



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Ciències

Memòria del Treball de Fi de Grau

Actividad biológica de los principales compuestos bioactivos presentes en *Capsicum* sp

Natalia García Fernández

Grau de Biologia

Any acadèmic 2017-18

Treball tutelat per María Luisa Bonet Piña
Departament de Bioquímica

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Paraules clau del treball:

Capsium sp, pungencia, capsicinoide, capsinoide, TRVP1

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	4
2. TERMINOLOGÍA Y ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA REALIZADA	5
3. EL GÉNERO <i>Capsicum</i>	6
3.1. Generalidades.....	6
3.2. Historia.....	7
3.3. Taxonomía.....	8
4. LOS CAPSAICINOIDES Y LOS CAPSINOIDES.....	10
4.1. ¿Qué son?.....	10
4.2. Ruta biosintética.....	12
4.3. Mecanismo de acción.....	14
5. APLICACIONES.....	15
5.1. Dolor neuropático.....	15
5.2. Control del peso y la adiposidad corporal	16
6. CONCLUSIONES.....	18
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18

1. RESUMEN

Las plantas del género *Capsicum* son originarias de los trópicos de Sudamérica y fueron parte de la dieta básica de los aborígenes americanos, hasta que se extendieron más allá de América del Sur con el descubrimiento del Nuevo Mundo por Cristóbal Colón. Estas plantas se caracterizan por poseer unas moléculas alcaloides llamadas capsaicinoides y capsinoides. Los capsaicinoides producen pungencia, es decir, una sensación dolorosa que se origina al consumirlas. Por otra parte, los capsinoides no la producen. El mecanismo de acción de estas sustancias en mamíferos comienza con su interacción con los receptores TRVP1, los cuales participan en la transmisión del dolor y en el control del peso. De aquí se derivan dos principales aplicaciones de estos compuestos para la salud. En el primer caso, los capsaicinoides son utilizados en formato de cremas, parches y geles por pacientes que sufren de dolor neuropático, ya que la capsaicina provoca la disminución de la sustancia P en la sangre aliviando el dolor. En el segundo caso, la capsaicina y el capsiato mejoran indirectamente la secreción de catecolaminas que actúan sobre los receptores beta-adrenérgicos aumentando la termogénesis, el consumo de oxígeno, la oxidación de los lípidos, la saciedad y el gasto energético.

ABSTRACT

Plants of the genus *Capsicum* are native to the tropics of South America and were part of the basic diet of the American aborigines, until they spread beyond South America with the discovery of the New World by Christopher Columbus. These plants are characterized by having alkaloid molecules called capsaicinoids and capsinoids. The capsaicinoids produce pungency, that is to say, a painful sensation that originates when consuming them. On the other hand, capsinoids do not produce it. The mechanism of action of these substances in mammals begins with their interaction with TRVP1 receptors, which participate in the transmission of pain and in the control of weight. From here, two main applications of these compounds for health are derived. In the first case, capsaicinoids are used in the form of creams, patches and gels by patients suffering from neuropathic pain. Capsaicin causes the decrease of substance P in the blood, relieving pain. In the second case, capsaicin and capsiate indirectly enhance the secretion of catecholamines acting on beta-adrenergic receptors, increasing thermogenesis, oxygen consumption, lipid oxidation, satiety and energetic expenditure.

2. TERMINOLOGÍA Y ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA REALIZADA

En este trabajo se utilizan una serie de términos que si no son comprendidos correctamente pueden generar confusión. Las fuentes utilizadas fueron los buscadores de literatura científica, NCBI y Google Académico.

Pimiento: todas las especies del género *Capsicum* son consideradas como pimientos (Roskov, Y. et al, 2018).

Pungencia: es la sensación de ardor o picor que se produce al consumir un producto (Iwai, K., Suzuki, T., Fujiwake, H., 1979).

Domesticación: es un proceso que se inicia con la cultivación de plantas encontradas de manera salvaje en la naturaleza y después son seleccionadas por el hombre. En este proceso, sufren una serie de cambios genéticos que las diferencia de su progenitor salvaje. Estas plantas no son encontradas ni pueden sobrevivir en la naturaleza sin la ayuda del hombre (Towell, J. L., Lecón, A. A., 2009).

Capsaicinoides: moléculas alcaloides vegetales que producen una sensación picosa (Vázquez-Flota, F. et al, 2007).

Capsinoides: moléculas alcaloides vegetales que no producen una sensación picosa (Vázquez-Flota, F. et al, 2007).

Sweet CH-19: variedad de pimientos no picantes, también denominados pimientos dulces (Sutoh, K., 2006).

3. LOS PIMIENTOS

3.1. Generalidades

El pimiento (*Capsicum* sp., L.) es una planta domesticada originaria de América del Sur, concretamente del área que comprende Perú y Bolivia, hasta que fue extendida por el resto de Sudamérica y América Central. El pimiento sirvió como uno de los alimentos básicos que integraba la dieta de los aborígenes americanos, poseyendo diferentes usos dependiendo de las variedades que se utilizaban (Maroto, J. V., 1983).

El género *Capsicum* pertenece a la familia Solanaceae y presenta las siguientes características, utilizando como especie tipo *Capsicum annum* (Linnaeus, C., 1753).

Se trata de una planta herbácea anual cuyo sistema radicular está formado por una raíz principal que puede alcanzar los 70 a 120 cm y acompañándola, un abundante número de raíces adventicias. Su tallo, que es erecto, adquiere resistencia y dureza por la acción de la lignina al alcanzar la planta una determinada edad. Puede alcanzar 0,5 a 1,5 m. Sus hojas simples y lampiñas pueden ser ovales o lanceoladas, presentando un margen foliar sin divisiones y un ápice terminado en punta. También, muestran un pecíolo largo que une las láminas foliares con el tallo. Sus flores, cuyas corolas son de color blanco, presentan una inserción axilar y se encuentran solitarias en cada nudo. Además, presentan hermafroditismo por lo que su fecundación es por autogamia o autopolinización. Su fruto es la baya, mostrando al madurar un color rojizo si es una especie cultivada o una gama de colores que varían desde el color rojo, naranja, amarillo y marrón si se trata de una especie salvaje. A su vez, la baya puede presentar diferentes formas como redonda, alargada o de aspecto de cono y también formas diversas dependiendo de las variedades y su cultivación, pudiendo comprender desde los 2 hasta los 300 g (Figura 1.). Las semillas son redondeadas, reniformes, de color amarillo claro y miden entre 3 a 5 mm de longitud (Maroto, J. V., 1983; Díaz, T. E., Fernández-Carbajal, M. C., Fernández, J. A., 2004; Towell, J. L., Lecón, A. A., 2009).

Una de las diferencias más importantes entre las especies domesticadas y las silvestres es la capacidad de separación entre el fruto y el cáliz. Los frutos de las especies silvestres no tienen ningún problema a la hora de desprenderse del cáliz para ser consumidos por las aves, que actúan como agentes diseminadores. Por otro lado, el proceso de domesticación de una especie supone la modificación genética de esta para adaptarse a los requisitos del ser humano, afectando a diferentes características como el tamaño o la forma. Entonces, los

frutos de las especies domesticadas son más grandes y pesados que sus contrapartes silvestres y no se separan fácilmente de su cáliz, dificultando el papel de las aves (Towell, J. L., Lecón, A. A., 2009; Pickersgill, B., 2007).

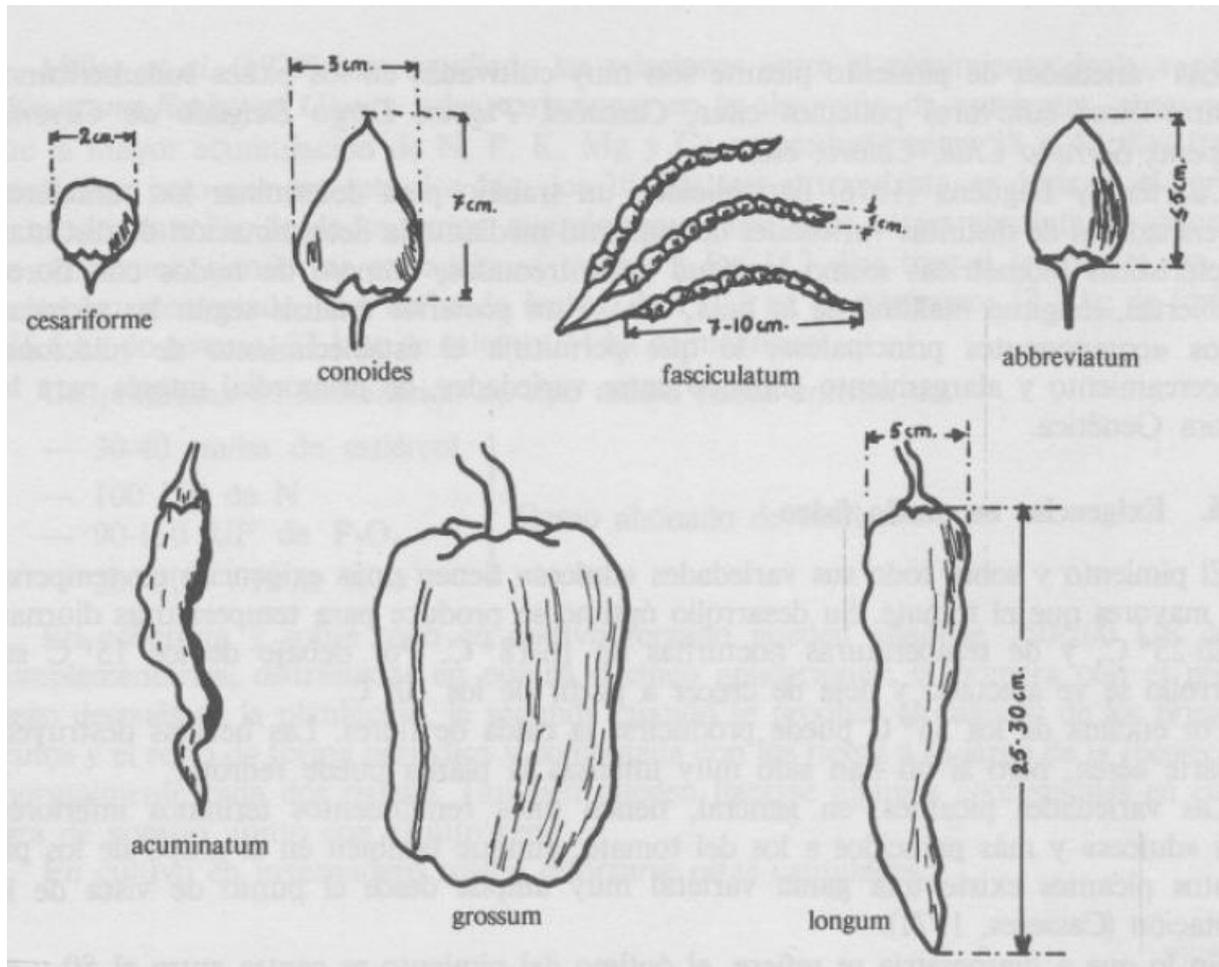


Figura 1. Variedades botánicas de pimiento. En "Pimiento" por J. B. Maroto, *Horticultura herbácea especial*.
Derechos de autor [2018] por Natalia García. Reimpresión autorizada.

3.2. Historia

El género *Capsicum* es originario de las zonas tropicales de América del Sur, concretamente de Bolivia, del sur de Brasil y de la Amazonia. Las diferentes especies del género fueron domesticadas en épocas distintas y de manera independiente por civilizaciones tan antiguas como los aztecas y los mayas, continuando este proceso los pueblos que conforman los actualmente conocidos como "nativos americanos" (Towell, J. L., Lecón, A. A., 2009; Sharma, S. K., Vij, A. S., Sharma, B. K., 2013; McLeod, M. J., Sheldon, M. J., Hardy, W., 1982; Pickersgill, B., 1969).

Las primeras poblaciones humanas en América del Sur estaban conformadas por tribus nómadas que se trasladaban dependiendo de los recursos naturales como por ejemplo la disponibilidad del agua (Silva, L., 2000). Fue hace 35000 años cuando se descubre por primera vez el pimiento, ya que necesita una determinada cantidad de agua para su desarrollo (Towell, J. L., Lecón, A. A., 2009). Estas sociedades estaban formadas por cazadores y recolectores, siendo las mujeres quienes cumplían la segunda función y las que presumiblemente iniciaron el proceso de domesticación por un sencillo motivo, la necesidad de alimento (Montague, A., 1980). El cambio de las condiciones climáticas supuso una alteración en la forma de vida y la urgencia de adaptarse para sobrevivir, para ello fue necesario el desarrollo de un método para la producción de alimentos y ése fue la cultivación, introduciendo el pimiento en la dieta del hombre (Byrne, R., 1988; Silva, L., 2000).

Una vez instaurado el cultivo del pimiento se utilizó como material de intercambio con otros grupos civiles, facilitando su expansión por el resto de América del Sur y su entrada a Centroamérica (Long-Solís, J., 2004). El descubrimiento del Nuevo Mundo por parte de Cristóbal Colón supuso la entrada de este cultivo a tierras españolas en 1493 y que a partir de ese momento se propagara y fuera conocido por el resto del mundo (Maroto, J. V., 1983). La dispersión del pimiento por el mundo fue gracias al desarrollo del comercio favoreciendo los intercambios mercantiles, la inmigración esclava que se utilizaba en las explotaciones y la diseminación por las aves (Towell, J. L., Lecón, A. A., 2009)

La sucesión de advenimientos dio lugar al descubrimiento de nuevas especies y a la hibridación entre ellas, originando la diversificación del género que se conoce actualmente.

3.2. Taxonomía

El género *Capsicum* comprende un total de 35 especies y 5 variedades reconocidas. De estas variedades, dos pertenecen a la especie *C. annum* (*C. annum* var. *Acuminatum* y *C. annum* var. *glabriusculum*) y tres a la especie *C. baccatum* (*C. baccatum* var. *pendulum*, *C. baccatum* var. *praetermissum* y *C. baccatum* var. *umbilicatum*) (Figura 2.).

La mayoría de las especies de este género son silvestres, es decir, no han sido domesticadas por el ser humano, no obstante cinco especies sí lo han sido y éstas son: *C. annum* (pimiento), *C. chinense* (pimiento habanero), *C. baccatum* (pimiento amarillo), *C. frutescens* (tabasco) y *C. pubescens* (manzano) (Towell, J. L., Lecón, A. A., 2009; Vázquez-Flota, F. et al, 2007)

Género	<i>Capsicum</i>
Especie	<p><i>C. annum</i></p> <p><i>C. annum</i> var. <i>acuminatum</i> Fingerh.</p> <p><i>C. annum</i> var. <i>glabriusculum</i> (Dun.) Heiser & Pickersgill</p> <p><i>C. assamicum</i> J.Purkay. & Lok.Singh</p> <p><i>C. baccatum</i> L.</p> <p><i>C. baccatum</i> var. <i>pendulum</i> (Willd.) Eshbaugh</p> <p><i>C. baccatum</i> var. <i>praetermissum</i> (Heiser & Smith) A. T. Hunziker</p> <p><i>C. baccatum</i> var. <i>umbilicatum</i> (Vell.) A. T. Hunziker & G. E. Barboza</p> <p><i>C. buforum</i> A. T. Hunziker</p> <p><i>C. caatingae</i> Barboza & Agra</p> <p><i>C. caballeroi</i> M.Nee</p> <p><i>C. cardenasii</i> C. B. Heiser & P. G. Smith</p> <p><i>C. ceratocalyx</i> M.Nee</p> <p><i>C. chacoense</i> A. T. Hunziker</p> <p><i>C. coccineum</i> (Rusby) A. T. Hunziker</p> <p><i>C. cornutum</i> (Hiern) A. T. Hunziker</p> <p><i>C. dimorphum</i> (Miers) Kuntze</p> <p><i>C. eshbaughii</i> Barboza</p> <p><i>C. eximium</i> A. T. Hunziker</p> <p><i>C. flexuosum</i> Sendtn.</p> <p><i>C. friburgense</i> Bianch. & Barboza</p> <p><i>C. frutescens</i> L.</p> <p><i>C. galapagoensis</i> A. T. Hunziker</p> <p><i>C. geminifolium</i> (Dammer) A. T. Hunziker</p> <p><i>C. hookerianum</i> (Miers) Kuntze</p> <p><i>C. hunzikerianum</i> Barboza & Bianch.</p> <p><i>C. lanceolatum</i> (Greenm. ex J. D. Sm.) Morton & Standl.</p> <p><i>C. longidentatum</i> Agra & Barboza</p> <p><i>C. minutiflorum</i> (Rusby) A. T. Hunziker</p> <p><i>C. mirabile</i> Mart.</p> <p><i>C. parvifolium</i> Sendtn.</p> <p><i>C. pereirae</i> Barboza & Bianch.</p> <p><i>C. pubescens</i> Ruiz & Pav.</p> <p><i>C. recurvatum</i> Witasek</p> <p><i>C. rhomboideum</i> (Dun.) Kuntze</p> <p><i>C. schottianum</i> Sendtn.</p> <p><i>C. scolnikianum</i> A. T. Hunziker</p> <p><i>C. sinense</i> Jacq.</p> <p><i>C. tovarii</i> W.H. Eshbaugh, P.G. Smith & D.L. Nickrent</p> <p><i>C. villosum</i> Sendtn</p>

Figura 2. Clasificación de las especies y variedades del género *Capsicum*.

4. LOS CAPSAICINOIDES Y LOS CAPSINOIDES

4.1. ¿Qué son?

Los **capsaicinoides** son un grupo de moléculas alcaloides que se encuentran en el fruto de las plantas del género *Capsicum* y son las responsables de la sensación pungente y de las propiedades farmacológicas de los frutos (Whiting, S., Derbyshire, E., Tiwari, B. K., 2012; Mestre, L. et al, 2016). Estas sustancias se sintetizan de manera natural y se acumulan en las vesículas procedentes de las células epidérmicas de la placenta, con la función de proteger a las semillas para evitar su consumo por parte de los herbívoros y los hongos, y el parasitismo por parte de los insectos y el moho (Zamski, E. et al, 1987; Stewart Jr, C. et al, 2007; García-Galindo, H. et al, 1995; Sharma, S. K., Vij, A. S., Sharma, M., 2013; Tewksbury, J. J. et al, 2008; Veloso, J. et al, 2014). Sin embargo, las aves no son afectadas por la pungencia ya que poseen un mecanismo regulador que las hace insensibles, por lo que se convierten en agentes diseminadores de las semillas (Tewksbury, J. J. et al, 2006; Jordt, S. E., Julius, D., 2002). Adicionalmente, las semillas resisten el tracto digestivo de las aves (Tremblay, A, Arguin, H., Panahi, S., 2016).

La acumulación de capsaicinoides en el tejido de la placenta se ve afectada por las condiciones ambientales, no obstante, las distintas especies del género no son influenciadas de la misma manera. Los principales factores ambientales son: la disponibilidad de agua, el estado nutricional y de desarrollo de la planta, las condiciones de cultivo y las lesiones y posición del fruto (Vázquez-Flota, F. et al, 2007; Kirschbaum-Titze. P. et al, 2002; Contreras-Padilla, M., Yahia, E. M., 1998; Zewdie, Y., Bosland, P. W., 2000).

Los capsaicinoides comprenden por varios compuestos activos que son: la capsaicina (CAP), la dihidrocapsaicina (DC), la nordihidrocapsaicina (NDC), la homocapsaicina (HC) y la homodihidrocapsaicina (HDC) (Iwai, K., Suzuki, T., Fujiwake, H., 1979) (Figura 3.). Los tres primeros son los que se encuentran en mayor proporción en la mayoría de especies de pimientos (Whiting, S., Derbyshire, E., Tiwari, B. K., 2012). Los capsaicinoides aparecen 20 días después de la floración alcanzando el máximo a los 40 días y después, disminuyen a los 50 días por degradación u oxidación (Iwai, K., Suzuki, T., Fujiwake, H., 1979).

La capsaicina (trans-8-metil-N-vanillil-6-nonenamida) es el capsaicinoide por excelencia y se caracteriza por su color blanquecino, ser cristalina, muy volátil, pungente, inodora e hidrofóbica pero muy soluble en alcohol, éter y cloroformo (Sharma, S. K., Vij, A. S., Sharma, M., 2013; Vidal, M. A. et al, 2004).

Por otro lado se encuentran los **capsinoides**, un grupo análogo a los capsaicinoides pero que se ubican en los pimientos “dulces” del género *Capsicum*, ya que este grupo se caracteriza por no producir la sensación de pungencia. También se denominan pimientos CH-19 (Whiting, S., Derbyshire, E., Tiwari, B. K., 2012). Los capsinoides están representados por tres formas estructuralmente similares a las de la capsaicina, dihidrocapsaicina y nordihidrocapsaicina conocidas como capsiato, dihidrocapsiato y nordihidrocapsiato respectivamente (Snitker, S., 2008).

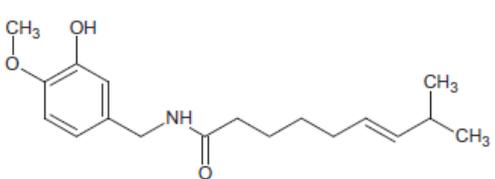
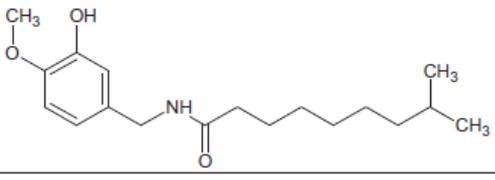
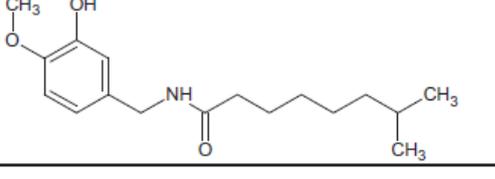
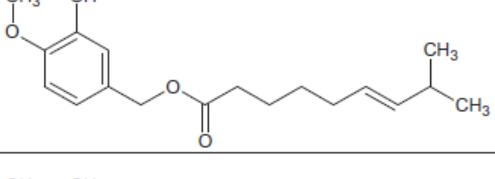
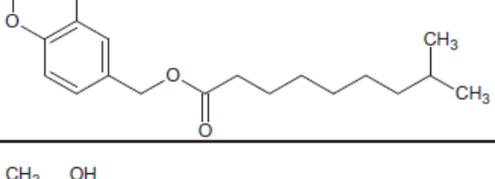
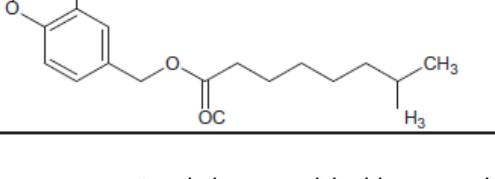
Name	Chemical Structure	Chemical Formula
Capsaicin		$C_{18}H_{27}NO_3$
Dihydrocapsaicin		$C_{18}H_{29}NO_3$
Nordihydrocapsaicin		$C_{17}H_{27}NO_3$
Capsiate		$C_{18}H_{26}NO_4$
Dihydrocapsiate		$C_{18}H_{28}NO_4$
Nordihydrocapsiate		$C_{17}H_{26}NO_4$

Figura 3. Estructura química de los componentes de los capsaicinoides y capsinoides. En “Capsaicinoids and capsinoids. A potential role for weight management? A systematic review of the evidence” por S. Whiting, E. Derbyshire y B.K. Tiwari, 2012, *Appetite*, Vol. 59, p. 2. Derechos de autor [2018] por Natalia García.

4.2. Ruta biosintética

Los capsaicinoides y los capsinoides están formados por dos componentes principales: a) un grupo fenólico, que consiste en una amida de vainillilamina, formado a partir de la fenilalanina mediante la ruta de los fenilpropanoides; y b) un ácido graso formado a partir de los aminoácidos valina o leucina mediante la ruta de síntesis de ácidos grasos (Vázquez-Flota, F. et al, 2007). La diferencia principal entre los dos grupos de compuestos radica en su estructura química. En los capsaicinoides la unión de la vainillilamina a la cadena lateral de ácido graso es mediante un enlace amida mientras que en los capsinoides esta unión es mediante un enlace éster (Sharma, S. K., Vij, A. S., Sharma, M., 2013; Snitker, S., 2008). La gran abundancia de estructuras que conforman estos dos grandes grupos se explica por la estructura química de la cadena lateral de ácido graso, que es variable dependiendo del número de moléculas de carbono de largo y de dobles enlaces colocados en diferentes posiciones (Vázquez-Flota, F. et al, 2007)

La síntesis se lleva a cabo en la placenta donde la ruta de los capsaicinoides y de los capsinoides es muy parecida (Lindsey, K., Yeoman, M. M., 1984) (Figura 4.). En la ruta de los fenilpropanoides se hallan dos componentes aún no esclarecidos por las investigaciones, éstos son el paso del ácido ferúlico a vainillina y la enzima que participa en la aminación de la vainillina a vainillilamina. Esta enzima (pAMT) presenta un patrón de expresión transcripcional específico para el tejido placentario, similar al de otros genes que participan en la síntesis de capsaicinoides (Curry, J. et al, 1999).

Además, la unión entre la vainillilamina y el ácido graso es catalizada por una enzima denominada capsaicinoide sintasa. Además, la capsaicinoide sintasa puede encontrarse en los pimientos no-pungentes pero, aun así, se producen capsinoides en mayor cantidad (Sutoh, K. et al, 2006).

Sin embargo, la ruta de los fenilpropanoides presenta una ramificación entre capsaicinoides y capsinoides a nivel de la vainillina. En los pimientos picantes, la vainillina es convertida a vainillilamina que posteriormente da lugar al capsaicinoide mientras que en los pimientos dulces CH-19 esta conversión no se produce. Esto puede deberse a una mutación en el paso de vainillina a vainillilamina pero aún no está esclarecido (Sutoh, K. et al, 2006).

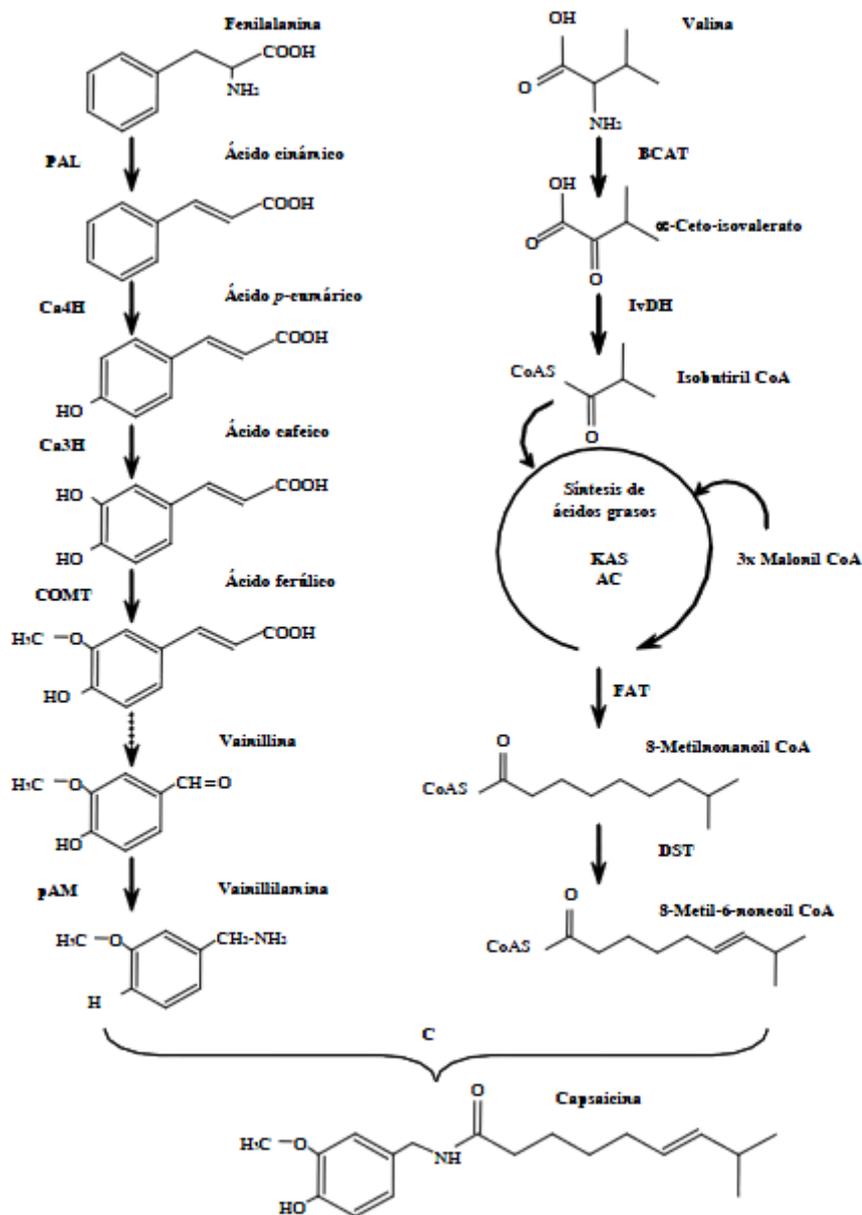


Figura 4. Ruta propuesta para la biosíntesis de los capsaicinoides en el género *Capsicum*. PAL, fenilalanina amonio liasa; Ca4H, ácido cinámico 4 hidroxilasa; Ca3H, cumarato 3 hidroxilasa; COMT, ácido cafeico O-metiltransferasa; pAMT, presunta aminotransferasa de la vainillina; BCAT, aminotransferasa de los aminoácidos ramificados, IvDH, α-cetoisovalerato deshidrogenasa; Kas β-cetoacil sintasa; ACL, proteína acarreadora de grupos acilo; FAT, tioesterasa; DST, desaturasa; CS, capsaicinoide sintasa. La flecha punteada representa a reacciones por caracterizar. En “la biosíntesis de capsaicinoides, el principio picante del chile” por F. Vázquez-Flota, M.D.L. Miranda-Ham, M. Monforte-González, G. Gutierrez-Carbajal, C. Velázquez-García y Y. Nieto-Pelayo, 2007, *Revista Fitotecnia Mexicana*, Vol. 30. Derechos de autor [2018] por Natalia García. Reimpresión autorizada

La característica diferencial más importante entre capsaicinoides y los capsinoides es la pungencia de los primeros, la cual se encuentra codificada en el locus *Pun1* del cromosoma 2 (Stewart Jr, C. et al, 2005). Este locus expresa una aciltransferasa específica de la placenta, que podría ser la capsaicinoide sintasa. Asimismo, el fenotipo pungente se

expresa por dominancia, es decir, el alelo dominante *Pun1* porta el fenotipo picoso y el alelo recesivo *pun1* porta el fenotipo no picoso (Vázquez-Flota, F. et al, 2007).

4.3. Mecanismo de acción

Los capsaicinoides actúan sobre los receptores de potencial transitorio V1 (TRVP1), también conocidos como *transient receptor potential cation channel*, que se encuentran en las neuronas de la lengua. Los capsinoides también actúan sobre este tipo de receptores pero no sobre los ubicados en la lengua, sino sobre los ubicados en el intestino, porque se hidrolizan al atravesar la mucosa oral (Caterina, M. J. et al, 1997; Ohnuki, K. et al, 2001).

Los receptores TRVP1 están localizados en las terminaciones de las fibras nerviosas mediadoras del dolor, las cuales son sensibles a un amplio repertorio de estímulos mecánicos, químicos y térmicos (Kobayashi, A. et al, 1998). La capsaicina y el capsiato son agonistas de estos receptores y afectan principalmente a las fibras amielínicas de tipo C influyendo en la liberación, la síntesis y el transporte de la sustancia P, un neuropéptido encargado de la percepción del dolor. La interacción de estas sustancias con el receptor provoca la liberación de la sustancia P aumentando la sensibilidad al calor y la presión originando una sensación dolorosa de quemazón inicialmente. Sin embargo, la aplicación repetitiva de la capsaicina induce la disminución de este neuropéptido en la sangre alterando así el mecanismo de percepción del dolor, el receptor comienza un estado refractario llamado desensibilización y se vuelve insensible a él (Iversen, L. L., 1984; Vidal, M. A. et al, 2004; Jancso, N., 1968; Iida, T. et al, 2002; Palazzo, E. et al, 2002; Tremblay, A., Arguin, H., Panahi, S., 2016).

Además, estos mismos receptores participan en el control del peso. Cuando la capsaicina se une al receptor TRVP1 induce un aumento en la secreción de catecolaminas de la médula suprarrenal a través de la activación del sistema nervioso simpático (SNS) (Watanabe, T. et al, 1994; Watanabe, T. et al, 1988; Watanabe, T. et al, 1987). Esto es especialmente así para la forma del receptor TRVP1 portadora del polimorfismo Val585Ile. La activación del SNS aumenta la termogénesis en el tejido adiposo marrón y otros tejidos, favoreciendo la disipación de energía en forma de calor, y por lo tanto, compensa el consumo de energía excedente (Hursel, R., Westerterp-Plantega, M. S., 2010; Yoshioka, M. et al, 1995; Yoshioka, M. et al, 1998).

La capsaicina mejora el metabolismo energético mediante una acción adrenérgica. Los capsaicinoides y los capsinoides no actúan directamente sobre los receptores adrenérgicos

pero sí indirectamente, a través de la secreción de catecolaminas de la médula adrenal. (Watanabe, T., Kawada, T., Iwai, K., 1987).

5. APLICACIONES

5.1. Dolor neuropático

El dolor neuropático es la consecuencia al daño neurológico, el cual consiste en la modificación de uno o varios nervios del sistema nervioso afectando, a su vez, al transporte de las señales dolorosas. Este cambio resulta en una percepción molesta que puede ser esporádica o persistente (Vidal, M. A. et al, 2004). La mayoría de los estudios sobre el tratamiento del dolor neuropático se han centrado en la utilización de la capsaicina tópica, es decir, en formato de parches dérmicos con capsaicina sintética (170 g/parche), en cremas al 0,075% y geles al 0,025%, ya que gracias a su estructura química puede absorberse hasta un 94%. La capsaicina al entrar en contacto con la piel produce una desensibilización a los estímulos mecánicos, térmicos y químicos (Vidal, M. A. et al, 2004; Sharma, S. K., Vij, A. S., Sharma, M., 2013; Suresh, D., Srinivasan, K., 2010; Szallasi, A., Blumberg, P. M., 1999).

Se han realizado numerosos estudios para verificar la eficiencia de la capsaicina en su papel de mitigadora del dolor utilizando como fuente de investigación diversos cuadros clínicos. En este apartado se utilizaron como ejemplos algunos de ellos.

El primer cuadro clínico examinado es la neuralgia postherpética, que se produce por la reaparición del virus de la varicela en el ser humano adulto causando una sensación dolorosa al mínimo contacto (Vidal, M. A. et al, 2004). Las investigaciones demostraron que la aplicación tópica de la capsaicina mediante cremas posee un efecto beneficioso en aliviar el dolor de los pacientes al inicio del tratamiento y que además, puede prolongarse al instaurar un tratamiento prolongado. Sin embargo, el efecto secundario de su aplicación es la generación de una sensación de quemazón en la zona donde se aplica (Bernstein, J. E. et al, 1987; Bernstein, J. E. et al, 1989; Watson, C. P. N., Evans, R. J., Watt, V. R., 1988; Watson, C. P. et al, 1993).

El segundo cuadro clínico estudiado es la neuralgia diabética, la cual trata de una compilación de síntomas asociados a las personas que padecen diabetes mellitus (Vidal, M. A. et al, 2004). La aplicación tópica de capsaicina en pacientes con neuralgia diabética mitigó el dolor de manera efectiva y segura, solamente produciendo una serie de efectos

secundarios como quemazón en la zona de aplicación, tos y prurito (Chad, D. A. et al, 1990; Capsaicin Study Group, 1991).

El tercer cuadro clínico que ha sido analizado trata el dolor asociado a los pacientes infectados con VIH, los cuales padecen una serie de síntomas dolorosos pero la neuropatía periférica es la más frecuente y dentro de ella, la afectación más común es la neuropatía simétrica distal. Ésta consiste en una sensación de cosquilleo, frío o calor en los miembros inferiores del cuerpo (Vidal, M. A. et al, 2004). El tratamiento de esta neuropatía con capsaicina no sólo alivió el dolor sino que también mejoró la calidad de vida y el estado de ánimo de los pacientes (Paice, J. A. et al, 2000). Además, el estudio realizado por Simpson, D. M. et al (2014) demostró que, aparte de la utilización de cremas, la aplicación repetitiva de parches de capsaicina al 8% alivia el dolor un 22-27%.

El último cuadro clínico tenido en cuenta es el síndrome doloroso post-mastectomía, el cual suelen padecerlo las mujeres que han sido sometidas a algún tipo de intervención quirúrgica en las mamas, en las cuales se ha dañado el nervio intercostal o intercostobranquial (Vidal, M. A. et al, 2004). Las pacientes tratadas con capsaicina mostraron una mejoría con respecto a la percepción del dolor pudiendo mantenerse dicha mejoría hasta tres meses después de finalizar el tratamiento (Dini, D. et al, 1993; Watson, C. P. N., Evans, R. J., 1992).

Aparte de los cuadros clínicos mencionados, se pueden hallar más artículos referenciando a otros como por ejemplo el estudio realizado por Maihofner, C. & Heskamp, M. L. (2013), el cual expone el efecto beneficioso de los parches de capsaicina al 8% en pacientes que padecen neuralgia herpética, neuralgia posquirúrgica, neuropatía postraumática, polineuropatía, síndrome de la médula mixta y polineuropatía distal simétrica respectivamente.

5.2. Control del peso y la adiposidad corporal

El tejido adiposo blanco funciona como un órgano de almacenamiento de energía a través de la formación de los triacilglicéridos y la liberación al torrente sanguíneo de ácidos grasos y glicerol. El exceso de este tejido y la deficiencia de UCP1 en el tejido adiposo pardo son claves para el desarrollo de enfermedades como la obesidad (Joo, J. I. et al, 2010).

La capsaicina y el capsiato tienen efectos similares, ambos incrementan el consumo de oxígeno y, la tasa metabólica, y disminuyen la acumulación de grasa en el tejido adiposo, los

niveles circulantes de colesterol total y triglicéridos, y la grasa hepática (Snitker, S. et al, 2008). Esto significa que la pungencia no debe estar relacionada con sus efectos fisiológicos (Ohnuki, K. et al, 2001).

El estudio realizado por Whiting, S., Derbyshire, E., & Tiwari, B. K. (2012) explica que el efecto que ejercen los capsaicinoides sobre el gasto energético continua de los 30 hasta los 180 minutos posteriores a la ingesta. Estos efectos son: el aumento de la oxidación de los lípidos y la disminución de la grasa abdominal (Snitker, S. et al, 2008; Lejeune, M. P., Kovacs, E. M., Westerterp-Plantega, M. S., 2003; Josse, A. R. et al, 2010; Lee, T. A. et al, 2010; Kawada, T., Hagihara, K. I., Iwai, K., 1986; Yoshioka, M. et al, 1995; Yoshioka, M. et al, 1998; Zhang, L. L. et al, 2007). Del mismo modo, el capsaiato también suprime la acumulación de la grasa en el cuerpo (Ohnuki, K. et al, 2001).

La capsaicina estimula la disminución del tejido adiposo. Este proceso se origina por la unión de la capsaicina al receptor TRVP1, el cual aumenta la secreción de catecolaminas; estas se unen a los receptores β -adrenérgicos de los adipocitos del tejido adiposo pardo, activando la adenilil ciclasa que cataliza la síntesis de AMP cíclico (AMPc) a partir de ATP; el AMPc activa la proteína kinasa A (PKA), la cual estimula la lipasa de triacilglicéridos; esta proporciona ácidos grasos libres que fomentan la expresión de la termogenina (UCP1), una proteína que se encuentra en las membranas de las mitocondrias, la cual es responsable de la termogénesis (Yoneshiro, T., Saito, M., 2013; Baboota, R. K., 2014). El estudio realizado por Kawada, T. et al 1986 corrobora el efecto de la UCP1 en la termogénesis mediante la administración de bloqueadores adrenérgicos como el propranolol.

La aplicación tópica de la capsaicina aumenta la expresión de la adiponectina y otras adipocinas reduciendo la acumulación de grasa en el tejido adiposo tejido de ratones obesos según el estudio de Lee, G. R. et al (2013). También, el estudio llevado por Trembay, A., Arguin, H., & Panahi, S. (2016) demuestra que la capsaicina inhibe las proteínas encargadas de la diferenciación de los pre-adipocitos a adipocitos y de las células madre mesenquimales y elimina mediante apoptosis adipocitos con la activación de la caspasa-3.

Además, según Ludy, M. J. & Mattes, R. D. (2011) la capsaicina influye sobre la sensación de apetito haciéndolo disminuir.

7. CONCLUSIONES

En conclusión, los capsaicinoides y los capsinoides favorecen la atenuación del dolor mediante la disminución de la sustancia P y el control del peso a partir del incremento de la oxidación de los lípidos, el aumento del gasto energético, la disminución del apetito y el desarrollo de la termogénesis regulada por la proteína UCP1. Aunque estas moléculas tienen todas estas propiedades beneficiosas para el mejoramiento de los tratamientos de los pacientes que sufren neuropatías y enfermedades como la obesidad, parte de la población se encuentra retraída al uso de estas sustancias. Parte de este pensamiento se debe a los efectos secundarios que producen al consumirlos como es la quemazón, la desensibilización y también las incógnitas presentes en su ruta de síntesis como son las enzimas pAMT y la encargada de la transformación del ácido ferúlico a vainillina, las cuales se desconoce su naturaleza, regulación y afinidad. Además, los primeros estudios que se realizaron sobre el efecto de la capsaicina se produjeron sin tener ningún control sobre los sujetos de experimentación, dándoles libre albedrío sobre si deseaban continuar los ensayos o no, poniendo en duda su eficacia. Debido a ello, se han realizado numerosas investigaciones para constatar la eficiencia de estos dos grupos y la seguridad de su uso en la especie humana. Finalmente, el tema de los capsaicinoides y los capsinoides es muy amplio y hoy en día poco se conoce de todas las posibilidades que pueden ofrecer. Por ello, es necesaria más investigación sobre el tema.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Baboota, R. K., Murtaza, N., Jagtap, S., Singh, D. P., Karmase, A., Kaur, J., ... & Bishnoi, M. (2014). Capsaicin-induced transcriptional changes in hypothalamus and alterations in gut microbial count in high fat diet fed mice. *The Journal of nutritional biochemistry*, 25(9), 893-902

Bernstein, J. E., Bickers, D. R., Dahl, M. V., Roshal, J. Y. (1987). Treatment of chronic postherpetic neuralgia with topical capsaicin: a preliminary study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 17(1), 93-96.

Bernstein, J. E., Korman, N. J., Bickers, D. R., Dahl, M. V., Millikan, L. E. (1989). Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 21(2), 265-270.

Bode, A. M., Dong, Z. (2011). The two faces of capsaicin. *Cancer research*, 71(8), 2809-2814.

Byrne, R. (1988). *El cambio climático y los orígenes de la agricultura*. En Coloquio V. Gordón Childe: Estudios sobre la revolución neolítica y la revolución urbana (pp.27-40). México.

Capsaicin Study Group. (1991). Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch Intern Med*, 151(11), 2225-9.

Caterina, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J. D., & Julius, D. (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 389(6653), 816.

Chad, D. A., Aronin, N., Lundstrom, R., McKeon, P., Ross, D., Molitch, M., et al. (1990). Does capsaicin relieve the pain of diabetic neuropathy?. *Pain*, 42(3), 387-388.

Contreras-Padilla, M., & Yahia, E. M. (1998). Changes in capsaicinoids during development, maturation, and senescence of chile peppers and relation with peroxidase activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(6), 2075-2079.

Curry, J., Aluru, M., Mendoza, M., Nevarez, J., Melendrez, M., & O'Connell, M. A. (1999). Transcripts for possible capsaicinoid biosynthetic genes are differentially accumulated in pungent and non-pungent *Capsicum* spp. *Plant Science*, 148(1), 47-57.

Díaz, T. E., Fernández-Carbajal, M. C., & Fernández, J. A. (2004). *Caracteres generales de la división Magnoliophyta (angiospermas)*. En Curso de Botánica (pp.343-367). España: Trea, S. L.

Dini, D., Bertelli, G., Gozza, A., & Forno, G. G. (1993). Treatment of the post-mastectomy pain syndrome with topical capsaicin. *Pain*, 54(2), 223-226.

García-Galindo, H., Ortega-Martínez, J., García-Rosales, M., Martínez, C., & Beristáin, C. (1995). La capsicina, el principio pungente del chile; su naturaleza, absorción, metabolismo y efectos farmacológicos. *Ciencia*, 46, 84-102.

Hoch-Ligeti, C. (1951). Production of liver tumours by dietary means; effect of feeding chilies [*Capsicum frutescens* and *annuum* (Linn.)] to rats. *Acta-Unio Internationalis Contra Cancrum*, 7(3), 606-611.

Hursel, R., & Westerterp-Plantenga, M. S. (2010). Thermogenic ingredients and body weight regulation. *International journal of obesity*, 34(4), 659.

Iida, T., Moriyama, T., Kobata, K., Morita, A., Murayama, N., Hashizume, S., ... & Tominaga, M. (2003). TRPV1 activation and induction of nociceptive response by a non-pungent capsaicin-like compound, capsiate. *Neuropharmacology*, 44(7), 958-967.

Iversen, L. L. (1984). The Ferrier lecture, 1983-Amino acids and peptides: fast and slow chemical signals in the nervous system?. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 221(1224), 245-260.

Iwai, K., Suzuki, T., Fujiwake, H. (1979). Formation and accumulation of pungent principle of hot pepper fruits, capsaicin and its analogues, in *Capsicum annuum* var. *annuum* cv. *karayatsubusa* at different growth stages after flowering. *Agricultural and biological Chemistry*, 43(12), 2493-2498.

Jancso, N. (1968). Desensitization with capsaicin and related acylamides as a tool for studying the function of pain receptors. *Pharmacology of pain*, 9, 33-55.

Joo, J. I., Kim, D. H., Choi, J. W., & Yun, J. W. (2010). Proteomic analysis for antiobesity potential of capsaicin on white adipose tissue in rats fed with a high fat diet. *Journal of proteome research*, 9(6), 2977-2987.

Jordt, S. E., & Julius, D. (2002). Molecular basis for species-specific sensitivity to "hot" chili peppers. *Cell*, 108(3), 421-430.

Josse, A.R., Sherriffs, S.S., Holwerda, A.M., Andrews, R., Staples, A.W., Phillips, S.M., 2010. Effects of capsinoid ingestion on energy expenditure and lipid oxidation at rest and during exercise. *Nutr. Metab.* 7,65.

Kawada, T., Hagihara, K. I., & Iwai, K. (1986). Effects of capsaicin on lipid metabolism in rats fed a high fat diet. *The Journal of Nutrition*, 116(7), 1272-1278.

Kawada, T., Watanabe, T., Takaishi, T., Tanaka, T., & Iwai, K. (1986). Capsaicin-induced β -adrenergic action on energy metabolism in rats: influence of capsaicin on oxygen consumption, the respiratory quotient, and substrate utilization. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 183(2), 250-256

Kirschbaum-Titze, P., Hiepler, C., Mueller-Seitz, E., & Petz, M. (2002). Pungency in paprika (*Capsicum annuum*). 1. Decrease of capsaicinoid content following cellular disruption. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(5), 1260-1263.

Kobayashi, A., Osaka, T., Namba, Y., Inoue, S., Lee, T. H., & Kimura, S. (1998). Capsaicin activates heat loss and heat production simultaneously and independently in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 275(1), R92-R98.

Lee, G. R., Shin, M. K., Yoon, D. J., Kim, A. R., Yu, R., Park, N. H., & Han, I. S. (2013). Topical application of capsaicin reduces visceral adipose fat by affecting adipokine levels in high-fat diet-induced obese mice. *Obesity*, 21(1), 115-122.

Lee, T.A., Li, Z., Zerlin, A., Heber, D., 2010. Effects of dihydrocapsiate on adaptive and diet-induced thermogenesis with a high protein very low calorie diet: a randomized control trial. *Nutr. Metab.* 7, 78

Lejeune, M.P., Kovacs, E.M., Westerterp-Plantenga, M.S., 2003. Effect of capsaicin on Substrate oxidation and weight maintenance after modest body-weight loss in human subjects. *Br. J. Nutr.* 90, 651–659.

Lin, C. H., Lu, W. C., Wang, C. W., Chan, Y. C., & Chen, M. K. (2013). Capsaicin induces cell cycle arrest and apoptosis in human KB cancer cells. *BMC complementary and alternative medicine*, 13(1), 46.

Lindsey, K., & Yeoman, M. M. (1984). The viability and biosynthetic activity of cells of *Capsicum frutescens* Mill. cv. *annuum* immobilized in reticulate polyurethane. *Journal of experimental botany*, 35(11), 1684-1696.

Linnaeus, C. (1753). *Species plantarum* (Vol. 1). Impensis GC Nauk.

Liu, N. C., Hsieh, P. F., Hsieh, M. K., Zeng, Z. M., Cheng, H. L., Liao, J. W., & Chueh, P. J. (2012). Capsaicin-mediated tNOX (ENOX2) up-regulation enhances cell proliferation and migration in vitro and in vivo. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(10), 2758-2765.

Long-Solís, J. (2004). Los orígenes del chile habanero. *Cuadernos De Nutrición*, 27(2), 77-81.

López-Carrillo, L., Camargo, M. C., Schneider, B. G., Sicinski, L. A., Hernández-Ramírez, R. U., Correa, P., & Cebrian, M. E. (2012). Capsaicin consumption, Helicobacter pylori CagA status and IL1B-31C> T genotypes: a host and environment interaction in gastric cancer. *Food and chemical toxicology*, 50(6), 2118-2122.

Ludy, M.J., Mattes, R.D., 2011. The effects of hedonically acceptable red pepper doses on thermogenesis and appetite. *Physiol. Behav.* 102,251–258.

Maihofner, C., & Heskamp, M. L. (2013). Prospective, non-interventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8% cutaneous patch in 1044 patients with peripheral neuropathic pain: first results of the QUEPP study. *Current medical research and opinion*, 29(6), 673-683.

Maroto Borrego, J. V. (1983). *Horticultura herbácea especial*.

McLeod, M. J., Sheldon, M. J., Hardy, W. (1982). Early Evolution of Chili Peppers (*Capsicum*). *Economic Botany*, 36(4), 361-368.

Mestre Moreno, L., Fayos Avellán, O., Mallor Giménez, C., & Garcés Claver, A. (2016). Variabilidad alélica del gen pAMT en especies del género Capsicum.

Montague, A. (1980). *Man. His First Two Million Years: A Brief Introduction to Anthropology*. New York, p.134.

Ohnuki, K., Haramizu, S., Oki, K., Watanabe, T., Yazawa, S., & Fushiki, T. (2001). Administration of capsiate, a non-pungent capsaicin analog, promotes energy metabolism and suppresses body fat accumulation in mice. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 65(12), 2735-2740.

Paice, J. A., Ferrans, C. E., Lashley, F. R., Shott, S., Vizgirda, V., & Pitrak, D. (2000). Topical capsaicin in the management of HIV-associated peripheral neuropathy. *Journal of pain and symptom management*, 19(1), 45-52.

Palazzo, E., de Novellis, V., Marabese, I., Cuomo, D., Rossi, F., Berrino, L., Rossi, F., Maione, S. (2002). Interaction between vanilloid and glutamate receptors in the central modulation of nociception. *European journal of pharmacology*, 439(1-3), 69-75.

Pickersgill, B. (1969). The archeological record of chilli peppers (*Capsicum* spp.) and the sequence of plant domestication in Peru. *American Antiquity*, 34, 54-61.

Pickersgill, B. (2007). Domestication of plants in the Americas: insights from Mendelian and molecular genetics. *Annals of Botany*, 100(5), 925-940.

Roskov Y., Abucay L., Orrell T., Nicolson D., Bailly N., Kirk P.M., Bourgoin T., DeWalt R.E., Decock W., De Wever A., Nieukerken E. van, Zarucchi J., Penev L., eds. (2018). Species 2000 & ITIS Catalogue of Life, 2018 Annual Checklist. DVD. Species 2000: Naturalis, Leiden, the Netherlands. ISSN 2405-917X.

Sharma, S. K., Vij, A. S., & Sharma, M. (2013). Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *European journal of pharmacology*, 720(1-3), 55-62.

Silva, L. (2000). De las primeras sociedades al Preclásico: Los primeros pobladores del actual territorio mexicano. En *Historia antigua de México* (pp. 230). Mexico.

Simpson, D. M., Brown, S., Tobias, J. K., Vanhove, G. F., & NGX-4010 C107 Study Group. (2014). NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy: results of a 52-week open-label study. *The Clinical journal of pain*, 30(2), 134-142.

Snitker, S., Fujishima, Y., Shen, H., Ott, S., Pi-Sunyer, X., Furuhashi, Y., ... & Takahashi, M. (2008). Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications—. *The American journal of clinical nutrition*, 89(1), 45-50.

Stewart Jr, C., Mazourek, M., Stellari, G. M., O'connell, M., & Jahn, M. (2007). Genetic control of pungency in *C. chinense* via the Pun1 locus. *Journal of Experimental Botany*, 58(5), 979-991.

Stewart, C., Kang, B. C., Liu, K., Mazourek, M., Moore, S. L., Yoo, E. Y., ... & Jahn, M. M. (2005). The Pun1 gene for pungency in pepper encodes a putative acyltransferase. *The Plant Journal*, 42(5), 675-688.

Suresh, D., & Srinivasan, K. (2010). Tissue distribution & elimination of capsaicin, piperine & curcumin following oral intake in rats.

Sutoh, K., Kobata, K., Yazawa, S., & Watanabe, T. (2006). Capsinoid is biosynthesized from phenylalanine and valine in a non-pungent pepper, *Capsicum annum* L. cv. CH-19 sweet. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 70(6), 1513-1516.

Szallasi, A., Blumberg, P. M. (1999). Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacological reviews*, 51(2), 159-212.

Tewksbury, J. J., Manchego, C., Haak, D. C., & Levey, D. J. (2006). Where did the chili get its spice? Biogeography of capsaicinoid production in ancestral wild chili species. *Journal of chemical ecology*, 32(3), 547-564.

Tewksbury, J. J., Reagan, K. M., Machnicki, N. J., Carlo, T. A., Haak, D. C., Peñaloza, A. L. C., & Levey, D. J. (2008). Evolutionary ecology of pungency in wild chilies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(33), 11808-11811

Towell, J. L., & Lecón, A. A.(2009). *Los senderos prehispánicos del capsicum*.

Tremblay, A., Arguin, H., & Panahi, S. (2016). Capsaicinoids: a spicy solution to the management of obesity?. *International Journal of Obesity*, 40(8), 1198.

Vázquez-Flota, F., Miranda-Ham, M. D. L., Monforte-González, M., Gutiérrez-Carbajal, G., Velázquez-García, C., & Nieto-Pelayo, Y. (2007). La biosíntesis de capsaicinoides, el principio picante del chile. *Revista Fitotecnia Mexicana*, 30(4), 353 - 360.

- Veloso, J., Prego, C., Varela, M. M., Carballeira, R., Bernal, A., Merino, F., & Díaz, J. (2014). Properties of capsaicinoids for the control of fungi and oomycetes pathogenic to pepper. *Plant Biology*, 16(1), 177-185.
- Vidal, M. A., Calderón, E., Román, D., Pérez-Bustamante, F., & Torres, L. M. (2004). Capsaicina tópica en el tratamiento del dolor neuropático. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 11(5), 306-318.
- Watanabe, T., Kawada, T., Iwai, K. (1987). Enhancement by capsaicin of energy metabolism in rats through secretion of catecholamine from adrenal medulla. *Agricultural and biological chemistry*, 51(1), 75-79.
- Watanabe, T., Kawada, T., Kato, T., Harada, T., Iwai, K. (1994). Effects of capsaicin analogs on adrenal catecholamine secretion in rats. *Life sciences*, 54(5), 369-374.
- Watanabe, T., Kawada, T., Kurosawa, M., Sato, A., Iwai, K. (1988). Adrenal sympathetic efferent nerve and catecholamine secretion excitation caused by capsaicin in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 255(1), E23-E27.
- Watson, C. P. N., Evans, R. J. (1992). The postmastectomy pain syndrome and topical capsaicin: a randomized trial. *Pain*, 51(3), 375-379.
- Watson, C. P. N., Evans, R. J., Watt, V. R. (1988). Post-herpetic neuralgia and topical capsaicin. *Pain*, 33(3), 333-340.
- Watson, C. P., Tyler, K. L., Bickers, D. R., Millikan, L. E., Smith, S., Coleman, E. (1993). A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clinical therapeutics*, 15(3), 510-526.
- Whiting, S., Derbyshire, E., Tiwari, B. K. (2012). Capsaicinoids and capsinoids. A potential role for weight management? A systematic review of the evidence. *Appetite*, 59(2), 341-348
- Yang, J., Li, T. Z., Xu, G. H., Luo, B. B., Chen, Y. X., & Zhang, T. (2013). Low-concentration capsaicin promotes colorectal cancer metastasis by triggering ROS production and modulating Akt/mTOR and STAT-3 pathways. *Neoplasma*, 60(4), 364-372.

Yoneshiro, T., Saito, M. (2013). Transient receptor potential activated brown fat thermogenesis as a target of food ingredients for obesity management. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 16(6), 625-631.

Yoshioka, M., Lim, K., Kikuzato, S., Kiyonaga, A., Tanaka, H., Shindo, M., & Suzuki, M. (1995). Effects of red-pepper diet on the energy metabolism in men. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 41(6), 647-656.

Yoshioka, M., St-Pierre, S., Suzuki, M., & Tremblay, A. (1998). Effects of red pepper added to high-fat and high-carbohydrate meals on energy metabolism and substrate utilization in Japanese women. *British Journal of Nutrition*, 80(6), 503-510.

Zamski, E., Shoham, O., Palevitch, D., & Levy, A. (1987). Ultrastructure of capsaicinoid-secreting cells in pungent and nonpungent red pepper (*Capsicum annuum* L.) cultivars. *Botanical Gazette*, 148(1), 1-6.

Zewdie, Y., Bosland, P. W. (2000). Pungency of chile (*Capsicum annuum* L.) fruit is affected by node position. *HortScience*, 35(6), 1174-1174.

Zhang, L. L., Liu, D. Y., Ma, L. Q., Luo, Z. D., Cao, T. B., Zhong, J., ... & Schrader, M. (2007). Activation of transient receptor potential vanilloid type-1 channel prevents adipogenesis and obesity. *Circulation research*, 100(7), 1063-1070.

Zsombok, A., Derbenev, A. V. (2016). TRP channels as therapeutic targets in diabetes and obesity. *Pharmaceuticals*, 9(3), 50.