

Catequinas del té verde: efectos antígenotóxicos y genotóxicos. Revisión sistemática

María del Carmen García-Rodríguez¹ , Lourdes Montserrat Hernández-Cortés¹ ,
Francisco Arenas-Huertero² .

Resumen: Catequinas del té verde: efectos antígenotóxicos y genotóxicos. Revisión sistemática.

Las catequinas del té verde (*Camellia sinensis*) (CTV) presentan efectos benéficos para la salud asociados a su potencial antioxidante. Por otra parte, el estrés oxidante es una de las vías de inducción de daño genotóxico. De ahí que, en la presente revisión se realizó un análisis de los efectos antígenotóxicos y genotóxicos de las CTV, haciendo énfasis en las vías implicadas en estos procesos y sus efectos en la salud. Se realizó una revisión de artículos indexados en las bases de datos de PubMed® y Science Direct® (2021) con las palabras clave “green tea” y “green tea catechins”. Se delimitaron los estudios utilizando los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT” (“antigenotoxic”, “genotoxic”, “antioxidant” y “prooxidant”). En su mayoría se consideraron las publicaciones del 2016 al 2021. Se observó que los efectos benéficos en la salud de las CTV están relacionados con: a) su actividad antioxidante mediante la captura, inhibición y prevención de la formación de las especies reactivas de oxígeno; b) la regulación del sistema antioxidante endógeno; c) la activación de los mecanismos de reparación al contribuir en la eliminación del aducto 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina; d) la inducción de apoptosis en células con daño al ADN; y e) la inhibición de la inflamación relacionada con su actividad antiapoptótica. Si bien, en algunos de los estudios se reportaron efectos genotóxicos, estos a su vez contribuyeron en la eliminación de células con daño genético, por lo que, no se puede considerar del todo a la actividad genotóxica de las CTV como perjudiciales para la salud. **Arch Latinoam Nutr 2022; 72(3): 205-217.**

Palabras clave: catequinas, Té verde, Antioxidantes, Genotóxico, Antígenotóxico.

Abstract: Green tea catechins: antigenotoxic and genotoxic effects. Systematic review.

The green tea catechins (*Camellia sinensis*) (CTV) have beneficial effects for health associated with their antioxidant potential. Moreover, oxidative stress is one of the pathways for inducing genotoxic damage. Hence, in this review, an analysis of the antigenotoxic and genotoxic effects of CTV was carried out, emphasizing the pathways involved in these processes and their effects on health. A review of articles indexed in the PubMed® and ScienceDirect® (2021) databases with the keywords “green tea” and “green tea catechins” was carried out. Studies were delimited using the Boolean operators “AND”, “OR” and “NOT” (“antigenotoxic”, “genotoxic”, “antioxidant” and “prooxidant”). For the most part, publications from 2016 to 2021 were considered. It was observed that the beneficial health effects of CTVs are related to: a) their antioxidant activity through the capture, inhibition and prevention of the formation of reactive oxygen species; b) the regulation of the endogenous antioxidant system; c) the activation of the repair mechanisms by contributing to the elimination of the 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine adduct; d) the induction of apoptosis in cells with DNA damage; and e) the inhibition of inflammation related to its antiapoptotic activity. Although some of the studies reported genotoxic effects, these in turn contributed to the elimination of cells with genetic damage. Therefore, the genotoxic activity of CTV cannot be considered as harmful to health. **Arch Latinoam Nutr 2022; 72(3): 205-217.**

Keywords: catechin, Green tea, Antioxidants, Genotoxic, Antigenotoxic.

Introducción

Al consumo del té verde (*Camellia sinensis*) se le ha asociado con efectos benéficos en la salud (1,2), mismos que, han sido atribuidos principalmente al potencial antioxidante de las catequinas (3). Las catequinas del té verde (CTV) han mostrado propiedades antiinflamatorias, termogénicas, cardioprotectoras, hepatoprotectoras, entre otras (4). Se ha observado que estas, son capaces de

¹Laboratorio de Antimutagénesis, Anticarcinogénesis y Antiteratogénesis Ambiental. Facultad de Estudios Superiores “Zaragoza”, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México. ²Laboratorio de Investigación en Patología Experimental, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México.

Autor para la correspondencia: María del Carmen García-Rodríguez, E-mail: carmen.garcia@unam.mx

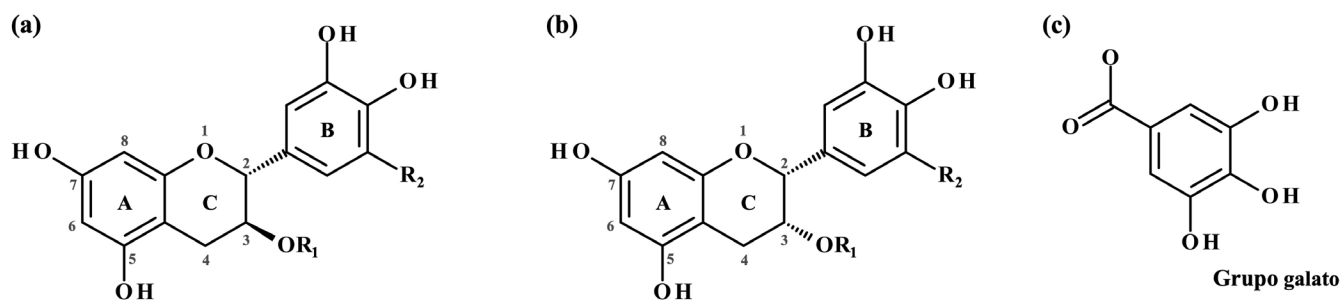


interactuar directamente con las especies reactivas de oxígeno (ERO), además de actuar como agentes quelantes y tener efectos indirectos a través de su capacidad para modular niveles de factores de transcripción y enzimas (5). Los efectos benéficos de las CTV también se han observado en el contexto de la profilaxis y la terapia del cáncer mediante la respuesta antioxidante citoprotectora y su acción proapoptótica (6). Las catequinas que se encuentran de forma abundante en el té verde son la epicatequina (EC), epigalocatequina (EGC), epicatequina galato (ECG) y epigalocatequina galato (EGCG). Mientras que, la (+)-catequina, catequina galato, galatocatequina y galocatequina están en menor concentración (7,8) (Figura 1). El daño genotóxico es definido como la capacidad de un agente para interactuar con el ADN o los componentes celulares que regulan la fidelidad del genoma (9). Se ha observado que patologías como el cáncer pueden ser iniciadas y promovidas por el daño genotóxico, por lo que es de interés estudiar agentes que inducen o protegen de este tipo de daño. Si bien, se ha

observado en estudios *in vitro* e *in vivo* que las CTV pueden disminuir el daño genotóxico inducido por metales pesados, compuestos del tabaco o radiación (10), en otros estudios, también se ha observado que estas inducen efectos genotóxicos (11). De ahí que, en esta revisión se presenta un análisis tanto de los efectos antígenotóxicos, como de los genotóxicos de las CTV, haciendo énfasis en las vías implicadas en estos procesos y sus posibles efectos en la salud.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión sistemática siguiendo la metodología de PRISMA (12). La búsqueda de los artículos indexados se realizó en las bases de datos de PubMed® y Science Direct® (febrero a mayo del año 2021). Se utilizaron como palabras claves "green tea" y "green tea catechins". Se obtuvieron 3,184 estudios sobre las CTV, a los que se les aplicó la combinación de la palabra clave "green tea catechins", con las palabras clave "antigenotoxic", "genotoxic", "antioxidant" y "prooxidant". Se redujeron a 2,173 artículos, que se les adicionaron las palabras clave "oxidative stress", "DNA damage repair", "apoptosis", "endogenous antioxidant system" y "disease treatment". Se



(+)-Catequina	R ₁	R ₂	(-)-Epicatequina	R ₁	R ₂
(+)-Catequina	H	H	(-)-Epicatequina (EC)	H	H
(+)-Catequina galato (CG)	Galato	H	(-)-Epicatequina galato (ECG)	Galato	H
(+)-Galocatequina (GC)	H	OH	(-)-Epigalocatequina (EGC)	H	OH
(+)-Galocatequina galato (GCG)	Galato	OH	(-)-Epigalocatequina galato (EGCG)	Galato	OH

Figura 1: Estructura química de los isómeros de las catequinas del té verde (CTV) en su configuración trans llamadas catequinas (a) y en su configuración cis llamadas epicatequinas (b); estructura química del grupo galato (c). La estructura de las CTV consiste en dos anillos aromáticos (A-C) conectados por tres carbonos y un grupo catecol en el anillo B. Los grupos OH se localizan en la quinta y séptima posición del anillo A. El grupo galato se encuentra en la tercera posición del anillo C. Fuente: Elaboración propia con base en evidencia científica y conocimiento experto (2022).

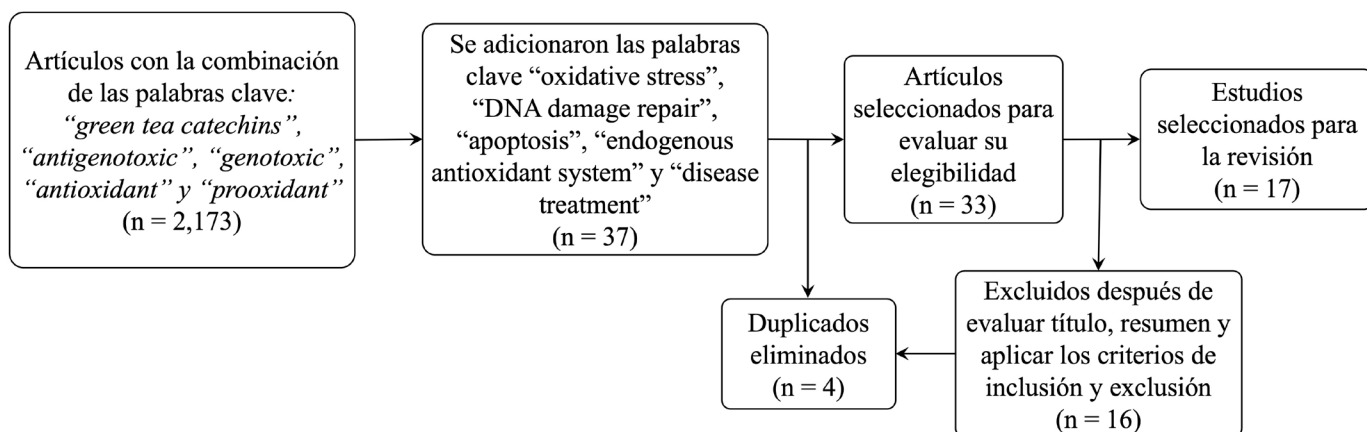


Figura 2. Diagrama de flujo de la selección de artículos. Fuente: Elaboración propia (2022).

realizó la misma búsqueda por separado añadiendo como palabras clave cada una de las catequinas ("catechin gallate", "epicatechin", "epicatechin gallate", "epigallocatechin", "epigallocatechin gallate", "gallocatechin", "gallocatechin gallate"). Se emplearon los operadores booleanos "AND", "OR" y "NOT", y se descartaron los artículos duplicados. Se seleccionaron 33 estudios potencialmente relevantes para la revisión. Finalmente, se aplicó un filtro de elegibilidad mediante la revisión del título, el resumen, la metodología y los criterios tanto de inclusión como de exclusión, obteniéndose 17 artículos para su análisis (Figura 2).

Los criterios de inclusión para los artículos fueron: a) publicaciones de los últimos 5 años (2016-2021), b) publicaciones originales (que utilizaron modelos *in vivo* e *in vitro*), y c) publicaciones sobre el té verde y sus catequinas, extractos de té verde o alguna de las catequinas que lo componen. Mientras que, en los criterios de exclusión, no se consideraron artículos de revisión, tesis, protocolos, resúmenes, libros y capítulos de libro. En la revisión final, en su mayoría se analizaron artículos originales de los últimos 5 años (2016-2021). Además de los 17 artículos seleccionados para su análisis, también se consideraron otros 13 artículos que complementaron el análisis y discusión del tema (9 anteriores y 4 posteriores al 2016). De estos 10 fueron referidos en los artículos seleccionados para el análisis (7 artículos de revisión y 3 artículos originales), y los otros 3 se incluyeron porque presentaban fundamentos e hipótesis que permitieron ampliar la discusión y complementar el análisis. Otros 11 artículos fueron incluidos en los fundamentos de la introducción.

Resultados

En la Figura 3a se muestra el número de artículos originales publicados en los últimos 5 años (2016-2021) en los que se consideró al té verde y sus catequinas. De los 17,469 estudios encontrados, el 82% correspondió a artículos originales sobre el té verde, mientras que el 18% correspondió a artículos originales sobre el estudio específico de las propiedades de las CTV: antioxidante, estrés oxidante, apoptosis, sistema antioxidante endógeno, reparación del daño al ADN, prooxidante, antigenotoxicidad y genotoxicidad de las CTV (Figura 3b). Se encontró que en algunos de los artículos se evaluaron varias de estas propiedades simultáneamente. En la Tabla 1 se muestra una síntesis de los 17 estudios seleccionados para la revisión. Se organizaron con respecto al tratamiento, tipo de estudio, modelo experimental, evaluaciones (parámetros cuantificados), resultados y actividad biológica. Los estudios correspondieron a tratamientos con EGCG, EGC, EC y (+)-catequina, así como con extractos de catequinas o infusión de té verde enriquecido con catequinas. En cuanto a los tipos de estudios el 83% fue *in vivo* y el 17% *in vitro*. En 13 trabajos se usaron roedores como modelo experimental, mientras que, en 3 estudios se emplearon células tumorales.

Las evaluaciones para determinar las diferentes actividades biológicas de las catequinas consistieron en: a) Efectos

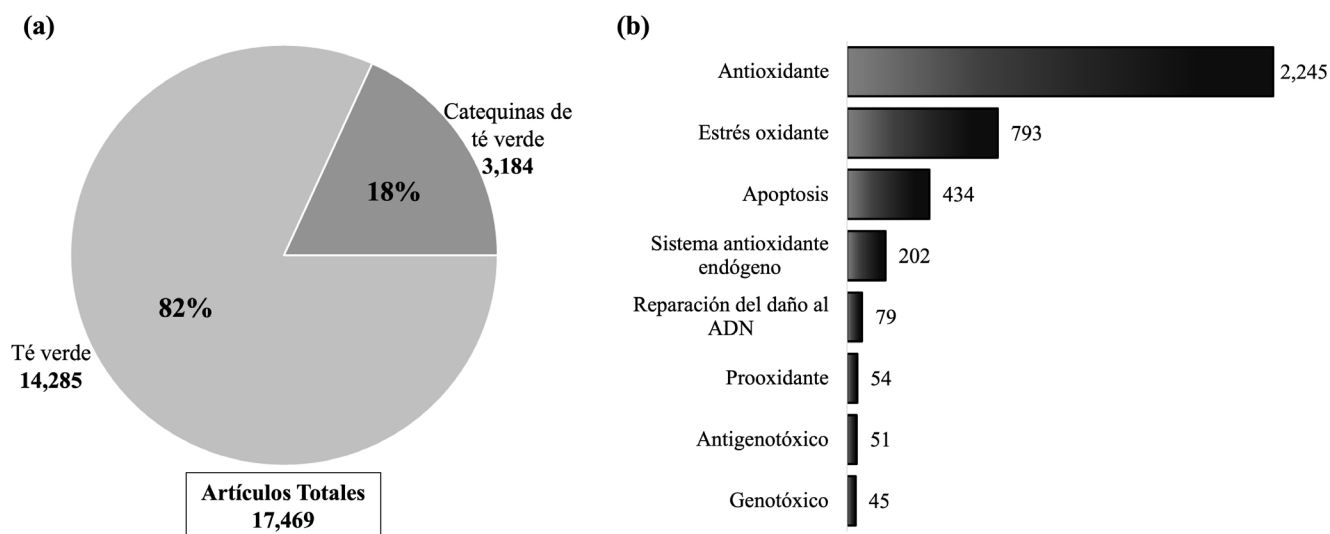


Figura 3: Número de artículos originales publicados del año 2016 al 2021 en las bases PubMed® y Science Direct®. (a) Estudios del té verde y sus catequinas. (b) Propiedades de las catequinas del té verde (CTV). Fuente: Elaboración propia.

Tabla 1: Resumen de los artículos analizados.

Ref.	Tratamiento	Tipo de estudio	Modelo	Evaluaciones	Resultados	Actividad biológica
Antigenotóxico/Antioxidante						
(13)	Extracto de té verde (100 mg/kg)	<i>In vivo</i>	Ratas albinas Sprague-Dawley macho	Contenido de ADN y de citocromo c. Niveles de MDA, NO y TAC	↑ contenido de ADN ↓ contenido de citocromo c ↓ MDA y NO y ↑ TAC	Antigenotóxica Antiapoptótica Antioxidante Hepatoprotectora
(14)	Infusión de té verde (100 mg/kg)	<i>In vivo</i>	Ratas Wistar macho	Daño al ADN (NA/IP) Actividad de GST, CAT y SOD	↓ células con daño al ADN ↑ GST	Antigenotóxica Antioxidante Renoprotectora
(15)	EGCG (8.5 mg/kg)	<i>In vivo</i>	Ratones Hsd:ICR (CD-1) macho	Frecuencia de MN Niveles de 8-OHdG Niveles de TAC y GSH Actividad de SOD Cuantificación de células apoptóticas (NA/BrEt) Viabilidad celular	↓ frecuencia de MN ↑ 8-OHdG ↑ TAC y ↓ GSH ↑ SOD ↓ células apoptóticas ↑ viabilidad celular	Antigenotóxica Antioxidante Antiapoptótica Citoprotector Prooxidante Protección de daño oxidante del ADN
(8)	EGCG (25 y 50 mg/kg)	<i>In vivo</i>	Ratones balb/C hembra	Fragmentación del ADN genómico, ensayo cometa (% de ADN y longitud de cauda), frecuencia de MN y AC Niveles de GSH, ERO y peroxidación lipídica. Actividad de CAT, SOD, GST y GR	↓ fragmentación del ADN genómico, % de ADN, longitud de cauda y frecuencia de MN y AC ↑ GSH, ↓ ERO y peroxidación lipídica ↑ CAT, SOD, GST y GR	Antigenotóxica / Protección de daño oxidante del ADN Antioxidante Protección hepatorenal

Tabla 1: Resumen de los artículos analizados.(cont.)

Ref.	Tratamiento	Tipo de estudio	Modelo	Evaluaciones	Resultados	Actividad biológica
(16)	EGCG (25 mg/kg) EGCG (2 µM)	<i>In vivo</i> <i>In vitro</i>	Ratones C57BL/6J macho Células epiteliales intestinales humanas (HIEC)	Frecuencia de roturas de cadena doble del ADN Niveles de 8-OHdG Niveles de ERO y Nrf-2 Determinación de apoptosis (TUNEL y anexina V/IP)	↓ roturas de cadena doble del ADN ↓ 8-OHdG ↓ ERO y ↑ Nrf-2 ↓ células apoptóticas	Antigenotóxica / Protección de daño oxidante del ADN Antioxidante Antiapoptótica <i>Radioprotectora</i>
(17)	Polifenoles del té verde o EGCG [0,32% (p/v)]	<i>In vivo</i>	Ratones CD-1 (ICR) macho	Niveles de ERO, TBARS y MDA Actividad de SOD, CAT y GPx Expresión de Bcl-2, Bax y cas-3 Niveles de TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-8	↓ ERO, TBARS y MDA ↑ SOD, CAT y GPx ↑ Bcl-2, ↓ Bax y cas-3 ↓ TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-8	Antioxidante Antiapoptótica Antiinflamatoria <i>Hepatoprotectora</i>
(18)	(+)-Catequina (25, 50 y 100 mg/kg)	<i>In vivo</i>	Ratas Wistar macho	Niveles de ERO, NO, MDA y antioxidantes no enzimáticos Actividad de SOD y CAT Determinación de apoptosis (H&E) Potencial de membrana mitocondrial Niveles de TNF-α	↓ ERO, NO y MDA ↑ antioxidantes no enzimáticos ↑ SOD y CAT ↓ células apoptóticas ↑ potencial de membrana mitocondrial ↓ TNF-α	Antioxidante Antiapoptótica Antiinflamatoria <i>Renoprotectora</i>
(19)	EGCG (5 mg/kg)	<i>In vivo</i>	Ratas Sprague-Dawley macho	Niveles de MDA y ERO Actividad de GPx, SOD y CAT Determinación de apoptosis (TUNEL) y expresión de cas-3	↓ MDA y ERO ↑ GPx, SOD, Nrf-2 y ↓ CAT ↓ células apoptóticas y cas-3	Antioxidante Antiapoptótica <i>Protección en la disfunción de vejiga</i>
(20)	EGCG (10 mg/kg)	<i>In vivo</i>	Ratones C57/B6 macho	Actividad de SOD y GPx Niveles de MDA Expresión de Bax y cas-3 Niveles de TNF-α, IL-1β e IL-6	↑ SOD y GPx ↓ MDA ↓ Bax y cas-3 ↓ TNF-α, IL-1β e IL-6	Antioxidante Antiapoptótica Antiinflamatoria <i>Cardioprotectora</i>
(21)	EGCG (40 mg/kg)	<i>In vivo</i>	Ratas albinas Wistar macho	Niveles de ERO, MDA y MPO Niveles de α-TOH y GSH Actividad de SOD, CAT, GPx, GR y GST Expresión de Nrf-2, HO-1 y Keap-1 Niveles de TNF-α, IL-1β, IL-6 y CINC-3	↓ ERO, MDA y MPO ↑ α-TOH y GSH ↑ SOD, CAT, GPx, GR y GST ↑ Nrf-2 y HO-1; ↓ Keap-1 ↓ TNF-α, IL-1β, IL-6 y CINC-3	Antioxidante Antiinflamatoria <i>Protección oxidante en pulmones</i>
(22)	EGCG (50 mg/kg)	<i>In vivo</i>	Ratones C57BL/6 macho	Niveles de GSH:GSSG, MDA Expresión de Bcl-2 y Bax, citocromo c y cas-3 y cas-9 Niveles de TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-10	↑ GSH:GSSG ↓ MDA ↑ Bcl-2, ↓ Bax, citocromo c, cas-3 y cas-9 ↓ TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-10	Antioxidante Antiapoptótica Antiinflamatoria <i>Hepatoprotectora</i>
(23)	EGCG [0,5% (≈0,3 mmol/kg)]	<i>In vivo</i>	Ratones ICR (CD-1) macho	Actividad de HO-1, SOD, CAT y GPx Niveles de GSH y MDA Expresión de cas-3 Niveles de TNF-α e IL-6	↑ HO-1, SOD, CAT y GPx ↑ GSH y ↓ MDA ↓ cas-3 ↓ TNF-α e IL-6	Antioxidante Antiapoptótica Antiinflamatoria <i>Hepatoprotectora</i>

Tabla 1: Resumen de los artículos analizados.(cont.)

Ref.	Tratamiento	Tipo de estudio	Modelo	Evaluaciones	Resultados	Actividad biológica
(24)	EGCG (30, 100, 300 mg/kg)	<i>In vivo</i>	Ratas Wistar macho	Actividad de SOD y CAT Niveles de GSH y TBARS Niveles de TNF- α , IL-1 β , IL-6 y cas-3 Niveles de neurotransmisores	\uparrow SOD y CAT \uparrow GSH y \downarrow TBARS \downarrow TNF- α , IL-1 β , IL-6 y cas-3 \uparrow neurotransmisores	Antioxidante Antiapoptótica Antiinflamatoria Antidiscinética <i>Neuroprotectora</i>
(25)	EGCG (10 μ M)	<i>In vitro</i>	Cardiomiocitos ventriculares humanos adultos AC16	Niveles de ERO y TAC Actividad de SOD y CAT Expresión de Bcl-2 y Bax Determinación de apoptosis con anexina V-PE y 7-ADD Niveles de IL-8	\downarrow ERO y \uparrow TAC \uparrow SOD y CAT \uparrow Bcl-2 y \downarrow Bax \downarrow células apoptóticas \downarrow IL-8	Antioxidante Antiapoptótica Antiinflamatoria <i>Cardioprotectora</i>
Genotóxico/Prooxidante						
(26)	EC (350 μ M)	<i>In vitro</i>	Células de cáncer de mama MDA-M-B231 y MCF-7 Células epiteliales de mama normales	Fragmentación de ADN y cuantificación de células apoptóticas (VFITC/IP) Expresión de pro-cas-3, citocromo c, Bad y Bax Proliferación celular (MTT) Niveles de ERO y MDA	\uparrow apoptosis por la fragmentación de ADN y células apoptóticas \uparrow pro-cas-3, citocromo c, Bad y Bax Inhibición de la proliferación celular \uparrow ERO y MDA	Genotóxica Apoptótica Antiproliferativa Citoprotector Prooxidante <i>Anticarcinógena</i>
(27)	ECG (10, 25 y 50 μ M)	<i>In vitro</i>	Linfocitos humanos sanos Células de cáncer de mama Células epiteliales de mama normales	Ensayo cometa (rompimientos de ADN) Niveles de ERO y TBARS Proliferación celular (MTT)	\uparrow rompimientos de ADN \uparrow ERO Inhibición de la proliferación en células de cáncer	Genotóxica Prooxidante Antiproliferativa <i>Anticarcinógena</i>
(28)	EGCG (1, 5 y 10 μ g/mL)	<i>In vitro</i>	Células de glioblastoma humano U251	Frecuencia de MN bloqueados por citocinesis Viabilidad celular Actividad de la telomerasa Fracción de células senescentes (actividad de β -galactosidasa)	\uparrow frecuencia de MN \downarrow % de células viables Inhibición de la actividad de la telomerasa \uparrow células senescentes	Genotóxica Citotóxica Senescencia

\downarrow Disminución; \uparrow Incremento.

Fuente: Elaboración propia con base en el análisis de los artículos seleccionados y conocimiento experto (2022).

sobre el ADN (antígenotoxicidad y genotoxicidad); micronúcleos (MN), rompimientos de ADN mediante electroforesis unicelular alcalina (ensayo cometa) o cuantificación de células con rotura de cadena doble, contenido de ADN, escisión de ADN, aberraciones cromosómicas (AC) o fragmentación de ADN genómico realizado mediante electroforesis en gel de agarosa, así como los niveles del aducto 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG). b) Efecto sobre el estrés

oxidante (EOx) (actividad antioxidante o prooxidante); niveles de malondialdehído (MDA), sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), mieloperoxidasa (MPO) y especies reactivas del oxígeno (ERO) [peróxido de hidrógeno (H₂O₂), radical superóxido (O₂•) o hidroxilo(•OH)], óxido nítrico (NO), así como los niveles o la actividad de antioxidantes enzimáticos

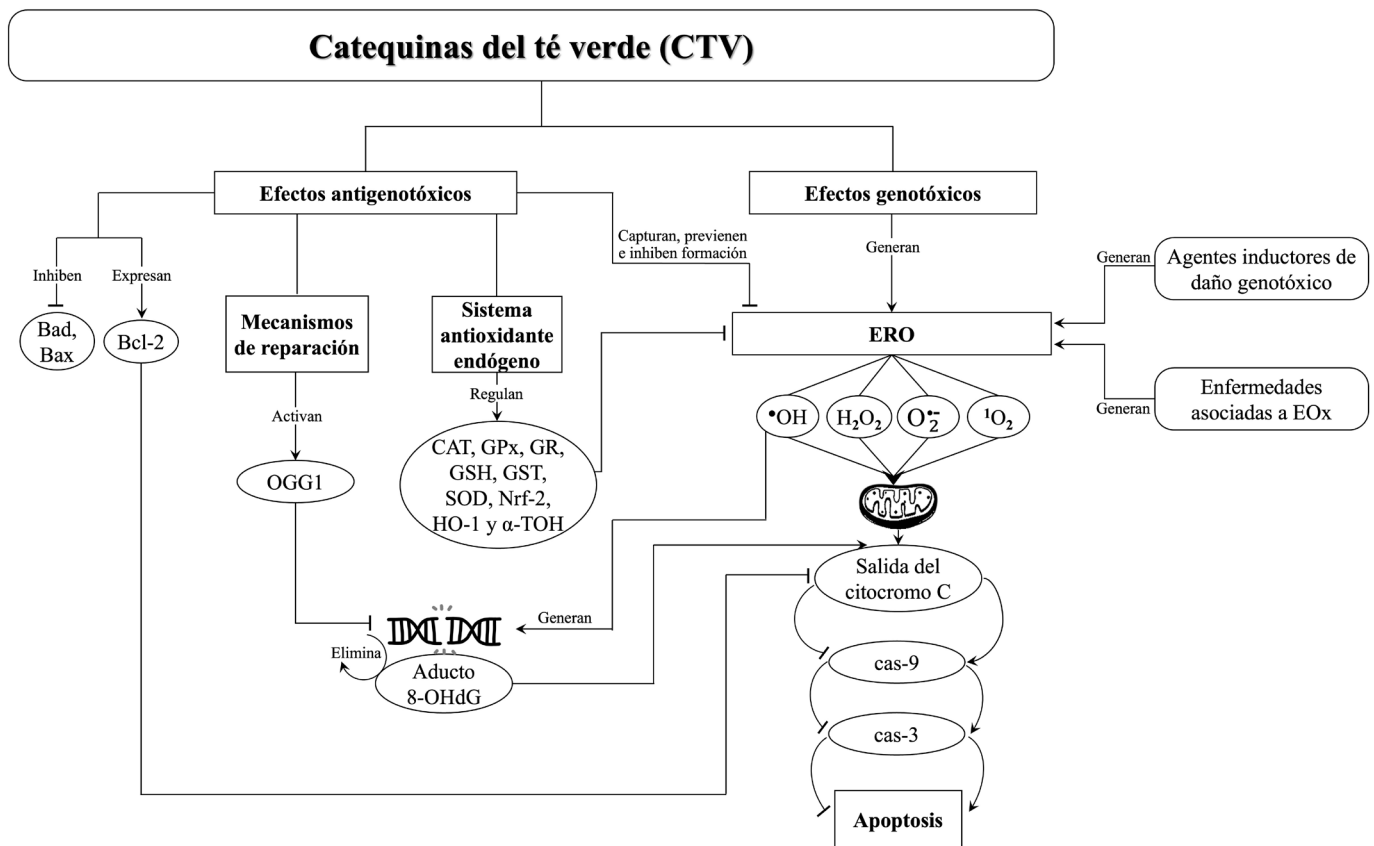


Figura 4: Vías de inducción de antigenotoxicidad y genotoxicidad de las CTV.
 Fuente Elaboración propia con base en evidencia científica y conocimiento experto (2022).

y no enzimáticos [glutación reducido (GSH), glutación oxidado (GSSG), glutación peroxidasa (GPx), glutación reductasa (GR), superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT)], alfa-tocoferol (α -TOH), capacidad antioxidante total (TAC), niveles de hemoxigenasa (HO-1) y el factor de transcripción NRF-2 (regulador de genes de enzimas antioxidantes). c) Efecto sobre la apoptosis; cuantificación de células apoptóticas con fluorocromos, TUNEL, función mitocondrial, el contenido de ADN o la expresión de caspasa-3 (cas-3), caspasa-9 (cas-9), Bcl-2, Bax, Bad o citocromo c. d) Efecto sobre la actividad antiinflamatoria; niveles de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10). Con base en el análisis de los

procesos antigenotóxicos y genotóxicos de las CTV, así como de sus posibles interacciones, en la Figura 4 se presenta un resumen de las vías de inducción de antigenotoxicidad y genotoxicidad de las CTV.

Para el análisis y la discusión también se consideraron 8 artículos que contribuyeron en entendimiento de los mecanismos antioxidantes y prooxidantes de las CTV, así como su importancia y beneficios en la salud. Con otros 3 artículos se ampliaron los fundamentos del papel de los antioxidantes en el proceso de EOX y sus mecanismos antioxidantes. También se consideró un artículo para explicar los mecanismos genotóxicos de metales pesados como el arsénico (As) y cromo (Cr), y otro para explicar la formación e inhibición del aducto 8-OHdG. De estos artículos complementarios, 9 fueron artículos de revisión y 4 artículos originales.

Discusión

Las CTV han mostrado efectos preventivos y terapéuticos en enfermedades relacionadas con el EOx, así como en algunos tipos de cáncer. Estos efectos benéficos en la salud han sido atribuidos principalmente a sus propiedades antioxidantes (29). La acción antioxidante no solo comprende la captura de las ERO, sino también previene su formación, inhibe su propagación y estimula los procesos de reparación celular. Las CTV también pueden actuar como agentes quelantes e inhibir o participar como cofactores de enzimas antioxidantes (30). Estos hallazgos han generado interés en el estudio de las CTV en la prevención y tratamiento (coadyuvante) de enfermedades crónico-degenerativas relacionadas con el EOx. Si bien las CTV presentan actividad antioxidante, también se ha reportado actividad prooxidante, y dado que al EOx se le ha relacionado con el daño genotóxico (31), en esta revisión se analizan los efectos antígenotóxicos y genotóxicos de las CTV, y se presenta una aproximación de las posibles vías implicadas en estos procesos (Figura 4).

La disminución del daño genotóxico de las CTV se ha observado en estudios tanto *in vivo* como *in vitro*. El tratamiento con los extractos o infusiones de té verde disminuye el daño genotóxico, ya que inhibe la fragmentación y el contenido de ADN, en ratas que presentan fibrogénesis hepática o nefropatía diabética inducidas por sobrecarga de hierro (13,14). Por su parte, tratamientos agudos y a corto plazo con EGCG disminuyen el daño genotóxico inducido por la exposición a metales pesados como los compuestos de arsénico (As) o del cromo (Cr) al disminuir los rompimientos de cadena doble en el ADN (8,15). Particularmente, Kaushal *et al.* (8) concluyeron que hay un efecto dosis-respuesta, y que los pretratamientos de EGCG muestran una mayor eficacia que los postratamientos, al observar en ratones expuestos a As una mayor disminución en las frecuencias de MN, AC, porcentaje de ADN y longitud de la cauda, estos últimos evaluados en cometas mediante electroforesis unicelular alcalina. Xie *et al.* (16) también han observado efectos antígenotóxicos tanto en estudios *in vivo* como *in vitro*, al disminuir las roturas de doble cadena y los niveles del aducto 8-OHdG en ratones y células epiteliales intestinales humanas (HIEC) expuestas a EGCG y radiación ionizante.

La protección contra el daño genotóxico que presentan las CTV podría estar relacionada con sus propiedades antioxidantes conferidas por la presencia de grupos hidroxilo (OH) que se encuentran en los anillos fenólicos de su estructura química (Figura 1). Los OH pueden neutralizar los RL al donarles un hidrógeno y terminar su reacción en cadena (8). Shi *et al.* (32) demostraron que la EGCG elimina eficazmente los radicales •OH con una velocidad de reacción de $4,62 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, que es un orden de magnitud mayor a la de varios antioxidantes reconocidos como el ascorbato, el GSH y la cisteína. Hakim *et al.* (33) observaron una reducción en los niveles del aducto 8-OHdG en estudios con fumadores que bebieron 4 tazas (960 ml) de té verde descafeinado al día durante 4 meses, atribuyendo este efecto a las catequinas. Estos hallazgos son importantes ya que sugieren una neutralización del •OH que inhibe el daño genotóxico en estos fumadores. Los •OH al interactuar con la guanina (2-desoxiguanosina) producen la formación de los aductos 8-OHdG. Inicialmente, la reacción del •OH con la guanina conduce a la generación del radical/aducto C8-OH-desoxiguanosina, el cual forma al 8-OHdG por una abstracción de un electrón. El 8-OHdG sufre el tautomerismo "ceto-enol", que favorece el producto oxidado 8-oxo-7,8-dihidro-2-desoxiguanosina (8-oxo-dG). La formación del aducto 8-OHdG es de particular importancia, ya que indica daño oxidativo al ADN y es un marcador de EOx en carcinogénesis (34,35). De ahí que, la estructura de las CTV puede jugar un papel muy importante en la protección del daño genotóxico.

Otra vía de protección de daño genotóxico puede estar relacionada con la regulación del sistema antioxidante endógeno. Cuando hay un desbalance en el sistema redox por efecto de las ERO, el sistema antioxidante endógeno permite la transformación de las especies reactivas en moléculas estables o las elimina. El mantenimiento de la homeostasis redox celular solo es posible mediante un equilibrio entre la intensidad de generación y la intensidad de eliminación de

las ERO. Los tratamientos con extractos de té verde y EGCG en roedores han mostrado un efecto en general sobre el sistema antioxidante endógeno al elevar los niveles de TAC. Mientras que, los tratamientos con las CTV (catequinas y EGCG) pueden regular los niveles y actividades del GSH, CAT, GPx, GR, GST y SOD en roedores expuestos a diferentes xenobióticos (8,21,23). En estos estudios se ha observado que la regulación del sistema antioxidante endógeno está acompañada con la disminución del H_2O_2 y $O_2\bullet$ (21). Estos hallazgos también se han observado en cardiomiocitos ventriculares humanos tratados con EGCG (25). La SOD puede catalizar una reacción de dismutación donde una molécula de $O_2\bullet$ se oxida hasta O_2 , mientras que la otra se reduce a H_2O_2 . Por su parte, la CAT y la GPx pueden catalizar la reducción del H_2O_2 a H_2O y O_2 . En el caso de la GPx la reacción se lleva a cabo con ayuda del GSH, que es oxidado (GSSG) y posteriormente regresado a su estado original por la GR (30,35). La regulación de la respuesta antioxidante celular también se puede llevar a cabo mediante la activación de Nrf-2 que está implicado en la respuesta al ERO. Nrf2 tiene muchos genes diana, que regulan proteínas intracelulares implicadas en el equilibrio redox, como la glutamato-cisteína ligasa y la GPx y la HO-1 (16,19). Los tratamientos tanto *in vivo* como *in vitro* con EGCG han mostrado incrementos en los niveles de Nrf-2 en tejido de vejiga y pulmón de ratas y en células HIEC (16,19,21). También, se ha observado que las CTV son capaces de suprimir la peroxidación lipídica, por medio de la disminución de los niveles de MDA o TBARS, protegiendo de esta manera a las membranas celulares (8,17,21).

La captura, prevención, formación e inhibición de las ERO son vías preventivas de daño oxidativo. Sin embargo, cuando estas primeras líneas de defensa no son suficientes y se produce daño oxidativo al ADN, interviene otra vía antígenotóxica; los mecanismos de reparación del ADN. En estudios *in vitro* se ha observado que polifenoles como el resveratrol incrementan la actividad de la 8-oxoguanina ADN glicosilasa 1 (OGG1) y de endonucleasas involucradas en los mecanismos de

reparación por escisión de bases del daño oxidativo del ADN (36). Ho *et al.* (37) mostraron que la activación molecular de las adaptaciones citoprotectoras sensibles a redox y los cambios postraduccionales que afectan a OGG1 también pueden ocurrir *in vivo* como respuesta desde una dosis única hasta la ingesta regular de té verde, contribuyendo así con los efectos genoprotectores las CTV (29). La disminución de los aductos de 8-OHdG directamente en los tejidos y su incremento en los fluidos, puede ser indicativo de una activación de los mecanismos de reparación para la eliminación de esta lesión mutagénica en el ADN inducida por la acción del $\bullet OH$.

Por otra parte, al ser la apoptosis una muerte celular programada que las células emplean como último recurso cuando se presenta una acumulación de daño en los organelos o en el ADN, esta vía también puede jugar un papel importante en la eliminación de células con daño genético. Se ha observado en líneas celulares de cáncer de mama, que los tratamientos con EC y ECG inducen apoptosis al aumentar la actividad de proteínas pro-apoptóticas Bad y Bax, las cuales inducen la salida del citocromo c y pro-cas-3. Un hallazgo interesante en estos estudios es que estas catequinas discriminan entre las células tumorales y las no tumorales, promoviendo la generación de ERO por encima del umbral crítico como vía de activación de la apoptosis (26,27). De ahí que, se ha planteado que la actividad prooxidante de las CTV puede ser un mecanismo importante implicado en sus propiedades anticarcinógenas mediante la apoptosis. De acuerdo con Farhan *et al.* (27), tanto la EC como la ECG presentan actividad prooxidante al incrementar los niveles de TBARS y la producción de ERO en células de cáncer de mama en las que se indujo la apoptosis. La actividad prooxidante de las CTV puede deberse a su autooxidación en condiciones fisiológicas normales de pH 7,4 y temperatura de 37 °C. También, en estudios *in vitro* se ha observado que, bajo estas condiciones, las catequinas no reaccionan con el H_2O_2 , por el contrario, lo generan formando aductos covalentes con tioles proteicos y no proteicos (38,39). Catequinas como la EGCG se pueden convertir en o-quinona mediante la deshidrogenación no enzimática de los grupos hidroxilo fenólicos del anillo B (Figura 1b). Durante este proceso, se generan ERO como el oxígeno singulete ($1O_2$), $\bullet OH$, $O_2\bullet$ y H_2O_2 (40). La actividad prooxidante de las CTV también conlleva a efectos genotóxicos. En estudios *in vitro* se ha observado que las CTV pueden incrementar los rompimientos de ADN (ensayo cometa) y MN,

así como incrementar la inducción de puentes nucleoplasmáticos de forma dosis-dependiente y que el tipo celular juega un papel importante (26–28). En particular, se comprobó que los rompimientos de ADN fueron el resultado de la generación de ERO, ya que la longitud de la cauda de los cometas disminuyó al tratar las células con SOD, CAT y tiourea, los cuales funcionaron como captadores selectivos de ERO, dado que SOD elimina el $O_2\bullet$, CAT elimina el H_2O_2 y la tiourea elimina el $\bullet OH$ (27). En un estudio *in vivo*, se observó que el tratamiento solo con EGCG aumenta los niveles del aducto 8-OHdG en comparación con el grupo testigo, sugiriendo que el aducto pudo producirse por la autooxidación de la EGCG. Sin embargo, cuando se administró la EGCG previamente al tratamiento con compuestos metálicos inductores de EOX, se disminuyeron los MN en comparación con el grupo tratado solo con el metal cancerígeno (15), lo cual podría estar relacionado con la selectividad celular que presentan estas catequinas.

En varios de los estudios se observó que los tratamientos de las CTV están asociados con procesos antiinflamatorios, y dado que la inflamación es un factor que puede producir ERO (41), de forma indirecta se puede prevenir el daño oxidativo del ADN. Las CTV no solo reducen los procesos inflamatorios implicados en alteraciones médicas como la lesión miocárdica (20) y la reperfusión por isquemia hepática (22), también pueden reducir la inflamación por daño hepático crónico inducido por alcohol (23) y por el ácido perfluorodecanoico (PFDA) (17). En cardiomiocitos ventriculares humanos AC (17) suprime la inflamación inducida por el humo del cigarro (25), así como la generada por la rotenona en ratas con síntomas similares a la enfermedad de Parkinson (24). También se observó que disminuyen la inflamación causada por metales como el cadmio en ratas con daño renal (18). En estos estudios se midieron los niveles de citocinas proinflamatorias como la IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α , las cuales disminuyeron con los tratamientos de las CTV. En los estudios tanto *in vivo* como *in vitro* en células no tumorales, se mostró que las CTV además de disminuir los niveles de citocinas proinflamatorias también se disminuyen marcadores de EOX, se activan las vías antiapoptóticas (aumento de la expresión de la proteína Bcl-2 y disminución de las proteínas Bad, Bax, cas-3, cas-9 y citocromo c) y se estimula el sistema antioxidante endógeno (17,18,20,22,25). De ahí que, la detención o disminución del proceso inflamatorio, puede ser clave en la inhibición del EOX y la apoptosis, que a su vez están implicados en el daño oxidativo del ADN.

De los estudios analizados un 71% fueron sobre la EGCG, la cual se ha descrito como la catequina de mayor potencial antioxidante. Su presencia en el té verde es de aproximadamente un 10% y el consumo (5-6 tazas de té verde al día) representa alrededor de 200 a 300 mg de EGCG. Esta dosis puede ser benéfica para mantener un buen estado de salud, incluso se ha observado que el consumo de 20 tazas de té verde por día no produce efectos secundarios evidentes (19,21). En los estudios analizados *in vivo* se emplearon dosis variadas entre 5 a 300 mg/kg, mientras que *in vitro* las concentraciones empleadas oscilaron entre 2,2 a 350 μM . A pesar de estos estudios, aún no se ha establecido la dosis óptima terapéutica, por lo que aún faltan más estudios que incluyan su farmacocinética y farmacodinamia.

Como se pudo observar en esta revisión, el empleo de las CTV es de interés en la salud pública ya que pueden actuar como agentes preventivos y coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el EOX y el daño al ADN (7,10). Los hallazgos analizados en la presente revisión son de gran importancia, ya que una consecuencia de las lesiones persistentes en el ADN son las mutaciones, las cuales están implicadas en la etiopatogenia de enfermedades como algunos tipos de cáncer. En los estudios analizados, las CTV mostraron protección del daño al ADN inducido por la exposición a metales pesados como el cromo y el arsénico, así como a los efectos de la radiación ionizante (8,15,16). También se observó protección genotóxica en alteraciones médicas como la fibrogénesis hepática y la nefropatía diabética (13,14). Las CTV presentaron efectos terapéuticos en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (20,25), hepáticas (13,22,23), nefropatías (14,18), lesión intestinal (16), disfunción de la vejiga (19), enfermedad de Parkinson (24), cáncer de mama (26,27) y toxicidad pulmonar (21), mostrando además efectos sobre los procesos inflamatorios. En la Figura 5 se muestra la relación de los efectos genotóxicos y antígenotóxicos de las CTV con los beneficios en la salud con base en las posibles vías implicadas en estos procesos.

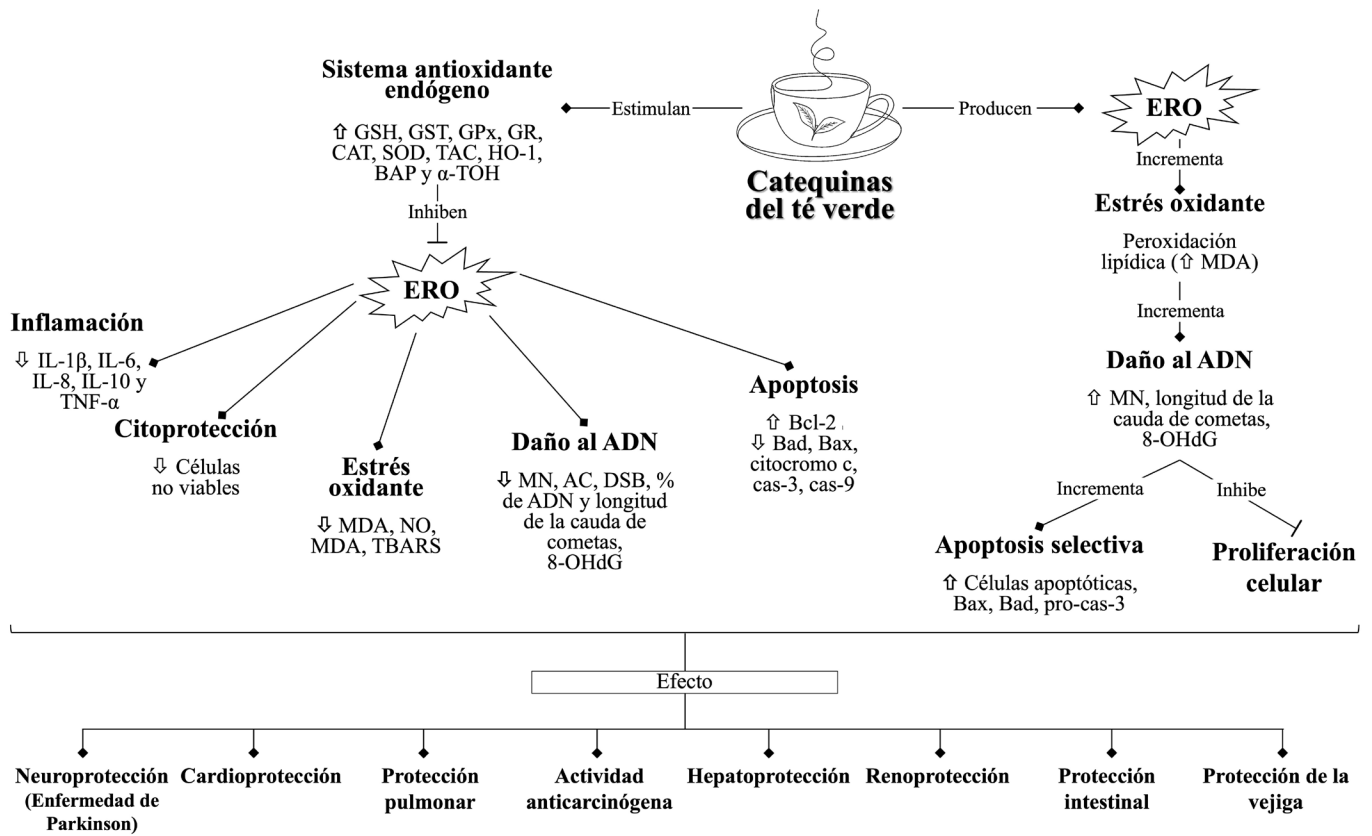


Figura 5: Vías de protección inducidas por el tratamiento con CTV.

Fuente: Elaboración propia con base en evidencia científica y conocimiento experto (2022).

Los estudios que se están generando sobre las CTV son alentadores, ya que muestran una aproximación de las posibles vías implicadas en estos procesos. Sin embargo, aún es necesario ampliar los estudios encaminados a establecer las dosis óptimas. Con estos estudios, se podría obtener el conocimiento necesario para poder iniciar con intervenciones en grupos de pacientes y población en general. De manera similar, se podría confirmar la actividad antigenotóxica de las CTV en el tratamiento terapéutico de alteraciones relacionadas con el EOX y daño genético, así como en la quimiopreención de algunos tipos de cáncer.

Conclusiones

Aunque las CTV tienen efectos antigenotóxicos, también pueden presentar efectos genotóxicos que contribuyen en la eliminación de células con daño genético. De ahí que, la actividad genotóxica de las CTV no se debe considerar del todo como perjudicial para la salud. Los efectos benéficos en la salud de las CTV están relacionados con: a) su actividad antioxidante mediante la captura, inhibición y prevención de formación de las ERO; b) la regulación del sistema antioxidante endógeno; c) la activación de los mecanismos de reparación al contribuir en la eliminación del aducto 8-OHdG; d) la inducción de apoptosis en células con daño al ADN; y e) la inhibición de la inflamación relacionada con su actividad

antioxidante y antiapoptótica. De ahí que, el estudio de polifenoles como las CTV representa una opción en la prevención y como coadyuvante en el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas relacionadas con el EOx y con el daño genotóxico.

Agradecimientos

Este trabajo de revisión forma parte del proyecto PAPIIT-IN224719; IN216122 financiado por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), mediante la DGAPA-Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica.

Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés en el presente trabajo.

References

1. Cabrera C, Artacho R, Giménez R. Beneficial effects of green tea—A review. *J Am Coll Nutr.* 2006;25(2):79–99.
2. Hu J, Webster D, Cao J, Shao A. The safety of green tea and green tea extract consumption in adults – Results of a systematic review. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018; 95:412–433.
3. Lorenzo JM, Munekata PES. Phenolic compounds of green tea: Health benefits and technological application in food. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2016; 6:709–719.
4. Liu Z, Liu D, Cheng J, et al. Lipid-soluble green tea extract: Genotoxicity and subchronic toxicity studies. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017; 86:366–373.
5. Li Y, Cao Z, Zhu H. Upregulation of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes by the red wine polyphenol, resveratrol in cultured aortic smooth muscle cells leads to cytoprotection against oxidative and electrophilic stress. *Pharmacol Res.* 2006;53(1):6–15.
6. Lewandowska H, Kalinowska M, Lewandowski W, Stępkowski TM, Brzóška K. The role of natural polyphenols in cell signaling and cytoprotection against cancer development. *J Nutr Biochem.* 2016; 32:1–19.
7. Olson KR, Briggs A, Devireddy M, et al. Green tea polyphenolic antioxidants oxidize hydrogen sulfide to thiosulfate and polysulfides: A possible new mechanism underpinning their biological action. *Redox Biol.* 2020;37: 101731. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101731>
8. Kaushal S, Ahsan AU, Sharma VL, Chopra M. Epigallocatechin gallate attenuates arsenic induced genotoxicity via regulation of oxidative stress in balb/C mice. *Mol Biol Rep.* 2019;46(5):5355–69.
9. Eastmond DA, Hartwig A, Anderson D, et al. Mutagenicity testing for chemical risk assessment: update of the WHO/IPCS harmonized scheme. *Mutagenesis.* 2009;24(4):341–9.
10. García-Rodríguez MC, Carvente-Juárez MM, Altamirano-Lozano MA. Antigenotoxic and apoptotic activity of green tea polyphenol extracts on hexavalent chromium-induced DNA damage in peripheral blood of CD-1 mice: Analysis with differential acridine orange/ethidium bromide staining. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013: 486419.
11. Bedrood Z, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Toxicological effects of *Camellia sinensis* (green tea): A review. *Phyther Res.* 2018;32(7):1163–80.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8(5):336–41.
13. Al-Basher GI. Green tea activity and iron overload induced molecular fibrogenesis of rat liver. *Saudi J Biol Sci.* 2019;26(3):531–40.
14. Ladeira LCM, dos Santos EC, Santos TA, et al. Green tea infusion prevents diabetic nephropathy aggravation in recent-onset type 1 diabetes regardless of glycemic control. *J Ethnopharmacol.* 2021;274: 114032.
15. García-Rodríguez MC, Serrano-Reyes G, Hernández-Cortés LM, Altamirano-Lozano M. Antigenotoxic effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and its relationship with the endogenous antioxidant system, 8-hydroxydeoxyguanosine adduct repair (8-OHdG), and apoptosis in mice exposed to chromium (VI). *J Toxicol Environ Heal.* 2021;84(8):331–44.
16. Xie LW, Cai S, Zhao TS, Li M, Tian Y. Green tea derivative (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) confers protection against ionizing radiation-induced intestinal epithelial cell death both *in vitro* and *in vivo*. *Free Radic Biol Med.* 2020; 161:175–186.
17. Wang D, Gao Q, Wang T, et al. Green tea polyphenols and epigallocatechin-3-gallate protect against perfluorodecanoic acid induced liver damage and inflammation in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Food Res Int.* 2020;127: 108628.
18. Wongmekiat O, Peerapanyasut W, Kobroob A. Catechin supplementation prevents kidney damage in rats repeatedly exposed to cadmium through mitochondrial protection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2018;391(4):385–94.
19. Gu M, Liu C, Wan X, et al. Epigallocatechin gallate attenuates bladder dysfunction via suppression of oxidative stress in a rat model of partial bladder outlet obstruction. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018: 1393641.
20. Chen K, Chen W, Liu SL, et al. Epigallocatechin gallate attenuates myocardial injury in a mouse model of heart failure through TGF-β1/Smad3 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2018;17(6):7652–60.

21. Shanmugam T, Selvaraj M, Poomalai S. Epigallocatechin gallate potentially abrogates fluoride induced lung oxidative stress, inflammation via Nrf2/Keap1 signaling pathway in rats: An in-vivo and in-silico study. *Int Immunopharmacol.* 2016; 39:128–139.
22. Tak E, Park GC, Kim SH, et al. Epigallocatechin-3-gallate protects against hepatic ischaemia-reperfusion injury by reducing oxidative stress and apoptotic cell death. *J Int Med Res.* 2016;44(6):1248–1262.
23. Zhao L, Zhang N, Yang D, et al. Protective effects of five structurally diverse flavonoid subgroups against chronic alcohol-induced hepatic damage in a mouse model. *Nutrients.* 2018;10 (11): 1754.
24. Tseng HC, Wang MH, Chang KC, et al. Protective effect of (-) epigallocatechin-3-gallate on rotenone-induced parkinsonism-like symptoms in rats. *Neurotox Res.* 2020;37(3):669–82.
25. Liang Y, Ip MSM, Mak JCW. (-)-Epigallocatechin-3-gallate suppresses cigarette smoke-induced inflammation in human cardiomyocytes via ROS-mediated MAPK and NF-κB pathways. *Phytomedicine.* 2019;58: 152768.
26. Pereyra-Vergara F, Olivares-Corichi IM, Perez-Ruiz AG, Luna-Arias JP, García-Sánchez JR. Apoptosis induced by (-)-epicatechin in human breast cancer cells is mediated by reactive oxygen species. *Molecules.* 2020;25(5): 1020.
27. Farhan M, Oves M, Chibber S, Hadi SM, Ahmad A. Mobilization of nuclear copper by green tea polyphenol epicatechin-3-gallate and subsequent prooxidant breakage of cellular DNA: implications for cancer chemotherapy. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1): 34.
28. Udroiul, Marinaccio J, Sgura A. Epigallocatechin-3-gallate induces telomere shortening and clastogenic damage in glioblastoma cells. *Environ Mol Mutagen.* 2019; 60:683–92.
29. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44–84.
30. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem.* 2015; 97:55–74.
31. Surh YJ, Ferguson LR. Dietary and medicinal antimutagens and anticarcinogens: Molecular mechanisms and chemopreventive potential - Highlights of a symposium. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen.* 2003;523–524:1–8.
32. Shi X, Ye J, Leonard SS, et al. Antioxidant properties of (-)-epicatechin-3-gallate and its inhibition of Cr (VI)-induced DNA damage and Cr(IV)- or TPA-stimulated NF-κB activation. *Mol Cell Biochem.* 2000;206(1–2):125–32.
33. Hakim IA, Chow HHS, Harris RB. Green tea consumption is associated with decreased DNA damage among GSTM1-positive smokers regardless of their hOGG1 genotype. *J Nutr.* 2008;138(8):1567–71.
34. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Heal Part C.* 2009;27(2):120–39.
35. García-Rodríguez MC. Polifenoles y vitaminas en la protección del daño genético inducido por metales con potencial cancerígeno. *Nutr Clin Med.* 2019; XIII (3):129–39.
36. Mikuła-Pietrasik J, Kuczmarska A, Rubiś B, et al. Resveratrol delays replicative senescence of human mesothelial cells via mobilization of antioxidative and DNA repair mechanisms. *Free Radic Biol Med.* 2012;52(11–12):2234–45.
37. Ho CK, Choi SW, Siu PM, Benzie IFF. Effects of single dose and regular intake of green tea (*Camellia sinensis*) on DNA damage, DNA repair, and heme oxygenase-1 expression in a randomized controlled human supplementation study. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(6):1379–83.
38. Calabrese EJ, Tsatsakis A, Agathokleous E, Giordano J, Calabrese V. Does green tea induce hormesis? *Dose-Response.* 2020;18(3):1–13.
39. Kim H-S, Quon MJ, Kim JA. New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. *Redox Biol.* 2014;2:187–195.
40. Ouyang J, Zhu K, Liu Z, Huang J. Prooxidant effects of epigallocatechin-3-gallate in health benefits and potential adverse effect. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020: 9723686.
41. Janciauskiene S. The beneficial effects of antioxidants in health and diseases. *Chronic Obstr Pulm Dis J COPD Found.* 2020;7(3):182–202.

Recibido: 18/02/2022
Aceptado: 13/06/2022