



Universidad
Finis Terrae

UNIVERSIDAD FINIS TERRAE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

**EFFECTO PROTECTOR DEL ÁCIDO CLOROGÉNICO EN EL
CÁNCER HEPÁTICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

AMAYA PÉREZ PÉREZ - FELIPE ZAMORANO PEÑA

Proyecto de Tesina presentado a la Facultad de Medicina de la Universidad Finis
Terrae, para optar al grado de Licenciado en Nutrición y Dietética.

Profesor Guía: Layla Simón Lucero

Santiago, Chile

2025

Agradecimientos

Queríamos comenzar agradeciendo a las profesoras Layla Simón y Pamela Rivera, por su guía, apoyo y paciencia a lo largo de esta investigación. También agradecer a los integrantes de este proyecto Amaya y Felipe, por la buena disposición y la responsabilidad a la hora de realizar esta investigación.

ÍNDICE

Agradecimientos.....	ii
Índice.....	iii
Resumen.....	vi
Abstract.....	viii
1. Introducción.....	1
1.1. Cáncer hepático	1
1.1.1.1. Definición y epidemiología.....	1
1.1.1.2. <i>Factores de riesgo</i>	1
1.1.1.3. <i>Tratamientos recurrencia y efectos secundarios</i>	1
1.2. Ácido clorogénico	2
1.2.1. <i>Polifenoles: Tipos y efectos</i>	2
1.2.2. <i>Ácido clorogénico: benéficos, fuentes y estructura</i>	2
1.3. Cáncer hepático y CGA	2
1.3.1. <i>Epidemiología del cáncer hepático</i>	2
1.3.2. <i>Efecto sinergia del CGA en los tratamientos convencionales</i>	3
1.3.3. <i>Citotoxicidad y selectividad de las células</i>	3
2. Planteamiento del problema.....	4
3. Metodología.....	4
4. Desarrollo.....	12
4.1. Resultados.....	12
4.1.1. Contexto de extracción.....	13
4.1.2. Resultados generales.....	32
4.2. Discusión	33
4.2.1. <i>Impacto del CGA frente al cáncer hepático</i>	33
4.2.1.1. <i>CGA compuesto aislado</i>	33
4.2.1.2. <i>CGA efectos sinérgicos/antagónicos</i>	33
4.2.1.3. <i>Biodisponibilidad</i>	34

4.2.1.4. Limitaciones y relevancia	36
4.2.2. Mecanismos del CGA en cáncer hepático.....	36
4.2.2.1. Muerte celular programada de células cancerosas.....	36
4.2.2.2. Viabilidad de células cancerosas.....	37
4.2.2.3. Citotoxicidad.....	38
4.2.2.4. Antioxidantes.....	39
4.2.2.5. Antiproliferativos.....	39
4.2.2.6. Regulación de marcadores bioquímicos hepáticos e inflamatorios.....	39
4.2.2.7. Limitaciones y relevancia teórica.....	41
4.2.3 Contraste en la eficacia del CGA dietario y extracto frente a un cáncer hepático.....	42
4.2.3.1. Efectividad de CGA frente a la biodisponibilidad y estabilidad del compuesto.....	42
4.2.3.2. Disponibilidad de CGA en fuentes dietarias y efectividad dosis dependiente.....	42
4.2.3.3. Contraste de viabilidad del CGA dietario y puro.....	43
4.2.3.4. Limitaciones y vacíos.....	46
4.2.3.5. Relevancia.....	46
5. Conclusiones	47
6. Referencias	49

RESUMEN

Introducción: La incidencia y mortalidad asociadas al cáncer hepático han aumentado en los últimos años, y con ello la cantidad de pacientes en tratamiento. También, ha ido en aumento la búsqueda de terapias alternativas, por lo que el ácido clorogénico aparece como un polifenol de interés por sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antitumorales.

Objetivo: Evaluar el efecto hepatoprotector del ácido clorogénico en líneas celulares humanas y modelos animales con cáncer hepático, identificando el impacto de este compuesto.

Metodología: Utilizando la metodología PRISMA, se recopiló información en las bases de datos Pubmed, Scopus, Epistemoniko y Cochrane, entre los meses de marzo y junio de 2025. Los artículos encontrados fueron subidos a la base de datos Rayyan, utilizada para el proceso de filtrado por duplicados, títulos, abstract y criterios de exclusión e inclusión, quedando 20 artículos finales.

Discusiones y conclusión: El ácido clorogénico como compuesto aislado, presentó beneficios en el tratamiento del cáncer hepático; demostrando también efectos sinérgicos junto a otros compuestos cuando se administró a partir de fuentes alimentarias. Estos efectos fueron potenciados al encapsular el ácido clorogénico, lo que beneficiaba su biodisponibilidad. Los principales mecanismos de acción identificados fueron la inducción de apoptosis, efectos antioxidantes, antiproliferativos y citotoxicidad selectiva para células tumorales. Al utilizarse el ácido clorogénico, tanto como extracto puro o de una fuente alimentaria, se observó que su efecto es dosis-dependiente. En las fuentes alimentarias se encontraron dosis muy bajas de ácido clorogénico, que en algunos casos no lograron efectos protectores. Los estudios en los que sí se lograron efectos beneficiosos, se debe evaluar si este efecto es debido al ácido clorogénico o a la presencia de otros compuestos en las fuentes alimentarias.

La mayoría de estos resultados fueron obtenidos en estudios *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, es necesario complementar la evidencia en estudios clínicos.

Palabras claves: Compuestos bioactivos, Hepatocarcinoma, Viabilidad celular, Biodisponibilidad, Mecanismos moleculares, Fuentes dietarias, Extractos.

ABSTRACT

Introduction: The incidence and mortality associated with liver cancer have increased in recent years, and with it, the number of patients undergoing treatment for this disease. The search for alternative therapies has also been on rise, making chlorogenic acid a polyphenol of interest due to its anti-inflammatory, antioxidant, and antitumor properties.

Objective: To evaluate the hepatoprotective effect of chlorogenic acid in human cell lines and animal models with liver cancer, thereby identifying the impact of this compound.

Methodology: Using the PRISMA methodology, information was collected from the Pubmed, Scopus, Epistemoniko, and Cochrane databases between March and June 2025. The articles found in these searches were uploaded to the Rayyan database and used for the filtering process by duplicates, titles, abstracts, and exclusion and inclusion criteria, resulting in 20 final articles.

Discussions and conclusion: Chlorogenic acid, as an isolated compound, showed benefits in the treatment of liver cancer; it also demonstrated synergistic effects with other compounds when administered from food sources. These effects were enhanced by encapsulating chlorogenic acid, which improved its bioavailability. The main mechanisms of action identified were the induction of apoptosis, antioxidant effects, antiproliferative effects, and selective cytotoxicity for tumor cells. When chlorogenic acid was used, either as a pure extract or from food sources, its effect was found to be dose-dependent. Very low doses of chlorogenic acid were found in food sources, which in some cases did not achieve the expected effects. In studies where beneficial effects were achieved, it must be evaluated whether this effect is due to chlorogenic acid or the presence of other compounds in food sources. Most of these results were obtained

in in vitro and in vivo studies. However, it is necessary to supplement the evidence with clinical studies.

Keywords: Bioactive compounds, Hepatocellular carcinoma, Cell viability, Bioavailability, Molecular mechanisms, Dietary sources, Extracts.



1. Introducción

1.1. Cáncer hepático

1.1.1 Definición y epidemiología

El cáncer hepático (CH) es una neoplasia maligna muy frecuente [1] y se cataloga como una de las principales causas de muerte en los pacientes afectados por cirrosis [2].

1.1.2 Factores de riesgo

La cirrosis es el principal factor de riesgo del CH. Aun así, el CH se puede presentar sin cirrosis cuando existen otras enfermedades subyacentes como hígado graso no alcohólico, virus de la hepatitis B y C, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad [3]. Otros factores de riesgo se asocian con el consumo de alcohol y tabaco crónico, la edad avanzada y por último, los hábitos alimentarios, que son claves para el desarrollo del CH. El consumo de carnes rojas y grasas de origen animal promueven el desarrollo del CH debido a sus efectos proinflamatorios [2]. El consumo de azúcares y bebidas no se relacionan directamente como un factor de riesgo para el CH, sin embargo, son significativos para la aparición de obesidad y diabetes mellitus tipo 2, enfermedades metabólicas que promueven la aparición de CH [3].

1.1.3 Tratamientos recurrencia y efectos secundarios

A pesar de que las terapias para el manejo del CH se han vuelto más efectivas y con mayor tasa de supervivencia, junto con ello, aumentan los efectos adversos y reaparición de células cancerígenas. Por lo cual la hepatotoxicidad se ha manifestado como un limitante con respecto a la reducción de efectos adversos [4]. Por consiguiente, uno de los tratamientos del CH es la quimioterapia, la cual puede producir lesiones intrahepáticas [5]. La radioembolización que une la radioterapia y la embolización selectiva presenta una hepatotoxicidad significativa, siendo más frecuente en pacientes con cirrosis [6].

1.2. Ácido clorogénico

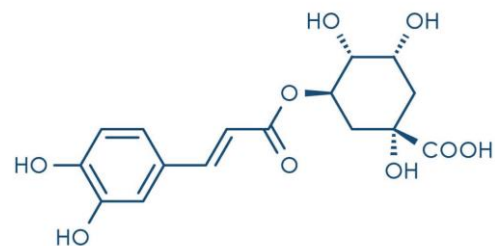
1.2.1 Polifenoles: Tipos y efectos

Los polifenoles son compuestos orgánicos que han demostrado propiedades protectoras ante patologías crónicas, modulando procesos fisiológicos como el potencial redox, actividades enzimáticas y proliferación, entre otras [7].

Existen diversos tipos de polifenoles que se diferencian por sus anillos heterocíclicos. Dentro de cada familia existen variedades de compuestos como flavonoides, flavonas, isoflavonas [8].

1.2.2 Ácido clorogénico: beneficios, fuentes y estructura

El Ácido clorogénico (CGA, Figura 1) es un compuesto polifenólico, presente en gran número de vegetales, que posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antibacterianas y antivirales [9]. Dentro de las principales fuentes dietarias donde se encuentra el CGA son: Manzanas, duraznos, ciruelas, arándanos, moras, zanahorias, etc [10].



ácido clorogénico

Figura 1: Estructura del ácido clorogénico (CGA)

1.3 Cáncer hepático y CGA

1.3.1 Epidemiología del cáncer hepático

En la actualidad, estudios epidemiológicos que se centran en el cáncer demuestran que la prevalencia del cáncer va en aumento a nivel mundial. Junto a lo anterior, las terapias utilizadas para tratar esta enfermedad, demostraron ser insatisfactorias para los pacientes. Por lo tanto, existe una demanda y necesidad por la investigación de tratamientos más eficaces y con proyecciones más favorables para el proceso de recuperación. Particularmente los compuestos fenólicos (CGA)



obtenidos del café, han sido de interés en las investigaciones, por su mínima toxicidad y sus propiedades beneficiosas y eficacia frente al cáncer [11].

Las investigaciones sobre el efecto hepatoprotector del café, describen una relación inversa entre el consumo de café y riesgo a desarrollar cáncer hepático, demostrando que un consumo de una taza de café al día se asocia con una disminución en el desarrollo de CH en un 15 al 20% [3].

1.3.2 Efecto sinergia del CGA en los tratamientos convencionales

Los ácidos fenólicos derivados de plantas como el CGA demuestran tener propiedades beneficiosas al ser incorporado en terapias quimioterapéuticas, aportando efectos antioxidantes y preventores de la toxicidad hepática [12]. También otros estudios en ratas, han demostrado que el CGA tiene efectos hepatoprotectores ante lesiones químicas [13].

1.3.3 Citotoxicidad y selectividad de las células

El CGA ha demostrado tener diversas propiedades, entre ellas se encuentra la citotoxicidad en células cancerígenas, como las células de CH. Sin embargo, se demostró que la citotoxicidad es selectiva para células de CH, no afectando a la actividad y al crecimiento de las células hepáticas normales humanas [14].

En base a lo anterior, esta revisión tiene como objetivo evaluar el efecto hepatoprotector del CGA de los granos de café verde y otras fuentes alimentarias, identificando su impacto, considerando su biodisponibilidad, sus efectos sinérgicos y la eficacia del CGA dietario o extractos para contribuir a terapias alternativas frente al CH.



2. Planteamiento del problema

Pregunta de Investigación: ¿El consumo de ácido clorogénico presenta efectos hepatoprotectores relevantes en el tratamiento de hepatocarcinomas en humanos, líneas celulares y modelos animales adultos?

Objetivo General: Evaluar el efecto hepatoprotector del ácido clorogénico en pacientes, líneas celulares y modelos animales con cáncer hepático.

Objetivos específicos:

- Identificar el impacto del ácido clorogénico en el cáncer hepático considerando su biodisponibilidad y su efecto sinérgico/antagónico con otros compuestos.
- Analizar los mecanismos de acción del ácido clorogénico en las células y modelos animales de cáncer hepático.
- Contrastar la eficacia del ácido clorogénico dietario y del extracto de ácido clorogénico en el tratamiento de carcinoma hepático.

3. Metodología

El presente estudio es una revisión sistemática realizada entre marzo y junio de 2025, utilizando la metodología PRISMA (Elemento de informe Preferido para Revisiones Sistemáticas y Metanálisis). Dos autores fueron los responsables de esta revisión (APP y FZP), de forma independiente para evitar el sesgo, recopilando información en inglés y español de los años 2015 a 2025, de las bases de datos Pubmed, Scopus, Epistemoniko y Cochrane. Los artículos obtenidos en estas búsquedas fueron subidos a la base de datos Rayyan, la cual fue utilizada para el proceso de filtrado de estas publicaciones mediante eliminación de duplicados y filtración por título y abstracto, en base a los criterios de exclusión e inclusión. Luego se creó un archivo Excel, en donde se sintetizó la información recopilada de los artículos, según las etapas de filtrado.

3.1. Alcance y viabilidad del tema



Para verificar la viabilidad del tema, se realizaron búsquedas preliminares, las cuales tienen como finalidad comprobar que no existan revisiones sistemáticas que aborden el mismo tema de investigación o un tema similar o parecido, pero con el mismo enfoque. Como se puede observar en la **Tabla 1**, según las palabras claves utilizadas en la búsqueda no se encontraron estudios que aborden el tema que se está investigando en las bases de datos, por lo que se demuestra que se evita la redundancia y el tema es viable en primera instancia.

Se realizó nuevas búsquedas de revisiones sistemáticas con las ecuaciones de búsquedas de la **tabla 2**, como resultado solo se encontró una revisión sistémica en las bases de datos de PUBMED, por consiguiente el tema a tratar se mantiene viable debido a que la revisión encontrada abarca enfermedades hepáticas como lesiones hepáticas inducidas por fármacos, enfermedad hepática alcohólica, la enfermedad del hígado graso asociado al metabolismo, la enfermedad hepática colestática, la fibrosis hepática y cáncer de hígado como tema central a tratar, y no el cáncer hepático como prioridad del estudio, que es la patología de interés en esta investigación, junto que esto, la revisión se centra en el mecanismo del CGA y su uso como fármaco frente a estas enfermedades, también busca informar sobre las dosis farmacológicas necesarias para generar un efecto beneficioso en las distintas patologías tratadas, mientras que la presente investigación busca fuentes dietarias o sus derivados como tratamiento para el cáncer hepático.



Tabla 1. Resultados de la búsqueda de primera ecuación de búsqueda

Base de datos / Ecuación de búsqueda	Título	resultados
PUBMED	"protective effect" AND "chlorogenic acid" AND "Green bean coffee" AND "liver cancer"	0
SCOPUS	"protective effect" AND "chlorogenic acid" AND "Green bean coffee" AND "liver cancer"	0
COCHRANE	"protective effect" AND "chlorogenic acid" AND "Green bean coffee" AND "liver cancer"	0
SCIELO	"protective effect" AND "chlorogenic acid" AND "Green bean coffee" AND "liver cancer"	0
EPISTEMONIKO	"protective effect" AND "chlorogenic acid" AND "Green bean coffee" AND "liver cancer"	0

Tabla 2: Resultados de la búsqueda de segunda ecuación de búsqueda

Base de datos	Título	Año	Tipo de revisión
	("Chlorogenic acid" OR CGA OR "Green coffee" OR "Green bean coffee" OR "unroasted green coffee" OR "Coffee arabica") AND ("Liver cancer" OR "Hepatocarcinoma" OR "Hepatocellular carcinoma" OR "Hepatic cancer" OR "HCC" OR "Hepatoma" OR "Liver tumor" OR "Hepatic tumor")		
PUBMED	"Chlorogenic acids: A pharmacological systematic review on their hepatoprotective effects"	2023	Sistemática



3.2. Pregunta de investigación

La pregunta que se busca responder en esta revisión es: ¿El consumo de ácido clorogénico presenta efectos hepatoprotectores relevantes en el tratamiento de hepatocarcinomas en humanos, líneas celulares y modelos animales adultos?, la cual pudo ser redactada utilizando los esquemas PICO, PCC y CIMO, con los cuales fue posible definir: Paciente o Población, Intervención, Comparación, Outcome/Resultado, Concepto y Contexto.

A) Esquema PICO

¿El consumo de ácido clorogénico presenta efectos hepatoprotectores relevantes en el tratamiento de hepatocarcinomas en adultos?

Esquemas de formulación: Esquema PICO

P	Adultos y animales con cáncer hepático
I	Consumo de ácido clorogénico
C	No consumo de alimentos que contengan Ácido clorogénico / placebo
O	Efecto hepatoprotector en cáncer hepático

B) Esquema PCC

¿Cuál es la información que se tiene sobre el efecto hepatoprotector del ácido clorogénico de fuentes dietarias o extractos, en adultos y animales con cáncer hepático?

P	Adultos y animales con cáncer hepático
C	Ácido clorogénico de fuentes dietarias o extractos
C	Evaluar el efecto hepatoprotector



C) Esquema CIMO

¿En presencia de cáncer hepático el tratamiento con ácido clorogénico demuestra mecanismo citotóxicos y antiproliferativos sobre células cancerígenas para la reducción del daño hepático?

C	Efecto del tratamiento con ácido clorogénico sobre el cáncer hepático
I	Administración de ácido clorogénico en células con carcinoma hepático
M	Efecto citotóxico en células con cancerosas
O	Reducción de efectos adversos e inhibición en la proliferación de las células cancerígenas

3.3. Estrategias de búsqueda

Las estrategias de búsquedas utilizadas, tienen como fin encontrar información relevante sobre el tema “Efecto protector del ácido clorogénico ante un cáncer hepático”. En esta búsqueda se utilizaron las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Cochrane y Espistemonikos, las cuales son las principales bases de datos utilizadas para diversas investigaciones científicas, en este caso se utilizaron por su enfoque bioquímico y en el área de las ciencias de la salud. Los términos utilizados para ampliar las búsquedas fueron:

- Cáncer hepático: Liver cáncer, HCC, Hepatocarcinoma, Hepatocellular carcinoma, Hepatic tumor
- Ácido clorogénico: Chlorogenic acid, CGA
- Efecto hepatoprotector: Hepatoprotective effect
- Café de grano verde: Green bean coffee, cafe de grano sin tostar, untoasted coffee bean

Se incluyó como palabra clave en café verde porque es una de las principales fuentes naturales de CGA y esto amplía la búsqueda. Para generar las ecuaciones de búsqueda se utilizaron los términos anteriormente seleccionados junto a operadores booleanos (OR, AND), también se tuvo en consideración el uso de paréntesis en



ciertos motores de búsqueda en los cuales eran necesarios para obtener los resultados necesarios junto con el filtro de años en este caso de 10 años para asegurar que se ampliarán los resultados. De igual modo cabe recalcar el caso de Epistemonikos, ya que en este buscador solo era necesario buscar con sólo los términos, sin operadores booleanos, debido a que esta plataforma no los requería para generar resultados.

Al momento de utilizar otros motores de búsqueda las ecuaciones fueron modificadas utilizando términos parecidos o sinónimos de estos, estas palabras fueron encontradas en el buscador MeSH, el cual fue de utilidad para poder ampliar las búsquedas y obtener resultados más adecuados.

Fórmulas de búsqueda:

("Chlorogenic acid" OR "CGA" OR "Green coffee" OR "Green bean coffee" OR "unroasted green coffee" OR "Coffee arabica") AND ("Liver cancer" OR "Hepatocarcinoma" OR "Hepatocellular carcinoma" OR "Hepatic cancer" OR "HCC" OR "Hepatoma" OR "Liver tumor" OR "Hepatic tumor"), se obtuvieron 326 resultados utilizando esta ecuación ,con la ecuación "Chlorogenic acid" AND ("liver cancer" OR "Hepatocarcinoma") se obtuvieron 142 resultados y por último con la ecuación CGA AND ("liver cancer" OR "Hepatocarcinoma"), se obtuvieron 53 resultados. Estas búsquedas fueron realizadas entre los meses de marzo y abril del año 2025.

3.4. Ecuaciones de búsqueda

Para generar las ecuaciones de búsqueda primero se buscaron sinónimos de los términos claves como "Hepatocarcinoma, Hepatocellular, Liver tumor, Coffee arabica, unroasted green coffee" a través de la plataforma MeSH, para formar ecuaciones búsqueda. Primero ideamos una ecuación en la que fuera más amplia, para obtener más resultados, por lo que obtuvimos la primera ecuación, que amplió el tema y se obtuvieron más resultados, considerando más sinónimos y más palabras claves. Luego se generó una ecuación en la cual se disminuyeron los resultados de búsqueda, para que la búsqueda fuera más específica, por lo que utilizamos la



segunda ecuación. Finalmente, la tercera ecuación sirvió para una búsqueda con resultados intermedios, con una especificidad no tan alta y una amplitud más reducida.

Tabla 3: Ecuaciones de búsqueda

1° búsqueda	("Chlorogenic acid" OR CGA OR "Green coffee" OR "Green bean coffee" OR "unroasted green coffee" OR "Coffee arabica") AND ("Liver cancer" OR "Hepatocarcinoma" OR "Hepatocellular carcinoma" OR "Hepatic cancer" OR "HCC" OR "Hepatoma" OR "Liver tumor" OR "Hepatic tumor")
2° búsqueda	CGA AND ("liver cancer" OR "Hepatocarcinoma")
3° búsqueda	"Chlorogenic acid" AND ("liver cancer" OR "Hepatocarcinoma")



3.5. Criterios de elegibilidad

Tabla 4: Criterios de elegibilidad

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Artículos publicados en español o inglés	Publicaciones con antigüedad de más de 10 años
Estudios publicados en revistas científicas indexadas, con adecuado diseño metodológico	Artículos escritos en otro idioma diferente al español o inglés
Publicaciones con antigüedad de 10 años o menos	Estudios que no incluyen al ácido clorogénico como polifenol de interés
Estudios realizados en humanos, modelos animales relevantes o modelos celulares	Estudios que hablen de patologías diferentes al cáncer
Estudios en los que se incluyen al Ácido clorogénico como polifenol de interés, aislado o con otros compuestos	Estudios en los que el grupo interés no tengan riesgo de desarrollar cáncer
Estudios en los que el grupo de interés se encuentren con cáncer hepático presente o inducido	
Estudios en los que se presente diversos estadios de cáncer	

3.6. Etapas de selección

A partir de las ecuaciones de búsqueda, en las distintas bases de datos, los artículos encontrados fueron incluidos en la plataforma de Rayyan, los cuales permitió filtrar por artículos duplicados, seleccionando de acuerdo a estos duplicados, lo que contenían mayor información y resumen de cada investigación, posteriormente, los artículos restantes fueron añadidos a un Excel, con tal de registrar los resultados. Estos artículos fueron cribados por título y resumen, mencionando en notas de texto en la plataforma previamente mencionada, los criterios por los cuales fueron rechazados o aceptados los artículos, siendo estos nuevamente incluidos al Excel, finalmente, en



Rayyan se subió los artículos en formato PDF y se realizó lectura de texto completo para identificar si efectivamente los artículos cumplen con los criterios de inclusión y exclusión, las decisiones de cada integrante fueron realizadas individualmente y discutidas, en los casos de conflicto se agendó reuniones entre ambas partes investigadoras para discutir y argumentar por qué se debió excluir o incluir el artículo en conflicto, llegando a consensos.

4. Desarrollo

4.1. Resultados

Inicialmente se identificaron 521 artículos, de los cuales 273 fueron eliminados tras el proceso de filtración por duplicados, 248 fueron examinados por título y abstracto. A partir de esto, 209 fueron eliminados por ser revisiones y estar fuera de tema, quedando 39 artículos, los cuales fueron excluidos 19 por criterios de exclusión, fuera de tema y por no ser de acceso libre. Por último, los artículos finales obtenidos fueron 20 según los criterios de elegibilidad, correspondiendo a fuentes primarias de información y estudios experimentales.

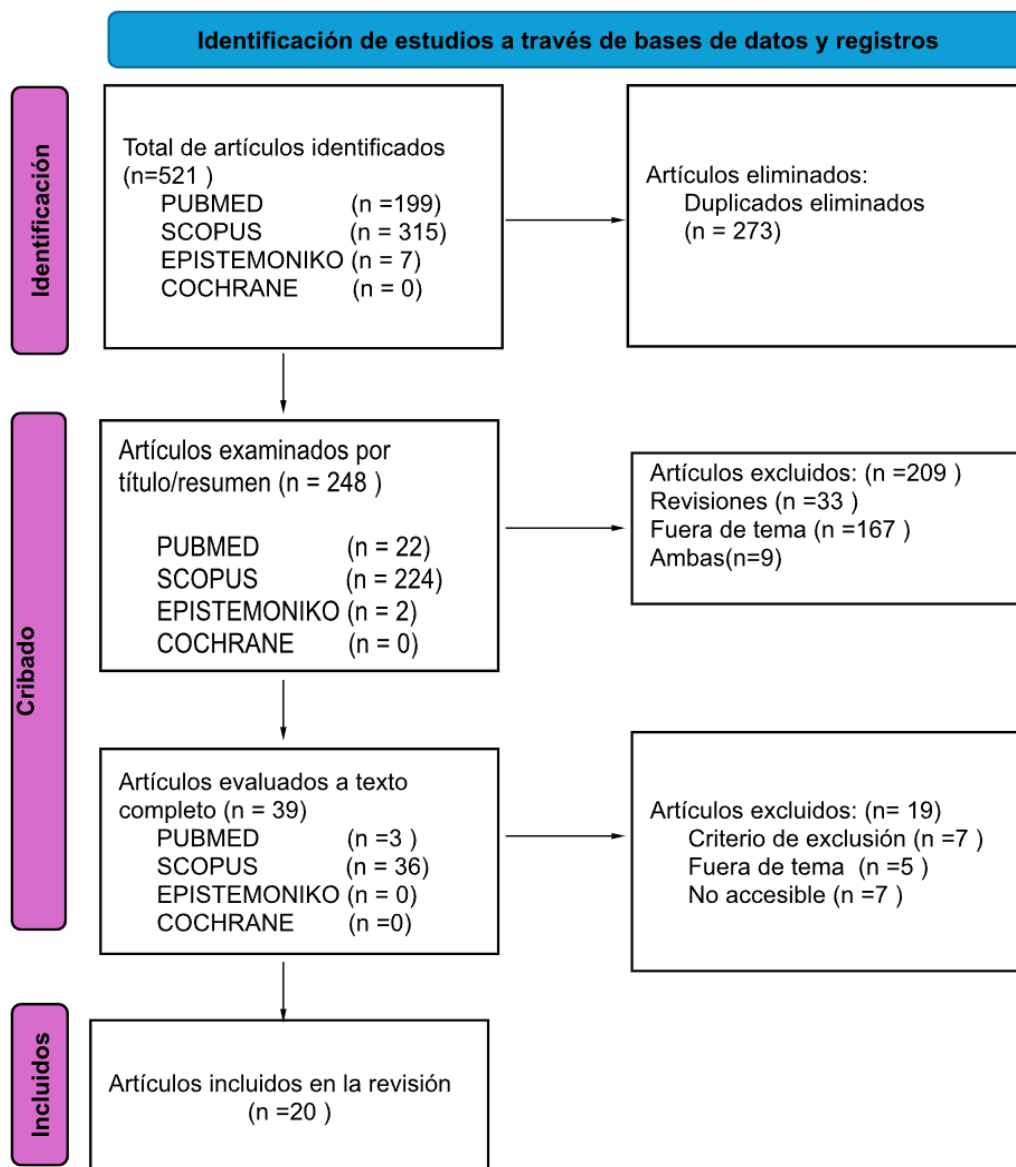


Figura 2. Diagrama de PRISMA

4.1.1. Contexto de extracción

Como resultado final del proceso de filtrado, se obtuvieron 20 artículos incluidos en la revisión entre los años 2015 a 2025, estos textos finales están disponibles para su descarga. Se decidió extraer información relevante con la que se pudiera responder los objetivos específicos planteados en esta revisión, siendo datos como título, autor,



año, tipo de estudio, objetivo/pregunta, muestras o población utilizadas, tipo de intervención, los alimentos, plantas y compuestos (dieta vs extracto) y mecanismos de acción, biodisponibilidad y resultados según compuesto aislado o efecto sinérgico-antagónico (Tabla 5). En esta extracción de información se incorporó la especificación de los responsables de la revisión y la extracción para cada artículo, esto para reducir el sesgo en la información extraída.

Listado de artículos

15. Anti-tumour effect of combinations of three acids isolated from *Taraxacum officinale*. "Efecto antitumoral de combinaciones de tres ácidos aislados de *Taraxacum officinale*." Markéta Korbášová, et al. (2022).

16. Chlorogenic acid induces hepatocellular carcinoma cell ferroptosis via PTGS2/AKR1C3/GPX4 axis-mediated reprogramming of arachidonic acid metabolism. "El ácido clorogénico induce la ferroptosis de células de carcinoma hepatocelular mediante la reprogramación del metabolismo del ácido araquidónico mediada por el eje PTGS2/AKR1C3/GPX4." Ling Wu, et al. (2025).

17. Evaluation of in vitro bio-activities effects of WST (Wushanshencha). "Evaluación de las bioactividades in vitro de WST (Wushanshencha)". Chong Li, et al. (2019).

18. Chemometric Classification and Bioactivity Correlation of Black Instant Coffee and Coffee Bean Extract by Chlorogenic Acid Profiling. "Clasificación quimiométrica y correlación de la bioactividad del café negro instantáneo y el extracto de grano de café mediante el perfil de ácido clorogénico". Yumei Chen, et al. (2024).

19. Chlorogenic Acid, the Main Antioxidant in Coffee, Reduces Radiation-Induced Apoptosis and DNA Damage via NF-E2-Related Factor 2 (Nrf2) Activation in Hepatocellular Carcinoma. "El ácido clorogénico, principal antioxidante del café, reduce la apoptosis inducida por radiación y el daño al ADN a través de la activación del factor 2 relacionado con NF-E2 (Nrf2) en el carcinoma hepatocelular". Xin Yin, et al. (2024).



20. Dihydrocaffeic acid, a major microbial metabolite of chlorogenic acids, shows similar protective effect than a yerba mate phenolic extract against oxidative stress in HepG2 cells. “El ácido dihidrocafeico, un importante metabolito microbiano de los ácidos clorogénicos, muestra un efecto protector similar al de un extracto fenólico de yerba mate contra el estrés oxidativo en las células HepG2.” Gema Baeza, et al. (2016).

21. Graphene oxide as a nanocarrier for controlled release and targeted delivery of an anticancer active agent, chlorogenic acid. “Óxido de grafeno como nanotransportador para la liberación controlada y dirigida de un agente activo anticancerígeno, el ácido clorogénico”. Farahnaz, et al. (2016).

22. Chlorogenic acid effectively treats cancer through induction of cancer cell differentiation. “El ácido clorogénico trata eficazmente el cáncer mediante la inducción de la diferenciación de las células cancerosas.” Huang, et al. (2019).

23. Identification of Polyphenolic Compounds and Hepatoprotective Activity of Artichoke (*Cynara Scolymus* L) Edible Part Extracts in Rats. “Identificación de Compuestos Polifenólicos y Actividad Hepatoprotectora de Extractos de Parte Comestible de Alcachofa (*Cynara Scolymus* L) en Ratas.” Mesallamy, et al. (2020).

24. iTRAQ-Based Quantitative Proteomics Reveals the Energy Metabolism Alterations Induced by Chlorogenic Acid in HepG2 Cells. “La Proteómica Cuantitativa Basada en iTRAQ Revela las Alteraciones del Metabolismo Energético Inducidas por el Ácido Clorogénico en Células HepG2.” Takahashi, et al. (2022).

25. Antioxidant activity of *Oenanthe stolonifera* D.C extract and AMPK activation on human liver cancer cells by anticancer effects. “Actividad antioxidante del extracto de *Oenanthe stolonifera* D.C y activación de AMPK en células de cáncer de hígado humano por efectos anticancerígenos.” Kim, et al. (2023).

26. Chlorogenic acid inhibits hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. “El ácido clorogénico inhibe el carcinoma hepatocelular in vitro e in vivo”. Yuan Yan, et all (2017).



27. *Athyrium multidentatum* (Doll.) Ching extract induce apoptosis via mitochondrial dysfunction and oxidative stress in HepG2 cells. “El extracto de *Athyrium multidentatum* (Doll.) Ching induce apoptosis a través de disfunción mitocondrial y estrés oxidativo en células HepG2.” Guoyuan Qi, et al. (2017).

28. CGA mitigates HMGB1 mediated TLR4 activated hepatic cancer in urethane primed mice. “CGA mitiga el cáncer hepático activado por TLR4 mediado por HMGB1 en ratones sensibilizados con uretano” Tripathi, A, et al. (2024).

29. Chlorogenic acid enhances the effects of 5-fluorouracil in human hepatocellular carcinoma cells through the inhibition of extracellular signal-regulated kinases. “El ácido clorogénico potencia los efectos del 5-fluorouracilo en las células del carcinoma hepatocelular humano mediante la inhibición de las quinasas reguladas por señales extracelulares.” Yan, Y., et al. (2015).

30. Metabolic and microbial signatures in rat hepatocellular carcinoma treated with caffeic acid and chlorogenic acid. “Firmas metabólicas y microbianas en el carcinoma hepatocelular de rata tratado con ácido cafeico y ácido clorogénico.” Zhan Zhang, et al. (2023).

31. Enhanced apoptotic activity of pluronic F127 polymer-encapsulated chlorogenic acid nanoparticles through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in liver cancer cells and in vivo toxicity studies in zebrafish. “Aumento de la actividad apoptótica de nanopartículas de ácido clorogénico encapsuladas en polímero plurónico F127 a través de la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR en células de cáncer de hígado y estudios de toxicidad in vivo en pez cebra” Fehaid, et al. (2023).

32. Cytotoxic activity of *Solanum tuberosum* polyphenolic extracts in human hepatocarcinoma cells is mediated by apoptosis and autophagy. “La actividad citotóxica de los extractos polifenólicos de *Solanum tuberosum* en células de hepatocarcinoma humano está mediada por apoptosis y autofagia.” Martínez, et al (2022).



33. Lycii fructus extract ameliorates hydrogen peroxide-induced cytotoxicity through indirect antioxidant action. "El extracto de Lycii fructus mejora la citotoxicidad inducida por el peróxido de hidrógeno mediante una acción antioxidante indirecta". Xu, W., et al. (2018)

34. Chlorogenic acid improves the regorafenib effects in human hepatocellular carcinoma cells. "El ácido clorogénico mejora los efectos del regorafenib en células de carcinoma hepatocelular humano." Refolo, et al (2018)



Tabla 5. Extracción de información

N°	Tipo de estudio	Objetivo/pregunta	Muestra	Intervención	Alimentos, plantas y compuestos (dieta extracto) vs	Mecanismo de acción, biodisponibilidad y resultados segun compuesto aislado o efecto sinérgico/antagónico	Resp
15	Estudio experimental in vitro	Investigar el efecto de TOE (Taraxacum officinale extract) sobre la viabilidad de líneas celulares de fibrosarcoma y hepatoma de ratón en comparación con la fisiología de fibroblastos y hepatocitos	<p><u>Líneas celulares</u></p> <p><u>Células Tumorales:</u> fibrosarcoma y hepatoma (HepG2) y carcinoma de pulmón (A549)</p> <p><u>Células normales:</u> Hepatocitos y Fibroblastos</p>	<p>Se realizó un ensayo de viabilidad MTT, en</p> <p>-<u>Células tumorales:</u> fibrosarcoma y hepatoma</p> <p>-<u>Células normales control:</u> hepatocitos y fibroblastos</p> <p>Se aislaron tres compuestos activos del extracto: Ácido cafeico (CA), ácido clorogénico (CGA) y ácido ursólico (UA)</p> <p>*Se usaron estos compuestos solos o en combinación sobre los dos tipos de líneas celulares</p>	<p><u>Planta medicinal:</u> Taraxacum officinale (TO)</p> <p><u>Compuestos:</u> Ácido cafeico, ácido clorogénico y ácido ursólico</p>	<p><u>Mecanismo</u></p> <p>No lo menciona Se induce la acción apoptótica mediante Bax y caspasas-3 y reducción de genes no apoptóticos como Bcl-2</p> <p><u>Compuestos aislados</u></p> <p>EI CA, CGA y UA mostraron efectos citotóxicos significativo en células tumorales del hígado, CA y CGA ↓ viabilidad de células tumorales sin afectar a las células normales</p> <p><u>Efectos sinérgicos:</u></p> <p>CGA + UA (CGUL) ↑ viabilidad de fibroblastos normales, ↓ viabilidad células tumorales</p> <p><u>Biodisponibilidad:</u></p> <p>No aplica</p>	FZ
16	Estudio in vitro y análisis	Verificar y explorar los efectos y	Líneas celulares humanas:	Se sembraron las células y se usaron distintas	Compuesto: ácido clorogénico	<u>Mecanismo:</u>	AP



	bioinformático combinados con farmacología de redes	mecanismos anti-CHC del CGA a través de la vía de la ferroptosis	Células HepG2 (HCC)	concentraciones de ácido clorogénico y de erastina durante 48h (fármaco)		<p>Se induce la ferroptosis de forma dependiente de la dosis y el tiempo, a través del eje PTGS2/AKR1C3/GPX</p> <p>CGA en la ferroptosis de células CHC se enriqueció en las vías de señalización PTGS2/AKR1C3/GPX</p> <p><u>Compuesto aislado:</u> El CGA inhibe la proliferación, migración e invasión de células CHC relacionado con el daño mitocondrial mediante reprogramación del metabolismo de ácido araquidónico</p> <p><u>Efecto sinérgico/antagónico:</u> No aplica</p> <p><u>Biodisponibilidad:</u> No aplica</p>	
17	Estudio experimental in vitro	Evaluar in vitro la capacidad antioxidante y eliminación de radicales libres, del extracto de té Wushanshencha (WST)	<u>Líneas celulares:</u> HepG2 (HCC)	Se preparó los extractos de Wushanshencha, se dosificó en diferentes cantidades y se añadió un disolvente (etanol), posteriormente se evaluó la capacidad de eliminación de radicales libres	<u>Té de Wushanshencha (WST)</u> <u>compuesto:</u> ácido clorogénico	<p><u>Mecanismo:</u> el extracto de WST indujo la apoptosis en células HepG2, se indujo mediante la sobreexpresión de las caspasas, proteínas reguladores de ciclo celular y proteínas proapoptóticas</p> <p><u>Compuestos aislados:</u> ↓ efecto inflamatorio ↓ proliferación de células cancerosas propiedades antiinflamatorias y anticancerígenas</p> <p><u>Efecto Sinérgico/antagónico:</u></p>	AP



				Dosis with 40, 100, or 160 g/mL of WST extract		No aplica <u>Biodisponibilidad:</u> No aplica	
18	Estudio experimental in vitro	Analizar los perfiles de CGAs en café negro instantáneo (BIC) y extracto de grano de café (CBE) mediante cromatografía líquida de ultra alto rendimiento acoplado a espectrometría de masas (UPLC-MS) y análisis quimiométrico.	<u>Líneas celulares:</u> HepG2	Se utilizaron células HepG2 para dos pruebas: - <u>Viabilidad celular (MTT)</u> : se expusieron a extractos de café durante 24h - <u>Actividad antioxidante celular</u> : se midió la capacidad para neutralizar especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelulares	<u>Alimento:</u> -9 tipos de cafés instantáneos negros (BIC) - 9 tipos de extractos de café en grano (CBE) <u>Extractos:</u> Ácido clorogénico como principal fenólico y sus derivados <u>Adicionales:</u> Mezcla de metanol, agua y ácido fórmico	<u>Mecanismo:</u> -Células tratadas con CBEs: Viabilidad 80,45-93,45% -Células tratadas con BICs: Viabilidad de 22,42-41.53%, ↑ citotoxicidad Compuesto aislado *BICs doble actividad antioxidante que los CBEs *↑ CGAs en los BICs Efecto sinérgico/antagónico no aplica Biodisponibilidad No aplica	FZ
19	Estudio preclínico experimental, in vitro e in vivo	Demostrar efecto terapéutico del CGA al inhibir la apoptosis inducida por la radiación y	<u>Líneas celulares:</u> Huh7, Hep3B (carcinoma hepatocelular humano)	Se realizaron ensayos de: -Apoptosis (muerte celular inducida por RT) -γ-H2AX y 53BP1 (daño al ADN)	<u>Extracto:</u> Ácido clorogénico disuelto en DMSO	<u>Mecanismo:</u> -CGA ↓ Nvls de ROS, ↓ apoptosis inducida por RT, ↓ daño al ADN -CGA promovió translocación de Nrf2 y ↑ genes antioxidantes -Inhibición de Nrf2 revirtió efecto protector del CGA	FZ



		el daño del ADN	<p>LO2 (hepatocitos normales) Hep 1-6 (murino) Ratones BALB/c nude</p>	<p>-ROS intracelular (estrés oxidativo) -Activación de Nrf2 (mecanismo molecular) -Modelo en ratón (validación en organismo completo) In vitro: tratamiento con CGA en células HepG2 antes de la irradiación in vivo: tratamiento con CGA por vía oral antes de la irradiación</p>		<p><u>Compuestos aislados:</u> CGA solo no tuvo efecto significativo sobre el crecimiento del tumor <u>Efectos Antagónico:</u> -En ratones, CGA + radioterapia: ↓ redujo eficacia antitumoral en radioterapia <u>Biodisponibilidad:</u> Se menciona que implica un proceso de absorción en los modelos ratones, pero no menciona sus mecanismo</p>	
20	Estudio experimental in vitro	Evaluar el efecto hepatoprotector del extracto de la Yerba de mate (YMPE)	<p><u>Líneas celulares</u> HepG2</p>	<p>Se evaluó el efecto de los metabolitos activos DHCA y DHFA durante 20 horas con diferentes concentraciones de YMPE sobre la células HepG2 previamente sometidas bajo estrés inducido por t-BOOH</p>	<p><u>Alimento:</u> Yerba mate <u>Compuesto:</u> Ácido clorogénico y sus metabólicos los ácidos dihidrocafeico (DHCA) y dihidroferúlico (DHFA)</p>	<p><u>Mecanismo</u> Actuaron como captadores de radicales libre (ROS) y modulaban las vías antioxidantes de enzimas <u>Compuesto aislado</u> Las células incubadas con YMPE y DHCA y DHFA no cambió viabilidad en comparación a las células control YMPE y DHCA redujeron el daño de ROS y protegieron las células HepG2 contra el daño oxidativo inducido por t-BOOH DHFA demostró reducción leve de la citotoxicidad, la oxidación lipídica y la reducción de GSH</p>	AP



						<p>El estado redox celular no se alteró después de su incubación durante 20h con YMPE o metabolitos puros</p> <p><u>Efectos Sinérgico/Antagónico</u></p> <p>No aplica</p> <p><u>Biodisponibilidad:</u></p> <p>No aplica</p>	
21	Estudio experimental in vitro	Evaluar el efecto anticancerígeno del compuesto CAGO sobre líneas celulares cancerígenas HepG2, Adenocarcinoma epitelial pulmonar humano y HeLa cáncer cervical humano	<u>Líneas celulares:</u> HepG2, Adenocarcinoma epitelial pulmonar humano (A549) y HeLa cáncer cervical humano	Se evaluaron los efectos anticancerígenos mediante la exposición de la líneas celulares cancerígenas a los compuestos CA (ácido clorogénico), GO (Óxido grafeno) y CAGO (Ácido clorogénico-Oxido grafeno), en distintas concentraciones por 72 hrs	<u>Compuestos:</u> -Acido clorogenico (CA), Oxido grafeno (GO) y Ácido clorogénico-Óxido grafeno (CAGO)	<p><u>Mecanismos</u></p> <p>-El GO, CA y CAGO demostraron nula citotoxicidad en células normales</p> <p>-El GO demostró toxicidad en las líneas celulares cancerígenas</p> <p><u>Compuesto aislado</u></p> <p>-El CA demostro citotoxicidad en las células HepG2, A549 y HeLa, además de no mostrar toxicidad en células normales</p> <p><u>Efectos sinérgicos</u></p> <p>-El CAGO demostró un efecto citotóxico menor que el CA solo</p> <p><u>Biodisponibilidad</u></p> <p>el CAGO y el CA permitió que en un medio ácido haya más liberación de CA, por lo cual este preparado demostró más efectividad que el CA libre</p>	FZ
22	Estudio experimental in vitro e in vivo	Evaluar la diferenciación celular de las células cancerígenas	<u>Líneas celulares:</u> <u>Células de cáncer de hígado,</u>	<u>Líneas celulares</u> Las líneas celulares fueron expuestas a Ácido clorogénico (CA) a 25 y 50 µM, y	<u>Extracto:</u> Acido clorogenico	<p><u>Mecanismo</u></p> <p>Involucra vías relacionadas con la activación de p21 y supresión de la proliferación celular</p> <p><u>Compuesto aislado</u></p>	FZ



		<p>con ácido clorogénico como tratamiento del cáncer</p>	<p>pulmón, colon, glioma humano y células madre pluripotentes inducidas (iPS) <u>células normales</u> hepatocitos y fibroblastos <u>Modelos animales</u> Ratones xenoinjertos de células Huh7 (cáncer hepático) y H446 (cáncer de pulmón)</p>	<p>se midió la viabilidad y proliferación por medio de MTT, la invasión y migración celular (Transwell), cambios morfológicos y diferenciación (microscópica, DAPI, inmunofluorescencia), ciclo celular (citometría de flujo), expresión génica y proteica (microarreglos, qRT-PCR, Western blot), estabilidad del ARNm de SUMO1 y ensayos de sumoilación y actividad de luciferasa <u>Modelo animal</u> En los ratones se usó un tratamiento intraperitoneal con CA (25, 50 200 mg/Kg/día), y se evaluó el crecimiento tumoral, reimplantación tumoral y pruebas de toxicidad</p>		<p>Efecto en líneas celulares: -CA ralentizó el crecimiento, ↓ migración/invasión -En células normales, no tuvo efectos, sugiriendo selectividad tumoral Efectos modelos animales: -CA inhibe crecimiento tumoral de hígado y pulmon -Tumores tratados con CA perdieron capacidad tumorigénica tras reimplantación - no se observó toxicidad, incluso en dosis altas <u>Efecto sinérgico</u> No aplica <u>Biodisponibilidad</u> No aplica</p>	
--	--	--	---	--	--	---	--



23	Estudio preclínico experimental in vivo	Esclarecer el efecto sinérgico del extracto de alcachofa (receptáculo y brácteas) en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (HCC) inducido por tiacetamida (TAA) en ratas	<u>Material vegetal</u> Alcachofas <u>Modelo animal</u> 60 ratas albinas macho divididas en grupo tratamiento y control	<u>Material vegetal</u> Se realizaron extracciones a las alcachofas para ser analizadas químicamente <u>Modelo animal</u> Las 60 ratas se separaron en 6 grupos de 10 animales, - Se realizó tratamiento 15 días antes de la inducción de daño hepático - Se les indujo HCC por TAA - Se trataron estos grupos con extracto de brácteas o partes comestibles, grupo preventivo y grupo terapéutico -El tratamiento fue de 1,5 g/kg/día por vía oral durante 2 meses (extractos de brácteas o comestibles)	<u>Planta:</u> Alcachofa <u>Extracto:</u> Extracto de alcachofa	<u>Mecanismos</u> Análisis químico del material vegetal Mediante HPLC-ESI-MS, se identificaron los siguientes compuestos fenólicos: Ácido clorogénico, cinarina, luteolina, apigenina -Las partes comestibles de la alcachofa ↑ en Ácido clorogénico y flavonoides <u>Compuesto aislado</u> -El tratamiento con extracto ↓ valores de ALT, AST, ALP y proteínas totales, especialmente en grupos preventivos -En el grupo tratado con extractos, el hígado mostró recuperación del parénquima y estructuras hepáticas malignas <u>Efectos sinérgicos</u> no aplica <u>Biodisponibilidad</u> no aplica	FZ
24	Estudio experimental	Examinar los efectos	<u>Líneas celulares</u>	<u>MTT</u>	<u>Alimentos:</u>	<u>Mecanismos</u>	FZ



	ntal in vitro	del ácido clorogénico sobre el metabolismo energético in vitro.	Células de Hepatocitos humanos HepG2	Las células HepG2 fueron cultivadas en DMEM que contenían ingredientes del café por 24 hrs, luego fueron lavados e incubados a 37° por 3 hrs	Cafe cafeinado en polvo, cafe descafeinado en polvo <u>Extracto</u> Acido clorogenico	Las células fueron incubadas con DMEM que contiene café cafeinado en polvo <u>Compuesto aislado</u> -El ácido clorogénico solo en las concentraciones de 200µg/ml ↑ viabilidad respecto a las otras concentraciones y al tratamiento con café en polvo <u>Efectos sinérgicos</u> no aplica <u>Biodisponibilidad</u> no aplica	
25	Estudio In Vitro	Investigar el efecto anticancerígeno del extracto de Oenathe stolonifera D.C en células Hep3B, células de cáncer hepático e identificar los mecanismos anticancerígenos	<u>Líneas celulares</u> -Células Hep3B (celulas humanas de cáncer hepático) -Células HEK-293 (Células humanas de riñón)	Para el análisis cuali y cuantitativo de la principal sustancia en OSE, el extracto fue filtrado y analizado Para evaluar la actividad anticancerígena en las Células HEK-293 y Hep3B, se trataron con varias concentraciones de extracto de Oneathe stolonifera D.C (OSE) y las correspondientes viabilidades fueron comparadas	<u>Alimento</u> Perejil japonés (Oenathe stolonifera D.C) <u>Extracto</u> Extracto de Oenathe stolonifera D.C	<u>Mecanismos</u> -Resultado del análisis cualitativo fue que el compuesto con mayor actividad antioxidante fue el ácido clorogénico -OSE reduce la proliferación Hep3B, induciendo la apoptosis por los altos niveles de ácido clorogénico que contiene y aumentó significativamente la activación de AMPK <u>Compuesto aislado</u> no aplica <u>Efectos sinérgicos</u> -Se espera que OSE reduzca la proliferación Hep3B, induciendo la apoptosis por los altos niveles de ácido clorogénico que contiene <u>Biodisponibilidad</u> No aplica	FZ



26	Estudio experimental in vitro e in vivo	<p>Determinar Evaluar si el ácido clorogénico inhibe la proliferación y el crecimiento de carcinoma hepatocelular</p>	<p>In vitro: células HepG2 In vivo: ratones nude (BALB/c, nu/nu)</p>	<p>In vitro: tratamiento de HepG2 con CGA a diferentes concentraciones durante 24-48 hrs (ensayo de viabilidad, ciclo celular y Western blot). In vivo: Se dividieron aleatoriamente en 4 grupos Administración intraperitoneal diaria de CGA (diferentes dosis) antes de implante tumoral durante 6 meses</p>	compuesto: ácido clorogénico	<p><u>Mecanismo</u> A mayor concentración de CGA causó una inhibición significativa de la viabilidad de las células HepG2 CGA reduce la fosforilación de ERK1/2 en HepG2 (in vitro) y en tejido tumoral (in vivo) Reduce p-ERK1/2 (Western blot) CGA disminuye la expresión de MMP-2 <u>Componente aislado</u> Disminuye la proliferación reduciendo la fase S inhibe viabilidad de HepG2 en forma dosis-dependiente <u>Efecto sinergia/antagónico</u> No aplica <u>Biodisponibilidad</u> No aplica</p>	AP
27	Estudio experimental in vitro e in vivo	Investigar las composiciones químicas y los mecanismos subyacentes de los efectos antiproliferativos y apoptóticos de AMC en las células HepG2	<p>In vitro: Células HepG2 tratadas con distintas concentraciones de AMC In vivo: Ratones tratados por vía intraperitoneal con AMC con distintas</p>	<p>In vitro: Ensayo MTT en células en un medio con AMC en distintas dosis por 24-48 h In vivo; tratamiento con AMC por vía intraperitoneal durante 21 días en dos dosis</p>	<p><u>Alimentos:</u> Ching (AMC) <u>Compuestos:</u> Ácido clorogénico (43%), Isómero de ácido clorogénico, Eriodictiol O-hexósido, N-cafeoil-fenilalanina, Compuesto no identificado Con</p>	<p><u>Mecanismo</u> Inhibe la vía AKT/mTOR Activa la vía intrínseca de apoptosis En ratones redujo el volumen tumoral y la proliferación (Ki-67) Las células HepG2 tuvieron una tasa de apoptosis temprana que aumentó con el tiempo tras el tratamiento con AMC <u>Componente aislado</u> No aplica <u>Efecto sinérgico</u></p>	AP



			concentraciones		fórmula molecular $C_{21}H_{22}O_{10}$	Indujo la apoptosis por estrés oxidativo y disfunción mitocondrial <u>Biodisponibilidad:</u> No aplica	
28	Estudio experimental in vivo	Determinar el papel del CGA como agente anticancerígeno para la prevención y el tratamiento del cáncer	Ratones machos (BALB/c) con inducción de cáncer hepático	Los ratones fueron divididos en 4 grupos, cada uno con 9 ratones y con la Administración de CGA vía oral en días alternos durante un máximo de ocho semanas consecutivas, con un período de latencia de 3 a 12 meses	Extracto: Ácido clorogénico	<u>Mecanismo:</u> El CGA actuó sobre las vías HMGB1 y TLR4, redujo la acción de HMGB1, Citocinas inflamatorias y ALT/AST <u>Compuesto aislado</u> ↓ efecto inflamatorio ↓ estrés oxidativo mejoró los marcadores hepáticos <u>Efecto sinergia/antagónico</u> No aplica <u>Biodisponibilidad:</u> No aplica	AP
29	Estudio experimental in vitro	Explorar la influencia del CGA en los efectos del 5-fluorouracilo (5-FU) en células de carcinoma hepatocelular humano	Líneas celulares HepG2 y Hep3B	Se combinó el CGA con 5-FU durante 48 hrs, en procesos de viabilidad, medición de ROS, apoptosis y Western blot	Compuesto: Ácido clorogénico 5-Fluorouracilo (fármaco quimioterapéutico)	<u>Mecanismo</u> El CGA aumentó la eficacia del 5-FU para eliminar las células HCC a través de la inhibición de la vía ERK1/2 mediante el aumento del ROS y redujo eficientemente la viabilidad. <u>Compuesto aislado</u> No aplica <u>Efecto sinergia:</u> promueve la apoptosis y disminuyó la proliferación celular	AP



						<p>↑ de la dosis de CGA ↑ Inhibición de la viabilidad de las células HepG2</p> <p><u>Biodisponibilidad:</u> No aplica</p>	
30	Estudio preclínico experimental in vivo	Evaluar los efectos del ácido clorogénico (ChA) y el ácido cafeico (CaA) sobre carcinoma hepatocelular (HCC) inducido por dimetilnitrosamina (DEN) en ratas	Modelo animal: 24 ratas Wistar macho, divididas en 4 grupos: Control, HCC (DEN), DEN+CaA, DEN+ChA	Se administró CaA y ChA (100 mg/kg) por vía oral 4 veces por semana durante 3 semanas durante todo el experimento	<p><u>Extracto</u></p> <p><u>Compuestos:</u> Ácido clorogénico Ácido cafeico</p>	<p><u>Mecanismo</u> El grupo con HCC mostró pérdida de arquitectura hepática y células neoplásicas</p> <ul style="list-style-type: none"> -Los grupos tratados con CaA y ChA mostraron estructuras normales con pocas células malignas -CaA y ChA normalizaron marcadores ALT, AST, ALP, colesterol y ácidos biliares (aumentados por DEN), demostrando efecto hepatoprotector -CaA y ChA restauró equilibrio intestinal de la microbiota <p><u>Compuesto aislado</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -CaA normalizó marcadores ALT, AST, ALP, colesterol y ácidos biliares (aumentados por DEN) -CaA restauró equilibrio intestinal de la microbiota <p><u>Efecto sinérgico/antagónico:</u> no aplica</p> <p><u>Biodisponibilidad</u> no aplica</p>	FZ
31	Estudio preclínico	Evaluar potencial terapéutico	<u>Líneas celulares:</u>	Síntesis nanopartícula	Extracto Nanopartícula de Ácido clorogénico	<p><u>Mecanismo</u> ↑ Apoptosis, confirmada por AO/EtBr, DAPI y anexina V/PI.</p>	FZ



	in vitro e in vivo	de nanopartículas de ácido clorogénico (CA) contra el cáncer hepático humano	-Células de cáncer hepático HepG2 <u>Modelo animal:</u> Peces cebrá	50 mg de ácido clorogénico + 500 mg de pluronic F127 en agua destilada, agitando 6 h. purificado por diálisis Modelo animal: fueron expuestos a concentraciones de esta nanopartícula durante 7 días	(encapsulado en nanopartículas)	In vivo: no se observó toxicidad hepática, ↓ AST, ALT y ALP Inhibición de la vía PI3K/Akt/mTOR, induciendo apoptosis en células cancerosas hepáticas <u>Compuesto aislado</u> no aplica <u>Efecto aislado</u> no aplica <u>Efecto sinergia</u> no aplica <u>Biodisponibilidad</u> La encapsulación con Pluronic F127: mejora estabilidad acuosa, protección contra degradación prematura, solubilidad y dispersión en medios biológico y facilita la absorción celular y penetración en tejidos	
32	Estudio experimental in vitro	Caracterizar la composición polifenólica, analizar sus propiedades antioxidantes, evaluar la actividad citotóxica en hepatocitos tumorales humanos y	<u>Líneas celulares</u> Celulas de cancer hepatico HepG2 Hep3B Huh-7	Las células HepG2, Hep3B y Huh-7 fueron sembradas e incubadas con diferentes concentraciones de PPEs CL658 y otros grupos fueron tratados con PPEs de CCS1307, CCS1283 y CS1418, como grupo control, también se usaron	<u>Alimento</u> papa (Solanum tuberosum polyphenolic) <u>Extracto</u> Extracto de polifenoles de papa (PPE) En mayores cantidades hubo compuesto de	<u>Mecanismo</u> ↓ la viabilidad de las células HepG2 y Hep3B en presencia de CL658 PPE-CL658 exhibió un efecto citotóxico mayor en Hep3B, respecto a las otras células La citotoxicidad inducida por CL658 demostró ser mayor que las obtenidas con CCS1307, CCS1283 y CS1418 <u>Compuesto aislado</u> no aplica <u>Efecto sinérgico</u>	FZ



		describir el mecanismo molecular involucrado en la muerte celular del extracto polifenólico de la papa (PPEs) el cultivo pigmentado Andigena CL658		células sin tratamiento con por 24 hs.	ácido clorogénico y ácido cafeico	<u>Biodisponibilidad</u> No aplica	
33	Estudio experimental in vitro	Investigar el papel de la acción antioxidante indirecto al efecto citoprotector inducido por el extracto de Lycii fructus (LFE)	<u>Líneas celulares</u> Hepa1c1c7 de ratones	Se realizó un pretratamiento de incubación con LFE durante 24 horas, pero no durante 30 minutos	<u>Alimentos:</u> Lycii fructus <u>Extracto</u> Lycii fructus Compuesto ácido clorogénico (más abundante)	<u>Mecanismo:</u> Indujo la expresión de genes antioxidante mediante las vías AhR y Nrf2 <u>Compuesto aislado</u> El CGA aumentar la viabilidad de las células <u>Efecto sinérgico</u> Efecto citoprotector y efecto antioxidante acción combinada los múltiples polifenoles <u>Biodisponibilidad:</u> No aplica	AP
34	Estudio experimental in vitro	Evaluar los efectos del tratamiento combinado utilizando	<u>Líneas celulares</u> -HepG2 -PLC/PRF/5	Las líneas celulares HepG2 y PLC/PRF/5 fueron cultivadas en un medio que contenía	<u>Extracto</u> CGA <u>Fármacos</u> Regorafenib	<u>Mecanismo</u> El CGA potencia el efecto apoptótico del Regorafenib mediante la activación de los proapoptóticos Annexin V, Bac y Caspasas 3/7	FZ



		bajas concentraciones de Regorafenib y CGA como compuesto natural en células HCC		concentraciones aumentadas de Regorafenib y CGA en distintas concentraciones, usando estos compuestos solos o en combinación cada experimento se realizó en triplicado y tres veces cada uno		y la inhibición de los antiapoptóticos Bcl2 y Bcl-xL <u>Compuesto aislado</u> no aplica <u>Efecto sinergia</u> -El CGA+Regorafenib a bajas concentraciones ↑ la inhibición de proliferación celular sensibilizando la quimioterapia <u>Biodisponibilidad</u> no aplica	
--	--	--	--	--	--	---	--

Tabla 5: Extracción de información

*En rojo las adiciones de Amaya Perez (AP) y en verde las adiciones de Felipe Zamorano (FZ)



4.1.2. Resultados generales

En la tabla 5, se encuentran 20 artículos seleccionados, de los cuales 11 son investigaciones *in vitro*, 3 *in vivo*, y 6 *in vivo e in vitro*. Las muestras utilizadas fueron células humanas o de ratón inducidas con carcinoma hepático y animales vivos como ratones y pez cebra con inmunodeficiencia e inducción de cáncer hepático. En estos distintos estudios se evaluó el efecto del ácido clorogénico como compuesto o como un extracto de una fuente dietaria, se consideraron tanto extractos de ácido clorogénico obtenidos de plantas como *Taraxacum officinale* y *Athyrium multidentatum* (Ching, AMC), como también diversas fuentes dietarias, entre ellas infusiones de té WST, diferentes tipos de té (instantáneo y en grano), yerba mate y café (cafeinado y descafeinado en polvo). Otros estudios utilizaron fuentes como alcachofa, papa, perejil japonés y *Lycii fructus* como fuente de CGA. El resto de artículos no mencionaron el origen sintético o vegetal del extracto de ácido clorogénico, sin embargo, debido a los métodos experimentales, se puede asumir que se usó un compuesto puro de CGA.

Otros compuestos que fueron incluidos como complementarios ácidos cafeicos. ácido ursólico, óxido grafeno, clorogénico-Óxido grafeno, extracto de *Oenathe stolonifera* D.C, isómero de ácido clorogénico, eriodictiol O-hexósido, N-cafeoil-fenilalanina. Adicionalmente algunos estudios incluyeron fármacos como 5-Fluorouracilo y Regorafenib, mientras que en otro se utilizó ácido clorogénico encapsulado en nanopartículas.

Se identificó su mecanismo de acción cuando era administrado de forma aislada o en conjunto con otros compuestos fenólicos o medicamentos utilizados como tratamiento quimioterapéutico en el cáncer hepático. Su efecto hepatoprotector fue evaluado por los niveles de citotoxicidad para células HCC, viabilidad, eficacia, marcadores hepáticos (daño hepático), funciones antiinflamatorias, antiproliferativas, antioxidantes o de aumento de ROS en células hepáticas cancerígenas y disminución en las en células sanas. Por último, se consideró la biodisponibilidad, donde solo un artículo lo aborda completamente dentro de los mecanismos terapéuticos. Los



resultados recopilados en esta revisión, permiten identificar el impacto del ácido clorogénico en el cáncer hepático considerando su biodisponibilidad y sus efectos sinérgicos/antagónico con otros compuestos, el análisis de los mecanismos de acción del ácido clorogénico en las células cancerosas del hígado y el contraste entre la eficacia del ácido clorogénico dietario y del extracto de ácido clorogénico en el tratamiento de carcinoma hepático, temas planteados en los objetivos, y con esto también comprobar si existe un efecto hepatoprotector del ácido clorogénico de fuentes alimenticias en el cáncer hepático.

4.2 Discusión

4.2.1. Impacto del CGA frente al cáncer hepático

4.2.1.1. CGA compuesto aislado

El Ácido clorogénico (CGA) ha demostrado tener un impacto beneficioso en casos de cáncer hepático, observándose que este polifenol tiene propiedades citotóxicas frente a células de cáncer hepático [15,21,22].

El CGA utilizado como compuesto aislado presentó efectos citotóxicos en células tumorales de hígado y disminuyó la viabilidad de células tumorales sin afectar a las células normales, demostrando una selectividad por las células tumorales [15,21,22,24,33,]. También, se observó que el CGA inhibió la proliferación, migración e invasión de las células cancerígenas a tejidos hepáticos sanos, junto con la disminución de la inflamación [16-18]. Por otro lado, en modelos animales se observó que el CGA tuvo efectos de inhibición del crecimiento tumoral en el hígado [22]. La experimentación del extracto de CGA en modelos animales como ratas, disminuyó los valores de enzimas hepáticas, los niveles de colesterol y de proteínas totales [22,23,29]. También, se observó una disminución en estados de estrés oxidativo e inflamatorio, junto con la disminución de la viabilidad de las células hepáticas cancerígenas [22,24,28].

4.2.1.2. CGA efectos sinérgicos/antagónicos



Además, se estudiaron los efectos sinérgicos o antagónicos que tenía este polifenol (CGA). El CGA en combinación con el Ácido Ursólico, disminuyó la viabilidad de las células tumorales, demostrando que el CGA en combinación con otros compuestos fenólicos puede potenciar sus efectos benéficos en el cáncer hepático [15]. En alimentos/plantas los cuales poseen un nivel elevado de CGA, junto a otros compuestos propios de estos alimentos/plantas, promovieron efectos antioxidantes y citotóxicos en las células cancerosas hepáticas [21,32]. De igual manera, se utilizó este polifenol junto a terapias especializadas en cáncer como la quimioterapia 5-fluorouracilo (5-FU), mostrando que disminuye la proliferación y promueve la apoptosis de las células cancerosas en líneas celulares [19,34,29]. Sugiriendo también que, a mayor dosis de CGA, mayor es la inhibición de la viabilidad de las células hepáticas tumorales. De igual forma, se utilizó el CGA junto al fármaco Regorafenib en líneas celulares humanas y se observó un aumento en la inhibición de la proliferación celular y efectos sensibilizadores frente a la quimioterapia [34]. Sin embargo, en otros modelos animales, el uso de CGA redujo la eficacia antitumoral de la radioterapia, ya que el efecto protector del CGA es de doble naturaleza previendo la oxidación, por lo que también se vieron protegidas las células cancerígenas, disminuyendo la eficacia de la radioterapia [19]. Como se observó en la evidencia, el CGA tiene un potencial efecto sinérgico con otras terapias para el cáncer hepático. Junto a otros compuestos o terapias, el CGA puede ser muy beneficioso al mejorar u optimizar el tratamiento para el carcinoma hepático. Sin embargo, existe evidencia de que puede afectar la eficacia de otros tratamientos, por lo que son necesarias más investigaciones que identifiquen los tratamientos que son potenciados y los que son afectados con la presencia del CGA.

4.2.1.3. Biodisponibilidad

En la Tabla 6, se pueden observar las concentraciones de CGA utilizadas en los ensayos in vivo, que en su mayoría fueron en ratones [19,22,23,26-28,30], y en un artículo se utilizó como modelo a peces cebra [31]. A concentraciones entre 50 mg/kg



y 100 mg/kg de CGA tanto como extracto puro y extracto de alimento se observaron efectos beneficiosos [19,26,27,28,30,31].

Por otro lado, existen métodos para aumentar la biodisponibilidad del CGA, ya que lograr una absorción de una dosis terapéutica es muy difícil. Al ser fusionado con compuestos como el Óxido grafeno, el CGA tiene una mejor liberación en medios ácidos, en comparación con el CGA solo [21]. También, se observó que al encapsular este compuesto fenólico junto a nanopartículas mejora su estabilidad contra degradación prematura, solubilidad y dispersión en medios biológicos, facilitando su absorción celular y penetración en tejidos [31]. Junto a lo anterior, diversos estudios mencionan que el efecto del CGA es dosis dependiente, a mayor nivel de dosis de CGA, mayores son los efectos antiproliferativos [22,24,25,29]. A pesar del uso de niveles elevados de CGA, no se afecta la viabilidad de células sanas, esto debido a la selectividad de células tumorales.

Tabla 6. Concentraciones utilizadas de muestras con CGA, en donde se observaron efectos beneficiosos en modelos in vivo

Ref.	Concentraciones de muestras con CGA	Tipo de muestra
19	60 mg/kg	Ratones
22	25, 50 mg/kg/d	Ratones
23	1500 mg/kg/d (extracto de alcachofa)	Ratones
26	60 mg/kg	Ratones
27	100 mg/kg (extracto de AMC)	Ratones
28	50 mg/kg	Ratones



30	100 mg/kg	Ratones
31	50 mg + 500 mg de PF127	Pez cebra

4.2.1.4. Limitaciones y relevancia teórica

Se puede concluir que el CGA es un polifenol que, al ser usado de diversas maneras, tanto como compuesto aislado o junto a otros compuestos o tratamientos, ha demostrado poseer un efecto positivo usado para tratar el cáncer hepático. A pesar de los resultados favorables en líneas celulares humanas y modelos animales, no se puede concluir sobre su impacto real en la salud humana, ya que aún no hay estudios que se enfoquen en utilizar el CGA como terapia en humanos. Por otra parte, la información obtenida sobre la biodisponibilidad del CGA es muy escasa, lo que hace necesario evaluar cuánto de este polifenol se absorbe y cuándo se debe absorber para generar efectos terapéuticos.

Sin embargo, la evidencia demuestra que el CGA es un polifenol relevante por su efecto hepatoprotector, y abre paso para poder encontrar terapias alternativas utilizando este compuesto.

4.2.2. Mecanismos del CGA en cáncer hepático

4.2.2.1. Muerte celular programada de células cancerosas

En el cáncer hepático, las vías antiapoptóticas se ven elevadas como las Bcl-2, provocando que no haya una correcta muerte programada de las células cancerígenas. Por otro lado, el CGA disminuye esta proteína y aumenta las Bax y caspasas-3 [15]. Asimismo, otros estudios mencionan que la caspasa al ser activadas promueve el proceso apoptótico en modelos células HepG2; lo que sugiere que el CGA produce un mecanismo proapoptótico principalmente a través de la inhibición de proteínas Bcl-2 y activación de caspasas y proteínas Bax [15,17]. El extracto de



Oneathe stolonifera D.C (OSE), que contiene en gran cantidad CGA, induce la apoptosis en células Hep3B a través de la activación de AMPK, caspasas y Bax [25].

El tratamiento con CGA sobre células HepG2 demostró efectos apoptóticos a través de vías intrínsecas, se observó efectos apoptóticos temprano donde la célula ya fue marcada para ser eliminada, mientras que la apoptosis tardía hubo una destrucción de la membrana celular, por lo cual el efecto perdura en el tiempo [27,32].

Además, la vía PI3K/Akt/mTOR fue inhibida por CGA, promoviendo señales proapoptóticas sobre células HepG2 [31]. La inducción de CGA en células HepG2 y variantes como PLC/PRF/5 que son tratadas con Regorafenib, potenció la activación de proteínas proapoptóticas tales como Caspasa 3/7 y Bax, induciendo la eliminación de estas células e inhibiendo la acción de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2 y Bcl-xL [34]. Sin embargo, el tratamiento con CGA redujo la acción apoptótica en células Huh7 y Hep3B inducida por la radioterapia, debido a que se activaron las vías de señalización Nrf2. Este efecto puede estar dado por el tipo de terapia, ya que, a diferencia de la quimioterapia, la radioterapia es más agresiva, por lo cual el CGA puede estar protegiendo a las células cancerosas y sanas, disminuyendo el efecto terapéutico y a su vez promoviendo la proliferación. En modelos de ratón, los tumores aumentaron su peso al ser tratados con CGA y radioterapia, indicando una disminución de los efectos radioterapéuticos [19].

Dentro de los estudios se observó otro mecanismo de muerte celular programada como la ferroptosis, donde la evidencia demuestra que el CGA ayudaba a la inducción de la ferroptosis en células hepáticas HepG2, a través del eje PTGS2/AKR1C3/GPX. De igual forma, se especificó que esta reacción es dosis y tiempo dependiente, siendo el CGA un enriquecedor de las vías de señalización para la generación de ferroptosis [16].

4.2.2.2. Viabilidad de células cancerosas

Otro de los mecanismos identificados fue el de la disminución de la viabilidad de las células cancerígenas. Esto fue mediante el aumento de especies reactivas de



oxígeno (ROS), en respuesta a la inhibición de la vía ERK1/2, con esto dando como resultado la reducción eficaz de la viabilidad de las células [29]. Asimismo, al utilizar CL658 Potato (*Solanum tuberosum polyphenolic*) en las muestras HepG2 y Hep3B, se observó una disminución de la viabilidad de estas [32]. En otra investigación, se trataron células con extractos de café en grano (CBEs), lo cual disminuyó la viabilidad en un 80, 45-93, 45 %. En células tratadas con café instantáneo negro (BICs) se observó una disminución en la viabilidad en un 22-41% [18]. Por otro lado, el CGA logró potenciar la actividad del ciclo del ácido tricarboxilo (TCA) o ciclo de Krebs, al incrementar la función de enzimas clave como isocitrato deshidrogenasa (IDH), Citrato sintasa (CS) y Malato Deshidrogenasa (MDH). Este efecto fue de manera dosis-dependiente y condujo a una mayor producción de ATP en las células HepG2, lo que se tradujo en un aumento de su viabilidad. Por lo tanto, al haber mayor función mitocondrial y ATP, las células serían más resistente frente al CGA y el café cafeinado en polvo, aumentando su sobrevivencia, de forma dosis-dependiente viéndose un mejor efecto en concentraciones de 200 g/ml [24]. El CGA aumentó la eficacia del 5-FU en la eliminación de HCC a través de la inhibición de la vía ERK1/2 mediante el aumento del ROS, reduciendo eficazmente la viabilidad de las HCC [29]. El CGA en forma dosis dependiente, redujo un 23% la viabilidad celular, induciendo la detención del ciclo celular en la fase S [26].

4.2.2.3. Citotoxicidad

El CGA demostró efectos citotóxicos significativos sobre células cancerosas como HepG2, sin producir toxicidad significativa sobre células 3T3 (fibroblastos), lo que indica su selectividad sobre células cancerígenas. Esto lo hace prometedor como agente anticancerígeno porque no afecta considerablemente a las células sanas. Asimismo, el óxido grafeno (GO) en conjunto con CGA (denominado GAGO), potenció los efectos del CGA. El nanocompuesto demuestra que es seguro y que los efectos citotóxicos dependen del compuesto CGA y su selectividad [7]. El extracto de polifenol de papa (PPE) tiene un efecto citotóxico dosis-dependiente, lo que sugiere que contiene compuestos bioactivos como CGA y otros polifenoles, que atacan a células



tumorales hepáticas como Huh-7, HepG2 y con mayor efecto sobre Hep3B. Esto es debido a que se demostró a través de las vías apoptóticas, las cuales van a promover la eliminación de estas células HCC [32].

4.2.2.4. Antioxidantes

Dos artículos señalaron que el CGA cumplió con su rol antioxidante mediante la captación de radicales libres (ROS) y modulando las vías antioxidantes de enzimas [19,20]. Aunque también se señala que la inhibición de Nrf2 revirtió el efecto hepatoprotector del CGA [19]. También, se observó que el CGA generaba un aumento en los genes antioxidantes ya que actúa como moduladores de ROS [20]. Por otro lado, la *Athyrium multidentatum* (AMC) generó estrés oxidativo en células HepG2, aumentando ROS y H₂O₂ de forma dosis dependiente, además de reducir la expresión del Complejo I mitocondrial [27].

4.2.2.5. Antiproliferativos

El CGA actúa disminuyendo miARN-17 y aumentando p21, lo que se asocia con la reducción de genes vinculados con proliferación tumoral. Asimismo, en animales, el CGA inhibió el crecimiento tumoral, disminuyendo significativamente su capacidad de formar tumores secundarios [22]. En ratones, el CGA disminuyó el peso tumoral y redujo la fosforilación de ERK1/2 [26]. A nivel celular, el CGA detuvo la fase S en HepG2 e inhibió la fosforilación de ERK1/2 [29]. El AMC redujo significativamente el tamaño tumoral en ratones y aumentó la apoptosis mediante caspasa-3, mientras que disminuyó la proliferación celular evaluada con el marcador Ki-67 [27].

4.2.2.6. Regulación de marcadores bioquímicos hepáticos e inflamatorios

El CGA, cuando se administró en conjunto con uretano durante 24 semanas, tuvo un efecto antiinflamatorio debido a la inhibición de factores de transcripción como NF-κB. A su vez, el CGA disminuyó la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-1β, IL-6, TNF-α e IL-18), redujo los niveles de marcadores hepáticos como AST, ALT y ALP, demostrando protección frente al daño [28].



En la **Figura 3** se mencionan los mecanismos de acción de ácido clorogénico frente a las células de cáncer hepático, identificando vías de activación e inhibición. Dentro de los mecanismos encontrados fueron, muerte celular programada, apoptosis y ferroptosis, antiproliferación de células y tamaño tumoral, antiinflamación, estrés oxidativo mediante el ROS y citotoxicidad con selectividad tumoral.

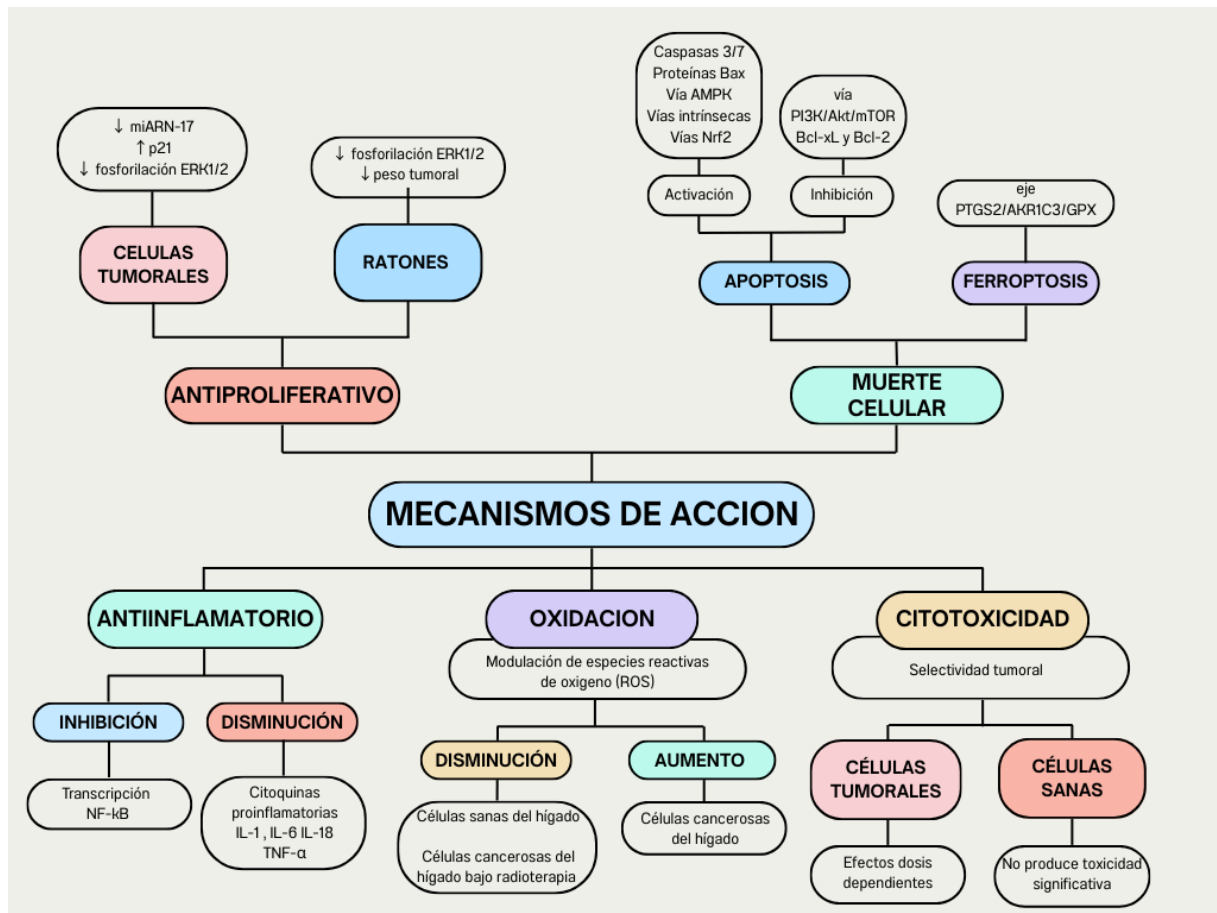


Figura 3. Mecanismo de acción del ácido clorogénico en las células de cáncer hepático

4.2.2.7. Limitaciones y relevancia teórica

Sería útil sugerir más estudios donde se hable del CGA en conjunto con terapias especializadas para evaluar sus efectos de manera más detallada. Especialmente, en la radioterapia, donde el CGA demuestra efectos contradictorios. Igualmente, debería optimizarse el uso de nanopartículas que protejan este compuesto, ya que su efecto es dosis dependiente, por lo cual requiere llegar intacto al tumor. De acuerdo con las evidencias, los efectos tóxicos del CGA frente células sanas son insignificantes o nulos, por lo que se podría probar en estudios clínicos humanos para evaluar mejor su potencial como protector hepático. También, los estudios en humanos servirían para determinar la dosis estándar, ya que la dosis en células puede no ser alcanzable en



humanos, añadiendo que el efecto es dosis dependiente y si no se administra lo necesario podría no hacer efecto.

Como se pudo observar en los resultados recopilados, el CGA utilizado en diversos tratamientos ha demostrado tener diversos efectos benéficos, por lo que al entender el cómo se generan estos efectos a través de sus mecanismos, nos ayuda a comprender mejor sus potenciales efectos terapéuticos. Junto a identificar los mecanismos del CGA, encontrar las dosis necesarias, se puede llegar a tener una mayor claridad de cuánto CGA es necesario para que el mecanismo requerido para el efecto de interés se vea completamente reflejado en la muestra.

4.2.3. Contraste en la eficacia del CGA dietario y extracto frente a un cáncer hepático

4.2.3.1. Efectividad de CGA frente a la biodisponibilidad y estabilidad del compuesto

El CGA ha demostrado ser un compuesto activo importante para el tratamiento del cáncer hepático debido a sus propiedades antitumorales. Sin embargo, su eficacia está relacionada a su origen y forma de administración. En los estudios se ha evidenciado que el CGA es un componente inestable, con baja solubilidad, por ende, disminuye su potencial terapéutico al reducir su biodisponibilidad en el organismo [31]. No obstante, existen estrategias que ayudan a mejorar su estabilidad, como la nanopartícula F-127 y al ser encapsulado con óxido grafeno (GAGO) [21,31]. Este último, no solo puede potenciar la efectividad, si no también, darle mayor estabilidad al CGA. El CGA dietario en combinación con otros polifenoles puede mejorar su efectividad al darle un posible control de liberación y sinergia natural [15,21,25,28,33], esto le permitiría resistir mejor los procesos digestivos y la acción del pH gástrico. Sin embargo, estos efectos no se pueden atribuir únicamente a CGA, ya que al ser fuente dietarias otros compuestos pueden estar actuando en forma sinérgica y potenciadora o incluso ejerciendo un efecto propio e independiente.

4.2.3.2. Disponibilidad de CGA en fuentes dietarias y efectividad dosis dependiente



Si bien el CGA puro presenta las limitaciones ya mencionadas, los estudios mencionan que sus efectos están atribuidos a la dosis, entre mayor dosis de CGA, mayor es el efecto antiproliferativo [16,24,26,32]. Por ende, la administración de extracto de CGA puro tiende a ser más potente, precisamente porque se administra en dosis más controladas y cercanas a las consideradas efectivas. En contraste con el CGA dietario, aunque esté presente en diversos alimentos, puede no alcanzar las cantidades de dosis mínima para hacer efecto [20,24]. Por lo tanto, la efectividad del CGA de origen dietario puede ser menor debido a que las dosis presentes en los alimentos suelen encontrarse en cantidades reducidas y variables. En contraste, el CGA en su forma pura puede administrarse de manera dosificada, permitiendo alcanzar con mayor precisión las concentraciones necesarias para ejercer un efecto biológico significativo. Aun así, las cantidades de CGA que se pueden obtener a partir de los alimentos suelen ser mínimas, lo que dificulta tanto su extracción como su aprovechamiento en tratamientos terapéuticos.

4.2.3.3. Contraste de viabilidad del CGA dietario y puro

En la tabla 7 se observan las fuentes dietarias de CGA, junto al tipo de muestra intervenida, la dosis utilizada de esta fuente alimentaria y los porcentajes de viabilidad en las células hepáticas cancerosas. Se puede evidenciar que las fuentes dietarias Café descafeinado, TOE y YMPE, con dosis de 0,2 mg/ml, 13,3 mg/mL y 0,05 mg/ml, obtuvieron un porcentaje de viabilidad de las células HepG2 en un 130%, 115% y 107% respectivamente. Es decir, estos compuestos dietarios presentan una citotoxicidad baja, siendo el Café descafeinado el que tiene el porcentaje de viabilidad más alto, lo que indica que el CGA no inhibe la proliferación de estas células, esto acompañado que el café descafeinado y YMPE. Por otro lado, los compuestos que presentaron la viabilidad más baja fueron, el extracto de papa PPE-CI658 y el WST, los dos presentando un 10% de viabilidad. Estos resultados indican que estos extractos son los que presentan una mayor citotoxicidad en células HepG2. También, se puede observar que el WST fue el extracto que se usó en mayor concentración, siendo de 190000 mg/ml. Mientras que el extracto de papa PPE-CI658 se utilizó en 0,4 mg de

CGA equiv/ ml en tres muestras de células distintas, presentando un 10, 11 y 13% de viabilidad en las células. Esto puede deberse a la presencia de otros compuestos fenólicos presentes en este extracto indicando efectos sinérgicos, más que un efecto ligado específicamente al CGA.

Tabla 7. Viabilidad de células hepáticas cancerosas frente a las dosis elevadas de CGA dietario

CGA		Muestra	Dosis de CGA	Porcentaje de viabilidad	Referencia
Dietario	TOE	Células HepG2	13,3 mg/ml	115%	[15]
Dietario	WST	Células HepG2	190000 mg/ml	10%	[17]
Dietario	CBE	Células HepG2	-	80-93%	[18]
Dietario	BIC	Células HepG2	-	22-42%	[18]
Dietario	YMPE	Células HepG2	0,05 mg	100-114%	[20]
Dietario	DHCA	Células HepG2	0,01 mg	90-100%	[20]
Dietario	DHFA	Células HepG2	0,01 mg	86-100%	[20]
Dietario	Café descafeinado	Células HepG2	0.2 mg /ml	130%	[24]
Dietario	OSE	Células Hep3B	8 mg/mL	63%	[25]
Dietario	AMC	Células HepG2	0,05 mg/ml	15%	[27]
Dietario	PPE-CL658	Células HepG2	0.4 mg de CGA equiv/ml	10%	[32]



Dietario	PPE-CL658	Células Hep3B	0,4 mg de CGA equiv/ml	11%	[32]
Dietario	PPE-CL658	Células Huh-7	0,2 mg CGA equiv./ml	13 %	[32]

Tabla 7: Palabras clave de la tabla anterior: TOE: Taraxacum officinale extract, WST: Té Wushanshench, CBE: Coffee bean extract, BIC: Black instant coffee, YMPE: Yerba de mate extract, DHCA: dihidrocafeico acid, DHFA: dihidroferúlico ácid, OSE: Oneathe stolonifera D.C extract, AMC: Athyrium multidentatum(Doll.) Ching, PPE-Cl658: Potato (Solanum tuberosum polyphenolic).

En la **Tabla 8**, se presentan los resultados del extracto puro de CGA utilizados en las células HepG2 y Hep3B. Según los datos recopilados, se puede concluir que, en la muestra donde se utilizó 1000 μM se observó que la viabilidad de las células HepG2 fue de un 26%, esto indicando que el CGA en estas concentraciones reflejó mayores niveles de citotoxicidad. Siendo 1000 μM la cantidad más alta de extracto puro utilizada, en comparación a las otras concentraciones utilizadas. Por otro lado, el CGA en concentraciones de 600 μM , la segunda concentración más alta utilizada, arrojó un 80-90% de viabilidad, siendo este el porcentaje el más alto entre las muestras, esto indicando que existe un punto específico de dosis-dependencia para lograr efectos anticancerígenos y que además existen factores que pueden influir en en sus efectos como el tipo de incubación, la temperatura y el pH.

Tabla 8. Viabilidad de células hepáticas cancerosas frente a las dosis elevadas de CGA puro

CGA	Muestra	Dosis de CGA	Porcentaje de viabilidad	Referencia
Extracto puro	Células HepG2	1000 μM	26%	[15]
Extracto puro	Células HepG2	600 μM	80-90%	[16]
Extracto puro	Células HepG2	140 μM	40%	[21]



		(50 µg/mL)		
Extracto puro	Células HepG2	500 µM	50%	[26]
Extracto puro	HepG2 y Hep 3B	500 µM	61%	[28]

4.2.3.4. Limitaciones y vacíos

Dentro de las limitaciones encontradas está que las dosis de CGA dietaria, se identificaba que el CGA era el compuesto que predominaba en las muestras, pero no se midió cuantitativamente. Por este motivo, no se podría identificar la dosis exacta de CGA en las intervenciones realizadas, de esta manera los efectos beneficiosos reportados no se podrían atribuir exclusivamente a la acción del CGA. Por otro lado, en algunas intervenciones, al momento de identificar los diversos compuestos encontrados en las fuentes dietarias, no se nombraba la presencia de los otros fenoles, esto pudiendo alterar los resultados obtenidos, atribuyendo estos efectos a alguno de estos compuesto o bien señalar un efecto sinérgico entre el CGA y estos otros compuestos. Otra limitación fue que el CGA encontrado en las fuentes alimenticias era reducido, por lo que, para lograr llegar a las dosis adecuadas y generar un efecto terapéutico significativo se requieren grandes cantidades de estos alimentos, siendo esto inviable a la hora de incorporar estas fuentes como método terapéutico alternativo contra el cáncer hepático

4.2.3.5. Relevancia

Como se ha podido evidenciar, el CGA es un compuesto de alta relevancia en el tratamiento de cáncer hepático, por lo que identificar y contrastar su eficacia tanto en su forma de extracto y de forma dietaria de distintas fuentes, ayudaría a establecer de qué manera el consumo de CGA es la más óptima para generar una respuesta terapéutica esperada. Además, como se mencionó anteriormente, el identificar las eficacias en los tratamientos en estas fuentes de CGA, ayudaría en la búsqueda de



terapias alternativas y más accesibles para el tratamiento del cáncer hepático. Con estos resultados se podría dar pie a futuras investigaciones sobre los efectos beneficiosos del CGA como suplemento o como agente sinérgico con otros tratamientos para el cáncer hepático.

De esta forma, se puede concluir que el CGA puro es un compuesto fenólico muy útil para combatir el cáncer hepático, ya que presentó porcentajes de viabilidad en cáncer hepático más bajos en comparación con el CGA dietario. Estos resultados indican que este tipo de CGA presenta una mayor citotoxicidad en células de carcinoma hepático, en comparación con el CGA de fuentes alimentarias, que en esta forma se observaron porcentajes de viabilidad más elevados. Sin embargo, en estas concentraciones el CGA presenta un potencial hepatoprotector de células sanas. Por lo que para futuras investigaciones se incentiva su extracción y ser manejado de esta manera. Junto a esto, también el seguir investigando maneras de encapsulación y de esta forma aumentar su biodisponibilidad, garantizando la correcta absorción de las dosis reportadas como beneficiosas.

5. Conclusiones

Esta revisión sistemática evaluó el efecto hepatoprotector del CGA en pacientes con cáncer de hígado, con el objetivo de identificar su efecto sinérgico con otros compuestos, evaluar sus mecanismos de acción y comparar los efectos del extracto puro y dietario. Las revisiones que se hicieron nos permitieron llegar a las siguientes conclusiones.

Como compuesto aislado, el CGA disminuye la viabilidad de CHC, demostrando efectos citotóxicos sin afectar significativamente a células sanas debido a su selectividad tumoral. Logró disminuir el peso tumoral en ratones, y redujo el estrés oxidativo, la inflamación y la proliferación tumoral.

El CGA potencia los efectos de la quimioterapia (5-Fluorouracilo y Regorafenib). Sin embargo, al ser empleado junto a radioterapia redujo su efectividad disminuyendo su acción apoptótica. Uno de los desafíos identificados es su baja biodisponibilidad, lo



cual podría limitar su eficacia. Sin embargo, la encapsulación en nanopartículas o combinación con óxido de grafeno (GO), permitió mejorar su estabilidad y absorción. Las dosis de 50 y 100 mg/kg en ratones demostraron ser suficientes para ser eficaces. Mientras que la dosis de 1000 μ M de CGA puro, disminuyó la viabilidad de células cancerosas a un 26%.

Uno de los mecanismos de acción del CGA fue la inducción de la apoptosis a través de la activación de vías de señalización caspasas 3, 7 y Bax. El CGA moduló los genes antioxidantes mediante las vías ERK1/2 aumentando el ROS en cáncer hepático celular (CHC) y disminuyendo su viabilidad. También, el CGA demostró una mejora de los marcadores hepáticos e inflamatorios, disminuyendo citoquinas proinflamatorias y marcadores AST, ALT, ALP.

Se identificó que el CGA puro es más citotóxico sobre cáncer hepático celular (CHC) a diferencia del CGA dietario, ya que este se encuentra en bajas cantidades en los alimentos, pudiendo no llegar a hacer efecto, que es dosis-dependiente. Por otro lado, al ser el CGA un compuesto poco estable, es crucial utilizar un medio de protección como la encapsulación. Aun así, este compuesto junto con otros polifenoles en alimentos como extractos de té Wushanshencha (WST) y de polifenol de papas (PPE) y *Athyrium multidentatum ching* (AMC, estos dos últimos aún en bajas cantidades), demostraron efectividad y disminuyeron la viabilidad de células tumorales, pudiendo ser por el efecto sinérgico entre polifenoles de los mismos alimentos. Sin embargo, este efecto puede no estar atribuido únicamente al CGA, sino, también a los polifenoles presentes en los extractos dietarios.

Dentro de las principales limitaciones presentadas en esta revisión, fue el escaso número de artículos encontrados en los cuales se utilice el CGA como terapia en estudios clínicos en humanos. La poca información sobre biodisponibilidad y métodos utilizados para aumentar esta, y la falta de mediciones de la cantidad de este compuesto que es realmente aprovechado. Otra limitación fue que los estudios no mencionan la cantidad de CGA de los extractos alimentarios, y que estos contienen



otros compuestos fenólicos que podrían influir en los resultados al tratar de medir los efectos del CGA. Sumado a lo anterior, en algunos estudios no se identificaban todos los compuestos que conforman las muestras, por lo que sería de utilidad tener esa información para medir los efectos sinérgicos entre estos compuestos y el CGA.

Como se pudo observar a lo largo de esta revisión, el CGA presentó efectos beneficiosos tanto en experimentaciones *in vitro* e *in vivo*. Sería de gran utilidad para investigaciones futuras utilizar el CGA en estudios clínicos, con el fin de identificar las dosis necesarias en las que se logren efectos beneficiosos y estudiar la citotoxicidad que puede presentar el CGA en las células hepáticas cancerígenas en humanos vivos. También, se demostró que el CGA presentó beneficios en el tratamiento de quimioterapia, por lo que se podría investigar el efecto sinérgico del CGA con la terapia farmacológica convencional. Por último, realizar más investigaciones sobre cómo aumentar su biodisponibilidad en el organismo humano, el uso de nanoencapsulación y la complementación con otros compuestos fenólicos para potenciar su estabilidad y absorción.

Los aportes de esta revisión sistemática se ven reflejados en la confirmación de los efectos beneficiosos del CGA en presencia de cáncer hepático. La eficacia del CGA en conjunto con otros compuestos, actúa como potencial agente optimizador de terapias convencionales como la quimioterapia. De igual manera, se debe destacar la relevancia de la biodisponibilidad del CGA, ya que se demostró que sus beneficios son dosis-dependientes, por lo que alcanzar niveles adecuados de este compuesto va a generar efectos favorables esperados. Junto a estos se lograron recopilar rangos de dosis de ácido clorogénico, potencialmente adecuados para lograr efectos positivos ante esta enfermedad.

6. Referencias

1. Motola-Kuba D, Zamora-Valdés D, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Hepatocellular carcinoma. An overview. *Ann Hepatol.* enero de 2006;5(1):16–24.
2. Hamaya S, Oura K, Morishita A, Masaki T. Cisplatin in Liver Cancer Therapy. *Int J Mol Sci.*



29 de junio de 2023;24(13):10858.

3. Yang WS, Zeng XF, Liu ZN, Zhao QH, Tan YT, Gao J, et al. Diet and liver cancer risk: a narrative review of epidemiological evidence. *Br J Nutr.* 14 de agosto de 2020;124(3):330–40.

4. Mudd TW, Guddati AK. Management of hepatotoxicity of chemotherapy and targeted agents. *Am J Cancer Res.* 2021;11(7):3461–74.

5. Hamaya S, Oura K, Morishita A, Masaki T. Cisplatin in Liver Cancer Therapy. *Int J Mol Sci.* 29 de junio de 2023;24(13):10858.

6. Mabud TS, Hickey R. Radioembolization in the Setting of Systemic Therapies. *Semin Interv Radiol.* octubre de 2021;38(04):472–8.

7. Luca SV, Macovei I, Bujor A, Miron A, Skalicka-Woźniak K, Aprotosoae AC, et al. Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 21 de febrero de 2020;60(4):626–59.

8. Yingxiang Yu, Zhida Zhang, Cuiqing Chang. Chlorogenic acid intake guidance: Sources, health benefits, and safety. *Asia Pac J Clin Nutr.* 1 de diciembre de 2022;31(4).

9. Ozorowski M, Wiciński M, Kuźmiński O, Wojciechowski P, Siedlecki Z, Śniegocki M, et al. The Effects of Quercetin on Vascular Endothelium, Inflammation, Cardiovascular Disease and Lipid Metabolism—A Review. *Nutrients.* 3 de mayo de 2025;17(9):1579.

10. Wianowska D, Gil M. Recent advances in extraction and analysis procedures of natural chlorogenic acids. *Phytochem Rev.* febrero de 2019;18(1):273–302.

11. Nwafor EO, Lu P, Zhang Y, Liu R, Peng H, Xing B, et al. Chlorogenic acid: Potential source of natural drugs for the therapeutics of fibrosis and cancer. *Transl Oncol.* enero de 2022;15(1):101294.

12. E Owumi S, K Olusola J, O Arunsi U, K Oyelere A. Chlorogenic acid abates oxidoinflammatory and apoptotic responses in the liver and kidney of Tamoxifen-treated rats. *Toxicol Res.* 13 de abril de 2021;10(2):345–53.

13. Naveed M, Hejazi V, Abbas M, Kamboh AA, Khan GJ, Shumzaid M, et al. Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research. *Biomed Pharmacother.* enero de 2018;97:67–74.



14. Jiang Y, Nan H, Shi N, Hao W, Dong J, Chen H. Chlorogenic acid inhibits proliferation in human hepatoma cells by suppressing noncanonical NF- κ B signaling pathway and triggering mitochondrial apoptosis. *Mol Biol Rep*. marzo de 2021;48(3):2351–64.
15. Korbášová M, Tomenendálová J, Chloupek J. Anti-tumour effect of combinations of three acids isolated from *Taraxacum officinale*. *Acta Vet Brno [Internet]*. 2022;91(1):77–85.
16. Wu L, Chen H-Y, Zhang J-T, Yang R-Y, Wang Z-B, Xue P-S, et al. Chlorogenic acid induces hepatocellular carcinoma cell ferroptosis via PTGS2/AKR1C3/GPX4 axis-mediated reprogramming of arachidonic acid metabolism. *World J Gastrointest Oncol*. 2025;17(3):98844.
17. Li C, Liu C, Zhang J, Li H, Zhou Y, Li Y, et al. Evaluation of in vitro bio-activities effects of WST (Wushanshencha). *Appl Sci (Basel)*. 2019;9(7):1325.
18. Chen Y, Yu W, Niu Y, Li W, Lu W, Yu LL. Chemometric classification and bioactivity correlation of black instant coffee and coffee bean extract by chlorogenic acid profiling. *Foods*. 2024;13(24):4016.
19. Refolo MG, Lippolis C, Carella N, Cavallini A, Messa C, D'Alessandro R. Chlorogenic Acid Improves the Regorafenib Effects in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1518.
20. Baeza G, Sarriá B, Mateos R, Bravo L. Dihydrocaffeic acid, a major microbial metabolite of chlorogenic acids, shows similar protective effect than a yerba mate phenolic extract against oxidative stress in HepG2 cells. *Food Res Int*. 2016;87:25–33.
21. Barahuie F, Saifullah B, Dorniani D, Fakurazi S, Karthivashan G, Hussein MZ, et al. Graphene oxide as a nanocarrier for controlled release and targeted delivery of an anticancer active agent, chlorogenic acid. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;74:177–85.
22. Huang S, Wang L-L, Xue N-N, Li C, Guo H-H, Ren T-K, et al. Chlorogenic acid effectively treats cancers through induction of cancer cell differentiation. *Theranostics*. 2019;9(23):6745–63.
23. Hussein S, Elmosallamy A, Abdel-Hamid N, Srour L. Identification of polyphenolic compounds and hepatoprotective activity of artichoke (*Cynara Scolymus L.*) edible part extracts in rats. *Egypt J Chem*. 2020;63(6):6–9.
24. Takahashi S, Saito K, Li X, Jia H, Kato H. ITRAQ-based quantitative proteomics reveals



the energy metabolism alterations induced by chlorogenic acid in HepG2 cells. *Nutrients*. 2022;14(8):1676.

25. Kim JH, Park HY, Kang MH, Yeom SH, Park JH, Kim JW. Antioxidant activity of *Oenanthe stolonifera* D.C extract and AMPK activation on human liver cancer cells by anticancer effects. *Food Sci Technol*. 2023;43(e00123).

26. Yan Y, Liu N, Hou N, Dong L, Li J. Chlorogenic acid inhibits hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *J Nutr Biochem*. 2017;46:68–73.

27. Qi G, Liu Z, Fan R, Yin Z, Mi Y, Ren B, et al. *Athyrium multidentatum* (Doll.) Ching extract induce apoptosis via mitochondrial dysfunction and oxidative stress in HepG2 cells. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):2275.

28. Tripathi A, Shrinet K, Kumar A. CGA mitigates HMGB1 mediated TLR4 activated hepatic cancer in urethane primed mice. *Phytomed Plus* . 2024;4(2):100554.

29. Yan Y, Li J, Han J, Hou N, Song Y, Dong L. Chlorogenic acid enhances the effects of 5-fluorouracil in human hepatocellular carcinoma cells through the inhibition of extracellular signal-regulated kinases. *Anticancer Drugs*. 2015;26(5):540–6.

30. Zhang Z, Wang D, Qiao S, Wu X, Cao S, Wang L, et al. Metabolic and microbial signatures in rat hepatocellular carcinoma treated with caffeic acid and chlorogenic acid. *Sci Rep*. 2017;7(1):4508.

31. Alanazi F, Elderderly AY, Alzahrani B, Alzerwi NAN, Althobiti MM, Rayzah M, et al. Enhanced apoptotic activity of Pluronic F127 polymer-encapsulated chlorogenic acid nanoparticles through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in liver cancer cells and *in vivo* toxicity studies in zebrafish. *E-polymers* . 2023;23(1).

32. Martínez MJ, Andreu AB, Barbini L. Cytotoxic activity of *Solanum tuberosum* polyphenolic extracts in human hepatocarcinoma cells is mediated by apoptosis and autophagy. *J Food Sci*. 2022;87(12):5303–16.

33. Xu W, Saiki S, Myojin T, Liu Y, Zhu B, Murata Y, et al. *Lycii fructus* extract ameliorates hydrogen peroxide-induced cytotoxicity through indirect antioxidant action. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2018;82(10):1–9.

34. Refolo MG, Lippolis C, Carella N, Cavallini A, Messa C, D'Alessandro R. Chlorogenic acid



improves the Regorafenib effects in human hepatocellular carcinoma cells. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5).