltiobutilo (MTBITC) mostró la detención del crecimiento en G2/M y la inducción de apoptosis dependiente de la dosis. En hepatocitos normales, no se pudo detectar apoptosis o necrosis después de repetidos ciclos de administración de hasta 50 mM de MTBITC, por lo que esto nos proporciona un enfoque terapéutico del fitoquímico MTBITC de la dieta sin repercusiones sobre los hepatocitos normales (Lamy et al., 2013).

Un mecanismo importante detrás de la actividad quimiopreventiva de los isotiocianatos es la activación de Nrf2, que conduce a la inducción de proteínas del metabolismo del hierro, enzimas desintoxicantes de fase II y proteínas antioxidantes.

La evidencia recopilada demuestra que los isotiocianatos actúan sobre múltiples blancos terapéuticos de forma simultánea. Los mecanismos clave, que incluyen la inducción de apoptosis, la detención del ciclo celular y la modulación del estrés oxidativo, se resumen de manera comparativa en la Tabla 1.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura científica en las bases de datos indexadas

PubMed, ClinicalKey, MedLine, SciELO y Elsevier. Se empleó una estrategia de búsqueda basada en la combinación de los siguientes descriptores y palabras clave: *cancer, apoptosis, diet, isothiocyanates, cruciferous vegetables, bioactive compounds, broccoli y cauliflower*. Con el objetivo de garantizar la vigencia y relevancia de la información, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: Cronología: se limitó la búsqueda a artículos originales y de revisión publicados en el periodo comprendido entre 2010 y 2022; Idioma: estudios redactados en inglés y español. Temática: Investigaciones que exploraran la correlación directa entre los isotiocianatos y la modulación de la expresión génica en líneas celulares de cáncer humano.

La selección de la evidencia se realizó en dos fases críticas: Fase inicial: Se llevó a cabo un análisis de títulos y resúmenes para identificar estudios que integraran las variables de neoplasia, mecanismos de proliferación/mutación y compuestos bioactivos derivados de vegetales crucíferos; y posteriormente una fase de síntesis en la que se realizó la revisión de texto completo de los artículos preseleccionados, priorizando aquellos que aportaran datos mecanísticos sobre el efecto antiproliferativo de los compuestos en modelos celulares humanos.

Tabla 1.

Efectos antitumorales y mecanismos moleculares de los isotiocianatos en diferentes líneas celulares

Tipo de Cáncer	Compuesto clave	Mecanismo de Acción Principal	Efecto Biológico
Colorrectal	PITC, BITC y Sulforafano	Inhibición de la vía Wnt/ β -catenina y disminución de PGE2, COX-2 y VEGF.	Inducción de apoptosis (caspasa 3) e inhibición de células madre cancerosas (CSCs).
Esófago	Sulforafano, PEITC y MTBITC	Inhibición del eje MSK2-CREB-Bcl2 e inducción de especies reactivas de oxígeno (ROS).	Bloqueo de la invasión celular y arresto del ciclo celular en fase G2/M.
Pulmón	BITC y PEITC	Inhibición de la bioactivación de NNK y supresión de las vías Akt y NF- κ B.	Reducción del riesgo de iniciación tumoral y fomento de la detoxificación vía Nrf2.
Próstata	Sulforafano	Inhibición de enzimas glucolíticas (HKII, PKM2, LDHA) y de la síntesis de ácidos grasos.	Reversión del efecto Warburg y arresto del ciclo celular en G2/M.
Páncreas	Curcumina y Moringa oleifera	Supresión de las vías de señalización NF- κ B, STAT3 y Notch-1.	Reducción del crecimiento tumoral e incremento de la quimiosensibilidad.
Mama	BITC	Inhibición de la transición epitelio-mesenquimatosa (EMT) y regulación de la E-cadherina.	Eliminación de células madre de cáncer de mama (bCSC) e inducción de autofagia.
Leucemia	Sulforafano y PITC	Reducción de los niveles de AKT y mTor e inhibición de histonas desacetilasas.	Apoptosis selectiva en células malignas (Jurkat/ALL) sin afectar células normales.
Hígado	AITC y MTBITC	Aumento de ROS y activación del factor de transcripción NFE2L2 (Nrf2).	Disminución de la motilidad y viabilidad celular e inducción de enzimas de fase II.

AITC: Isotiocianato de alilo; AKT: Proteína quinasa B; BCSC: Células madre de cáncer de mama; BITC: Bencil isotiocianato; COX-2: Ciclooxygenasa-2; CSCs: Células madre

del cáncer; EMT: Transición epitelio-mesenquimatoso; HKII: Hexoquinasa II; LDHA: Lactato deshidrogenasa A; mTor: Diana de rapamicina en células de mamífero; MTBITC: Isotiocianato de 4-metiltilio-3-butenilo; NF-κB: Factor nuclear kappa B; Nrf2: Factor nuclear derivado de eritroide 2; PGE2: Prostaglandina E2; PITC: Isotiocianato de fenilo; PKM2: Piruvato quinasa M2; ROS: Especies reactivas de oxígeno; STAT3: Transductor de señal y activador de la transcripción 3; VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

CONCLUSIÓN

Las verduras crucíferas, en años recientes, han sido de gran interés para la investigación debido a los múltiples beneficios que tienen al incorporarse a la dieta, estas propiedades se deben a los compuestos bioactivos que contienen: los isotiocianatos. Se han descrito diversos tipos de isotiocianatos, dentro de los más importantes se encuentran el bencil isotiocianato (BITC), isotiocianato de fenilo (PITC), isotiocianato de alilo (AITC), así como los glucosinolatos. Se han comprobado por diversos estudios que estos compuestos tienen propiedades antiproliferativas en etapas tempranas de diferentes tipos de cáncer como el cáncer colorrectal, cáncer de mama, entre otros.

La mayoría de los isotiocianatos tienen vías comunes por las cuales inhiben o detienen el crecimiento de las células cancerígenas. Se ha observado que estos compuestos activan al Nrf2, el cual está implicado en el balance redox, la respuesta a xenobióticos, metabolismo y en la supervivencia celular, y su activación se ha asociado con la supresión de la carcinogénesis en etapas tempranas; otro efecto común de los isotiocianatos es la inducción de la apoptosis de las células afectadas por diversos mecanismos, algunos lo hacen mediante la activación de las caspasa 3 o 9, otros promueven la expresión de proteínas pro apoptóticas como Bcl-2 o Bax, o mediante la inducción del estrés oxidativo que puede conducir posteriormente a apoptosis; la inducción de la activación del NF-κB es otro mecanismo que comparten estos isotiocianatos.

Las diversas propiedades de estos compuestos bioactivos los convierte en un posible auxiliar en el tratamiento terapéutico en etapas tempranas del cáncer, sin embargo, aún falta profundizar más acerca de sus mecanismos y efectos para su uso; no obstante, es importante destacar la importancia de incluir las verduras crucíferas en la dieta diaria pues son una fuente importante de nutrientes, antioxidantes, y minerales, lo cual promueve un estilo de vida saludable.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Al-Asmari, A. K., Albalawi, S. M., Athar, M. T., Khan, A. Q., Al-Shahrani, H., & Islam, M. (2015). Moringa oleifera as an anti-cancer agent against breast and colorectal cancer cell lines. *PLoS ONE*, 10(8), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135814>
- Ağagündüz, D., Şahin, T. Ö., Yılmaz, B., Ekenci, K. D., Duyar Özer, Ş., & Capasso, R. (2022). Cruciferous vegetables and their bioactive metabolites: from prevention to novel therapies of colorectal cancer. *Evidence-Based Complementary and Alternative*

Medicine, 2022(1), 1534083.

Bailey, P., Chang, D. K., Nones, K., Johns, A. L., Patch, A. M., Gingras, M. C., Miller, D. K., Christ, A. N., Bruxner, T. J. C., Quinn, M. C., Nourse, C., Murtaugh, L. C., Harliwong, I., Idrisoglu, S., Manning, S., Nourbakhsh, E., Wani, S., Fink, L., Holmes, O., ... Grimmond, S. M. (2016). Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*, 531(7592), 47–52. <https://doi.org/10.1038/nature16965>

Bauer, A. K., Hill, T., & Alexander, C. M. (2013). The involvement of NRF2 in lung cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/746432>

Bayat Mokhtari, R., Baluch, N., Homayouni, T. S., Morgatskaya, E., Kumar, S., Kazemi, P., & Yeger, H. (2018). The role of Sulforaphane in cancer chemoprevention and health benefits: a mini-review. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 12(1), 91–101. <https://doi.org/10.1007/s12079-017-0401-y>

Berkovich, L., Earon, G., Ron, I., Rimmon, A., Vexler, A., & Lev-Ari, S. (2013). Moringa Oleifera aqueous leaf extract down-regulates nuclear factor-kappaB and increases cytotoxic effect of chemotherapy in pancreatic cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-212>

Catherine Sánchez, N. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(4), 553–562. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70659-x](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70659-x)

Cavaiuolo, M., & Ferrante, A. (2014). Nitrates and glucosinolates as strong determinants of the nutritional quality in rocket leafy salads. *Nutrients*, 6(4), 1519–1538. <https://doi.org/10.3390/nu6041519>

Chen, Y., Li, Y., Wang, X. qian, Meng, Y., Zhang, Q., Zhu, J. yun, Chen, J. qi, Cao, W. shuang, Wang, X. qi, Xie, C. feng, Li, X. ting, Geng, S. shan, Wu, J. shu, Zhong, C. yun, & Han, H. yu. (2018). Phenethyl isothiocyanate inhibits colorectal cancer stem cells by suppressing Wnt/ β -catenin pathway. *Phytotherapy Research*, 32(12), 2447–2455. <https://doi.org/10.1002/ptr.6183>

Cuellar-Núñez, M. L., Loarca-Piña, G., Berhow, M., & Gonzalez de Mejia, E. (2020). Glucosinolate-rich hydrolyzed extract from Moringa oleifera leaves decreased the production of TNF- α and IL-1 β cytokines and induced ROS and apoptosis in human colon cancer cells. *Journal of Functional Foods*, 75. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104270>

Cuellar-Nuñez, M. L., Luzardo-Ocampo, I., Lee-Martínez, S., Larrauri-Rodríguez, M., Zaldivar-Lelo De Larrea, G., Pérez-Serrano, R. M., & Camacho-Calderón, N. (2022). Isothiocyanate-rich extracts from cauliflower (*Brassica oleracea* var. *Botrytis*) and radish (*Raphanus sativus*) inhibited metabolic activity and induced ROS in selected human HCT116 and HT-29 colorectal cancer cells. *International Journal of Environmental*

Research and Public Health, 19(22), 14919.

Esteve, M. (2020). Mechanisms Underlying Biological Effects of Cruciferous Glucosinolate-Derived Isothiocyanates/Indoles: A Focus on Metabolic Syndrome. *Frontiers in Nutrition*, 7(September), 1–22. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00111>

Fimognari, C., Nüsse, M., Cesari, R., Iori, R., Cantelli-Forti, G., & Hrelia, P. (2002). Growth inhibition, cell-cycle arrest and apoptosis in human T-cell leukemia by the isothiocyanate sulforaphane. *Carcinogenesis*, 23(4), 581–586. <https://doi.org/10.1093/carcin/23.4.581>

Gómez-Urrutia, J. M., Antonio-Manrique, M., Chávez-García, M. Á., Cerna-Cardona, J., Pérez-Corona, T., Hernández-Velázquez, N. N., Burbano-Lune, D., Cisneros, A. A., Martínez-Ramírez, G., & Rubalcaba-Macías, E. J. (2017). Epidemiología del cáncer de esófago en el Hospital Juárez de México. *Endoscopia*, 29(1), 11–15. <http://www.revista.amegendoscopia.org.mx/index.php/endos/article/view/48>

Hirata, T., Cho, Y. M., Suzuki, I., Toyoda, T., Akagi, J. I., Nakamura, Y., Numazawa, S., & Ogawa, K. (2019). 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate (Mtbic) induced apoptotic cell death and g2/m cell cycle arrest via ros production in human esophageal epithelial cancer cells. *Journal of Toxicological Sciences*, 44(2), 73–81. <https://doi.org/10.2131/jts.44.73>

Johnson, I. T. (2018). Cruciferous Vegetables and Risk of Cancers of the Gastrointestinal Tract. *Molecular Nutrition and Food Research*, 62(18). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201701000>

Kan, S. F., Wang, J., & Sun, G. X. (2018). Sulforaphane regulates apoptosis- and proliferation-related signaling pathways and synergizes with cisplatin to suppress human Ovarian cancer. *International Journal of Molecular Medicine*, 42(5), 2447–2458. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3860>

Kim, S. H., Sehrawat, A., & Singh, S. V. (2013). Dietary chemopreventative benzyl isothiocyanate inhibits breast cancer stem cells in vitro and in vivo. *Cancer Prevention Research*, 6(8), 782–790. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0100>

Knaul, F. M., Nigenda, G., Lozano, R., Arreola-Ornelas, H., Langer, A., & Frenk, J. (2009). Cáncer de mama en México: Una prioridad apremiante. *Salud Publica de Mexico*, 51(SUPPL.2), 335–344. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342009000800026>

Kntayya, S. B., Ibrahim, M. D., Ain, N. M., Iori, R., Ioannides, C., & Abdull Razis, A. F. (2018). Induction of apoptosis and cytotoxicity by isothiocyanate sulforaphane in human hepatocarcinoma HepG2 cells. *Nutrients*, 10(6), 1–15. <https://doi.org/10.3390/nu10060718>

- Kolonel, L. N., Hankin, J. H., Whittemore, A. S., Wu, A. H., Gallagher, R. P., Wilkens, L. R., John, E. M., Howe, G. R., Dreon, D. M., West, D. W., & Paffenbarger, J. (2000). Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: A multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 9(8), 795–804.
- Lamy, E., Hertrampf, A., Herz, C., Schöler, J., Erlacher, M., Bertele, D., Bakare, A., Wagner, M., Weiland, T., Lauer, U., Drognitz, O., Huber, R., Rohn, S., Giesemann, T., & Mersch-Sundermann, V. (2013). Preclinical Evaluation of 4-Methylthiobutyl Isothiocyanate on Liver Cancer and Cancer Stem Cells with Different p53 Status. *PLoS ONE*, 8(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070846>
- Liu, P., Behray, M., Wang, Q., Wang, W., Zhou, Z., Chao, Y., & Bao, Y. (2018). Anti-cancer activities of allyl isothiocyanate and its conjugated silicon quantum dots. *Scientific Reports*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19353-7>
- Liu, Y., Yamanaka, M., Abe-Kanoh, N., Liu, X., Zhu, B., Munemasa, S., Nakamura, T., Murata, Y., & Nakamura, Y. (2017). Benzyl isothiocyanate ameliorates acetaldehyde-induced cytotoxicity by enhancing aldehyde dehydrogenase activity in murine hepatoma Hepa1c1c7 cells. *Food and Chemical Toxicology*, 108, 305–313. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.08.016>
- Ma, X., Fang, Y., Beklemisheva, A., Dai, W., Feng, J., Ahmed, T., Liu, D., & Chiao, J. W. (2006). Phenylhexyl isothiocyanate inhibits histone deacetylases and remodels chromatin to induce growth arrest in human leukemia cells. *International Journal of Oncology*, 28(5), 1287–1293. <https://doi.org/10.3892/ijo.28.5.1287>
- Makiya, M. (2013). Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica Recaída. *Hematología*, 17, 82–88. <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol17.n.extra.82.88.pdf>
- McGlynn, K. A., Petrick, J. L., & El-Serag, H. B. (2021). Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, 73(S1), 4–13. <https://doi.org/10.1002/hep.31288>
- Molina-Vargas, L. F. (2013). Mecanismo de acción de los isotiocianatos. una revisión. *Agronomía Colombiana*, 31(1), 68–75.
- Novío, S., Cartea, M. E., Soengas, P., Freire-Garabal, M., & Núñez-Iglesias, M. J. (2016). Effects of Brassicaceae isothiocyanates on prostate cancer. *Molecules*, 21(5), 1–28. <https://doi.org/10.3390/molecules21050626>
- Rawla, P., Sunkara, T., & Barsouk, A. (2019). Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 14(2), 89–103. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.81072>
- Roy, G., Guan, S., Liu, H., & Zhang, L. (2019). Rotundic acid induces DNA damage and cell death in hepatocellular carcinoma through Akt/mTOR and MAPK pathways. *Frontiers in Oncology*, 9(JUN), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00545>

- Sanz-Barbero, B., Prieto-Flores, M. E., Otero-García, L., Abt-Sacks, A., Bernal, M., & Cambas, N. (2014). Percepción de los factores de riesgo de cáncer por la población española. *Gaceta Sanitaria*, 28(2), 137–145. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2013.10.008>
- Sehrawat, A., & Singh, S. V. (2011). Benzyl isothiocyanate inhibits epithelial-mesenchymal transition in cultured and xenografted human breast cancer cells. *Cancer Prevention Research*, 4(7), 1107–1117. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0306>
- Singh, K. B., Hahm, E. R., Rigatti, L. H., Normolle, D. P., Yuan, J. M., & Singh, S. V. (2018). Inhibition of glycolysis in prostate cancer chemoprevention by phenethyl isothiocyanate. *Cancer Prevention Research*, 11(6), 337–346. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0389>
- Singh, K. B., Kim, S. H., Hahm, E. R., Pore, S. K., Jacobs, B. L., & Singh, S. V. (2018). Prostate cancer chemoprevention by sulforaphane in a preclinical mouse model is associated with inhibition of fatty acid metabolism. *Carcinogenesis*, 39(6), 826–837. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy051>
- Singh, S. V., Herman-Antosiewicz, A., Singh, A. V., Lew, K. L., Srivastava, S. K., Kamath, R., Brown, K. D., Zhang, L., & Baskaran, R. (2004). Sulforaphane-induced G2/M phase cell cycle arrest involves checkpoint kinase 2-mediated phosphorylation of cell division cycle 25C. *Journal of Biological Chemistry*, 279(24), 25813–25822. <https://doi.org/10.1074/jbc.M313538200>
- Singh, S. V., & Singh, K. (2012). Cancer chemoprevention with dietary isothiocyanates mature for clinical translational research. *Carcinogenesis*, 33(10), 1833–1842. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs216>
- Suppipat, K., Park, C. S., Shen, Y., Zhu, X., & Lacorazza, H. D. (2012). Sulforaphane Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Acute Lymphoblastic Leukemia Cells. *PLoS ONE*, 7(12), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051251>
- Tessem, M. B., Swanson, M. G., Keshari, K. R., Albers, M. J., Joun, D., Tabatabai, Z. L., Simko, J. P., Shinohara, K., Nelson, S. J., Vigneron, D. B., Gribbestad, I. S., & Kurhanewicz, J. (2008). Evaluation of lactate and alanine as metabolic biomarkers of prostate cancer using ¹H HR-MAS spectroscopy of biopsy tissues. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(3), 510–516. <https://doi.org/10.1002/mrm.21694>
- Vanegas, D. P., Ramírez López, L. X., Limas Solano, L. M., Pedraza Bernal, A. M., & Monroy Díaz, A. L. (2020). Revisión: Factores asociados a cáncer colorrectal. *Revista Médica de Risaralda*, 26(1), 68–77. <https://doi.org/10.22517/25395203.23111>
- Wang, Z., Zhang, Y., Banerjee, S., Li, Y., & Sarkar, F. H. (2016). Notch-1 down-regulation by curcumin is associated with the inhibition of cell growth and the induction of apoptosis

- in pancreatic cancer cells. *Cancer*, 106(11), 2503–2513. <https://doi.org/10.1002/cncr.21904>
- Wiczak, A., Hofman, D., Konopa, G., & Herman-Antosiewicz, A. (2012). Sulforaphane, a cruciferous vegetable-derived isothiocyanate, inhibits protein synthesis in human prostate cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1823(8), 1295–1305. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.05.020>
- Wu, X., Zhu, Y., Yan, H., Liu, B., Li, Y., Zhou, Q., & Xu, K. (2010). Isothiocyanates induce oxidative stress and suppress the metastasis potential of human non-small cell lung cancer cells. *BMC Cancer*, 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-269>
- Xue, J., Yang, S., & Seng, S. (2014). Mechanisms of cancer induction by tobacco-specific NNK and NNN. *Cancers*, 6(2), 1138–1156. <https://doi.org/10.3390/cancers6021138>
- Yano, S., Wu, S., Sakao, K., & Hou, D. X. (2018). Wasabi 6-(methylsulfinyl)hexyl isothiocyanate induces apoptosis in human colorectal cancer cells through p53-independent mitochondrial dysfunction pathway. *BioFactors*, 44(4), 361–368. <https://doi.org/10.1002/biof.1431>
- Yeo, T. P., & Lowenfels, A. B. (2012). Demographics and epidemiology of pancreatic cancer. *Cancer Journal (United States)*, 18(6), 477–484. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3182756803>
- Zhang, Q. C., Pan, Z. H., Liu, B. N., Meng, Z. W., Wu, X., Zhou, Q. H., & Xu, K. (2017). Benzyl isothiocyanate induces protective autophagy in human lung cancer cells through an endoplasmic reticulum stress-mediated mechanism. *Acta Pharmacologica Sinica*, 38(4), 539–550. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.146>