



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

IZTACALA

LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN
PRODUCTOS NATURALES

**“Productos naturales y cáncer de colon asociado
a colitis”**

TESINA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGA

PRESENTA:

Andrade Cordeiro Cinthya

DIRECTOR DE TESINA:

DR. MARCO AURELIO RODRÍGUEZ MONROY

Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México, marzo de 2022.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme formar parte de su comunidad, siendo mi segundo hogar, también por darme la oportunidad de conocer personas increíbles, crecer como persona y formarme como profesional.

A mi asesor de tesina Marco Aurelio Rodríguez Monroy por la oportunidad de unirme al equipo de trabajo del Laboratorio de Investigación Biomédica de Productos Naturales, así como apoyar y corregir el proyecto de investigación durante la pandemia. Agradezco su apoyo y las herramientas que me brindó para seguir adelante.

A los miembros del comité asesor, Dra. María Margarita Canales Martínez, Dra. Ana Bertha Hernández Hernández, Dra. Judith Salas Oropeza y Mtro. Luis Barbo Hernández Portilla, por el interés mostrado, así como el tiempo invertido y la participación en este trabajo.

Dedicatorias

A mis padres Marcos Andrade Sánchez y Sonia Cordeiro Ramírez, que siempre me han apoyado a lo largo de mi vida y que además me han brindado su amor incondicional, así como los medios para poder crecer como persona y como profesional. Gracias por todo, los amo con todo mi corazón.

A mis hermanas Paola y Fernanda que han sido para mí un ejemplo a seguir de superación ante cualquier adversidad que se nos presente en la vida, gracias por su apoyo, amor y confidencialidad que me han brindado.

A mi Morgan por haberme acompañado desde el inicio que decidí estudiar en la UNAM hasta concluir la carrera de Biología, gracias por enseñarme amar la vida y la naturaleza. Siempre serás mi ser vivo preferido y mi mejor amigo perruno.

A mi novio Christian por haberme apoyado durante mi estancia en la máxima casa de estudios, gracias por la paciencia y el amor que me has brindado, así como la confianza que me haces sentir en mí misma.

Esta tesina es también de ustedes.

Índice

Índice de figuras	5
Introducción.....	6
Justificación.....	7
1. Cáncer colorrectal.....	7
1.1. Colitis ulcerosa y su relación con el Cáncer colon.....	9
1.2. Diferencias entre CAC y CRC.....	13
1.3. Rol de la inflamación como promotor del CAC	13
1.4. Tratamiento y problemática del CAC	14
2. Medicina tradicional	16
2.1. Productos naturales	17
2.2. Características y propiedades biomédicas de los grupos principales de MS	19
2.2.1. Terpenos.....	19
2.2.2. Alcaloides.....	20
2.2.3. Compuestos fenólicos	21
3. Productos naturales en el tratamiento del cáncer	21
3.1. Panorama actual del uso de productos naturales en el tratamiento del CAC	23
4. Discusión.....	33
5. Conclusión.....	36
Referencias	37

Índice de figuras

Figura 1. Formación del cáncer de colon.....	8
Figura 2. Tipos de colitis ulcerativa.	10
Figura 3. Capas del intestino grueso.	11
Figura 4. Venta de plantas medicinales en el tianguis de Ajalpa, Puebla..	17
Figura 5. Estructura química de algunos terpenos (monoterpenos).	19
Figura 6. Estructura química de algunos alcaloides..	20
Figura 7. Estructura química de algunos compuestos fenólicos.	21
Figura 8. <i>Campotheca acuminata</i>	22
Figura 9. <i>Ilex rotunda</i> Thunb.....	23
Figura 10. <i>Panax quinquefolius</i> L.....	24
Figura 11. <i>Euterpe oleracea</i> Mart.	24
Figura 12. <i>Boswellia serrata</i> Roxb. ex Colebr.	25
Figura 13. <i>Artemisia princeps</i> Pamp.	26
Figura 14. <i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton.	27
Figura 15. <i>Juglans regia</i> L.....	27
Figura 16. <i>Lens culinaris</i> Medik.....	28
Figura 17. <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.....	29
Figura 18. <i>Dendrophthoe pentandra</i> (L.) Miq.....	29
Figura 19. <i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.....	30

Índice de tablas

Tabla 1. medicamentos más utilizados para el tratamiento del CAC con quimioterapia.	15
Tabla 2. Estudios de los últimos seis años de plantas medicinales con actividades biológicas contra el CAC.....	31
Tabla 3. Estudios de otros compuestos con actividades biológicas contra CAC	34

Introducción

El término «cáncer» se aplica genéricamente a más de un centenar de enfermedades diferentes entre las que figuran tumores malignos en distintas localizaciones como la leucemia, el sarcoma óseo, la enfermedad de Hodgkin y los linfomas no hodgkinianos. Un rasgo común a todas las formas de cáncer es la inoperancia de los mecanismos que regulan normalmente el crecimiento, la proliferación y la muerte celular ¹.

El cáncer colorrectal (CRC) es una entidad patológica que afecta significativamente a la humanidad, inicia por un pólipo adenomatoso, es decir, un foco discreto de neoplasia en el colon o en el recto ². Las personas con esta enfermedad pueden presentar síntomas como hemorragia rectal, sangre oculta en las heces, cambio en el aspecto de las heces (forma o color), dolor abdominal y pérdida de peso ³.

Otros autores han encontrado que la inflamación crónica en pacientes con colitis ulcerosa (UC) se ha ido relacionando con la iniciación tumoral, en la que las células normales adquieren alteraciones genómicas que inician la tumorigénesis ⁴; esta conexión intrínseca incrementa considerablemente el riesgo a que se desarrolle cáncer al predisponer al tejido mediante la inducción de mutaciones genéticas, inhibición de la apoptosis y la estimulación de la angiogénesis o de la proliferación celular ⁵.

Con los avances en la ciencia, se han desarrollado muchos fármacos con potencial para combatir la proliferación de células cancerosas ¹. Los tratamientos actuales del cáncer de colon asociado a colitis (CAC) son el quirúrgico, la quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, muchos de los medicamentos nuevos obtenidos por síntesis química y/o derivados de plantas no tienen el efecto esperado en la clínica, esto debido a la complejidad de la enfermedad ¹. En el caso de la quimioterapia, el daño a las células sanas causa efectos secundarios que pueden ser muy graves, incluso algunas veces más severos que la misma enfermedad ¹.

De ahí la importancia de buscar nuevas alternativas para el tratamiento del CAC como lo son las plantas medicinales. Razón por la cual se llevó a cabo la siguiente revisión bibliográfica, donde se examinan algunos estudios sobre productos naturales extraídos de diferentes plantas que fueron estudiados en modelos murinos.

Justificación

El CAC, además del CRC es una de las causas más comunes de muerte por cáncer y la inflamación es uno de los factores que favorecen el establecimiento y progresión de la enfermedad. La UC, es una patología de inflamación crónica que incrementa el riesgo al desarrollo de CAC y aunque la biotecnología ha revolucionado el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos, los tratamientos estándar para la UC son generalmente medicamentos inmunosupresores y antiinflamatorios que pueden presentar efectos secundarios indeseables.

Sin embargo, ha resurgido el interés por la medicina herbolaria que, gracias al amplio espectro de efectos terapéuticos y accesibilidad, los productos naturales y sus compuestos han sido utilizados como alternativas para el tratamiento de diversas enfermedades incluyendo el cáncer, esto a partir de especies vegetales como se observa en los estudios reportados recientemente para distintas plantas medicinales, han presentado actividad antioxidante, antiinflamatoria, anticancerígena, entre otras.

Considerando que en diversos estudios los extractos o compuestos de diferentes plantas medicinales disminuye la severidad del cáncer, se decidió en el presente trabajo realizar una revisión de los últimos seis años sobre el estudio de extractos de diferentes plantas medicinales para el tratamiento del CAC.

1. Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CRC) es una entidad patológica que afecta significativamente a la humanidad, a nivel mundial es una de las entidades neoplásicas más importantes y afecta tanto a países desarrollados como subdesarrollados ⁶. Las personas con esta enfermedad pueden presentar síntomas como hemorragia rectal, sangre oculta en las heces, cambio en el aspecto de las heces (forma o color), dolor abdominal y pérdida de peso ³. Sin embargo, la gran mayoría de los CRC son esporádicos y se desarrollan a partir de una lesión precursora displásica en un plazo de 6-8 años en individuos de edad avanzada entre los 70 y 71 años y un plazo de 5 años en individuos menores de 50 años.^{3,6,7}.

Esta enfermedad inicia por un pólipo adenomatoso, es decir, un foco discreto de neoplasia en el colon o en el recto ². La gran mayoría de neoplasias malignas son adenocarcinomas (ADC) que se originan en las glándulas colónicas que producen moco, el cual sirve para lubricar el interior del

colon y el recto ⁸. Estos ADC usualmente se originan de pólipos que resultan de proliferación y displasia. Su principal característica es la formación de glándulas, así como núcleos hipercromáticos, engrandecidos con forma de cigarro y agrupados formando empalizadas ^{6,9}. Una vez desarrollado el tumor, se inicia su extensión desde la mucosa para alcanzar sucesivamente las diferentes capas (submucosa, muscular y subserosa), hasta el peritoneo y los órganos vecinos ¹⁰ (Figura 1).

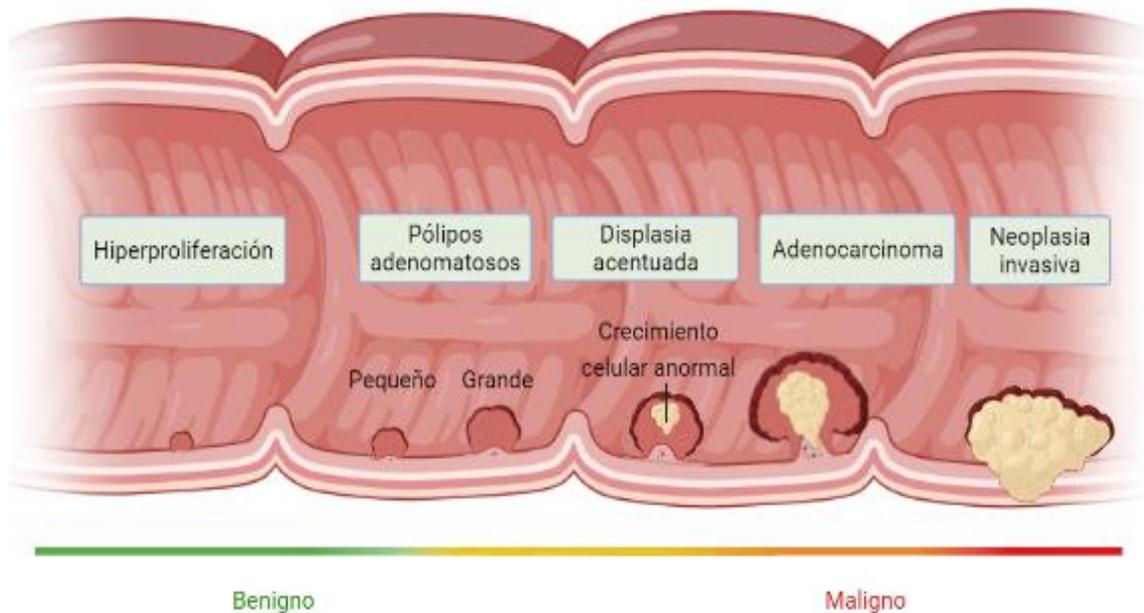


Figura 1. Formación del cáncer de colon. Elaborado por Cinthya Andrade Cordeiro.

El CRC es, en términos de incidencia, el tipo de cáncer que se posiciona en el tercer lugar a nivel mundial, siendo el cáncer de pulmón y el cáncer de mama los dos primeros respectivamente y en términos de mortalidad en el segundo lugar ^{11,12}. Durante el año 2018, se registraron cerca de 1.8 millones de casos nuevos y 881,000 defunciones por CRC; números que van en aumento cada año ¹¹.

Sin embargo, Siegel y colaboradores (2020) estimaron que para el año 2020 se presentaron 147,950 casos nuevos en individuos mayores de 50 años y 17,930 nuevos casos en individuos menores de 50 años. Además, estimaron que hubo 53,200 muertes en el mismo año ¹³. De esta manera la

enfermedad ha sido considerada como un marcador socioeconómico cuyas tasas de incidencia tienden a aumentar de manera uniforme ¹¹.

No obstante, más de la mitad de todos los casos y muertes se pueden atribuir a diferentes factores de riesgo, como:

- Obesidad (especialmente abdominal)
- El alto consumo de carnes rojas o procesadas
- Inactividad física
- Tabaquismo
- Alcoholismo
- Baja ingesta de calcio
- Muy baja ingesta de frutas y verduras
- Diabetes tipo II
- Síndromes hereditarios como el síndrome de Lynch y;
- Antecedentes personales o familiares de adenomas o de CRC, entre otros ^{3, 13, 14, 15}.

Cabe mencionar y destacar que uno de los factores que producen un mayor riesgo a desarrollar CRC, incluso más que la predisposición genética y los factores hereditarios, son las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) ^{2, 15}.

1.1. Colitis ulcerosa y su relación con el Cáncer colon

La Colitis Ulcerosa (UC), es una de las principales formas de las EII que predispone al tejido intestinal al desarrollo de cáncer. La UC se caracteriza por una inflamación crónica en la porción terminal del intestino grueso que afecta la capa mucosa del colon, y se extiende de forma continua por el colon hasta el recto y en algunas ocasiones hasta el ciego ^{16, 17, 18}.

Se presenta por una variedad de manifestaciones clínicas, que incluyen calambres abdominales, dolor en la parte inferior izquierda del abdomen, diarrea sanguinolenta, sangrado por el recto, pérdida de peso, fiebre y fatiga ^{16, 19}.

Sin embargo, dependiendo de la localización de la UC, se pueden distinguir tres grados de extensión de la enfermedad: proctitis aislada (limitada al recto), proctosigmoiditis (recto y colon

sigmoide), colitis izquierda (no sobrepasa el ángulo izquierdo del colon) y pancolitis (proximal al ángulo izquierdo del colon) (Figura 2).

En caso de proctitis aislada, los síntomas suelen ser dolor rectal acompañado de emisiones viscosanguinolenta que constituyen un síndrome rectal aislado ^{18, 20}.

Tipos de colitis ulcerativa

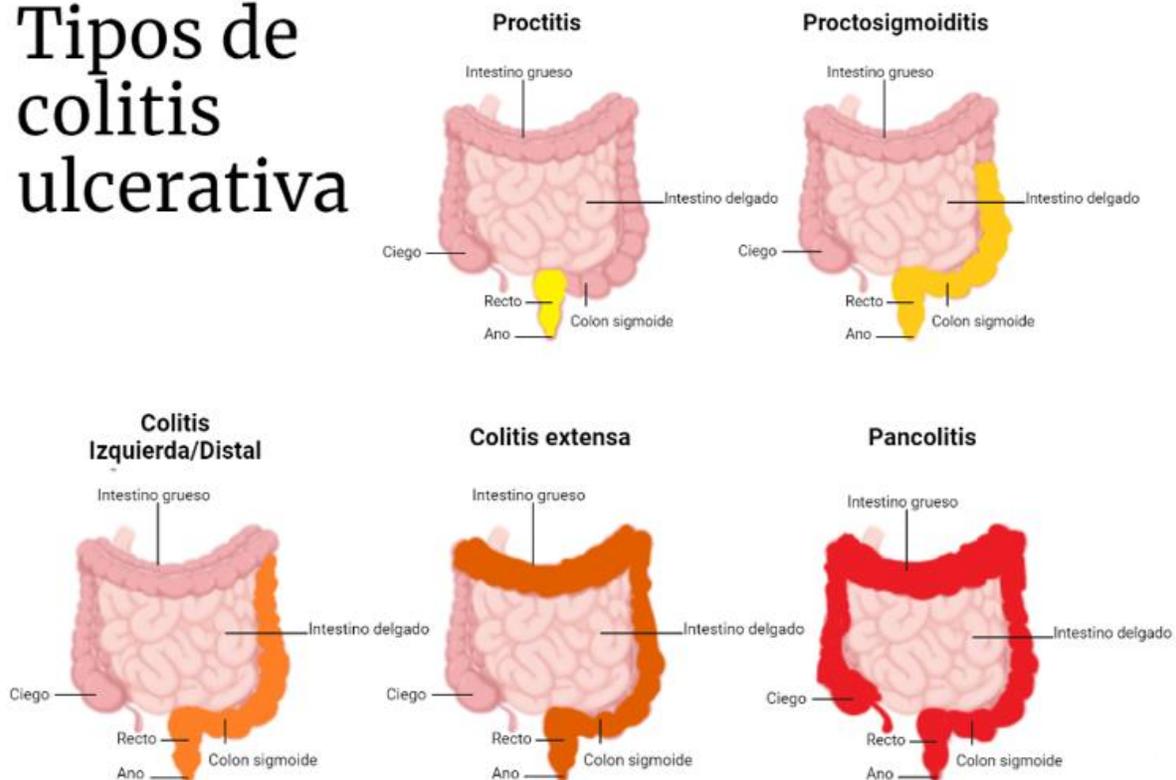


Figura 2. Tipos de colitis ulcerativa. Elaborado por Cinthya Andrade Cordeiro.

Así mismo, existen dos fases de la inflamación causada por la UC, la fase aguda y la fase crónica; la fase aguda se caracteriza por una infiltración de la mucosa del colon por neutrófilos activados que forman microabscesos de las criptas intestinales, lo que conduce a las ulceraciones; mientras que la fase crónica se caracteriza por infiltrado de leucocitos en la mucosa y submucosa del intestino (Figura 3) ¹⁸.

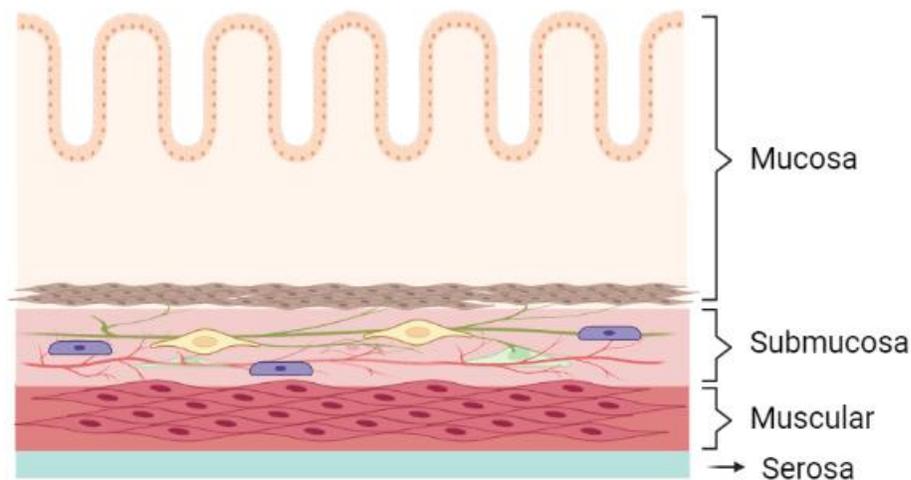


Figura 3. Capas del intestino grueso. Elaborado por Cinthya Andrade Cordeiro.

Por lo anterior, la inflamación crónica se ha ido relacionando con la iniciación tumoral, en la que las células normales adquieren alteraciones genómicas que inician la tumorigénesis⁴; esta conexión intrínseca entre la inflamación y el cáncer es muy fuerte en pacientes con UC, donde la inflamación crónica incrementa considerablemente el riesgo a que se desarrolle cáncer al predisponer al tejido mediante la inducción de mutaciones genéticas, inhibición de la apoptosis y la estimulación de la angiogénesis o de la proliferación celular⁵.

En el Occidente, la incidencia y prevalencia de la UC ha aumentado en los últimos 50 años. En Europa la incidencia anual es mayor que en Norteamérica. Históricamente se ha descrito una gradiente geográfica con mayor incidencia en el norte que en el sur²¹.

Por otro lado, en Latinoamérica existen pocos estudios epidemiológicos con respecto a esta enfermedad, sin embargo, en México se realizó un estudio en un hospital especializado de la Ciudad de México, donde se encontró un aumento significativo de UC crónica idiopática en los últimos diez años²². Este incremento se puede atribuir a diferentes factores, como el estilo de vida, cambios ambientales debido a la industrialización y la urbanización de las poblaciones, el tabaquismo, la apendicectomía y los hábitos alimenticios, entre otros^{18, 22, 23}.

Como se mencionó anteriormente, la UC afecta principalmente la capa mucosa del colon, la cual forma una barrera entre los órganos internos y la luz del tracto gastrointestinal. Esta capa está formada en su mayoría por células epiteliales que están conectadas por uniones estrechas¹⁶. Estos revestimientos epiteliales contienen células caliciformes y células absortivas. La función de las

células caliciformes es secretar mucina, que forma moco que lubrica el pasaje del contenido colónico; mientras que, las células absortivas funcionan principalmente para la absorción de agua. Estas células, están situadas en largas glándulas tubulares rectas del colon (cripta o glándulas de Lieberkühn) que abarcan todo el espesor de la mucosa ^{16,24}. El microambiente inflamatorio durante la EII consiste en una interacción entre células inmunes, células epiteliales, células estromales, citocinas y quimiocinas, cuya finalidad es la regeneración del tejido ²⁵.

Dentro de la UC se pueden encontrar diversas anomalías biológicas y tisulares. En primer lugar, la permeabilidad del epitelio del colon aumenta porque no realiza normalmente su función de barrera, además, el epitelio colónico sufre ciclos recurrentes de inflamación y reparación tisular, lo que resulta en la acumulación de especies reactivas de oxígeno que pueden causar más daño epitelial y conducir a displasia ¹⁷. Por otro lado, se fragiliza la barrera epitelial del colon debido a que sus células epiteliales (colonocitos) presentan una perturbación de la producción de péptidos antimicrobianos y moco ¹⁸.

Dicho lo anterior, la respuesta inmune ante el daño a la mucosa derivado de infecciones o agentes químicos puede provocar una inflamación crónica, creando un microambiente rico en citocinas y factores de crecimiento, estimulando la proliferación celular, y activando vías de señalización como Wnt/ β -catenina, Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α /NF κ B), Ciclo-oxigenasa 2 (COX-2/PGE2), interleucina 23 (IL-23/Th17) e interleucina 6-Transductor de señales y Activador de la Transcripción 3 (IL-6/STAT-3) ²⁵.

De manera muy importante, se destaca la evidencia creciente que apoya el papel central que juega el estrés oxidativo dependiente de la inflamación en la inducción de mutaciones que conducen al desarrollo de CAC y la carcinogénesis ^{4,26}. Las citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IFN- γ , conducen a la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS/RNS) en la mucosa del colon, lo que conlleva al estrés oxidativo ²⁶.

El estrés oxidativo es uno de los principales factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad y a la inflamación. Se ha registrado que la inflamación intestinal crónica está asociada con un desequilibrio de la producción y eliminación de ROS y RNS ^{4,27}. Además, se sabe que el aumento de la formación de ROS y RNS, incluyendo el superóxido de hidrógeno, peróxido de hidrógeno, hidroxilo radical, ácido hipocloroso, óxido nítrico y peroxinitrito en la mucosa colónica en modelos animales de EII se correlaciona con la gravedad y progresión de UC ²⁶.

1.2. Diferencias entre CAC y CRC

Diversos autores han sugerido que los eventos moleculares desencadenados en pacientes con UC que llegan a desarrollar CAC ocurren de manera similar a los ya descritos en CRC esporádico. Sin embargo, se han demostrado diferencias en la morfología y el comportamiento biológico entre el CAC y el CRC esporádico, como una mayor prevalencia de lesiones invasivas multifocales de displasia debido a la inflamación crónica (estas pueden ser polipoides, planas, localizadas o multifocales de bajo y después de alto grado y, posteriormente, de adenocarcinoma), tasas más altas de carcinomas mucinosos o de células en anillo de sello y escasa supervivencia en la colitis asociada al CRC ^{2, 28}.

Mientras que en el CRC esporádico la disposición genética es un factor clave que impulsa la carcinogénesis, en el CAC la inflamación se considera el factor decisivo ²⁹. La carcinogénesis de CAC y de CRC son diferentes, en CAC implica la transición de displasia de bajo a alto grado, siguiendo una secuencia de inflamación-displasia-carcinoma, mientras que en el CRC la secuencia es adenoma-carcinoma ^{17, 30}.

1.3. Rol de la inflamación como promotor del CAC

Como se mencionó anteriormente, la inflamación juega un papel crucial en el CAC. La inflamación crónica es un factor determinante junto con alteraciones genéticas subsiguientes a través de mecanismos, como la producción de mediadores inflamatorios de la mucosa, estrés oxidativo y cambios en la expresión del receptor inmunitario en las células epiteliales ^{17, 29}. Además de las alteraciones genómicas y el estrés oxidativo, las citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6 e IL-1), otras quimiocinas y los factores de transcripción inflamatorios juegan un papel importante en el desarrollo de CAC ^{26, 29}.

El TNF- α es secretado por macrófagos y células T, y es un promotor de la inflamación y el CAC; se ha reportado que esta citocina proinflamatoria juega un papel importante durante la carcinogénesis al inducir daño al DNA, estimular la angiogénesis e incrementar la expresión COX-2, que también es conocido que induce la angiogénesis y el crecimiento tumoral ^{2, 29}.

Además, activa el factor nuclear kappa B (NF- κ B), un factor de transcripción proinflamatorio que es requerido para la iniciación de la tumorigénesis asociada a procesos inflamatorios, y cuando ocurre en células mieloides, contribuye a la promoción y progresión tumoral ^{2, 26}. Este factor activa

la expresión de diferentes citocinas proinflamatorias, quimiocinas y enzimas proinflamatorias que contribuyen a los daños tisulares relacionados con la inflamación y son asociados con el desarrollo del tumor y a su vez conduce a la generación del estrés oxidativo ^{18, 26, 28}.

Se sabe que NF- κ B regula la expresión de la interleucina IL-6, que a su vez, conduce a la inducción del transductor de señal del factor de transcripción y activador de la transcripción 3 (STAT3) a través de la vía de transeñalización de IL-6/STAT3 ²⁶. IL-6 es una citocina proinflamatoria que es secretada por linfocitos T y juega un papel importante en la patogenia del CRC, ya que los niveles séricos de IL-6 aumentan significativamente correlacionando el tamaño del tumor y el estado de la enfermedad.

Por otro lado, la vía IL-6/STAT3 estimula la supervivencia y la proliferación de células epiteliales intestinales premalignas (IEC), la cual resulta ser un promotor tumoral de CAC mediante algunos transductores de señal ^{18, 28}.

La activación de NF- κ B aumenta la expresión génica de lipoxigenasa (LOX), ciclooxigenasa-2 (COX-2) y óxido nítrico sintasa inducible (i-NOS), lo que a su vez conduce a la generación del estrés oxidativo ²⁶. El estrés oxidativo causa daño celular que contribuye a la carcinogénesis del colon liberando radicales libres que pueden afectar muchos procesos metabólicos, incluidos los que regulan el DNA, RNA, las proteínas y los lípidos ².

El daño al DNA es inducido por la producción de radicales libres en la mucosa colónica con inflamación crónica por el i-NOS, seguido de la mutación en el gen p53 y el desarrollo de displasia. Además, la displasia avanza por la COX-2, i-NOS y varias citocinas producidas en las células inflamatorias infiltradas y la acumulación de anomalías genéticas, como la pérdida del gen DCC, conducen al CRC invasivo ³¹.

Se ha sugerido que NF- κ B puede desempeñar un papel central en la regulación de la inflamación crónica controlando la transcripción de genes de inflamación ²⁶.

1.4.Tratamiento y problemática del CAC

Con los avances en la ciencia, el desarrollo de tratamientos para el cáncer ha sido espectacular, los tratamientos principales del CAC son el tratamiento quirúrgico (en donde se extirpa el tumor) la quimioterapia (consiste en administrar un fármaco que tenga la capacidad de inhibir el crecimiento tumoral y/o provocar la muerte celular) y la radiación ¹.

Actualmente, el principio de acción de la mayoría de estos compuestos se basa en el mayor potencial replicativo de la célula cancerosa en comparación con el de las células sanas, por lo que estos compuestos también ocasionan la muerte de las células no cancerosas que crecen y se dividen rápidamente como lo son las de la sangre ¹.

En algunos pacientes el tratamiento puede ser exclusivamente sintomático o en caso de cáncer *in situ* o intramucoso, una resección endoscópica puede ser suficiente cuando la exéresis es completa y el cáncer se limita a la mucosa ^{8,10}. Sin embargo, muchos de los medicamentos nuevos obtenidos por síntesis química no tienen el efecto esperado en la clínica, esto debido a la complejidad de la enfermedad ¹.

Uno de los problemas que presenta la quimioterapia, es el daño a las células sanas, el cual causa efectos secundarios que pueden ser muy graves, incluso algunas veces más severos que la misma enfermedad ¹. Por otro lado, los costos de los medicamentos para este tratamiento son muy elevados y no son fáciles de conseguir (Tabla 1).

Tabla 1. medicamentos más utilizados para el tratamiento del CAC con quimioterapia.

Medicamento	Blanco terapéutico	Precio
Capecitabina	Actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo. La incorporación del 5-FU conduce a la inhibición del ARN y síntesis proteica ³² .	Marca Kpbyn 500mg c/120 tabs. \$14,997 MXN (Farmacia San Pablo) ³³
		Marca Categor 500 mg c/120 tabs. \$12,189 MXN (Farmacia San Pablo) ³³
		Marca Xeloda 500 mg c/120 tabs \$30,091.00 MXN (Farmacia San Pablo) ³³
Irinotecán	Inhibe de forma selectiva e irreversible la topoisomerasa tipo I, a través de la cual se impide el proceso de replicación del ADN. También inhibe la síntesis del ARN ³⁴ .	Marca Campostar 100 mg/5mL inyectable \$8,246 MXN (Farmacia San Pablo) ³⁵ .
Oxaliplatino	Actúa sobre el ADN produciendo enlaces alquílicos que llevan a la formación de puentes inter e intra	Marca Eloxatin 50 mg/10mL y 100 mg/20 mL caja con 1 frasco \$ 8,722.06 y

cadenarios que inhiben la síntesis y la replicación posterior del ADN ³⁴ .	\$17,934.55	MXN	(Farmacias especializadas FESA) ³⁶ .
---	-------------	-----	---

Eloxatin 50 mg/10mL y 100 mg/20mL inyectable \$9,145.00 y \$18,804.00 MXN (Farmacia San Pablo) ³⁷ .
--

Por todo lo antes mencionado, es de gran importancia la búsqueda de nuevas alternativas como el uso de plantas medicinales para el tratamiento del CAC ^{1,38}.

2. Medicina tradicional

Desde la antigüedad, las plantas medicinales han sido utilizadas para el tratamiento de diversos padecimientos. Varios estudios han revelado que los productos naturales exhiben un amplio espectro de actividades biológicas tales como la estimulación del sistema inmunológico, efectos antibacterianos, antivirales, anti hepatotóxicos, antiulcerosos, antiinflamatorios, antioxidantes, anti mutagénicos, entre otros ³⁸.

En México, el uso de las plantas medicinales se ha desarrollado desde tiempos prehispánicos y gracias a los grupos étnicos es que se siguen utilizando de manera tradicional. Sin embargo, la mayoría de los médicos no están de acuerdo con el uso de las plantas medicinales porque carecen de estudios toxicológicos y farmacológicos. En las zonas urbanas, las recetas de plantas medicinales las realizan vendedores de productos herbales, mientras que en las zonas rurales la población acude a los curanderos locales para recibir tratamiento ^{39,40} (Figura 4).



Figura 4. Venta de plantas medicinales en el tianguis de Ajalpa, Puebla. Fotografía de Marco A. Rodríguez Monroy.

El instituto Nacional Indigenista estima que el territorio nacional cuenta con cerca de tres a cinco mil especies de plantas que tienen uso terapéutico, lo cual representa el 10% de la riqueza floral del país, el 1% sólo ha sido estudiado por sus productos naturales ³⁹.

2.1.Productos naturales

Las plantas destinan una gran cantidad de carbono asimilado y energía a la síntesis de una amplia variedad de moléculas orgánicas que no tienen una función directa en procesos fotosintéticos, respiratorios, asimilación de nutrientes, transporte de solutos o síntesis de proteínas, carbohidratos o lípidos, y que se denominan metabolitos secundarios (MS) o también denominados productos naturales (PN) ⁴¹.

Los MS presentan una gran diversidad química, aproximadamente se conocen 20 mil estructuras químicas diversas ³⁹. Algunos de ellos, tienen funciones internas en las plantas y son responsables de los olores y colores característicos de los vegetales; otros proporcionan a las plantas sus propiedades biomédicas o tóxicas ⁴².

Además, se sabe que muchos de estos compuestos protegen a las plantas contra depredadores y microbios, también participan en la comunicación de éstas con el ambiente y otros organismos; y algunos otros las protegen del estrés o de las especies reactivas del oxígeno ^{39,43}. Son compuestos

derivados del metabolismo secundario cuyas principales rutas de biosíntesis se derivan del metabolismo primario ^{39, 41}.

Algunos grupos de MS presentan una distribución restringida en el reino vegetal, es decir, que no todos los MS se encuentra en todos los grupos de plantas. Se sintetizan en pequeñas cantidades y no de forma generalizada, pues se encuentran en flores, hojas o raíces, aunque en algunas ocasiones también se pueden encontrar en semillas, frutos y corteza ^{41, 42}. También, su producción está restringida a una determinada familia, a un género o incluso a algunas especies de plantas ^{41, 44}.

Los metabolitos secundarios se pueden dividir en varios grupos principales basado en sus estructuras químicas, nitrogenados y no nitrogenados ³⁹. Los MS nitrogenados, son aquellos que contienen nitrógenos incluyen a los alcaloides, aminoácidos no proteicos, aminas, glucósidos cianogénicos y glucosinolatos. Los MS no nitrogenados se dividen en terpenoides, poliacetilenos, policétidos y fenilpropanoides ⁴⁵. Siendo los más estudiados los terpenoides, alcaloides y compuestos fenólicos ^{41, 44}.

La biosíntesis y el almacenamiento de los MS ocurren en diferentes lugares de la célula vegetal, una de las principales rutas de biosíntesis se derivan del metabolismo primario del carbón ⁴¹. En general, la síntesis de algunos terpenos y alcaloides se realiza en los cloroplastos. Los esteroides, sesquiterpenos y dolicoles se sintetizan en el retículo endoplasmático, mientras que la biosíntesis de algunas aminas ocurre en la mitocondria ⁴⁴.

Además, los metabolitos secundarios se sintetizan y degradan mediante diferentes series de reacciones químicas (anabolismo y catabolismo), interviniendo una enzima en cada una de ellas ⁴⁶.

Las principales rutas biogénicas son:

- ❖ Mevalonato que da lugar a la familia de terpenos, como los esteroides y carotenoides.
- ❖ Ácido shikímico o su anión shikimato, el precursor de muchos compuestos aromáticos, los ácidos cinámicos y ciertos polifenoles.
- ❖ Acetato en forma de acetilcoenzima A, precursor de ácidos grasos, poliacetilenos, eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), policétidos macrocíclicos y aromáticos.
- ❖ Aminoácidos que originan alcaloides y antibióticos peptídicos como las penicilinas y cefalosporinas.

2.2. Características y propiedades biomédicas de los grupos principales de MS

2.2.1. Terpenos

Los terpenos también denominados terpenoides, constituyen el grupo de productos naturales más numeroso y pueden encontrarse en todas las partes de las plantas superiores y también en animales, bacterias y hongos. La gran mayoría de estos compuestos se encuentran en plantas aromáticas en forma de aceites esenciales ⁴⁶. Surgen de la condensación de unidades de isopentenil de cinco carbonos que se forman en la vía del ácido mevalónico, estrictamente relacionados con el isopreno: por lo que también son denominados isoprenoides (Figura 5) ^{47, 42}. Este grupo se clasifica según sus unidades de carbono.

De esta forma, se designan como monoterpeno al terpenoide de 10 carbonos (un terpeno), hemiterpeno al terpenoide de cinco carbonos (medio terpeno), sesquiterpeno al terpenoide de 15 carbonos (1,5 terpeno), diterpeno al terpenoide de 20 carbonos y como triterpeno al de 30 carbonos ⁴⁴.

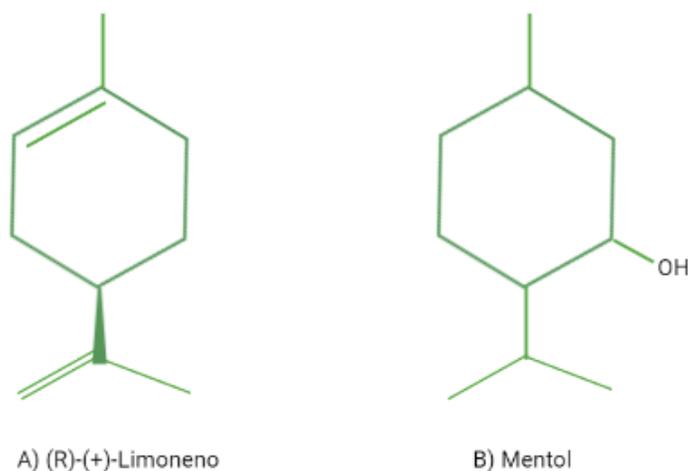


Figura 5. Estructura química de algunos terpenos (monoterpenos). Elaborado por Cinthya Andrade Cordeiro.

Estos compuestos se biosintetizan mediante dos vías, una es la vía del ácido mevalónico que se lleva a cabo en el citoplasma y la otra se denomina la vía DXP, la cual es independiente del ácido mevalónico que se realiza en los plástidos ⁴⁸. Muchos de los terpenos son utilizados en la medicina como antimicrobianos, repelente de insectos, antifúngicos o como nematicidas ⁴⁸.

2.2.2. Alcaloides

Los alcaloides que se conocen (aproximadamente 20,000) contienen uno o más átomos de nitrógeno, originalmente se definieron como compuestos básicos farmacológicamente activos y nitrogenados de origen vegetal. Después de 200 años de investigación, esta definición ya no abarca todo el campo de los alcaloides, pero en muchos casos sigue siendo apropiada ^{44, 42}.

Estos compuestos son biosintetizados principalmente a partir de aminoácidos, tales como triptofano, tirosina, fenilalanina, lisina, arginina y ornitina, solos o combinados con terpenoides. También se pueden derivar de purinas y del acetato de los policétidos ⁴⁸. Además, poseen una gran diversidad de estructuras químicas (Figura 6) ⁴².

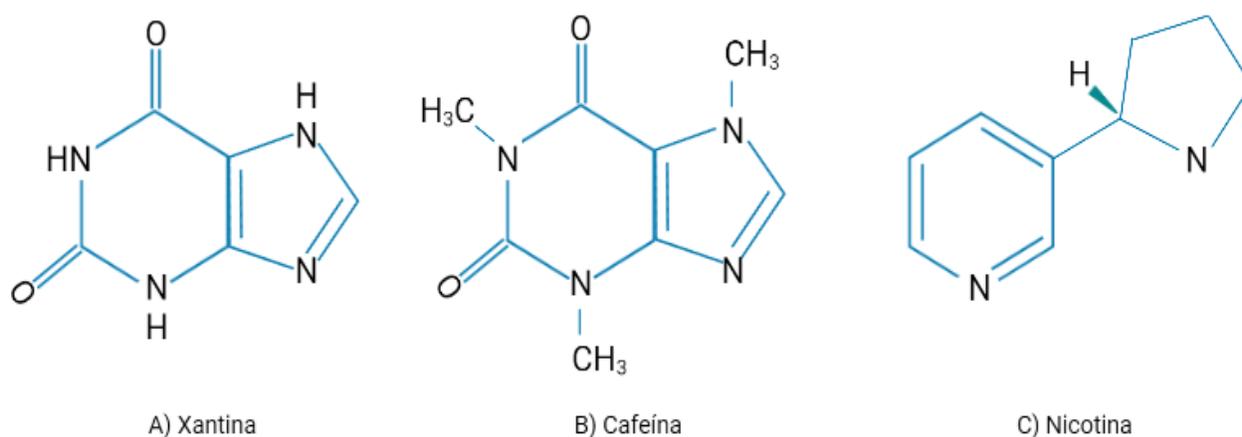


Figura 6. Estructura química de algunos alcaloides. Elaborado por Cinthya Andrade Cordeiro.

Muchos de los alcaloides que se han descubierto no son farmacológicamente activos en mamíferos, y algunos son neutros en vez de básicos, a pesar de la presencia de un átomo de nitrógeno en su estructura ⁴⁴.

Son muy utilizados en medicina como analgésicos, anestésicos o en el control de ciertas enfermedades mentales. También se ha reportado que tienen efecto contra parásitos como *Giardia*, *Entamoeba*, *Trypanosoma* y *Plasmodium* ⁴².

2.2.3. Compuestos fenólicos

Los compuestos fenólicos, polifenoles o fenilpropanoides son una gran variedad de productos secundarios que contienen un grupo fenol, un anillo aromático con al menos un grupo hidroxilo (Figura 7). Muchos de los compuestos fenólicos que se conocen están formados por la vía del ácido shikímico o bien por la vía de malonato/acetato ^{42, 41}.

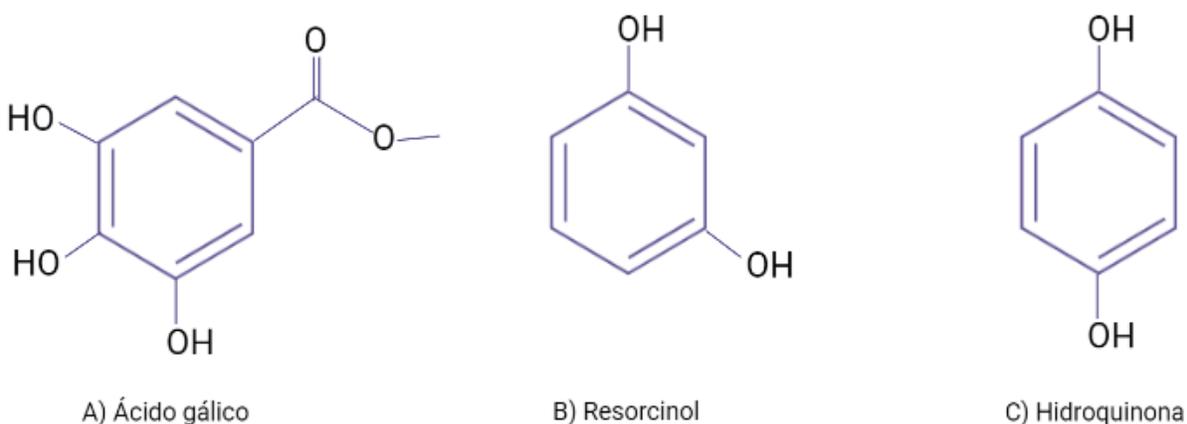


Figura 7. Estructura química de algunos compuestos fenólicos. Elaborado por Cinthya Andrade Cordeiro.

Los compuestos fenólicos son reactivos y adecuados para construir polímeros grandes, como ligninas o suberinas, y en la formación de un gran número de compuestos que desempeñan papeles importantes en muchos aspectos de la biología vegetal ⁴⁴. Se pueden clasificar de acuerdo con los grupos funcionales unidos al fenol, o basados en el número de unidades de fenol en la molécula.

Dentro de este grupo se encuentran los fenoles, quinonas, flavonas, flavonoides, cumarinas, antocianinas, entre otros compuestos ^{42, 44}, de los cuales se sabe tienen actividad bactericida para *Pseudomonas*, inhiben el crecimiento *in vitro* de *Vibrio cholerae*, *Streptococcus*, y otras bacterias, así como actividad antiviral y astringente, entre otras propiedades biológicas, dentro de las que también destaca su actividad antiinflamatoria y antioxidante ⁴².

3. Productos naturales en el tratamiento del cáncer

Los productos naturales han sido utilizados para el tratamiento de varias enfermedades, incluido el cáncer, se están volviendo importantes para el descubrimiento e investigación de nuevos fármacos.

Se ha descubierto que estos PN han sido eficaces contra varios tipos de cáncer. Han demostrado su eficacia alternando el inicio, desarrollo y progresión del cáncer así como la interrupción de varios de los mecanismos como la diferenciación, proliferación celular, angiogénesis, apoptosis y metástasis ⁴⁹.

Se ha mencionado que son más de 3,000 especies de plantas con propiedades anticancerígenas reconocidas en todo el mundo ⁵⁰.

Gracias a estos estudios etnofarmacológicos han ayudado a la construcción de bases de datos de plantas medicinales que son utilizadas como fuente de moléculas con actividad antineoplásica ⁵⁰. Por ejemplo, la camptotecina es un fármaco antineoplásico de origen natural obtenido de la especie *Camptotheca acuminata*, es un alcaloide presente en este árbol (Figura 8) ³⁴.



Figura 8. *Camptotheca acuminata*. Tomada de Red de Herbarios del Noroeste de México ⁵¹.

3.1. Panorama actual del uso de productos naturales en el tratamiento del CAC

En los últimos seis años, se han identificado MS en diferentes extractos de plantas con actividades biológicas diferentes. Tales como **compuestos fenólicos** y **terpenos**.



Figura 9. *Ilex rotunda* Thunb. (a la derecha ejemplar vivo y a la izquierda ejemplar de herbario). Sus hojas, raíces y cortezas se han utilizado como un remedio tradicional chino. Se distribuye en el este de Asia (Japón, China, Taiwán e Indonesia)⁵². Tomadas de Google imágenes y MEXU respectivamente^{53, 54}.

Chen y colaboradores (2019), identificaron en el extracto acuoso de la raíz de *Ilex rotunda* (Figura 9) compuestos como la **Siringina** y **el ácido cafeico** (1-hidroxil-4-O- β -D-glucopiranosilprenil) que demostraron tener efecto antiinflamatorio y preventivo en un modelo experimental de CAC en ratón⁵⁵.

En otros estudios se identificaron terpenos en los extractos de diferentes plantas, tales como los **ginsenósidos** (los más abundantes en la raíz fueron Rb1, Rc, Rd y Re) del extracto etanólico de la raíz de *Panax quinquefolius* L. (Figura 10), los cuales demostraron tener efectos quimiopreventivos contra el CAC en un modelo murino de AOM/DSS⁵⁶.



Figura 10. *Panax quinquefolius* L. Es una planta nativa de Canadá y Estados Unidos, ampliamente cultivada en Guizhou, Heilongjiang, Jiansu, Jiangxi, Jilin y Liaoning ⁵⁷. Tomada del libro American medical botany, volumen II.

⁵⁸.

En el estudio de Fragoso y colaboradores (2019) se identificó **Cyanidina-3- Rutinósido** en la pulpa de Acaí liofilizada que demostró tener un efecto antitumoral y también redujo la motilidad de las células en un modelo de CAC en rata. El Acaí es una fruta de color púrpura oscuro, similar a una baya, crece en grandes palmeras ⁵⁹ (Figura 11).



Figura 11. *Euterpe oleracea* Mart. Es originaria de América del Sur y se puede encontrar en las llanuras aluviales del Amazonas brasileño ⁵⁹. Tomada de especialcancer.com ⁶⁰.

También en el trabajo de Chou y colaboradores (2017), se encontraron terpenos en el extracto de la resina de *Boswellia serrata* (Figura 12), los cuales fueron identificados como **ácidos boswélicos**, un grupo de terpenos pentacíclicos que demostraron suprimir la tumorigénesis del colon en un modelo de AOM/DSS en ratón ⁶¹.



Figura 12. *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr. Es un árbol resinoso que crece en las regiones montañosas secas de la India, el norte de África y Oriente Medio ⁶². Fotografías de J.M. Garg.

Otros compuestos como la **Eupatilina** y la **Jaceosidina** fueron identificados por Chung y colaboradores (2015) en el extracto etanólico de las partes aéreas de *Artemisia princeps* (Figura 13) y encontraron que este extracto podría ser útil para la prevención de la tumorigénesis y la Quimioprevención en un modelo de AOM/DSS en ratón. *A. princeps* se cultiva en el este de Asia y sus hojas son comúnmente utilizadas en té, especias e ingredientes para cocinar ⁶³.



Figura 13. *Artemisia princeps* Pamp. Es una planta originaria de China, puede encontrarse en bordes de carreteras, pendientes, matorrales, valles, dunas costeras (degradadas) y pastos secos. Tomada de F. Verloove ⁶⁴.

Wu y colaboradores (2020) identificaron componentes bioactivos diferentes en dos extractos diferentes de Arándano (*Vaccinium macrocarpon*) (Figura 14), el extracto de acetato de etilo contenía triterpenos como **el ácido ursólico** (37.3%) y **ácido oleanólico** (7.9%); y en el extracto de polifenoles contenía **proantocianinas** (59.6%) ⁶⁵.

Este estudio demostró que los múltiples metabolitos secundarios de los extractos del arándano contribuían a los efectos quimiopreventivos contra la tumorigénesis mediante la atenuación de la inflamación del colon ⁶⁵.



Figura 14. *Vaccinium macrocarpon* Aiton. Es un arbusto autóctono del este de América del Norte. Crece en los terrenos cenagosos y pantanosos y su fruto es una baya roja. Actualmente es cultivada en algunas zonas de Estado Unidos ⁶⁶. Fotografía de Martin Wall .

En el extracto fenólico de *Juglans regia* (Nuez de castilla) (Figura 15), Koh y colaboradores (2019) identificaron **Ácido gálico, ácido clorogénico y ácido elágico** responsables de la actividad antitumoral probada en un modelo de CAC en ratón. Además, los resultados de este estudio sugieren que el extracto fenólico de la nuez tiene el potencial de reducir la inflamación intestinal y prevenir el CAC en pacientes con EII ⁶⁷.



Figura 15. *Juglans regia* L. Es un árbol caducifolio, el fruto es globular de cáscara verde llamada drupa (izquierda), en su interior contiene una semilla corrugada de color marrón que es la parte comestible (derecha). Es nativa de Asia menor al sureste de Europa, del Cáucaso a Turquía e Irán. Tomada de Adaya (2013) ⁶⁸.

Mazewski y colaboradores (2020) compararon el **extracto acuoso** de la lenteja negra (*Lens culinaris* Medik.) (Figura 16) y la **delfinidina** 3-O- (2-O-β-d-glucopiranosil-α-L-arabinopiranosido) (D3G) rica en el extracto de lenteja en un modelo de AOM/DSS y demostraron que ambos extractos tenían actividad antiinflamatoria y proinmune, además se identificaron varios compuestos fenólicos en el extracto acuoso ⁶⁹.



Figura 16. *Lens culinaris* Medik. Es una planta que se encuentra en todo el mundo (Europa, Asia y África)⁷⁰.
Tomada de Google imágenes y MEXU ^{71, 72}.

Mínna y colaboradores (2016) demostraron que la **isoliquiritigenina**, un flavonoide extraído del regaliz (Figura 17), tiene efectos protectores en la microbiota intestinal en un modelo de CAC en ratón, y podría tener efectos anticancerígenos ⁷³.



Figura 17. *Glycyrrhiza glabra* L. Es un arbusto leñoso perenne, nativo de Irán, crece en las regiones del Mediterráneo, Asia y Turquía ⁷⁴. Tomada de biodiversidadvirtual.org y MEXU ⁷⁵.

Endharti y colaboradores (2016) utilizaron la forma sólida del extracto etanólico de *Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq. (Figura 18), la cual contenía **quercetina** y encontraron que podría inhibir la proliferación de células epiteliales colónicas a través de la vía p53 de forma independiente en un modelo de CAC ⁷⁶.

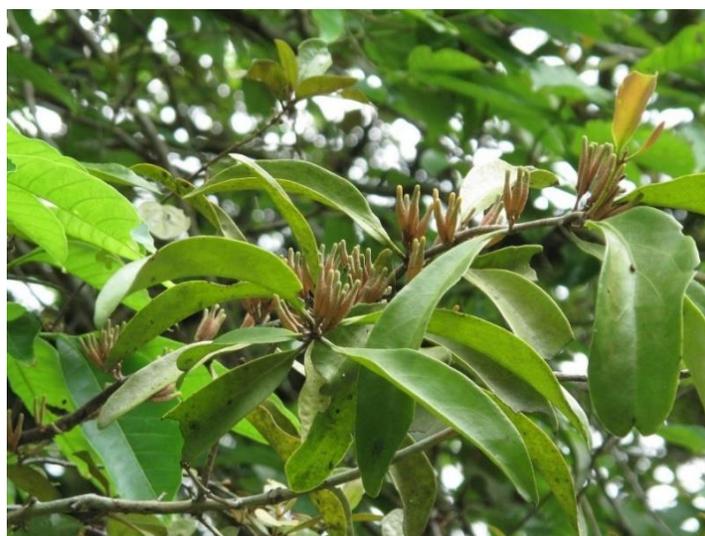


Figura 18. *Dendrophthoe pentandra* (L.) Miq. Es una planta parasitaria que crece en varios árboles, esta especie crece en el árbol de mango (.benalu mangga en bahasa, indonesia) ⁷⁶. Tomada de eol.org ⁷⁷.

En otro estudio se identificó a la **artocarpina** en el extracto etanólico de *Artocarpus heterophyllus* (Figura 19) en donde Sun y colaboradores (2017) demostraron que es un agente potencial en la quimiopreención del CAC en un modelo de AOM/DSS en ratón ⁷⁸.



Figura 19. *Artocarpus heterophyllus* Lam. Es un árbol de hoja perenne, originario de Indonesia que se distribuye en las regiones tropicales. Su fruto conocido como Yaca, es considerado el fruto de árbol más grande del mundo (derecha) ⁷⁸. Tomado de engormix.com ⁷⁹.

Tabla 2. Estudios de los últimos seis años de plantas medicinales con actividades biológicas contra el CAC

Fuente natural	Parte de la planta utilizada	Uso tradicional	Extracto/ compuesto	Actividad biomédica	Administración/ dosis	Ref.
Artemisia del japon (<i>Artemisia princeps</i> Pamp.)	Parte aérea	Inflamación, diarrea, agente hepatoprotector y antibacteriano	Eupatilina y Jaceosidina (EtOH)	Quimioprevención	25 mg/kg/día	63
Muérdago del mango (<i>Dendrophthoe pentandra</i> (L.) Miq.)	Hojas	Parásitos, tos, diabetes, cáncer, diurético e hipertensión	Quercetina (EtOH forma sólida)	Prevención de la proliferación celular	125, 250 y 500 mg/kg	68
Regaliz (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.)	---	Antitumoral	Isoliquiritigenina	Anticancerígena, antiinflamatoria y antioxidante	150 mg/kg	65
Incienso de la india (<i>Boswellia serrata</i> Roxb. ex Colebr.)	Resina	Suplemento alimenticio	Ácidos boswéllicos	Antitumoral	0.25 o 25% del extracto	77
Yaca (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.)	Madera	Diarrea, inflamación, úlceras e infección por tenia	Artocarpina (EtOH)	Quimioprevención	---	70
Acaí (<i>Euterpe oleracea</i> Mart.)	Pulpa	Cáncer, patologías cerebrales	Cyanidina-3-Rutinosido	Antitumoral	---	55

Continúa Tabla 2

Ginseng americano (<i>Panax quinquefolius</i> L.)	Raíz	Antiinflamatorio, prevención del cáncer	Ginsenósidos (EtOH + agua saturada n- butanol)	Quimioprevención	30 mg/kg/ día	74
Acebo chino (<i>Ilex rotunda</i> Thunb.)	Raíz	Colitis	Siringina y éster del ácido cafeico (Aq.)	Prevención	25 mg/kg	54
Nuez de castilla (<i>Juglans regia</i> L.)	Semilla	Inmunomodulador, cáncer	Ac. gálico, ac. clorogénico y ac. elágico (FeOH)	Antitumoral	---	57
Lenteja negra (<i>Lens culinaris</i> Medik)	Semilla	Prevención del cáncer	Delfinidina y Aq.	Anticarcinogénesis, Antiinflamatoria	41 mg/kg	59
Arándano (<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton.)	Fruto	Inflamación, cáncer	Ac. oleanólico, y ac. ursólico (AcEt.) Proantocianinas (Pol.)	Prevención	25 y 50 mg/kg	72

Todos los nombres botánicos fueron consultados en www.theplantlist.org. EtOH: extracto etanólico; Aq: extracto acuoso; AcEt: acetato de etilo; Pol: polifenoles; FeOH: extracto fenólico; Pep.: Péptido

Compuestos fenólicos y Terpenos

4. Discusión

El cáncer de colon muestra una marcada incidencia y mortalidad tanto en hombres como mujeres⁶, siendo un delicado problema de salud humana, hecho que es favorecido por la resistencia farmacológica y los marcados efectos adversos de los agentes usados clínicamente. De ahí que es necesaria la búsqueda constante de productos naturales con eficacia demostrada y con mínimos efectos adversos, como un potencial recurso terapéutico.

Dos preguntas surgen de inmediato, ¿qué avances en el conocimiento de los productos naturales contra el CAC se han realizado?, ¿alguna de las plantas endémicas de México ha sido estudiada para el tratamiento del cáncer?

En un estudio realizado en 2016, se reportaron 27 especies de plantas medicinales que habían sido utilizadas en la medicina tradicional para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales donde se ha relacionado que el cáncer y la inflamación están involucrados. De estas 27 especies de plantas medicinales sólo las especies *Viguiera decurrens* (A. Grey) A. Grey, *Bursera fagaroides* (Kunth) Engl., *Linum scabrellum* Planch., *Penstemon barbatus* (Cav.) Roth, y *Colubrina macrocarpa* (Cav.) G. Don, son endémicas de México⁵⁰.

En México, uno de los problemas que se enfrentan para los avances en el conocimiento de las plantas medicinales ha sido la falta de estudios toxicológicos y farmacológicos de los productos naturales, pues en algunos estudios sólo se trabajó con el extracto etanólico, aceite o la pulpa del fruto, sin identificar el compuesto bioquímico responsable de la actividad biológica que probaron (Tabla 2), según Alonso-Castro *et al.* (2011), se han registrado un total de 300 plantas pertenecientes a 90 familias botánicas, con evidencia científica y no científica, de las cuales 181 han sido estudiadas *in vitro* e *in vivo* y el resto se ha utilizado para el tratamiento empírico de enfermedades con sintomatología de cáncer sin estudios científicos⁴⁰.

Tabla 3. Estudios de otros compuestos con actividades biológicas contra CAC

Familia	Especie	Extracto/ compuesto	Actividad biomédica probada en CAC y CRC	Administración/ dosis	Ref.
Araliaceae	<i>Panax ginseng</i> <i>C.A. Mey</i>	Aceite	Quimioprevención	10 y 100 mg/kg/17 semanas	⁸⁰
Compositae	<i>Aster glehnii</i> <i>F. Schmidt</i>	EtOH	Quimioprevención	25 mg/kg/día	⁸¹
Poaceae	<i>Triticum</i> <i>aestivum L.</i>	EtOH	Antineoplásica y antinflamatoria	100 mg/kg/día	⁸²
Rhamnaceae	<i>Ziziphus</i> <i>jujuba Mill.</i>	Pulpa	Antitumorigenesis	5 y 10 mg	⁸³

Todos los nombres botánicos fueron consultados en www.theplantlist.org. EtOH: extracto etanólico

Por otro lado, los estudios científicos de las plantas medicinales no sólo se han enfocado en el descubrimiento de productos naturales (terpenos, compuestos fenólicos o alcaloides), sino de otros compuestos abundantes en la naturaleza como los polisacáridos, tal es el caso del trabajo descrito por Zhang *et al.* en 2015, donde llevaron a cabo un estudio para investigar el efecto preventivo y anticancerígeno del polisacárido de la manzana en un modelo de CAC ⁸⁴.

Otro claro ejemplo es el de Liu *et al.* (2018), que además de atribuírsele al té verde numerosos efectos beneficiosos para la salud, han demostrado que el polisacárido del té tiene actividad antitumoral ⁸⁵.

Además, la revolución biotecnológica y el descubrimiento de nuevas drogas sintéticas para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades fueron dejando de lado el estudio de los productos naturales. Sin embargo, nuevamente a resurgido el interés por la medicina tradicional y el desarrollo de fármacos a partir de especies vegetales.

En el presente trabajo se ha demostrado que en los últimos seis años se ha intensificado la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos con actividades biológicas contra el cáncer (Tabla 2).

Según Schlaepfer *et al.* (2010), otra razón importante por el resurgimiento del interés por la investigación en plantas medicinales es el incremento exponencial de su consumo por el aumento desmesurado de los medicamentos de patente, a la desconfianza de sectores de la población por los medicamentos alopáticos, a los movimientos sociales a favor del uso de productos más naturales y especialmente en nuestro país, al deterioro de la calidad de los servicios médicos ¹. Además, la automedicación y la resistencia a los medicamentos de patente así como los precios elevados y el

desabasto de medicamentos para el tratamiento del cáncer en el sector de salud hizo que los investigadores volvieran a pensar en las plantas como una alternativa.

Si bien se reconoce la inevitabilidad de la terapia convencional, no se debe descartar el papel clave de las medicinas alternativas como el uso de las plantas medicinales y sus productos naturales. Su efecto anticancerígeno es el resultado acumulativo de propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, inmunomoduladoras, quimiopreención, antineoplásicas, antiproliferativas y apoptóticas.

Los mecanismos inhibidores de los compuestos presentes en los diferentes extractos de las plantas medicinales son múltiples, ya que actúan sobre diferentes objetivos del metabolismo del cáncer. Sin embargo, aún queda mucho camino por recorrer para comprender exactamente el papel que puede jugar la medicina tradicional en el combate contra el cáncer y otras enfermedades, como, por ejemplo, estudios enfocados en comprender la relación dosis-respuesta y estructura-función o estudios de terapia dirigida con productos naturales.

El control de calidad estandarizado ya sea de los extractos o de los productos aislados y el diseño impecable son indispensables para los ensayos clínicos.

Se espera que esta revisión impulse más investigaciones en esta área y contribuya al repositorio de información útil para combatir el cáncer.

5. Conclusión

Los productos naturales han contribuido históricamente al descubrimiento de fármacos como fuente de moléculas activas, aportando una gran diversidad estructural que ha sido optimizada a lo largo de la evolución para interactuar con distintas biomoléculas desempeñando funciones biológicas específicas.

En los últimos años, la investigación en el desarrollo de nuevos fármacos ha experimentado un progreso sin precedentes, gracias a los avances en distintas disciplinas como la Química Analítica, Biología Molecular, Quimiinformática, Ciencias Ómicas, Farmacología, que junto al desarrollo de técnicas computacionales, la revolución tecnológica en el procesamiento de datos y el resurgimiento del interés por la medicina tradicional, han contribuido a implementar alternativas que coadyuvan a la medicina actual.

En el momento actual, asistimos a una optimización del proceso de descubrimiento de nuevos fármacos, con poderosas herramientas que permitirán analizar el potencial farmacológico de los productos naturales o de productos derivados de ellos y llegar a convertir a estas moléculas en productos activos con baja toxicidad.

Por todo ello, los productos naturales siguen siendo moléculas con un gran potencial en el desarrollo farmacéutico, ya que a diferencia de otras estrategias terapéuticas presentan una relación coste-beneficio favorable, lo que les permitirá un uso futuro.

Los hallazgos de esta revisión indican que las plantas medicinales que contienen varios fitoquímicos, como flavonoides, compuestos fenólicos como el ácido cafeico, triterpenoides, fenoles, glucósidos, quercetina, artocarpina, isoliquiritigenina, delphinidina, ácido gálico, ácido clorogénico, ácido elágico, sirringina, eupatilina, jaceosidina y la C3R; y terpenos como los ginsenósidos y los ácidos boswélicos pueden inhibir la proliferación de células tumorales, así como también tener un efecto quimiopreventivo y anticancerígeno; además se abre el campo de investigación para cada uno de estos compuestos.

Referencias

1. Sclaepfer, L. & Mendoza, E.J.A. Las plantas medicinales en la lucha contra el cáncer, relevancia para México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* **41**, 18-27 (2010).
2. Ullman, T.A. & Itzkowitz, S.H. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology* **140**, 1807-1816 (2011).
3. Burbano, L.D.F. *et al.* Epidemiología del cáncer colorrectal en menores de 50 años en el Hospital Juárez de México. *Endoscopia* **28**, 160-165 (2016).
4. Waldner, M.J. & Neurath, M.F. Mechanisms of Immune Signaling in Colitis-Associated Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* **1**, 6-16 (2015).
5. Danese, S., Malesci, A. & Vetrano, S. Colitis-associated cancer: the dark side of inflammatory bowel disease. *Gut* **60**, 1609-1610 (2011).
6. Calva, A.M. & Acevedo, T.M.T. Revisión y actualización general en cáncer colorrectal. *Anales de Radiología México* **1**, 99-115 (2009).
7. Kronberg, U. Estrategias de prevención y detección precoz del cáncer de colon y recto en individuos de riesgo promedio y alto riesgo. *Revista Médica Clínica Las Condes* **22**, 493-498 (2011).
8. SEOM. Cáncer de colon y recto. 2020 [cited 2020 16 de septiembre] Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/colon-recto?start=5>
9. Herrera, O.H. Efecto de una triple terapia farmacológica sobre la actividad transcripcional de la vía de WNT en un modelo murino de cáncer colorrectal. Licenciatura thesis, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala., Los reyes Iztacala, Edo. de México, 2020.
10. Pointet, A.L. & Taieb, J. Cáncer de colon. *EMC - Tratado de Medicina* **21**, 1-7 (2017).
11. Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* **68**, 394-424 (2018).
12. Sung, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **71**, 209-249 (2021).

13. Siegel, R.L. *et al.* Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* **70**, 145-164 (2020).
14. Tournigand, C. & Carbonnel, F. Cáncer de colon. *EMC - Tratado de Medicina* **8**, 1-5 (2004).
15. SACEC. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2018-2020. . Atlanta: Sociedad Americana Contra El Cáncer; 2018.
16. Fakhoury, M., Negrulj, R., Mooranian, A. & Al-Salami, H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res* **7**, 113-120 (2014).
17. Kameyama, H. *et al.* Genomic characterization of colitis-associated colorectal cancer. *World J Surg Oncol* **16**, 121 (2018).
18. Meyer, A. & Treton, X. Colitis ulcerosa. *EMC - Tratado de Medicina* **22**, 1-8 (2018).
19. Rodriguez-Canales, M. *et al.* Protective Effect of Amphipterygium adstringens Extract on Dextran Sulphate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice. *Mediators Inflamm* **2016**, 8543561 (2016).
20. Feuerstein, J.D. & Cheifetz, A.S. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc* **89**, 1553-1563 (2014).
21. Figueroa, C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Médica Clínica Las Condes* **30**, 257-261 (2019).
22. Leon-Rendon, J.L. *et al.* Ulcerative colitis: epidemiology, clinical features and associated factors with surgical treatment in a tertiary hospital in Mexico. *Cir Cir* **87**, 450-458 (2019).
23. Sicilia, B., Vicente, R. & Gomollón, F. Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* **39**, 135-145 (2009).
24. Tortora, G.J. Aparato digestivo. *Principios de anatomía y fisiología*, 15 edn. Editorial Médica Panamericana: Ciudad de México, 2018, pp 898-952.
25. Vázquez, S.A. Reclutamiento de macrófagos asociados a tumores durante el desarrollo de cáncer de colon asociado a colitis (CAC) en deficiencia de STAT1. Licenciatura thesis, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, 2017.

26. Jena, G., Trivedi, P.P. & Sandala, B. Oxidative stress in ulcerative colitis: an old concept but a new concern. *Free Radical Research* **46**, 1339-1345 (2012).
27. Rana, S.V., Sharma, S., Pasad, K.K., Sinha, S.K. & K., S. Role of oxidative stress y antioxidant defence in ulcerative colitis patiens from north India. *Indian J Med Res* **139**, 568-571 (2014).
28. Luo, C. & Zhang, H. The Role of Proinflammatory Pathways in the Pathogenesis of Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Mediators Inflamm* **2017**, 5126048 (2017).
29. Foersch, S., Waldner, M.J. & Neurath, M.F. Colitis and colorectal cancer. *Dig Dis* **30**, 469-476 (2012).
30. Kinugasa, T. & Akagi, Y. Status of colitis-associated cancer in ulcerative colitis. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* **8** (2016).
31. Tanaka, T. Development of an inflammation-associated colorectal cancer model and its application for research on carcinogenesis and chemoprevention. *Int J Inflamm* **2012**, 658786 (2012).
32. Vademecum. Capecitabina. 2020 [cited 2022 06/02]Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-capecitabina-l01bc06>
33. Pablo, F.S. Capecitabina. 2022 [cited]Available from: <https://www.farmaciasanpablo.com.mx/search/?text=capecitabina>
34. Benedí, J. & Gómez del Río, M. Fármacos antineoplásicos (I). *Farmacia profesional* **20**, 60-64 (2006).
35. Pablo, F.S. Irinotecan. 2022 [cited 2022 06/02]Available from: <https://www.farmaciasanpablo.com.mx/medicamentos/especialidades-medicas/c---d/camptosar-inyectable-1-pieza-frasco-ampula/p/000000000030120003>
36. FESA, F.e. Oxaliplatino. 2022 [cited 2022 06/02]Available from: https://www.farmaciaspecializadas.com/searchresults?Ntt=oxaliplatino*&Rdm=693&searchType=simple&type=search
37. Pablo, F.S. Oxaliplatino. 2022 [cited]Available from: <https://www.farmaciasanpablo.com.mx/search/?text=oxaliplatino>

38. Rajamanickam, S. & Agarwal, R. Natural products and colon cancer: current status and future prospects. *Drug Dev Res* **69**, 460-471 (2008).
39. Jiménez, R.R. Actividad terapéutica del extracto etanólico de *Juliana adstringens* en un modelo murino de colitis experimental. Biólogo thesis, Universidad Nacional Autónoma de México, Los Reyes Ixtacala Tlanepantla, México, 2016.
40. Alonso-Castro, A.J. *et al.* Mexican medicinal plants used for cancer treatment: pharmacological, phytochemical and ethnobotanical studies. *J Ethnopharmacol* **133**, 945-972 (2011).
41. Ávalos, A.G. & Pérez-Urria, E.C. Metabolismo secundario de plantas. *Reduca (Biología)* **2**, 119-145 (2009).
42. Rodríguez, C.M. Efecto del uso de las cortezas medicinales de *Juliania adstringens* y *Cyrtocarpa procera* en un modelo de cáncer de colon asociado a colitis. Doctorado thesis, Instituto Politécnico Nacional, en proceso.
43. Zaynab, M. *et al.* Role of secondary metabolites in plant defense against pathogens. *Microb Pathog* **124**, 198-202 (2018).
44. Ojito, R.K. & Portal, O. *Metabolitos secundarios de las plantas: Una alternativa para el manejo de enfermedades en cultivos de interés económico*. Editorial Académica Española, 2017.
45. Avila, G.J.V. CARACTERIZACIÓN DEL EFECTO DEL EXTRACTO METANÓLICO DE LA CORTEZA DE *Bursera arida* SOBRE *Leishmania mexicana*. Bióloga thesis, Universidad Nacional Autónoma de México, Los reyes Iztacala, Tlanepantla, México, 2015.
46. Claramunt Vallespí, R.M., Farrán Morales, M.d.l.Á. & López García, C. *Química bioorgánica y productos naturales*. UNED - Universidad Nacional de Educación a Distancia: Madrid, SPAIN, 2013.
47. Capasso, F., De Pasquale, R. & Grandolini, G. *Farmacognosia: Botanica, chimica e farmacologia delle piante medicinali*, Segunda edn. Springer: Italia, 2011.
48. Sepúlveda-Jiménez, G., Porta-Ducoing, H. & Rocha-Sosa, M. La participación de los metabolitos secundarios en la defensa de las plantas. *Revista Mexicana de Fitopatología* **21**, 355-363 (2003).

49. Dutta, S., Mahalanobish, S., Saha, S., Ghosh, S. & Sil, P.C. Natural products: An upcoming therapeutic approach to cancer. *Food Chem Toxicol* **128**, 240-255 (2019).
50. Jacobo-Herrera, N.J. *et al.* Medicinal plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of colorectal cancer. *J Ethnopharmacol* **179**, 391-402 (2016).
51. Hughe, R.N. *Camptotheca acuminata* Decne. Red de Herbarios del Noroeste de México; 2009.
52. Amimoto, K., Yoshikawa, K. & Arihara, S. Triterpenoid Saponins of Aquifoliaceous Plants. VIII. Ilexosides XXIX-XXXII from the Leaves of *Ilex rotunda* THUNB. *Chemical and pharmaceutical bulletin* **40**, 3138-3141 (1992).
53. Google, i. *Ilex rotunda* Thunb. Wikipedia: "Kusabana Photo Studio" (草花写真館) / kusabanaph.web.fc2.com; 2003.
54. Departamento de Botánica, I.d.B.I. *Ilex rotunda* Thunb., ejemplar de: Herbario Nacional de México (MEXU), Plantas Vasculares. 04/10/2018 [cited 5/10/2021] Available from: <http://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:129047>
55. Chen, G. *et al.* Extract of *Ilex rotunda* Thunb alleviates experimental colitis-associated cancer via suppressing inflammation-induced miR-31-5p/YAP overexpression. *Phytomedicine* **62**, 152941 (2019).
56. Wang, C.Z. *et al.* Role of intestinal microbiome in American ginseng-mediated colon cancer prevention in high fat diet-fed AOM/DSS mice [corrected]. *Clin Transl Oncol* **20**, 302-312 (2018).
57. Qibai, X. & Porter, P.L. *Panax quinquefolius*. In: Wu, Z.Y., Raven, P.H. & Hong, D.Y. (eds). *Flora of China*, vol. 13: Beijing: Science Press; St. Louis: Missouri Botanical Garden Press, 2007, p 491.
58. Bigelow, M.D.J. *Panax quinquefolium*, ginseng. *American Medical Botany, being a collection of the native medicinal plants of the United States*. Boston; 1818. pp. 82-97.
59. Fragoso, M.F. *et al.* Lyophilized acai pulp (*Euterpe oleracea* Mart) attenuates colitis-associated colon carcinogenesis while its main anthocyanin has the potential to affect the motility of colon cancer cells. *Food Chem Toxicol* **121**, 237-245 (2018).

60. especialcancer.com. Acai (*Euterpe oleracea* Mart.). Grupo de investigación Special Cancer Foundation.; 2018.
61. Chou, Y.C. *et al.* Boswellia serrata resin extract alleviates azoxymethane (AOM)/dextran sodium sulfate (DSS)-induced colon tumorigenesis. *Mol Nutr Food Res* **61** (2017).
62. Siddiqui, M.Z. Boswellia Serrata, A Potential Antiinflammatory Agent: An Overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 255-261 (2011).
63. Chung, K.S. *et al.* Chemopreventive effects of standardized ethanol extract from the aerial parts of *Artemisia princeps* Pampanini cv. Sajabal via NF-kappaB inactivation on colitis-associated colon tumorigenesis in mice. *Food Chem Toxicol* **75**, 14-23 (2015).
64. Verloove, F. & Andeweg, R. *Artemisia princeps* L. (Asteraceae), an overlooked invasive Far Eastern weed in Western Europe. *Gorteria* **42**, 1-18 (2020).
65. Wu, X. *et al.* Bioactive Components of Polyphenol-Rich and Non-Polyphenol-Rich Cranberry Fruit Extracts and Their Chemopreventive Effects on Colitis-Associated Colon Cancer. *J Agric Food Chem* **68**, 6845-6853 (2020).
66. Fernández, A.A. Aplicaciones fitoterapéuticas del arándano rojo. *Offarm* **27**, 71-78 (2008).
67. Koh, S.J. *et al.* Walnut phenolic extract inhibits nuclear factor kappaB signaling in intestinal epithelial cells, and ameliorates experimental colitis and colitis-associated colon cancer in mice. *Eur J Nutr* **58**, 1603-1613 (2019).
68. Adaya, J.G. These results suggest that WPE has the potentials to reduce intestinal inflammation and prevent CAC in patients with IBD. Químico de alimentos thesis, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., 2013.
69. Mazewski, C., Luna-Vital, D., Berhow, M. & Gonzalez de Mejia, E. Reduction of colitis-associated colon carcinogenesis by a black lentil water extract through inhibition of inflammatory and immunomodulatory cytokines. *Carcinogenesis* **41**, 790-803 (2020).
70. Villaseñor, J.L.R. & Espinosa-García, F.J. The alien flowering plants of México. *Divers. Distrib.* **10**, 113-123 (2004).
71. Sturm, J.G. Linse, *Vicia lens*. Deutschlands Flora in Abbildungen at <http://www.biolib.de>: Google imagenes. Wikipedia; 1796. pp. *Linse culinaris* Medik., syn. *Vicia lens* (L.) Cosson & Germ.

72. Departamento de Botánica, I.d.B.I. *Lens culinaris* Medik. 31/07/2015 [cited 05/10/2021]ejemplar de: Herbario Nacional de México (MEXU), Plantas Vasculares.]. Available from: <http://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:667050>
73. Minna, W. *et al.* Isoliquiritigenin decreases the incidence of colitis-associated colorectal cancer by modulating the intestinal microbiota. *Oncotarget* **7**, 85318-85331 (2016).
74. Tohma, H.S. & Gulçin, I. Antioxidant and Radical Scavenging Activity of Aerial Parts and Roots of Turkish Licorice (*Glycyrrhiza Glabra* L.). *International Journal of Food Properties* **13**, 657-671 (2010).
75. Departamento de Botánica, I.d.B.I. *Glycyrrhiza glabra* L. 04/10/2018 [cited 5/10/2021]Available from: <http://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:457595>
76. Endharti, A.T., Wulandari, A., Listyana, A., Norahmawati, E. & Permana, S. Dendrophthoe pentandra (L.) Miq extract effectively inhibits inflammation, proliferation and induces p53 expression on colitis-associated colon cancer. *BMC Complement Altern Med* **16**, 374 (2016).
77. eol.org. [cited 5/10/2021]Available from: <https://eol.org/pages/2872661>
78. Sun, G. *et al.* Chemoprevention of Colorectal Cancer by Artocarpin, a Dietary Phytochemical from *Artocarpus heterophyllus*. *J Agric Food Chem* **65**, 3474-3480 (2017).
79. Pineda, O.M.A.D.d.R.P. & Ministerio de Agricultura, G.y.A.M. El árbol de yaca (*Artocarpus Heterophyllus*), una especie de usos múltiples para el trópico centroamericano. 2021 11/02/2021 [cited 20/10/2021]Available from: <https://www.engormix.com/ganaderia-carne/articulos/arb01-yaca-artocarpus-heterophyllus-t46669.htm>
80. Truong, V.L., Bak, M.J. & Jeong, W.S. Chemopreventive Activity of Red Ginseng Oil in a Mouse Model of Azoxymethane/Dextran Sulfate Sodium-Induced Inflammation-Associated Colon Carcinogenesis. *J Med Food* **22**, 578-586 (2019).
81. Chung, K.S., Cheon, S.Y., Roh, S.S., Lee, M. & An, H.J. Chemopreventive Effect of *Aster glehni* on Inflammation-Induced Colorectal Carcinogenesis in Mice. *Nutrients* **10** (2018).
82. Ki, H.H., Lee, J.H., Lee, H.Y., Lee, Y.M. & Kim, D.K. *Triticum aestivum* Sprouts Extract Inhibits Azoxymethane (AOM)/Dextran Sodium Sulfate (DSS)-Induced Colon Carcinogenesis in Mice. *Nutr Cancer* **70**, 928-937 (2018).

83. Periasamy, S., Wu, W.H., Chien, S.P., Liu, C.T. & Liu, M.Y. Dietary Ziziphus jujuba Fruit Attenuates Colitis-Associated Tumorigenesis: A Pivotal Role of the NF-kappaB/IL-6/JAK1/STAT3 Pathway. *Nutr Cancer* **72**, 120-132 (2020).
84. Zhang, D. *et al.* Apple polysaccharide reduces NF-Kb mediated colitis-associated colon carcinogenesis. *Nutr Cancer* **67**, 177-190 (2015).
85. Liu, L.Q. *et al.* Tea Polysaccharide Prevents Colitis-Associated Carcinogenesis in Mice by Inhibiting the Proliferation and Invasion of Tumor Cells. *Int J Mol Sci* **19** (2018).