



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**MECANISMOS DE MODULACIÓN DE LA RESISTENCIA A
FÁRMACOS ANTICANCERÍGENOS DE PRODUCTOS NATURALES**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

RICARDO GARCÍA PRADO

TUTORA: DRA. FRAGOSO SERRANO MABEL CLARA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX.

AÑO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: MARTÍNEZ BARAJAS J. ELEAZAR**

VOCAL: **Profesor: PLASENCIA DE LA PARRA FRANCISCO JAVIER**

SECRETARIO: **Profesor: FRAGOSO SERRANO MABEL CLARA**

1er. SUPLENTE: **Profesor: FIGUEROA SALDIVAR MARIO ALBERTO**

2° SUPLENTE: **Profesor: DIMITROVA DINKOVA TZVETANKA**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA: DRA. FRAGOSO SERRANO MABEL CLARA

SUSTENTANTE: RICARDO GARCÍA PRADO

Contenido

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVO	9
OBJETIVOS PARTICULARES	9
METODOLOGÍA	10
CAPÍTULO 1. CÁNCER Y COMPUESTOS NATURALES	11
1.1 Cáncer	11
1.2 Compuestos naturales	12
1.3 Quimioterapia	12
1.4 Quimiosensibilidad	13
1.5 Estrés oxidativo	13
1.6 Angiogénesis	14
1.7 Prevención del cáncer	15
CAPÍTULO 2. FÁRMACOS ANTICANCERÍGENOS	17
2.1 Alcaloides de la Vinca	17
2.2.- Cisplatino	18
2.3.- Paclitaxel	19
2.4 Inhibidores de topoisomerasas	20
2.5 Mitomicina	23
CAPÍTULO 3. RESISTENCIA A FÁRMACOS	24
3.1 Multirresistencia a fármacos	25
3.2 Mecanismos de resistencia	25
3.2.1 Glutación-S-transferasas (GST)	26
3.2.2 Blanco molecular	26
3.2.3 Reparación del ADN	27
3.2.4 Apoptosis	29
3.2.5 Proteínas transportadoras ABC	30
3.2.6 Autofagia	32
CAPÍTULO 4. MODULACIÓN DE LA RESISTENCIA A FÁRMACOS	34
4.1 Moduladores de origen natural	34
-Investigaciones año 2016.	34

I.- Diterpeno de mirsinol (DM)	34
II.- Hernandezina (HDZ)	36
-Investigaciones año 2017.	39
III.- Ácido salvianólico B	39
IV.- Saikosaponina A (SSA)	41
-Investigaciones año 2018.	43
V.- Brevilina A (BVA)	43
VI.- Capsaicina y Piperina	46
VII.- Glucósidos de resina	51
VIII.- Icaritina	57
IX.- Quercetina	59
X.- Taxifolina	61
-Investigaciones año 2019.	64
XI.- Ácido Gambogénico (AG)	64
XII.- Ácido boswélico (AKBA)	67
XIII.- Ácido Ursólico (AU)	71
XIV.- <i>Fomes fomentarius</i>	73
XV.- <i>Paris polyphylla</i>	75
XVI.- Tenulina (TNA)	78
XVII.- Tetrandrina	81
XVIII.- Vielanina P (VP)	84
-Investigaciones año 2020.	86
XIX.- Alcaloides quinolínicos (AQ)	86
XX.- Ácido rosmarínico (AR)	89
XXI.- Ácido cafeico (AC)	91
XXII.- Bufalina	94
XXIII.- Berberina	96
XXIV.- Curcumina	99
XXV.- Dihidromiricetina (DMA)	100
XXVI.- Emodina	103
XXVII.- <i>Euryops pectinatus</i>	104
XXVIII.- Fucoxantina (FXA)	106
XXIX.- <i>Ganoderma lucidum</i>	107

XXX.- Hesperidina	110
XXXI.- Hesperetina	111
XXXII.- Konjac glucomannan (KGM)	113
XXXIII.- Licochalcona A (LCA)	114
XXXIV.- Wilforina	116
-Investigaciones año 2021.	118
XXXV.- β-elemeno	118
XXXVI.- γ-tocotrienol	121
XXXVII.- <i>Euphorbia kansui</i>	122
XXXVIII.- Fisetina	123
XXXIX.- Kaempferol	125
XL.- Matrina	126
XLI.- Pristimerina	127
XLII.- Vernoamyoside C	129
CONCLUSIONES	130
Bibliografía	133
ANEXO	146

RESUMEN

La resistencia a fármacos es uno de los problemas más importantes en la terapia contra el cáncer. Algunos de los factores involucrados en la resistencia incluyen la inhibición de la apoptosis, el aumento de la reparación del ADN dañado y la sobreexpresión de proteínas transportadoras ABC (ATP-binding cassette).

Con el paso del tiempo se han realizado diversas investigaciones clínicas, cuyos resultados indican que los productos naturales, pueden ayudar en el tratamiento de tumores y revertir la resistencia a los fármacos anticancerígenos. Dichos productos de origen natural han demostrado tener pocos efectos adversos y gran actividad antitumoral.

El contenido de este trabajo se enfoca en hacer una revisión de los productos naturales que tienen el potencial para ser moduladores de la resistencia a fármacos anticancerígenos y sus mecanismos subyacentes.

La investigación en productos naturales, ha incrementado con el objetivo de mejorar la eficacia de la quimioterapia, disminuir las dosis utilizadas de los fármacos y reducir los efectos secundarios tóxicos que dañan la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. Las moléculas naturales de esta revisión presentan diversos mecanismos de acción, como ejemplo:

- Algunos compuestos naturales actúan como sustratos de las diferentes proteínas transportadoras ABC y estimulan su actividad ATPasa.
- Otros interfieren con diversos factores de transcripción, inhibiendo la actividad de varias vías de señalización que disminuyen la expresión y/o sobreexpresión de varias proteínas.
- Ruptura de proteínas que desencadenan la apoptosis e inhibición de proteínas anti apoptóticas.
- Aumento de ERO (especies reactivas de oxígeno) y aumento en la expresión del gen p53 (supresor de tumores).

Este trabajo resume y resalta la importancia de ciertos productos naturales, que podrían ser moduladores efectivos contra la resistencia a fármacos anticancerígenos.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un grupo de enfermedades, que afecta a toda la población del mundo. Esta enfermedad se desarrolla a nivel celular, caracterizándose, por un crecimiento y proliferación celular no reguladas. En el desarrollo de cáncer, las células se vuelven anormales, esto significa, que las células dañadas sobreviven cuando deberían morir, y células nuevas se forman cuando no son necesarias. Esto provoca acumulación celular y formación de masas denominadas tumores (National Cancer Institute, 2022).

La mayoría de los tumores, se desarrollan lentamente, partiendo de las células normales de algún tejido, en el que se originan y acumulan características fenotípicas perjudiciales, relacionadas con cambios genómicos. El proceso neoplásico, comienza como una pequeña lesión localizada en el tejido epitelial, después la neoplasia se expande en todo el grosor del mismo, hasta convertirse en un tumor invasivo que puede generar metástasis. Esta última ocurre cuando las células cancerosas entran al torrente sanguíneo y se propagan invadiendo otros tejidos (del Castillo et al., 2019).

Algunos métodos terapéuticos para tratar el cáncer son: cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia. Estos se utilizan de acuerdo con las características y etapas en las que se presente el cáncer. El objetivo principal de los tratamientos es destruir los tumores cancerosos sin causar daño a las células normales. Sin embargo, dichos tratamientos poseen eficacia limitada ejerciendo sus acciones tanto en células tumorales como en las normales, lo que produce diferentes efectos adversos en los pacientes, como anemia y pérdida de apetito (Kim & Kim, 2018).

Actualmente, la quimioterapia es uno de los tratamientos más utilizados contra el cáncer, pero con el paso del tiempo, este tratamiento se ha enfrentado a retos importantes, como el desarrollo de resistencia a múltiples fármacos, fenómeno caracterizado por la resistencia que presentan las células cancerosas, a diferentes fármacos que no se relacionan en estructura ni función (Kumar & Jaitak, 2019).

Existen varios mecanismos de resistencia a los fármacos quimioterapéuticos, entre estos, se encuentra el aumento de la reparación del ADN dañado, mutaciones en las proteínas diana, disminución de los fármacos en el interior de las células y el aumento del metabolismo y/o excreción de los fármacos. Uno de los mecanismos más importantes, es causado por una proteína de membrana llamada glicoproteína-P, cuyo mecanismo de acción está dado por el uso de energía en forma de ATP, para transportar sustratos al exterior de la célula (Joshi et al., 2017).

El fenómeno conocido por sus siglas en inglés como multi drug resistance (MDR), ha afectado a los agentes quimioterapéuticos clásicos como doxorubicina, colchicina, vincristina y paclitaxel., Incluso los fármacos anticancerosos más recientes, como el docetaxel, imatinib y flavopiridol, pueden desarrollar resistencia tras su uso crónico (Joshi et al., 2017).

Sabiendo los problemas que ocasiona la resistencia a fármacos anticancerígenos en las terapias clínicas, esta revisión presenta algunas investigaciones enfocadas en moléculas de origen natural, capaces de modular la resistencia a diferentes fármacos en varios tipos de cáncer humano.

OBJETIVO

Investigar las moléculas de origen natural, que inhiben la resistencia a fármacos anticancerígenos y su mecanismo subyacente, con el propósito de tener una actualización bibliográfica, que permita el fácil acceso, a diferentes compuestos naturales, utilizados como moduladores en la resistencia a los tratamientos contra el cáncer.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Consultar diferentes fuentes electrónicas para obtener diversidad en los autores publicados.
- Revisar los métodos experimentales, las líneas celulares y los fármacos que se utilizan en las investigaciones, con el fin de tener variedad en la información obtenida.
- Enlistar algunas moléculas que puedan ayudar en los tratamientos futuros contra el cáncer.

METODOLOGÍA

Se basa en la búsqueda constante de material bibliográfico mediante la consulta de artículos de revisión y publicaciones originales. Las fuentes electrónicas consultadas son las siguientes:

- Scopus
- Google académico
- JSTOR
- Biblioteca virtual: National Library of Medicine

El método de obtención y análisis de la información que conforma este trabajo monográfico, se llevó a cabo mediante el empleo de las siguientes palabras clave “Cancer”, “Natural Products”, “Cancer Chemotherapy”, Phytochemicals, “Resistance and Cancer”, “Cancer MDR”, entre otras. Estas palabras se buscaron en las bases de datos y para filtrar/excluir la información, se usó como criterio la fecha de publicación de los artículos y la existencia de moléculas sintéticas que modulan la resistencia a fármacos, las cuales fueron excluidas de la revisión, por el enfoque en los productos naturales.

Es importante señalar que para los capítulos uno, dos y tres, los criterios de inclusión se basaron conforme a la relevancia de la información publicada. Ya que, durante el transcurso de los años, se ha publicado una extensa gama de información sobre cáncer, sus tratamientos farmacológicos y el fracaso de los mismos a causa de la resistencia.

El capítulo cuatro se realizó comenzando en el año 2016, ya que la resistencia a fármacos es un tema bastante estudiado. Existen muchas moléculas naturales que han quedado olvidadas y comenzar a partir del 2016 es una forma de recordar la información del pasado, ya que puede ser útil en investigaciones futuras. Los compuestos enlistados en este capítulo son un resumen de una o varias publicaciones.

Para ilustrar los compuestos químicos presentados se utilizó el programa ChemDraw ®.

CAPÍTULO 1. CÁNCER Y COMPUESTOS NATURALES

1.1 Cáncer

El cáncer, es una enfermedad que puede afectar a cualquier persona, siendo una de las principales causas de muerte en el mundo. Cada año miles de personas son diagnosticadas con algún tipo de cáncer. Es por esto, que en los últimos años se han fomentado acciones preventivas para disminuir los casos en el mundo, además, es importante hacer una detección temprana del cáncer para reducir la tasa de mortalidad, provocada por la enfermedad (Roy & Saikia, 2016).

Un tumor se caracteriza por un crecimiento anormal de células que no tienen propósitos funcionales. Existen tumores llamados benignos, los cuales no se expanden a otras partes del cuerpo. Son muchos los tipos de cáncer que afectan a los seres humanos, pero las células cancerosas en etapas iniciales de desarrollo no muestran signos ni síntomas detectables (Wang, et al., 2018a).

El cáncer es una enfermedad genética causada por diversas alteraciones genómicas (mutaciones). Entre los procesos celulares que intervienen en el desarrollo de tumores, se encuentra la aceleración del ciclo celular e inhibición de la apoptosis (del Castillo et al., 2019).

Una etapa de la proliferación de los tumores es caracterizada por la división celular descontrolada, en donde las células neoplásicas, tienen una división continua sin regulación, lo cual, provoca que la mayor parte de las células muera, porque los telómeros se acortan en cada duplicación y la célula no puede dividirse más. Sin embargo, una parte de las células sobrevive y se vuelve inmortal, debido a la activación de la telomerasa. Esta enzima ayuda a que las células no mueran y se dividan un número ilimitado de veces (del Castillo et al., 2019).

Por otra parte, las especies reactivas de oxígeno (ERO) en exceso, reaccionan con el ADN desestabilizándolo y dan lugar a mutaciones que pueden dar inicio al cáncer (Kaur et al., 2018).

Los tratamientos del cáncer se utilizan con base al tipo y la etapa de avance del mismo. Algunas opciones para combatir este padecimiento son: quimioterapia, cirugía, terapia dirigida, entre otros. Además, se pueden usar combinaciones de tratamientos, para suprimir la enfermedad (Wang, et al., 2018a).

1.2 Compuestos naturales

Actualmente las plantas medicinales, han ganado aceptación como terapia alternativa en el tratamiento de algunas enfermedades como el cáncer. Cada año se aíslan de plantas, compuestos citotóxicos que son clave para la elaboración de medicamentos. Es por esto que la comunidad científica, pone especial atención en la investigación de moléculas naturales, que pueden ser de utilidad para la industria farmacéutica (Dehelean et al., 2021).

En el mundo existe una gran variedad de compuestos naturales, con propiedades curativas, que se obtienen de plantas, animales y microorganismos. Por ejemplo, alcaloides como la morfina y fármacos anticancerígenos como el paclitaxel (Dehelean et al., 2021).

Los compuestos naturales con importancia medicinal, tienen estructuras únicas y diferentes blancos moleculares, su toxicidad y efectos secundarios son bajos, lo que los hace perfectos para tratar diferentes enfermedades. Además, en los últimos años, se han desarrollado derivados de productos naturales, con mayor estabilidad y eficacia, con el fin de mejorar las propiedades de estos compuestos (Deng et al., 2020).

La importancia de las moléculas obtenidas a partir de productos naturales, radica en su utilidad en los tratamientos contra el cáncer como agentes quimioterapéuticos y agentes quimio sensibilizadores (de Oliveira et al., 2018).

1.3 Quimioterapia

La quimioterapia, es un método que se lleva a cabo usando fármacos contra el cáncer, que ayudan en la destrucción de las células tumorales. Es una de las opciones fundamentales en el tratamiento del cáncer (de Oliveira et al., 2018).

A lo largo de la historia, las plantas han sido la fuente para el descubrimiento de varios fármacos. En oncología, los agentes derivados de plantas, como vincristina, etopósido, topotecán e irinotecán, se sitúan entre las quimioterapias contra el cáncer más eficaces (Cragg & Pezzuto, 2016).

Los fármacos quimioterapéuticos tradicionales, como el metotrexato, se relacionan con reacciones adversas como pérdida de cabello, lesiones gastrointestinales y disfunción

neurológica, mientras que los fitofármacos han demostrado ser menos tóxicos y más eficaces (Dehelean et al., 2021).

En los tratamientos para combatir el cáncer, a menudo se utilizan métodos quirúrgicos combinados con fármacos quimioterapéuticos. Sin embargo, esta combinación ha perdido éxito debido a la resistencia que presentan las células cancerosas a los fármacos (Dehelean et al., 2021).

1.4 Quimiosensibilidad

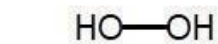
El mecanismo de acción de gran parte de los fármacos citotóxicos como la capecitabina y los taxanos, es inducir apoptosis en las células cancerosas. Existen compuestos naturales que al interactuar con algunas células tumorales aumentan la muerte de las mismas, mediante la inducción de apoptosis, dichos compuestos podrían usarse como quimio sensibilizadores en terapias contra cáncer. En otras palabras, estos compuestos provocan que las células cancerosas, sean más susceptibles a la quimioterapia (Deorukhkar et al., 2007).

Los fitoquímicos son sustancias químicas no nutritivas de las plantas, que se sintetizan como un sistema de defensa para hacer frente a las condiciones de estrés ambiental y a los patógenos (Kaur et al., 2018).

La mayoría de los quimiosensibilizadores identificados, son fitoquímicos, que se clasifican en flavonoides, alcaloides, carotenoides, terpenoides, quinonas, saponinas y esteroides, según su estructura química. Estos compuestos tienen actividad biológica en células de mamíferos y en el caso de algunas células cancerosas pueden promover el daño del ADN e inducir muerte celular apoptótica, por lo que tienen el potencial de ayudar a combatir la resistencia a fármacos (de Oliveira et al., 2018).

1.5 Estrés oxidativo

El estrés oxidativo, es un proceso que ocurre cuando se pierde el equilibrio en la producción de radicales libres (ERO), algunos ejemplos de estos se ilustran en la figura 1 (Chikara et al., 2018).



Peróxido de hidrógeno



Radical hidroxilo



Anión superóxido

Figura 1.- Ejemplos de radicales libres.

Varios estudios demuestran que el aumento de estas especies, causa daños en ADN, proteínas y lípidos. Cuando dichos daños no son reparados, se generan mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores, que promueven la fase de inicio de carcinogénesis (Chikara et al., 2018).

El estrés oxidativo generado por el aumento de las ERO, participa en la progresión de la carcinogénesis, dando origen a inestabilidad genómica que contribuye al desarrollo de la metástasis. Algunas investigaciones en modelos animales, han demostrado que las ERO incrementan la expresión de metaloproteasas de matriz, las cuales degradan la matriz extracelular y la membrana basal, inhiben la enzima antioxidante, catalasa, y estabilizan el factor de transcripción HIF1a, el cual regula positivamente el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A), estimulando la angiogénesis (Chikara et al., 2018).

Por otra parte, cuando las enzimas se exponen a estrés oxidativo, sus residuos de cisteína y metionina, pueden oxidarse, afectando su estructura y su actividad enzimática, provocando desequilibrios en la transducción de señales y en los procesos metabólicos, que desencadenan daños en las células (Chikara et al., 2018).

1.6 Angiogénesis

La angiogénesis es un proceso llevado a cabo por células endoteliales y del músculo liso, controlado mediante señales químicas, cuya función principal es reparar los vasos sanguíneos dañados. Sin embargo, las células tumorales utilizan la angiogénesis, como mediador clave para el desarrollo del cáncer (Rajabi & Mousa, 2017).

El control de la angiogénesis se lleva a cabo por medio de inhibidores endógenos, como agiostatina y endostatina, que por medio de diferentes mecanismos interrumpen la formación de los vasos sanguíneos. Los inhibidores se unen a diferentes tipos de proteínas llamadas

“activadores angiogénicos”, entre los que se incluye el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), cuya unión mantiene un equilibrio homeostático (Rajabi & Mousa, 2017).

Este proceso es importante ya que las células cancerígenas aprovechan la angiogénesis para formar nuevos vasos sanguíneos, transportando oxígeno y nutrientes para el crecimiento y expansión (metástasis) de los tumores sólidos (Rajabi & Mousa, 2017).

1.7 Prevención del cáncer

La quimioprevención del cáncer, es un campo en desarrollo de la oncología, centrado en la utilización de agentes naturales o moléculas sintetizadas químicamente, que pueden inhibir el proceso carcinogénico (Lall et al., 2016).

El desarrollo de carcinogénesis se produce mediante alteraciones subcelulares, estas se clasifican en etapas de iniciación, promoción y progresión. El objetivo de prevenir el cáncer es intentar retrasar, bloquear o invertir las etapas carcinogénicas, con el fin de evitar que el tumor progrese (Cragg & Pezzuto, 2016).

Varios fitoquímicos tienen la capacidad de inhibir el proceso carcinogénico, al interferir con una o varias vías de señalización celular, es por eso, que desempeñan un papel importante en la prevención del cáncer (Kaur et al., 2018).

Es importante señalar que muchos fitoquímicos participan en la regulación de procesos celulares como apoptosis, proliferación celular, reparación de ADN, inactivación/activación de oncogenes y genes supresores de tumores, entre otros. Algunos de estos compuestos, se conocen como antioxidantes, que pueden reducir el estrés oxidativo celular. Sin embargo, otro rasgo importante de estos compuestos, es su capacidad para inducir ERO en varios tipos de células cancerosas (Chikara et al., 2018).

Uno de los mecanismos de acción de los fitoquímicos contra la carcinogénesis, es incrementar la expresión de enzimas metabólicas como GST, mediante el factor de transcripción Nrf2, para desintoxicar la célula (Chikara et al., 2018).

Las frutas y verduras contienen fitoquímicos cuyas propiedades antioxidantes, han demostrado contribuir en la prevención de varios tipos de cáncer. Dichos compuestos, pueden ayudar a reducir la metástasis y la proliferación de células cancerosas (Chikara et al., 2018).

CAPÍTULO 2. FÁRMACOS ANTICANCERÍGENOS

El objetivo de los fármacos contra el cáncer es interferir con el desarrollo de tumores, y eliminar las células cancerosas. Sin embargo, pueden causar efectos secundarios graves, debido a la destrucción de las células y tejidos sanos.

Algunos fármacos anticancerígenos de origen natural se describen a continuación:

2.1 Alcaloides de la Vinca

Vincristina

Es un alcaloide obtenido de la planta *Catharanthus roseus*. Este compuesto actúa uniéndose a un grupo de proteínas llamadas tubulinas, encargadas de la formación de los microtúbulos. Cuando la vincristina se une a la tubulina, inhibe la formación de dichos microtúbulos. Esta inhibición, provoca que la mitosis celular se detenga en la metafase, a través de la interrupción de la formación del huso mitótico, conduciendo a la muerte celular mediante la activación de las vías apoptóticas (Martino et al., 2018).

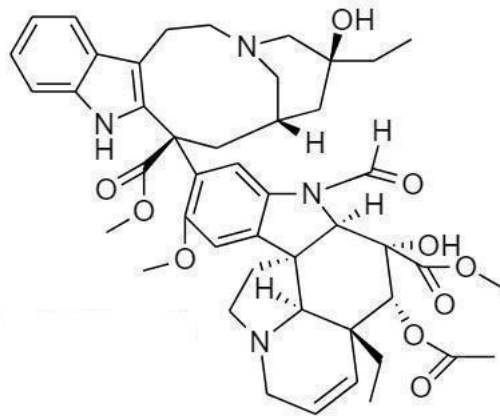


Figura 2.- Estructura de vincristina (Martino et al., 2018).

Vinblastina

Este alcaloide se utiliza en combinación con otros agentes citotóxicos, en la terapia de diferentes enfermedades, entre las que destaca el tratamiento de cáncer de testículo y melanoma.

El mecanismo de acción de este compuesto está dado por su actividad bioquímica contra los microtúbulos, en otras palabras, el mecanismo es el mismo que el de vincristina (figura 2) (Martino et al., 2018).

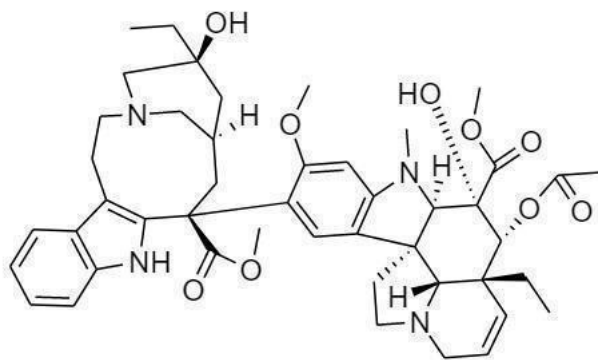


Figura 3.- Estructura de la vinblastina (Martino et al., 2018).

2.2.- Cisplatino

Este fármaco es uno de los más utilizados en las terapias contra el cáncer, puede usarse en combinación con otros fármacos para tratar diferentes tipos de tumores. Sin embargo, su eficacia es afectada por los mecanismos de reparación del ADN como la reparación por escisión de nucleótidos (NER), la recombinación homóloga (HR), entre otros, que proporcionan resistencia a las células tumorales (Rocha et al., 2018).

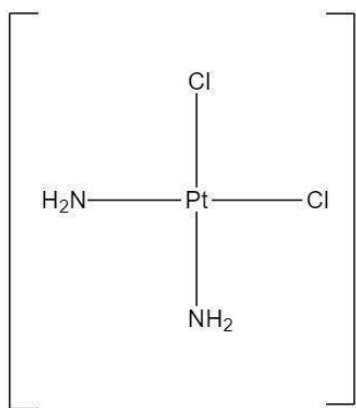


Figura 4.- Estructura de cisplatino (Rocha et al., 2018).

El cisplatino (figura 4) es una molécula formada por la unión de un átomo de platino con dos grupos amino y dos átomos de cloro. Cuando este compuesto llega a la matriz citoplasmática, los átomos de cloro son reemplazados por moléculas de agua, formando un compuesto activo (figura 5), capaz de unirse fácilmente a las bases nitrogenadas que conforman el ADN (Rocha et al., 2018).

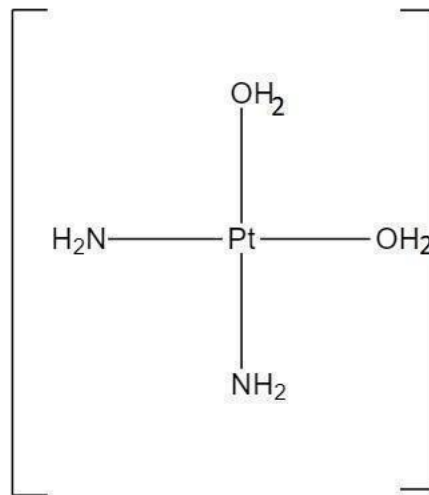


Figura 5.- Estructura del complejo formado al reaccionar el cisplatino con agua (Rocha et al., 2018).

El cisplatino se une covalentemente con la adenina y la guanina, causando rupturas en la hebra de ADN que, al no ser reparadas, desencadena la muerte celular apoptótica. La desventaja de este compuesto, es que tanto las células cancerosas como las células sanas mueren por los daños en el ADN (Rocha et al., 2018).

2.3.- Paclitaxel

Es un compuesto encontrado en la corteza de *Taxus brevifolia*. Este fármaco, promueve el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos y previene su disociación, lo que bloquea el progreso del ciclo celular, previniendo la mitosis e inhibe el crecimiento de las células cancerosas (Zhu & Chen, 2019).

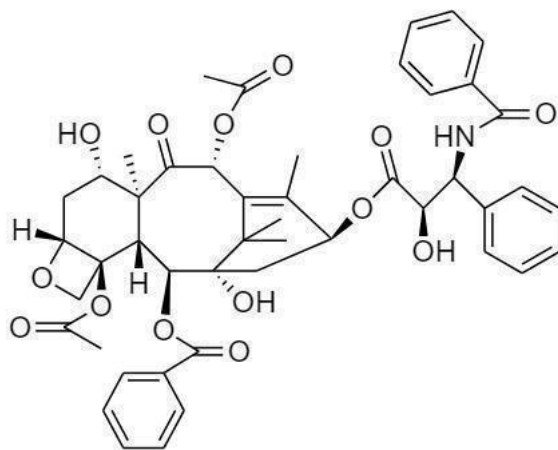


Figura 6.- Estructura de paclitaxel (Zhu & Chen, 2019).

2.4 Inhibidores de topoisomerasas

Las enzimas topoisomerasas desempeñan un papel importante en muchos procesos biológicos relacionados con el ADN. En humanos las topoisomerasas de ADN se dividen en tipo I (hTop1) y tipo II (hTop2). Dichas enzimas, tienen especial importancia en la terapia contra el cáncer, ya que son blancos terapéuticos de muchos fármacos anticancerígenos (Delgado et al., 2018).

Existen varios compuestos que actúan como inhibidores de las enzimas hTop1 o hTop2. La interacción entre los inhibidores y las enzimas, se ha descrito mediante diversos mecanismos, entre los cuales destaca el convertir las enzimas en agentes venenosos (Delgado et al., 2018).

Los inhibidores de topoisomerasa, se basan en la unión covalente de la enzima, el ADN y el fármaco (se forma un complejo ternario topoisomerasa-fármaco-ADN). Esto provoca que se interrumpa el ciclo celular, induciendo muerte celular apoptótica (Delgado et al., 2018).

La camptotecina (figura 7) es un alcaloide aislado de la corteza del árbol *Acuminado camptotheca*. Su desarrollo para uso en terapias clínicas se interrumpió, debido a sus efectos adversos y a su baja actividad terapéutica. Sin embargo, los estudios de relación estructura-actividad, permitieron el desarrollo de los derivados de la camptotecina, el topotecán y el irinotecán, los cuales se utilizan actualmente por su actividad anticancerígena (Buzun et al., 2018).

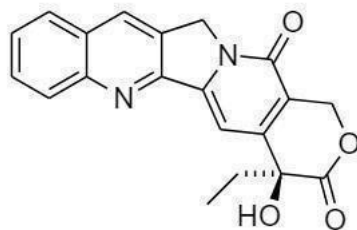


Figura 7.- Estructura de camptotecina (Buzun et al., 2018).

El topotecán (figura 8) es un derivado semisintético de la camptotecina. Se aplica en el tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario y contra cáncer de cuello uterino (Buzun et al., 2018).

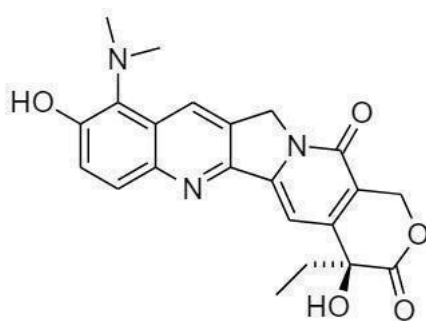


Figura 8.- Estructura de topotecán (Buzun et al., 2018).

El irinotecán (figura 9) es un derivado de camptotecina semisintético. Este compuesto, se clasifica como un profármaco, ya que se convierte en un metabolito activo mediante la enzima carboxilesterasa 2 humana. Dicho metabolito se denomina SN-38 (7-etil-10-hidroxicamptotecina, figura 5d), el cual posee alta actividad anticancerígena. Se utiliza contra cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino y en el tratamiento del cáncer colorrectal (Buzun et al., 2018).

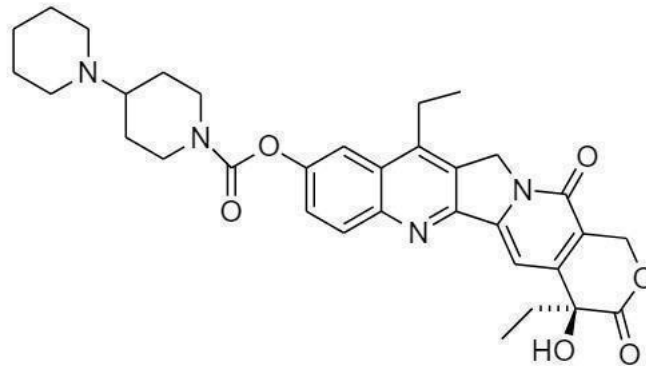


Figura 9.- Estructura de irinotecán (Buzun et al., 2018).

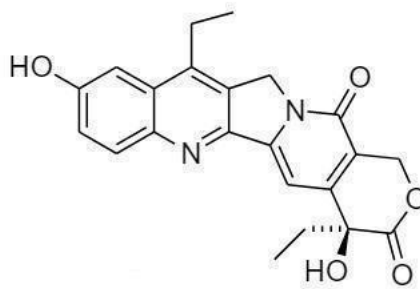


Figura 10.- Estructura del metabolito activo SN-38 (Buzun et al., 2018).

El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en la inhibición de la replicación celular, mediante la intercalación del ADN con los fármacos y la enzima hTop1. Es decir, la camptotecina y sus derivados reaccionan con el complejo hTopI-DNA, bloqueando la replicación de las cadenas de ADN, dando paso a la activación de caspasas que conducen a la muerte celular por apoptosis (Buzun et al., 2018).

Doxorrubicina

Es un compuesto natural producido por *Streptomyces peucetius*. Al usarse contra células cancerígenas, sus mecanismos de acción incluyen la generación de radicales libres que causan daños a la membrana celular y la activación del gen supresor de tumores p53.

La doxorrubicina puede intercalarse dentro de las pares de bases del ADN, provocando la rotura de las cadenas de ADN y la inhibición de la síntesis de ARN mensajero. Al entrar en el núcleo

de la célula, la doxorrubicina se dirige específicamente a la topoisomerasa IIa (hTop2), inhibiendo sus funciones, causando rupturas en el ADN, que activan la muerte celular apoptótica (Al-Malky et al., 2020).

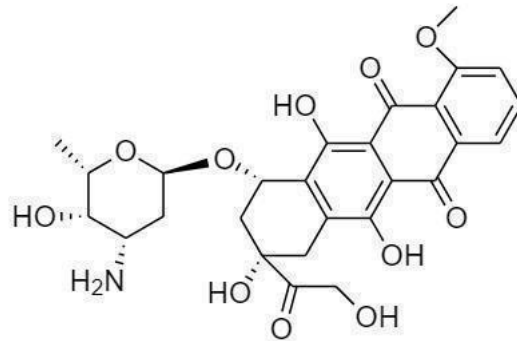


Figura 11.- Estructura de doxorrubicina (Al-Malky et al., 2020).

2.5 Mitomicina

Es un antibiótico aislado de *Streptomyces caespitosus*. Este fármaco posee actividad antitumoral, ya que es un agente alquilante. Dichos agentes, actúan entrecruzando las hebras complementarias del ADN, inhibiendo la replicación del mismo. Aunque la mitomicina (figura 12) no es específica, puede ejercer su máximo efecto en la fase G tardía y en la fase S temprana, del ciclo celular (Sinawe & Casadesus, 2021).

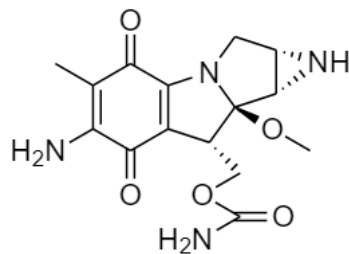


Figura 12.- Estructura de mitomicina (Sinawe & Casadesus, 2021).

CAPÍTULO 3. RESISTENCIA A FÁRMACOS

El cáncer, es una enfermedad responsable de millones de muertes en el mundo. Con el paso del tiempo, se han recopilado datos estadísticos que demuestran que el 90% de la mortalidad en pacientes con cáncer, se relaciona con la resistencia a los fármacos (Bukowski et al., 2020).

En el cáncer, la resistencia a los tratamientos se caracteriza porque con la administración del fármaco antineoplásico, no hay respuesta en la inhibición ni en la eliminación del crecimiento de un tumor, es decir, las células cancerosas sobreviven al estar expuestas a dicho fármaco (Luqmani, 2005).

La resistencia a los fármacos es una complicación clínica, que se presenta a menudo en los pacientes con cáncer y representa un problema importante para su tratamiento, especialmente en las etapas avanzadas. Hay dos tipos de resistencia: la innata y la adquirida. La innata consiste en células tumorales, que desarrollan resistencia sin la previa exposición a los fármacos, esto puede ser debido a mutaciones espontáneas. La adquirida, es la que aparece después de un tratamiento prolongado con uno o varios fármacos (Paredes et al., 2006).

Los factores que causan la resistencia a fármacos pueden dividirse en extracelulares e intracelulares:

- Los extracelulares pueden ser causados por la administración de dosis bajas de medicamento, la inactivación causada por el metabolismo, barreras fisiológicas, la presencia de sustancias como el colágeno, que dificultan la difusión del fármaco, entre otros.
- Algunos factores intracelulares, están representados por alteraciones en el blanco molecular, disminución de la concentración del fármaco y la reparación del ADN, todos estos evitan la muerte celular (Paredes et al., 2006).

3.1 Multirresistencia a fármacos

La resistencia a múltiples fármacos (MDR), se puede definir como un fenómeno en el que las células de los tumores humanos adquieren resistencia a una gran variedad de fármacos químicamente no relacionados. Durante el tratamiento de un tumor, la quimioterapia es una opción importante para eliminar las células cancerosas. Sin embargo, son varios los factores que influyen en el éxito de esta. Por ejemplo, la absorción, distribución y metabolismo de los fármacos, pueden influir negativamente en la acción terapéutica de la quimioterapia (de Oliveira et al., 2018).

3.2 Mecanismos de resistencia

Varios mecanismos explican el desarrollo de la resistencia a fármacos. Algunos de los principales mecanismos se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 1.- Mecanismos que causan resistencia a fármacos.

Mecanismo	Referencia
<ul style="list-style-type: none">-Alteraciones en el metabolismo de lípidos, que reducen la absorción de los fármacos-Metabolismo de fármacos por enzimas del citocromo P450, glutatión-S-transferasa (GST) y sulfotransferasas-Los fármacos pueden ser capturados por vesículas intracelulares-Activación del sistema de reparación del ADN	Cao et al., 2019
<ul style="list-style-type: none">-Impedir que los fármacos entren en las células y los que ingresan pueden ser bombeados fuera de las células.-Defectos en la apoptosis y el blanco molecular del fármaco, puede estar alterado por mutaciones	Komarova et al., 2005

-Factores genéticos: mutaciones genéticas, amplificaciones y alteraciones epigenéticas	Bukowski et al., 2020
-Mutaciones en el gen p53 (gen supresor de tumores) y activación del gen bcl-2, que previene la apoptosis.	Vtorushin et al., 2014

Estos mecanismos moleculares, pueden actuar de forma independiente y conjuntamente. Cada uno de ellos, conduce a la disminución de la eficacia terapéutica de los fármacos administrados, dificultando más el tratamiento del tumor (Bukowski et al., 2020).

3.2.1 Glutación-S-transferasas (GST)

El glutatión (GSH) es un antioxidante producido en las células, sintetizado a partir de cisteína, glutamato y glicina, sus funciones son variadas, entre las cuales está el mantener la homeostasis redox en la célula, proteger de especies reactivas de oxígeno, y desintoxicar la célula de diferentes compuestos (Bansal et al., 2018).

La familia de enzimas glutatión transferasas, utilizan el GSH para eliminar una amplia gama de compuestos dañinos. Por ejemplo, estas enzimas pueden interactuar con un fármaco antineoplásico, para conjugarlo con GSH, disminuyendo su actividad terapéutica. Los compuestos que se conjugan con GSH, no pueden dañar los componentes celulares y son transportados fuera de la célula (Kennedy et al., 2020).

En algunos tipos de cáncer, la sobreexpresión de las enzimas GST y el aumento de las concentraciones celulares de GSH, se han relacionado con la resistencia a varios agentes antineoplásicos, como el cisplatino, las antraciclinas y alquilantes como el melfalán y la ciclofosfamida (Paredes et al., 2006).

3.2.2 Blanco molecular

El blanco molecular de los tratamientos quimioterapéuticos puede alterarse, disminuirse o aumentarse, causando pérdida de la actividad terapéutica de los fármacos. Algunas veces, las

células tumorales presentan mutaciones en los genes de las proteínas blanco de los fármacos, lo que reduce la eficacia de estos (Kartal-Yandim et al., 2016).

Un ejemplo de cómo la alteración en el blanco molecular de los fármacos, puede ser causa de resistencia a ellos, está dado por mutaciones encontradas en los genes de las enzimas topoisomerasas (Paredes et al., 2006).

En varios estudios se ha demostrado, que algunas mutaciones en el gen de la topoisomerasa I, pueden dificultar la unión entre la enzima y el metabolito activo del irinotecan (SN-38) y disminuir la estabilidad del complejo de escisión fármaco-hTop1-ADN, mediando así la resistencia al fármaco irinotecan en cáncer colorrectal (Jensen et al., 2016).

Por otra parte, las enzimas hTop2 de células cancerosas, pueden desarrollar resistencia a fármacos mediante alteración en su expresión genética, modificaciones postraduccionales y mutaciones puntuales como las que afectan al sitio de unión al fármaco y/o a los dominios catalíticos (Lotz & Lamour, 2020).

Los fármacos dirigidos a la topoisomerasa II, como el etopósido, se usan para detener la replicación del ADN de las células. Sin embargo, algunas mutaciones en el gen de la hTop2, alteran su localización nuclear, dando como resultado, que las células tumorales se vuelvan resistentes al fármaco (Bukowski et al., 2020).

3.2.3 Reparación del ADN

El ADN es un blanco molecular de varios agentes quimioterapéuticos. Algunos fármacos anticancerígenos son genotóxicos, estos causan daños en el material genético de las células con el fin de inducir apoptosis. Sin embargo, existen sistemas de reparación en las células, que pueden reparar los daños en el ADN (Chatterjee & Walker, 2017).

El aumento en los mecanismos de reparación del ADN, está descrito como un mecanismo de resistencia a múltiples fármacos. También se ha encontrado cierta tolerancia al daño en el ADN, que se considera cómo un potencial mecanismo de resistencia, debido a que la horquilla de replicación puede duplicar las cadenas de ADN, sin importar las lesiones del mismo (Salehan & Morse, 2013).

Entre los mecanismos que ayudan a la reparación del ADN, se encuentra:

- El sistema de reparación por escisión de nucleótidos (NER), el cual elimina lesiones causadas por radiación UV, aductos provocados por α -benzopireno y daños ocasionados por agentes quimioterapéuticos.
Se compone de dos subvías, la primera reconoce y repara los daños en todo el genoma y la segunda se encarga de las lesiones en los genes durante la transcripción.
- La reparación por escisión de bases (BER), se encarga de corregir el daño provocado por agentes alquilantes, estrés oxidativo, ocasionado por ROS en exceso y desaminación, causada por mutaciones espontáneas, donde las bases nitrogenadas como citosina, adenina y guanina, pierden su "amina exocíclica".
Este proceso de reparación, es activo en la fase G1 del ciclo celular.
- Reparación por recombinación homóloga (RH), es una vía inducida cuando las dos hebras del ADN están dañadas. Este mecanismo utiliza una secuencia de ADN homóloga como punto de partida para corregir la hebra rota. Posteriormente se detiene el ciclo celular y se activan diversas proteínas reparadoras de ADN.

Estos mecanismos reparan el ADN dañado y en células tumorales evitan la muerte celular [Chatterjee & Walker, 2017; Rocha et al., 2018].

La vía NER reconoce lesiones en el ADN, y por medio de helicasas, la doble hélice se separa para que las endonucleasas XPF/ERCC1 y XPG corten toda la región dañada (Rocha et al., 2018).

Las endonucleasas XPF y ERCC son importantes en la resistencia al cisplatino, por su participación en varios mecanismos de reparación, incluidos los de doble cadena como la RH. Esto es importante, ya que varios estudios han demostrado que la disminución de ambas proteínas, está asociada con mayor sensibilidad al fármaco (Rocha et al., 2018).

En células de cáncer de ovario, la expresión de ERCC1, aumentaba después del tratamiento con cisplatino y en consecuencia aumentaba la reparación de los daños inducidos por el fármaco.

También se ha reportado que los niveles bajos de ARNm de ERCC1 en adenocarcinoma gástrico y cáncer de pulmón, se relacionan con mayor supervivencia de los pacientes tratados con cisplatino (Rocha et al., 2018).

3.2.4 Apoptosis

La muerte celular programada, está caracterizada por cambios en la morfología celular, por ejemplo, la fragmentación del ADN y la condensación de la cromatina, son mecanismos que provocan dichos cambios. Este proceso está mediado por varias vías, que pueden ser extrínsecas, como la activación de TNF (factor de necrosis tumoral) e intrínsecas, las cuales implican procesos intracelulares, que ocurren dentro de las mitocondrias (Vadlapatla et al., 2013)

La desregulación de la apoptosis, se relaciona con el descontrol de la reproducción celular, la progresión de los tumores y con la resistencia a los tratamientos farmacológicos. Algunas de las formas en que se alteran las vías apoptóticas son: alteraciones en el equilibrio de las proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas, cambios en las funciones del gen p53, entre otros, que dan como resultado, disminución de la apoptosis (Pistritto et al., 2016).

La apoptosis es un mecanismo importante, en el que se puede desarrollar la resistencia a fármacos, ya que la mayoría de los antineoplásicos, inducen esta vía para eliminar las células tumorales. La apoptosis celular está regulada principalmente por los genes bcl-2 y p53 (Vtorushin et al., 2014).

Varios miembros de la familia de genes bcl-2, codifican para proteínas que pueden bloquear la apoptosis, mientras que otros, como el gen Bax, pueden promover la apoptosis. Algunas células cancerosas producen un exceso de proteína bcl-2, inhibiendo la apoptosis celular (Wang, 2021a).

Un elemento crítico en las lesiones celulares, es la respuesta que genera el gen p53, ya que controla el ciclo celular, la replicación del ADN y la división de las células en el crecimiento de un tumor. Las alteraciones en p53, causan un deterioro de sus funciones, provocando que las células no puedan morir por apoptosis y en el caso de las células tumorales, estas progresan y crecen (Kanapathipillai, 2018).

3.2.5 Proteínas transportadoras ABC

Las proteínas transportadoras dependientes de ATP o transportadores ABC (del inglés ATP-binding cassette), son una familia de proteínas que se encuentran en la membrana celular y se encargan de regular, la distribución, absorción y excreción de varios compuestos químicos, protegiendo a la célula de la muerte causada por concentraciones intracelulares elevadas de dichos compuestos (Bukowski et al., 2020).

Esta familia de proteínas se divide en 7 subfamilias nombradas desde la letra A hasta la G (ABC-A, ABC-B, ABC-C, etc.). Las mutaciones en los genes que codifican para estas proteínas son de gran interés para los científicos, debido a que estas provocan diferentes enfermedades. Por ejemplo, alteraciones neurológicas y trastornos en el metabolismo del colesterol y la bilirrubina (Vtorushin et al., 2014).

Estas proteínas transportadoras, requieren la unión y la hidrólisis de una molécula de ATP, para su activación. La estructura central de los transportadores es conformada por un dominio transmembrana (TMD), que contiene el sitio de unión al ligando y un dominio de unión a nucleótidos (NBD), donde se une e hidroliza el ATP, dicha hidrólisis proporciona la energía necesaria para el transporte de moléculas. Cada NBD puede dividirse en dos subdominios, un dominio catalítico y un dominio alfa-helicoidal, esto implica que dos moléculas de ATP se unan al sitio NBD, para ser hidrolizadas (Beis K., 2015).

Glicoproteína P

La proteína ABCB1, conocida como glicoproteína-P o P-gp, está involucrada en el desarrollo de la resistencia a los tratamientos quimioterapéuticos en las células tumorales, ya que expulsa los fármacos del interior de la célula hacia el medio extracelular, provocando que los niveles intracelulares de los mismos disminuyan, por lo tanto, la concentración terapéutica no se alcanza y la eliminación del fármaco se incrementa (disminuye la biodisponibilidad), además contribuye a reducir la penetración de los fármacos (Bukowski et al., 2020).

La P-gp en los tejidos humanos, se encuentra en forma variada, la mayor expresión se encuentra en los órganos como el hígado, riñones y membranas mucosas del intestino grueso y delgado. La expresión de P-gp, puede provocar resistencia a varios compuestos naturales, como

antraciclinas, vincristina, vinblastina, taxanos, colchicina, camptotecina, entre otros (Paredes et al., 2006).

Estudios en cáncer humano, han demostrado que la P-gp está sobreexpresada en aproximadamente el 50% de los casos. En algunos tipos de tumores, como los de pulmón, hígado, riñón, recto y colon, la expresión de la P-gp, se ha visto incrementada, antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia. En tumores hematológicos, como la leucemia, se ha observado una sobreexpresión de la P-gp, tras la exposición a los agentes antineoplásicos (Bukowski et al., 2020).

Proteínas de resistencia a fármacos

Dentro de la subfamilia de proteínas ABC-C, nueve se denominan proteínas de resistencia a múltiples fármacos o MRPs (por sus siglas en inglés, **M**ultidrug **R**esistance **P**roteins), éstas comparten varias características estructurales y son dependientes de ATP. Las MRPs tienen como función, el transporte de metabolitos tanto endógenos como exógenos, de esta manera, regulan procesos fisiológicos, como la desintoxicación intracelular, el estrés oxidativo y procesos inflamatorios (Zhang et al., 2015).

MRP1 (Multidrug Resistance Protein 1) se expresa en diferentes tejidos, como la barrera hematoencefálica, el pulmón, los testículos, el riñón, el músculo esquelético y cardíaco, la placenta, entre otros (Wang et al., 2021b).

Las células normales utilizan MRP1, como un transportador que expulsa metabolitos formados por las enzimas, para desintoxicar la célula. MRP1 transporta sustancias conjugadas, con glutatión, ácido glucurónico y sales biliares, protege de metales pesados y regula la actividad de los canales iónicos, pero la sobreexpresión de esta proteína ha sido detectada en células tumorales, provocando la disminución de las concentraciones de fármacos anticancerígenos (Wang et al., 2021c).

La proteína MRP2 se expresa principalmente en el hígado, y también se distribuye en la barrera hematoencefálica, el intestino, el riñón, la placenta y el pulmón (Vtorushin et al., 2014).

MRP2 es un importante transportador de glucurónidos de bilirrubina en la bilis. Cuando hay mutaciones genéticas o disminución de la expresión de esta proteína, se produce el llamado síndrome de Dubin-Johnson. MRP2 al igual que MRP1 puede causar resistencia al metotrexato, el etopósido, la doxorubicina, la epirubicina, la vincristina y la mitoxantrona. Sin embargo, una diferencia importante es que MRP2, provoca resistencia en el tratamiento con cisplatino, y MRP1 no causa resistencia a dicho fármaco (Vtorushin et al., 2014).

Proteína de resistencia al cáncer de mama

La subfamilia ABCG está representada por seis transportadores, de los cuales ABCG2 o proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), ha sido estudiada por la sobreexpresión de ésta, en varios tumores como el cáncer de ovario, esófago y de mama, dónde participa expulsando los fármacos del interior celular y, por lo tanto, participa en el desarrollo de resistencia a múltiples fármacos (Shen et al., 2011).

3.2.6 Autofagia

La autofagia es un proceso de degradación proteica (regulado por más de treinta genes), en el que algunos organelos como mitocondrias, retículo endoplásmico y ribosomas son degradados para mantener la homeostasis de la célula (Usman et al., 2021).

La Beclina-1 es una de las proteínas que inicia y regula la actividad autofágica. La proteína p53, también da inicio a la autofagia, cuando se encuentra en el núcleo de la célula (Usman et al., 2021).

En algunas células cancerosas, la autofagia puede utilizarse como mecanismo de supervivencia, ya que favorece la carcinogénesis y la resistencia a los antineoplásicos, debido a que las proteínas dañadas por los fármacos son degradadas, causando un bloqueo en la apoptosis y confiriendo resistencia celular (Usman et al., 2021).

Diversas investigaciones han demostrado que al silenciar o inhibir los genes de la autofagia, algunas células tumorales se vuelven más sensibles a fármacos. Esto indica, que la actividad

autofágica, es uno de los mecanismos objetivo para modular la resistencia a los fármacos anticancerígenos (Usman et al., 2021).

Sin embargo, la autofagia puede ser un arma de doble filo. Inducir autofagia en células cancerosas, puede tener efectos protectores (autofagia citoprotectora). Pero también, la inducción de autofagia puede tener efectos favorables en la muerte de las células cancerosas (autofagia citostática), todo esto dependiendo del tipo celular (Zhang et al., 2020).

CAPÍTULO 4. MODULACIÓN DE LA RESISTENCIA A FÁRMACOS

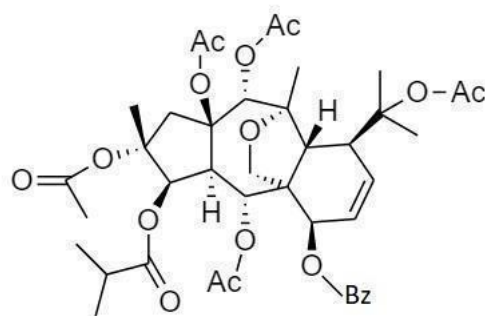
4.1 Moduladores de origen natural

La resistencia a fármacos es un problema que se ha estudiado durante varias décadas. En diferentes bases de datos se encuentran publicados moduladores que datan desde el año 2000. Sin embargo, esta revisión inicia en el año 2016, porque hay varios compuestos interesantes que pueden ser rescatados en la actualidad.

Algunos compuestos naturales que interfieren con la resistencia a fármacos anticancerígenos, mediante la modulación de uno o varios mecanismos de resistencia, se describen a continuación:

-Investigaciones año 2016.

I.- Diterpeno de mirsinol (DM)



Diterpeno de mirsinol (J196-9-4)

Euphorbia prolifera es una planta de origen chino, cuyas raíces secas han sido utilizadas como adyuvantes en los tratamientos contra el cáncer. De esta planta se han aislado varios compuestos diterpenoides, que han sido investigados por su actividad biológica.

Un estudio *in vitro* realizado por Chen, y sus colaboradores, reveló que al usar el diterpeno de mirsinol (DM), aislado de *Euphorbia prolifera*, se puede revertir la resistencia de células cancerosas a los tratamientos farmacológicos (Chen, et al., 2016).

En dicho estudio, la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7/ADR, con sobreexpresión de P-gp y resistente a fármacos, fue tratada combinando 5 y 10 μM del diterpeno de mirsinol con los fármacos daunorubicina, vincristina y topotecán.

La tabla 2 muestra que los valores de IC_{50} de cada fármaco disminuyen, debido al uso del DM. Esto significa, que cuando las células se exponen a diferentes concentraciones del DM, su sensibilidad aumenta, disminuyendo la viabilidad de las células MCF-7/ADR.

Tabla 2.- Resumen de los resultados obtenidos por Chen, et al., 2016.

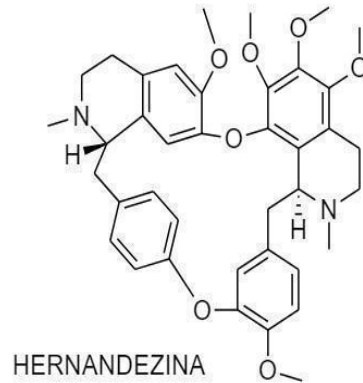
Fármaco	IC_{50} (μM)
Daunorubicina	29.65
Daunorubicina + 5 μM DM	10.20
Daunorubicina + 10 μM DM	2.70
Vincristina	13.84
Vincristina + 5 μM DM	1.60
Vincristina + 10 μM DM	1.41
Topotecán	4.61
Topotecán + 5 μM DM	1.21
Topotecán + 10 μM DM	0.65

El ensayo de **viabilidad celular**, se hace para evaluar la citotoxicidad del compuesto natural, en células normales y en células cancerosas resistentes a fármacos. Después, se combina el compuesto natural con el agente quimioterapéutico, para evaluar sus efectos en células cancerosas (Chen et al., 2016).

El diterpeno de mirsinol es un compuesto, que podría ayudar en la quimioterapia contra el cáncer. Este estudio demostró que puede revertir la resistencia a fármacos *in vitro*, en células de cáncer de mama. El mecanismo subyacente va dirigido a la P-gp, mediante la estimulación de su

actividad ATPasa y su inhibición en el transporte de sustratos. Sin embargo, se necesita investigar más al respecto para dilucidar completamente el mecanismo.

II.- Hernandezina (HDZ)



Este compuesto natural, tiene muchas actividades biológicas, es un alcaloide, que se extrae de la planta *Thalictrum flavum*. Hsiao et al. (2016), utilizaron la línea celular HEK293, transfectada con tres genes de la familia de proteínas ABC. La línea celular transfectada con ABCC1 es MRP1-HEK293, la transfectada con ABCG2 es R482-HEK293 y la transfectada con el gen ABCB1 es MDR19-HEK293.

Con el objetivo de evaluar la función transportadora de la P-gp, en presencia de hernandezina a la concentración de 1 μM , los autores usaron la línea celular MDR19-HEK293. Descubriendo que este compuesto natural, inhibe el transporte de calceína, aumentando la concentración de este sustrato en el interior de la célula.

El ensayo de **función transportadora de la P-gp**, se realiza para observar los efectos inhibitorios del compuesto natural, sobre la actividad transportadora de la P-gp. El ensayo se puede realizar con los sustratos de la proteína, rodamina 123 y calceína AM (Hsiao et al., 2016).

La calceína AM es un compuesto que se usa para medir el efecto inhibitorio de los compuestos naturales sobre la función transportadora de la P-gp, es una sustancia no fluorescente y sustrato de la proteína. En el interior de la célula se transforma por medio de enzimas en calceína

fluorescente, la cuál no es un sustrato de la P-gp. Cuando la P-gp esta activa, la calceína AM no se retiene en el interior celular y, en consecuencia, disminuye su transformación en calceína. Por lo tanto, los productos naturales que inhiben la función de la P-gp, aumentan la calceína y la fluorescencia en el medio intracelular (Teng et al., 2020).

El transporte de sustratos mediado por P-gp, está acoplado a la hidrólisis de ATP. La mayoría de los moduladores de la resistencia a fármacos, son sustratos de la P-gp, capaces de estimular su **actividad ATPasa** de una manera dependiente de la concentración (Hsiao et al., 2016).

Para evaluar la viabilidad celular, las células MDR19-HEK293 se trataron con HDZ a las concentraciones de 50, 100, 200 y 500 nM, en combinación con doxorubicina. Dicha combinación, ayudó a sensibilizar la línea celular, aumentando la muerte de las células.

Por otra parte, revisaron si la HDZ a concentración de 500 nM, tiene efectos inhibitorios en las líneas celulares MRP1-HEK293 y R482-HEK293 cuyos genes transfectados, codifican para las proteínas MRP1 y BCRP asociadas con la resistencia a los fármacos etopósido y mitoxantrona respectivamente. El resultado mostró que la HDZ, no tiene actividad contra la resistencia provocada por dichas proteínas, demostrando selectividad únicamente para la P-gp.

A partir de este último hallazgo, se realizaron ensayos donde se evaluaron los efectos de HDZ, en líneas celulares de cáncer epidérmico y de ovario, que presentan alta resistencia a los fármacos doxorubicina, colchicina y vincristina, debido a la sobreexpresión de la P-gp. Los resultados obtenidos, muestran que la HDZ a las concentraciones de 50, 100, 200 y 500 nM, puede aumentar la sensibilidad de las células y revertir la resistencia a los fármacos anteriores, disminuyendo su expulsión de la célula (figura 13).

La tabla 3 es un resumen de los tratamientos que muestra las diferencias significativas, entre usar un fármaco sólo, en comparación con el tratamiento combinado fármaco-HDZ, ya que el IC_{50} disminuye considerablemente en las dos líneas celulares.

Tabla 3.- Resultados obtenidos por Hsiao et al., 2016, en líneas celulares que sobreexpresan P-gp.

Línea celular	Fármaco	IC ₅₀ (nM)
Cáncer epidérmico (KB-V-1 resistente a fármacos).	Doxorrubicina	5070
	Doxorrubicina + 500 nM HDZ	100
	Colchicina	487.57
	Colchicina + 500 nM HDZ	32.43
	Vincristina	277.68
	Vincristina + 500 nM HDZ	1.59
Cáncer de ovario (NCI-ADR-RES resistente a fármacos).	Doxorrubicina	5540
	Doxorrubicina + 500 nM HDZ	230
	Colchicina	1607.50
	Colchicina + 500 nM HDZ	79.31
	Vincristina	3714.80
	Vincristina + 500 nM HDZ	115.02

También analizaron la **expresión genética** del gen ABCB1, que codifica para la P-gp, mediante el análisis de los niveles de ARN mensajero. Los autores encontraron que la HDZ no tiene efectos inhibitorios en la expresión genética de la P-gp.

Finalmente reportaron que la HDZ es capaz de estimular la actividad ATPasa de la P-gp, ayudando a modular la resistencia contra los fármacos.

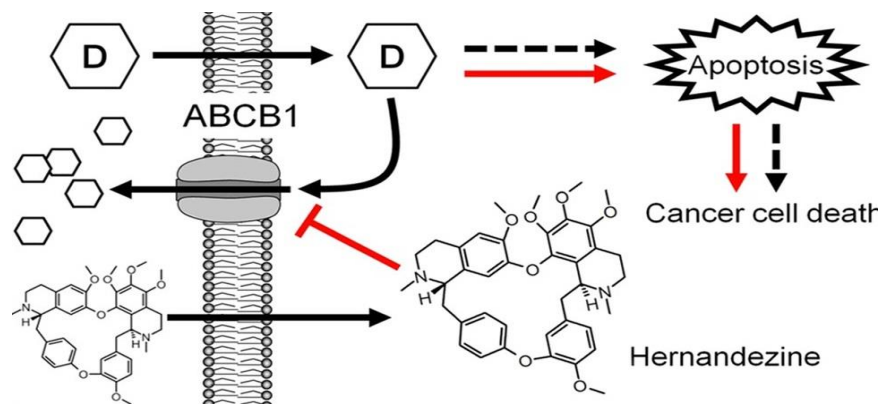
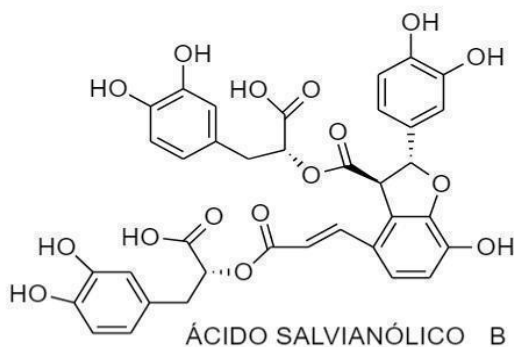


Figura 13.- Mecanismo de acción de la HDZ para disminuir la expulsión de fármacos mediado por la P-gp. Tomado de Hsiao et al., 2016.

-Investigaciones año 2017.

III.- Ácido salvianólico B



Salvia miltiorrhiza (SM), es una planta con importancia medicinal, debido a los compuestos bioactivos, encontrados en la raíz de la planta. Dichos compuestos, se han utilizado para combatir enfermedades del corazón, Alzheimer, Parkinson, cáncer, entre otras (Guo et al., 2017).

Un compuesto importante de *Salvia miltiorrhiza*, es el ácido salvianólico B (SalB), ya que varios estudios han demostrado, que puede revertir la resistencia a fármacos. Guo y sus colaboradores (2017), realizaron una investigación en la que utilizaron SalB, para revertir la MDR en células de cáncer colorrectal (HCT-8/VCR) y analizaron los mecanismos que participan en la reversión de la misma, como el aumento de las ERO y la inhibición de la P-gp. Sin embargo, los autores

mencionan la importancia de seguir investigando los mecanismos que subyacen a este compuesto natural.

Las ERO, son producidas por las mitocondrias, son muy reactivas y dañan los organelos celulares, produciendo estrés oxidativo. Las células sanas manejan estos daños por medio de enzimas y antioxidantes como el glutatión (Guo et al., 2017).

Cuando las concentraciones de ERO, se incrementan (solo un poco en comparación con las concentraciones normales) en las células, estas pueden disminuir la expresión de P-gp y pueden inducir apoptosis, aumentando la sensibilidad de las células tumorales a los antineoplásicos (Guo et al., 2017).

La investigación de Guo et al., en células de cáncer colorrectal resistentes a fármacos, señaló que el SalB a una concentración de 20 µg/mL, aumenta la sensibilidad de este tipo de células, revirtiendo la MDR y disminuyendo el IC₅₀ de vincristina, paclitaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo.

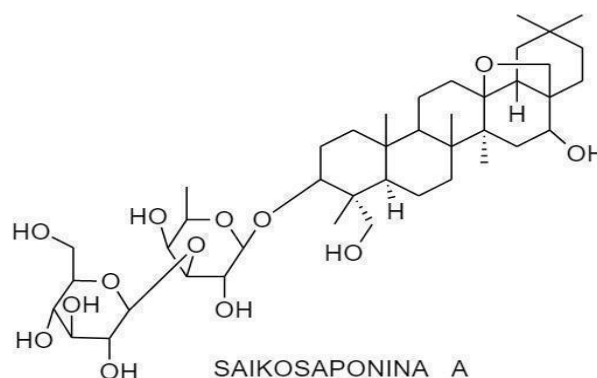
Tabla 4.- Efecto de SalB en diferentes fármacos anticancerígenos, reportado por Guo et al., 2017.

Fármaco	IC ₅₀ (µg/mL)
Vincristina	39.09
Vincristina + 20 µg/mL SalB	2.76
5-fluorouracilo	2.22
5-fluorouracilo + 20 µg/mL SalB	0.26
Cisplatino	9.06
Cisplatino + 20 µg/mL SalB	2.05
Paclitaxel	5.34

Paclitaxel + 20 µg/mL SalB	1.16
----------------------------	------

Por otra parte, encontraron que el SalB a las concentraciones de 20, 40 y 80 µg/mL, aumenta los niveles de ERO. A mayor concentración de SalB, mayor es el aumento de ERO. Este incremento de radicales libres, provoca que la expresión de los genes ABCB1 y Bcl-2 (anti apoptótico) disminuyan al mismo tiempo que incrementa la expresión de Bax (pro apoptótico). De esta manera puede modularse la resistencia a múltiples fármacos en células de cáncer colorrectal, haciendo que SalB sea un compuesto de mayor interés medicinal.

IV.- Saikosaponina A (SSA)



Radix Bupleuri es una planta medicinal usada en China, para tratar la hepatitis y el lupus eritematoso sistémico. El componente principal extraído de esta planta es la saikosaponina A (SSA). Ye & Chen (2017), usaron este glucósido natural en combinación con los fármacos anticancerígenos vincristina, doxorubicina y paclitaxel, para tratar líneas celulares de cáncer hepático (HepG2/ADM) y de mama (MCF-7/ADR), resistentes a fármacos.

Entre los resultados, reportaron que al usar SSA en las concentraciones de 2.5 y 5 µM, el IC₅₀ de los fármacos utilizados para tratar ambas líneas celulares, disminuye dependiendo de la concentración utilizada. Esto significa que la SSA puede revertir la resistencia *in vitro* de células cancerosas, potenciando los efectos de los fármacos.

Tabla 5.- Resumen de los resultados experimentales por Ye & Chen, 2017.

Línea celular	Fármaco	IC ₅₀ (μM)
Cáncer hepático (HepG2/ADM)	Doxorrubicina	102.14
	Doxorrubicina + 5 μM SSA	18.14
	Vincristina	2.30
	Vincristina + 5 μM SSA	0.80
	Paclitaxel	2.80
	Paclitaxel + 5 μM SSA	0.90
Cáncer de mama (MCF-7/ADR)	Doxorrubicina	35.02
	Doxorrubicina + 5 μM SSA	14.67
	Vincristina	7.25
	Vincristina + 5 μM SSA	0.93
	Paclitaxel	5.31
	Paclitaxel + 5 μM SSA	0.62

Entre los resultados obtenidos, destaca el tratamiento de la línea celular MCF-7/ADR usando doxorubicina en combinación con 5 μM de SSA, ya que las células apoptóticas aumentaron por la presencia del glucósido.

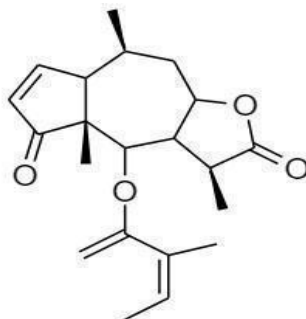
En un ensayo para evaluar la actividad ATPasa de la P-gp, el resultado mostró que dicha actividad no se ve alterada por la SSA.

Para finalizar, los autores mencionan que la expresión de la P-gp disminuye en ambas líneas celulares, debido a la presencia de la SSA. En las células MCF-7/ADR la inactivación de las vías de señalización AKT, MAPK/ERK y NF- κ B, conduce a la disminución de la expresión genética de la P-gp. Por otra parte, en las células HepG2/ADM la disminución de la P-gp, está dada por la desactivación de las vías PI3K/mTOR y NF- κ B/p65. Esto significa que la SSA es un agente que interfiere con varias vías de señalización, encargadas de promover la expresión del gen ABCB1.

Los autores señalan que la SSA, podría utilizarse en terapias contra diferentes tipos de tumores. Sin embargo, es importante realizar más investigaciones y utilizar modelos animales para confirmar la eficacia *in vivo* de la combinación de SSA con diferentes fármacos anticancerígenos.

-Investigaciones año 2018.

V.- Brevilina A (BVA)



6-O-angeloylplenolina

La lactona sesquiterpénica 6-O-angeloylplenolina, también conocida como brevilina A (BVA), es un metabolito secundario con diversas actividades biológicas, extraído de la planta *Centipeda minima*. Se ha demostrado que posee actividad antiprotozoaria, antibacteriana y efectos anticancerígenos. Li y sus colaboradores (2018a) estudiaron el efecto de co-incubar 1.4 μ M de BVA con los fármacos vincristina, mitomicina e hidroxycamptotecina, en células de cáncer de colon (HCT-8/VCR).

Tabla 6.- Tratamiento de las células HCT-8/VCR resistentes a fármacos. Resultados de Li et al., 2018a.

Fármaco	IC ₅₀ (µg/mL)
Vincristina	250
Vincristina + 1.4 µM BVA	13.8
Hidroxicamptotecina	40
Hidroxicamptotecina + 1.4 µM BVA	18.5
Mitomicina	3.9
Mitomicina + 1.4 µM BVA	0.48

La tabla 6 muestra la concentración inhibitoria media máxima (IC₅₀) del tratamiento de las células de cáncer de colon. Se puede observar que 1.4 µM de BVA, disminuye considerablemente el IC₅₀ de los tres fármacos. Esto quiere decir que la combinación fármaco-BVA, incrementa la sensibilidad de las células cancerosas y disminuye la viabilidad celular.

Para dilucidar el mecanismo de modulación, se evaluó el transporte de moléculas mediado por la P-gp, utilizando los sustratos rodamina 123, vincristina y doxorubicina. Los resultados mostraron que los tres sustratos se acumularon en las células resistentes, inhibiendo la función de la P-gp. En consecuencia, evaluaron la actividad del promotor del gen ABCB1, encontrando que la función del promotor, estaba inhibida por la disminución en la unión de las proteínas nucleares y la secuencia de nucleótidos CAAT del promotor, es decir, los factores de transcripción no se unen al promotor, provocando que la síntesis de ARNm disminuya. Esto significa, que el BVA inhibe la transcripción del gen ABCB1, disminuyendo la actividad del promotor, y por lo tanto el ADN no se transcribe en ARNm, y no se traduce en proteína.

Sabiendo, que la translocación nuclear de la proteína YB-1, activa el promotor de ABCB1, los autores evaluaron los efectos de BVA en el gen YBX1, que codifica para dicha proteína. Los resultados demostraron que el BVA no inhibe la expresión del gen YBX1, pero disminuye la

translocación de la proteína YB-1 en el núcleo de la célula, contribuyendo a la inhibición de la P-gp.

Finalmente, los autores realizaron un xenoinjerto en ratones, el cual es un estudio *in vivo*, en el que inyectaron células de cáncer de colon resistentes a fármacos a un grupo de ratones.

Tabla 7.- Tratamiento recibido por los ratones durante 12 días. Tomado de Li et al., 2018a.

Ratón	Tratamiento (vía oral)	IR (%)
1	Control (Sin tratamiento)	-
2	7 mg/kg de BVA por día	1
3	2.5 mg/kg de VCR por día	10
4	2,5 mg/kg VCR + 3,5 mg/kg BVA por día	38
5	2,5 mg/kg VCR + 7 mg/kg BVA por día	50

La tabla 7 muestra los tratamientos que recibieron los ratones después del desarrollo tumoral. Transcurridos 12 días, se pesaron los tumores de los cinco ratones (figura 14A) y se calculó la inhibición del crecimiento tumoral (figura 14B), usando la siguiente ecuación:

$$IR (\%) = 1 - (PT \text{ tratado} / PT \text{ control}) \times 100$$

PT= Peso del tumor

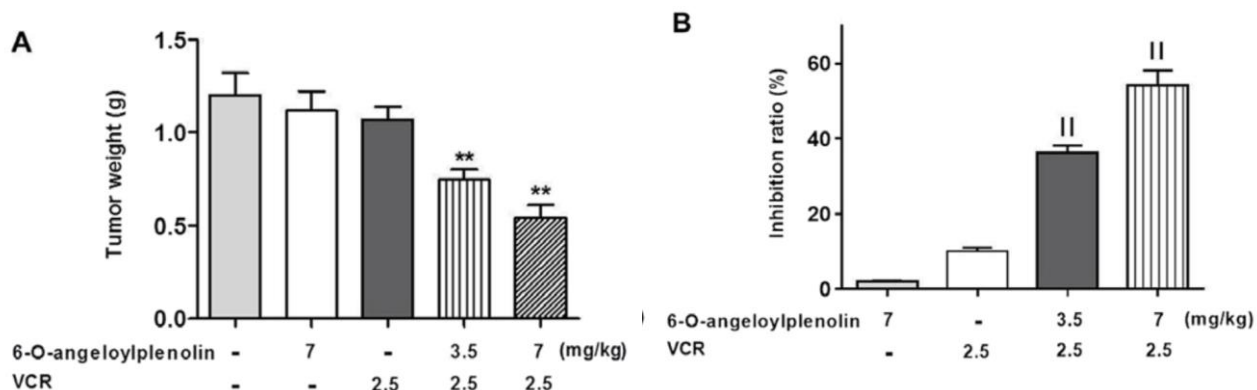
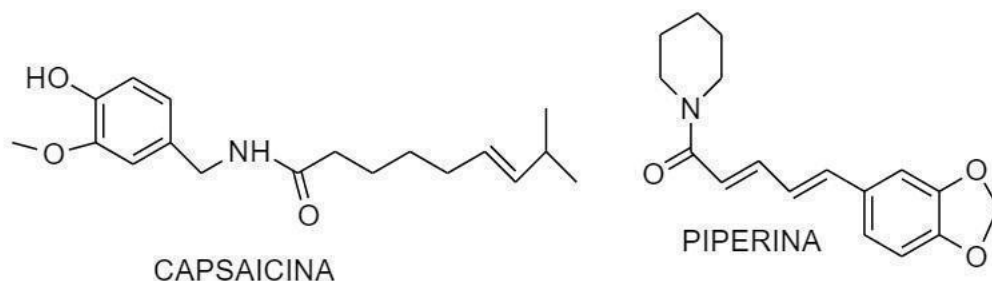


Figura 14.- (A) Peso de los tumores. (B) Porcentaje de la inhibición del crecimiento tumoral. Tomado de Li et al., 2018a.

Los resultados obtenidos mostraron que por sí solos vincristina o BVA no tienen efecto significativo sobre el crecimiento tumoral. Sin embargo, la combinación de vincristina con BVA inhibe el crecimiento del tumor. A mayor concentración de BVA, mayor es la inhibición tumoral.

El conjunto de resultados demuestra que BVA, es un compuesto con el potencial de revertir la resistencia a vincristina mediada por la P-gp, tanto *in vitro* como *in vivo*, en células de cáncer de colon. El mecanismo de modulación se atribuye a la inhibición de varios factores de expresión genética relacionados con el transportador ABCB1. Sin embargo, se necesitan más estudios para poder utilizar este compuesto en quimioterapias.

VI.- Capsaicina y Piperina



La capsaicina extraída de *Capsicum frutescens* y la piperina aislada de *Piper nigrum*, son dos alcaloides que Li et al. (2018b), estudiaron con el objetivo de reportar los efectos de ambos compuestos, en líneas celulares de cáncer resistentes a múltiples fármacos.

Para empezar, evaluaron la citotoxicidad de los alcaloides en cuatro líneas celulares, dos de ellas eran células de leucemia linfoblástica aguda (CCRF-CEM y su línea resistente a doxorubicina CEM/ADR 5000) y dos eran células de cáncer de colon (HCT 116 y Caco-2).

Las líneas celulares Caco-2 y CEM/ADR 5000 sobreexpresan la P-gp y las células HCT 116 y CCRF-CEM no sobreexpresan dicha proteína.

Sus resultados de IC₅₀, indicaron que ambos alcaloides son citotóxicos para las 4 líneas celulares. Sin embargo, las líneas celulares que no sobreexpresan la P-gp, son más sensibles a los compuestos.

Para evaluar los efectos de la capsaicina y la piperina en las dos líneas celulares con sobreexpresión de P-gp, los autores diseñaron el tratamiento que se muestra en la tabla 8.

Tabla 8.- Muestra los tratamientos que recibieron las líneas celulares.

Líneas celulares	Tratamiento 1	Tratamiento 2
Caco-2	Doxorrubicina (sola) Doxorrubicina + 20, 34 y 50 μ M de capsaicina Posteriormente se añaden 0.50 μ M de digitonina	Doxorrubicina (sola) Doxorrubicina + 30, 50 y 65 μ M de piperina Posteriormente se añaden 0.50 μ M de digitonina
CEM/ADR 5000	Doxorrubicina (sola) Doxorrubicina + 20, 30 y 50 μ M de capsaicina Posteriormente se añaden 0.50 μ M de digitonina	Doxorrubicina (sola) Doxorrubicina + 25, 30 y 45 μ M de piperina Posteriormente se añaden 0.50 μ M de digitonina

Tanto en el tratamiento 1 como en el tratamiento 2, se utilizaron tres concentraciones no tóxicas de los dos alcaloides y de digitonina.

Digitonina, es una saponina esteroideal obtenida de la planta *Digitalis purpurea*, se usa para aumentar la permeabilidad de las membranas celulares y solubilizar los lípidos de la membrana. Puede interactuar con el colesterol en la membrana, lo que conduce a la formación de poros en la misma (Fan et al., 2017).

Los resultados de los tratamientos de la tabla 8 se midieron usando el valor de IC₅₀ y el índice de combinación (IC).

El IC se utiliza para saber los efectos que causa la combinación entre el compuesto natural y el fármaco. Los valores de IC <1 significan sinergismo; =1, efectos aditivos; y >1, antagonismo. En el caso de obtener un sinergismo los valores de 0.3-0.69 significan sinergia, 0.7-0.85 sinergia moderada y 0.85-0.9 sinergia ligera (Li et al., 2018b).

El IC₅₀ de las líneas celulares Caco-2 y CEM/ADR 5000 disminuyó considerablemente, demostrando que ambos alcaloides pueden sensibilizar las células al fármaco doxorubicina.

El resumen de los resultados reportados para el IC de ambas líneas celulares, se muestra a continuación:

Tabla 9.- Resultados del índice de combinación de la máxima concentración de alcaloides utilizada.

Tratamiento	IC en la línea celular Caco-2	IC en la línea celular CEM/ADR 5000
Doxorrubicina + 50 µM de capsaicina	0.57	0.74
Doxorrubicina + 50 µM capsaicina + digitonina	0.41	0.60
Doxorrubicina + 65 µM de piperina	0.76	-
Doxorrubicina + 65 µM de piperina + digitonina	0.63	-
Doxorrubicina + 45 µM de piperina	-	0.65
Doxorrubicina + 45 µM de piperina + digitonina	-	0.30

Células Caco-2

Con los datos obtenidos se llegó a la conclusión de que la combinación de capsaicina con doxorubicina, produce un efecto de sinergia, que favorece la sensibilidad de las células al fármaco. Cuando se agrega digitonina a la combinación anterior, el sinergismo incrementa.

Al combinar doxorubicina con piperina, se produce un efecto sinérgico moderado, pero al adicionar digitonina, los resultados muestran un incremento en el sinergismo.

Células CEM/ADR 5000

En este caso la combinación de capsaicina con doxorubicina, tiene un efecto sinérgico ligero y moderado, dependiendo de la concentración de alcaloide utilizada. Sin embargo, cuando se agrega digitonina a la combinación el sinergismo aumenta.

Combinar doxorubicina con piperina, da como resultado un efecto sinérgico. Los efectos de añadir digitonina muestran un potenciamiento en el sinergismo.

Por último, evaluaron los efectos tanto de piperina como de capsaicina, sobre la función transportadora de la P-gp, en las células Caco-2 y CEM/ADR 5000, experimentando mediante el uso de sustratos conocidos de la P-gp.

El sustrato de la P-gp en las células CEM/ADR 5000 fue calceína AM, cuya acumulación intracelular se midió usando citometría de flujo. Verapamilo se utilizó como control positivo y se utilizaron diversas concentraciones de capsaicina y piperina. En la figura 15, se puede observar como la intensidad de la fluorescencia de calceína depende de la concentración de alcaloides. Esto significa que la actividad de la P-gp es afectada tanto por la capsaicina como por la piperina.

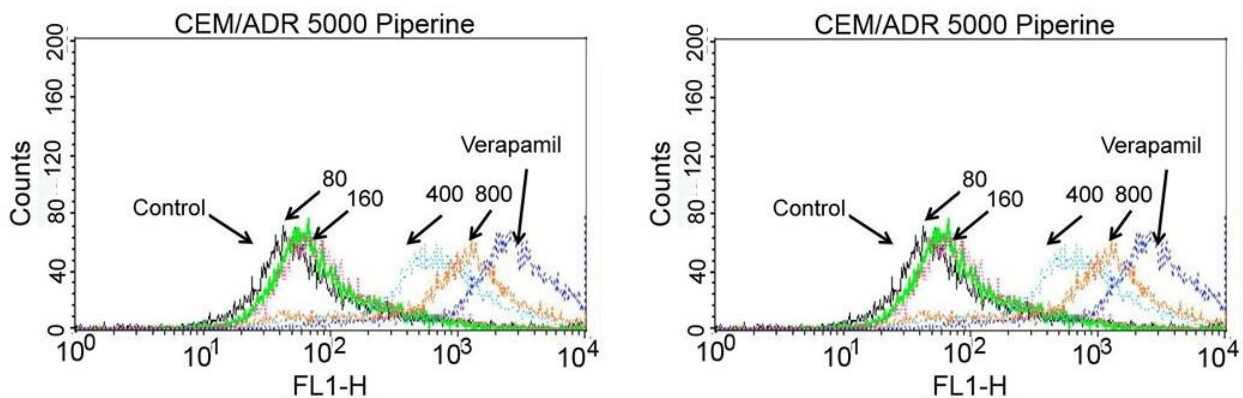


Figura 15.- Gráficos obtenidos por citometría de flujo que muestran la acumulación de calceína en el interior de las células CEM/ADR 5000. Las flechas indican la concentración de alcaloides utilizada. Tomado de Li et al., 2018b.

Para las células Caco-2, utilizaron rodamina 123 y midieron su acumulación intracelular comparando con el control positivo (verapamilo). La figura 16, muestra cómo ambos alcaloides pueden incrementar la retención de rodamina en las células.

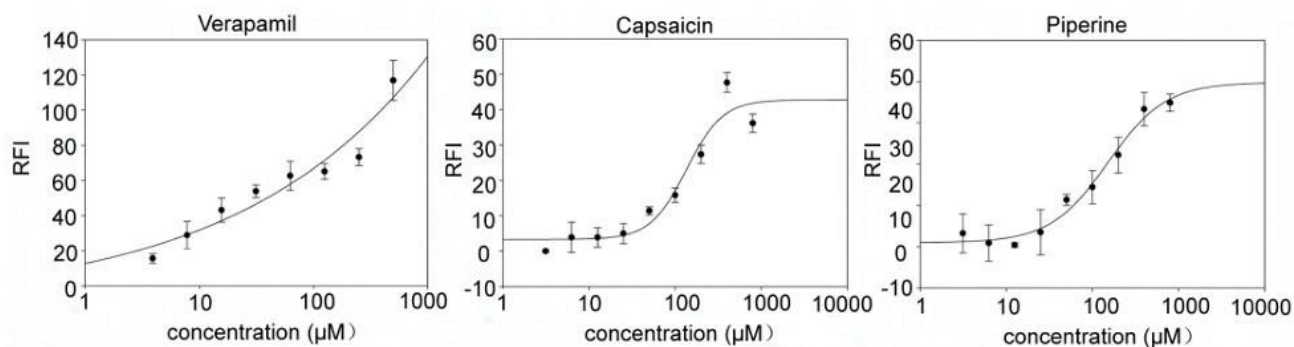


Figura 16.- Retención de rodamina en las células Caco-2. Tomado de Li et al., 2018b.

Estos resultados mostraron que ambos alcaloides, inhiben el transporte de sustratos mediado por la P-gp, en ambos tipos celulares.

Para explicar estos efectos, Li et al. (2018b), proponen dos posibles mecanismos. El primero, considera que ambos alcaloides son sustratos de la P-gp, esto significa que la piperina y la

capsaicina, podrían ser expulsados de la célula, en lugar de los fármacos anticancerígenos. El segundo mecanismo, plantea que la inhibición de la P-gp, es por la unión reversible o irreversible, de los alcaloides a la proteína.

Este estudio, demostró que la piperina y la capsaicina pueden modular la resistencia a doxorubicina, en las líneas celulares utilizadas. Ambos inhibieron la función de la P-gp y aumentaron significativamente la citotoxicidad del fármaco, por medio de un efecto sinérgico.

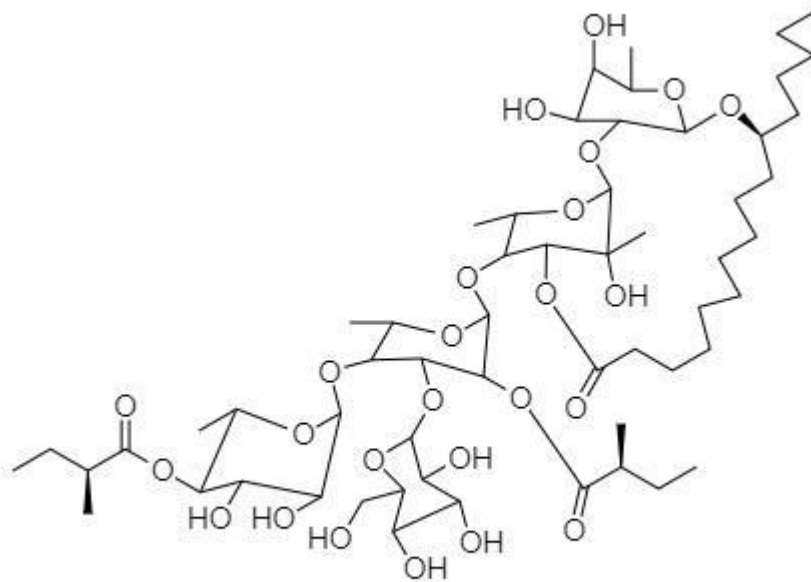
El uso de digitonina tiene resultados variados, dependiendo del alcaloide y del tipo celular. Sin embargo, podría utilizarse en pequeñas concentraciones con los alcaloides para disminuir la resistencia a fármacos.

VII.- Glucósidos de resina

Los glucósidos de resina son una mezcla de metabolitos secundarios presentes en varios géneros de plantas. Dichos metabolitos son compuestos bioactivos estudiados por ser moduladores de las proteínas de transporte ABC, que participan en la resistencia a fármacos tanto en células procariotas como eucariotas (Corona et al., 2016).

En el año 2012 Figueroa et al., publicaron un artículo que enfatiza la importancia de los glucósidos extraídos del género *Ipomea*. Utilizaron varios glucósidos de resina aislados de la planta *Ipomoea purpurea*.

Uno de sus extractos, la Murucoidina V, tuvo resultados significativos y prometedores al ser utilizado en combinación con vinblastina, ya que este compuesto a 25 µg/mL, sensibilizó la línea celular de cáncer de mama (MCF-7/Vin) resistente al fármaco. Los autores mencionan que el mecanismo de acción del glucósido, está dado por la disminución del transporte de sustratos de la P-gp.



MURUCOIDINA V

Posteriormente Corona et al. (2016), investigaron los compuestos bioactivos, extraídos de *Ipomoea wolcottiana*. Este árbol es conocido en la medicina tradicional mexicana por el uso de sus flores y su látex, que al ser untados de forma tópica pueden tratar afecciones de la piel (Corona et al., 2016).

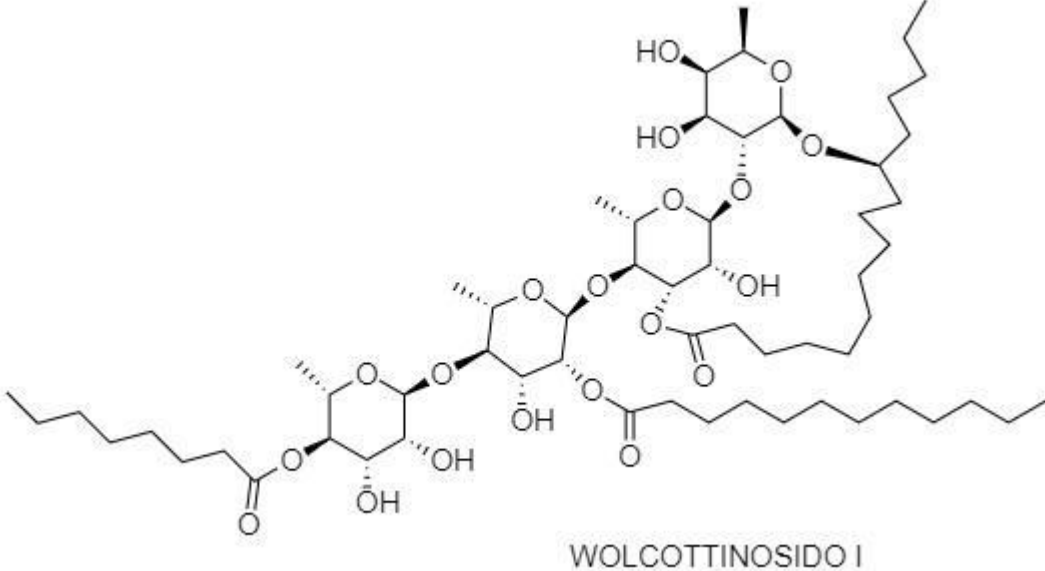
Usando las flores de *Ipomoea wolcottiana*, Corona y sus colaboradores, reportaron la extracción de cinco nuevos glucósidos y un compuesto llamado intrapilosina VII. Dichos compuestos se aislaron y purificaron para evaluar sus efectos en la reversión de la resistencia al fármaco vinblastina, en células de cáncer de mama resistentes (MCF-7/Vin).

Los resultados de sus ensayos mostraron que ninguno de los glucósidos, por sí solo, es significativamente citotóxico. Sin embargo, cuando se usan 25 µg/mL de cada glucósido en combinación con vinblastina, los resultados son favorables, debido al incremento de la quimiosensibilidad del fármaco en las células de cáncer de mama.

El mecanismo de modulación se relaciona con la estructura química de los glucósidos de resina, ya que sus propiedades químicas les permiten ser inhibidores de las proteínas transportadoras ABC, por medio de sus componentes hidrofóbicos, residuos de ésteres y moléculas que pueden

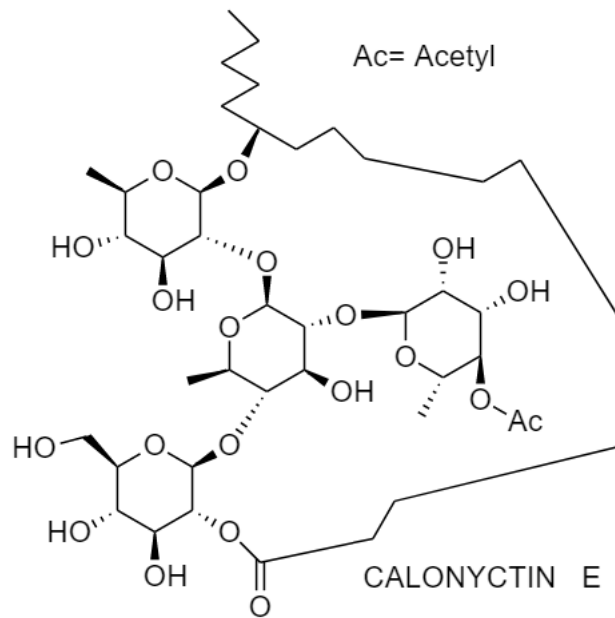
donar o aceptar hidrógeno, para formar enlaces covalentes y no covalentes, que cambian la estructura de las proteínas, dando como resultado pérdida o reducción de la función transportadora de las proteínas (Corona et al., 2016).

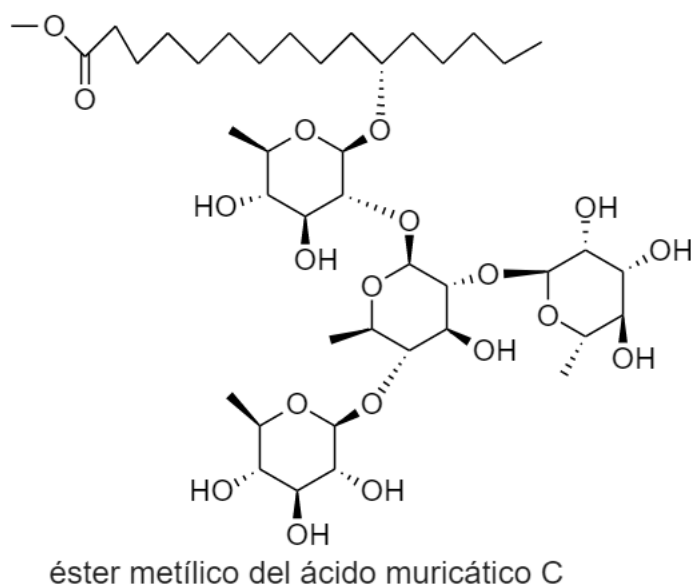
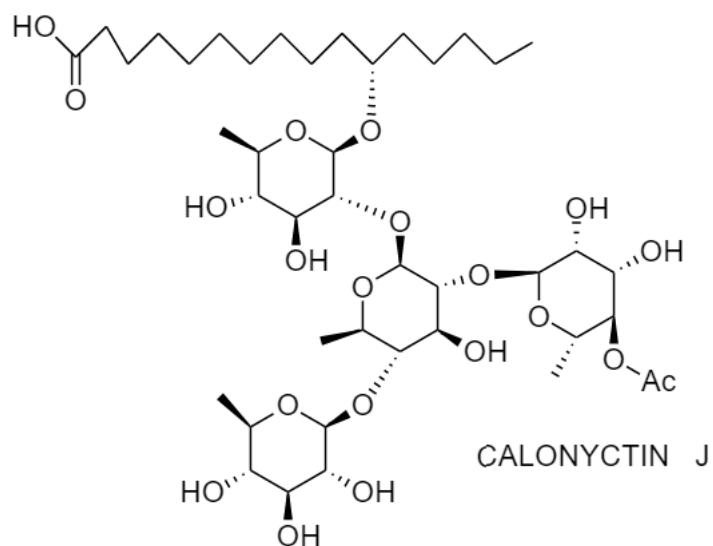
Algunos de los glucósidos reportados en esta investigación se ilustran a continuación:



Reportaron nueve glucósidos a los que realizaron varios análisis, para identificar su estructura química y sus propiedades físico-químicas y biológicas.

Entre los análisis que realizaron, evaluaron la capacidad de los glucósidos para revertir la MDR, en células de cáncer cervical (KB/VCR) resistentes a vincristina. Para esto, realizaron un ensayo colorimétrico llamado SRB (sulforodamina B), el cual proporciona una cuantificación de la citotoxicidad inducida por un compuesto, cuyo resultado mostró que al usar la concentración de 25 μM , los glucósidos calonyctin E, calonyctin J, y el éster metílico del ácido muricático C, por sí solos, no eran citotóxicos, pero en combinación con vincristina aumentaban la citotoxicidad del fármaco.





El conjunto de estas investigaciones ha dado resultados importantes contra la resistencia a fármacos. Sin embargo, es necesario continuar la investigación de estos compuestos, para conocer sí es posible utilizarlos como complemento de las terapias contra el cáncer.

VIII.- Icaritina



Herba epimedii es una planta medicinal China, que se ha utilizado en el tratamiento de osteoporosis. Algunos de sus compuestos activos, son flavonoides como la icariina, que puede hidrolizarse para formar el compuesto icariside II, que también puede hidrolizarse y formar la icaritina. Wang et al. (2018c), realizaron un estudio en el que utilizaron estos tres flavonoides, para revertir la resistencia a fármacos contra el osteosarcoma humano (MG-63/DOX), encontrando que la icaritina es el modulador más potente.

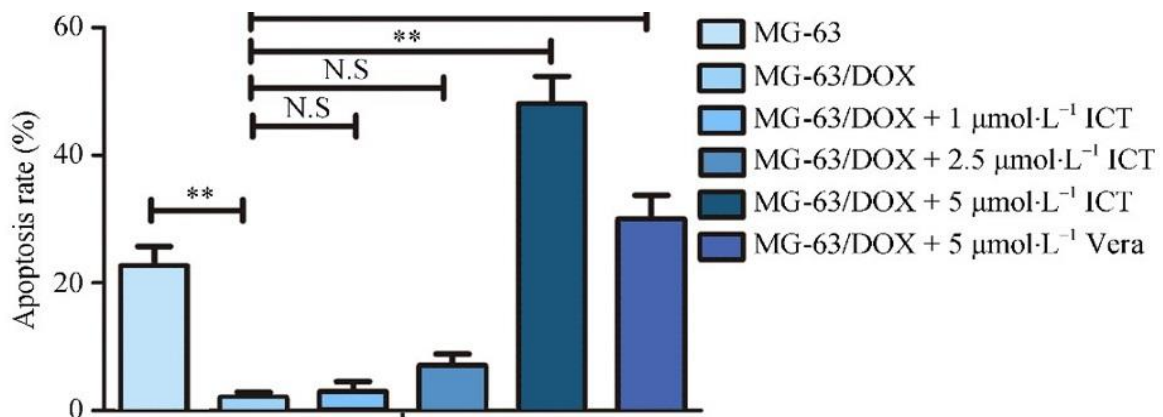


Figura 17.- Efectos de icaritina en la apoptosis de células MG-63/DOX. Muestra el porcentaje de apoptosis obtenido al usar diferentes concentraciones de icaritina, en las células resistentes a la doxorubicina. Tomada de Wang et al., 2018c.

En la figura 17 se observa que al combinar 5 μM de icaritina con doxorubicina, las células MG-63/DOX resistentes al fármaco, se vuelven más sensibles. Además, puede observarse que tanto

en las células tratadas con el control positivo verapamilo como en las células sensibles MG-63, el porcentaje de apoptosis fue menor que cuando se usa 5 μ M de icaritina.

Al evaluar la expresión genética de las proteínas P-gp, MRP1 y BCRP, encontraron que la expresión del ARNm de las proteínas P-gp y MRP1, disminuyó considerablemente. Sin embargo, la expresión de BCRP, no se vio afectada con el tratamiento de icaritina.

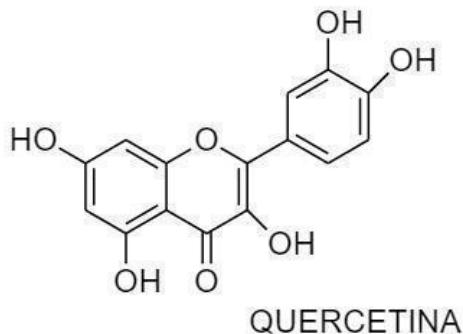
Para comprobar la inhibición de los transportadores P-gp y MRP1, los autores utilizaron los sustratos rodamina 123 y diacetato de 6-carboxi-fluoresceína (CFDA), ambos sustratos se acumularon en las células, después de ser tratadas con icaritina, confirmando que este compuesto inhibe la actividad de ambas proteínas.

Por último, los autores estudiaron los efectos de la icaritina en la proteína STAT3, la cual regula positivamente la expresión de P-gp y MRP1. La icaritina inhibe la fosforilación de STAT3 y, en consecuencia, una de las vías de señalización que permiten la expresión de los transportadores P-gp y MRP1 disminuye.

El transductor de señales y activador de la transcripción STAT3, pertenece a una familia de proteínas, que controlan diversas funciones, entre las cuales está, el crecimiento celular, procesos inflamatorios y la supervivencia de las células. Varios estudios han informado que STAT3, se relaciona con el desarrollo de cáncer, ya que participa en la transcripción de varios genes que regulan la apoptosis, la metástasis y la supervivencia de las células tumorales (Chun et al., 2020).

Definitivamente, el conjunto de resultados muestra que la icaritina podría ser un modulador de la MDR, cuyo mecanismo está relacionado, con la inhibición de la fosforilación de STAT3, lo que provoca efectos inhibitorios en la expresión genética y la función transportadora de las proteínas P-gp y MRP1.

IX.- Quercetina



Este flavonoide natural, abundante en frutas y verduras, es utilizado por sus propiedades antioxidantes, antidiabéticas y antiinflamatorias (Chen et al, 2010).

Varias investigaciones demuestran que la quercetina, tiene efectos inhibitorios contra varios tipos de cáncer, sin dañar las células sanas, ya que sus efectos citotóxicos solo afectan a las células tumorales a través de varios mecanismos (Shafabakhsh et al., 2019). Chen, (2018a), y su equipo de investigadores, realizaron un estudio para explorar cómo la quercetina puede revertir la resistencia a fármacos de la línea celular BEL/5-FU (carcinoma hepatocelular), y sus mecanismos subyacentes de forma *in vitro*.

El carcinoma hepático (CHC), tiene como tratamiento principal la extirpación del tumor mediante cirugía combinada con un trasplante de hígado. Sin embargo, esto solo aplica a pocos pacientes, porque muchas veces cuando el tumor es detectado, se encuentra en etapas avanzadas. A causa de esto, se recurre a la quimioterapia, para el tratamiento de estos tumores, pero la eficacia se ve afectada por la resistencia a los fármacos (Chen et al, 2018a).

En un trabajo anterior de Chen et al, 2013., se encontró que la activación de la vía FZD7/ β -catenina, tiene un papel importante en la resistencia a fármacos.

La vía de señalización canónica Wnt/ β -catenina, es activada por medio de la unión de los ligandos Wnt a las proteínas Frizzled (FZD), esto lleva a la estabilización de la β -catenina citosólica, que se incorpora al núcleo, controlando así la expresión de varios genes como el de

la proteína FZD7, la cual abunda en varios tipos de cáncer y contribuye a la proliferación e invasión de las células cancerosas (Chen et al, 2018a).

Los resultados de Chen et al, 2018a, al combinar 40, 80 y 160 μM de quercetina con mitomicina C, doxorubicina y con 5-fluorouracilo, demostraron que este compuesto natural puede sensibilizar las células CHC resistentes a dichos fármacos.

Al evaluar el efecto de la quercetina, en las proteínas P-gp, MRP1 y MRP2, encontraron que la expresión del ARN mensajero de dichas proteínas disminuye significativamente.

Para confirmar que la quercetina inhibe la P-gp, utilizaron rodamina 123 como sustrato de la proteína. El resultado mostró que la rodamina se acumulaba en las células, debido a la presencia de la quercetina. Por otra parte, para verificar la inhibición de MRP, usaron como sustrato doxorubicina en combinación con quercetina, obteniendo como resultado acumulación del fármaco en el interior celular.

Para saber el efecto de la vía FZD7/ β catenina en la resistencia a fármacos, los autores introdujeron en las células BEL/5-FU un ARN de silenciamiento (FZD7-siRNA), que bloquea la expresión del gen FZD7, dando como resultado, disminución tanto del ARN mensajero como de la proteína FZD7, esto llevó a la disminución de los niveles de proteína β -catenina nuclear y citoplasmática.

Las células BEL/5-FU con el ARN de silenciamiento, se trataron con los quimioterapéuticos Mitomicina C, Doxorubicina y 5-Fluorouracilo. Los resultados revelaron que las células eran más sensibles a estos fármacos. Por consiguiente, se analizaron los efectos de la quercetina, en la vía FZD7/ β -catenina, obteniendo como resultado, que el tratamiento con este compuesto provoca la disminución de las proteínas FZD7, β -catenina nuclear y citoplasmática. Estos resultados confirman que la quercetina suprime la vía FZD7/ β -catenina, y que dicha inhibición, ayuda a modular la resistencia a fármacos.

En contraste, al introducir un vector (GV144-FZD7), que induce la sobreexpresión de FZD7, se encontró que los niveles de expresión de las proteínas P-gp, MRP1 y MRP2, aumentaron en comparación con las células control.

Estos resultados demuestran que al utilizar quercetina se puede suprimir la vía FZD7/ β -catenina y, en consecuencia, la expresión de las proteínas FZD7, P-gp, MRP1 y MRP2 disminuye, lo que aumenta la sensibilidad de las células a los fármacos utilizados.

Estos ensayos sugieren que la quercetina tiene un efecto considerable sobre la resistencia a fármacos. Este compuesto natural podría ser un modulador en los tratamientos del cáncer, mejorando la eficacia de los quimioterapéuticos.

X.- Taxifolina



Es un flavonoide natural encontrado en varias especies de coníferas. Ha sido estudiado por su efecto inhibitor de la síntesis de triglicéridos y también por sus efectos antiproliferativos, debido a que, en algunos estudios, aumentó la apoptosis inducida por fármacos quimioterapéuticos en varias células cancerosas (Chen et al., 2018b).

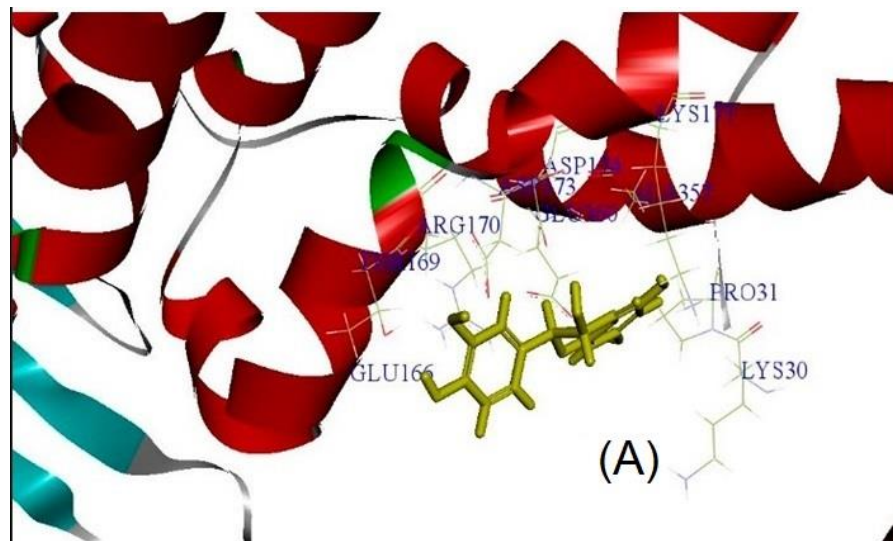
Los autores Chen et al. (2018b), utilizaron una línea celular que sobreexpresa únicamente el transportador ABCB1, para obtener resultados donde los otros transportadores de la familia ABC no interfieren. En estas células, revisaron los mecanismos de inhibición cinética de la taxifolina, obteniendo como resultado, que este compuesto es un inhibidor incompetitivo, que se une al complejo proteína-sustrato, causando la inhibición del eflujo de los sustratos.

El ensayo de **Inhibición enzimática** se hace evaluando el eflujo de sustratos fluorescentes. Se sigue la cinética enzimática mediante Michaelis-Menten y la cinética de inhibición del eflujo se analiza mediante gráficos de Lineweaver-Burk (Chen et al., 2018b).

Después, realizaron un ensayo que evalúa cambios en la conformación estructural de la P-gp, usando el anticuerpo UIC2 y vinblastina como control positivo, este fármaco al ser sustrato de la P-gp, es transportado al medio extracelular, provocando la expresión de un epítipo al cual se une el anticuerpo. El resultado de este ensayo fue negativo para la taxifolina, esto significa que el compuesto no es un sustrato de la proteína.

Luego, evaluaron la actividad ATPasa de la P-gp encontrando que mediante el uso de 0.1 a 20 μM de taxifolina, se puede estimular la hidrólisis de ATP.

Al combinar de 0.1 a 20 μM de taxifolina con 200 μM de verapamilo, el resultado mostró que la actividad ATPasa disminuye. Para saber más al respecto, realizaron un modelo de acoplamiento, descubriendo que la taxifolina y el verapamilo se unen al mismo sitio activo de la P-gp y, por tanto, compiten por la unión. La figura 18 muestra cómo la taxifolina y el verapamilo se unen a los mismos residuos de aminoácidos en la P-gp.



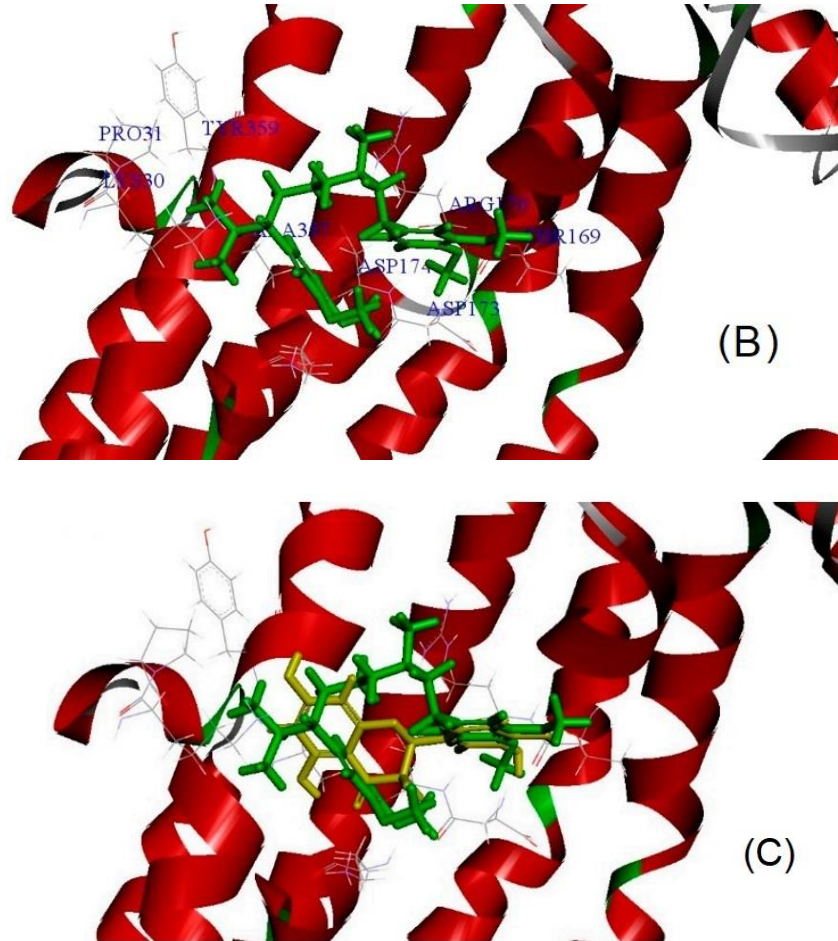


Figura 18.- (A) Acoplamiento de taxifolina en el sitio activo de la P-gp. (B) Acoplamiento de verapamilo en el sitio activo de la P-gp. (C) Representa la superposicion de verapamilo (color verde) y taxifolina (color amarillo), en el sitio activo de la P-gp. Tomada de Chen et al., 2018b

Un **modelo de acoplamiento**, es un estudio computarizado, que se utiliza para estudiar las posibles interacciones entre un ligando y el receptor (Chen et al., 2018b).

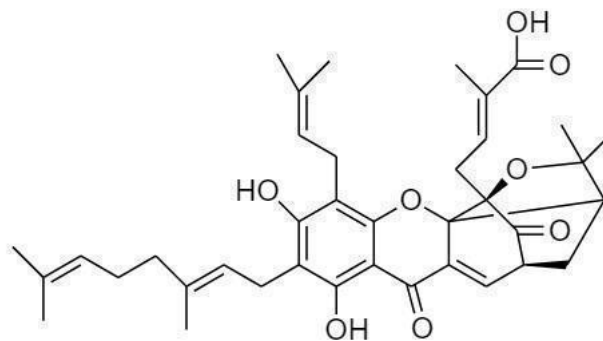
La línea celular KB-vin de cáncer cervical resistente a fármacos fue tratada usando vincristina, paclitaxel y doxorubicina, combinando cada fármaco con 80 y 100 μ M de taxifolina. Obteniendo como resultado disminución en la viabilidad celular. Cuando analizaron el índice de combinación (IC), obtuvieron valores entre 0.36 y 1.0 para los tres fármacos anticancerígenos, esto significa, que los efectos modulatorios son debidos a un sinergismo o un posible efecto aditivo, de la combinación fármaco-taxifolina.

Posteriormente, las células KB-vin se trataron con 5 y 10 μM de taxifolina para revisar la expresión del gen ABCB1. En el ensayo de expresión genética, se encontró que la taxifolina disminuye el ARNm del gen ABCB1 de manera dependiente de la concentración.

Por último, analizaron los efectos en el ciclo celular mediados por la combinación de 100 μM de taxifolina con doxorubicina y con vincristina. Los resultados indicaron un aumento considerable en la detención de la fase Sub-G1 del ciclo celular y, en consecuencia, aumenta la apoptosis de las células.

-Investigaciones año 2019.

XI.- Ácido Gambogénico (AG)



ÁCIDO GAMBOGÉNICO

Garcinia hanburyi, es una planta conocida por producir una resina llamada gamboge, usada como pigmento y en la medicina tradicional china. De esta planta se han aislado varios compuestos bioactivos llamados xantonas, con propiedades antitumorales, antibacterianas y antiinflamatorias (Jia et al., 2015).

En el año 2019, Xu et al., utilizaron un compuesto extraído del gamboge, llamado ácido gambogénico, cuyas propiedades anticancerígenas le confieren interés medicinal. Esta investigación se enfocó en utilizar AG, para modular la resistencia a fármacos de células HepG2/Adr (carcinoma hepatocelular), por medio de la inhibición del transporte de sustratos mediado por la P-gp.

El ensayo para medir la actividad ATPasa de la P-gp se realizó usando 0.4, 0.8 y 1.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de AG, el resultado señaló, que el AG no afecta dicha actividad (figura 19). Es decir, el ácido no interfiere con la hidrólisis de ATP.

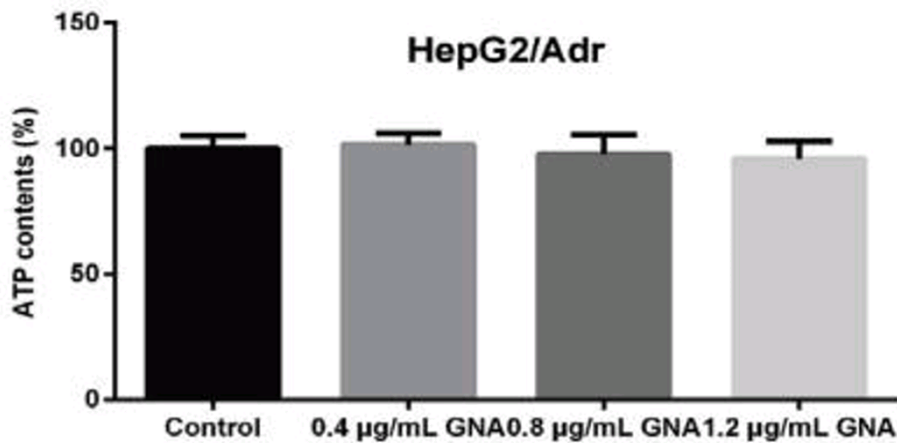


Figura 19.- Actividad ATPasa basal y a diferentes concentraciones de ácido gambogénico (GNA por sus siglas en inglés). Tomado de Xu et al., 2019.

Sin embargo, al analizar la expresión del ARNm de la proteína, se encontró que los niveles del mismo disminuían con la exposición al AG. Se midió la expresión en el intervalo de 24 a 72 horas (figura 20).

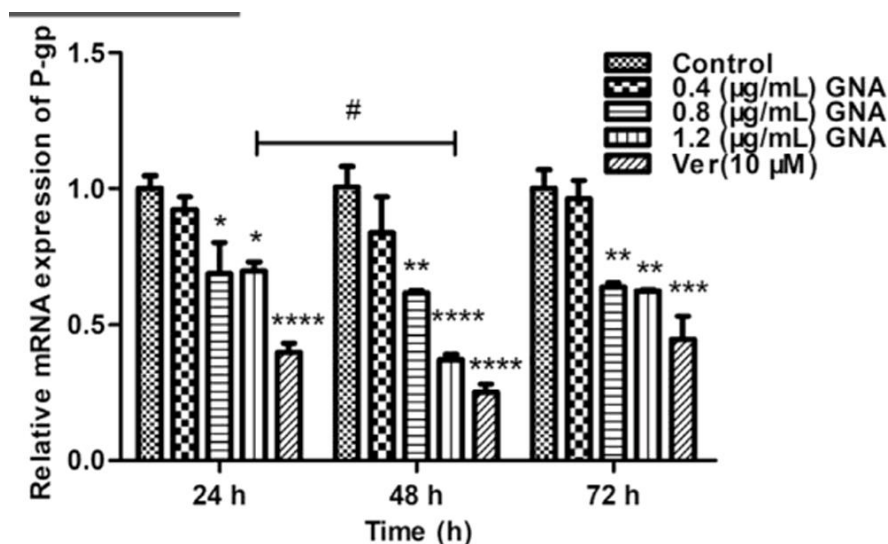


Figura 20.- Disminución del ARNm a diferentes concentraciones. Tomado de Xu et al., 2019.

Para dilucidar el mecanismo de acción del AG, los autores analizaron la expresión de las proteínas, NF-kB, P-p38, p38, P-ERK1/2 y ERK1/2 para determinar si las vías NF-kB y MAPK eran afectadas por el ácido, ya que estudios anteriores, han demostrado que al bloquear estas vías se puede interferir con la expresión genética de la P-gp.

Encontraron que efectivamente el AG, disminuye la expresión y la activación de las proteínas NF-kB, P-ERK1/2 y ERK1/2, pero los resultados indican que P-p38 y p38 no se modificaron de forma significativa. Con estos resultados los autores concluyeron que el mecanismo de modulación, está dado por el bloqueo de las vías de señalización NF-kB y MAPK.

El efecto quimio sensibilizador del AG en la línea celular HepG2/Adr, se evaluó combinando por separado cisplatino, doxorubicina y paclitaxel con 0.4 y 0.8 µg/mL de AG.

Tabla 10.- Resumen de los efectos de AG en células HepG2/Adr, reportado por Xu et al., 2019.

Fármaco	IC ₅₀ (µg/mL)
Doxorrubicina	6.32
Doxorrubicina + 0.8 µg/mL de AG	1.72
Paclitaxel	1.13
Paclitaxel + 0.8 µg/mL de AG	0.33
Cisplatino	36.90
Cisplatino + 0.8 µg/mL de AG.	30.22

Los resultados de la combinación de doxorubicina y paclitaxel con AG, mostraron que la sensibilidad de las células aumenta, confirmando que la combinación AG-fármaco, revierte la resistencia a fármacos de manera *in vitro*. En el caso del cisplatino los autores reportaron que el AG no puede sensibilizar significativamente la línea celular.

Por otra parte, el porcentaje de células apoptóticas aumentó en las células cancerosas, debido a la co-incubación 0.8 $\mu\text{g/mL}$ de AG con doxorrubicina (Figura 21).

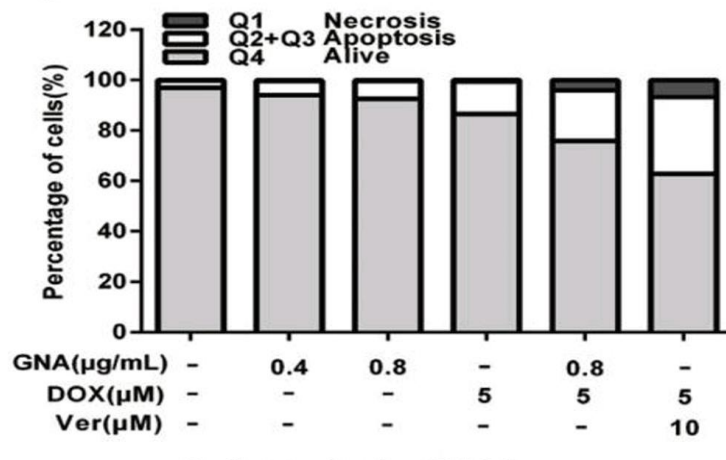
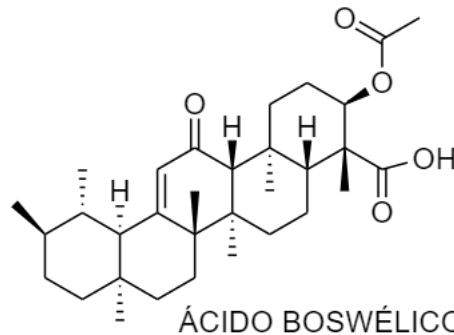


Figura 21.- Porcentaje de células apoptóticas. Tomado de Xu et al., 2019.

XII.- Ácido boswélico (AKBA)



Boswellia serrata es un árbol que se encuentra en la India, África del Norte y Oriente Medio. La corteza de este árbol, al ser cortada desprende una oleoresina gomosa, la cual contiene aceites esenciales, como alfa tujene y p-cimeno, azúcares y ácidos triterpénicos, entre los que se encuentra el ácido 3-acetil-11ceto-beta-boswélico (AKBA) y el ácido 11-ceto-beta-boswélico. Estos ácidos, se han utilizado en medicina, para tratar algunos malestares, cómo artritis y asma. Además, los ácidos boswélicos han mostrado actividad antitumoral, en cáncer de colon, melanoma y fibrosarcoma, por medio de la detención del ciclo celular e inducción de apoptosis (Jin et al., 2019).

La investigación de Xue et al., 2016, demostró que el AKBA, puede revertir la resistencia a fármacos, en células de adenocarcinoma ileocecal humano, a través de la inhibición de la expresión de la P-gp.

En el 2019, Jin y sus colaboradores, publicaron una investigación sobre el efecto del ácido 3-acetil-11-ceto-beta-boswélico (AKBA), en células de cáncer de ovario resistentes al paclitaxel (A2780/Taxol), con el fin de conocer los efectos del ácido, en este tipo de tumor. Jin et al., encontraron que el AKBA, puede disminuir significativamente la velocidad de migración y la metástasis de las células cancerosas.

Usando las concentraciones de 25 y 50 μM de AKBA, el ciclo celular se detiene en la fase G2/M y disminuye la fase de síntesis, causando que las células mueran por apoptosis, dependiendo de la concentración utilizada.

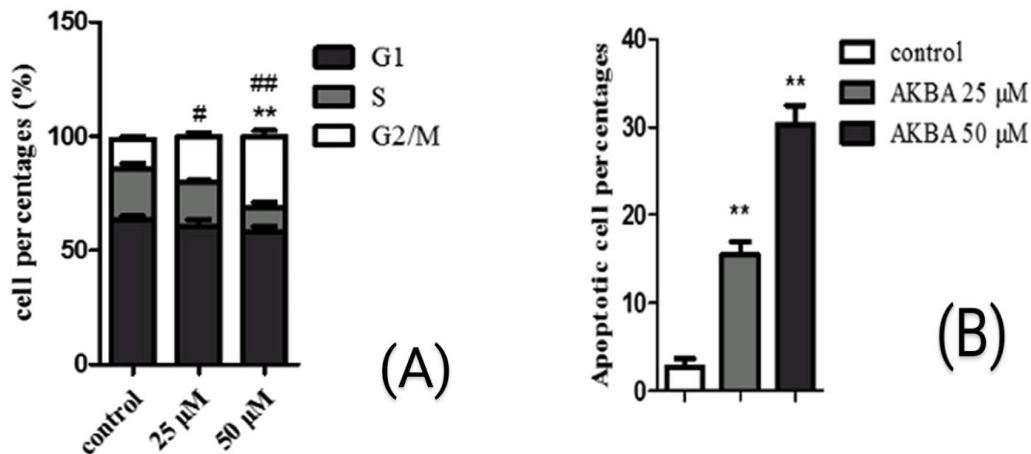


Figura 22.- Porcentaje de células afectadas por los tratamientos con AKBA. (A) Fases del ciclo celular. (B) Células apoptóticas. Tomado de Jin et al., 2019.

Además, el tratamiento de las células con AKBA disminuye la expresión de las proteínas P-gp, LRP, BCRP y MRP, de manera *in vitro*.

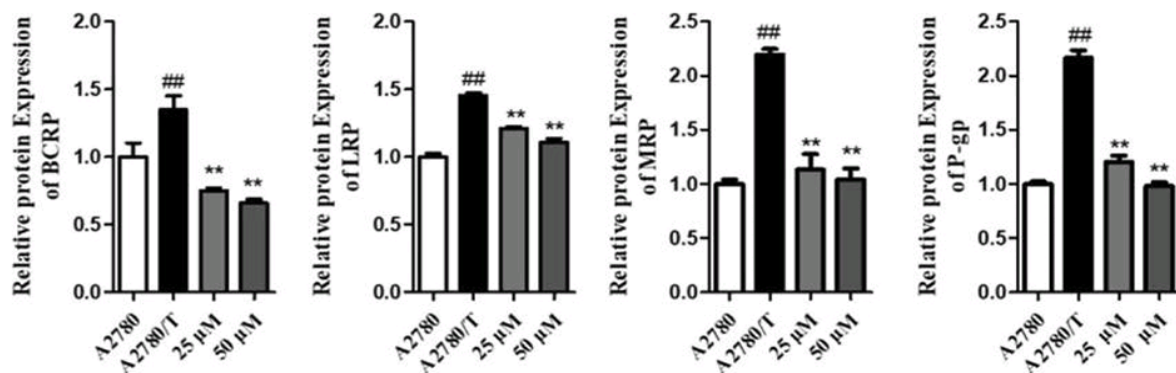


Figura 23.- Expresión de varios transportadores de la familia ABC, en presencia de AKBA. Tomado de Jin et al., 2019.

Los autores informaron que al combinar 12.50 μM de AKBA con paclitaxel, la inhibición del crecimiento celular aumenta y al evaluar la función transportadora de la P-gp, encontraron que el sustrato, rodamina 123, se acumulaba en las células.

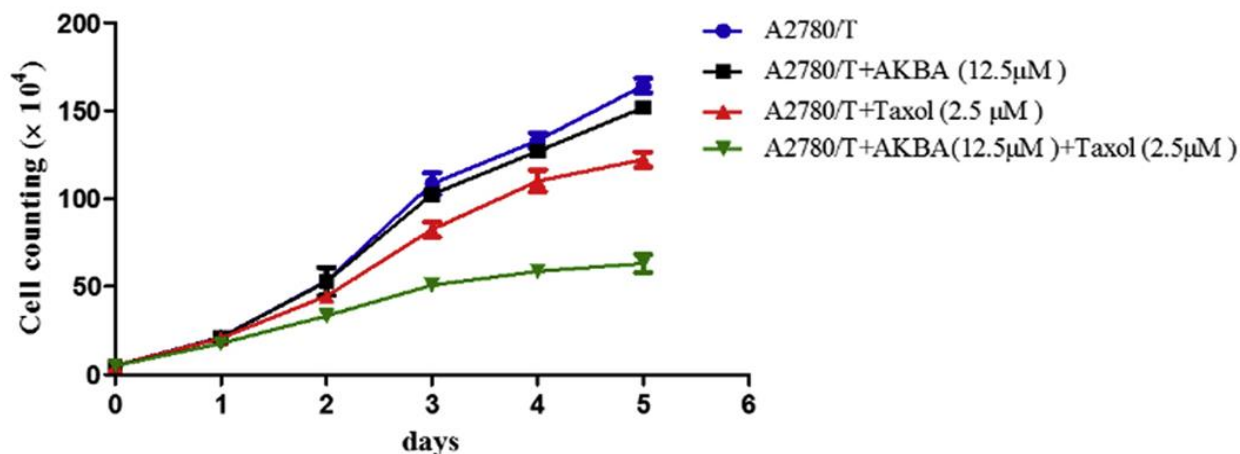


Figura 24.- La proliferación celular disminuye con la presencia de AKBA. Tomado de Jin et al., 2019.

Después de obtener estos resultados, los autores realizaron un estudio *in vivo*, inyectando un grupo de ratones con células cancerosas. Una parte de los ratones se trató con 50 y 100 mg/Kg de AKBA por 14 días. Cuando analizaron los tumores, encontraron que los ratones sin el

tratamiento tenían tumores más grandes y pesados. Esto significa que el AKBA, ayudó a disminuir el crecimiento de los tumores.

Uno de los resultados importantes de este xenoinjerto, es que la expresión de las proteínas ABC disminuyó, frenando de manera significativa la proliferación de las células A2780/Taxol.

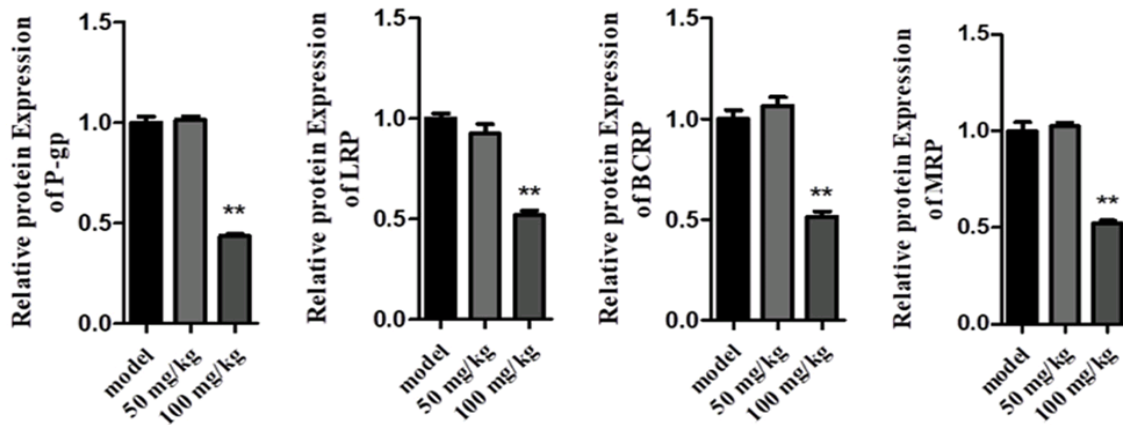
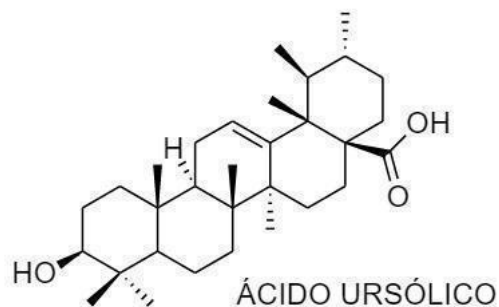


Figura 25.- Análisis de las proteínas ABC del xenoinjerto. Tomado de Jin et al., 2019.

Una parte del mecanismo de modulación, está dado por la disminución de la expresión de las proteínas transportadoras de la familia ABC. Sin embargo, los mecanismos no han sido completamente dilucidados.

Este estudio demostró que el AKBA, es un modulador de la resistencia al paclitaxel tanto *in vitro* como *in vivo*, en células de cáncer de ovario. Además, el estudio *in vivo* es de gran importancia, porque se demostró en un modelo animal que el AKBA, es seguro y efectivo, esto significa que el compuesto natural, podría ser un modulador efectivo de la MDR en terapias clínicas contra el cáncer.

XIII.- Ácido Ursólico (AU)



Es un triterpenoide natural, encontrado en diferentes frutas, verduras y hierbas medicinales. Algunos estudios han demostrado, que el ácido ursólico tiene efectos antiinflamatorios y anticancerígenos, debidos a la detención del ciclo celular e inducción de apoptosis, en células cancerosas humanas (Zong et al., 2019).

La investigación de Zong et al. (2019), reportó que el ácido ursólico, es un sustrato de la P-gp, capaz de inhibir el transporte de otros sustratos. Cuando trataron células de cáncer de mama (MCF-7/ADR), resistentes a fármacos, usando la combinación de AU y doxorubicina, descubrieron que el fármaco se acumula en el interior de las células, debido a la presencia del AU.

Realizaron la co-incubación de AU con doxorubicina para calcular el índice de combinación (IC). El resultado dio valores de IC menores a 0.9, lo cual indica que el efecto de la combinación AU-Doxorubicina es sinérgico en las células MCF-7/ADR. Esta interacción sinérgica, ayuda a reducir la dosis de fármaco que se utiliza contra las células cancerosas. Para demostrarlo, los autores usaron el índice de reducción de dosis (IRD), cuyo objetivo es mostrar el incremento en la sensibilidad de las células, al mismo tiempo que decrece la concentración del quimioterapéutico, después de la adición de concentraciones fijas de AU.

En la figura 26 se puede observar el tratamiento de las células MCF-7/ADR, mediante el uso de las concentraciones 2, 8 y 16 μM de AU en combinación con diferentes dosis de doxorubicina. Además, se observa que, al usar la concentración más alta de AU, el porcentaje de supervivencia de las células disminuye a una menor concentración de doxorubicina.

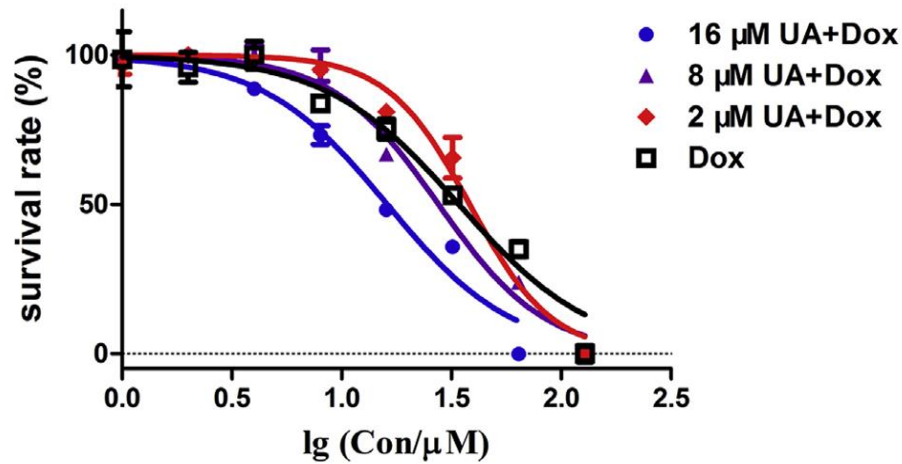


Figura 26.- Índice de reducción de dosis. Tomado de Zong et al., 2019.

Se ha reportado que el ácido ursólico, bloquea el metabolismo energético al inhibir las enzimas hexoquinasa y piruvato quinasa M2 (PKM2), que participan en la glucólisis, provocando la disminución de las concentraciones de piruvato, alanina y lactato, disminuyendo la energía en forma de ATP (Zong et al., 2019).

La inhibición de PKM2, contribuye a la acumulación de 3-fosfoglicerato (3-PG). Esta molécula es usada por la célula para la síntesis de serina.

La serina es un aminoácido precursor en la síntesis de cofactores como el NADPH. Además, puede convertirse en glicina, para sintetizar glutatión y regular la homeostasis óxido-reductora de la célula (Zong et al., 2019).

La glutamina participa en la activación de algunas vías de transducción de señales, participa en la homeostasis redox y es un sustrato que se hidroliza para formar glutamato, el cual se metaboliza para formar alfa-cetoglutarato (Zong et al., 2019).

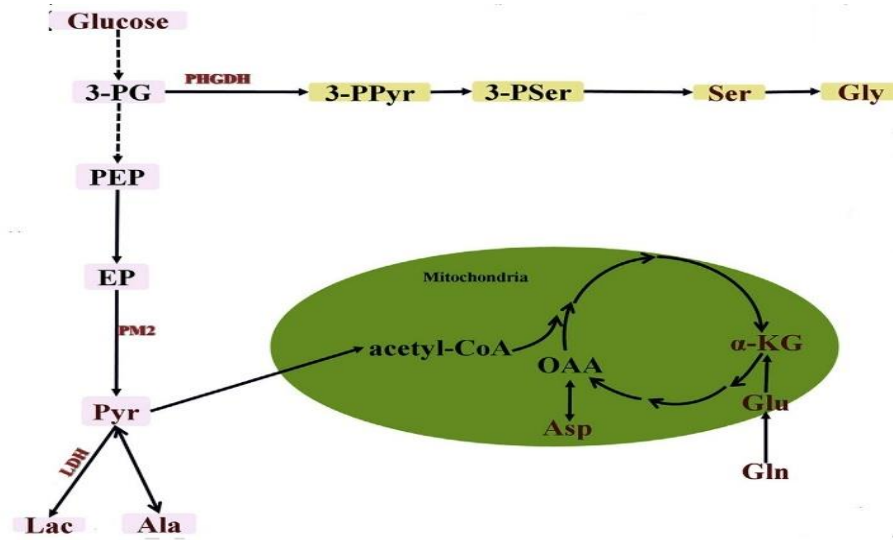


Figura 27.- Esquema del metabolismo energético afectado por el ácido ursólico. Tomado de Zong et al., 2019.

El AU causó varios efectos en el metabolismo energético. Estos se vieron reflejados en la disminución de glicina, serina, glutamina, glutamato y alfa-cetoglutarato, causando un desequilibrio en el metabolismo, bloqueando la glucólisis e interfiriendo en el ciclo de Krebs.

XIV.- *Fomes fomentarius*

Es un hongo utilizado en la medicina tradicional china y coreana. Algunas investigaciones, han demostrado que este hongo tiene efectos antiproliferativos y citotóxicos en células cancerosas (Lee et al., 2019).

Para conocer, los mecanismos subyacentes de *F. fomentarius*, contra células cancerígenas, Lee et al. (2019), utilizaron una línea celular de cáncer de mama (MDA-MB-231), la cual fue tratada con un intervalo de concentraciones de 0 a 200 µg/mL del extracto etanólico de *F. fomentarius* (EEFF). Sus resultados indicaron que el extracto puede suprimir la proliferación celular, dependiendo de la dosis y el tiempo de exposición transcurrido (figura 28). Esto significa, que los compuestos del EEFF son citotóxicos para las células cancerosas.

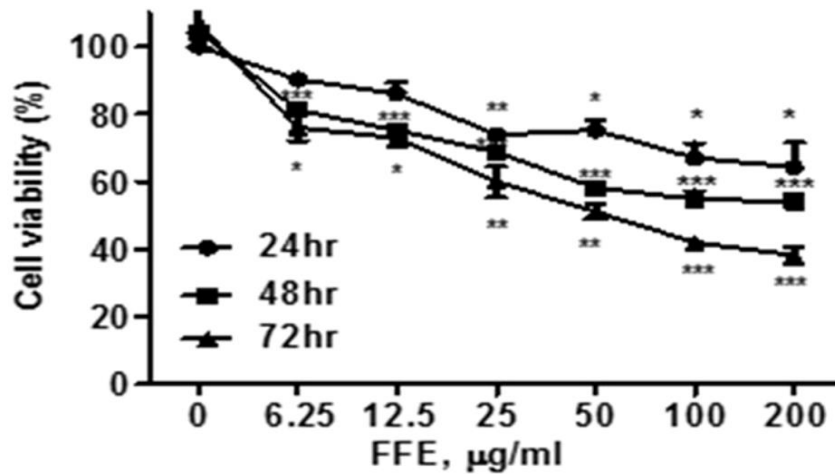
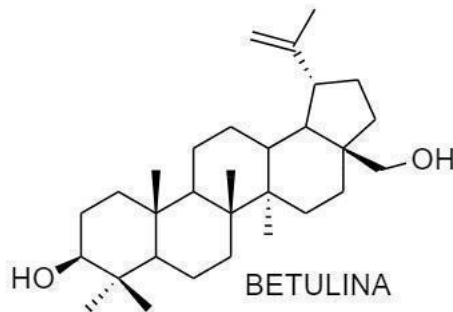


Figura 28.- Efectos en la viabilidad celular dependiendo de la concentración y el tiempo de exposición al EEFF. Tomado de Lee et al., 2019.

Los autores, reportan que un compuesto llamado betulina, está presente en el EEFF, y tiene propiedades anticancerígenas, ya que disminuye la fosforilación de AKT, en la línea celular de cáncer de mama que utilizaron.



Posteriormente, usaron 100 µg/mL del EEFF y analizaron las fases del ciclo celular, encontraron una disminución de las proteínas CDK2, ciclina A, ciclina E, SKP-2, y la inducción de P21, que provocan la detención de las fases S y G2/M del ciclo.

También, se analizó el efecto del EEFF, en la apoptosis celular, dando como resultado, que la expresión proteica de PARP y Bcl-2 disminuye, al mismo tiempo que aumenta la escisión de PARP y de las caspasas 3 y 9, provocando apoptosis en las células (figura 29).

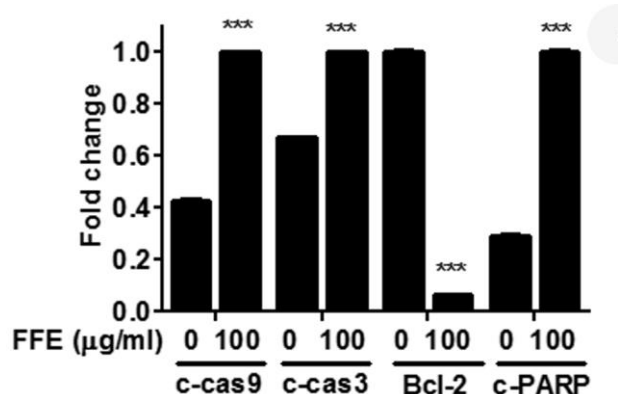


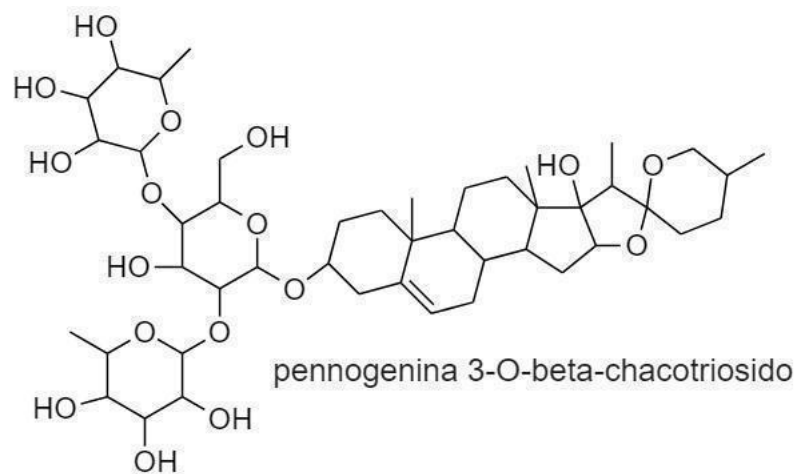
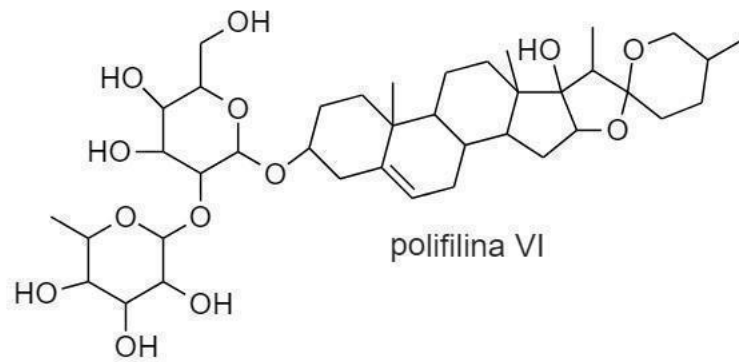
Figura 29.- Expresión de proteínas apoptóticas después del tratamiento con el EEFF. Tomado de Lee et al., 2019.

Por otra parte, encontraron que la migración de las células cancerosas, disminuye con la exposición a 25 y 50 µg/mL del EEFF, debido al aumento en la expresión de E-cadherina y a la disminución de la expresión proteica de la metaloproteína de matriz 9 (MMP-9), relacionada con la invasión y la metástasis celular.

Al final los autores demostraron, que una parte de los efectos inhibitorios del EEFF, dependen de la inhibición de la vía de señalización AKT. Es decir, los compuestos presentes en el EEFF disminuyen la fosforilación de AKT, sin afectar sus niveles de expresión. Al inhibir la activación de esta vía, el crecimiento celular, la metástasis y la supervivencia de las células disminuye.

XV.- *Paris polyphylla*

Es una planta medicinal que produce una gran variedad de metabolitos secundarios, los cuales se ha informado, tienen actividad biológica y pueden usarse como anticancerígenos. Lin et al. (2019), indicaron que el extracto etanólico de *Paris polyphylla* (EAPP), induce la muerte de células de carcinoma colorrectal. Además, mencionan que los metabolitos pennogenina 3-O-beta-chacotriosido y polifilina VI, fueron los principales compuestos bioactivos identificados y aislados del EAPP.



En una línea celular de carcinoma colorrectal (DLD-1), Lin et al. (2019), evaluaron los efectos citotóxicos de los extractos de la planta (EEPP). Los resultados mostraron que la viabilidad de las células disminuyó considerablemente. En consecuencia, hicieron ensayos para determinar el posible mecanismo, que conduce a la muerte de las células DLD-1. Examinaron los efectos de varias concentraciones del EEPP (0-12.5µg/mL) en el ciclo celular y en la fragmentación del ADN, pero el resultado mostró que no hay interferencia en las fases del ciclo y el ADN no se fragmenta.

Lo anterior indica, que el tratamiento con el extracto no induce apoptosis en las células. Sabiendo esto, se investigó si la autofagia era el mecanismo que desencadena la muerte celular. Para saberlo, utilizaron las concentraciones de 3.13 y 6.25 µg/mL del EEPP, analizaron los niveles de algunas proteínas, que se relacionan con la autofagia, cómo la proteína asociada a los microtúbulos-1 (Beclina-1), la cadena ligera-3 (LC3), y p62, que es un marcador de la degradación autofágica. Obteniendo como resultado, un aumento en los niveles de dichas proteínas.

Por otra parte, del EEPP se aislaron los compuestos, pennogenina 3-O-beta-chacotriosido y polifilina VI. Estos compuestos, se utilizaron para realizar ensayos de viabilidad celular, en los que se midió la expresión de las proteínas autofágicas. Los resultados revelaron que ambos compuestos inducen autofagia en las células, de manera similar a la mezcla del EEPP.

Para finalizar, los autores trataron células DLD-1, con doxorrubicina sola y en combinación con 3.13 µg/mL del EEPP. Dando como resultado, que la combinación fármaco-EEPP, es más efectiva que usando el fármaco sólo (figura 30).

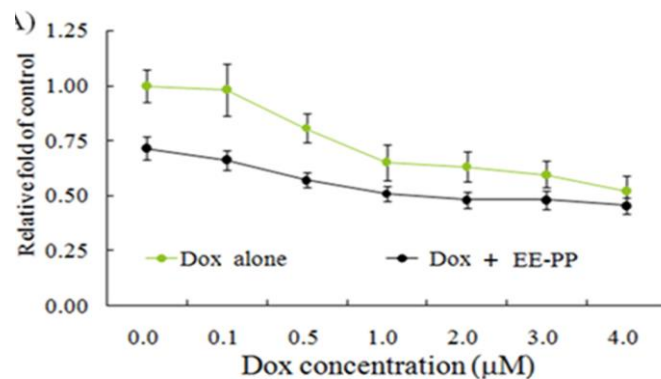


Figura 30.- La proliferación celular disminuye usando doxorrubicina sola y en combinación con el EEPP. Tomado de Lin et al., 2019.

El último tratamiento de las células DLD-1, se realizó usando doxorrubicina sola y en combinación con 6.25 µg/mL del EEPP. De este ensayo revisaron las proteínas de la apoptosis, obteniendo como resultado que las expresiones de las proteínas p53 y caspasa-3 no se alteraron por la presencia del extracto. También se analizó la expresión de las proteínas de la autofagia, encontrando un aumento de la expresión de beclina-1 y LC3 (figura 31). Estos resultados sugieren que el mecanismo de modulación del EEPP, está dado por la inducción de autofagia.

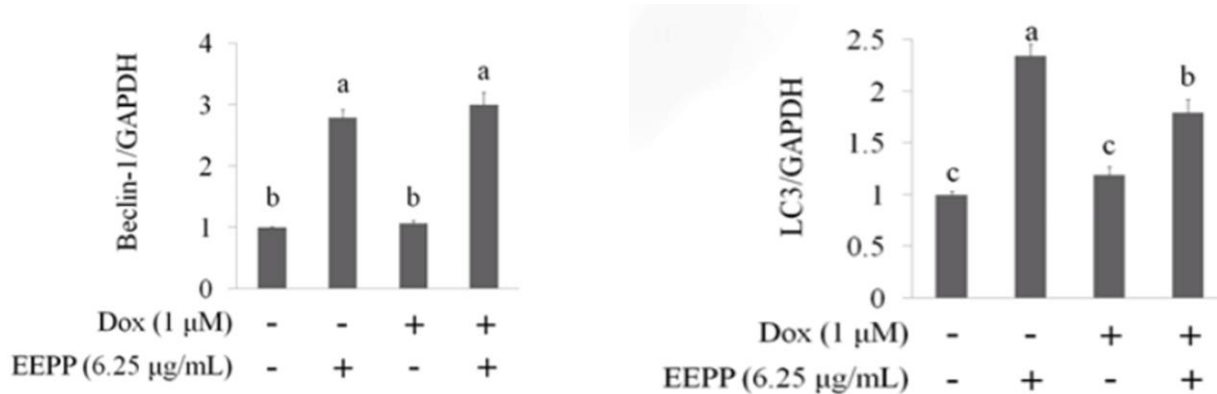
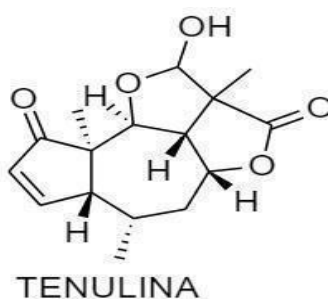


Figura 31.- Expresión de proteínas relacionadas con la autofagia. Tomado de Lin et al., 2019.

XVI.- Tenulina (TNA)



Es una lactona sesquiterpénica, extraída de la planta medicinal *Helenuim amarum*. Chang et al. (2019), estudiaron los efectos de la tenulina, en la línea celular ABCB1/Flp-In™-293, transfectada con el gen ABCB1 humano, que codifica para la P-gp.

En dicha línea celular, utilizando el anticuerpo UIC2, los autores demostraron que la tenulina, no es un sustrato de la P-gp.

Después, hallaron que la TNA en concentración desde 0.1 hasta 20 μM, estimula la actividad ATPasa de la P-gp y al realizar un modelo de acoplamiento molecular, encontraron que la TNA, se enlaza mediante puentes de hidrógeno a los residuos de aminoácidos del dominio transmembrana NBD (figura 32), el cual es el sitio de unión al ATP, es decir, es el responsable de la hidrólisis del ATP.

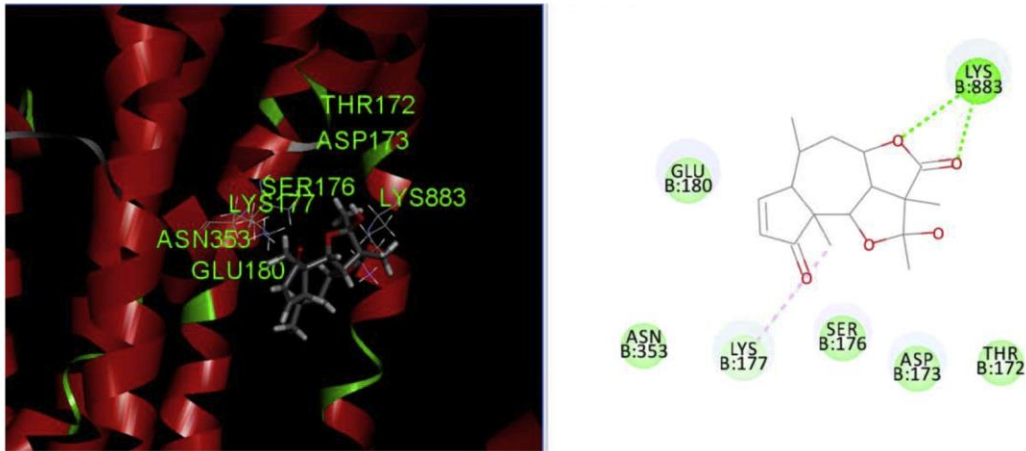


Figura 32.- Modelo de acoplamiento molecular realizado por Chang et al., 2019.

También, evaluaron los efectos de verapamilo, un estimulador de la actividad ATPasa, solo y en combinación con TNA (0.1-1.0 μM). Los resultados revelaron que dicha combinación disminuye la hidrólisis de ATP, en comparación con el verapamilo solo. Debido a esto, los autores proponen que ambos compuestos, se unen en el mismo sitio de la P-gp ATPasa.

Cuando revisaron los mecanismos de inhibición cinética de TNA, el resultado mostró que este compuesto es un inhibidor competitivo, que interfiere con la unión del sustrato a la proteína. Pero también es un inhibidor no competitivo, que puede unirse a la proteína libre o puede unirse al complejo proteína-sustrato.

Posteriormente, evaluaron los efectos de TNA, en la línea celular de cáncer cervical humano resistente a fármacos (KB-vin). Uno de los resultados, señaló que usando 10 μM de TNA, la expresión del ARNm del gen ABCB1 disminuye.

Para evaluar la inducción de apoptosis en las células KB-vin, combinaron vincristina con 20 μM de TNA. La figura 33 muestra que, usando esta combinación, las células apoptóticas aumentan considerablemente.

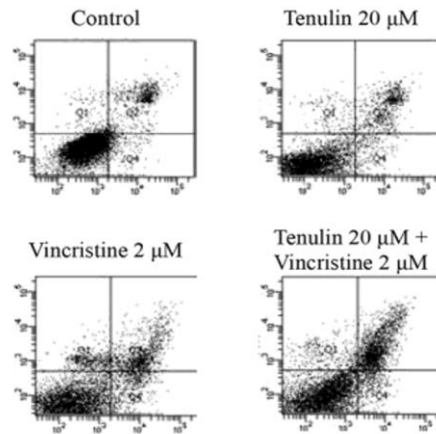


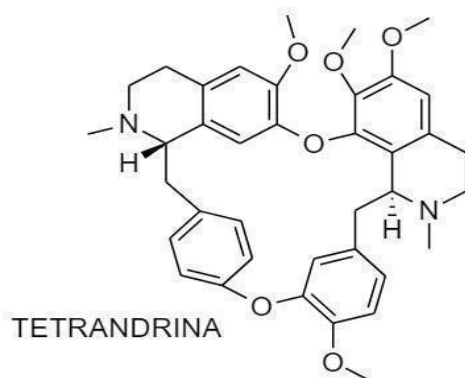
Figura 33.- Apoptosis de las células de cáncer cervical bajo diferentes tratamientos. Tomado de Chang et al., 2019.

Al combinar 10 y 20 μM de TNA, con los fármacos vincristina, paclitaxel y doxorrubicina, la viabilidad celular disminuyó. En el ensayo de Índice de combinación (IC), la tenulina, con los tres agentes quimioterapéuticos, dio valores entre 0.48 y 1.06, esto sugiere un efecto de sinergismo o un posible efecto aditivo de los tratamientos combinados.

Tabla 11.- Índice de combinación entre TNA y varios agentes quimioterapéuticos, reportado por Chang et al., 2019.

Fármaco	Concentración de Tenulina (μM)	IC	Efecto
Paclitaxel (1000 nM)	10	0.86	Leve sinergismo
	20	0.73	Sinergismo moderado
Vincristina (1000 nM)	10	1.06	Aditivo
	20	1.02	Aditivo
Doxorrubicina (1000 nM)	10	0.61	Sinergismo
	20	0.48	Sinergismo

XVII.- Tetrandrina



Es un compuesto natural extraído de la planta *Tinospora crispa*. En los últimos años, se han hecho estudios que informan sobre sus propiedades antitumorales en muchos tipos de cáncer tanto *in vitro* como *in vivo* (Liao et al., 2019).

Los autores Liao et al. (2019), estudiaron los efectos que provoca la tetrandrina, en las líneas celulares de cáncer de colon (SW620/Ad300), carcinoma epidermoide (KB-C2) y células transfectadas con vectores de expresión para la P-gp (HEK293/ABCB1). Todas con sobreexpresión de P-gp.

Realizaron varios ensayos experimentales en los que utilizaron 1 y 3 μM de tetrandrina en combinación con los fármacos paclitaxel, doxorubicina y vincristina. Sus resultados de IC_{50} mostraron que la sensibilidad de las tres líneas celulares aumenta considerablemente en presencia de tetrandrina.

Los resultados de la tabla 12, indican que el uso de una concentración no tóxica de tetrandrina, es suficiente para sensibilizar diferentes líneas celulares resistentes a varios agentes anticancerígenos.

Tabla 12.- Resumen de los valores de IC₅₀ en presencia de tetrandrina, reportados por Liao et al., 2019.

Línea celular	Tratamiento	IC ₅₀ (μM)
Cáncer de colon (SW620/Ad300)	Doxorrubicina + 3 μM Tetrandrina	0.197
	Vincristina + 3 μM Tetrandrina	38.710
	Paclitaxel + 3 μM Tetrandrina	0.373
Carcinoma epidermoide (KB-C2)	Doxorrubicina + 3 μM Tetrandrina	0.277
	Vincristina + 3 μM Tetrandrina	0.015
	Paclitaxel + 3 μM Tetrandrina	0.083
HEK293/ABCB1	Doxorrubicina + 3 μM Tetrandrina	0.039
	Vincristina + 3 μM Tetrandrina	0.621
	Paclitaxel + 3 μM Tetrandrina	0.880

Los autores realizaron un ensayo para medir la función transportadora de la P-gp, en las células KB-C2, usando 3 y 5 μM de tetrandrina combinada con paclitaxel. Los resultados obtenidos, indican que la tetrandrina es un agente capaz de mantener la concentración intracelular del fármaco, previniendo el eflujo del mismo.

Para dilucidar el mecanismo de acción de tetrandrina, midieron la cantidad de fosfato inorgánico libre (Pi), producto de la actividad ATPasa de la P-gp. Descubriendo que al combinar tetrandrina (0 a 40 μM) con fármacos anticancerígenos, uno de sus posibles mecanismos, es la inhibición del transporte de sustratos mediado por la P-gp, mediante el aumento de la hidrólisis de ATP.

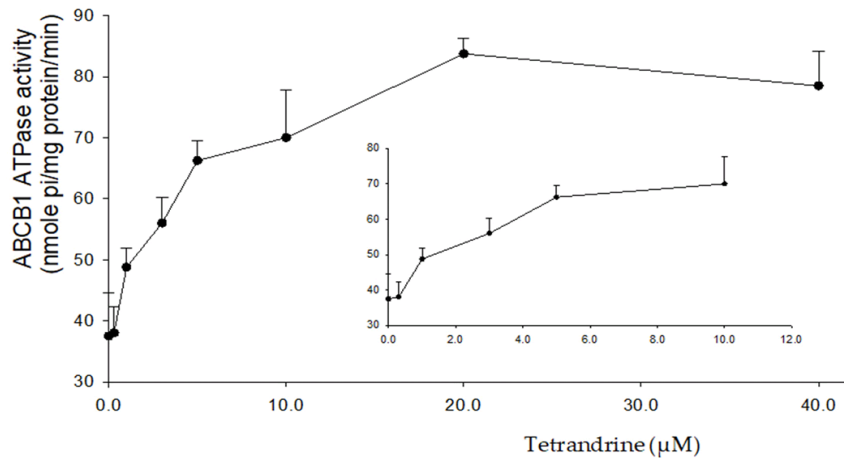


Figura 34.- Efectos de usar el intervalo de 0 a 40 μM de tetrandrina en la actividad ATPasa de la P-gp.

Por otra parte, utilizando 1 μM de tetrandrina para tratar las células SW620/Ad300 y KB-C2, descubrieron que la expresión proteica de la P-gp disminuye. Sin embargo, no se encontraron efectos a nivel transcripcional, es decir la tetrandrina no afecta significativamente la expresión del ARNm de la proteína. Con estos resultados los autores llegaron a la conclusión de que la regulación negativa de la P-gp, está dada post-transcripcionalmente.

Por último, el modelo de acoplamiento (figura 35) muestra la comparación entre la tetrandrina y el inhibidor conocido de la P-gp, verapamilo. Usando de referencia dicho modelo, Liao et al., mencionan que la tetrandrina podría ser un sustrato débil de la P-gp, pero se necesitan más estudios para poder aclarar todos los mecanismos de acción de la tetrandrina.

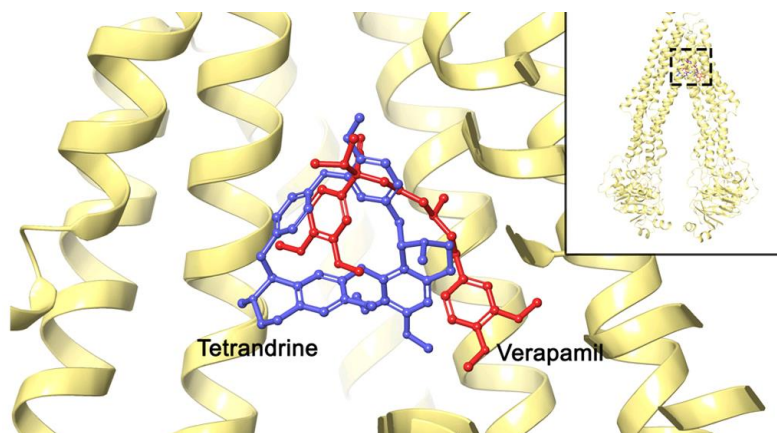
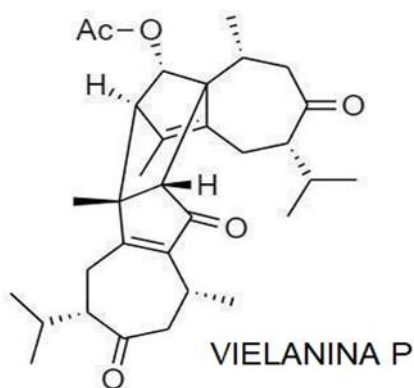


Figura 35.- Unión de la tetradrina (color azul) y verapamilo (color rojo) al sitio activo de la P-gp.

XVIII.- Vielanina P (VP)



Es un compuesto aislado de las hojas de la planta *Xylopiá vielana*. Gao y sus colaboradores (2019), reportaron que este compuesto natural aumenta la sensibilidad de las líneas celulares de cáncer de mama (MCF-7) y leucemia (K562), resistentes a doxorrubicina.

Realizaron ensayos que miden la concentración intracelular de doxorrubicina y el incremento de la apoptosis inducida por el fármaco. Los resultados señalaron que al usar de 0-20 μM de VP, la doxorrubicina se acumula en el interior de las células y se incrementa la apoptosis mediada por caspasa-8 escindida y por la ruptura de PARP.

Por otra parte, ambas líneas celulares fueron tratadas con VP, en el intervalo de concentración de 0 a 20 μM , dando como resultado disminución en los niveles de ARNm de la proteína MRP1. Esto se confirmó cuando analizaron la acumulación intracelular del sustrato de MRP1, el

diacetato de carboxifluoresceína (CFDA), obteniendo como resultado, que las células tratadas con 5, 10 y 20 μM de VP, acumulaban en su interior dicho sustrato dependiendo de la concentración.

La proteína MRP1 utiliza glutatión (GSH) para el transporte de sustratos. Gao y su equipo, trataron las células MCF-7 y K562 con 20 μM de VP durante seis horas. Después del tratamiento analizaron los niveles intracelulares de GSH, encontrando una disminución drástica en su concentración.

Al final estudiaron los efectos del intervalo 0-20 μM de VP en las proteínas PI3K y Nrf2, las cuales son indispensables para la expresión de MRP1. Los resultados obtenidos mostraron que el VP disminuye la expresión de MRP1, a través de la inhibición de Nrf2 y de PI3K.

La expresión genética de MRP1, está regulada por Nrf2 (un factor de transcripción) y por la proteína PI3K, que forman parte de una vía de señalización que estimula la expresión de MRP1. VP inhibe ambas proteínas y, en consecuencia, disminuye la expresión del transportador (Gao et al., 2019).

La figura 36 muestra un resumen del mecanismo de modulación de la resistencia a fármacos, mediado por vielanina P, elaborado por Gao et al., 2019.

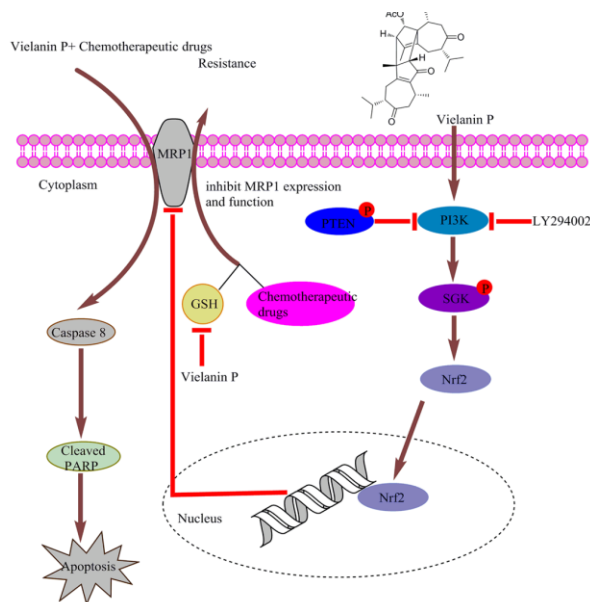


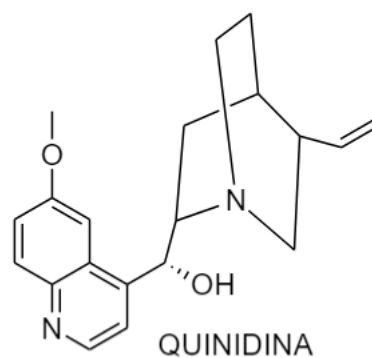
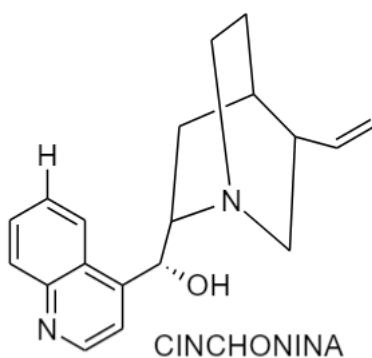
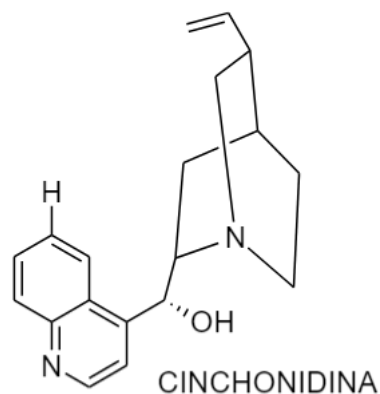
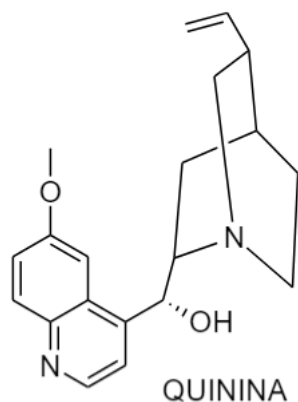
Figura 36.- Mecanismo de acción de vielanina P. Tomado de Gao et al., 2019.

-Investigaciones año 2020.

XIX.- Alcaloides quinolínicos (AQ)

Los investigadores El-Mesery et al. (2020), estudiaron cuatro alcaloides antimaláricos de la quina, para evaluar si podían sensibilizar diferentes líneas celulares de cáncer.

Quina, es uno de los nombres que se le da a la corteza del árbol *Cinchona*. En ella se han encontrado varios alcaloides con propiedades medicinales como la cinchonina, la cinchonidina, la quinina y la quinidina, que han sido utilizados para el tratamiento de la malaria. Los 4 compuestos mencionados se utilizaron para tratar varias líneas celulares de diferentes tipos de cáncer (El-Mesery et al., 2020).



Los autores evaluaron los efectos de combinar 100 μM de cada alcaloide con doxorubicina (DOX), obteniendo como resultado en las líneas celulares HeLa (células de carcinoma cervical humano) y HepG2 (células de carcinoma hepatocelular humano), un aumento de la quimiosensibilidad de las células y el incremento significativo de la muerte celular inducida por el fármaco.

Ninguno de los alcaloides logró sensibilizar las células HCT-116 (células de cáncer de colon humano), Caco-2 (adenocarcinoma de colon humano) y MCF-7 (células de cáncer de mama humano) al fármaco doxorubicina.

En consecuencia, analizaron el ciclo celular de las líneas celulares HeLa y HepG2, al ser tratadas con el fármaco y cada uno de los alcaloides. El resultado de analizar las fases del ciclo celular, mostró que las fracciones de células, aumentaron entre las fases G₀/G₁ y disminuyeron en la

fase S. Esto significa, que el ciclo celular se detuvo y probablemente las células morían por apoptosis en las fases G0/G1.

Al analizar la caspasa-3 y la proteína PARP, encontraron la escisión de ambos, inducida por la combinación DOX/alcaloides (100 μM). Este resultado sugiere que los alcaloides participan en la ruptura de ambas proteínas y, en consecuencia, aumentan la apoptosis celular.

Para confirmar que la muerte de las células era mediada por apoptosis, las células HeLa y HepG2, se trataron con DOX en combinación con cada uno de los alcaloides, más un inhibidor de caspasas (zVAD). Los resultados obtenidos señalan que la muerte celular era inhibida y, por tanto, se confirmó que la combinación DOX-alcaloides, conduce a la apoptosis de las células (figura 37).

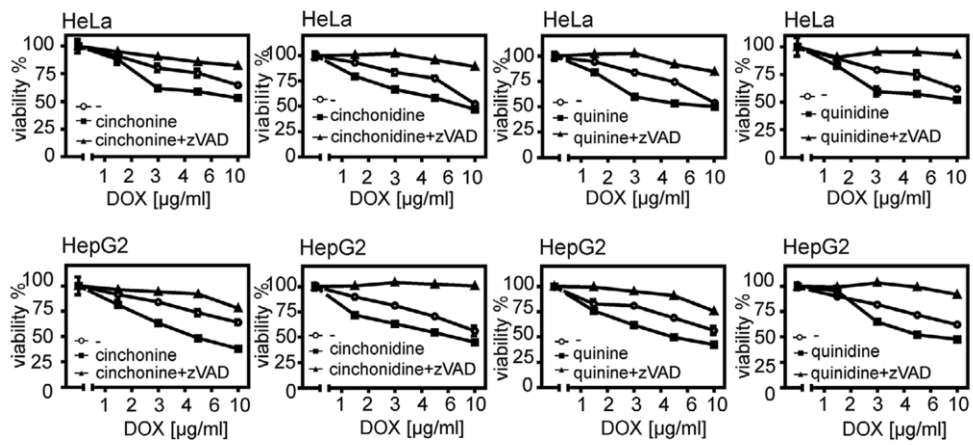


Figura 37.- Tratamiento de las líneas celulares HeLa y HepG2 con el inhibidor de caspasas zVAD (20 μM). Tomado de El-Mesery et al., 2020.

En definitiva, los alcaloides de la quina en combinación con el fármaco doxorrubicina, tienen la capacidad de sensibilizar las líneas celulares de carcinoma cervical y hepatocelular. Dichos alcaloides podrían utilizarse en los tratamientos de estos tipos de cáncer. Sin embargo, es necesario hacer modelos más exactos de sus mecanismos subyacentes y verificar sus efectos de manera *in vivo*.

XX.- Ácido rosmarínico (AR)



Es un compuesto extraído de *Salvia rosmarinus*, una planta que posee varios compuestos con actividad antioxidante, antimicrobiana y anticancerígena. Liao et al. (2020), investigaron los efectos de usar ácido rosmarínico (0-200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) en combinación con cisplatino, en células de cáncer de pulmón resistentes al fármaco (A549DDP). El resultado de esta combinación, se reflejó en la disminución de la viabilidad celular, con un índice de combinación menor a uno, lo que indica un posible efecto sinérgico entre el ácido y el cisplatino.

Por lo anterior, se analizaron las fases del ciclo celular, tratando las células A549DDP con diferentes dosis de AR (0, 10, 15, 20 y 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$), en combinación con cisplatino. El resultado mostró que el ciclo celular se detiene en la fase G1 por el aumento de la expresión de p53 y p21, dando lugar a la disminución de la proliferación celular.

Otros efectos de la combinación anterior, se encontraron en la proteína bcl-2, la cuál era suprimida, al mismo tiempo que aumentaba la expresión de Bax y la escisión de caspasa-3, esto significa que la apoptosis celular aumentó considerablemente en las células A549DDP, que recibieron el tratamiento combinado de AR con cisplatino.

Esta investigación mostró que el ARNm del gen que codifica para la P-gp disminuye considerablemente, al tratar las células con 10, 20 y 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de AR.

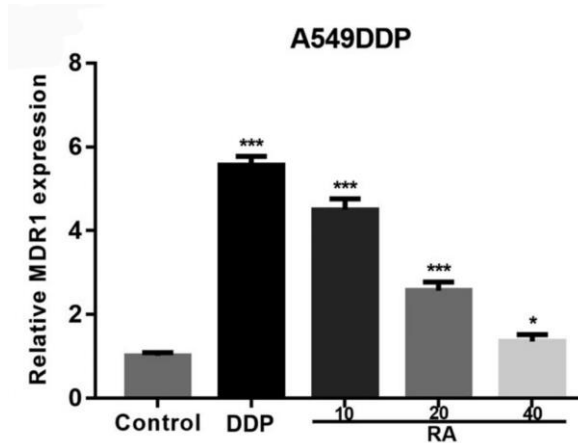


Figura 38.- Efectos del ácido rosmarínico en la expresión de la P-gp. Tomado de Liao et al., 2020.

Los autores reportaron que el ácido rosmarínico puede influir en la vía de señalización MAPK, aumentando la activación y la expresión de la proteína JNK.

JNK es una proteína que regula varios procesos celulares, entre los que destaca la expresión de la P-gp. Activar la vía MAPK, provoca el aumento de la expresión de las proteínas p21 y p53, lo que conlleva a la detención del ciclo celular en la fase G1 y posteriormente a la inducción de apoptosis mitocondrial (Liao et al., 2020).

Cuando trataron células epiteliales bronquiales humanas con ácido rosmarínico, encontraron que por sí solo, este compuesto natural no es citotóxico. Sabiendo esto, los autores procedieron a realizar un xenoinjerto con ratones, en el que demostraron la capacidad del AR para inhibir el crecimiento de células cancerosas A549DDP. El mayor efecto antitumoral se vio reflejado usando 10 mg/Kg de AR en combinación con el cisplatino

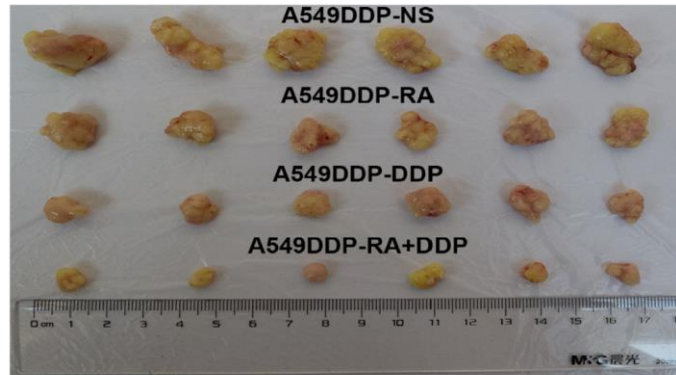
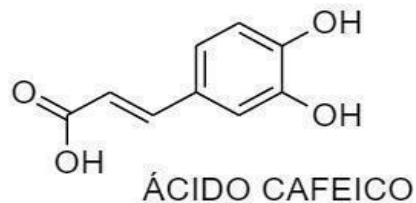


Figura 39.- Imagen del crecimiento tumoral utilizando diferentes tratamientos. Tomado de Liao et al., 2020.

XXI.- Ácido cafeico (AC)



Es un ácido fenólico presente en verduras, frutas y extractos de té, conocido por su efecto antioxidante, antiinflamatorio, antibacteriano, antiviral, y por sus efectos anticancerígenos. Teng y sus colaboradores (2020), analizaron los mecanismos por los cuales el ácido cafeico revierte la resistencia a fármacos, en células que sobreexpresan la P-gp.

Las células ABCB1/Flp-InTM-293 con sobreexpresión de P-gp, fueron tratadas utilizando 20 y 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de ácido cafeico, después se añadió el anticuerpo UIC2, para evaluar si este ácido es un sustrato de la P-gp. El resultado fue negativo (figura 40).

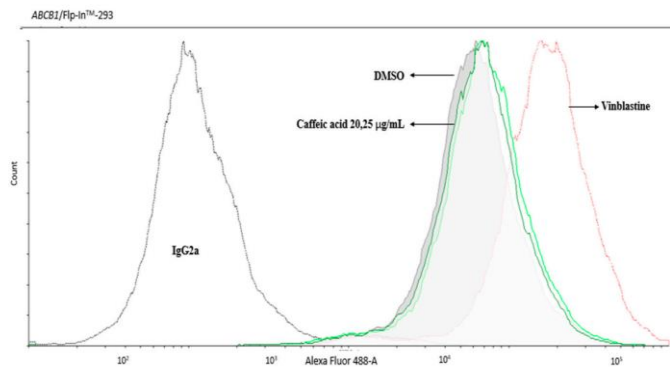


Figura 40.- Ensayo de desplazamiento dónde se observa que el ácido cafeico no es un sustrato de la P-gp. Tomado de Teng et al., 2020.

Posteriormente, los autores evaluaron la función transportadora de la P-gp, en presencia de 5, 10 y 20 $\mu\text{g/mL}$ de ácido cafeico. Los resultados mostraron que el ácido inhibe el eflujo de sustratos de la proteína.

Los autores mencionan que, en investigaciones anteriores, se descubrió que la doxorubicina es un sustrato del sitio R y la rodamina 123 es afín a los sitios M y R de la P-gp. Esto es importante porque los resultados del mecanismo de inhibición, indican que para el sustrato rodamina 123, la inhibición es no competitiva y para el sustrato doxorubicina, la inhibición es competitiva. Esto significa que el ácido cafeico puede competir con doxorubicina, inhibiendo la expulsión del fármaco al medio extracelular y en el caso de la rodamina 123, la inhibición es tipo alostérica en el sitio M, interfiriendo con el transporte de los sustratos.

Por otra parte, usando concentraciones de 10-100 $\mu\text{g/mL}$ de AC, se estimula la hidrólisis de ATP dependiendo de la concentración. Al combinar 200 μM de verapamilo con 100 $\mu\text{g/mL}$ del ácido, descubrieron que la hidrólisis de ATP aumenta. Esto significa que el AC y el verapamilo estimulan la actividad ATPasa uniéndose a diferentes sitios de la P-gp.

Las células ABCB1/Flp-In™-293, se trataron usando paclitaxel, doxorubicina y vincristina en combinación con 30 $\mu\text{g/mL}$ de AC. Los resultados mostraron que el ácido puede revertir la resistencia a los tres fármacos, disminuyendo el IC_{50} de cada compuesto.

En el caso de paclitaxel combinado con 20 y 25 $\mu\text{g/mL}$ de AC, se produce un aumento en la detención del ciclo celular en la fase sub-G1, conduciendo al aumento de la apoptosis celular.

Las células KB/VIN, se trataron con los mismos tres fármacos en combinación con 100 $\mu\text{g/mL}$ de AC. Los resultados señalaron un aumento en la citotoxicidad de los tres fármacos y en consecuencia la viabilidad celular disminuyó.

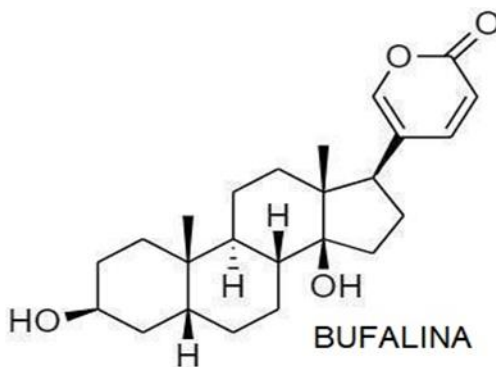
Tabla 13.- Efectos del ácido cafeico en combinación con diferentes fármacos. Realizado con los datos experimentales de Teng et al., 2020.

Tratamiento	Viabilidad celular inicial aproximada (%)	Viabilidad celular después del tratamiento (%)
Doxorrubicina + 100 $\mu\text{g/mL}$ de AC	100	67.91
Vincristina + 100 $\mu\text{g/mL}$ de AC	100	59.50
Paclitaxel + 100 $\mu\text{g/mL}$ de AC	100	61.18

Sin embargo, la combinación de paclitaxel con AC no aumentó la apoptosis de las células. Esto significa que la combinación de ácido cafeico con los fármacos tiene diferentes efectos, dependiendo de la línea celular.

Los autores consideran importante estudiar a fondo los efectos del ácido cafeico en diferentes líneas celulares de cáncer, para dilucidar completamente los mecanismos de modulación subyacentes a este ácido.

XXII.- Bufalina



Es un esteroide cardiotónico aislado del veneno de *Bufo gargarizans*, también conocido como sapo chino. Este compuesto natural tiene efecto analgésico, antiinflamatorio y antineoplásico. Varios estudios han mostrado los efectos anticancerígenos de bufalina contra cáncer de pulmón, gástrico, colon y estómago. Además, se puede utilizar de forma segura durante un período prolongado sin causar efectos secundarios (Lan et al., 2019).

Zhan et al. (2020), encontraron que la bufalina a concentración de 20 nM, puede revertir la resistencia a fármacos, al aumentar la sensibilidad de las líneas celulares de cáncer colorrectal LoVo/ADR y HCT8/ADR, a los fármacos doxorubicina (DOX), mitomicina (MMC), vincristina (VCR) y ciclofosfamida (CTX), reduciendo los valores de IC₅₀ correspondientes a cada fármaco en ambas líneas celulares.

Además, en ambas líneas celulares la bufalina aumentó la absorción de doxorubicina, disminuyendo la expresión del antígeno CD133 e inhibiendo la expresión de la P-gp.

Un dato importante es que el CD133, ha sido identificado como un marcador de superficie en células de cáncer colorrectal. Varias investigaciones sugieren que CD133, influye en la resistencia a los fármacos (Zhan et al., 2020).

Para dilucidar el mecanismo de acción de bufalina, los autores evaluaron los efectos de la regulación a la baja de CD133. Encontraron que, al inhibir dicho antígeno, la vía de señalización

AKT no es activada (disminuye AKT-fosforilado), p-NFκB/p65 disminuye en el núcleo y, en consecuencia, la expresión del ARNm y la activación del promotor del gen ABCB1 disminuyen. La figura 41 muestra los efectos de la combinación de bufalina con varios agentes anticancerígenos y el uso de un vector de sobreexpresión de AKT o NFκB, utilizados para demostrar el mecanismo de acción de bufalina. Se puede observar que la sobreexpresión de estos factores, reduce los efectos del compuesto natural.

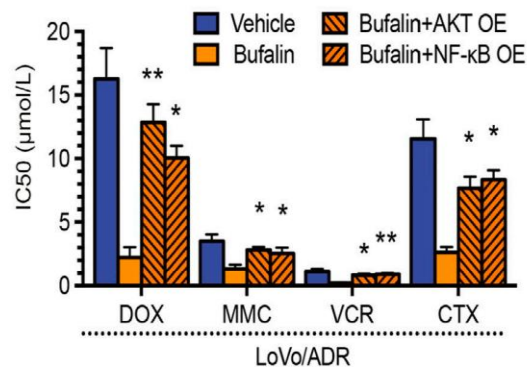


Figura 41.- Valores de IC₅₀ en la línea celular LoVo/ADR, después de diversos tratamientos con bufalina. Tomado de Zhan et al., 2020.

Para finalizar, los autores realizaron un estudio *in vivo* usando ratones, con un trasplante de células de cáncer de colon (LoVo/ADR). Ninguno de los sujetos de prueba murió o perdió peso corporal, esto significa que la bufalina fue tolerada por las células.

Los resultados de este estudio, al combinar bufalina (0.1 mg/Kg) con doxorrubicina, fueron disminución de CD133 y reducción de la expresión del ARNm del gen ABCB1, acompañado de la correspondiente reducción de la proteína P-gp (similar a lo encontrado en el estudio *in vitro*).

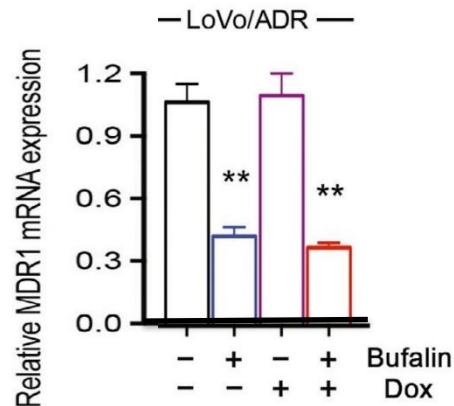
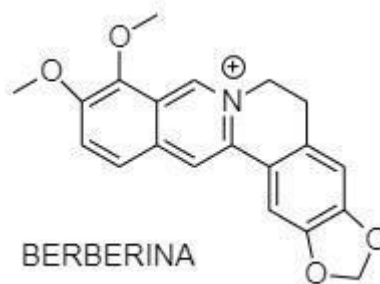


Figura 42.- Expresión de ARNm del gen que codifica para la P-gp. Tomado de Zhan et al., 2020.

XXIII.- Berberina



Es un alcaloide que se encuentra en muchas plantas medicinales, se ha utilizado por su actividad antiinflamatoria, hipoglucémica y hepatoprotectora. En los últimos años, varias investigaciones informaron que la berberina podría utilizarse como un fármaco anticancerígeno contra diferentes tipos de cáncer, al inhibir la proliferación celular, la invasión y la metástasis de las células mediante la detención del ciclo celular, apoptosis y autofagia (Zhang et al., 2020)

La línea celular de cáncer de mama (MCF-7/ADR), resistente a fármacos fue tratada por Pan et al. (2017), combinando berberina con doxorubicina. Los autores plantean que el mecanismo por el cual berberina modula la resistencia al fármaco, depende de la concentración. A dosis bajas (10 μ M), activa la ruta metabólica AMPK (sensor de energía celular), cuya activación inhibe la expresión de HIF-1 α en varios tumores humanos. A causa de esto los niveles de P-gp disminuyen modulando la resistencia al fármaco (Pan et al., 2017).

Cuando se administran dosis altas de berberina (80 μ M), la activación y expresión de la proteína p53 aumenta, desencadenando apoptosis mitocondrial mediada por la liberación del citocromo C y mediante la expresión de las proteínas Bax, caspasa 3, 9 y PARP escindidas (Pan et al., 2017).

Estos resultados, se obtuvieron tanto de manera *in vitro* como *in vivo*. Esto indica que la berberina, podría ser un modulador eficaz, para superar la resistencia en el cáncer de mama.

Por otra parte, Zhang et al. (2020), informaron que la berberina (25 μ M) estimula la autofagia en células de cáncer gástrico humano (BGC-823), de manera *in vitro*, mediada por el aumento de la expresión de las proteínas relacionadas con la autofagia y por medio de la inhibición de la vía de señalización mTOR, la cual es fundamental en la inhibición autofágica. Además, las vías de señalización AKT y MAPK son inhibidas y, en consecuencia, aumenta la autofagia y la muerte celular inducida por la berberina.

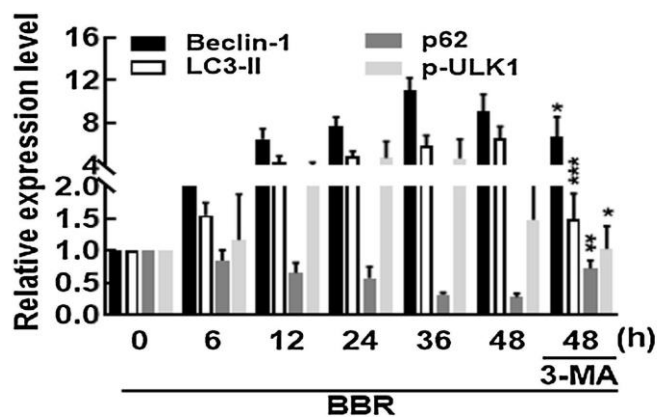


Figura 43.- Expresión de proteínas autofágicas. Tomado de Zhang et al., 2020.

Realizaron un estudio *in vivo*, en el que utilizaron 5, 10 y 20 mg/kg de berberina para tratar un grupo de ratones transfectados con células de cáncer gástrico. Otro grupo de ratones fue tratado con 20 mg/Kg de 5-fluorouracilo. Después de 14 días, los tumores se pesaron y los resultados mostraron que la berberina puede inhibir el crecimiento tumoral de manera similar al 5-fluorouracilo.

Analizando el mecanismo de berberina de manera *in vivo*, se encontró que los resultados son similares al estudio *in vitro*, la interferencia que ocasiona la berberina con las vías de señalización mTOR, AKT y MAPK dieron paso a la inducción de autofagia.

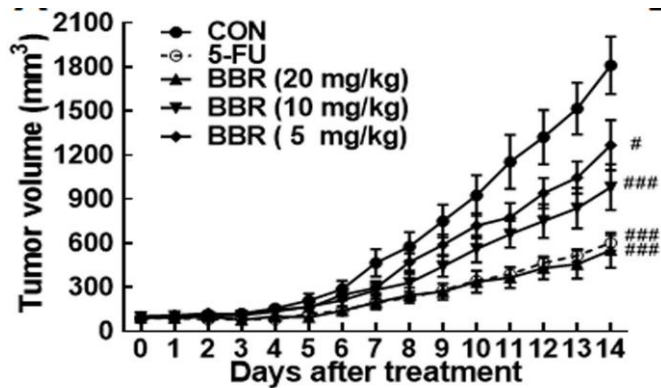


Figura 44.- Peso de los tumores después de los tratamientos. Tomado de Zhang et al., 2020.

Sin embargo, este estudio se enfoca en los efectos de la berberina como un agente anticancerígeno, pero no cómo un modulador de la resistencia.

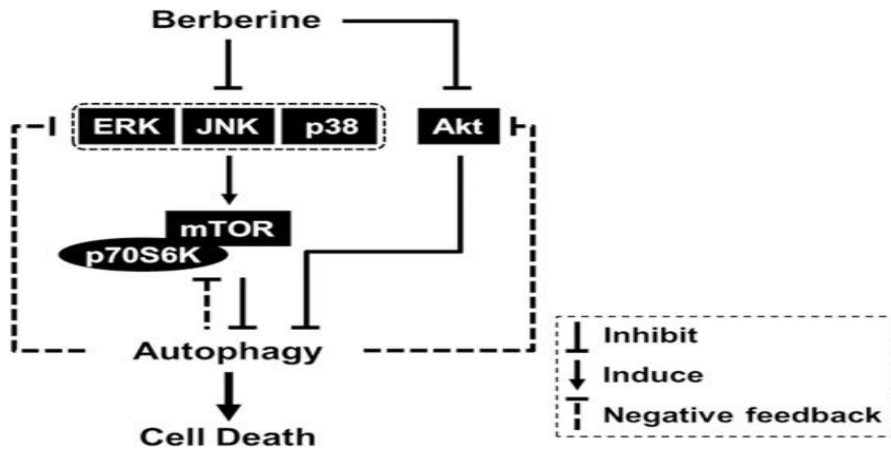
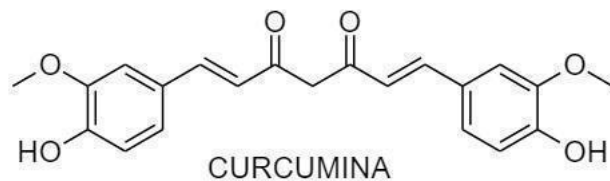


Figura 45.- Esquema del mecanismo inhibitorio de berberina. Tomado de Zhang et al., 2020.

XXIV.- Curcumina



Es un compuesto natural extraído del rizoma de las plantas *Zingiberaceae* y *Araceae*. Tiene varios efectos biológicos con aplicaciones farmacéuticas, entre los que se incluyen acciones analgésicas, antioxidantes, antiinflamatorias, antisépticas, etc. Algunos estudios previos indican que la curcumina tiene actividad antitumoral, mediante la modulación de la resistencia a fármacos (Yang et al., 2020).

Las proteínas S100, son una familia de proteínas de unión a calcio, que están distribuidas en varios tipos de tejidos, como cerebro, corazón, riñones y piel. Estas proteínas se consideran sensores de calcio con un papel importante en la proliferación celular, la contracción muscular, la expresión de genes y la apoptosis a través de la vía de transducción de señales de calcio. La proteína A8 de unión al calcio S100 (S100A8), está asociada al progreso de múltiples tipos de tumores y a la resistencia a fármacos (Yang et al., 2020).

Una línea celular de leucemia mieloide crónica (K562), resistente a fármacos, fue tratada por Yang y sus colegas (2020), mediante el uso de concentraciones de curcumina entre 0.5, 1 y 2 μM , combinadas con doxorubicina. Dicha combinación, revirtió la resistencia al fármaco, mediante la inhibición de la expresión proteica y la función transportadora de la P-gp.

Por otra parte, la expresión de la proteína S100A8, también se vio afectada por el tratamiento combinado de doxorubicina con 2 μM de curcumina. La disminución de esta proteína aumentó los niveles de calcio intracelular, provocando un desequilibrio en la homeostasis de los iones calcio, que causó el llamado estrés de retículo endoplásmico (ERE), el cual, induce apoptosis de las células.

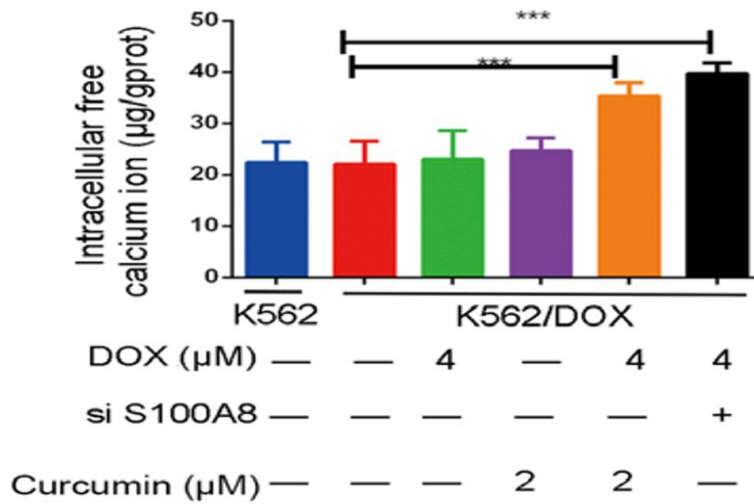
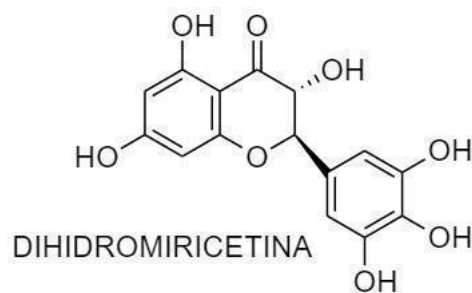


Figura 46.- Concentración de iones calcio en el interior de la célula, bajo diferentes tratamientos. Tomado de Yang et al., 2020.

Esto se comprobó porque la expresión de proteína CHOP estaba aumentada en el núcleo celular, induciendo apoptosis mediada por el aumento de la expresión de Bax y caspasa 3, al mismo tiempo que disminuía la expresión de proteínas anti apoptóticas Bcl.

XXV.- Dihidromiricetina (DMA)



Es un compuesto extraído de la planta *Ampelopsis grossedentata*, la cual contiene una gran variedad de flavonoides y sus hojas tienen uso medicinal. Muchos estudios han demostrado, que el té elaborado con esta planta puede ayudar a regular la glucosa y los lípidos en sangre, tiene efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antivirales y antitumorales. Wu y sus colegas (2020a), investigaron los efectos de DMA en células de adenocarcinoma gástrico resistentes a fármacos (SGC7901).

Para hacerlo, combinaron 1.25 y 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de DMA con 5-fluorouracilo y descubrieron que la proliferación celular disminuye dependiendo de la dosis, debido al aumento de la apoptosis. Al evaluar los efectos de DMA, en la expresión del gen que codifica para la P-gp, encontraron que el ARNm del gen disminuye y en consecuencia disminuye la expresión de la proteína.

Estos resultados indican que los mecanismos de modulación de DMA, están dados por la inhibición de la P-gp y por el aumento de la apoptosis inducida por el 5-fluorouracilo.

Wang et al. (2021c), publicaron una investigación en la que evaluaron los efectos de DMA, en líneas celulares de carcinoma colorrectal resistentes a los fármacos vincristina (HCT8/VCR) y oxaliplatino (HCT116/OXA). Sus resultados demostraron que la combinación de 50 μM de DMA con oxaliplatino o vincristina, puede disminuir la viabilidad de las células cancerosas.

Para dilucidar el posible mecanismo de acción de DMA, revisaron los niveles de expresión de las proteínas NF- $\kappa\text{B}/\text{p}65$, Nrf2 y MRP2, descubriendo que el tratamiento con DMA, reduce considerablemente la translocación en el núcleo celular de NF- $\kappa\text{B}/\text{p}65$ y Nrf2, pero también reduce la expresión de ambos en el citoplasma.

Es importante resaltar que el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), es un factor de transcripción del gen ABCC2 que codifica para la proteína MRP2 (Wang et al., 2021c).

NF- $\kappa\text{B}/\text{p}65$ se une a la región promotora del gen que codifica para Nrf2, activando su transcripción, por tanto, al reducir la translocación y la expresión proteica de NF- $\kappa\text{B}/\text{p}65$, la vía de señalización de Nrf2 es bloqueada (Wang et al., 2021c).

En las células con alta expresión de NF- $\kappa\text{B}/\text{p}65$, el factor Nrf2 y la proteína MRP2 aumentaron considerablemente su expresión y, en consecuencia, al tratar las células con DMA, los efectos de este compuesto natural disminuyeron.

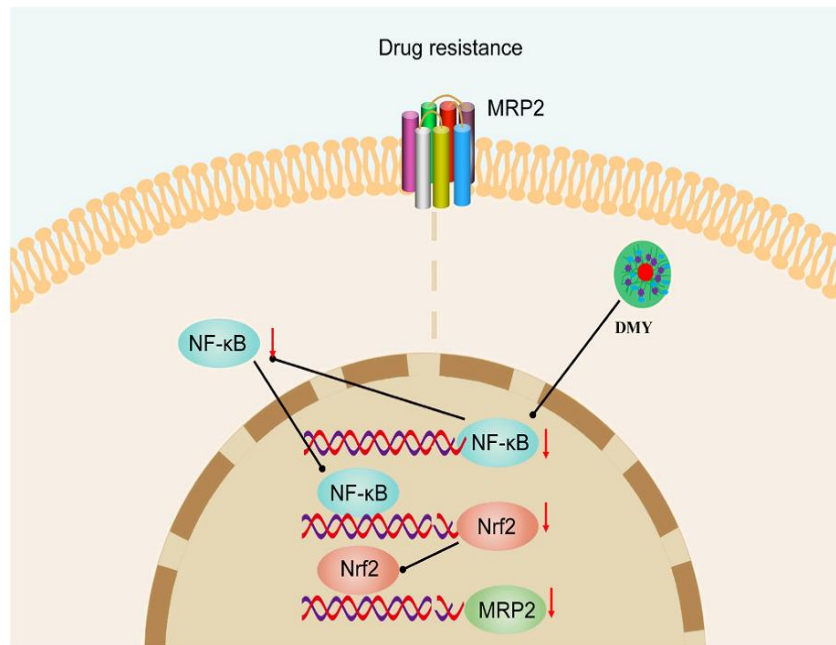


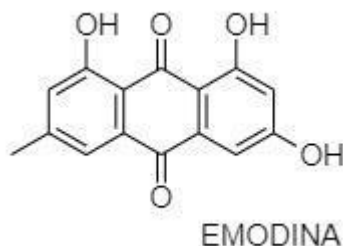
Figura 47.- Esquema del mecanismo de acción de DMA realizado por Wang et al., 2021c.

Por último, evaluaron los efectos de DMA en ratones con un xenoinjerto de células de carcinoma colorrectal. En este ensayo *in vivo*, demostraron que usando 100 mg/Kg de DMA, se puede revertir la resistencia al oxaliplatino, inhibiendo la expresión de NF-κB/p65, es decir, los resultados fueron similares tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, en los ratones encontraron que el DMA, puede proteger las células hepáticas y pulmonares contra el daño inducido por el oxaliplatino.

Cómo la DMA es un compuesto altamente hidrofílico su biodisponibilidad es muy escasa. Para mejorar este problema, los investigadores intentan utilizar sistemas de liberación como nanocápsulas y micro emulsiones, que proporcionan mayor biodisponibilidad (Wang et al., 2021c).

Los autores consideran que este compuesto natural podría utilizarse en terapias clínicas, en combinación con la quimioterapia para aumentar la eficacia de los tratamientos.

XXVI.- Emodina



Es un compuesto aislado de la planta *Rheum palmatum*, Se ha utilizado como hierba medicinal por sus propiedades hepatoprotectoras, antiinflamatorias, antivirales y anticancerígenas. Varios estudios han informado que la emodina, puede utilizarse para inhibir el crecimiento del cáncer de páncreas, ovario, pulmón y leucemia (Guo et al., 2020).

Con base en los estudios anteriores, Guo y sus colaboradores (2020), publicaron un estudio *in vivo*, en el que utilizaron ratones con un xenoinjerto de cáncer de páncreas humano (Panc-1), resistente a fármacos. Los ratones fueron tratados usando 40 mg/Kg de emodina en combinación con el fármaco gemcitabina. El resultado mostró que la combinación de gemcitabina con emodina, disminuye el tamaño de los tumores. Lo cual sugiere, que el compuesto natural tiene la capacidad de potenciar los efectos del fármaco anticancerígeno.

El mecanismo de modulación subyacente a la emodina, se relaciona con la expresión de la P-gp, MRP1 y MRP5. El ARNm de las tres proteínas, disminuyó significativamente y la concentración de gemcitabina en las células tumorales aumentó.

Posteriormente, Tong et al. (2020), en un estudio *in vitro*, usaron 40 μ M de emodina en combinación con gemcitabina, para tratar células de cáncer de páncreas humano (Panc-1 y MIA-PaCa-2). Reportaron que el mecanismo de acción de la emodina, se relaciona con la reducción de los niveles de ARNm de las proteínas survivina, XIAP, NF- κ B e IKK β y, con el aumento de la expresión de caspasas 3, 9 e I κ B- α .

El complejo IKK, incluye las subunidades catalíticas IKK α e IKK β . Dicho complejo, es importante en la activación de la vía de señalización NF- κ B. IKK β es la principal subunidad catalítica del

complejo y es necesaria para que los mediadores inflamatorios activen NF- κ B. Por otra parte, I κ B- α es un complejo de proteínas que inhiben la vía de señalización NF- κ B (Tong et al., 2020).

Esto significa que la emodina, inhibe la vía de señalización NF- κ B, aumentando la apoptosis de las células cancerosas y modula la resistencia a la gemcitabina.

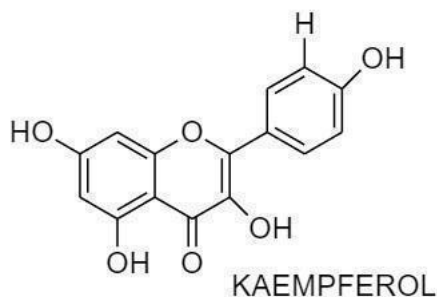
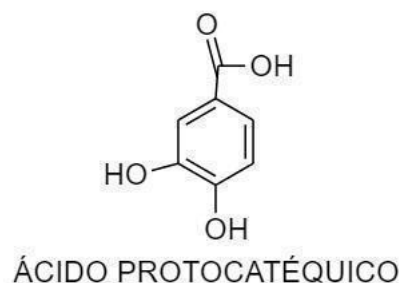
Los efectos de la emodina también se vieron reflejados en la reducción del eflujo de sustratos mediado por la P-gp. En otras palabras, la emodina reduce la función transportadora de la P-gp.

La investigación posterior de Li, et al. (2021), en las líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-231, señaló que usar 110 μ M de emodina combinada con doxorubicina, aumenta la sensibilidad de ambas líneas celulares. Esto es debido al aumento de los daños en el ADN provocados por el fármaco.

AKT1 es una proteína que regula varias vías apoptóticas y participa en la resistencia a los fármacos. Emodina, disminuye la expresión de esta proteína, interfiriendo con la vía de señalización AKT1/PI3K/AKT. Además, la expresión de proteínas XRCC1, PARP1 y RAD51 disminuyen, mientras que p53 aumenta su expresión. Estas proteínas se activan cuando hay daños en el ADN, por tanto, al suprimirlas los efectos de la doxorubicina aumentan.

XXVII.- *Euryops pectinatus*

Los autores Elkady et al. (2020), realizaron la extracción de los compuestos presentes en las flores del arbusto *Euryops pectinatus*. En el extracto de las flores (EF), identificaron varios tipos de ácidos fenólicos como el cafeico, quínico, protocatéquico y derivados del ácido sinápico, además encontraron flavonoides como quercetina, kaempferol, isoramnetina y siringetina.



En este estudio, las líneas celulares resistentes a fármacos Caco-2 (cáncer de colon) y CEM/ADR5000 (leucemia), se trataron combinando 5 $\mu\text{g/mL}$ del extracto floral (EF) con doxorubicina. Los resultados mostraron que los efectos de doxorubicina, aumentaron en presencia del EF y, en consecuencia, la IC_{50} disminuye.

Para conocer el posible mecanismo del extracto floral, evaluaron la actividad transportadora de la P-gp, descubriendo que este extracto puede inhibir el transporte de sustratos mediado por la proteína.

Por último, realizaron una simulación computacional (*in silico*), en la que evaluaron la interacción entre los compuestos del EF y la proteína polibromo-1 (PB1), considerada como un factor crítico en el desarrollo de tumores (Elkady et al., 2020). El resultado mostró que los compuestos del EF, son capaces de unirse a PB1, inhibiendo sus funciones en la progresión tumoral. Elkady et al. (2020), consideran que usar el EF de *E. pectinatus*, en combinación con agentes quimioterapéuticos, podría ayudar en los tratamientos del cáncer. Sin embargo, se deben realizar más estudios que determinen la eficacia *in vivo*.

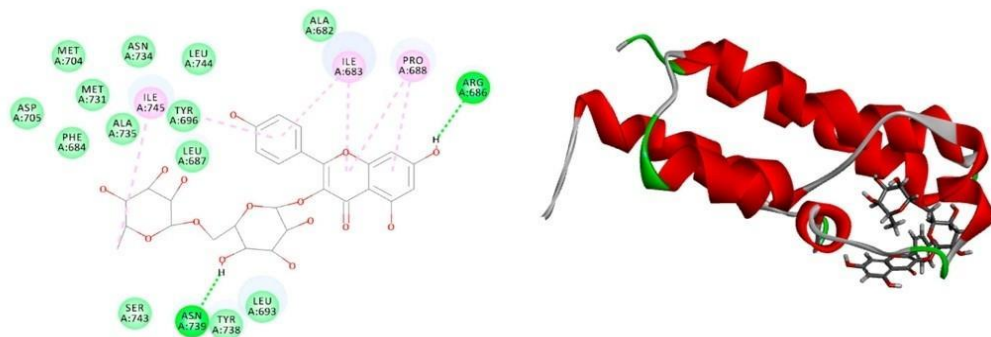
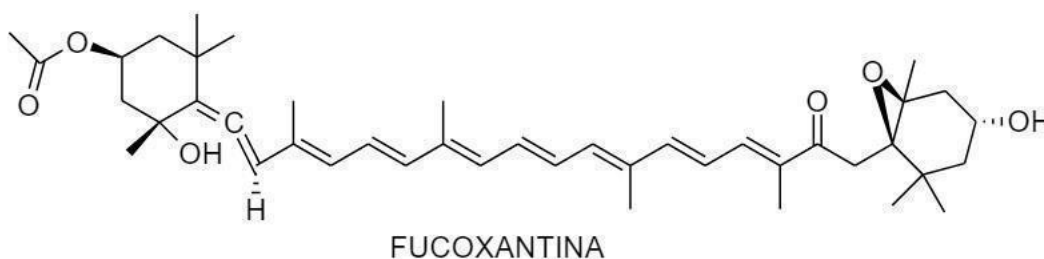


Figura 48.- Ejemplo del estudio *in silico*, se muestra la unión del glucósido Kaempferol - O - rutinósido al polibromo-1. Tomado de Elkady et al., 2020.

XXVIII.- Fucoxantina (FXA)



Es un carotenoide presente en varios tipos de algas marinas. Este compuesto es un potente antioxidante que actúa contra acumulaciones de ERO. Eid et al. (2020), examinaron el efecto de combinar doxorrubicina con 20 μM de FXA, en líneas celulares de cáncer hepático (HepG-2), de mama (MCF-7) y de ovario (SKOV-3), resistentes a dicho fármaco. Sus resultados indican que la citotoxicidad de doxorrubicina, aumentó considerablemente en los tres tipos celulares.

Al analizar el índice de combinación (IC), demostraron que la combinación FXA-doxorrubicina es sinérgica.

Después, encontraron que la concentración de 20 μM de FXA incrementa la acumulación intracelular de doxorrubicina, en las tres líneas celulares de cáncer resistentes. Esto es posible debido a que la FXA, disminuye la expresión de los genes que codifican para las proteínas P-gp, BCRP y MRP1.

Cuando analizaron la apoptosis de las células, descubrieron que la FXA estimula los efectos apoptóticos de doxorrubicina, por medio del incremento en la actividad de la caspasa-3. Esto fue confirmado, al descubrir un aumento considerable en la expresión de los genes CASP3, CASP8 y p53.

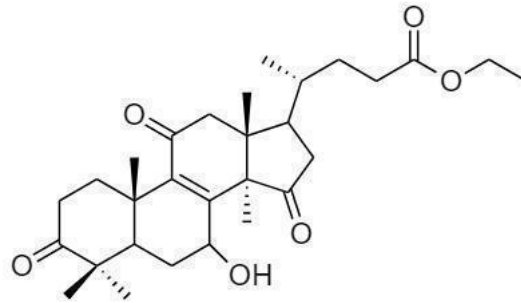
En células de cáncer hepático encontraron que la FXA, disminuye la expresión del factor de transcripción PXR. Dicho factor se considera clave en el metabolismo de los fármacos, ya que regula los genes de varias enzimas metabólicas, entre ellas CYP3A4 y GST. De esta manera la FXA ayuda a disminuir el metabolismo de fármacos.

Los autores mencionan que la FXA es un compuesto altamente estudiado por sus efectos en la reversión de la resistencia a fármacos. También hacen mención de varios estudios de expresión genética, los cuáles han revelado que los efectos citotóxicos de la FXA, son mediados por la regulación de varias proteínas, que participan en la señalización celular (AKT1, ERK1/2, JNK) y en la apoptosis (BAX, BID, Bcl-2).

XXIX.- *Ganoderma lucidum*

Es un hongo destacado por su amplio uso en medicina preventiva. Presenta actividad antitumoral, antimicrobiana, antiviral y antienviejeamiento. Se ha demostrado que es eficaz en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, debido a la gran variedad de compuestos bioactivos que posee, como triterpenoides, polisacáridos y esteroides (Li, et al., 2020)

En un estudio del año 2013, Li y sus colaboradores, reportaron el aislamiento e identificación del compuesto, etil lucidenato A (ELA), un triterpenoide proveniente de *G. lucidum*, el cual posee actividad citotóxica contra células cancerosas.



ETIL LUCIDENATO A

A finales del 2017, Li et al. (2018c), publicaron los efectos del etil lucidenato A, en la línea celular de leucemia mieloide crónica humana K562/A02, con sobreexpresión de la P-gp. Los autores experimentaron combinando vincristina con 2.5-10 μM de ELA. Obteniendo cómo resultado reducción del IC_{50} del fármaco vincristina. Además, el análisis del ciclo celular mostro que la presencia de ELA, incrementó las células en la fase G2/M. Esto significa que el compuesto natural tiene la capacidad de potenciar los efectos del agente anticancerígeno vincristina.

El mecanismo explicado por los autores, indica que el etil lucidenato A, no afecta la expresión proteica de la P-gp, pero inhibe su función transportadora, aumentando la acumulación de vincristina en las células.

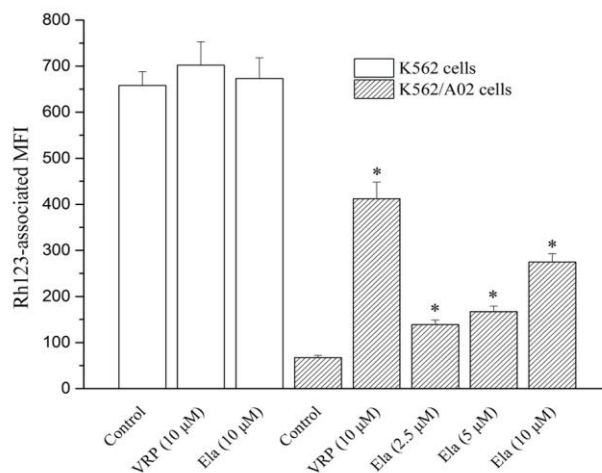
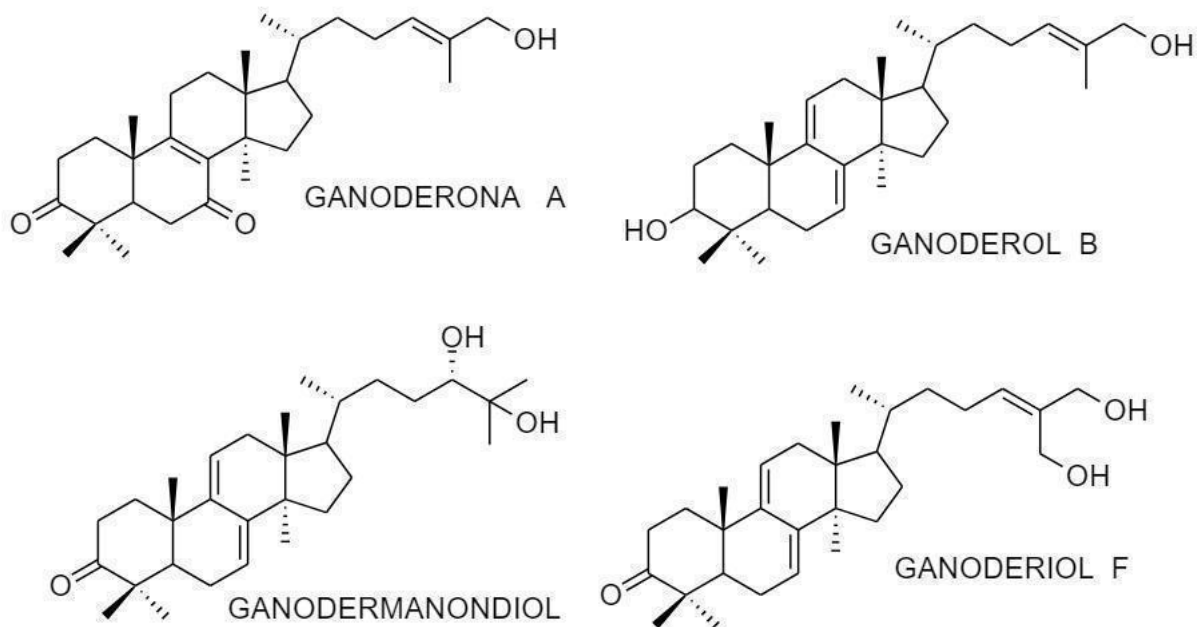


Figura 49.- Acumulación intracelular de rodamina 123, sustrato conocido de la P-gp. Tomado de Li et al., 2018c.

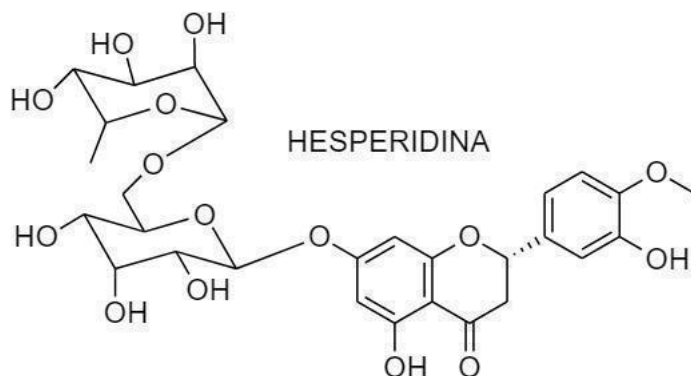
En el año 2021, Wu et al. (2021), reportaron el aislamiento de varios triterpenos provenientes de *G. lucidum*. Entre los compuestos que aislaron, se encuentra ganoderol B, ganoderona A, ganodermanondiol y ganoderiol F. Al usar 20 μM de estos compuestos en combinación con doxorubicina, se revirtió la resistencia al fármaco, en células de carcinoma epidermoide oral humano (KBv200).



Debido a que el ganoderiol F, mostro los mejores resultados en la modulación de la resistencia a doxorubicina, los autores se enfocaron en investigar su mecanismo subyacente. Descubriendo que este compuesto en las concentraciones de 5, 10 y 20 μM , inhibe el transporte de sustratos mediado por la P-gp, pero no inhibe su expresión proteica.

Es importante resaltar que *G. lucidum* contiene varios compuestos, que podrían ser estudiados a fondo para obtener moduladores de la resistencia a fármacos, que puedan ser utilizados en terapias contra varios tipos de cáncer humano. Además, los autores hacen énfasis en que se debe estudiar más a fondo la interacción entre los compuestos aislados y la P-gp.

XXX.- Hesperidina



Este flavonoide se puede encontrar en naranjas, limones y mandarinas. Es importante en medicina por ser un compuesto con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antialérgicas, antimicrobianas y anticancerosas. Diversos estudios han informado que la hesperidina, es capaz de inducir apoptosis y detener el ciclo celular de diferentes tipos de células cancerosas (pulmón, ovario, endometrio, etc.), a través de varios mecanismos de acción que incluyen; aumento de ERO, activación de caspasas, escisión de PARP, e interferencia con varias vías de transducción de señales (Aggarwal et al., 2020).

A finales del año 2020, Ning et al., utilizaron concentraciones de 5, 10 y 20 μM de hesperidina para tratar células de cáncer de próstata (DU145). Sus resultados reportados indican que la hesperidina puede inhibir la proliferación celular mediante la detención del ciclo celular en la fase G2/M.

Otros efectos de hesperidina se reflejaron con el aumento de la liberación de enzima lactato deshidrogenasa, incremento en la generación de ERO intracelulares y disminución del potencial de membrana mitocondrial (MMP). Estos resultados llevaron a la conclusión de que la hesperidina induce necrosis celular.

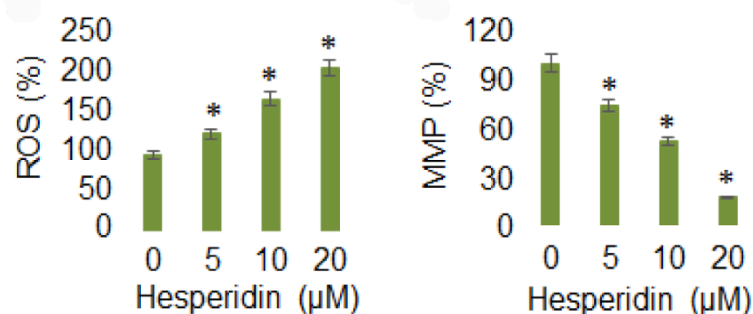
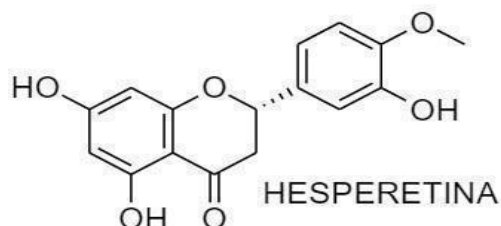


Figura 50.- Porcentajes de ERO y MMP después del tratamiento con hesperidina. Tomado de Ning et al., 2020

Por otra parte, usando 10 μM de hesperidina, los autores reportaron que la invasión y la migración de células de cáncer de próstata, disminuye considerablemente. Sin embargo, los autores hacen énfasis en la importancia de realizar un estudio *in vivo*, que corrobore los resultados de este estudio *in vitro*.

En definitiva, es importante realizar más investigaciones en torno a este compuesto natural, ya que podría convertirse en fármaco anticancerígeno o en modulador de la resistencia MDR.

XXXI.- Hesperetina



Kong et al. (2020), combinaron hesperetina (0.6-10 μM) con el fármaco cisplatino para tratar células de cáncer de pulmón humano (A549/DDP), resistentes a dicho fármaco. Sus hallazgos indican que la hesperetina, puede inhibir la resistencia al cisplatino, dependiendo de las concentraciones que se utilicen, siendo la concentración de 10 μM la más efectiva.

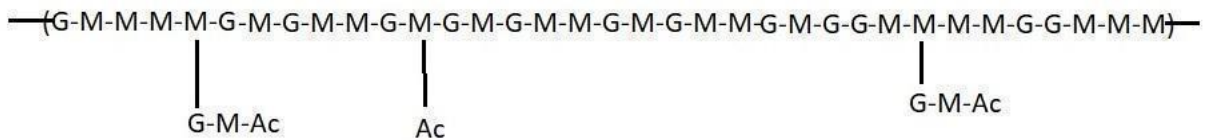
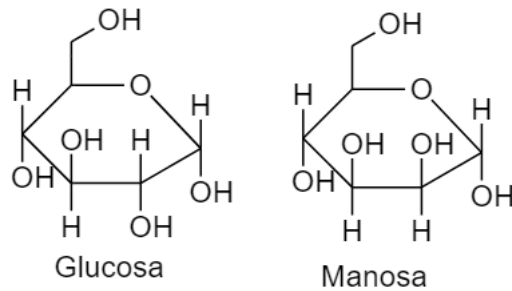
El tratamiento de hesperetina-cisplatino aumentó la población de células apoptóticas e incrementó la sensibilidad de las células CPH, revirtiendo la resistencia al fármaco, tanto *in vitro* como *in vivo*.

El estudio *in vivo* se realizó utilizando 2 mg/Kg de hesperetina en combinación con cisplatino, dando como resultado, disminución en el tamaño y peso de los tumores, en comparación con el tratamiento de cisplatino sólo.

Los mecanismos de modulación se relacionan con la inhibición de la proteína P-gp. En un ensayo de función transportadora, se demostró que, gracias a la hesperetina, los sustratos de la proteína permanecían más tiempo en el interior de las células. Esto es posible debido a que la hesperetina inhibe la fosforilación de p65 y aumenta su concentración en el citoplasma (impide su entrada al núcleo), en consecuencia, bloquea la vía de señalización NF- κ B. Esto significa que la transcripción de la P-gp se reduce, disminuyendo su expresión proteica.

La hesperetina, es un compuesto natural que podría ayudar a revertir la resistencia a varios fármacos anticancerígenos, que son sustrato de la P-gp. Sin embargo, se necesita realizar más estudios que corroboren la efectividad de este compuesto, tanto en diferentes líneas celulares como en modelos animales.

XXXII.- Konjac glucomannan (KGM)



G es glucosa
M es manosa
Ac es acetil

KGM es un compuesto que se extrae de *Amorphophallus konjac*, una planta utilizada en el tratamiento de la obesidad, ya que mejora el metabolismo de los lípidos, tiene efectos laxantes, antidiabéticos y antiinflamatorios. Además, KGM se usa en Asia para tratar hepatitis crónica y es un potencial compuesto contra el cáncer de hígado (Chen et al., 2020).

Los investigadores Chen et al. (2020), trataron una línea celular de cáncer hepático resistente a 5-fluorouracilo (HepG2/5-FU), usando 2 y 6 µg/mL de KGM en combinación con dicho fármaco.

Sus resultados indican que la viabilidad celular disminuyó, debido a que el KGM aumenta la concentración intracelular del 5-fluorouracilo. El mecanismo de acción de KGM está relacionado con la reducción de la P-gp, mediante la disminución de la fosforilación de AKT. Es decir, la presencia de KGM bloquea la vía de señalización AKT, provocando la disminución del ARNm de la P-gp.

Cuando analizaron los efectos de la co-incubación de KGM (2 y 6 µg/mL) con 5-fluorouracilo, en las proteínas reguladoras del ciclo celular, ciclina A, ciclina B1 y CDK2, encontraron que dicha combinación reduce el ARNm y la expresión de las tres proteínas. Además, la expresión proteica de p53, caspasa-3 y de proteína Bax (proapoptótica) aumentó, al mismo tiempo que disminuyó

la de proteína Bcl-2 (anti apoptótica). El conjunto de estos resultados, explica el aumento en la apoptosis de las células resistentes al fármaco.

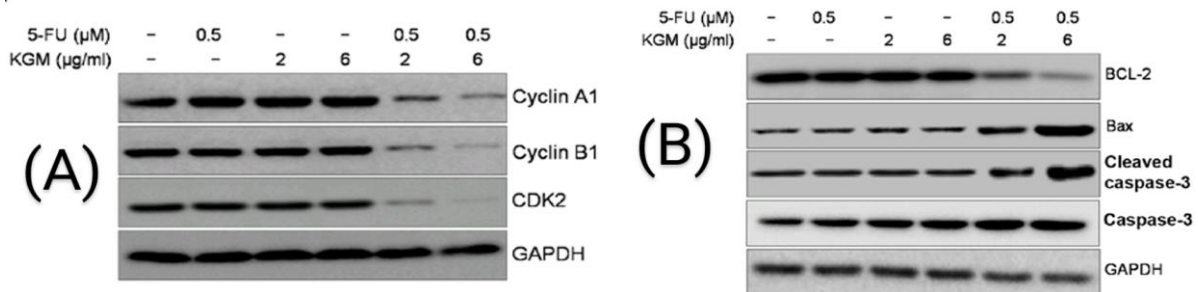


Figura 51.- Efectos de la co-incubación de KGM con 5-fluorouracilo. (A) Proteínas del ciclo celular. (B) Proteínas de la apoptosis. Tomado de Chen et al., 2020.

Al final los autores utilizaron ratones para hacer una investigación *in vivo*, demostrando que al usar 20 mg/Kg de KGM en combinación con 5-fluorouracilo, el crecimiento del tumor hepático puede ser inhibido, ya que el tamaño y peso de los tumores disminuyó significativamente, en comparación con el grupo control.

XXXIII.- Licochalcona A (LCA)



Es uno de los principales flavonoides extraídos de la raíz de *Glycyrrhiza inflata*, una planta conocida como regaliz, cuyas raíces han sido utilizadas en tratamientos para úlceras y asma. LCA es un compuesto bioactivo, que ha demostrado propiedades anticancerígenas y antioxidantes (Wu et al., 2020b).

Los efectos citotóxicos de LCA, en células cancerígenas, se relacionan con la inducción de apoptosis, detención del ciclo celular y autofagia, pero el mecanismo citotóxico exacto aún se desconoce (Gong, et al., 2020).

Los científicos Wu et al. (2020b), observaron los efectos de la combinación de LCA con fármacos anticancerígenos, en células que sobreexpresan las proteínas ABCB1 (P-gp), ABCC1 (MRP1) y ABCG2 (BCRP). Encontrando que el único transportador sensible al compuesto natural era BCRP, ya que los sustratos de la proteína, mitoxantrona y topotecán, aumentaron sus concentraciones en el interior de la célula. Esto significa que la LCA, tiene la capacidad de inhibir las funciones del transportador BCRP, para aumentar las concentraciones de sus sustratos.

Las líneas celulares de cáncer de colon (S1-M1-80) y cáncer de pulmón (H460-MX20), con sobreexpresión de BCRP, fueron tratadas con LCA (0.5-3.0 μM) en combinación con los fármacos mitoxantrona y topotecán, dando como resultado, mayor sensibilidad en ambas líneas celulares. Esto quiere decir que la LCA, revirtió la resistencia mediada por el transportador BCRP. Además, en la línea celular de cáncer de colon, usar 10 μM de LCA aumentó la apoptosis inducida por el topotecán.

El ensayo de actividad ATPasa, mostro que usando el rango de concentración de 0-100 μM de LCA, la hidrólisis de ATP aumenta, dependiendo de la concentración. Sabiendo esto se hizo un modelo de acoplamiento, que demostró la unión de la LCA, con el dominio transmembrana de la proteína, que es el sitio de interacción con el sustrato, responsable del transporte de los mismos.

El mecanismo de modulación consiste en la interacción de LCA, mediante uniones hidrofóbicas y aromáticas al dominio transmembrana de BCRP, aumentando la hidrólisis de ATP, es decir, estimulando la actividad ATPasa de la proteína.

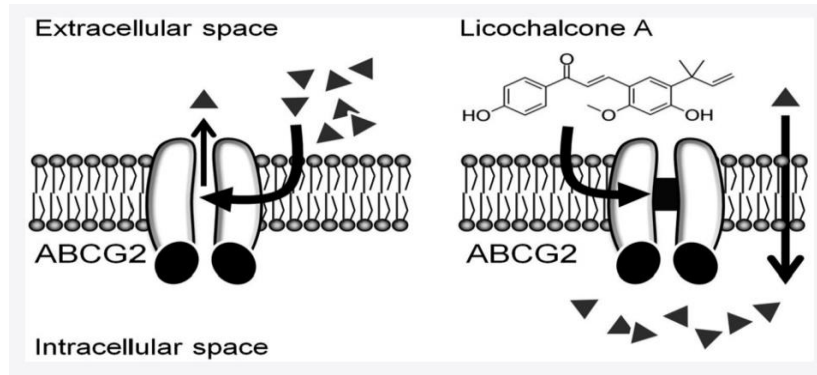
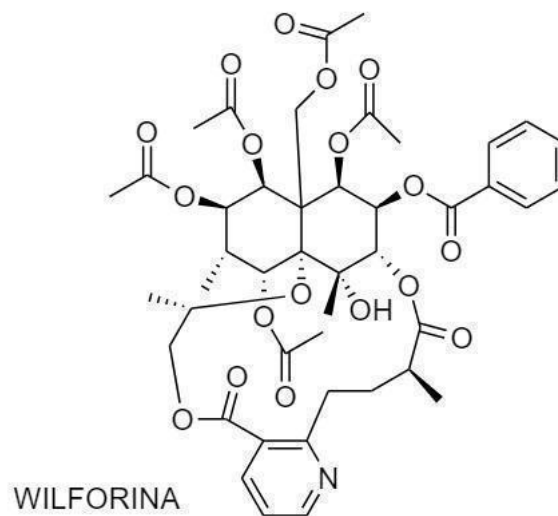


Figura 52.- Mecanismo de modulación de LCA. Realizado por Wu et al., 2020b.

Los resultados de este estudio sugieren que la LCA, al unirse a BCRP, impide la expulsión de sustratos como el topotecán y la mitoxantrona. Además, los autores hacen mención de que este compuesto natural, se ha probado en modelos animales, sin causar daños a los mismos, lo que plantea la idea de hacer más estudios *in vivo*, para poder utilizar LCA en terapias clínicas.

XXXIV.- Wilforina



Es un alcaloide sesquiterpénico aislado de la planta *Tripterygium wilfordii*, usada en la medicina tradicional china para tratar enfermedades renales, artritis y cáncer (Zhu et al., 2014). Chang et al. (2020), analizaron los efectos de usar 2.5, 5 y 10 $\mu\text{g/mL}$ de wilforina en células cancerosas con sobreexpresión de P-gp (ABCB1/Flp-InTM-293), encontrando que este compuesto natural, inhibe la función transportadora de sustratos de la proteína.

Para conocer parte del mecanismo de acción de wilforina, se usaron 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ del compuesto y se midió la actividad de la P-gp ATPasa. Los resultados indicaron que wilforina puede estimular la hidrólisis de ATP de la proteína, tres veces más que la actividad basal.

El verapamilo es un conocido estimulador de la ATPasa de la P-gp. La wilforina combinada con verapamilo, no afectó su actividad. Esto quiere decir, que ambos compuestos aumentan la hidrólisis de ATP, pero se unen en sitios diferentes de la proteína.

Un modelo de acoplamiento señaló que la wilforina se une al dominio transmembrana (TMD) de la P-gp, mientras que el verapamilo se une al dominio de unión a nucleótidos (NBD).

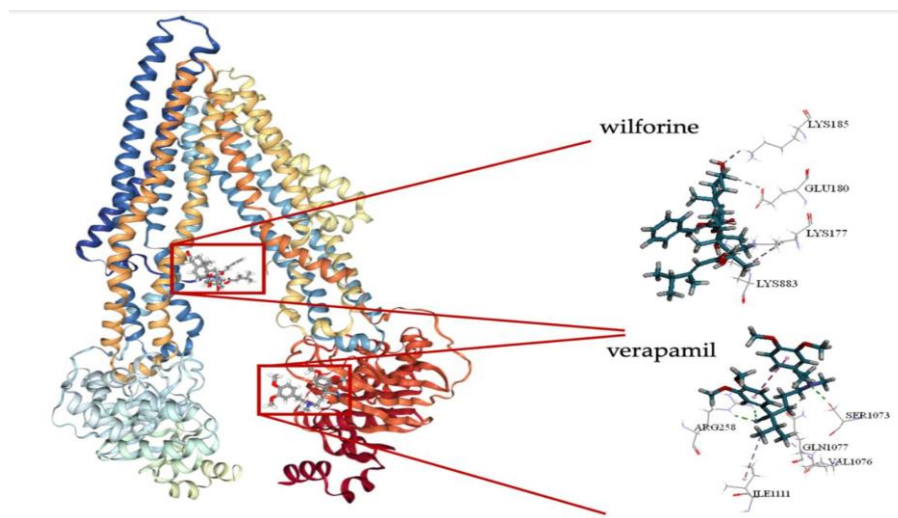


Figura 53.- Acoplamiento molecular de Wilforina y Verapamilo en la P-gp. Tomado de Chang et al., 2020.

Por otra parte, al analizar el gen que codifica para la P-gp, descubrieron que 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de wilforina afectan muy poco la expresión de su ARNm. Después, evaluaron la interacción cinética entre wilforina y la P-gp, descubriendo que este compuesto natural, es un inhibidor competitivo, que interfiere en la unión de los fármacos a la proteína.

Para saber si wilforina es sustrato de la P-gp, realizaron un ensayo que evalúa cambios en la conformación estructural de la proteína, usando el anticuerpo UIC2 y vinblastina como control positivo. El resultado confirmó que wilforina es un sustrato de la P-gp.

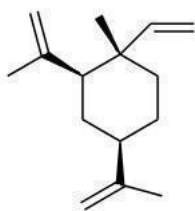
Posteriormente, realizaron ensayos de viabilidad celular mediante el tratamiento de líneas celulares de cáncer cervical (KBvin) y células ABCB1/Flp-InTM-293, usando 1.25 y 2.5 µg/mL de wilforina con los fármacos vincristina, paclitaxel y doxorubicina. Los resultados indican, que la viabilidad celular disminuye y en el caso de las células tratadas con paclitaxel, encontraron un aumento en la detención del ciclo celular, en las fases G1 y S, provocando un incremento en la apoptosis.

Con estos resultados, se puede concluir que la wilforina es un compuesto capaz de modular la resistencia a fármacos mediada por la P-gp. Sin embargo, las investigaciones al respecto deben continuar para poder incluir este compuesto en las terapias clínicas.

-Investigaciones año 2021.

XXXV.- β-elemeno

β-elemeno



El beta-elemeno es un agente anticanceroso, aislado de *Curcuma Zedoary*. Entre sus efectos antiproliferativos, destaca la inducción de apoptosis de células cancerosas y la detención del ciclo celular. Este compuesto natural, ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de China (CFDA), para ser usado en combinación con fármacos y combatir el cáncer (Pan et al., 2019).

El estudio de Pan et al. (2019), reporta que una de las propiedades del β -elemeno (usado en concentraciones de 5, 10, 20 y 40 μ M), consiste en inhibir la migración e invasión de las células de cáncer de mama (MDA-MB-231 y MCF-7), mediante el bloqueo de la activación del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cuya inactivación disminuye la translocación al núcleo de la enzima piruvato quinasa, en su isoforma PKM2 y regula negativamente la expresión de las proteínas GLUT1 y LDH. Así, la captación de glucosa y la energía química disminuyen (por el bloqueo de la glucólisis).

Cabe señalar, la importancia del metabolismo energético en la metástasis del cáncer, debido a que las células requieren grandes cantidades de energía química en forma de ATP, para sobrevivir y desarrollarse.

Por otra parte, Gan et al. (2020), informaron que el β -elemeno a concentración de 25, 50 y 75 μ g/mL, disminuye la viabilidad celular de varias líneas celulares de cáncer de vejiga humano (T24). Sus resultados mostraron que el compuesto natural, detiene el ciclo celular, al interferir con las proteínas clave en los puntos de control del ciclo, por medio de la reducción de la expresión de las proteínas ciclina D1, CDK4 y CDK6. También las vías de señalización STAT3 y AKT, asociadas con la proliferación celular, son afectadas por la disminución de su fosforilación (reduce su activación).

Los autores también encontraron que la apoptosis de las células aumentaba debido a la combinación de cisplatino con 50 μ g/mL de β -elemeno. Esto es posible, debido a que el compuesto natural aumenta la escisión de PARP y de caspasa 3. Además, un ensayo posterior mostró que la expresión de caspasa 9, Bax y citocromo C, estaban regulados positivamente.

Otro resultado, mostró que las ERO estaban incrementadas por la combinación de 50 μ g/mL de β -elemeno con cisplatino, provocando un aumento en la fosforilación y activación de la vía AMPK y, en consecuencia, se regula al alza la apoptosis mitocondrial.

En una investigación reciente, Wang et al. (2021a), reportaron que al combinar 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de β -elemeno con el fármaco Erlotinib, se puede modular la resistencia de la línea celular NCI-H1975 (cáncer pulmonar de células no pequeñas), disminuyendo la viabilidad celular.

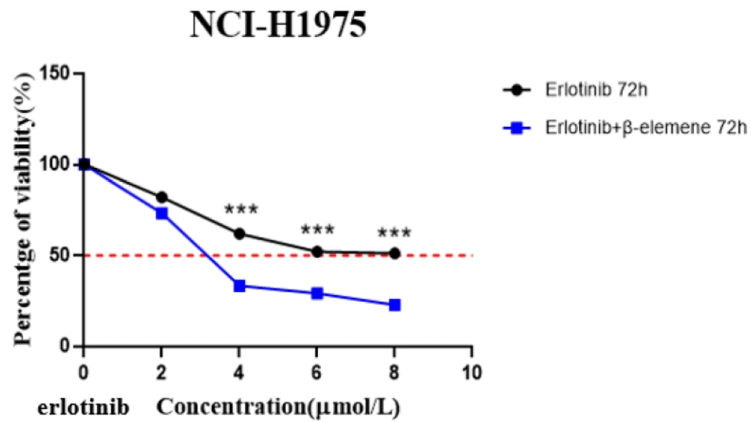


Figura 54.- Porcentaje de células viables después del tratamiento con β -elemeno. Tomado de Wang et al., 2021a.

Los pacientes con cáncer pulmonar que tienen mutado el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), son tratados con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI). Pero, gran parte de los pacientes tratados con TKI, desarrollan resistencia (Wang et al., 2021a).

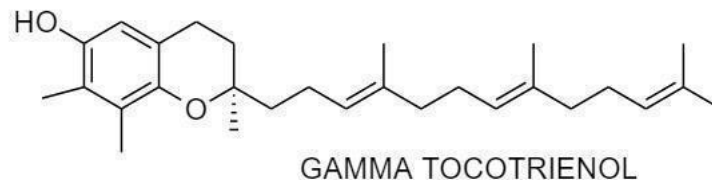
Este estudio informa que uno de los mecanismos de β -elemeno, consiste en bloquear la vía de señalización MAPK, al disminuir la fosforilación de sus factores clave, como son mTOR, EGFR y ERK. Estas proteínas son esenciales para modular la expresión de varios genes y factores de transcripción, que permiten el desarrollo de las células.

Finalmente, la vía AMPK es activada y se regula negativamente la expresión de las proteínas PARP y CHOP, aumentando la sensibilidad y la apoptosis de las células.

Todos estos resultados indican que el β -elemeno, es un compuesto de gran interés en medicina, ya que varios autores, coinciden en que dicho compuesto es capaz de sensibilizar algunas células cancerosas a los fármacos. Además, es importante profundizar en la investigación de sus

mecanismos subyacentes, para obtener un modulador de uso efectivo, en la lucha contra el cáncer.

XXXVI.- γ -tocotrienol



La vitamina E, está representada por dos grupos de compuestos llamados tocoferoles y tocotrienoles, que actúan como importantes antioxidantes, neuroprotectores y antiinflamatorios. Este grupo de compuestos tiene ocho isoformas diferentes y, por tanto, comparten características estructurales. Los tocotrienoles se diferencian estructuralmente de los tocoferoles, por la presencia de tres dobles enlaces trans en la cadena del hidrocarburo. (Singh et al., 2013)

Varias investigaciones han informado que el γ -tocotrienol (γ -TTL) inhibe la activación del factor nuclear NF- κ B, disminuyendo su actividad transcripcional, lo que puede explicar sus propiedades anticancerígenas y antiinflamatorias. También se ha informado que la expresión de la P-gp, está asociada a la vía de señalización del NF- κ B. Esto significa, que dicho factor de transcripción se une al promotor del gen ABCB1, regulando la expresión de la P-gp (Ding et al., 2021).

NF- κ B, es un factor de transcripción que regula las funciones inmunitarias y la supervivencia de las células, por lo que tiene un papel importante en los procesos inflamatorios y el desarrollo de cáncer. Durante la inflamación, se liberan los dímeros p50 y p65 de NF- κ B, para que puedan translocarse al núcleo, donde el NF- κ B activo se une a sitios κ B específicos en los promotores de los genes, mediando la expresión de varios genes implicados en la respuesta celular a la inflamación, estrés oxidativo y apoptosis (Ding et al., 2021).

Para verificar los efectos del γ -Tocotrienol (25 y 50 μ M) en células cancerígenas, Ding et al. (2021), combinaron este compuesto natural con doxorubicina, y trataron una línea celular de cáncer de mama (MCF-7/Adr), resistente al fármaco. Los resultados del estudio mostraron que

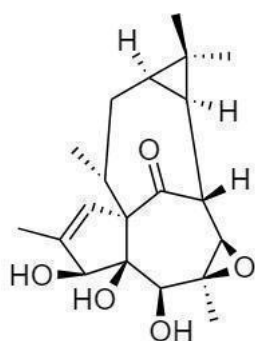
la expresión del gen y proteína P-gp disminuyen, en forma dependiente de la dosis administrada de γ -TTL. De esta manera la resistencia del fármaco doxorubicina se revierte y aumenta la sensibilidad de las células cancerosas.

El mecanismo de modulación, subyacente al γ -Tocotrienol, está dado por la inhibición de la translocación en el núcleo celular de la proteína p65. El factor de necrosis tumoral (TNF α), induce la translocación de p65 en el núcleo, pero, la presencia de γ -TTL, inhibe dicha translocación. En consecuencia, p65 se acumula en el citoplasma, impidiendo la vía de señalización NF- κ B y, por tanto, la expresión de la P-gp disminuye.

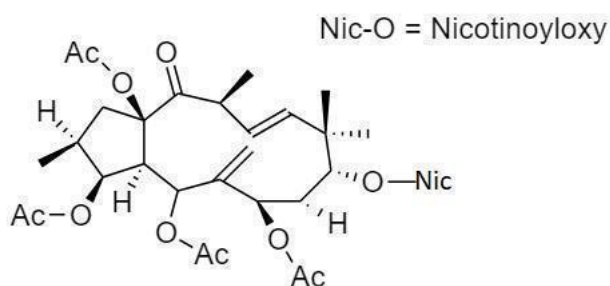
XXXVII.- *Euphorbia kansui*

Es una planta investigada por los compuestos bioactivos que posee., Algunos de ellos son diterpenoides que han mostrado actividad antiinflamatoria, antiviral y antitumoral. Wang, et al., (2021d), reportaron que varios compuestos extraídos de esta planta a la concentración de 20 μ M, pueden modular la resistencia de células HepG-2 (cáncer hepático), resistentes al fármaco doxorubicina.

De las moléculas extraídas, los compuestos **2** (6 β ,7 β -epoxy-3 β ,4 β ,5 β -trihidroxil-20-deoxyingenol) y **15** (3,5,7,15-tetraacetoxi-9-nicotinoyloxy-14-oxojatropha-6,11-diene) mostraron una capacidad significativa para revertir la MDR de las células HepG-2.

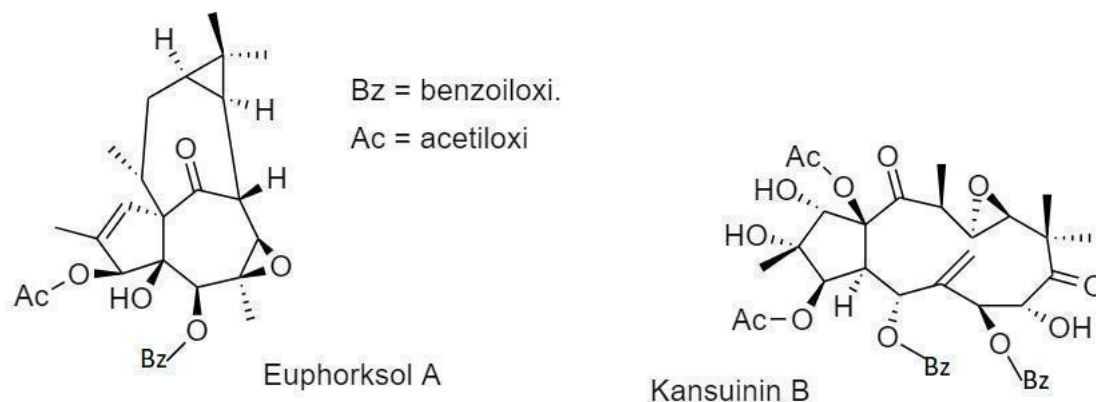


Compuesto 2



Compuesto 15

Los compuestos **1** (euphorksol A) y **17** (kansuinin B), revirtieron moderadamente la MDR de las células.



De todos los compuestos extraídos en esta investigación, estos cuatro son los más relevantes. Además, los autores hacen mención, de ser los primeros en reportar, que los compuestos **1** y **2** revierten la MDR. Aunque, los mecanismos de modulación no han sido reportados, estos compuestos podrían ser la base de futuras investigaciones contra la resistencia a fármacos.

XXXVIII.- Fisetina



Es un flavonoide encontrado en frutas, verduras, frutos secos y vino. Tiene una amplia gama de efectos biológicos, de los cuales destaca su actividad antitumoral, mediada por la inhibición de la migración y la invasión celular, e inducción de apoptosis en varios tipos de cáncer (Jeng et al., 2018).

En el año 2018 Jeng et al., reportaron que el tratamiento con fisetina (40 y 80 μM), aumentó la acumulación de células apoptóticas de las líneas celulares de cáncer de colon (LoVo), parental y resistentes a los fármacos oxaliplatino (OR-LoVo) e irinotecán (CPT11-LoVo), dependiendo de la dosis de fisetina.

Esto es posible debido al aumento de la escisión de caspasa-8, caspasa-3 y por el incremento de la expresión del citocromo C. Los autores hacen mención de que el tratamiento con fisetina, provoca que los niveles de citocromo C, aumenten en mayor proporción en las dos líneas celulares resistentes a fármacos, en comparación con la línea parental.

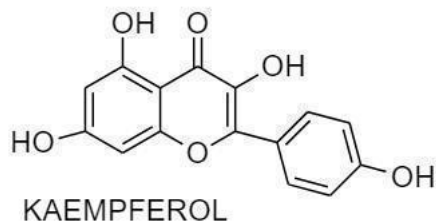
Realizaron un estudio *in vivo* usando ratones a los que se les administró fisetina en 400 y 800 mg/Kg. El tamaño de los tumores disminuyó dependiendo de la dosis administrada de fisetina. Este conjunto de resultados, da una buena perspectiva sobre los efectos de la fisetina en células cancerosas resistentes a fármacos. Sin embargo, es importante seguir investigando los mecanismos subyacentes, para poder utilizar este flavonoide en terapias clínicas.

Un estudio realizado por Alqarni et al. (2021), informó que la fisetina (0-100 μ M) interactúa con la enzima glutatión transferasa A1-1 humana (hGSTA1-1), reduciendo su expresión tanto de ARNm como de proteína, en células CaCo-2 (cáncer de colon), de manera dependiente de la concentración de fisetina.

Los autores estudiaron la unión entre la enzima hGSTA1-1 y la fisetina, mediante un modelo de acoplamiento. Este modelo mostró que varios residuos de aminoácidos, contribuyen en la unión del compuesto natural con la enzima, entre ellos, un residuo de lisina que interacciona con uno de los anillos aromáticos de la fisetina.

Esta investigación postula que la fisetina es un fuerte inhibidor de la hGSTA1-1, esto es importante porque esta enzima participa en la resistencia a los agentes anticancerígenos. El desarrollo de sensibilizadores de células cancerosas, dirigidos a GST seguros y efectivos, puede ser uno de los principales objetivos en la investigación contra el cáncer (Alqarni et al., 2021).

XXXIX.- Kaempferol



Es un flavonoide que se encuentra en varios vegetales y plantas. Muchas investigaciones han demostrado que el kaempferol y sus derivados en forma de glucósidos, son cardioprotectores, neuroprotectores, antiinflamatorios, antidiabéticos, antioxidantes y anticancerígenos.

Este compuesto natural, inhibe varios tipos de células cancerosas, mediante la inducción de apoptosis, la detención del ciclo celular en la fase G2/M y la inhibición de la vía de señalización PI3K/AKT (Imran et al., 2019).

Un estudio *in silico* realizado por Nair et al. (2020), informó que el kaempferol tiene la capacidad de interactuar con los residuos de aminoácidos de la P-gp. En base a estos datos, los autores creen que el kaempferol podría disminuir la sobreexpresión de la P-gp y disminuir la resistencia al fármaco sorafenib.

También realizaron un estudio *in vitro*, dónde demostraron que al tratar células de carcinoma hepatocelular (HepG2), usando 2.5 μM de kaempferol en combinación con el fármaco anticancerígeno sorafenib, las células cancerosas se vuelven más sensibles al tratamiento.

Un estudio posterior realizado por Wang et al. (2021e), informó que el kaempferol, posee diversos efectos en células de cáncer pancreático (Panc-1 y MIA-PaCa-2), cuyos mecanismos de acción, son debidos al aumento de la apoptosis, mediado por la inactivación de la vía de señalización AKT/mTOR. El kaempferol a concentraciones de 25 y 50 μM , inhibe la fosforilación de AKT y mTOR, mediante el aumento de los niveles de ERO. También, el kaempferol puede disminuir la expresión de la proteína transglutaminasa 2 (TGM2), encargada de inhibir la apoptosis.

Este estudio se enfoca en el Kaempferol cómo un agente anticancerígeno. Sin embargo, sus diversos efectos en diferentes vías de señalización e inducción de apoptosis, podrían hacer del Kaempferol, un compuesto clave en la modulación de la resistencia a fármacos.

XL.- Matrina



Es un alcaloide aislado de la planta *Sophora flavescens*. Varias investigaciones han informado que tiene efectos antiinflamatorios, antivirales, antitumorales y se ha utilizado para el tratamiento de hepatitis. Los estudios *in vitro*, han demostrado que matrina, puede inducir apoptosis e inhibir la proliferación de células tumorales. Hu et al. (2021), realizaron un estudio *in vivo*, trasplantando células de carcinoma hepatocelular (HepG2) a un grupo de ratones, para posteriormente tratarlos con cisplatino sólo y en combinación con 100 mg/Kg de matrina.

La combinación de cisplatino con matrina, mostró mayor disminución del crecimiento tumoral y mayor cantidad de células apoptóticas, en comparación con el tratamiento de cisplatino sólo. Según lo reportado por Hu et al. (2021), esto es, debido a un aumento en la expresión de las caspasas 3, 7 y 9, mediado por matrina. Es decir, el compuesto natural incrementa la expresión de las caspasas y, en consecuencia, la apoptosis de las células aumenta.

La survivina, es una proteína con funciones importantes en el ciclo celular y en la inhibición de apoptosis, esta proteína se ha asociado con la resistencia a fármacos y la recurrencia del cáncer de hígado (Hu et al., 2021). Sabiendo esto, al analizar la expresión de survivina, en las células de los ratones, se encontró que la expresión de esta proteína se reduce después del tratamiento combinado de matrina con cisplatino.

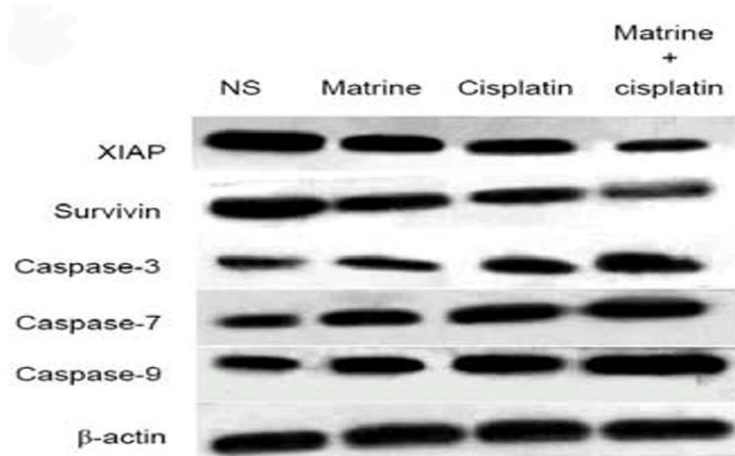
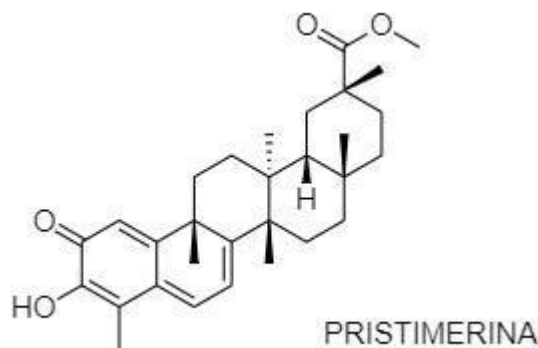


Figura 55.- Efectos reguladores de matrina sobre la expresión de proteínas apoptóticas. Tomado de Hu et al., 2021

Con base en sus resultados, Hu et al. (2021), consideran que es importante seguir haciendo investigaciones sobre los mecanismos subyacentes de matrina, tanto *in vivo* como *in vitro*. Sin embargo, sus resultados demuestran que matrina, es un compuesto capaz de aumentar la apoptosis de células cancerosas, suprimiendo la expresión de survivina y activando la escisión de caspasas.

XLI.- Pristimerina



Es un triterpenoide encontrado en varias especies de plantas. Este compuesto previene la metástasis e induce apoptosis y autofagia en algunas células cancerosas humanas (Zhao et al., 2021b).

Cuando Yan y sus colaboradores (2017), revisaron los efectos de pristimerina en las líneas celulares de carcinoma epidermoide (KBv200) y HEK293/ABCB1 con sobreexpresión de P-gp. Descubrieron que este compuesto natural reduce la expresión de la proteína, sin afectar el ARNm del gen ABCB1. Es decir, los análisis de las células mostraron que la pristimerina no afecta la expresión de la P-gp a nivel transcripcional. En un análisis posterior, los autores encontraron que uno de los mecanismos de la pristimerina a 2 μM , es inducir la degradación de la P-gp, reduciendo la vida media de la proteína.

Por último, los autores informan que usando diferentes concentraciones de pristimerina (0.5-4.0 μM), se puede inhibir la expresión de las proteínas necesarias para las vías de señalización MAPK y PI3K/Akt. En consecuencia, la proliferación de las células cancerosas disminuye por el aumento de la apoptosis.

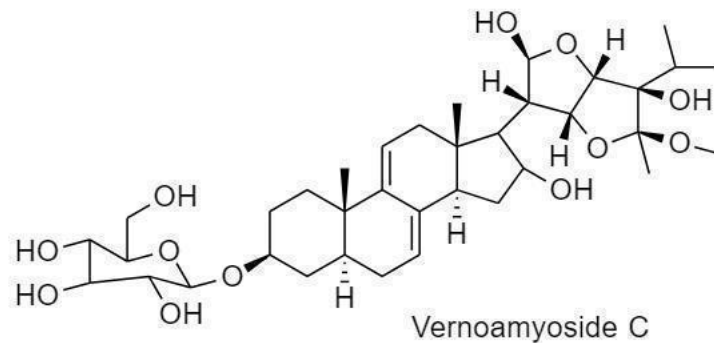
En un estudio posterior, los investigadores Zhao et al. (2021b), informaron que la pristimerina a concentraciones de 0.4-1.2 μM , inhibe el crecimiento del carcinoma oral de células escamosas (CAL-27 y SCC15), mediante el aumento de la expresión de caspasa-3 y PARP escindidas, promoviendo la apoptosis.

También se informó que la pristimerina, aumenta la expresión de la proteína Noxa, cuyos efectos son pro apoptóticos. Sumado a esto, los autores descubrieron que, al usar un inhibidor de la expresión de Noxa, la escisión de caspasa-3 y PARP disminuye. Esto significa, que una parte de la apoptosis inducida por pristimerina, es dependiente de la proteína Noxa.

Posteriormente, la pristimerina, aumentó la producción de ERO, que a su vez induce la activación del estrés de retículo endoplásmico, desencadenando la vía de señalización IRE1 α -JNK e induciendo apoptosis.

Por otra parte, la realización de un estudio *in vivo*, demostró que usando 0.125 y 0.250 mg/kg de pristimerina, se puede disminuir el tamaño de los tumores, y se confirmó el aumento de las proteínas de la vía de señalización IRE1 α -JNK y el incremento de la expresión de proteína noxa.

XLII.- Vernoamyoside C



Un estudio reciente, realizado por Zhao et al. (2021a), informó que usar 30 y 50 μM del compuesto vernoamyoside C, aislado de la planta *Vernonia amigdalina*, reduce la resistencia al fármaco doxorrubicina, en células de cáncer de mama (MCF-7/DOX). Sin embargo, el mecanismo de modulación no ha sido reportado.

CONCLUSIONES

Con el paso del tiempo, los tratamientos farmacológicos utilizados contra el cáncer se han visto afectados por la presencia de mecanismos celulares que otorgan resistencia a dichos tratamientos.

Por lo anterior, en las últimas décadas se han realizado diversas investigaciones y ensayos clínicos, en los que se utilizan varios compuestos de origen natural y sus derivados, cuyo objetivo principal es revertir la resistencia a fármacos. Los resultados obtenidos, muestran que los mecanismos que provocan la resistencia a fármacos, pueden ser inhibidos y por tanto algunos compuestos naturales podrían ser utilizados en combinación con fármacos quimioterapéuticos.

Por ejemplo, investigar nuevas combinaciones que ayuden a modular la resistencia al cisplatino y que disminuyan las dosis requeridas, ayudarían en el tratamiento de los pacientes con cáncer, dando como resultado un tratamiento más eficaz y con menos efectos secundarios.

Los mecanismos de modulación que ayudan a revertir la resistencia a fármacos, encontrados en esta revisión, se enlistan a continuación:

Modulación de la P-gp: Está proteína es un mecanismo de resistencia muy conocido y altamente estudiado.

- Muchos compuestos naturales de esta revisión estimulan la actividad ATPasa de la P-gp, algunos de ellos, son sustratos de la proteína con gran afinidad por los sitios activos. De esta forma la P-gp no transporta los fármacos al medio extracelular.
- Algunos compuestos interfieren con varias vías de señalización, que detienen la activación del promotor del gen que codifica para la P-gp.

En resumen, la resistencia mediada por la P-gp se revierte gracias al bloqueo de varios factores de transcripción y vías de señalización que participan en su expresión genética. Además, se ha encontrado que algunos compuestos inducen la degradación de la proteína en la membrana celular, mientras que otros compuestos se unen a los sitios de unión del ATP, para disminuir el transporte de sustratos por la proteína.

Modulación de BCRP: Este mecanismo de modulación es similar al de la P-gp, ya que algunos compuestos disminuyen la sobreexpresión de la proteína BCRP, al interferir con su expresión genética mientras que otros son selectivos para esta proteína e interfieren con el transporte de sus sustratos.

Modulación de MRPs: Varios compuestos aquí revisados, interfieren con diferentes vías de señalización, entre las que destacan PI3K y Nrf2 que desencadenan la expresión o sobreexpresión de esta familia de proteínas. Además, los compuestos pueden bloquear la participación de antioxidantes como el GSH (auxiliar en el transporte de los sustratos de MRP), dando como resultado, disminución en el transporte de los fármacos y aumento de la sensibilidad de las células.

Inducción de apoptosis: Es una de las acciones contra células cancerígenas que los compuestos naturales realizan mediante las diversas vías que se presentan a continuación:

- Aumento de la escisión de caspasas, las cuales dan inicio a la apoptosis.
- Aumento de PARP escindido, que disminuye la reparación del ADN dañado.
- Inhibición de proteínas anti apoptóticas.
- Activación del citocromo C, estrés de retículo endoplásmico, aumento de ERO.
- Detención del ciclo celular en las fases G1, G2 y en la fase de síntesis de ADN.
- Disminución en la expresión de ciclinas.
- Aumento de la expresión y activación de p53.

Los moduladores de resistencia a la apoptosis, son importantes ya que este mecanismo impide la replicación de células cancerosas.

Entre los mecanismos que llevan a la muerte celular apoptótica, se puede destacar la regulación de muchas proteínas involucradas en el orden del ciclo celular, la disminución de proteínas que inhiben la apoptosis como la survivina y en caso contrario, el aumento de proteínas que incrementan la apoptosis como la proteína NOXA.

Por último, la autofagia podría ser un mecanismo de modulación, ya que un estudio reportado en esta revisión, mostró que la degradación autofágica ayuda a sensibilizar células cancerosas

resistentes a la doxorrubicina. Sin embargo, es importante considerar que los ambientes tumorales son diferentes en cada tipo celular. Esto significa que en algunas células cancerosas la autofagia puede llevar a la muerte o podría contribuir en la resistencia y ayudar a la supervivencia celular.

En algunos casos, los compuestos naturales pueden actuar sinérgicamente con los fármacos, aumentando sus efectos apoptóticos. Esto depende del tipo de células cancerosas y del mecanismo de acción del fármaco.

En definitiva, la evidencia presentada por varios investigadores de esta revisión, indica que estos mecanismos modulan la resistencia a varios fármacos anti cáncer en diferentes tipos celulares.

Es importante resaltar la existencia de una gran cantidad de compuestos de origen natural, que ayudan a lograr la actividad anticancerígena necesaria para eliminar tumores resistentes a quimioterapias. Sin embargo, se necesita continuar con las investigaciones que ayudan a dilucidar los mecanismos que revierten la resistencia a fármacos.

Las propiedades de la terapia combinada son prometedoras, más aún con los compuestos que tienen buena tolerancia en los ensayos *in vivo*, los cuales por su toxicidad limitada podrían llegar a ser adyuvantes en las terapias clínicas del cáncer.

Bibliografía

Aggarwal, V., Tuli, H. S., Thakral, F., Singhal, P., Aggarwal, D., Srivastava, S., Pandey, A., Sak, K., Varol, M., Khan, M. A., & Sethi, G. (2020). Molecular mechanisms of action of hesperidin in cancer: Recent trends and advancements. **Experimental Biology and Medicine**, 245(5), 486–497. <https://doi.org/10.1177/1535370220903671>

Alqarni, M. H., Foudah, A. I., Muharram, M. M., & Labrou, N. E. (2021). The Interaction of the Flavonoid Fisetin with Human Glutathione Transferase A1-1. **Metabolites**, 11(3), 190. <https://doi.org/10.3390/metabo11030190>

Al-Malky, H. S., Al Harthi, S. E., & Osman, A. M. (2020). Major obstacles to doxorubicin therapy: Cardiotoxicity and drug resistance. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, 26(2), 434–444. <https://doi.org/10.1177/1078155219877931>

Bansal, A., & Simon, M. C. (2018). Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. **The Journal of Cell Biology**, 217(7), 2291–2298. <https://doi.org/10.1083/jcb.201804161>

Beis K. (2015). Structural basis for the mechanism of ABC transporters. **Biochemical Society Transactions**, 43(5), 889–893. <https://doi.org/10.1042/BST20150047>

Buzun, K., Bielawska, A., Bielawski, K. y Gornowicz, A. (2020). DNA topoisomerases as molecular targets for anticancer drugs. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, 35(1), 1781–1799. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1821676>

Bukowski, K., Kciuk, M., & Kontek, R. (2020). Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. **International Journal of Molecular Sciences**, 21(9), 3233. <https://doi.org/10.3390/ijms21093233>

Cao, Y., Li, Z., Mao, L., Cao, H., Kong, J., Yu, B., Yu, C., & Liao, W. (2019). The use of proteomic technologies to study molecular mechanisms of multidrug resistance in cancer. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 162, 423–434. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.001>

Chang, Y. T., Wang, C., Wang, J. Y., Lee, T. E., Cheng, Y. Y., Morris-Natschke, S. L., Lee, K. H., & Hung, C. C. (2019). Tenulin and isotenulin inhibit P-glycoprotein function and overcome multidrug resistance in cancer cells. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytomedicine**, 53, 252–262. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.008>

Chang, Y. T., Lin, Y. C., Sun, L., Liao, W. C., Wang, C., Chou, C. Y., Morris-Natschke, S. L., Lee, K. H., & Hung, C. C. (2020). Wilforine resensitizes multidrug resistant cancer cells via competitive inhibition of P-glycoprotein. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, 71, 153239. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153239>

Chatterjee, N., & Walker, G. C. (2017). Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, 58(5), 235–263. <https://doi.org/10.1002/em.22087>

Chen, C., Zhou, J., & Ji, C. (2010). Quercetin: a potential drug to reverse multidrug resistance. **Life sciences**, 87(11-12), 333–338. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.07.004>

Chen, X., Chen, X., Liu, X., Wink, M., Ma, Y., & Guo, Y. (2016). A myrsinol diterpene isolated from *Euphorbia prolifera* reverses multidrug resistance in breast cancer cells. **Pharmazie**, 71(9), 537–539. <https://doi.org/10.1691/ph.2016.6654>

Chen, B., Xu, X., Zheng, K., Liu, L., Yu, Y., & Xin, Y. (2020). Konjac glucomannan reverses multi-drug resistance of HepG2/5-FU cells by suppressing AKT signaling and increasing p53 expression. **Oncology Letters**, 20(3), 2105–2112. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11790>

Chen, Z., Ma, T., Huang, C., Zhang, L., Lv, X., Xu, T., Hu, T., & Li, J. (2013). MiR-27a modulates the MDR1/P-glycoprotein expression by inhibiting FZD7/ β -catenin pathway in hepatocellular carcinoma cells. **Cellular signalling**, 25(12), 2693–2701. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.08.032>

Chen, Z., Huang, C., Ma, T., Jiang, L., Tang, L., Shi, T., Zhang, S., Zhang, L., Zhu, P., Li, J., & Shen, A. (2018a). Reversal effect of quercetin on multidrug resistance via FZD7/ β -catenin pathway in hepatocellular carcinoma cells. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, 43, 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.03.040>

Chen, H. J., Chung, Y. L., Li, C. Y., Chang, Y. T., Wang, C., Lee, H. Y., Lin, H. Y., & Hung, C. C. (2018b). Taxifolin Resensitizes Multidrug Resistance Cancer Cells via Uncompetitive Inhibition of P-Glycoprotein Function. **Molecules (Basel, Switzerland)**, 23(12), 3055. <https://doi.org/10.3390/molecules23123055>

Chikara, S., Nagaprashantha, L. D., Singhal, J., Horne, D., Awasthi, S., & Singhal, S. S. (2018). Oxidative stress and dietary phytochemicals: Role in cancer chemoprevention and treatment. **Cancer Letters**, 413, 122–134. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.11.002>

Chun, K. S., Jang, J. H., & Kim, D. H. (2020). Perspectives Regarding the Intersections between STAT3 and Oxidative Metabolism in Cancer. *Cells*, 9(10), 2202. <https://doi.org/10.3390/cells9102202>

Corona-Castañeda, B., Rosas-Ramírez, D., Castañeda-Gómez, J., Aparicio-Cuevas, M. A., Fragoso-Serrano, M., Figueroa-González, G., & Pereda-Miranda, R. (2016). Resin glycosides from *Ipomoea wolcottiana* as modulators of the multidrug resistance phenotype in vitro. *Phytochemistry*, 123, 48–57. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.01.004>

Cragg, G. M., & Pezzuto, J. M. (2016). Natural Products as a Vital Source for the Discovery of Cancer Chemotherapeutic and Chemopreventive Agents. *Medical Principles and Practice*: 25(Suppl 2), 41–59. <https://doi.org/10.1159/000443404>

de Oliveira J. R. G., Christiane Adrielly, A. F., da Silva Almeida, J., Grougnet, R., Thiéry, V., & Picot, L. (2018). Sensitization of tumor cells to chemotherapy by natural products: A systematic review of preclinical data and molecular mechanisms. *Fitoterapia*, 129, 383–400. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.02.025>

Dehelean, C. A., Marcovici, I., Soica, C., Mioc, M., Coricovac, D., Iurciuc, S., Cretu, O. M., & Pinzaru, I. (2021). Plant-Derived Anticancer Compounds as New Perspectives in Drug Discovery and Alternative Therapy. *Molecules*, 26(4), 1109. <https://doi.org/10.3390/molecules26041109>

del Castillo, V., Uranga, R., Zafra, R. (2019). Genética clínica. En: Berumen, J., Barrón, V., Espinosa, A. *Genética y Cáncer: Bases Moleculares*. 1036-1040. México: Editorial El Manual Moderno S.A de C.V.

Delgado, J. L., Hsieh, C. M., Chan, N. L., & Hiasa, H. (2018). Topoisomerases as anticancer targets. *The Biochemical Journal*, 475(2), 373–398. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160583>

Deng, L. J., Qi, M., Li, N., Lei, Y. H., Zhang, D. M., & Chen, J. X. (2020). Natural products and their derivatives: Promising modulators of tumor immunotherapy. *Journal of Leukocyte Biology*, 108(2), 493–508. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0320-444R>

Deorukhkar, A., Krishnan, S., Sethi, G., & Aggarwal, B. B. (2007). Back to basics: how natural products can provide the basis for new therapeutics. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 16(11), 1753–1773. <https://doi.org/10.1517/13543784.16.11.1753>

Ding, Y., Fan, J., Fan, Z., & Zhang, K. (2021). γ -Tocotrienol reverses multidrug resistance of breast cancer cells through the regulation of the γ -Tocotrienol-NF- κ B-P-gp axis. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, 209, 105835. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105835>

Eid, S. Y., Althubiti, M. A., Abdallah, M. E., Wink, M., & El-Readi, M. Z. (2020). The carotenoid fucoxanthin can sensitize multidrug resistant cancer cells to doxorubicin via induction of apoptosis, inhibition of multidrug resistance proteins and metabolic enzymes. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, 77, 153280. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153280>

Elkady, M. W., Ayoub, M., Abdel-Mottaleb, I., ElShafie, Y. M. F., & Wink, M. (2020). Euryops pectinatus L. Flower Extract Inhibits P-glycoprotein and Reverses Multi-Drug Resistance in Cancer Cells: A Mechanistic Study. **Molecules**, 25(3), 647. <https://doi.org/10.3390/molecules25030647>

El-Mesery, M., Seher, A., El-Shafey, M., El-Dosoky, M., & Badria, F. A. (2021). Repurposing of quinoline alkaloids identifies their ability to enhance doxorubicin-induced sub-G0/G1 phase cell cycle arrest and apoptosis in cervical and hepatocellular carcinoma cells. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, 68(4), 832–840. <https://doi.org/10.1002/bab.1999>

Fan, H. Y., & Heerklotz, H. (2017). Digitonin does not flip across cholesterol-poor membranes. **Journal of Colloid and Interface Science**, 504, 283–293. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2017.05.034>

Figueroa-González, G., Jacobo-Herrera, N., Zentella-Dehesa, A., & Pereda-Miranda, R. (2012). Reversal of multidrug resistance by morning glory resin glycosides in human breast cancer cells. **Journal of Natural Products**, 75(1), 93–97. <https://doi.org/10.1021/np200864m>

Gan, D., He, W., Yin, H., & Gou, X. (2020). β -elemene enhances cisplatin-induced apoptosis in bladder cancer cells through the ROS-AMPK signaling pathway. **Oncology Letters**, 19(1), 291–300. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11103>

Gao, H. L., Xia, Y. Z., Zhang, Y. L., Yang, L., & Kong, L. Y. (2019). Vielanin P enhances the cytotoxicity of doxorubicin via the inhibition of PI3K/Nrf2-stimulated MRP1 expression in MCF-7 and K562 DOX-resistant cell lines. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, 58, 152885. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152885>

Gong, S., Maegawa, S., Yang, Y., Gopalakrishnan, V., Zheng, G., & Cheng, D. (2020). Licochalcone A is a Natural Selective Inhibitor of Arginine Methyltransferase 6. **The Biochemical journal**, 478(2), 389–406.

<https://doi.org/10.1042/BCJ20200411>

Guo, H., Liu, F., Yang, S., & Xue, T. (2020). Emodin alleviates gemcitabine resistance in pancreatic cancer by inhibiting MDR1/P-glycoprotein and MRPs expression. **Oncology Letters**, 20(5), 167.

<https://doi.org/10.3892/ol.2020.12030>

Guo, P., Wang, S., Liang, W., Wang, W., Wang, H., Zhao, M., & Liu, X. (2017). Salvianolic acid B reverses multidrug resistance in HCT-8/VCR human colorectal cancer cells by increasing ROS levels. **Molecular Medicine Reports**, 15(2), 724–730. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.6049>

Hsiao, S. H., Lu, Y. J., Yang, C. C., Tuo, W. C., Li, Y. Q., Huang, Y. H., Hsieh, C. H., Hung, T. H., & Wu, C. P. (2016). Hernandezine, a Bisbenzylisoquinoline Alkaloid with Selective Inhibitory Activity against Multidrug-Resistance-Linked ATP-Binding Cassette Drug Transporter ABCB1. **Journal of Natural Products**, 79(8), 2135–2142. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00597>

Hu, G., Cao, C., Deng, Z., Li, J., Zhou, X., Huang, Z., & Cen, C. (2021). Effects of matrine in combination with cisplatin on liver cancer. **Oncology Letters**, 21(1), 66. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12327>

Imran, M., Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Aslam Gondal, T., Saeed, F., Imran, A., Shahbaz, M., Tsouh Fokou, P. V., Umair Arshad, M., Khan, H., Guerreiro, S. G., Martins, N., & Estevinho, L. M. (2019). Kaempferol: A Key Emphasis to Its Anticancer Potential. **Molecules**, 24(12), 2277. <https://doi.org/10.3390/molecules24122277>

Jeng, L. B., Kumar Velmurugan, B., Chen, M. C., Hsu, H. H., Ho, T. J., Day, C. H., Lin, Y. M., Padma, V. V., Tu, C. C., & Huang, C. Y. (2018). Fisetin mediated apoptotic cell death in parental and Oxaliplatin/irinotecan resistant colorectal cancer cells in vitro and in vivo. **Journal of Cellular Physiology**, 233(9), 7134–7142. <https://doi.org/10.1002/jcp.26532>

Jensen, N. F., Agama, K., Roy, A., Smith, D. H., Pfister, T. D., Rømer, M. U., Zhang, H. L., Doroshow, J. H., Knudsen, B. R., Stenvang, J., Brünner, N., & Pommier, Y. (2016). Characterization of DNA topoisomerase I in three SN-38 resistant human colon cancer cell lines reveals a new pair of resistance-associated mutations. **Journal of experimental & clinical cancer research: CR**, 35, 56. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0335-x>

Jia, B., Li, S., Hu, X., Zhu, G., & Chen, W. (2015). Recent research on bioactive xanthenes from natural medicine: *Garcinia hanburyi*. **AAPS PharmSciTech**, 16(4), 742–758. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0339-4>

Jin, L., Yingchun, W., Zhujun, S., Yinan, W., Dongchen, W., Hui, Y., Xi, Y., Wanzhou, Z., Buluan, Z., & Jinhua, W. (2019). 3-acetyl-11-keto-beta-boswellic acid decreases the malignancy of taxol resistant human ovarian cancer by inhibiting multidrug resistance (MDR) proteins function. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 116, 108992. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108992>

Joshi, P., Vishwakarma, R. A., & Bharate, S. B. (2017). Natural alkaloids as P-gp inhibitors for multidrug resistance reversal in cancer. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 138, 273–292. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.047>

Kanapathipillai M. (2018). Treating p53 Mutant Aggregation-Associated Cancer. **Cancers**, 10(6), 154. <https://doi.org/10.3390/cancers10060154>

Kartal-Yandim, M., Adan-Gokbulut, A., & Baran, Y. (2016). Molecular mechanisms of drug resistance and its reversal in cancer. **Critical Reviews in Biotechnology**, 36(4), 716–726. <https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1015957>

Kaur, V., Kumar, M., Kumar, A., Kaur, K., Dhillon, V. S., & Kaur, S. (2018). Pharmacotherapeutic potential of phytochemicals: Implications in cancer chemoprevention and future perspectives. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 97, 564–586. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.124>

Kennedy, L., Sandhu, J. K., Harper, M. E., & Cuperlovic-Culf, M. (2020). Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies. **Biomolecules**, 10(10), 1429. <https://doi.org/10.3390/biom10101429>

Kim, C., & Kim, B. (2018). Anti-Cancer Natural Products and Their Bioactive Compounds Inducing ER Stress-Mediated Apoptosis: A Review. **Nutrients**, 10(8), 1021. <https://doi.org/10.3390/nu10081021>

Komarova, N., Wodarz, D., & Levin, S. (2005). Drug Resistance in Cancer: Principles of Emergence and Prevention. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 102(27), 9714-9719, from <http://www.jstor.org/stable/3376039>

Kong, W., Ling, X., Chen, Y., Wu, X., Zhao, Z., Wang, W., Wang, S., Lai, G., & Yu, Z. (2020). Hesperetin reverses P glycoprotein mediated cisplatin resistance in DDP resistant human lung cancer cells via

modulation of the nuclear factor κ B signaling pathway. **International Journal of Molecular Medicine**, 45(4), 1213–1224. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4485>

Kumar, A., & Jaitak, V. (2019). Natural products as multidrug resistance modulators in cancer. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 176, 268–291. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.027>

Lan, Y. L., Lou, J. C., Jiang, X. W., Wang, X., Xing, J. S., Li, S., & Zhang, B. (2019). A research update on the anticancer effects of bufalin and its derivatives. **Oncology letters**, 17(4), 3635–3640. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10062>

Lall, R. K., Adhami, V. M., & Mukhtar, H. (2016). Dietary flavonoid fisetin for cancer prevention and treatment. **Molecular Nutrition & Food Research**, 60(6), 1396–1405. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600025>

Lee, S. O., Lee, M. H., Lee, K. R., Lee, E. O., & Lee, H. J. (2019). Fomes fomentarius Ethanol Extract Exerts Inhibition of Cell Growth and Motility Induction of Apoptosis via Targeting AKT in Human Breast Cancer MDA-MB-231 Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, 20(5), 1147. <https://doi.org/10.3390/ijms20051147>

Li, B., Zhao, X., Zhang, L., & Cheng, W. (2021). Emodin Interferes With AKT1-Mediated DNA Damage and Decreases Resistance of Breast Cancer Cells to Doxorubicin. **Frontiers in Oncology**, 10, 588533. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.588533>

Li, P., Liu, L., Huang, S., Zhang, Y., Xu, J., & Zhang, Z. (2020). Anti-cancer Effects of a Neutral Triterpene Fraction from Ganoderma lucidum and its Active Constituents on SW620 Human Colorectal Cancer Cells. **Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry**, 20(2), 237–244. <https://doi.org/10.2174/1871520619666191015102442>

Li, C., Wu, H., Yang, Y., Liu, J., & Chen, Z. (2018a). Sesquiterpene lactone 6-O-angeloylplenolin reverses vincristine resistance by inhibiting YB-1 nuclear translocation in colon carcinoma cells. **Oncology Letters**, 15(6), 9673–9680. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8592>

Li, H., Krstin, S., Wang, S., & Wink, M. (2018b). Capsaicin and Piperine Can Overcome Multidrug Resistance in Cancer Cells to Doxorubicin. **Molecules**, 23(3), 557. <https://doi.org/10.3390/molecules23030557>

Li, P., Chen, S. Y., Shen, S. X., Liu, L. X., Xu, J. H., & Zhang, Z. Q. (2018c). Ethyl lucidenates A reverses P-glycoprotein mediated vincristine resistance in K562/A02 cells. **Natural Product Research**, 33(5), 732–735. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1402323>

Li, P., Deng, Y. P., Wei, X. X., & Xu, J. H. (2013). Triterpenoids from *Ganoderma lucidum* and their cytotoxic activities. **Natural Product Research**, 27(1), 17–22. <https://doi.org/10.1080/14786419.2011.652961>

Liao, D., Zhang, W., Gupta, P., Lei, Z. N., Wang, J. Q., Cai, C. Y., Vera, A. A., Zhang, L., Chen, Z. S., & Yang, D. H. (2019). Tetrandrine Interaction with ABCB1 Reverses Multidrug Resistance in Cancer Cells Through Competition with Anti-Cancer Drugs Followed by Downregulation of ABCB1 Expression. **Molecules** 24(23), 4383. <https://doi.org/10.3390/molecules24234383>

Liao, X. Z., Gao, Y., Sun, L. L., Liu, J. H., Chen, H. R., Yu, L., Chen, Z. Z., Chen, W. H., & Lin, L. Z. (2020). Rosmarinic acid reverses non-small cell lung cancer cisplatin resistance by activating the MAPK signaling pathway. **Phytotherapy research: PTR**, 34(5), 1142–1153. <https://doi.org/10.1002/ptr.6584>

Lin, L. T., Uen, W. C., Choong, C. Y., Shi, Y. C., Lee, B. H., Tai, C. J., & Tai, C. J. (2019). Paris Polyphylla Inhibits Colorectal Cancer Cells via Inducing Autophagy and Enhancing the Efficacy of Chemotherapeutic Drug Doxorubicin. **Molecules** 24(11), 2102. <https://doi.org/10.3390/molecules24112102>

Lotz, C., & Lamour, V. (2020). The interplay between DNA topoisomerase 2 α post-translational modifications and drug resistance. **Cancer drug resistance** (Alhambra, Calif.), 3(2), 149–160. <https://doi.org/10.20517/cdr.2019.114>

Luqmani Y. A. (2005). Mechanisms of drug resistance in cancer chemotherapy. **Medical Principles and Practice** 14 Suppl 1, 35–48. <https://doi.org/10.1159/000086183>

Martino, E., Casamassima, G., Castiglione, S., Cellupica, E., Pantalone, S., Papagni, F., Rui, M., Siciliano, A. M., & Collina, S. (2018). Vinca alkaloids and analogues as anti-cancer agents: Looking back, peering ahead. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 28(17), 2816–2826. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.06.044>

Nair, B., Anto, R. J., M, S., & Nath, L. R. (2020). Kaempferol-Mediated Sensitization Enhances Chemotherapeutic Efficacy of Sorafenib Against Hepatocellular Carcinoma: An In Silico and In Vitro Approach. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, 10(3), 472–476. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.058>

National Cancer Institute, Naturaleza del cáncer. Consultado en <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es> el 12 de marzo de 2022.

Ning, L., Zhao, W., Gao, H., & Wu, Y. (2020). Hesperidin induces anticancer effects on human prostate cancer cells via ROS-mediated necrosis like cell death. **Journal of B.U.ON.: official Journal of the Balkan Union of Oncology**, 25(6), 2629–2634. <https://europepmc.org/article/med/33455106>

Pan, Y., Wang, W., Huang, S., Ni, W., Wei, Z., Cao, Y., Yu, S., Jia, Q., Wu, Y., Chai, C., Zheng, Q., Zhang, L., Wang, A., Sun, Z., Huang, S., Wang, S., Chen, W., & Lu, Y. (2019). Beta-elemene inhibits breast cancer metastasis through blocking pyruvate kinase M2 dimerization and nuclear translocation. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, 23(10), 6846–6858. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14568>

Pan, Y., Zhang, F., Zhao, Y., Shao, D., Zheng, X., Chen, Y., He, K., Li, J., & Chen, L. (2017). Berberine Enhances Chemosensitivity and Induces Apoptosis Through Dose-orchestrated AMPK Signaling in Breast Cancer. **Journal of Cancer**, 8(9), 1679–1689. <https://doi.org/10.7150/jca.19106>

Paredes, A., Blanco, J. L., & Echenique-Elizondo, M. (2006). Expresión de proteínas relacionadas con resistencia a múltiples fármacos (MDR-proteínas) en tumores sólidos [Expression of multidrug resistance (MDR)-associated proteins in solid tumors]. **Cirugía Española**, 79(4), 202–214. [https://doi.org/10.1016/s0009-739x\(06\)70855-7](https://doi.org/10.1016/s0009-739x(06)70855-7)

Pistrutto, G., Trisciuglio, D., Ceci, C., Garufi, A., & D'Orazi, G. (2016). Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. **Aging**, 8(4), 603–619. <https://doi.org/10.18632/aging.100934>

Rajabi, M., & Mousa, S. A. (2017). The Role of Angiogenesis in Cancer Treatment. **Biomedicines**, 5(2), 34. <https://doi.org/10.3390/biomedicines5020034>

Rocha, C. R. R., Silva, M. M., Quinet, A., Cabral-Neto, J. B., & Menck, C. F. M. (2018). DNA repair pathways and cisplatin resistance: an intimate relationship. **Clinics** (Sao Paulo, Brazil), 73(suppl 1), e478s. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e478s>

Roy, P. S., & Saikia, B. J. (2016). Cancer and cure: A critical analysis. **Indian Journal of Cancer**, 53(3), 441–442. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.200658>

Salehan, M. R., & Morse, H. R. (2013). DNA damage repair and tolerance: a role in chemotherapeutic drug resistance. **British Journal of Biomedical Science**, 70(1), 31–40. <https://doi.org/10.1080/09674845.2013.11669927>

Shafabakhsh, R., & Asemi, Z. (2019). Quercetin: a natural compound for ovarian cancer treatment. **Journal of Ovarian Research**, 12(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0530-4>

Shen, B., Dong, P., Li, D., & Gao, S. (2011). Expression and function of ABCG2 in head and neck squamous cell carcinoma and cell lines. **Experimental and Therapeutic Medicine**, 2(6), 1151–1157. <https://doi.org/10.3892/etm.2011.331>

Sinawe, H., & Casadesus, D. Mitomycin. Consultado en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562249/>. StatPearls Publishing el 15 de octubre de 2022.

Singh, V. K., Beattie, L. A., & Seed, T. M. (2013). Vitamin E: tocopherols and tocotrienols as potential radiation countermeasures. **Journal of Radiation Research**, 54(6), 973–988. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrt048>

Teng, Y. N., Wang, C., Liao, W. C., Lan, Y. H., & Hung, C. C. (2020). Caffeic Acid Attenuates Multi-Drug Resistance in Cancer Cells by Inhibiting Efflux Function of Human P-glycoprotein. **Molecules**, 25(2), 247. <https://doi.org/10.3390/molecules25020247>

Tong, H., Huang, Z., Chen, H., Zhou, B., Liao, Y., & Wang, Z. (2020). Emodin Reverses Gemcitabine Resistance of Pancreatic Cancer Cell Lines Through Inhibition of IKK β /NF- κ B Signaling Pathway. **OncoTargets and Therapy**, 13, 9839–9848. <https://doi.org/10.2147/OTT.S253691>

Usman, R. M., Razzaq, F., Akbar, A., Farooqui, A. A., Iftikhar, A., Latif, A., Hassan, H., Zhao, J., Carew, J. S., Nawrocki, S. T., & Anwer, F. (2021). Role and mechanism of autophagy-regulating factors in tumorigenesis and drug resistance. **Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology**, 17(3), 193–208. <https://doi.org/10.1111/ajco.13449>

Vadlapatla, R. K., Vadlapudi, A. D., Pal, D., & Mitra, A. K. (2013). Mechanisms of drug resistance in cancer chemotherapy: coordinated role and regulation of efflux transporters and metabolizing enzymes. **Current Pharmaceutical Design**, 19(40), 7126–7140. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990493>

Vtorushin, S. V., Khristenko, K. Y., Zavyalova, M. V., Perelmuter, V. M., Litviakov, N. V., Denisov, E. V., Dulesova, A. Y., & Cherdyntseva, N. V. (2014). The phenomenon of multi-drug resistance in the treatment of malignant tumors. **Experimental Oncology**, 36(3), 144–156.

Wang, J., Xu, C., Chen, Y., Shao, L., Li, T., Fan, X., Yu, L., Zhang, R., Chen, B., Chen, H., Sui, X., Leung, E. L., & Wu, Q. (2021a). β -elemene enhances the antitumor activity of erlotinib by inducing apoptosis through AMPK and MAPK pathways in TKI-resistant H1975 lung cancer cells. **Journal of Cancer**, 12(8), 2285–2294. <https://doi.org/10.7150/jca.53382>

Wang, J. Q., Yang, Y., Cai, C. Y., Teng, Q. X., Cui, Q., Lin, J., Assaraf, Y. G., & Chen, Z. S. (2021b). Multidrug resistance proteins (MRPs): Structure, function and the overcoming of cancer multidrug resistance. **Drug Resistance Updates**, 54, 100743. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2021.100743>

Wang, Z., Sun, X., Feng, Y., Wang, Y., Zhang, L., Wang, Y., Fang, Z., Azami, N., Sun, M., & Li, Q. (2021c). Dihydromyricetin reverses MRP2-induced multidrug resistance by preventing NF- κ B-Nrf2 signaling in colorectal cancer cell. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 82, 153414. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153414>

Wang, S., Li, J., Liu, D., Yang, T., Chen, X., & Li, R. (2021d). Ingenane and jatrophone-type diterpenoids from *Euphorbia kansui* with multidrug resistance reversal activity. **Phytochemistry**, 188, 112775. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112775>

Wang, F., Wang, L., Qu, C., Chen, L., Geng, Y., Cheng, C., Yu, S., Wang, D., Yang, L., Meng, Z., & Chen, Z. (2021e). Kaempferol induces ROS-dependent apoptosis in pancreatic cancer cells via TGM2-mediated Akt/mTOR signaling. **BMC Cancer**, 21(1), 396. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08158-z>

Wang, J. J., Lei, K. F., & Han, F. (2018a). Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, 22(12), 3855–3864. https://doi.org/10.26355/eurrev_201806_15270

Wang, W. Q., Liu, S. S., Song, W. B., Li, J., & Xuan, L. J. (2018b). Resin glycosides from the seeds of *Ipomoea muricata* and their multidrug resistance reversal activities. **Phytochemistry**, 149, 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.01.020>

Wang, Z. D., Wang, R. Z., Xia, Y. Z., Kong, L. Y., & Yang, L. (2018c). Reversal of multidrug resistance by icaritin in doxorubicin-resistant human osteosarcoma cells. **Chinese Journal of Natural Medicines**, 16(1), 20–28. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(18\)30026-8](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(18)30026-8)

Wu, M., Shen, C. E., Lin, Q. F., Zhong, J. Y., Zhou, Y. F., Liu, B. C., Xu, J. H., Zhang, Z. Q., & Li, P. (2021). Sterols and triterpenoids from *Ganoderma lucidum* and their reversal activities of tumor multidrug resistance. **Natural Product Research**, 1–4. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1878514>

Wu, M., Jiang, M., Dong, T., Xu, L., Lv, J., Xue, M., & Huang, M. (2020a). Reversal Effect of Dihydromyricetin on Multiple Drug Resistance in SGC7901/5-FU Cells. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, 21(5), 1269–1274. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.5.1269>

Wu, C. P., Lusvardi, S., Hsiao, S. H., Liu, T. C., Li, Y. Q., Huang, Y. H., Hung, T. H., & Ambudkar, S. V. (2020b). Licochalcone A Selectively Resensitizes ABCG2-Overexpressing Multidrug-Resistant Cancer Cells to Chemotherapeutic Drugs. **Journal of Natural Products**, 83(5), 1461–1472. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01022>

Xu, Q., Guo, J., & Chen, W. (2019). Gambogenic acid reverses P-glycoprotein mediated multidrug resistance in HepG2/Adr cells and its underlying mechanism. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 508(3), 882–888. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.12.028>

Yan, Y. Y., Wang, F., Zhao, X. Q., Wang, X. K., Chen, Y. F., Liu, H., Xie, Y., & Fu, L. W. (2017). Degradation of P-glycoprotein by pristimerin contributes to overcoming ABCB1-mediated chemotherapeutic drug resistance in vitro. **Oncology Reports**, 37(1), 31–40. <https://doi.org/10.3892/or.2016.5230>

Yang, L., Li, D., Tang, P., & Zuo, Y. (2020). Curcumin increases the sensitivity of K562/DOX cells to doxorubicin by targeting S100 calcium-binding protein A8 and P-glycoprotein. **Oncology Letters**, 19(1), 83–92. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11083>

Ye, R. P., & Chen, Z. D. (2017). Saikosaponin A, an active glycoside from *Radix bupleuri*, reverses P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in MCF-7/ADR cells and HepG2/ADM cells. **Xenobiotica**, 47(2), 176–184. <https://doi.org/10.3109/00498254.2016.1171932>

Zhang, Q., Wang, X., Cao, S., Sun, Y., He, X., Jiang, B., Yu, Y., Duan, J., Qiu, F., & Kang, N. (2020). Berberine represses human gastric cancer cell growth in vitro and in vivo by inducing cytoskeletal autophagy

via inhibition of MAPK/mTOR/p70S6K and Akt signaling pathways. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 128, 110245. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110245>

Zhang, Y. K., Wang, Y. J., Gupta, P., & Chen, Z. S. (2015). Multidrug Resistance Proteins (MRPs) and Cancer Therapy. **The AAPS Journal**, 17(4), 802–812. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9757-1>

Zhan, Y., Qiu, Y., Wang, H., Wang, Z., Xu, J., Fan, G., Xu, J., Li, W., Cao, Y., Le, V. M., Ly, H. T., Yuan, Z., Xu, K., & Yin, P. (2020). Bufalin reverses multidrug resistance by regulating stemness through the CD133/nuclear factor- κ B/MDR1 pathway in colorectal cancer. **Cancer Science**, 111(5), 1619–1630. <https://doi.org/10.1111/cas.14345>

Zhao, M. L., Shan, S. J., Tao, R., Cui, L. T., Li, Q. R., Luo, J., & Li, Y. (2021a). Stigmastane-type steroid saponins from the leaves of *Vernonia amygdalina* Del. **Fitoterapia**, 150, 104838. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2021.104838>

Zhao, Q., Cheng, X., Yu, W., Bi, Y., Guo, J., Ma, Q., Gong, Y., He, L., & Yu, X. (2021b). Pristimerin induces apoptosis and tumor inhibition of oral squamous cell carcinoma through activating ROS-dependent ER stress/Noxa pathway. **Phytomedicine**, 92, 153723. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153723>

Zhu, C., Miao, G., Guo, J., Huo, Y., Zhang, X., Xie, J., & Feng, J. (2014). Establishment of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. Hairy root culture and optimization of its culture conditions for the production of triptolide and wilforine. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, 24(6), 823–834. <https://doi.org/10.4014/jmb.1402.02045>

Zhu, L., & Chen, L. (2019). Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy. **Cellular & Molecular Biology Letters**, 24, 40. <https://doi.org/10.1186/s11658-019-0164-y>

Zong, L., Cheng, G., Liu, S., Pi, Z., Liu, Z., & Song, F. (2019). Reversal of multidrug resistance in breast cancer cells by a combination of ursolic acid with doxorubicin. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, 165, 268–275. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.11.057>

ANEXO

Fuente natural	Compuesto	Tipo de tumor y línea celular	Agente Quimioterapéutico	Efecto estudiado	Rango de concentraciones del compuesto	Referencia
<i>Euphorbia prolifera</i>	I. Diterpeno de mirsinol	Cáncer de mama (MCF-7/ADR)	Daunorubicina, Vincristina y Topotecán	Viabilidad celular Actividad ATPasa de la P-gp Inhibición del eflujo de sustratos de la P-gp	5 y 10 μ M	Chen et al., 2016
<i>Thalictrum flavum</i>	II. Hernandezina	Cáncer epidérmico (KB-V-1) Cáncer de ovario (NCI-ADR-RES)	Doxorrubicina, Colchicina y Vincristina	Viabilidad celular Actividad ATPasa de la P-gp Expresión genética del gen ABCB1	50, 100, 200 y 500 nM	Hsiao et al., 2016
<i>Salvia miltiorrhiza</i>	III. Ácido salvianólico B	Cáncer colorrectal (HCT-8/VCR)	Vincristina, Paclitaxel, Cisplatino y 5-fluorouracilo.	Viabilidad celular Detección de ERO Efectos en la tasa de apoptosis Expresión genética del gen ABCB1	20, 40 y 80 μ g/mL	Guo et al., 2017
<i>Radix Bupleuri</i>	IV. Saikosaponina A	Cáncer hepático (HepG2/ADM) Cáncer de mama (MCF-7/ADR)	Vincristina, Doxorrubicina y Paclitaxel	Viabilidad celular Actividad ATPasa de la P-gp Efectos en la tasa de apoptosis Expresión genética del gen ABCB1	2.5 y 5 μ M	Ye & Chen, 2017
<i>Centipeda minima</i>	V. Brevilina A	Cáncer colorrectal (HCT-8/VCR)	Vincristina, Mitomicina e Hidroxicamptotecina	Viabilidad celular Inhibición del eflujo de sustratos de la P-gp Expresión genética del gen ABCB1 Xenoinjerto en ratones	1.4 μ M (<i>in vitro</i>) 3.5 mg/kg (<i>in vivo</i>) 7 mg/kg (<i>in vivo</i>)	Li et al., 2018a
<i>Capsicum frutescens</i> y <i>Piper nigrum</i>	VI. Capsaicina y Piperina	Leucemia linfoblástica aguda (CEM/ADR)	Doxorrubicina	Viabilidad celular Inhibición del eflujo de sustratos de la P-gp	20-50 μ M de capsaicina	Li et al., 2018b

		5000) Cáncer de colon (Caco-2)		Índice de combinación	25-65 µM de piperina	
<i>Ipomoea purpurea</i> , <i>Ipomoea wolcottiana</i> e <i>Ipomoea muricata</i>	VII. Glucósidos de resina	Cáncer de mama (MCF-7/Vin) Cáncer cervical (KB/VCR)	Vinblastina	Viabilidad celular Inhibición del eflujo de sustratos de la P-gp	25 µg/mL 25 µM	Corona et al., 2016 Figueroa et al., 2012 Wang et al., 2018b
<i>Herba Epimedii</i>	VIII. Icaritina	Osteosarcoma humano (MG-63/DOX)	Doxorrubicina	Viabilidad celular Efectos en la tasa de apoptosis Expresión genética de las proteínas P-gp, MRP1 y BCRP Inhibición del eflujo de sustratos de MRP1 y P-gp	5 µM	Wang et al., 2018c
Frutas y verduras	IX. Quercetina	Carcinoma hepatocelular (BEL/5-FU)	Mitomomicina C, Doxorrubicina y 5-fluorouracilo	Viabilidad celular Inhibición del eflujo de sustratos y expresión genética de las proteínas P-gp, MRP1 y MRP2	40, 80 y 160 µM	Chen et al., 2018a
Coníferas	X. Taxifolina	Cáncer cervical (KB-vin)	Doxorrubicina y Vincristina	Mecanismos de inhibición cinética Sustrato de P-gp Viabilidad celular Actividad ATPasa de la P-gp Estudio <i>in silico</i> Índice de combinación Efectos en la tasa de apoptosis Expresión genética del gen ABCB1	0.1-100 µM	Chen et al., 2018b
<i>Garcinia hanburyi</i>	XI. Ácido gambogénico	Carcinoma hepatocelular (HepG2/Adr)	Doxorrubicina, Paclitaxel y Cisplatino	Viabilidad celular Actividad ATPasa de la P-gp Efectos en la tasa de apoptosis	0.4, 0.8 y 1.2 µg/mL	Xu et al., 2019

				Expresión genética del gen ABCB1		
<i>Boswellia serrata</i>	XII. Ácido boswélico	Cáncer de ovario (A2780/Taxol)	Paclitaxel	Velocidad de migración y metástasis Efectos en el ciclo celular Viabilidad celular Efectos en la tasa de apoptosis Expresión genética de las proteínas P-gp, MRP, LRP y BCRP Xenoinjerto en ratones Inhibición del eflujo de sustratos de la P-gp	12.50, 25 y 50 μM (<i>in vitro</i>) 50 y 100 mg/Kg (<i>in vivo</i>)	Jin et al., 2019
Frutas, verduras y hierbas medicinales	XIII. Ácido ursólico	Cáncer de mama (MCF-7/ADR)	Doxorrubicina	Índice de combinación Índice de reducción de dosis Metabolismo energético Viabilidad celular	2, 8 y 16 μM	Zong et al., 2019
<i>F. fomentariou s</i>	XIV. Extracto etanólico de <i>F. fomentariou s</i> Betulina	Cáncer de mama (MDA-MB-231)	Sin agente	Velocidad de migración y metástasis Efectos en el ciclo celular Viabilidad celular Efectos en la tasa de apoptosis Interferencias en la vía de señalización AKT	0-200 $\mu\text{g/mL}$	Lee et al., 2019
<i>Paris polyphylla</i>	XV. Extracto etanólico de <i>Paris polyphylla</i>	Carcinoma colorrectal (DLD-1)	Doxorrubicina	Efectos en el ciclo celular Viabilidad celular	0-12.5 $\mu\text{g/mL}$	Lin et al., 2019

	Pennogenina 3-O-beta- chacotriosido Polifilina VI			Efectos en la tasa de apoptosis Expresión de proteínas de la autofagia		
<i>Helenuim amarum</i>	XVI. Tenulina	Cáncer cervical humano (KB-vin)	Vincristina, Doxorrubicina y Paclitaxel	Mecanismos de inhibición cinética Sustrato de P-gp Viabilidad celular Actividad ATPasa de la P-gp Estudio <i>in silico</i> Índice de combinación Efectos en la tasa de apoptosis Expresión genética del gen ABCB1	10 y 20 µM	Chang et al., 2019
<i>Tinospora crispa</i>	XVII. Tetrandrina	Cáncer de colon (SW620/Ad300), Carcinoma epidermoide (KB-C2) Células transfectadas con vectores de expresión para la P-gp (HEK293/ABCB 1)	Vincristina, Doxorrubicina y Paclitaxel	Viabilidad celular Actividad ATPasa de la P-gp Inhibición del eflujo de sustratos de la P-gp Estudio <i>in silico</i>	1-5 µM	Liao et al., 2019
<i>Xylopi vielana</i>	XVIII. Vielanina P	Cáncer de mama (MCF-7) Leucemia mieloide crónica (K562)	Doxorrubicina	Efectos en la tasa de apoptosis Inhibición del eflujo de sustratos y expresión genética de la proteína MRP1	0-20 µM	Gao et al., 2019
<i>Cinchona</i>	XIX. Alcaloides quinolínicos	Carcinoma cervical (HeLa)	Doxorrubicina	Efectos en el ciclo celular Viabilidad celular	100 µM	El-Mesery et al., 2020

		Carcinoma hepatocelular (HepG2)		Efectos en la tasa de apoptosis		
<i>Salvia rosmarinus</i>	XX. Ácido rosmarínico	Cáncer de pulmón (A549DDP)	Cisplatino	Efectos en el ciclo celular Viabilidad celular Índice de combinación Efectos en la tasa de apoptosis Expresión genética del gen ABCB1 Xenoinjerto con ratones	0-200 µg/mL (<i>in vitro</i>) 10 mg/Kg (<i>in vivo</i>)	Liao et al. 2020
Frutas, verduras y extractos de té	XXI. Ácido cafeico	Células ABCB1/Flp-InTM-293 (sobre expresan P-gp) Cáncer cervical humano (KB-vin)	Vincristina, Doxorrubicina y Paclitaxel	Mecanismos de inhibición cinética Sustrato de P-gp Viabilidad celular Inhibición del eflujo de sustratos de la P-gp Actividad ATPasa de la P-gp Efectos en la tasa de apoptosis	10-100 µg/mL	Teng et al., 2020
<i>Bufo gargarizans</i>	XXII. Bufalina	Cáncer colorrectal (LoVo/ADR y HCT8/ADR)	Doxorrubicina, Mitomicina, Vincristina y Ciclofosfamida	Regulación de CD133 Expresión genética del gen ABCB1 Xenoinjerto con ratones	20 nM (<i>in vitro</i>) 0.1 mg/Kg (<i>in vivo</i>)	Zhan et al., 2020
Varios tipos de plantas medicinales	XXIII. Berberina	Cáncer de mama (MCF-7/ADR) Cáncer gástrico (BGC-823)	Doxorrubicina	A dosis de 10 µM, activa la ruta metabólica AMPK e inhibe la expresión de HIF-1α La expresión de P-gp disminuye Dosis de 80 µM, activa la proteína p53	10 µM (<i>in vitro</i>) 80 µM (<i>in vitro</i>) 25 µM (<i>in vitro</i>) 5, 10 y 20 mg/kg (<i>in vivo</i>)	Zhang et al., 2020 Pan et al., 2017

				Inducción de apoptosis mitocondrial Inducción de autofagia		
Rizoma de las plantas <i>Zingiberaceae</i> y <i>Araceae</i>	XXIV. Curcumina	Leucemia mieloide crónica (K562)	Doxorrubicina	Inhibición de la expresión proteica y función transportadora de la P-gp Estrés de retículo endoplásmico y apoptosis celular	0.5, 1 y 2 μ M	Yang et al., 2020
<i>Ampelopsis grossedentata</i>	XXV. Dihidromiricetina	Carcinoma gástrico (SGC7901) Carcinoma colorrectal (HCT8/VCR y HCT116/OXA)	5-fluorouracilo Vincristina Oxaliplatino	Incremento de apoptosis Expresión genética del gen ABCB1 Expresión de MRP2 Viabilidad celular Xenoinjerto	1.25 y 2.5 μ g/mL (<i>in vitro</i>) 50 μ M (<i>in vitro</i>) 100 mg/Kg (<i>in vivo</i>)	Wu et al., 2020a Wang et al. 2021c
<i>Rheum palmatum</i>	XXVI. Emodina	Cáncer de páncreas (Panc-1 y MIA-PaCa-2) Cáncer de mama (MCF-7 y MDA-MB-231)	Gemcitabina Doxorrubicina	Expresión de proteínas P-gp, MRP1 y MRP5 Xenoinjerto Efectos en la tasa de apoptosis Inhibición del eflujo de sustratos de la P-gp Daños en el ADN	40 mg/Kg (<i>in vivo</i>) 40 μ M (<i>in vitro</i>) 110 μ M (<i>in vitro</i>)	Guo et al., 2020 Tong et al., 2020 Li et al., 2021
<i>Euryops pectinatus</i>	XXVII. Extracto floral de <i>Euryops pectinatus</i>	Cáncer de colon (Caco-2) Leucemia (CEM/ADR5000)	Doxorrubicina	Viabilidad celular Inhibición del eflujo de sustratos de la P-gp Estudio <i>in silico</i>	5 μ g/mL	Elkady et al., 2020
Algas marinas	XXVIII. Fucoxantina	Cáncer hepático (HepG-2) Cáncer de mama (MCF-7)	Doxorrubicina	Viabilidad celular Índice de combinación Expresión de los genes que	20 μ M	Eid et al., 2020

		Cáncer de ovario (SKOV-3)		codifican para las proteínas P-gp, BCRP y MRP1 Efectos en la tasa de apoptosis Metabolismo de fármacos		
<i>Ganoderma lucidum</i>	XXIX. Etil lucidenato A	Leucemia mieloide crónica humana (K562/A02)	Vincristina	Viabilidad celular Efectos en el ciclo celular Inhibición del eflujo de sustratos de la P-gp	2.5-10 μ M	Li et al., 2018c.
	Ganoderiol F	Carcinoma epidermoide oral (KBv200)	Doxorrubicina	Inhibición del eflujo de sustratos de la P-gp	5, 10 y 20 μ M	Wu et al., 2021
Flavonoide natural	XXX. Hesperidina	Cáncer de próstata (DU145)	Sin agente	Efectos en el ciclo celular Viabilidad celular Velocidad de migración y metástasis Aumento de ERO	5, 10 y 20 μ M	Ning et al., 2020
	XXXI. Hesperetina	Cáncer de pulmón (A549/DDP)	Cisplatino	Incremento de apoptosis Viabilidad celular Xenoinjerto Inhibición del eflujo de sustratos de la P-gp Expresión genética del gen ABCB1	0.6-10 μ M (<i>in vitro</i>) 2 mg/Kg (<i>in vivo</i>)	Kong et al., 2020
<i>Amorphophallus konjac</i>	XXXII. Konjac glucomannan	Cáncer hepático (HepG2/5-FU)	5-fluorouracilo	Incremento de apoptosis Expresión genética del gen ABCB1 Viabilidad celular Xenoinjerto Efectos en el ciclo celular	2 y 6 μ g/mL (<i>in vitro</i>) 20 mg/Kg (<i>in vivo</i>)	Chen et al., 2020

<i>Glycyrrhiza inflata</i>	XXXIII. Licochalcona A	Cáncer de colon (S1-M1-80) Cáncer de pulmón (H460-MX20)	Topotecán Mitoxantrona	Viabilidad celular Inhibición del eflujo de sustratos de BCRP Estudio <i>in silico</i> Actividad ATPasa de BCRP	0-100 µM	Wu et al., 2020b
<i>Tripterygium wilfordii</i>	XXXIV. Wilforina	Células ABCB1/Flp- InTM-293 (sobre expresan P-gp) Cáncer cervical (KBvin)	Vincristina, Doxorrubicina y Paclitaxel	Viabilidad celular Actividad ATPasa de la P-gp Inhibición del eflujo de sustratos de la P-gp Estudio <i>in silico</i> Mecanismos de inhibición cinética Sustrato de P-gp Efectos en el ciclo celular	2-20 µg/mL	Chang et al., 2020
<i>Curcuma Zedoary</i>	XXXV. β- elemeno	Cáncer de mama (MDA-MB-231 y MCF-7) Cáncer de vejiga (T24) Cáncer pulmonar de células no pequeñas (NCI-H1975)	Cisplatino Erlotinib	Metabolismo energético Velocidad de migración y metástasis Efectos en el ciclo celular Incremento de apoptosis Incremento de ERO Viabilidad celular Regulación a la baja de factor EGFR	5, 10, 20 y 40 µM 25, 50 y 75 µg/mL 30 µg/mL	Pan et al., 2019 Gan et al., 2020 Wang et al., 2021a
Vitamina E	XXXVI. γ- tocotrienol	Cáncer de mama (MCF-7/Adr)	Doxorrubicina	Viabilidad celular Inhibición del eflujo de sustratos de la P-gp Expresión genética del gen ABCB1	25 y 50 µM	Ding et al., 2021
<i>Euphorbia kansui</i>	XXXVII. Diterpenoides	Cáncer hepático (HepG2/5-FU)	Doxorrubicina	Viabilidad celular	20 µM	Wang et al., 2021d

Flavonoide natural	XXXVIII. Fisetina	Cáncer de colon (OR-LoVo y CPT11-LoVo) Cáncer de colon (CaCo-2)	Oxaliplatino Irinotecán	Efectos en la tasa de apoptosis Xenoinjerto Viabilidad celular Inhibición de la enzima glutatión transferasa A1-1 Estudio <i>in silico</i>	40 y 80 μM (<i>in vitro</i>) 400 y 800 mg/Kg (<i>in vivo</i>) 0-100 μM (<i>in vitro</i>)	Jeng et al., 2018 Alqarni et al., 2021
Flavonoide natural	XXXIX. Kaempferol	Cáncer hepático (HepG2) Cáncer de páncreas (Panc-1 y MIA-PaCa-2)	Sorafenib	Efectos en la tasa de apoptosis Viabilidad celular Estudio <i>in silico</i> Incremento de ERO	2.5 μM 25 y 50 μM	Nair et al., 2020 Wang et al., 2021e
<i>Sophora flavescens</i>	XL. Matrina	Cáncer hepático (HepG2)	Cisplatino	Xenoinjerto Efectos en la tasa de apoptosis Viabilidad celular Efectos en el ciclo celular	100 mg/Kg	Hu et al., 2021
Triterpenoi de natural	XLI. Pristimerina	Carcinoma epidermoide (KBv200) y HEK293/ABCB1 con sobreexpresión de P-gp Carcinoma oral de células escamosas (CAL-27 y SCC15)	Sin agente	Degradación de P-gp Efectos en la tasa de apoptosis Viabilidad celular Xenoinjerto Incremento de ERO Estrés de retículo endoplásmico	0.5-4 μM (<i>in vitro</i>) 0.4-1.2 μM (<i>in vitro</i>) 0.125 y 0.250 mg/kg (<i>in vivo</i>)	Yan et al., 2017 Zhao et al., 2021b
<i>Vernonia amygdalina</i>	XLII. Vernoamyosi de C	Cáncer de mama (MCF-7/DOX)	Doxorrubicina	Viabilidad celular	30 y 50 μM	Zhao et al., 2021a