

Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

www.renhyd.org



REVISIÓN

Efectos del té verde sobre el riesgo de cáncer de mama

Carlos Pardos-Sevilla^a, Núria Mach^{a,b,*}

^a Àrea de Ciències de la Salut, Institut Internacional de Postgrau de la Universitat Oberta de Catalunya (UOC), 08035, Barcelona, España.

^b INRA, Animal Genetics and Integrative Biology lab - GABI department, Jouy-en-Josas, Francia.

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: nuria.mach@jouy.inra.fr (N. Mach)

Recibido el 17 de junio de 2013; aceptado el 20 de noviembre de 2013.

➤ Efectos del té verde sobre el riesgo de cáncer de mama

RESUMEN

Los componentes fitoquímicos como las catequinas del té verde pueden modificar el epigenoma y transcriptoma de las células tumorales. El objetivo del presente estudio es hacer un análisis retrospectivo de lo que se ha publicado hasta la actualidad sobre los mecanismos mediante los cuales el consumo de té verde podría tener un efecto protector en el riesgo de cáncer de mama. En este trabajo, se analizan más de 100 artículos publicados en los últimos 15 años que relacionan el consumo de té verde y la prevalencia y desarrollo del cáncer de mama. Los polifenoles del té verde pueden reducir el riesgo de cáncer de mama mediante la inhibición estrogénica y quimiotóxica en hígado, estimulando la ruta metabólica de conjugación con glutatión, mejorando el síndrome metabólico, además de la regulación del sistema inmune y estrés oxidativo y la inhibición de la metilación del ADN. Pese a que los estudios *in vitro* y en modelos animales muestran la capacidad potencial de los polifenoles del té verde para actuar frente al riesgo de padecer cáncer de mama, la falta de más estudios clínicos en humanos, impide actualmente poder realizar recomendaciones dietéticas con certitud en pacientes con cáncer de mama.

PALABRAS CLAVE

Té;
Neoplasia de mama;
Transcriptómica;
Epigenómica.

Green tea's effects in the breast cancer risk

KEYWORDS

Tea;
Breast neoplasms;
Transcriptome;
Epigenomics.

ABSTRACT

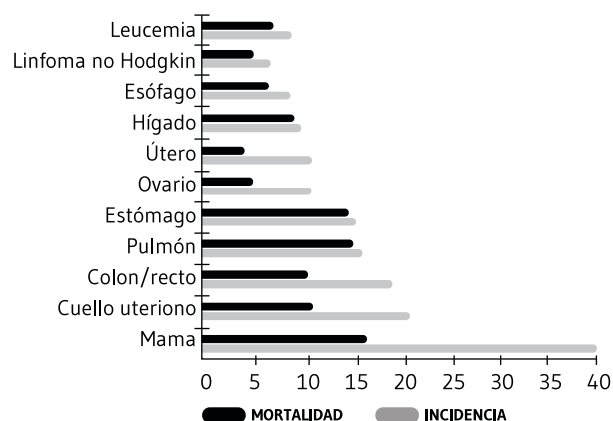
Phytochemicals like catechins from green tea might modify the epigenome and transcriptome of tumoral cells. The objective of the present review is to retrospectively evaluate literature examining the mechanisms throughout the green tea could exert a protective effect on breast cancer risk. In this work, more than 100 articles published during the last 15 years that relate tea consumption and breast cancer prevalence and development have been analysed. Green tea polyphenols can reduce risk of breast cancer throughout the inhibition of estrogenic and chemotoxic activity in liver, stimulation of metabolic pathway of glutathione conjugation, improvement of the metabolic syndrome, as well as control of immune system regulation, oxidative stress and DNA methylation. Although *in vitro* and animal studies show the potential ability of green tea polyphenols to act against breast cancer, the lack of experiments in humans, are the major factors in limiting us to conduct dietary recommendations based on scientific evidence for the management of patients with breast cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una patología de carácter multifactorial y poligénico. El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres de todo el mundo (Figura 1)¹. En 2008 representó el 23% (1,38 millones) de los nuevos casos de cáncer totales y el 14% (458.400) de las muertes totales por cáncer. En España se estima que representan 15.979 casos (cerca del 10%) de los 162.000 casos de cáncer (sin contar el cáncer de piel no melanoma) que se diagnostican cada año, ocupando también el primer lugar en nuestro país². Su frecuencia varía geográficamente: los países de Norteamérica y Europa son los que presentan la frecuencia más alta y los países de Asia y África presentan la más baja¹. La edad de presentación varía según la zona geográfica, en África la edad con mayor pico de incidencia son los 48 años, siendo el 66% mujeres premenopáusicas. En Europa la mayoría de mujeres que lo presentan son postmenopáusicas, siendo en Reino Unido el pico máximo a los 67 años³. El cáncer de mama en hombres es una enfermedad extremadamente infrecuente, se estima que presenta una incidencia del 0,5-1% en comparación a su incidencia en la mujer⁴.

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y el *National Cancer Institute*, basándose en los datos obtenidos en una revisión sobre 47 estudios epidemiológicos en 30 países⁵, los factores de riesgo⁶⁻⁸ asociados al cáncer de mama son: envejecimiento, primera menstruación a edad muy temprana, menopausia tardía, dar a luz el

Figura 1. Incidencia y mortalidad mundial por cáncer en mujeres. El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres de todo el mundo¹.



primer hijo a edad avanzada, no haber procreado, no haber amamantado, tener antecedentes personales de cáncer de mama o de otras enfermedades mamarias no cancerosas, tener antecedentes familiares de cáncer de mama, haber recibido algún tipo de radioterapia en el pecho o la mama, tener sobrepeso (sobre todo después de la menopausia), y uso prolongado de la terapia de reemplazo hormonal. Otros factores que pueden influir son la consumición de bebidas alcohólicas⁹, el bajo nivel de ejercicio físico y desequilibrio en

los factores nutricionales^{10,11}. Se ha observado que además, alteraciones de los genes vinculados al cáncer de mama como *BRCA1* o *BRCA2* (*Breast Cancer 1* y *2*), que codifican proteínas supresoras de tumores, reguladoras del ciclo celular y reparadoras del ADN dañado^{12,13}, así como algunas alteraciones epigenéticas¹⁴⁻¹⁷ y transcriptómicas¹⁸⁻²², desempeñan un papel importante en el desarrollo del cáncer de mama.

Existen numerosos tipos de tumoraciones en la mama atendiendo a criterios anatomopatológicos, grado de invasión, estadificación y sensibilidad a hormonas. Según su grado de invasión puede ser invasivo o no invasivo (*in situ*). El carcinoma ductal infiltrante es el tumor más frecuente de los carcinomas de mama². Según su sensibilidad a hormonas^{23,24}, el cáncer de mama puede ser positivo a estrógenos (ER), progesterona (PR) y HER2/neu (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, por sus siglas en inglés), siendo posible encontrar: ER positivo, ER negativo, PR positivo, PR negativo, HER2 positivo y HER2 negativo. Las células que no presentan ninguno de estos receptores se denominan basales o triple negativas. La sensibilidad a hormonas condiciona el mecanismo de acción por el que se desarrollan y su respuesta a diferentes tratamientos preventivos y terapéuticos^{25,26}.

Se ha estudiado ampliamente el efecto de varios componentes y moléculas bioactivas de alimentos como nutrientes esenciales, fitoquímicos, zooquímicos, fungoquímicos y bacterioquímicos con propiedades beneficiosas en la disminución del riesgo de desarrollar cáncer y el comportamiento del tumor²⁷. Entre los componentes fitoquímicos se encuentran varios compuestos pertenecientes al grupo de los polifenoles (catequinas) que se hallan en diversos alimentos, entre los que destaca el té verde²⁸. Las múltiples propiedades y beneficios que tienen estos compuestos sobre la salud han sido ampliamente estudiados²⁹⁻³⁶. La historia del consumo de té data de hace 5.000 años en la antigua China³⁷. Hoy en día, se encuentra entre las bebidas más populares en todo el mundo. El té negro, blanco, rojo, verde y *Oolong* son todos derivados de la especie *Camellia sinensis* que se diferencian en el proceso de fermentación. Los té contienen numerosos componentes polifenólicos entre los que encontramos catequinas, teaflavinas y tearrubiginas. En el caso del té rojo y negro, debido al proceso de fermentación al que son sometidos, las catequinas son oxidadas por las enzimas polifenoloxidasas³⁸, dando como resultado teaflavinas (compuestos diméricos) y tearrubiginas (compuestos poliméricos). El té verde está exento de fermentación y es sometido a un proceso de cocción para frenar la actividad de la polifenoloxidasa que preserva el contenido en catequinas. De todos los té, destaca el té verde que ha sido el más extensamente estudiado por los efectos sobre la salud de sus compuestos polifenólicos del tipo catequinas³⁷. A este grupo de catequinas pertenecen: catequina (CC), epicate-

quina (EC), epicatequina-3-galato (ECG), epigalocatequina (EGC), epigalocatequina-3-galato (EGCG), y galocatequina (GC). De entre todas las catequinas que contiene el té verde, la EGCG es la más abundante, llegando a representar el 50% del peso, y ha sido la más extensamente estudiada³⁸. Los polifenoles del té verde son considerados como unas de las grandes moléculas bioactivas con posible capacidad preventiva de numerosas enfermedades, entre las cuales se encuentra el cáncer^{29,39,40}. Diferentes estudios epidemiológicos describen las posibles propiedades antioxidantes de los polifenoles⁴¹⁻⁴⁴, aunque su capacidad antioxidante depende de su biodisponibilidad y absorción, y ésta a su vez se ve afectada por factores como el clima, el tipo de suelo, el tipo de cultivo y la exposición al sol⁴⁵. La mayoría de los polifenoles son metabolizados por los microorganismos del colon antes de ser absorbidos, dando como resultado productos de fermentación responsables de parte de sus efectos sistémicos⁴⁶⁻⁵⁰. La capacidad antioxidante de los polifenoles podría justificar sus acciones vasodilatadoras, antitrombóticas, antiinflamatorias y antiapoptóticas⁵¹, así como sus propiedades antilipémicas^{52,53} y anticancerígenas^{54,55}. La actividad antioxidante de los polifenoles es 10 veces superior a la de la vitamina C, y 100 veces superior a la de la vitamina E o los carotenoides⁵⁶. La mayoría de los procesos moleculares asociados con las propiedades anticancerígenas de los polifenoles son consecuencia de su capacidad de regulación de la expresión de diferentes genes asociados con el ciclo celular, el sistema inmunológico y el metabolismo energético, y/o su capacidad de regulación epigenética⁵⁷ mediante la inducción de cambios en el patrón de metilación de islas CpG del ADN^{58,59}, la acetilación de las histonas⁶⁰ y la modulación de la expresión de algunos microARNs (miARN)⁶¹. A este respecto, por ejemplo, se ha reportado que la EGCG, componente activo del té verde, puede restablecer la expresión del receptor alfa de estrógenos mediante mecanismos de regulación epigenética⁶². Wang y col. en un estudio *in vitro*, con células de cáncer de pulmón humanas y de ratas, determinaron que la EGCG reduce el crecimiento de células cancerígenas de pulmón mediante una sobrerregulación de la expresión del miARN miR-210, el cual desestabiliza el factor de transcripción HIFs (en inglés, *Hypoxia-Inducible Factors*)⁶³. Crozier y col.⁶⁴ han sugerido que puede existir una especificidad entre el extracto polifenólico y el miARN, dada la variedad de estructuras y composiciones diferentes que pueden presentar los extractos atendiendo a su origen botánico. Por todo lo dicho, se precisan más estudios en humanos para esclarecer los efectos epigenéticos de los polifenoles, y especialmente los polifenoles activos del té.

Ante la cada vez mayor incidencia del cáncer de mama y su gran correlación con el estilo de vida y especialmente la nutrición¹⁰, surge la necesidad de ampliar el conocimiento sobre la posible capacidad de prevención o modificación del desarrollo del cáncer de mama mediante el consumo de té.

Tabla 1. Principales trabajos realizados en humanos donde se demuestra el efecto del consumo de té sobre la reducción de riesgo de cáncer.

Autores	Año	Diseño del estudio	Tipo de cáncer	Nº pacientes	Tipo de té	Dosis de té	Riesgo relativo (CI)
Inoue y col. ¹⁰⁷	2001	Cohorte prospectivo	mama	133 casos y 1.027 controles	verde	< 2 tasas/día vs > 3 tasas/día	0,69 (0,47-1,0)
Suzuky y col. ¹⁰⁸	2004	Cohorte prospectivo	mama	222 casos y 35.004 controles	verde	< 1 tasa vs > 5 tasas/día	0,84 (0,5-1,24)
Zhang y col. ¹⁰⁹	2007	Caso-control	mama	1.009 casos y 1.009 controles	verde	Ninguna tasa vs > 2 tasas/día	0,57 (0,47-0,69)
Inoue y col. ¹¹⁰	2008	Caso-control	mama	380 casos y 662 controles	verde	Ninguna tasa o 1 tasa a la semana vs 1 o más tasas/día	1 (0,82-1,22)
Zhang y col. ¹¹¹	2009	Caso-control	mama	1.009 casos y 1.009 controles	verde	No consumo de setas y té vs consumo de té y setas	0,53 (0,38-0,73)
Shrubsole y col. ¹¹²	2009	Caso-control	mama	2.435 casos y 2.305 controles	verde	Nunca vs siempre	0,88 (0,79-0,98)

En la Tabla 1 se presentan algunos resultados de estudios de cohorte o caso-control realizados en humanos y obtenidos en los últimos años. Los resultados denotan la importancia de los efectos moleculares del té verde sobre el desarrollo y progreso del cáncer de mama, así como sus dosis, aunque no proporcionan suficientes conocimientos sobre los mecanismos biológicos y celulares de los componentes activos presentes en el té, especialmente a nivel de transcriptoma o epigenoma celular. Así, el objetivo del presente estudio es hacer un análisis retrospectivo de lo que se ha publicado hasta la actualidad sobre algunos de los mecanismos, mediante los cuales el consumo de té verde podría tener un efecto protector en el riesgo de cáncer de mama.

EL TÉ VERDE PUEDE REDUCIR EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA REGULANDO LA ESTIMULACIÓN ESTROGÉNICA Y QUIMIOTÓXICA

Diferentes estudios sugieren que el té verde puede presentar efectos de protección frente al cáncer de mama al modificar el metabolismo hepático de moléculas como los estrógenos e hidroxiestrógenos (particularmente 4 y 16-hidroxiestrógeno), así como los xenobióticos y xenoestrógenos, inhibiendo la actividad de los citocromos de la familia 1⁶⁵⁻⁶⁷ y acelerando la reacción de conjugación de fase II hepática, glucuronidación mediada por las uridin 5'-difosfo -glucuronosil-transferasas⁶⁸⁻⁷⁰, y la ruta metabólica de conjugación

con glutatión^{71,72}. Más específicamente, se ha demostrado que niveles elevados de estrógenos 4 y 16-hidroxiestrógeno en sangre aumentan el riesgo de cáncer de mama al incrementar la tasa de división celular y tener efecto proliferativo sobre las células epiteliales mamarias⁷³⁻⁷⁵. El citocromo P450, concretamente los CYP 1B1, 1A1, 1A2 y 3A4 de la fase I del metabolismo hepático, producen la hidroxilación del estradiol y estrona convirtiéndolos en hidroxiestrógenos de efecto incrementado y con mayor afinidad sobre los receptores estrogénicos^{76,77}. Esta activación ha sido estudiada por su efecto carcinogénico en diferentes cánceres, entre los que destacan el de mama⁷⁸ y endometrio^{76,77}. Los metabolitos estrogénicos como 4-hidroxiestradiol, 4-hidroxiestrona, 16-hidroxiestradiol, 4-hidroxi-catecol-estrógeno, etc. sufren diversas reacciones redox y/o de oxidación, generando especies reactivas de oxígeno, radicales superóxido y metabolitos reactivos intermedios, quinona y semiquinona, que pueden reaccionar con purinas de las bases de ADN formando aductos despurinizadores inestables, que dañan el ADN dejando zonas apurínicas altamente mutagénicas⁷⁹. Sinérgicamente, Li y col.⁶² han demostrado que la catequina EGCG del té verde puede remodelar la estructura de la cromatina del promotor del gen receptor de estrógenos, alternando su acetilación de las histonas y por lo tanto su actividad. Al efecto de los estrógenos endógenos se le añade el efecto de los xenobióticos y xenoestrógenos⁸⁰. Ejemplos de ello son el bisfenol A, DDT, poliestireno y PCB's. Son sustancias no esteroideas provenientes de la industria y pesticidas, que tienen la particularidad de ser resistentes a la degradación y de acumularse en el tejido adiposo imitando la acción de los estrógenos con efecto más potente, produciendo una gran

proliferación de tejidos sensibles a estrógenos, activando el metabolismo de las quinonas, la peroxidación lipídica y la formación de aductos en el ADN^{80,81}. El efecto del té verde consiste en la reducción de la estimulación estrogénica y quimiotóxica, primeramente inhibiendo la actividad de los citocromos de la familia 1: miembros A1 (CYP1A1) y A2 (CYP1A2); citocromos de la familia 3: miembro A4 (CYP3A4); y citocromos de la familia 2: miembro A6 (CYP2A6); lo que disminuye la hidroxilación de los estrógenos y la activación de carcinógenos⁶⁵⁻⁶⁷. En segundo lugar, acelera la reacción de conjugación de fase II hepática, glucuronidación mediada por las uridín 5'-difosfoglucuronosil-transferasas. Algunos resultados son controvertidos porque muestran que el té verde produce una moderada inhibición de los CYP's que puede deberse a que las pruebas han sido realizadas suministrando cafeína y diferentes drogas que de por sí incrementan la actividad de estos CYP's. La glucuronidación es, junto con la conjugación con glutatión, la vía más significativa de detoxificación de xenobióticos dada la gran diversidad de grupos funcionales con los que se puede conjugar el ácido glucurónico⁶⁸. También es una vía por donde se metabolizan muchos fármacos (paracetamol, barbitúricos, estatinas, etc.), alcohol y carcinogénicos, como sustancias aromáticas heterocíclicas y hormonas esteroideas entre las que se encuentran los estrógenos. Diferentes estudios realizados *in vivo* en ratas⁶⁸⁻⁷⁰ han demostrado que la administración de un extracto acuoso de té verde durante 4 semanas aumentó la glucuronidación hasta en un 100%, con un incremento de la glucuronidación de estradiol⁷⁰ y estrona, sin inhibir las enzimas antioxidantes catalasa y glutatión peroxidasa. El té verde también ha demostrado estimular la ruta metabólica de conjugación con glutatión (Glutatión-S-transferasas) en hígado y diferentes tejidos, afectando la transcripción de los genes glutatión S-transferasa Mu 1 (*GSTM1*) y glutatión S-transferasa theta 1 (*GSTT1*), según diversos estudios realizados con humanos^{71,72}. Esto favorece la actividad de esta ruta metabólica por la que se detoxifican carcinogénicos y xenoestrógenos.

EL TÉ VERDE PUEDE REDUCIR EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA REGULANDO EL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmune puede protegernos del cáncer mediante diferentes vías⁸²: en primer lugar, eliminando patógenos que pueden producir daños que induzcan tumoraciones; en segundo lugar, la rápida eliminación de organismos patógenos y resolución de la inflamación puede impedir que se establezca un ambiente inflamatorio propicio para la tumorigénesis; en tercer lugar, el sistema inmune puede identi-

ficar las células cancerosas y precancerosas y eliminarlas. Este tercer proceso recibe el nombre de *immune surveillance* (vigilancia inmune) y es llevada a cabo principalmente por células NK y linfocitos T. Shimizu y col.⁸³ demostraron un efecto antienvjecimiento del té verde sobre el sistema inmune, contrarrestando la disminución de la *immune surveillance* causada por el envejecimiento y protegiendo el sistema inmune de cambios adversos ante la presencia de carcinógenos⁸⁴. Adicionalmente, el té puede ejercer su efecto protector frente al cáncer de mama al reducir la expresión del factor de transcripción NFκB (*Nuclear Factor kappa B*) y su actividad transcripcional orquestada relacionada con procesos inflamatorios^{85,86}. El gen *NFKB*, que expresa el factor de transcripción responsable de la expresión de genes relacionados con la respuesta inmune, adhesión, diferenciación y proliferación celular, y angiogénesis, puede ser inhibido por unión a su inhibidor I-kappa B (IκB inhibidor de NFκB). El desequilibrio entre el número de transcritos de *NFKB* e *IκB* se asocia con el desarrollo de múltiples enfermedades inflamatorias y tumorales, entre ellas el cáncer de mama⁸⁷. Diferentes estudios^{85,86} han demostrado que en células mamarias y otros tejidos, el té verde reduce la expresión del gen *NFKB*, y su actividad transcripcional relacionada con el desarrollo de cáncer, al reducir la actividad de unión de NFκB y AP1 (*Activator Protein 1*) a la región del ADN promotora de las proteínas MMP-9 y COX-2. En paralelo, los polifenoles del té verde pueden actuar también reduciendo el colesterol LDL oxidado (oxLDL) que estimula la producción del factor de transcripción *NFKB* y todos los genes asociados a él, como el gen *TNFA* (*Tumor Necrosis Factor-α*) o las interleuquinas 1, 6 y 8⁸⁸. En otro estudio⁸⁹ se comprobó el efecto de un suplemento de 379 mg de té verde en una disminución significativa de los niveles plasmáticos de los marcadores inflamatorios PCR (Proteína C Reactiva) y *TNFA*. Por lo tanto, según el estudio de Shankar y Ganapathy⁹⁰, los efectos del té verde sobre los mediadores inflamatorios y de crecimiento celular se pueden resumir en la regulación de la expresión de los genes *VEGF*, *MMP*, *IGF1*, *EGFR*, proteínas reguladoras del ciclo celular, e inhibición de la vía de señalización del factor de transcripción NFκB.

Relacionado con los procesos inflamatorios, el estrés oxidativo puede ser responsable del desarrollo de cáncer mediante la disfunción coordinada de la respuesta humoral y celular⁹¹. La respuesta celular incluye la activación de linfocitos T citotóxicos, células *Natural Killer* (NK), macrófagos, células dendríticas y linfoquinas, entre otros. Diferentes estudios^{28, 88,92,93} han mostrado la capacidad antioxidante del té verde en la disminución del estrés oxidativo y las especies reactivas de oxígeno^{28,88,92,93}, así como el mejoramiento de la inmunidad humoral y celular²⁸. La sobreexpresión de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2) se ha observado en varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama⁹⁴, y se relaciona con un mayor riesgo de metástasis. La sobreexpresión de la

enzima COX-2 se ha encontrado en el 87% de carcinomas ductales *in situ* e infiltrantes, produciendo un aumento de la expresión de IGF-1R⁹⁴, sugiriendo que la actividad de las enzimas COX-2 e IGF-1R se correlacionan con la tumorigénesis del cáncer de mama. Además, la enzima COX-2 aumenta la prostaglandina tipo E2 estimulando la expresión del receptor de quimiocina CCR7 que promueve la invasión linfática de células tumorales de mama.

EL TÉ VERDE PUEDE REDUCIR EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA REGULANDO EL SÍNDROME METABÓLICO O SÍNDROME X

El síndrome metabólico (MetS) o síndrome X, que incluye obesidad, aterosclerosis, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipemia se ha relacionado con un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama⁹⁵. El riesgo de padecer cáncer de mama se ve incrementado por las alteraciones metabólicas asociadas a este síndrome, como son la resistencia a la insulina con hiperinsulinemia⁹⁶ y altos niveles del factor de crecimiento de la insulina (IGF-1)^{97,98}. Los niveles altos de IGF-1 en sangre llevan a la estimulación del EGF (factor de crecimiento epidérmico por sus siglas en inglés) con la consecuente promoción del crecimiento celular⁹⁹. En humanos, el té verde ha demostrado efectos positivos en la mejora de la sensibilidad a la insulina y de diferentes componentes del síndrome metabólico como son la reducción del peso y el índice de masa corporal, presión arterial, metabolismo de la glucosa, insulinemia, trigliceridemia, lipoproteína de baja densidad (LDL), principalmente, mediante la inactivación del receptor de la IGF-1 vía inhibición de la fosforilación de la tirosina del receptor IGF-1R (en inglés, *Insulin-like Growth Factor 1 Receptor*)^{100,101}, inhibición del transcrito que codifica para la MMP-7 y -9 (*Matrix Metalloproteinasas 7 y 9*) o incremento de IGFBP3¹⁰⁰ (en inglés, *Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3*).

EL TÉ VERDE PUEDE REDUCIR EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA REGULANDO EL CRECIMIENTO TUMORAL

Como se ha especificado anteriormente, el té disminuye diversos factores de crecimiento asociados al crecimiento tumoral como el EGF^{100,101} y VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*)^{101,102}, implicado en la angiogénesis. Adicionalmente,

el té verde inhibe la vía de señalización del fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) a Akt quinasa a partir de NFKB, por lo que se inhibe la fosforilación del receptor de la tirosina 2 y 3¹⁰⁰, de especial importancia en los tumores de mama tipo HER2+. Por último, las catequinas EGCG del té verde son capaces de activar la enzima AMPK (*Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase*), inhibiendo la señalización de mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*)¹⁰³⁻¹⁰⁶, involucrado en la tasa de crecimiento celular, proliferación, angiogénesis y metabolismo del cáncer de mama.

CONCLUSIONES

En conclusión, las últimas investigaciones realizadas en modelos celulares y animales muestran la capacidad potencial de los diferentes componentes del té, especialmente las catequinas, para actuar frente a diferentes tipos de cánceres como el de mama. Los posibles mecanismos de actuación, mediante los cuales algunos de los componentes del té podrían realizar dicha actividad, son la regulación de la estimulación estrogénica y quimiotóxica mediante la inhibición de los citocromos de la familia 1, la potenciación de la reacción de conjugación de fase II hepática (glucuronidación) y la ruta metabólica de conjugación con glutatión. Adicionalmente, el consumo de polifenoles sugiere una regulación del sistema inmunitario vía inhibición de la actividad del factor de transcripción NFkB, relacionado con procesos inflamatorios y de respuesta del sistema inmune, así como mediante la disminución del estrés oxidativo y las especies reactivas de oxígeno. A su vez, algunos de los componentes del té han demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina y de diferentes componentes del síndrome metabólico, inactivando el receptor de la IGF-1. Finalmente, los polifenoles del té se han asociado con una disminución de la actividad de diversos factores de crecimiento asociados al crecimiento tumoral como el EGF y VEGF y la vía de señalización mTOR. Con los resultados publicados hasta la fecha, no es posible definir una dosis de té asociada a sus propiedades terapéuticas contra el cáncer de mama. La falta de estudios clínicos en humanos con una descripción profunda de los procesos biológicos asociados con la actividad de los diferentes componentes del té, así como la falta de homogeneidad en el diseño experimental de los diferentes estudios, el bajo número de sujetos y la heterogeneidad interindividual, impiden actualmente poder realizar recomendaciones dietéticas basadas en la evidencia científica. Aún así, dichos resultados representan interesantes descubrimientos que deben ser estudiados extensamente; pues el conocimiento de la distribución y funcionalidad de los polifenoles del té en pacientes con cáncer de mama podría ser útil para conseguir un tratamiento terapéutico. Hasta la fecha sólo se han es-

tudiado un número limitado de extractos de té, y dado que los efectos de diferentes componentes no son equivalentes, los resultados no pueden ser generalizados. De igual interés será seguir investigando en el campo de tratamientos no farmacológicos alternativos como son los alimentos funcionales. Así pues, futuros estudios de cohorte o caso-control en humanos a gran escala, controlados en dosis, componentes activos, biodisponibilidad y otras variables críticas, serán cruciales para aportar la evidencia científica necesaria requerida para determinar la eficacia de la estrategia terapéutica con té y sus dosis.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2): 69-90.
- López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Lope V, et al. [State of cancer in Spain: incidence]. *An Sist Sanit Navar.* 2004; 27(2): 165-73.
- Abdulrahman GO Jr, Rahman GA. Epidemiology of breast cancer in europe and Africa. *J Cancer Epidemiol.* 2012; 2012: 915610.
- Zygiogianni AG, Kyrgias G, Gennatas C, Ilknur A, Armonis V, Tolia M, et al. Male breast carcinoma: epidemiology, risk factors and current therapeutic approaches. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(1): 15-9.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 2002; 360(9328): 187-95.
- Yoshimoto N, Nishiyama T, Toyama T, Takahashi S, Shiraki N, Sugiura H, et al. Genetic and environmental predictors, endogenous hormones and growth factors, and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci.* 2011; 102(11): 2065-72.
- Reeves GK, Pirie K, Green J, Bull D, Beral V, Million Women Study Collaborators. Comparison of the effects of genetic and environmental risk factors on in situ and invasive ductal breast cancer. *Int J Cancer.* 2012; 131(4): 930-7.
- Fénelich P, Brucker-Davis F. [Environmental endocrine disruptors and breast cancer: new risk factors?]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008; 36(10): 969-77.
- Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol.* 2012; 47(3): 204-12.
- Villarini A, Pasanis P, Traina A, Mano MP, Bonanni B, Panico S, et al. Lifestyle and breast cancer recurrences: the DIANA-5 trial. *Tumori.* 2012; 98(1): 1-18.
- Pal D, Banerjee S, Ghosh AK. Dietary-induced cancer prevention: An expanding research arena of emerging diet related to healthcare system. *J Adv Pharm Technol Res.* 2012; 3(1): 16-24.
- del Valle J, Feliubadaló L, Nadal M, Teulé A, Miró R, Cuesta R, et al. Identification and comprehensive characterization of large genomic rearrangements in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122(3): 733-43.
- Mazoyer S. Genomic rearrangements in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Hum Mutat.* 2005; 25(5): 415-22.
- Radpour R, Barekati Z, Kohler C, Schumacher MM, Grussenmeyer T, Jenoe P, et al. Integrated epigenetics of human breast cancer: synoptic investigation of targeted genes, microRNAs and proteins upon demethylation treatment. *PLoS One.* 2011; 6(11): e27355.
- Jovanovic J, Rønneberg JA, Tost J, Kristensen V. The epigenetics of breast cancer. *Mol Oncol.* 2010; 4(3): 242-54.
- Veeck J, Esteller M. Breast cancer epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2010; 15(1): 5-17.
- Hinshelwood RA, Clark SJ. Breast cancer epigenetics: normal human mammary epithelial cells as a model system. *J Mol Med (Berl).* 2008; 86(12): 1315-28.
- Burkadze G, Avaliani Z, Kureli I, Turashvili G, Gudadze M. Detection of maspin and mammaglobin transcripts as circulating tumor cell markers in peripheral blood samples from breast cancer patients. *Virchows Arch.* 2011; 459: 566
- Ferreira EN, Rangel MC, Galante PF, de Souza JE, Molina GC, de Souza SJ, et al. Alternative splicing enriched cDNA libraries identify breast cancer-associated transcripts. *BMC Genomics.* 2010; 11 Suppl 5: S4.
- Jaberipour M, Habibagahi M, Hosseini A, Habibabad SR, Talei A, Ghaderi A. Increased CTLA-4 and FOXP3 transcripts in peripheral blood mononuclear cells of patients with breast cancer. *Pathol Oncol Res.* 2010; 16(4): 547-51.
- Jaberipour M, Habibagahi M, Hosseini A, Abbasi M, Sobhani-Lari A, Talei A, et al. Detection of B cell lymphoma 2, tumor protein 53, and FAS gene transcripts in blood cells of patients with breast cancer. *Indian J Cancer.* 2010; 47(4): 412-7.
- Bitisik O, Saip P, Saglam S, Derin D, Dalay N. Mammaglobin and maspin transcripts in blood may reflect disease progression and the effect of therapy in breast cancer. *Genet Mol Res.* 2010; 9(1): 97-106.
- Lower EE, Glass EL, Bradley DA, Blau R, Heffelfinger S. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 90(1): 65-70.
- Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001; 19(6): 1865-78.
- Hanaoka M, Takano T, Kawabata H. Exemestane for breast-cancer prevention. *N Engl J Med.* 2011; 365(11): 1056-7.
- Goss PE, Richardson H. Exemestane for Breast-Cancer Prevention REPLY. *N Engl J Med.* 2011; 365(11): 1057-8.
- Riscuta G, Dumitrescu RG. Nutrigenomics: implications for breast and colon cancer prevention. *Methods Mol Biol.* 2012; 863: 343-58.
- Yang CS, Lambert JD, Sang S. Antioxidative and anticarcinogenic activities of tea polyphenols. *Arch Toxicol.* 2009; 83(1): 11-21.
- Lambert JD, Yang CS. Cancer chemopreventive activity and bioavailability of tea and tea polyphenols. *Mutat Res.* 2003; 523-524: 201-8.
- Chang YC, Chen PN, Chu SC, Lin CY, Kuo WH, Hsieh YS. Black

- Tea Polyphenols Reverse Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Suppress Cancer Invasion and Proteases in Human Oral Cancer Cells. *J Agric Food Chem*. 2012; 60(34): 8395-403.
31. Li W, Mei X, Tu YY. Effects of tea polyphenols and their polymers on MAPK signaling pathways in cancer research. *Mini Rev Med Chem*. 2012; 12(2): 120-6.
 32. Thakur VS, Gupta K, Gupta S. Green tea polyphenols causes cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells by suppressing class I histone deacetylases. *Carcinogenesis*. 2012; 33(2): 377-84.
 33. Hessien M, El-Gendy S, Donia T, Sikkena MA. Growth inhibition of human non-small lung cancer cells h460 by green tea and ginger polyphenols. *Anticancer Agents Med Chem*. 2012; 12(4): 383-90.
 34. Singh M, Singh R, Bhui K, Tyagi S, Mahmood Z, Shukla Y. Tea polyphenols induce apoptosis through mitochondrial pathway and by inhibiting nuclear factor-kappaB and Akt activation in human cervical cancer cells. *Oncol Res*. 2011; 19(6): 245-57.
 35. Forester SC, Lambert JD. The role of antioxidant versus pro-oxidant effects of green tea polyphenols in cancer prevention. *Mol Nutr Food Res*. 2011; 55(6): 844-54.
 36. Singh M, Bhatnagar P, Srivastava AK, Kumar P, Shukla Y, Gupta KC. Enhancement of cancer chemosensitization potential of cisplatin by tea polyphenols poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles. *J Biomed Nanotechnol*. 2011; 7(1): 202.
 37. Chen D, Wan SB, Yang H, Yuan J, Chan TH, Dou QP. EGCG, green tea polyphenols and their synthetic analogs and prodrugs for human cancer prevention and treatment. *Adv Clin Chem*. 2011; 53: 155-77.
 38. Lambert JD, Elias RJ. The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: a role in cancer prevention. *Arch Biochem Biophys*. 2010; 501(1): 65-72.
 39. Suzuki Y, Miyoshi N, Isemura M. Health-promoting effects of green tea. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2012; 88(3): 88-101.
 40. Saganuma M, Sueoka E, Sueoka N, Okabe S, Fujiki H. Mechanisms of cancer prevention by tea polyphenols based on inhibition of TNF-alpha expression. *Biofactors*. 2000; 13(1-4): 67-72.
 41. Schroeter H, Heiss C, Balzer J, Kleinbongard P, Keen CL, Hollenberg NK, et al. (-)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103(4): 1024-9.
 42. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Jimenez R, Santos-Buelga C, Osuna A. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol Rep*. 2009; 61(1): 67-75.
 43. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev*. 1998; 56(11): 317-33.
 44. Williamson G, Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(1 Suppl): 243S-55S.
 45. Barbosa KB, Bressan J, Zulet MA, Martínez Hernández JA. [Influence of dietary intake on plasma biomarkers of oxidative stress in humans]. *An Sist Sanit Navar*. 2008; 31(3): 259-80.
 46. Landete JM. Updated knowledge about polyphenols: functions, bioavailability, metabolism, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012; 52(10): 936-48.
 47. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79(5): 727-47.
 48. Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr*. 2000; 130(8S Suppl): 2073S-85S.
 49. Scheepens A, Tan K, Paxton JW. Improving the oral bioavailability of beneficial polyphenols through designed synergies. *Genes Nutr*. 2010; 5(1): 75-87.
 50. Scholz S, Williamson G. Interactions affecting the bioavailability of dietary polyphenols in vivo. *Int J Vitam Nutr Res*. 2007; 77(3): 224-35.
 51. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. [The polyphenols, naturally occurring compounds with beneficial effects on cardiovascular disease]. *Nutr Hosp*. 2012; 27(1): 76-89.
 52. Pal S, Ho N, Santos C, Dubois P, Mamo J, Croft K, et al. Red wine polyphenolics increase LDL receptor expression and activity and suppress the secretion of ApoB100 from human HepG2 cells. *J Nutr*. 2003; 133(3): 700-6.
 53. Zern TL, Wood RJ, Greene C, West KL, Liu Y, Aggarwal D, et al. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J Nutr*. 2005; 135(8): 1911-7.
 54. Touvier M, Druesne-Pecollo N, Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Fezeu L, Galan P, et al. Dual association between polyphenol intake and breast cancer risk according to alcohol consumption level: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 137(1): 225-36.
 55. Tu SH, Ku CY, Ho CT, Chen CS, Huang CS, Lee CH, et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits nicotine- and estrogen-induced $\alpha 9$ -nicotinic acetylcholine receptor upregulation in human breast cancer cells. *Mol Nutr Food Res*. 2011; 55(3): 455-66.
 56. Rice-Evans CA, Miller NJ. Antioxidant activities of flavonoids as bioactive components of food. *Biochem Soc Trans*. 1996; 24(3): 790-5.
 57. Vanden Berghe W. Epigenetic impact of dietary polyphenols in cancer chemoprevention: lifelong remodeling of our epigenomes. *Pharmacol Res*. 2012; 65(6): 565-76.
 58. Kato K, Long NK, Makita H, Toida M, Yamashita T, Hatakeyama D, et al. Effects of green tea polyphenol on methylation status of RECK gene and cancer cell invasion in oral squamous cell carcinoma cells. *Br J Cancer*. 2008; 99(4): 647-54.
 59. Fang MZ, Wang Y, Ai N, Hou Z, Sun Y, Lu H, et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines. *Cancer Res*. 2003; 63(22): 7563-70.
 60. Ruiz PA, Braune A, Hölzlwimmer G, Quintanilla-Fend L, Haller D. Quercetin inhibits TNF-induced NF-kappaB transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells. *J Nutr*. 2007; 137(5): 1208-15.
 61. Bladé C, Baselga-Escudero L, Salvadó MJ, Arola-Arnal A. miRNAs, polyphenols, and chronic disease. *Mol Nutr Food Res*. 2013; 57(1): 58-70.
 62. Li Y, Yuan YY, Meeran SM, Tollefsbol TO. Synergistic epigenetic reactivation of estrogen receptor- α (ER α) by combined green tea polyphenol and histone deacetylase inhibitor in ER α -negative breast cancer cells. *Mol Cancer*. 2010; 9: 274.
 63. Wang H, Bian S, Yang CS. Green tea polyphenol EGCG suppresses lung cancer cell growth through upregulating miR-210 expression caused by stabilizing HIF-1 α . *Carcinogenesis*. 2011; 32(12): 1881-9.
 64. Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep*. 2009; 26(8): 1001-43.
 65. Svacina S. [Nutrigenetics and nutrigenomics]. *Cas Lek Cesk*. 2007; 146(11): 837-9.
 66. Muto S, Fujita K, Yamazaki Y, Kamataki T. Inhibition by green tea catechins of metabolic activation of procarcinogens by human cytochrome P450. *Mutat Res*. 2001; 479(1-2): 197-206.
 67. Netsch MI, Gutmann H, Schmidlin CB, Aydogan C, Drewe J. Induction of CYP1A by green tea extract in human intestinal cell lines. *Planta Med*. 2006; 72(6): 514-20.
 68. Engdal S, Nilsen OG. In vitro inhibition of CYP3A4 by herbal remedies frequently used by cancer patients. *Phytother Res*. 2009; 23(7): 906-12.
 69. Bu-Abbas A, Clifford MN, Ioannides C, Walker R. Stimulation

- of rat hepatic UDP-glucuronosyl transferase activity following treatment with green tea. *Food Chem Toxicol.* 1995; 33(1): 27-30.
70. Bu-Abbas A, Clifford MN, Walker R, Ioannides C. Contribution of caffeine and flavanols in the induction of hepatic Phase II activities by green tea. *Food Chem Toxicol.* 1998; 36(8): 617-21.
71. Zhu BT, Taneja N, Loder DP, Balentine DA, Conney AH. Effects of tea polyphenols and flavonoids on liver microsomal glucuronidation of estradiol and estrone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1998; 64(3-4): 207-15.
72. Chow HH, Hakim IA, Vining DR, Crowell JA, Tome ME, Ranger-Moore J, et al. Modulation of human glutathione S-transferases by polyphenol e intervention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16(8): 1662-6.
73. Hakim IA, Harris RB, Chow HH, Dean M, Brown S, Ali IU. Effect of a 4-month tea intervention on oxidative DNA damage among heavy smokers: role of glutathione S-transferase genotypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(2): 242-9.
74. Fuhrman BJ, Schairer C, Gail MH, Boyd-Morin J, Xu X, Sue LY, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(4): 326-39.
75. Cerne JZ, Novakovic S, Frkovic-Grazio S, Pohar-Perme M, Stegel V, Gersak K. Estrogen metabolism genotypes, use of long-term hormone replacement therapy and risk of postmenopausal breast cancer. *Oncol Rep.* 2011; 26(2): 479-85.
76. Crooke PS, Justenhoven C, Brauch H; GENICA Consortium, Dawling S, Roodi N, et al. Estrogen metabolism and exposure in a genotypic-phenotypic model for breast cancer risk prediction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20(7): 1502-15.
77. Sasaki M, Tanaka Y, Kaneuchi M, Sakuragi N, Dahiya R. CYP1B1 gene polymorphisms have higher risk for endometrial cancer, and positive correlations with estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta expressions. *Cancer Res.* 2003; 63(14): 3913-8.
78. Yang HP, Gonzalez Bosquet J, Li Q, Platz EA, Brinton LA, Sherman ME, et al. Common genetic variation in the sex hormone metabolic pathway and endometrial cancer risk: pathway-based evaluation of candidate genes. *Carcinogenesis.* 2010; 31(5): 827-33.
79. Muti P, Bradlow HL, Micheli A, Krogh V, Freudenheim JL, Schünemann HJ, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16alpha-hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. *Epidemiology.* 2000; 11(6): 635-40.
80. Cavalieri EL, Stack DE, Devanesan PD, Todorovic R, Dwivedy I, Higginbotham S, et al. Molecular origin of cancer: catechol estrogen-3,4-quinones as endogenous tumor initiators. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94(20): 10937-42.
81. Steinmetz R, Mitchner NA, Grant A, Allen DL, Bigsby RM, Ben-Jonathan N. The xenoestrogen bisphenol A induces growth, differentiation, and c-fos gene expression in the female reproductive tract. *Endocrinology.* 1998; 139(6): 2741-7.
82. Canales-Aguirre A, Padilla-Camberos E, Gómez-Pinedo U, Salado-Ponce H, Feria-Velasco A, De Celis R. Genotoxic effect of chronic exposure to DDT on lymphocytes, oral mucosa and breast cells of female rats. *Int J Environ Res Public Health.* 2011; 8(2): 54-53.
83. Vu HA, Beppu Y, Chi HT, Sasaki K, Yamamoto H, Xinh PT, et al. Green tea epigallocatechin gallate exhibits anticancer effect in human pancreatic carcinoma cells via the inhibition of both focal adhesion kinase and insulin-like growth factor-I receptor. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010: 290516.
84. Shimizu M, Shirakami Y, Moriwaki H. Targeting receptor tyrosine kinases for chemoprevention by green tea catechin, EGCG. *Int J Mol Sci.* 2008; 9(6): 1034-49.
85. Sen T, Dutta A, Chatterjee A. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) downregulates gelatinase-B (MMP-9) by involvement of FAK/ERK/NFkappaB and AP-1 in the human breast cancer cell line MDA-MB-231. *Anticancer Drugs.* 2010; 21(6): 632-44.
86. Wahyudi S, Sargowo D. Green tea polyphenols inhibit oxidized LDL-induced NF-KB activation in human umbilical vein endothelial cells. *Acta Med Indones.* 2007; 39(2): 66-70.
87. Bogdanski P, Suliburska J, Szulinska M, Stepień M, Pupek-Musialik D, Jablecka A. Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutr Res.* 2012; 32(6): 421-7.
88. Shankar S, Ganapathy S, Srivastava RK. Green tea polyphenols: biology and therapeutic implications in cancer. *Front Biosci.* 2007; 12: 4881-99.
89. Butt MS, Sultan MT. Green tea: nature's defense against malignancies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009; 49(5): 463-73.
90. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest.* 2007; 117(5): 1137-46.
91. Khan SI, Aumsuwan P, Khan IA, Walker LA, Dasmahapatra AK. Epigenetic events associated with breast cancer and their prevention by dietary components targeting the epigenome. *Chem Res Toxicol.* 2012; 25(1): 61-73.
92. Bogdanski P, Suliburska J, Szulinska M, Stepień M, Pupek-Musialik D, Jablecka A. Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutr Res.* 2012; 32(6): 421-7.
93. Taromaru GC, de Oliveira VM, Silva MA, Montor WR, Bagnoli F, Rinaldi JF, et al. Interaction between cyclooxygenase-2 and insulin-like growth factor in breast cancer: A new field for prevention and treatment. *Oncol Lett.* 2012; 3(3): 682-688.
94. Shimizu K, Kinouchi Shimizu N, Hakamata W, Unno K, Asai T, Oku N. Preventive effect of green tea catechins on experimental tumor metastasis in senescence-accelerated mice. *Biol Pharm Bull.* 2010; 33(1): 117-21.
95. Zhu M, Gong Y, Yang Z. [Protective effect of tea on immune function in mice]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 1998; 32(5): 270-4.
96. Landis-Piwowar K, Chen D, Chan TH, Dou QP. Inhibition of catechol-O-methyltransferase activity in human breast cancer cells enhances the biological effect of the green tea polyphenol (-)-EGCG. *Oncol Rep.* 2010; 24(2): 563-9.
97. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol.* 2011; 22(12): 2687-92.
98. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(3): s823-35.
99. Grothey A, Voigt W, Schöber C, Müller T, Dempke W, Schmoll HJ. The role of insulin-like growth factor I and its receptor in cell growth, transformation, apoptosis, and chemoresistance in solid tumors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1999; 125(3-4): 166-73.
100. Melnik BC. Milk - the promoter of chronic Western diseases. *Med Hypotheses.* 2009; 72(6): 631-9.
101. Maiti B, Kundranda MN, Spiro TP, Daw HA. The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 121(2): 479-83.
102. Shimizu M, Deguchi A, Hara Y, Moriwaki H, Weinstein IB. EGCG inhibits activation of the insulin-like growth factor-1 receptor in human colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 334(3): 947-53.
103. Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Yasuda Y, Kubota M, Adachi S, et al. (-)-Epigallocatechin gallate inhibits growth and activation of the VEGF/VEGFR axis in human colorectal cancer cells. *Chem Biol Interact.* 2010; 185(3): 247-52.

104. Khan N, Mukhtar H. Multitargeted therapy of cancer by green tea polyphenols. *Cancer Lett.* 2008; 269(2): 269-80.
105. Zhou H, Luo Y, Huang S. Updates of mTOR inhibitors. *Anticancer Agents Med Chem.* 2010; 10(7): 571-81.
106. Van Aller GS, Carson JD, Tang W, Peng H, Zhao L, Copeland RA, et al. Epigallocatechin gallate (EGCG), a major component of green tea, is a dual phosphoinositide-3-kinase/mTOR inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 406(2): 194-9.
107. Inoue M, Tajima K, Mizutani M, Iwata H, Iwase T, Miura S, et al. Regular consumption of green tea and the risk of breast cancer recurrence: follow-up study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC), Japan. *Cancer Lett.* 2001; 167(2): 175-82.
108. Suzuki Y, Tsubono Y, Nakaya N, Suzuki Y, Koizumi Y, Tsuji I. Green tea and the risk of breast cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Br J Cancer.* 2004; 90(7): 1361-3.
109. Zhang M, Holman CD, Huang JP, Xie X. Green tea and the prevention of breast cancer: a case-control study in Southeast China. *Carcinogenesis.* 2007; 28(5): 1074-8.
110. Inoue M, Robien K, Wang R, Van Den Berg DJ, Koh WP, Yu MC. Green tea intake, MTHFR/TYMS genotype and breast cancer risk: the Singapore Chinese Health Study. *Carcinogenesis.* 2008; 29(10): 1967-72.
111. Zhang M, Huang J, Xie X, Holman CD. Dietary intakes of mushrooms and green tea combine to reduce the risk of breast cancer in Chinese women. *Int J Cancer.* 2009; 124(6): 1404-8.
112. Shrubsole MJ, Lu W, Chen Z, Shu XO, Zheng Y, Dai Q, et al. Drinking green tea modestly reduces breast cancer risk. *J Nutr.* 2009; 139(2): 310-6.