



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**Evaluación del Efecto Antitumoral de cuatro Extractos de la Herbolaria  
Mexicana en un Modelo Murino con Cáncer Inducido por Células TC-1**

**T E S I S**

Que para obtener el Título de:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**Edith Aguilera Gonzalez**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**Dr. Fernando Calzada Bermejo**

**ASESOR INTERNO:**

**Dra. Raquel Retana Ugalde**



**MÉXICO D.F.**

**29 Agosto de 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO**

**Dra. María Teresa Corona Ortega**

**Dr. Fernando Calzada Bermejo**

**Dra. Raquel Retana Ugalde**

**Dra. María Isabel Soto Cruz**

**Mtra. Yolanda Flores Cabrera**

## **COMITÉ TUTORAL**

**DIRECTOR DE TESIS:** Dr. Fernando Calzada Bermejo

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Unidad en Investigación Médica y Farmacológica, “SNI II”, Investigador Titular “C”

**ASESOR INTERNO:** Dra. Raquel Retana Ugalde

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN LA UNIDAD DE INVESTIGACION MÉDICA EN FARMACOLOGÍA 2 PISO “CORCE” EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL IMSS Y FORMA PARTE DEL PROYECTO: FIS/IMSS/PROT/G13/1213.

## AGRADECIMIENTOS

A Dios a quien todo debo y quien me ha permitido coincidir en tiempo, espacio y lugar con cada una de las personas que he conocido y por manifestarse en cada una de ellas.

Agradezco de manera muy especial a todos y cada uno de los profesores de la FES Zaragoza con los cuales tuve la fortuna de coincidir gracias por los conocimientos transmitidos

A mi director de tesis todo mi respeto y agradecimiento Dr. Fernando Calzada Bermejo por creer en mí, por la confianza, por la enseñanza y conocimientos transmitidos, por la paciencia pero sobre todo por la amistad, gracias por ayudarme a cumplir uno de mis mas grandes sueños.

Dra. Raquel Retana Ugalde gracias por la paciencia, la confianza depositada y el tiempo dedicado para que este proyecto se pudiera concluir satisfactoriamente.

Dra. Teresa Corona Valdés, Dra. Isabel Soto Cruz, Mtra. Yolanda Flores Cabrera gracias por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo las observaciones y consejos.

Al Dr. Alberto Monrroy “Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas del Hospital de Oncología CMN SXXI IMSS” por el apoyo brindado, al Dr. Emiliano

Tesoro Cruz “Unidad de Investigación en Inmunología del CMN la Raza IMSS por su apoyo para la realización de este trabajo.

Al IMSS CMNS XXI por promover y permitir la enseñanza e investigación en las instalaciones de tan honorable y reconocida institución.

A mis compañeros de laboratorio Amanda, Nancy, Guadalupe, Jesús, Pame, Rocío, Dulce, Norma, Dra. Angélica, Tazayaka, Migue, Ivan por apoyame transmitiéndome sus propias experiencias en el trabajo de laboratorio y de alguna manera haciendo menos complicado el camino a recorrer, a mi compañera Mar gracias por tu apoyo incondicional por tu amistad y ejemplo, mi cariño y agradecimiento hacia ti es infinito. A todos gracias por todos los momentos y experiencias vividas durante este tiempo en el que compartimos muy buenos momentos, logros, risas, enojos y algunas tristezas también.

A todas y cada una de las personas que laboran en el Bioterio del “CMN S XXI IMSS” que se encargan del cuidado manejo y bienestar de los animales que ahí se encuentran, gracias por su apoyo y amistad.

A todos y cada uno de ustedes gracias por ser parte de éste uno de mis mas grandes sueños que ahora veo realizado.

## DEDICATORIAS

A mis padres Armando Aguilera Muñoz y Manuela González Sambrano, infinitas gracias a ambos, con nada podría pagarles todo su esfuerzo amor y sacrificio para que yo pudiera lograr mis sueños, gracias por estar siempre conmigo animándome apoyándome a cada paso, gracias porque a pesar de los tropiezos jamás dejaron de creer en mí, este logro no es solo mío, les pertenece también a ustedes.

Gracias pá por animarme a seguir a pesar de cualquier cosa que pueda desviar por momentos un poco nuestro camino en la vida, por enseñarme que no importa las veces que caigamos hay que levantarse y seguir adelante con la gran ventaja de la experiencia obtenida, gracias por tu amor por tu compañía por tu apoyo, consejos y hasta regaños.

A tí mami que jamás dejaste de creer que lo podía lograr, a ti que te has esforzado para darnos siempre lo mejor a mi hermana y a mí, gracias por todo tu amor, por toda una vida de trabajo y esfuerzo quiero que sepas y sientas que no fue en vano aquí está este logro que también es tuyo, gracias por tu ejemplo el cual me mostro que los objetivos se logran con esfuerzo y trabajando.

A mi hermana Paty por compartir conmigo el camino hasta ahora recorrido por sus consejos, ejemplo, cariño y por trazar el camino a seguir, gracias por estar siempre conmigo en los buenos momentos pero sobretudo en los malos en los cuales nunca

me dejaste, siempre apoyándome, protegiéndome y animándome gracias hermana te amo muchísimo.

A mis sobrinos Dani e Ailine mis niños queridos a quienes amo profundamente y son gran parte de la fuente de mi alegría.

A mi abuelita Leonor quien ha sido como mi segunda madre y a quien quiero y admiro muchísimo.

A mi familia por todo el apoyo y cariño que siempre me han brindado Oscar, Gina, Luz, Vero, Pame, Yessi, Mena mi querido Nico, Isabel, a mi abue Esperanza, a mi abuelito Nicolás que me cuida desde el cielo.

A mis amigos que tanto quiero, que siempre han estado en el momento y lugar preciso siempre en las buenas pero sobre todo en las malas y que han sido una parte fundamental en mi vida a ustedes que me han querido y apoyado incondicionalmente algunas a pesar de la distancia y del tiempo, gracias siempre tendrán un lugar muy especial en mi vida y en mi corazón, mis queridas amigas Blanca, Mar, Ross, Lore, Edith, Luz, Gaby, Juan G., Carlos, Moni, Liz, Richard, Gaby, Dra. Guille gracias por ayudarme a recomenzar mi vida, por enseñarme como seguir adelante sin importar las adversidades de la vida.

Luis gracias por todo tu cariño amor, siempre tendrás un lugar muy importante en mi vida, gracias por ser una de mis más grandes motivaciones en el momento preciso.

Un agradecimiento muy especial a todos aquellos que no creyeron que lo podía lograr porque sin querer eso me impulso a esforzarme más para conseguir llegar a la meta.

**“El hombre encuentra a Dios detrás de cada puerta que la  
ciencia logra abrir”**

*(Albert Einstein)*



## CONTENIDO

LISTA DE FIGURAS.....	VIII
LISTA DE CUADROS .....	IX
LISTA DE ABREVIATURAS.....	X
RESÚMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. MARCO TEÓRICO.....	4
2.1. CÁNCER.....	4
2.1.1. Fármacos antineoplásicos.....	5
2.1.1.1. Cáncer cervicouterino .....	16
2.1.1.2. Características del virus del papiloma humano.....	17
2.1.1.3. Proteínas oncogénicas.....	18
2.1.1.4. Terapia antineoplásica.....	20
2.1.1.5. Terapias utilizadas para el tratamiento de cáncer cervicouterino.....	21
3. MEDICINA TRADICIONAL MEXICANA.....	22
3.1. Plantas de la herbolaria mexicana utilizadas para tratar el cáncer.....	23
4. JUSTIFICACIÓN.....	37
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	38
6. OBJETIVO GENERAL.....	39
7. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	40
8. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	41
9. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	41
10. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	41

---

11. VARIABLES.....	42
12. MATERIAL Y MÉTODOS.....	43
12.1. Obtención del material vegetal.....	43
12.1.1. Preparación de los extractos.....	43
12.1.2. Animales de laboratorio utilizados.....	45
12.1.3. Material biológico.....	45
12.1.4. Preparación de las muestras.....	46
12.1.5. Descripción de la prueba.....	46
12.1.6. Diagrama de flujo.....	47
13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO UTILIZADO.....	48
14. RESULTADOS.....	49
15. DISCUSION DE RESULTADOS.....	54
16. CONCLUSIONES.....	57
17. PERSPECTIVAS.....	58
REFERENCIAS	59

### LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estructura química de algunos fármacos alquilantes.....	7
<b>Figura 2.</b> Estructura química de algunos antibióticos antitumorales.....	9
<b>Figura 3.</b> Estructura química de algunos fármacos antimetabolitos.....	11
<b>Figura 4.</b> Estructura química de algunos fármacos derivados de las plantas.....	12

---

<b>Figura 5.</b> Estructura química de algunos fármacos derivados del platino.....	14
<b>Figura 6.</b> Estructura molecular del virus del papiloma humano.....	17
<b>Figura 7.</b> Penca, planta y flor de <i>Aloe vera</i> .....	23
<b>Figura 8.</b> Hojas de <i>Annona cherimola</i> , flores y fruto.....	27
<b>Figura 9.</b> Árbol, flores y fruto de <i>Schinus molle</i> .....	30
<b>Figura 10.</b> Bulbo de <i>Ibervillea sonora</i> .....	34
<b>Figura 11.</b> Promedio de la masa tumoral.....	51
<b>Figura 12.</b> Tumores extraídos a los 6 grupos de ratones.....	52

### LISTA DE CUADROS

<b>Cuadro 1.</b> Clasificación del cáncer.....	5
<b>Cuadro 2.</b> Fármacos utilizados en el tratamiento contra el cáncer y sus efectos adversos.....	15
<b>Cuadro 3.</b> Estadíos de cáncer cervicouterino.....	20
<b>Cuadro 4.</b> Porcentajes de inhibición del crecimiento tumoral.....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>min</b>	minutos
<b>h</b>	Horas
<b>EAL</b>	Extracto acuoso liofilizado
<b>EGL</b>	Extracto gel liofilizado
<b>EEt</b>	Extracto etanolico
<b><i>Ach</i></b>	<i>Annona cherimola</i>
<b><i>Av</i></b>	<i>Aloe vera</i>
<b><i>Sm</i></b>	<i>Schinus molle</i>
<b><i>Is</i></b>	<i>Ibervillea sonorae</i>
<b>EGLAv</b>	Extracto gel liofilizado de <i>Aloe vera</i>
<b>EEtSm</b>	Extracto etanólico de <i>Schinus molle</i>
<b>EEtAch</b>	Extracto etanólico de <i>Annona cherimola</i>
<b>EALIs</b>	Extracto acuoso liofilizado de <i>Ibervillea sonorae</i>
<b>Ig</b>	intragástrico
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud

<b>Vph</b>	Virus del papiloma humano
<b>nm</b>	Nanómetro
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>°C</b>	grados Celsius
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>m</b>	Metros
<b>cm</b>	Centímetros
<b>g</b>	Gramos
<b>mm</b>	Milímetros
<b>Vit</b>	Vitamina
<b>kg</b>	Kilogramos
<b>mg</b>	Miligramos
<b>DL<sub>50</sub></b>	dosis letal media
<b>Ip</b>	Intraperitoneal
<b>mg/kg</b>	miligramo por kilogramo
<b>V.I.</b>	Variables Independientes

<b>V.D.</b>	Variables dependientes
<b>L</b>	Litro
<b>DMSO</b>	Dimetil sulfóxido
<b>IMSS</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>IMSSM</b>	Herbario del Instituto Mexicano del Seguro Social

## RESÚMEN

En la actualidad el cáncer se ha vuelto un problema de salud pública en México y el mundo, siendo el cáncer cervicouterino la primera causa de muerte en mujeres jóvenes, por ello, es importante la búsqueda de nuevas alternativas con menos efectos adversos y un menor costo para los pacientes, por lo que en años recientes se ha puesto especial atención en la medicina tradicional. En el presente trabajo se evaluó el efecto antitumoral de los extractos de *Annona cherimola* (*Ach*), *Aloe vera* (*Av*), *Schinus molle* (*Sm*) e *Ibervillea sonora* (*Is*), cuatro plantas de la herbolaria mexicana con el objetivo de obtener información que explique su uso popular para tratar el cáncer, para ello se utilizaron ratones hembra sanas de la cepa C57BL/6 y células TC-1; para inducir los tumores se formaron 7 grupos de ratones (n=6), los grupos 1 y 2 fungieron como control negativo y control de crecimiento tumoral (CCT) respectivamente, a los grupos 2 al 7 les fueron administradas vía subcutánea  $5 \times 10^5$  células TC-1 en el flanco derecho del dorso de cada animal, al día 1 los grupos del 3 al 7 fueron tratados de la siguiente forma: grupo 3 con fármaco (cisplatino), del grupo 4 al 7. Grupo 4 EGLAv, grupo 5 EEtAch, grupo 6 EEtSm y grupo 7 EALIs, en todos los casos a dosis 300 mg/kg durante 9 días vía Intragástrica (ig), después de 30 días de experimentación los animales fueron sacrificados por dislocación cervical. Se extrajeron y pesaron los tumores, observándose un efecto antitumoral estadísticamente significativo en los grupos de ratones tratados con EALIs, con un 54.4% y EEtAch con un 40 % de inhibición tumoral contra la línea celular TC-1 comparado con el grupo 2 CCT. El EGLAv no mostró una actividad antitumoral estadísticamente significativa, por otra parte el grupo tratado con el EEtSm presentó un efecto contrario al esperado ya que incrementó la masa tumoral en los animales. La actividad mostrada por el EALIs y el EEtAch nos permite aportar evidencias farmacológicas que explican el uso de estas plantas en el tratamiento contra el cáncer en la medicina tradicional de México.

## 1. INTRODUCCIÓN

La medicina tradicional mexicana es una importante manifestación cultural característica de la vida del país. Sus prácticas y recursos profundamente arraigados en la sociedad, son un aporte más a la configuración pluricultural de México. Herederas de una larga tradición prehispánica, las culturas indígenas de México han preservado y difundido formas y procedimientos eficaces para resolver importantes problemas de salud de la población. Las plantas medicinales son el recurso terapéutico por excelencia de la medicina tradicional mexicana.

El uso de plantas medicinales para controlar y curar algunos malestares de la salud es una práctica muy común en muchos países. En México, los conocimientos sobre herbolaria se han transmitido en la población, principalmente de manera verbal de generación en generación. El 45% de la población nacional usa la medicina tradicional como único tratamiento. La herbolaria no se refiere únicamente al conjunto de especies medicinales utilizadas empíricamente, sino el conocer también la aplicación de esos recursos lo que hoy en día es motivo de gran interés.

México ocupa el segundo lugar a nivel mundial en el número de plantas medicinales registradas con 4500 plantas, después de China que tiene registradas 5000. En tercer lugar está Colombia con 2600 plantas. De esas, sólo se han estudiado unas 500, en México la validación química y farmacológica sólo se ha llevado a cabo en un 5% de las especies.



Las plantas medicinales han suscitado el interés científico especialmente en estas tres últimas décadas debido al hallazgo de nuevas moléculas y principios activos que dan respuestas a problemas muy serios de la salud. Gracias a la aparición de métodos de análisis cualitativos y cuantitativos precisos, sumados a la incorporación de las baterías de ensayos *in vitro* y modelos animales que antes estaban destinados únicamente a las drogas de síntesis; las plantas medicinales han reivindicado su potencial farmacológico y lo han puesto al servicio de la salud humana. El uso de las plantas medicinales y la medicina tradicional constituyen un recurso muy valioso en los sistemas de salud de los países en desarrollo, es reconocida como un recurso fundamental para la salud de millones de personas en el mundo. La OMS ha estimado que el 80% de la población mundial utiliza rutinariamente la medicina tradicional para satisfacer sus necesidades de atención primaria. La medicina tradicional es un acervo de información y recursos de prácticas para el desarrollo y bienestar así como la identidad de numerosos pueblos indígenas.

Hoy en día las plantas también tienen importantes aplicaciones en la medicina moderna entre otras son fuente directa de agentes terapéuticos o se emplean como materia prima para la fabricación de medicamentos. Estudios e investigación realizados a diversas plantas de la herbolaria mexicana han dado como resultado buenos tratamientos, efectivos contra diversas enfermedades causadas por patógenos (virus, bacterias y parásitos), contra enfermedades metabólicas como la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión. Plantas con posibles efectos que, incluso en un futuro puedan ayudar en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 CÁNCER

El cáncer es una de las enfermedades producidas por un daño genético no letal en las células que provoca la expansión clonal de las mismas, las cuales se dividen de una forma incoordinada, incontrolada y excesiva, que infiltra los tejidos próximos y da lugar a implantes secundarios discontinuos o metástasis<sup>1</sup>.

La mayoría de los casos de cáncer ocurre de manera esporádica pero hay factores como la edad, genética, y hábitos cotidianos como la ingesta de ciertos alimentos o el consumo de tabaco, alcohol y la exposición a ciertos químicos que potencializan la probabilidad de que éste pueda desarrollarse<sup>2</sup>.

El cáncer es la tercera causa de muerte en México y según estimaciones de la Unión Internacional contra el Cáncer, se suman 128,000 casos de mexicanos. Desde el 2008 es la principal causa de muerte en el mundo. En el 2009 la tasa de mortalidad por cáncer en México fue de 65 por cada 100,000 habitantes<sup>2</sup>.

Los cánceres más comunes en México son: el cáncer de próstata, el cáncer de mama, cáncer cervicouterino, cáncer de pulmón y cáncer de estómago<sup>2</sup>.

Existen diversos tipos de cáncer y estos se dividen o denominan de acuerdo al tipo de célula originaria se dividen en sarcomas, carcinomas, leucemias y linfomas<sup>3</sup>.

Carcinoma	Se origina en las células epiteliales, estas células son las que forman el epitelio que es un tejido que recubre todas las superficies del organismo y constituye el recubrimiento interno de cavidades de los órganos huecos.
Sarcoma	Se origina desde el tejido conectivo o conjuntivo músculo o tejido adiposo se divide en <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcomas: cartílago, músculo y tejido adiposo</li> <li>• Osteosarcomas: su origen son las células que forman los huesos.</li> </ul>
Leucemia	Se origina en las células de la médula ósea (tejido que se encuentra dentro de los huesos y que se encarga de generar las células que componen la sangre).
Linfoma	Se origina en las células del sistema inmune particularmente en el sistema linfático
Mieloma	Se origina en las células plasmáticas como glóbulos blancos que se encargan de la producción de anticuerpos.

Cuadro 1. El siguiente cuadro nos muestra la clasificación del cáncer de acuerdo al tipo de célula de la cual se deriva <sup>4,5</sup>.

### 2.1.1. Fármacos antineoplásicos

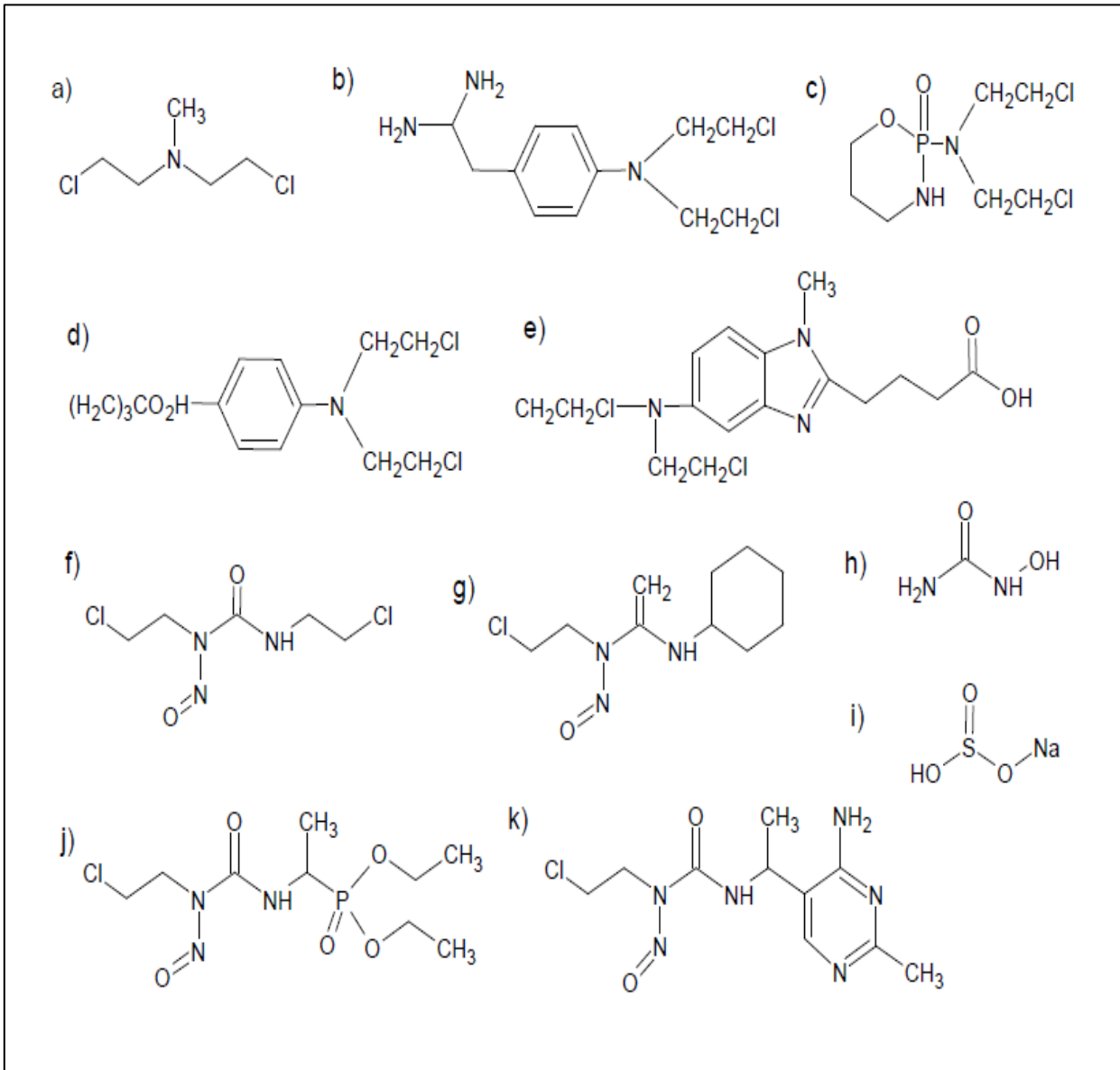
Los antineoplásicos son fármacos que actúan sobre las células tumorales de forma característica, inhibiendo el crecimiento celular, y se diferencian de otros tratamientos porque son fármacos con diferentes mecanismos de acción. Estos fármacos tienen en común la capacidad de ocasionar una alteración en el ciclo celular, para incidir la muerte celular al disminuir la capacidad de proliferación. Este efecto no es selectivo

sobre la célula tumoral. Entre los tejidos más afectados están la piel, mucosas, uñas, cabello, medula ósea y células germinales<sup>6,7</sup>.

Fármacos alquilantes:

Los fármacos alquilantes son antineoplásicos que se unen al ADN formando enlaces covalentes con grupos alquilo. Sustituyen un hidrogenión del ADN con mayor afinidad en la posición N7 de la guanina por un grupo alquilo del fármaco y originan puentes de unión en el ADN, de esta manera bloquean la replicación del ADN celular y la transcripción del ARN; por consiguiente, la mitosis y la síntesis de las proteínas. Estos ejercen su acción durante todo el ciclo celular y son más activos sobre las células en rápida división, actúan fundamentalmente sobre la fase G<sub>1</sub> y la fase S. Este grupo comparte como características comunes la toxicidad aguda ocasionada sobre la medula ósea, mielosupresión e inmunosupresión. Son carcinógenos de mediano a largo plazo, dependiendo de la dosis total acumulada, siendo más común la aparición de leucemias agudas. Son teratógenos y producen azoospermia en varones y amenorrea en mujeres. Dentro de éste grupo de fármacos se encuentran las mostazas nitrogenadas algunos ejemplos de estos fármacos los podemos observar en la Figura. 1<sup>6,7</sup>.

Figura 1. Estructura química de algunos fármacos alquilantes.

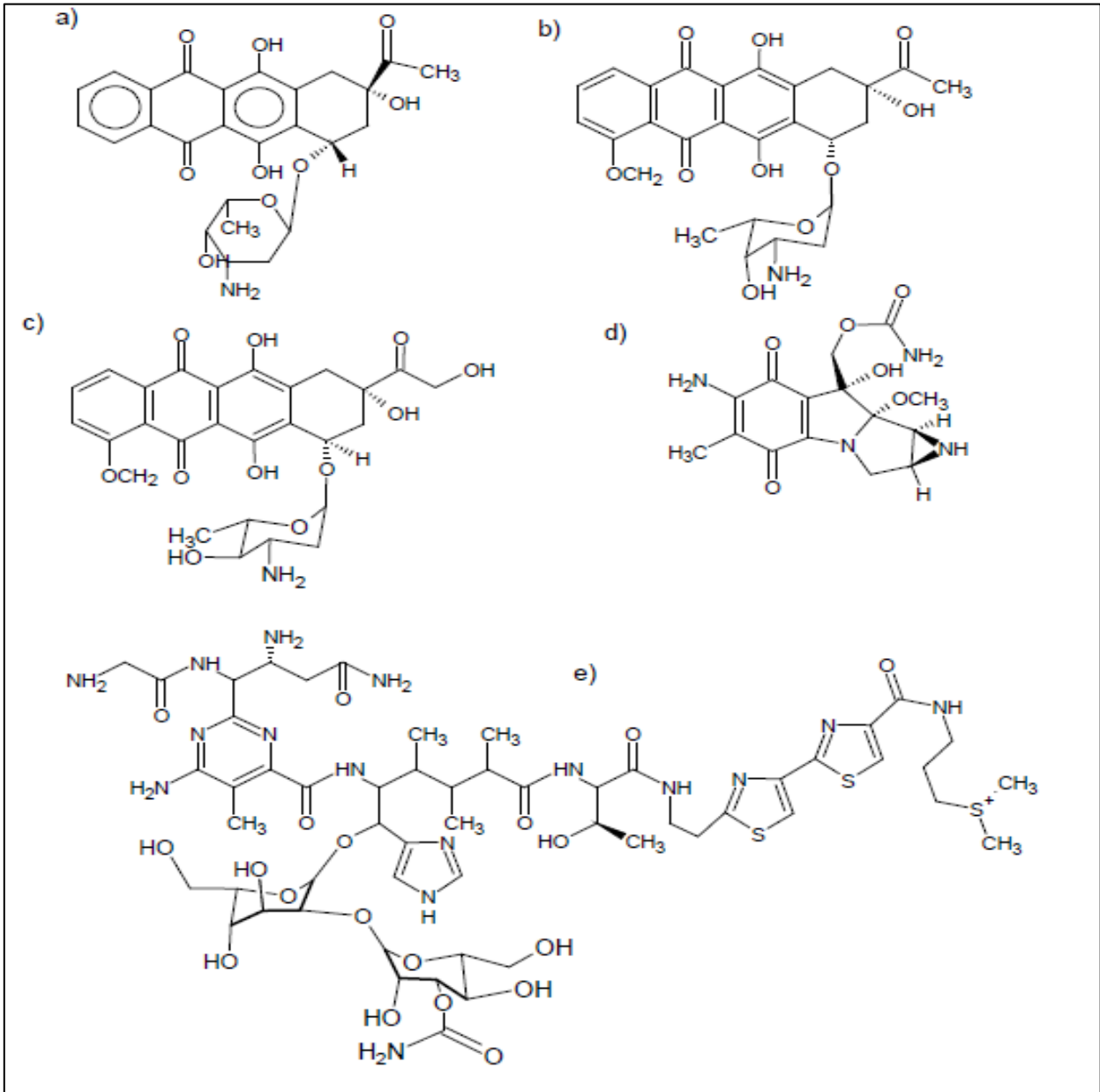


a) mecloretamina, b) ciclofosfamida, c) melfalan d) clorambucilo ,e) nitrosureas, f) carmustina, g) lomustina, h) semustina, i) fotemustina, j) bisulfano k) hidroxiurea <sup>6,7</sup>.

### Antibióticos antitumorales:

Son sustancias naturales producidas por hongos fundamentalmente, son capaces de alterar el crecimiento de las células, un ejemplo de estos fármacos son las antraciclinas. El mecanismo de acción es el siguiente: el anillo plano se intercala entre las bases del ADN, y es estable gracias a la formación de uniones electrostáticas de las cadenas de aminoglucósidos; este proceso produce alteraciones en la replicación del ADN lo que ocasiona una inhibición de la isotopomerasa tipo II, enzima encargada de mantener la estructura terciaria del ADN y la alteración de los procesos de reparación (muerte celular). Además, de la reducción de los grupos quinona en el citoplasma celular originando la creación de radicales libres (superóxido y peróxido de hidrógeno), y en consecuencia rotura del ADN, por último actúan sobre la membrana celular por unión a proteínas específicas como la cardiolipina. Algunos ejemplos de estos fármacos los podemos encontrar en la Figura 2<sup>7</sup>.

Figura 2. Estructura química de algunos antibióticos antitumorales.

(a) daunorubicina, (b) iradubicina, (c) epirubicina, (d) mitomicina C, (e) bleomicina <sup>7</sup>.

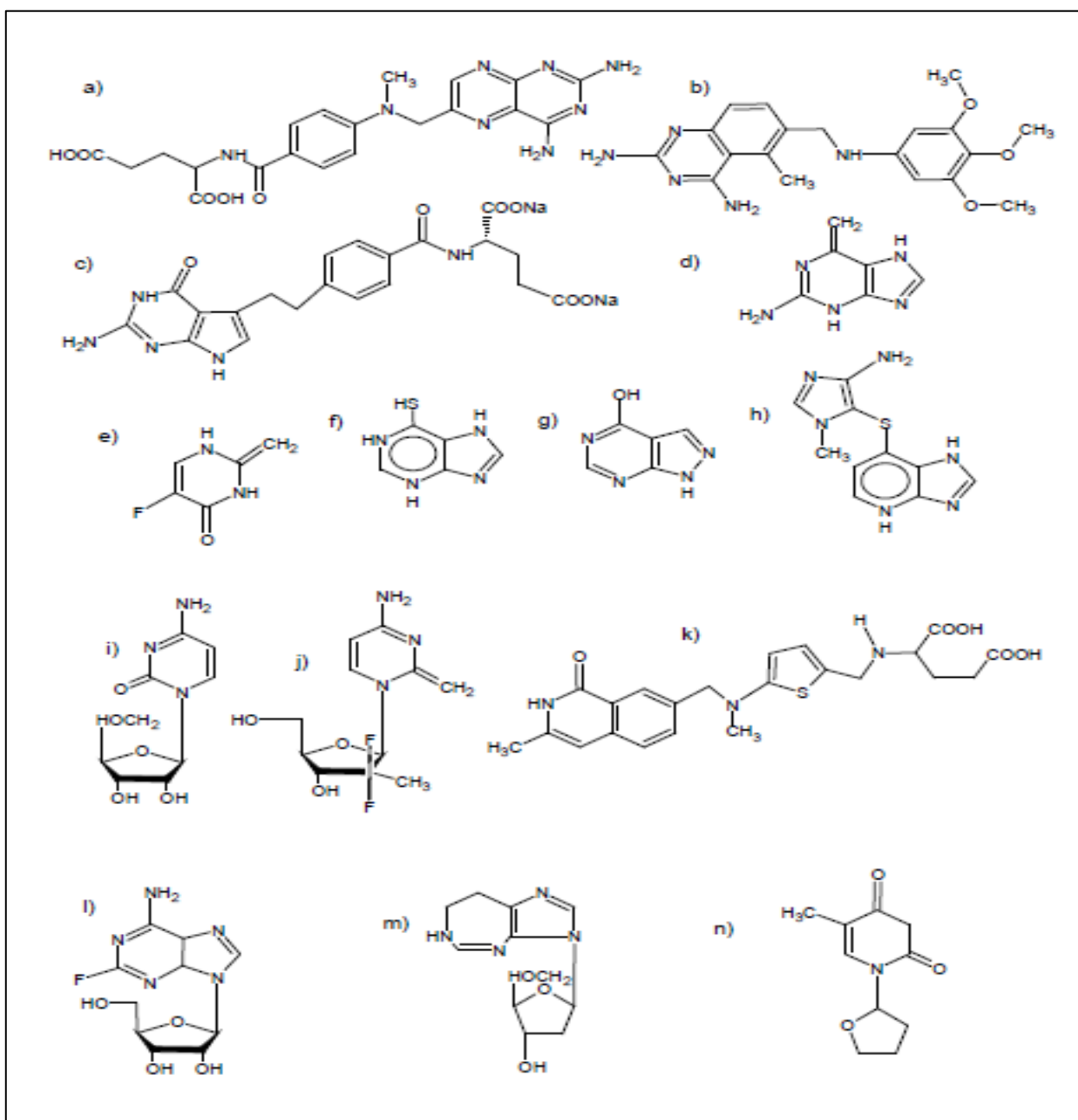
Fármacos antimetabolitos:

Actúan en la fase de la síntesis del ciclo celular interfiriendo en la síntesis del ADN y ARN. La mayoría son análogos estructurales de los metabolitos que habitualmente intervienen en los procesos de crecimiento y división, razón por la que se pueden incorporar a las moléculas de ADN y ARN y desde allí transmitir falsos mensajes. Otros inhiben enzimas específicas necesarias para la síntesis de compuestos esenciales, su eficacia en general es máxima cuando la proliferación celular es máxima.

Algunos ejemplos de este tipo de fármacos los podemos observar en la Figura. 3<sup>6,7</sup>.



Figura 3. Estructura química de algunos fármacos antimetabolitos.

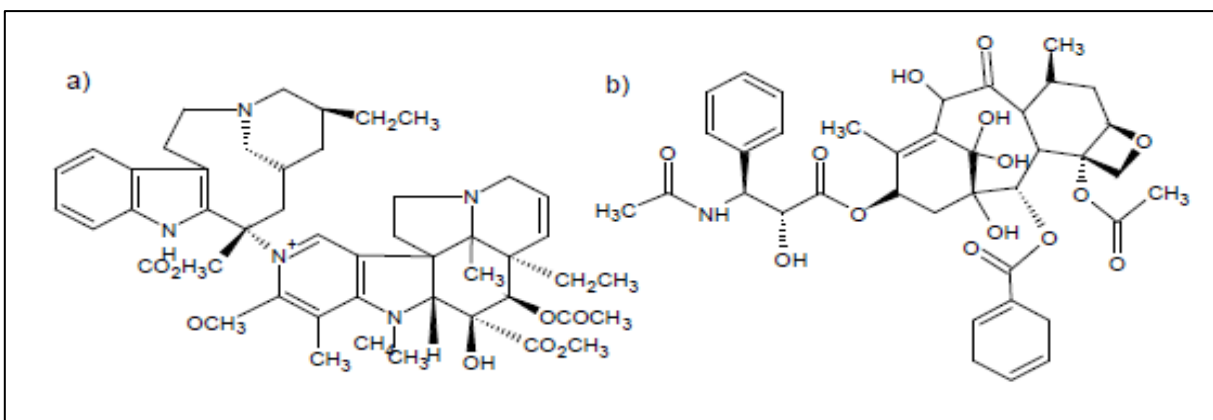


a) metotrexato, b) trimetrexato, c) pemetrexed, d) azatriopina, e) mercaptopunina, f) tioguanina, g) alopurinol, h) arabinosido de citosina, i) gemcitabina, j) 5-fluorouracilo, k) raltritexed, l) tegafur, m) fludarabina, n) pentostatina <sup>6,7</sup>.

Fármacos derivados de plantas:

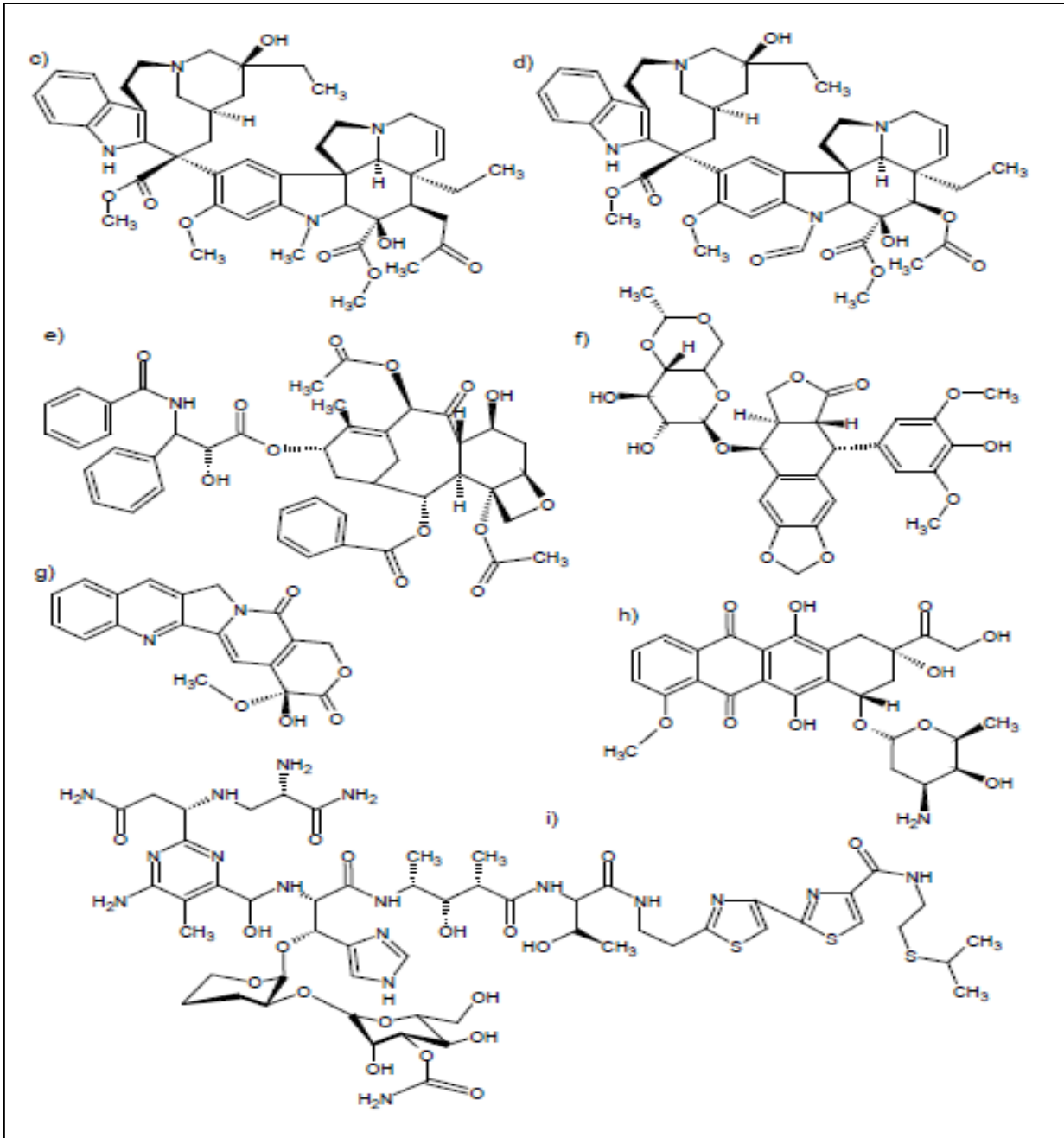
En este grupo se encuentran los inhibidores de la mitosis, ejercen su acción citotóxica después de unirse a la tubulina, inhibiendo la mitosis. Dentro de las células interactúan de manera específica con la tubulina, mediante la asociación con los dímeros proteicos de los que consta la molécula. En consecuencia la tubulina no se puede polimerizar para formar los microtúbulos que intervienen en varias funciones celulares entre las que destacan la formación del huso mitótico, desplazamiento de transmisores a los axones etc. El principal mecanismo, responsable de la acción antitumoral es la detención de la mitosis en la metafase, con dispersión y desorganización del material cromosómico. El momento de máxima sensibilidad celular a la exposición de los alcaloides de la *vinca* es en fase o tardía de la mitosis. Algunos de los fármacos que forman este grupo se muestran a continuación en la siguiente figura <sup>6,7</sup>.

Figura 4. Estructura química e algunos fármacos derivados de las plantas



a) vinorelbina , b) docetaxel <sup>7</sup>

Figura 4. Estructura química de algunos fármacos derivados de plantas  
(continuación).

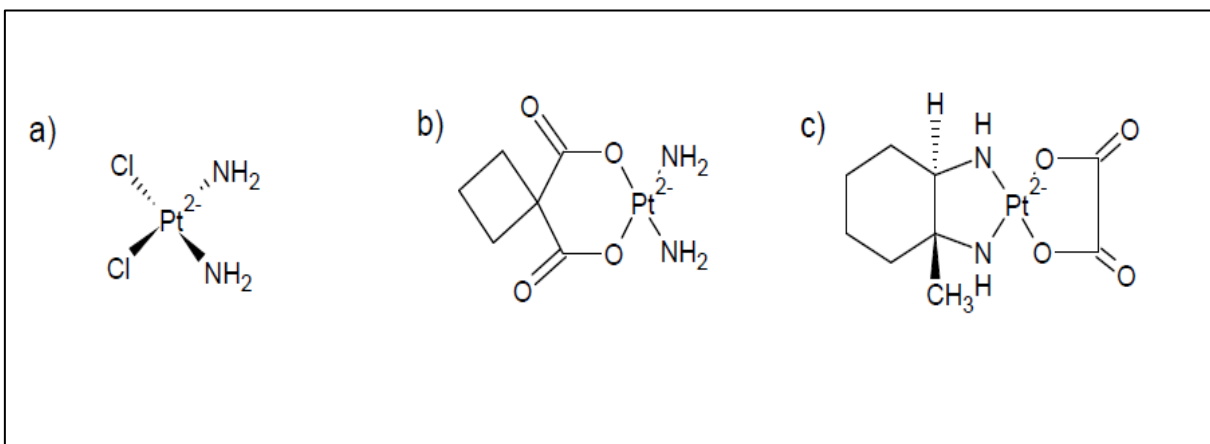


c) vinblastina, d) vincristina, e) paclitaxel, f) etopósido, g) camptotecinas, h) doxorubicina, i) bleomicina <sup>6,7</sup>.

Fármacos derivados del platino:

Este grupo de fármacos actúan preferentemente en la fase de síntesis (S) del ciclo celular. El cisplatino puede sustituir sus dos átomos de  $\text{Cl}^-$  por moléculas de agua formándose un derivado “acu”; el carboplatino y el oxaliplatino son hidrolizados previamente para formar derivados “monoacu”, posteriormente los complejos de platino reaccionan con los ácidos nucleicos especialmente el ADN, y el grupo (tiol) de las proteínas. El platino ataca a la guanina formándose enlaces guanina-guanina en una misma hebra de ADN o de guanina-adenina entre dos hebras distintas; de este modo se inhibe la replicación y transcripción del ADN, produciéndose roturas y errores en la codificación, se forman puentes platino-adenosina-guanina que es la estructura más citotóxica que desencadena los procesos de apoptosis, los fármacos que componen este grupo se pueden observar en la siguiente figura.

Figura 5. Estructura química de fármacos derivados del platino<sup>6</sup>.



a) cisplatino, b) carboplatino, c) oxiliplatino <sup>6</sup> .

Cuadro 2. Fármacos utilizados en el tratamiento contra cáncer y sus efectos adversos<sup>6,7</sup>.

Clasificación de los Antineoplásicos		Efectos adversos
<b>Fármacos alquilantes</b>	<p>Mostazas nitrogenadas: mecloretamina, ciclofosfamida, melfalan y clorambucilo.</p> <p>Nitrosureas: carmustinas, lomustina, semustina y fotemustina.</p> <p>Decarbacina y temozolamida.</p> <p>Otros: bisulfano y hidroxiurea.</p>	<p>Este grupo de fármacos comparte características comunes como toxicidad aguda sobre la médula ósea, mielosupresión e inmunosupresión. Son carcinógenos a mediano y largo plazo, dependiendo de la dosis total acumulada, siendo más común la aparición de leucemias agudas. Los alquilantes teratógenos y producen azoospermia en el varón y amenorrea en la mujer.</p>
<b>Antibióticos antitumorales</b>	<p>Antraciclinas: daunorubicina, epirubicina, iradubicina, mitomicina c y bleomicina.</p>	<p>Anorexia, náusea, vómito, diarrea, úlceras de la mucosa de la boca, alopecia, descamación, eritema, depresión de médula ósea, toxicidad cardíaca, hipotensión, derrame pancreatitis y trombosis venosa</p>
<b>Fármacos antimetabolitos</b>	<p>Antifolatos: metotrexato, trimetrexato y pemetrexed,</p> <p>Análogos de las purinas: azatioprina, mercaptopurina, tioguanina y alopurinol</p> <p>Análogos de las pirimidinas: arabinosido de citosina gemcitabina, 5-fluorouracilo, raltitrexed y tegafur.</p> <p>Análogos de la adenosina: fludarabina y pentostatina.</p>	<p>La toxicidad dependerá de la concentración extracelular que se alcance, tiempo, Principales efectos mielosupresión, mucositis gastrointestinal, hepatitis, cirrosis osteoporosis alopecia e inmunodepresión, alteraciones renales, vómitos y dermatitis descamativas</p>
<b>Fármacos derivados de plantas</b>	<p>Alcaloides de la vinca: vincristina, vindesina, vinblastina, vinorelbina y paclitaxel</p> <p>Alcaloides de tejo: docetaxel,</p> <p>Camptotecinas: (topoisomerasa I),</p> <p>Epipodofilotoxinas: (topoisomerasa II)</p>	<p>Manifestaciones neurológicas leves, náuseas, vómito, diarrea, anorexia, secreción inapropiada de la hormona antidiurética, alopecia temporal, dermatitis, neuropatía sensorial y neutropenia.</p>
<b>Derivados del platino</b>	<p>Cisplatino, carboplatino y oxaliplatino</p>	<p>Ototoxicidad, neuropatía periférica, depresión de médula ósea y hemólisis.</p>

#### 2.1.1.1. Cáncer cervicouterino

El cáncer cervicouterino es un carcinoma de origen epitelial derivado de las células del cuello uterino. Es un cáncer muy frecuente en mujeres y se ha asociado con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), principalmente con los serotipos oncogénicos 16 y 18, a mayor distancia con los serotipos 31, 33, 52 y 58. El cáncer cervicouterino, es una de las principales causas de muerte por cáncer en mujeres en países en desarrollo. En el mundo en 2008 se registraron 500, 000 casos nuevos de cáncer cervicouterino de los cuales el 90% ocurren en países en desarrollo y alrededor del 50%, unas 275,000 mujeres, fallecieron por la enfermedad. En México el cáncer cervicouterino se ha convertido en un problema de salud pública, siendo el tumor maligno que causa el mayor número de muertes entre mujeres jóvenes; según los datos más recientes reportados por el INEGI la mayoría de éstas mujeres son de edades de entre 40, 50 y hasta 65 años. Sin embargo, es cada vez más común que mujeres jóvenes infectadas con el VPH a edades desde los 20 a 30 años sean diagnosticadas con cáncer cervicouterino a edades más tempranas. Se estima que para el año 2020 habrá un incremento de un 41% de casos en Latinoamérica<sup>8,9,10</sup>.

Experimentos de hibridación demostraron que las verrugas genitales y los tejidos de cáncer de cérvix, contienen genomas del virus del papiloma humano, lo cual relaciona a este virus con el desarrollo de cáncer cervicouterino en mujeres contagiadas. Estudios epidemiológicos actuales indican que la infección genital causada por VPH es la infección de transmisión sexual más común y que el

incremento en la prevalencia de esta infección se debe en gran parte a la conducta sexual, a la falta de diagnóstico oportuno y tratamiento específico.<sup>11, 12 y 13</sup>

#### 2.1.1.2 Características del virus del papiloma humano.

EL VPH (Figura 6) pertenece a la familia Papoviridae del género Papilomavirus, tiene un diámetro de 50 a 55 nm y su estructura es icosaédrica; existen más de 80 tipos aunque solo 2 de ellos se consideran como los más oncogénicos éstos son el 16 y 18, su potencial de malignidad ha sido atribuido a los genes E6 y E7 que son segmentos de ADN que codifican para oncoproteínas críticas para la replicación viral.<sup>48</sup> Es resistente a congelación y desecación, se transmite por contacto sexual y directo con lesiones, se puede inactivar a temperaturas de 55 °C, o con formalina y detergente<sup>11</sup>.

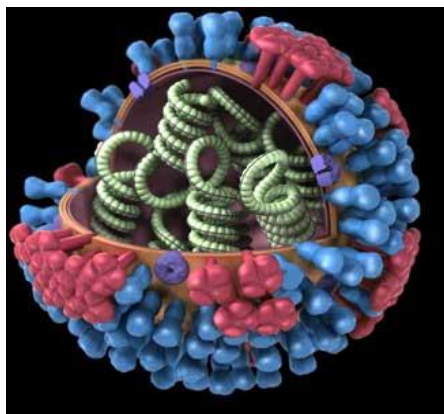


Figura 6. Estructura molecular del virus del papiloma<sup>14</sup>.

### 2.1.1.3. Proteínas oncogénicas del virus del papiloma humano.

#### Oncoproteínas

La proteína E6 tiene un potencial oncogénico débil en algunas líneas celulares y coopera con la proteína E7 para la plena capacidad transformante e inmortalizante de la célula.

En el desarrollo del cáncer, la integración del DNA viral del genoma de la célula huésped es de particular importancia, produciéndose una interrupción en la región de lectura abierta E1-E2, lo que impide un adecuado efecto inhibitor de E2 vecina al promotor P97, produciéndose la unión de factores de transcripción, activándose la expresión de proteínas E6 y E7. La proteína E6 se une a p53, formando un complejo con proteínas celulares (proteína ligante de E6, proteína cinasa y proteína ligante de calcio), sobre el cual actúa un complejo enzimático (ubiquitina) degradando a p53. El efecto final es un aumento en la transcripción del DNA dañado por inhibición de p21 activando la fase G1 del ciclo celular y bloqueando la apoptosis de las células mutadas. La proteína E7 se une a la proteína del retinoblastoma (pRB), liberando el factor de transcripción E2F, éste se encuentra unido en fase G1 del ciclo celular, activándose genes de proliferación<sup>15,16</sup>



La transformación celular o carcinogénesis asociada a los VPH oncogénicos, principalmente el 16, se realiza por dos vías diferentes y tiene efectos sobre el ciclo celular de las siguientes maneras<sup>9</sup>.

- Formando el complejo E7-Rb el cual activa el tránsito a la fase de síntesis del ciclo celular<sup>9</sup>.
- Formando el complejo E6-p53 el cual evita que el ciclo se detenga en la fase G1-S para la reparación del DNA dañado<sup>9</sup>.

#### 2.1.1.4. Terapia antineoplásica.

El objetivo de la terapia antineoplásica es la eliminación completa de toda célula cancerosa, mediante métodos quirúrgicos como la conización o la histerectomía, métodos farmacológicos como la quimioterapia y métodos como la radioterapia. El tipo de tratamiento se define con base en las etapas en el cual se encuentre la enfermedad como se describe en el cuadro 3.

### Estadíos del cáncer cervicouterino

<b>0</b>	Carcinoma " <i>in situ</i> ", se encuentran células anormales en el revestimiento más interno del cuello uterino. Estas células anormales se pueden volver cancerosas y diseminarse hasta el tejido cercano normal.
<b>I</b>	Carcinoma confinado solamente al cuello uterino,
<b>II</b>	Invasivo pero sin extensión a pared pélvica, esta diseminado más allá del cuello uterino pero sin llegar a la pared pélvica
<b>III</b>	Con extensión a la pared pélvica, aunque puede ya causar problemas a nivel de riñones
<b>IV</b>	Con extensión a la pared mucosa vesical o rectal o extensión fuera de la pelvis verdadera involucrando otros órganos y hueso.

Cuadro 1. El cáncer cervicouterino atraviesa por diferentes etapas afectando diferentes órganos y tejidos, el grado de afectación de éstos permite determinar el estadio en el cual se encuentra la enfermedad <sup>17</sup>.

#### 2.1.1.5 Terapias utilizadas para el tratamiento el cáncer cervicouterino

Conización: Se trata de la extirpación de un segmento cónico o cilíndrico del cuello uterino con bisturí, rayo láser o diadema de diaterma que contiene la zona de transición, se realiza en lesiones precancerosas durante la fase 0 y I <sup>1</sup>.

Histerectomía: Extirpación parcial o completa del útero incluido el cuello uterino, fase II y III <sup>1</sup>.

Quimioterapia: La quimioterapia es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas, el objetivo principal de la quimioterapia es eliminar las células cancerosas y evitar su recurrencia. <sup>18</sup>

Radioterapia: Es el uso de partículas u ondas de alta energía, tales como los rayos X, los rayos gamma, los rayos de electrones y de protones, para dañar las células cancerosas. <sup>19</sup>

Los fármacos antineoplásicos más utilizados para el tratamiento de cáncer cervicouterino son los siguientes: cisplatino, fluorouracilo, gencitabina, paclitaxel, docetaxel, topotecán y bleomicina. <sup>20, 21</sup>

El tratamiento del cáncer suele ser largo, costoso y de accesibilidad limitada además de los efectos adversos que provoca en los pacientes. Es por ello que en la búsqueda de tratamientos que sean de fácil acceso para la población se ha enfocado en la investigación de la medicina tradicional mexicana.

### 3. MEDICINA TRADICIONAL MEXICANA

La medicina tradicional mexicana es una importante manifestación cultural característica de la vida del país. Es reconocida como un recurso fundamental para la salud de millones de seres humanos y un componente esencial del patrimonio tangible e intangible de las culturas del mundo, acervo de información, recursos y prácticas para el desarrollo y el bienestar, es un factor de identidad de numerosos pueblos del planeta, está asociada fuertemente a las plantas medicinales, su recurso más grande accesible y conocido, la medicina tradicional es mucho más que botánica medicinal, la medicina tradicional es todo, un conjunto de conocimientos, usados para el desarrollo y mantenimiento de la salud, así como para la prevención, el diagnóstico, la mejoría y el tratamiento de enfermedades físicas y mentales. México ocupa el segundo lugar a nivel mundial en el número de plantas medicinales registradas.<sup>22-25</sup>

En la actualidad existen diferentes plantas a las que se les atribuyen propiedades antitumorales algunas de estas plantas son: *Cucúrbita máxima*, *Annona glabra*, *Bidens pilosa*, *Argemone mexicana*, *Juniperus deppeana*, *Solanum rostratum*, *Aloe vera*, *Annona cherimola*, *Schinus molle* e *Ibervillea sonora*, entre otras.<sup>26, 27, 28</sup>.

3.1. Plantas de la herbolaria mexicana utilizadas en el tratamiento contra el cáncer

***Aloe vera*** (L) Burm. (Sinonimia: *Aloe barbadensis* P. Mil). “sábila”.

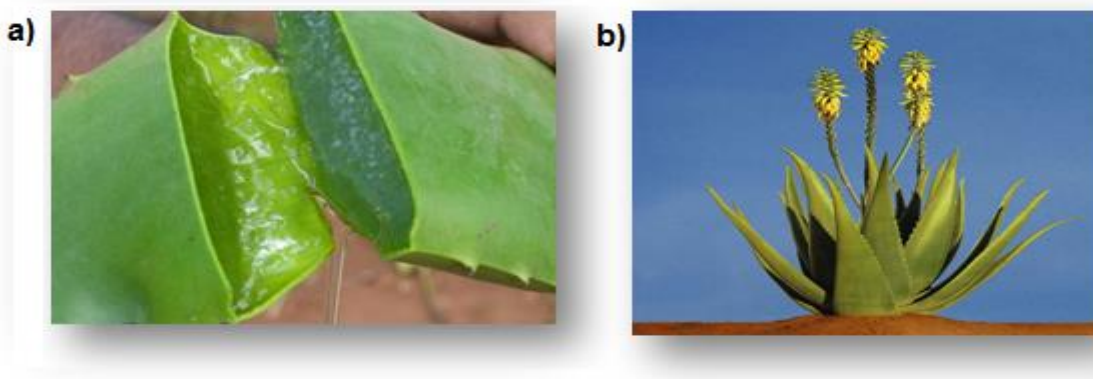


Figura 7. a). Penca de *Aloe vera* <sup>29</sup>

b). Planta y flor de *Aloe vera* <sup>30</sup>

La sábila es una planta procedente de Arabia y el noreste de África que se ha vuelto muy común en los huertos familiares de México, se podría pensar que es una planta nativa, pero fue traída por los españoles después de la conquista por su utilidad medicinal. Se adapta y forma poblaciones grandes en regiones áridas <sup>31,32</sup>.

Se le conoce con los siguientes nombres posacmetl (náhuatl), maguey morado". aloe, sábila y zabila. En otros lugares de México se le conoce como “huaja” (otomí); Oaxaca: “zats”; Quintana Roo: “hunpets'k'inki y petk'inki” (maya); Puebla: “kachrojnani” (popoloca) <sup>31</sup>

Distribución

La distribución de esta planta es amplia se puede encontrar en los países de Estados Unidos, México, Bolivia, Ecuador, Perú, Jamaica y Puerto Rico. Se cultiva prácticamente en todo el mundo en huertos familiares, por sus propiedades medicinales y también como planta ornamental <sup>31</sup>.

En el caso particular de México crece en los estados de México, Guerrero, Hidalgo, Oaxaca, Puebla, Querétaro, San Luis Potosí, Sonora y Yucatán <sup>31</sup>.

### Características

Planta herbácea perenne, a menudo formando colonias grandes de hasta 1.5 m de alto, su tallo es acaule o caulescente, las hojas son suculentas dispuestas en rosetas basales linear-lanceoladas deltoides hasta de cerca de 50 cm. de longitud, ascendentes o extendidas, ápice largamente atenuado, carnosas de color verde claro, por lo general glaucas, con la cara superior casi plana o convexa la inferior, márgenes con dientes deltoides de 2 a 3 mm de longitud, el fruto es una cápsula coriácea que abre por líneas longitudinales la cavidad de los lóculos, que abre por líneas longitudinales hacia la cavidad de los lóculos; tres semillas anguladas es decir con corte triangular de color negro <sup>31</sup>.

### Uso tradicional:

Los usos que la población da a esta planta son para curar quemaduras, heridas de la piel, ronchas y moretones, para quitar manchas en la piel. Generalmente se aplica la savia gelatinosa ya que esta planta promueve la adecuada circulación de la sangre y con esto una buena cicatrización, es usada como laxante, como tratamiento para la

diabetes, para combatir dolor abdominal postparto, enfermedades respiratorias, así como procesos inflamatorios. Además de que se incluye en productos de uso cosmético como champúes, cremas, aceites y otros productos para la piel<sup>31,32</sup>.

#### Farmacología

Se han realizado estudios toxicogénicos de un polisacárido del gel de *Aloe vera* que indican que este gel no presenta efecto genotóxico en sistemas ensayados de *Salmonella typhimurium* lo cual es coincidente con reportes de otros autores y sugiere la posible actividad antitumoral del producto el cual puede usarse como un agente potencial en la quimioprevención del cáncer<sup>33</sup>.

En estudios recientes se tiene registro del efecto antitumoral contra la línea celular DMBA/K (carcinoma una papilogénesis en piel en ratón albino suizo) observándose que el aceite de extracto de *Aloe vera* redujo significativamente la carga tumoral entre un 50 y 60 % de lo cual se deduce que el *Aloe vera* tuvo una acción protectora contra la línea celular DMBA/K<sup>34</sup>.

#### Fitoquímica

Antraquinonas: aloína, barbaloína, isobarbaloína, antranol, ácido aloético, aloe emodin. Sacáridos: celulosa, manosa, glucosa, L-ramosa. Vitaminas: B1 tiamina, B2 riboflavina, B6 piridoxina, ácido fólico, vit. E, vit. A, vit. C y colina. Aminoácidos esenciales: lisina, treonina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina y metionina histidina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, glicina, alanina. Componentes inorgánicos: calcio, sodio, magnesio, zinc, cromo, cobre y magnesio. Enzimas: cicloxigenasa, oxidasa, amilasa, catalasa, lipasa, fosfatasa alcalina,

carboxipeptidasa, lisina, treonina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina y metionina. Además de colesterol, triglicéridos, esteroides, beta-sitoesterol y ácido úrico <sup>35</sup>.

#### Toxicidad

El *Aloe vera* ha mostrado cierta toxicidad significativa tras su administración oral. Estudios de toxicidad aguda en ratón indicaron que la dosis letal media del extracto etanólico-acuoso de las partes aéreas es de 250 mg/kg por vía intraperitoneal. Cuando se administró el extracto etanólico a ratones, en el agua de beber en dosis diarias de 100 mg/kg durante 3 meses, se observaron síntomas tóxicos que incluyeron alopecia, degeneración y putrefacción de los órganos sexuales, daños al esperma y un decremento de los niveles de glóbulos rojos en la sangre. En algunos estudios en rata se indica la acción teratogénica y embritóxica de un extracto acuoso de las partes aéreas en animales preñados por vía intragástrica a una dosis de 125 mg/kg, aunque no se presentan datos concluyentes. Se ha observado ausencia de actividad genotóxica del extracto acuoso de la planta en un ensayo de inducción de micronúcleos en médula de ratón suizo y del extracto fluido probado en un sistema de detección de inducción mitótica de *Aspergillus nidulans* <sup>33</sup>



***Annona cherimola* Mill. “chirimoyo”**

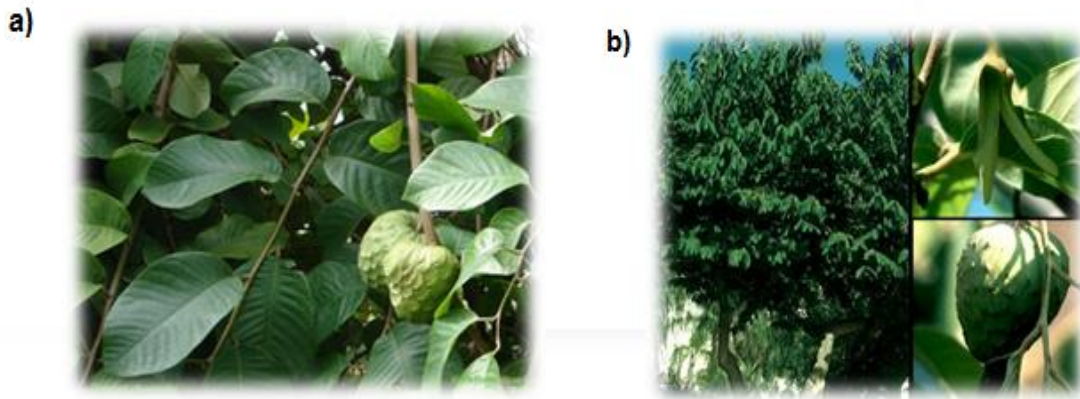


Figura 8. a) Hojas de *Annona cherimola*<sup>36</sup> b) árbol y fruto de *Annona cherimola*.<sup>37</sup>

También llamada: chirimoya, chirimollo, palo de chirimoya, zapote coron; en algunos estados de la república mexicana como Michoacán:” atís, atesh y atish”; Oaxaca: “tson te chkia tzonjndya”; Puebla: “lamatzapotl” (náhuatl), “a'xit kiwi, cuauhzapot y kilpu'jaka”; Veracruz: “y'ati”.<sup>32</sup>

#### Distribución

Este arbusto crece en Perú, Colombia, Islas del Caribe, Ecuador, México. Habita en climas cálidos, semisecos, secos y templados. Está asociada a matorral xerófilo y bosques mesófilo de montaña, de encino y mixto de pino-encino. En México la podemos encontrar principalmente en los estados de Michoacán, Veracruz y Puebla<sup>32</sup>.

## Características

La chirimoya es un arbusto o árbol de 5 a 9 m de altura. Las hojas comúnmente angostas en los extremos, tienen el anverso de la hoja lisa y en el reverso aterciopelado. Las flores son verdosas y están solitarias o en pares, los frutos son globosos, con pequeñas ondulaciones, la pulpa es blanca y las semillas son negras<sup>32</sup>.

## Uso tradicional.

Dentro de la medicina tradicional Mexicana esta especie se usa popularmente para tratar la diarrea, y otros padecimientos gastrointestinales como infecciones gastrointestinales, disentería, vómito, flatulencias, úlceras, es usado también como purgante, para combatir enfermedades del sistema respiratorio como tos y resfríos, para infección en los bronquios y pulmonía, las hojas son la parte de la planta que más se emplea<sup>32</sup>

## Farmacología

Se han realizado estudios acerca del efecto citotóxico de las semillas de *Annona cherimola* en cultivos de cáncer de mama, cérvix y leucemia mieloide correspondientes a las líneas celulares MCF-7, ME-180 y 3T3, obteniendo resultados alentadores por la alta citotoxicidad observada para células tumorales, y su baja toxicidad para las células normales superando en cuanto a índice de selectividad a los fármacos conocidos para el tratamiento. Así como evaluaciones citotóxicas *in*

*in vitro* de acetogeninas aisladas de las semillas de *Annona cherimola* y probadas en líneas celulares CaLo derivadas de células tumorales de carcinoma cervicouterino obteniéndose un efecto citotóxico selectivo sobre la línea celular CaLo desde la concentración más baja utilizada que fue de 6 µg/mL y alcanzando el mayor efecto a los 100 µg/mL<sup>38-39</sup>.

#### Fitoquímica.

A partir de *Annona cherimola* se han caracterizado alcaloides de isoquinolina, los cuales se han detectado en sus hojas, semillas y corteza del tallo en las que coinciden la anonaína y la liridenina. Además, de la corteza del tallo se han aislado la anolobina, asimilobina, el n-metil-derivado, coridina, coripalmina, discretamina, glaziovina, laniginosina, lisicamina, nuciferina, tetrahidro-palmitina, nor-ushinsunina, xilopina, iso-boldina, reticulina y estefilidina, estos tres últimos también están presentes en la hoja. En las hojas se han identificado alcaloides como corituberina y nor-nanteína; y los flavonoides quercetina, iso-quercitrosido y rutina. Y en la semilla se han detectado otros alcaloides no-isoquinolínicos, cafeína y celeistopholina, y el esteroide daucosterol<sup>39</sup>.

#### Toxicidad

>3g/kg a las 4 y 72 horas lo cual la clasifica como no tóxica<sup>40</sup>.

***Schinus molle*** L. “pirú”

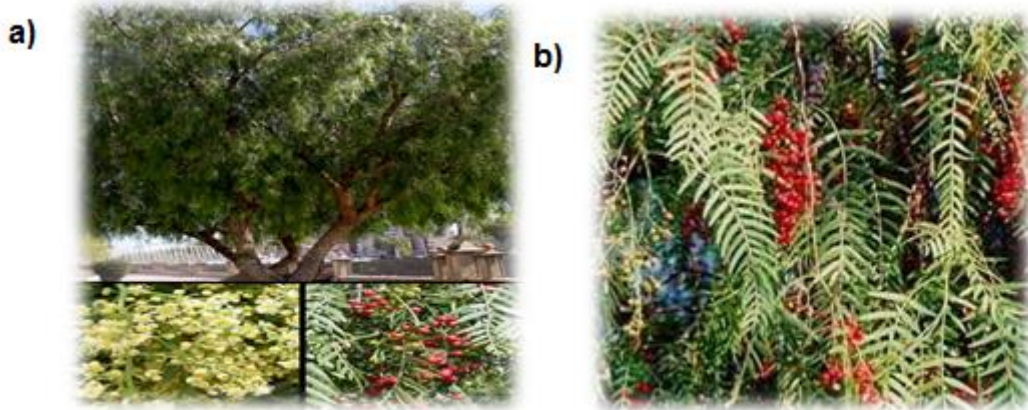


Figura 9. a) Árbol de *Schinus molle*, flores y fruto <sup>41</sup>; b) Hojas y fruto de *Schinus molle* <sup>42</sup>

También llamado: Árbol de Perú, bolilla, Perú, pirú. En algunos estados de la república mexicana se le conoce con los siguientes nombres en Guerrero: “preconcuahuitl”; Morelos: “copalquahuitl; Oaxaca: “yag lachi” (zapoteco); Puebla: “ntaka” (popoloca), en otomí como “xasa o xaza”, también como “tsactumi tzactumi” <sup>31,32</sup>.

**Distribución**

En México crece en Aguascalientes, Chiapas, Coahuila, Distrito Federal, Durango, Guanajuato, Guerrero, Hidalgo, Estado de México, San Luis Potosí, Jalisco,

Michoacán, Morelos, Nuevo León, Oaxaca, Querétaro, Sinaloa Tlaxcala, Veracruz y Zacatecas <sup>31</sup>.

### Características

Árbol, a veces arbusto, frondoso, siempre verde de hasta 15 m de alto, el tronco es generalmente robusto y muy ramificado, las ramas y ramillas son colgantes, con escasos y pequeños pelos que se pierden con la edad, las hojas son alternas regularmente imparipinnadas (es decir hojas compuestas por numerosos folíolos a ambos lados del raquis y éste rematado por un folíolo) de 10 a 30 cm de largo además poseen abundante resina aromática <sup>31,32</sup>.

Flores: pequeñas, con asimetría radial, de color amarillo-verdoso a blanquecinas, unisexuales <sup>31</sup>.

Frutos y semillas: fruto en forma de drupa pequeño, carnoso durante su desarrollo seco en la madurez, globoso, color rojo brillante de alrededor de 5 mm de diámetro, con una sola semilla de sabor picante <sup>31</sup>.

### Farmacología

El aceite esencial ha mostrado tener propiedades antibióticas sobre varias especies bacterianas patógenas del hombre presenta actividad antibacteriana frente a las bacterias *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* <sup>32</sup>.

Se conoce poco acerca de los posibles efectos antitumorales de *Schinus molle* pero se tiene referencia de estudios del extracto de esta planta sobre algunas líneas celulares tumorales un ejemplo de ello es el estudio realizado *in vitro* acerca de los efectos citotóxicos de plantas medicinales Argentinas sobre la línea celular de hepatocarcinoma Hep-G2 obteniéndose buena respuesta citotóxica con el extracto metanólico de *Schinus molle* después de 48 h a una concentración de 5µg/mL<sup>43</sup>. Un reciente trabajo evaluó la actividad antitumoral y toxicológica de los productos obtenidos del extracto de *Schinus molle* L. en un modelo murino el cual mostro actividad antitumoral ganglionar en los ratones tratados con los productos del extracto<sup>44</sup>.

Uso tradicional.

Dentro de la medicina tradicional mexicana se usa como, antirreumático, para combatir el dolor estomacal, cólicos, estreñimiento, dolor de muelas o dientes y para endurecer las encías, es utilizado también como cicatrizante así como para combatir enfermedades respiratorias, se aplica la savia o látex, para tratar enfermedades venéreas como blenorragia y gonorrea así como para aliviar la irritación en los ojos, conjuntivitis, enfermedades genitourinarias, fiebre y tejidos desplazados<sup>32</sup>.

Fitoquímica

Las hojas y frutos de *Schinus molle* contienen un aceite esencial rico en mono y sesquiterpenos. En el aceite obtenido del fruto se han identificado los monoterpenos: alfa-cadineno, canfeno, carvacrol, p-gimeno, butirato de geraniol, limoneno, mirceno,

hexanoato de nerol, alfa y beta-felandreno, alfa y beta-pineno, sabineno, alfa y gamma-terpineno, alfa terpineol ; el éster del ácido fórmico y terpinoleno; los sesquiterpenos trans-ene-alfa-bergamonteno, bouboneno, alfa, beta, y T-cadinol, alfa y gamma-calacoreno, beta-cariofileno, alfa-copaeno, alfa-cubeneno, beta/gama-endesmol, germacreno D, beta-guaieno, alfa-gurjuneno, alfa, gama-mouroleno. También se han identificado en el fruto el ácido 3-epi-somasticadienóico y el alcaloide piperina <sup>32</sup>.

En el aceite esencial de la hoja se han identificado monoterpenos, carvacrol y alfa-fenandreno. Otros componentes de este órgano son el sesquiterpeno isoprecalamenediol; los flavonoides, quercetina y rutina y el esteroles, beta-sitosterol. En la semilla se encuentran triterpenos, ácido 3-epi-masticadienóico y los ácidos beta-elemónico <sup>32</sup>.

En este grupo el compuesto alfa-amirina se ha detectado en toda la planta, así como el esteroles beta-sitosterol <sup>32</sup>.

### Toxicidad

Estudios toxicológicos realizados, con el aceite esencial de esta planta fueron la actividad irritante, evaluada en varias especies animales (ratón, puerco y conejo) y en humanos adultos; la actividad de fototoxicidad, evaluada en ratones y puercos y finalmente una prueba de sensibilización de la piel realizada en humanos <sup>32</sup>.

Con frecuencia se indican casos de envenenamiento por comer los frutos produciendo náusea, diarrea, gastroenteritis y dolor de cabeza <sup>32</sup>.

***Ibervillea sonorae* (S.Watson) Greene “guereque”**



Figura 10. Bulbo de *Ibervillea sonorae* <sup>45</sup>

También conocida como *Ibervillea sonorae* Greene (Sinonimia: *Maximowiczia sonorae* S. Wats).

Distribución

La familia de las cucurbitáceas es endémico de la parte centro y norte de América (sur de Texas y México). En México se puede encontrar en las zonas semiáridas de Sonora, Sinaloa y Baja California <sup>46</sup>.

Características

Es una planta dioica perene, se conoce popularmente como “wareque o guereque”<sup>46</sup>.

Raíz grande en forma de jícama la cual desarrolla una enredadera que trepa a los árboles, la flor es pequeña y amarilla, el fruto es una bola verde rayada cuando es



tierno y roja con rayas claras cuando está madura, florece en el mes de mayo y es común encontrarla en los cerros, lomas y en los valles; es muy amarga <sup>32</sup>.

Uso tradicional.

Dentro de la medicina tradicional se usa como cicatrizante de úlceras difíciles de sanar. Algunos grupos étnicos usan la raíz con múltiples propósitos, como antirreumático, antiinflamatorio, contra la obesidad, como analgésico y como antidiabético. Recientemente es una de las plantas más utilizadas para el control de la diabetes mellitus ya que se ha demostrado su acción hipoglucemiante <sup>46</sup>.

A esta planta se le atribuyen propiedades antitumorales y se tiene información de ensayos realizados de la actividad citotóxica de esta planta en dos líneas celulares T47D proveniente de cáncer de mama y la HeLa (cáncer de cérvix humano) <sup>47</sup>.

Fitoquímica

Los compuestos encontrados en *Ibervillea sonorae* son: carbohidratos, proteínas, esteroides, saponinas, alcaloides, fenoles, grasas y terpenoides. De estos últimos tenemos dos de curcubitacinas: (22S)-16 $\alpha$ , 20, 22, 25-tetrahidroxi-3 $\alpha$ -(2-O- $\alpha$ -L-ramnopiranosil- $\beta$ -D-glucopiranosilo)-(10 $\alpha$ )-curcubita-5,23t-dien-11-ona, 16  $\alpha$ , 20, 25-tetrahidroxi-3  $\alpha$ -(2-O- $\alpha$ -L-ramnopiranosil- $\beta$ -D-glucopiranosilo)-(10 $\alpha$ )-curcubita-5-eno-11,22-diona y 23-dien-11-ona, (22S)-3 $\alpha$ , 16 $\alpha$ , 20, 22, 25-pentahidroxi-(10 $\alpha$ )-curcubita-5,23t-dien-11-ona, (3 $\alpha$ , 16 $\alpha$ , 20, 25-tetrahidroxi-(10 $\alpha$ )-curcubita-5-eno-11,22-diona) en menores proporciones, las koininas fueron obtenidas por ruptura enzimática. Monoglicéridos: 1-monopalmitina, 1-monomargarato de glicérido, 1-

monoesterarina, 1-monononadecilato de glicérido, 1-monoaraquinodato de glicerilo. Acilglicéridos, 1-monobehenato de glicerilo, 1-monotetracosanoato de glicerilo, 1-monotetracosanoato de glicerilo, 1-monooctacosanoato de glicerilo. Ácidos grasos: ácido láurico, ácido mirístico, ácido pentadecanoico, ácido palmítico y ácido esteárico. Compuestos fenólicos: cinetina en combinación con ácido 2,4-diclorofenoxiacético <sup>48</sup>.

### Toxicidad

De acuerdo a pruebas realizadas en ratones evaluando diferentes dosis por vía intragástrica (ig) e intraperitoneal (ip), se determinó que el valor de la DL<sub>50</sub> en ratones fue de 2158 mg/kg de peso, lo cual coloca a esta especie vegetal dentro del grupo 4 de productos ligeramente tóxicos. En estudios histológicos a dosis de 282 mg/kg de peso se observó ligera hepatotoxicidad. <sup>45, 49</sup>

#### 4. JUSTIFICACIÓN

En años recientes se ha incrementado el número de mujeres contagiadas por Vph lo cual incrementa la posibilidad de desarrollar cáncer cervicouterino, éste se ha convertido en un problema de salud pública y una de las principales causas de muerte en mujeres de México y el mundo. En busca de alternativas que puedan ser útiles en el tratamiento de esta enfermedad y sobre todo con menos efectos adversos para los pacientes recientemente se han desarrollado estudios utilizando productos naturales que en un futuro pudieran un tratamiento alternativo efectivo. El presente trabajo tiene como objetivo el estudio de cuatro plantas de la herbolaria mexicana (*Aloe vera*, *Annona cherimola*, *Schinus molle* e *Ibervillea sonora*) las cuales tienen efecto antitumoral de acuerdo a la medicina tradicional mexicana. Se han realizado estudios con otras líneas celulares utilizando estas plantas, *Aloe vera* se ha probado contra la línea celular DMBA/K de carcinoma de piel, *Annona cherimola* contra las líneas celulares MCF-7,ME-180,3T3,de cáncer de mama ,cervix y leucemia mieloide, *Schinus molle* contra Hep-G2 de hepatocarcinoma e *Ibervillea sonora* contra las líneas celulares T47D y HeLa de cáncer de mama y cervix humano obteniéndose resultados positivos, el objetivo del presente trabajo es aportar evidencia científica que justifique el uso de estas plantas, demostrando que tienen una actividad antitumoral sobre tumores inducidos por la línea celular TC-1 en un modelo murino. Estas son células epiteliales de pulmón de ratón las cuales fueron inmortalizadas y transformadas con los genes de las oncoproteínas E6 y E7 del Vph 16 lo que les confiere su oncogenicidad.

## 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer cervicouterino es un problema de salud pública y una de las más importantes causas de muerte de mujeres en México el mundo, por lo que en búsqueda de posibles alternativas en el tratamiento para esta enfermedad, se evaluará el efecto antitumoral de cuatro extractos de plantas de la herbolaria mexicana: *Aloe vera* “Sábila”, *Annona cherimola* “chirimoya”, *Schinus molle* “pirul” e *Ibervillea sonora* “wereque”, que de acuerdo con la medicina tradicional la población utiliza para el tratamiento de cáncer y de esta manera aportar evidencia científica que corrobore el efecto que les atribuye la medicina tradicional para justificar el uso de estas plantas.

## 6. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la actividad antitumoral de extractos cuatro plantas medicinales de la herbolaria mexicana (*Annona cherimola*, *Aloe vera*, *Schinus molle* e *Ibervillea sonora*) en un modelo murino, con tumores inducidos con células TC-1.

## 7. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La información etnomédica acerca de *Annona cherimolla*, *Aloe vera*, *Schinus molle* e *Ibervillea sonora* indica que estas especies vegetales poseen efectos antitumorales, entonces se observará una inhibición en el crecimiento y por tanto disminución del tamaño de los tumores inducidos en los ratones infectados por las células TC-1.

## **8. DISEÑO EXPERIMENTAL**

### **Tipo de estudio**

- Experimental
- Transversal
- Prospectivo
- Comparativo

## **9. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

42 ratones hembra cepa C57BL/6

## **10. CRITERIOS DE INCLUSION**

### **Células**

- viabilidad (proliferación del 90%)

### **Ratones**

- Hembras no preñadas
- Sanas
- De no más 12 semanas de edad

## 11. VARIABLES

Variables Dependientes.

- Peso de tumores

Variables Independientes

- Extractos {
  - Gel Acuoso Liofilizado de *Aloe vera*
  - Extracto Etanólico de *Annona cherimola*
  - Extracto etanolico de *Schinus molle*
  - Extracto acuoso Liofilizado de *Ibervillea sonora*



## 12. MATERIAL Y MÉTODOS

### 12.1. Obtención del material vegetal

El material vegetal fue recolectado o adquirido en diferentes puntos de la Ciudad de México. En el caso de *Aloe vera*, ésta fue recolectada en los jardines del Centro Médico Nacional Siglo XII, *Ibervillea sonora*e fue adquirida en el mercado el “sonora”, las hojas de *Annona cherimolla* fueron recolectadas en la colonia de San José en la Delegación Tláhuac y finalmente las hojas de *Schinus molle* se recolectaron en la Colonia Santa Fe de la Delegación Álvaro Obregón. La identificación se llevó a cabo en el Herbario de Plantas Medicinales del IMSS (Herbario IMSSM) por la M. en C. Abigail Aguilar Contreras; se depositaron los ejemplares de herbario correspondientes con el siguiente número de registro: *Aloe vera* 15,797; *Annona cherimolla* 15,795; *Schinus molle* 15, 670; *Ibervillea sonora*e 14,184.

#### 12.1.1. Preparación de los extractos.

La preparación de los extractos se llevó a cabo según métodos ya descritos.<sup>26,40, 44,</sup>

46

#### Extracto de gel liofilizado de *Aloe Vera* (EGLAv)

El EGLAv se preparó de la siguiente manera, se extrajeron 597g del gel de las pencas de *Aloe vera*, posteriormente se liofilizó para eliminar el agua y se obtuvieron

15.7 g de liofilizado (EGLAv); el extracto fue colocado en viales y guardado en refrigeración a 4°C

Extractos etanólicos de *Annona cherimola* (EEtAch) y *Schinus molle* (EEtSm): Se separaron sólo las hojas de *Annona cherimolla* y se pesaron 2.9 kg de material vegetal y se dejaron secar a temperatura ambiente por 7 días. Posteriormente se pulverizaron con un molino To-Rey; para la extracción el material vegetal pulverizado se colocó en maceración en etanol acuoso (10 L X 2 semanas). El extracto resultante se filtró y se concentró a sequedad con un rotaevaporador a presión reducida obteniéndose 131g de extracto de coloración verde oscuro de consistencia pastosa. En el caso de *Schinus molle* se pesó 1kg de material vegetal (hojas) y se extrajo por maceración con 2.2 L de etanol durante una semana a temperatura ambiente por duplicado. Pasadas dos semanas, el extracto resultante se filtró y se concentró en rotaevaporador a presión reducida, obteniendo 100 g de extracto vegetal de color verde oscuro de consistencia pastosa.

Extracto acuoso liofilizado de *Ibervillea sonora* (EAL/s)

Se utilizó el Bulbo de la planta en trozos, los cuales se dejaron secar a temperatura ambiente por siete días aproximadamente, posteriormente el material seco fue triturado en un molino To-Rey; 100 g de material vegetal se colocaron en 300 mL de agua por 30 min. para su decocción, la eliminación del agua se hizo por liofilización para así obtener el extracto acuoso (EAL/s) obteniéndose 10.69 g de extracto en peso seco.

### 12.1.2. Animales de laboratorio utilizados

Se utilizaron ratones hembra de la cepa C57BL/6 de 8 a 10 semanas de edad, de entre 25 a 30 g de peso, procedentes del Bioterio del Instituto Mexicano del Seguro Social (CMN S XXI) se mantuvieron con libre acceso a agua y alimento; antes y después del experimento. Se les proporcionaron los cuidados y la atención veterinaria especificada en la (NOM-062-ZOO-1999), estos cuidados fueron proporcionados por personal del Bioterio; todos los procedimientos de manejo de animales se realizaron guiados bajo esta norma y de acuerdo a las especificaciones técnicas para la producción, cuidado, manejo y uso de los animales de laboratorio.<sup>50</sup>

El método recomendado de sacrificio o eutanasia que se realizó para los animales fue por el método físico de dislocación cervical. Una vez obtenidas las muestras necesarias para el estudio, los cadáveres fueron desechados en bolsas de color amarillo y se almacenaron en contenedores especiales a -20 °C para su posterior traslado en un servicio especial para el desecho de materiales infectocontagiosos<sup>50</sup>.

### 12.1.3. Material biológico

#### Células TC-1

Células epiteliales provenientes de pulmón de ratón transformadas con las oncoproteínas E6 y E7 del VPH 16 y el oncogen c-Ha-ras. 51-53<sup>51-53</sup>

Las células TC-1 fueron donadas y tipificadas por el Dr. Alberto Monrroy de la Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas del CMN SXXI.

#### 12.1.4. Preparación de los extractos vegetales (EGLAv, EEtAch, EEtSm y EAL/s)

para su administración vía intragástrica en un modelo murino.

Para la administración de muestras los extractos de EGLAv, EEtAch, EEtSm y EAL/s se prepararon a una concentración de 300 mg/ kg de peso, utilizando DMSO al 2% en agua inyectable como vehículo.

#### 12.1.5 Descripción de la prueba

Para la prueba se emplearon siete grupos con una n=6, ratones hembra de la cepa C57BL/6, a los grupos 2, 3, 4, 5, 6 y 7 les fueron administradas 500,000 células TC-1 vía subcutánea en el flanco derecho del dorso de cada animal. Como control negativo al grupo 1 no le fue administrado tratamiento alguno. Al grupo 2, control positivo se le administró DMSO al 2% en agua, el grupo 3 fue tratado con el fármaco control cisplatino; el grupo 4 fue tratado con EGLAv, grupo 5 con EetAch, grupo 6 con EEtSm y grupo 7 con EAL/s los extractos fueron administrados a una dosis de 300 mg/kg de peso por vía intragástrica usando una sonda esofágica durante nueve días posteriores a la administración de las células. Los ratones se mantuvieron en observación 30 días posteriormente los animales fueron sacrificados por dislocación cervical, les fueron extraídos los tumores desarrollados para ser pesados.

### 12.2.6. Diagrama de Flujo



Se prepararon los extractos de las cuatro plantas, *Aloe vera*, *Annona cherimolla*, *Schinus molle* e *Ibervillea sonora*.



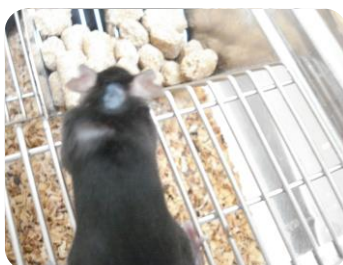
Se formaron 7 grupos de ratones hembra de la cepa C57BL/6 con una n=6



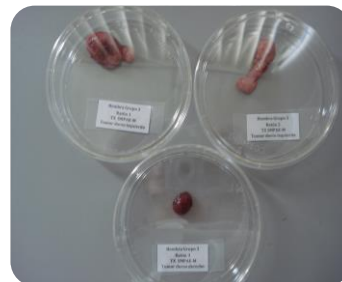
En el día 0 a los ratones de los grupos 2 al 7 se les administran 500,000 células TC-1 vía subcutánea en el flanco derecho del dorso del animal; el grupo uno se tomó como control negativo



Al día 1 comenzó la administración de los tratamientos vía ig. 3 fármaco control Cisplatino, grupos 4, 5, 6, 7 tratados con los extractos de (Av), (Ach), (Sm) e (Is) respectivamente a una dosis de 300 mg/kg



Los ratones se mantuvieron en observación durante 30 días, posteriormente fueron sacrificados por dislocación cervical.



Los tumores fueron extraídos y con base al peso promedio obtenido de los tumores se determinó la actividad antitumoral de los extractos.

### 13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO UTILIZADO

Para el análisis estadístico de los datos biológicos obtenidos de las pruebas se utilizó el programa “Graph Pad Prism” versión 5.3.

Los datos se analizaron mediante una prueba estadística de análisis de varianza (ANOVA) de una vía, posteriormente para la comparación de medias se utilizó una prueba *post hoc* de Tukey y de Dunnett, realizando la comparación de los grupos estudiados con el grupo control. Los grupos con una  $p < 0.5$  se tomaron como estadísticamente significativos.

## 14. RESULTADOS

Se realizó el estudio farmacológico de las hojas de *Annona cherimolla* y *Schinus molle* así como del gel de *Aloe vera* y el bulbo de *Ibervillea sonora*, conocidas en la medicina tradicional como “chirmoya, pirúl, sábila y guereque” obteniéndose los siguientes resultados.

Los grupos de ratones sometidos a los tratamientos, tanto con el fármaco como con los extractos experimentales, después de 30 días fueron sacrificados. Los tumores se extrajeron y se pesaron observándose lo siguiente: el peso promedio de la masa tumoral de los ratones tratados con el fármaco cisplatino así como el grupo tratado con EGLAv fue similar al grupo control de crecimiento tumoral. Figura. 11 En el caso del grupo tratado con el EEtSm, se observa un incremento en el crecimiento de la masa tumoral en comparación con los tumores extraídos del grupo control de crecimiento tumoral, lo cual sugiere que éste estimuló el crecimiento tumoral. Por el contrario los grupos de ratones que fueron tratados con los extractos de EEtAch y EAL/s presentaron una disminución en la masa tumoral lo que sugiere que estos extractos tienen actividad antitumoral significativa.

En el cuadro 4 se muestran los porcentajes de inhibición observados en los grupos de ratones tratados con los diferentes extractos.

Cuadro 4. Porcentajes de inhibición del crecimiento tumoral.

<b>Grupo</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>% de inhibición del crecimiento tumoral</b>
<b>2</b>	Grupo control de crecimiento tumoral CCT	0%
<b>3</b>	Fármaco "cisplatino"	14.78%
<b>4</b>	(GLAv)	10.11%
<b>5</b>	(EEtAch)	*40.00%
<b>6</b>	(EEtSm)	-54.00%
<b>7</b>	(EAL/s)	**54.47%

Se muestran los porcentajes de inhibición tumoral de los tumores extraídos a los ratones hembra tratados tanto con el fármaco cisplatino como con los extractos experimentales podemos observar que el EEtAch y EAL/s muestran una actividad antitumoral estadísticamente significativa, a una dosis de 300 mg/kg el EAL/s muestra la mayor actividad antitumoral con respecto al control positivo, n=6 \*p<0.05, \*\*p<0.01



Figura 11. Promedio de masa tumoral de los tumores extraídos a los ratones tratados con los diferentes extractos.

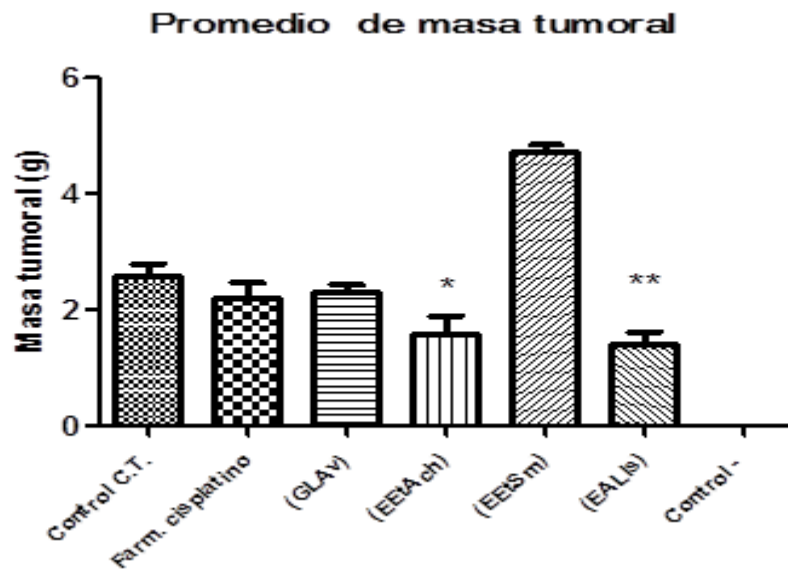
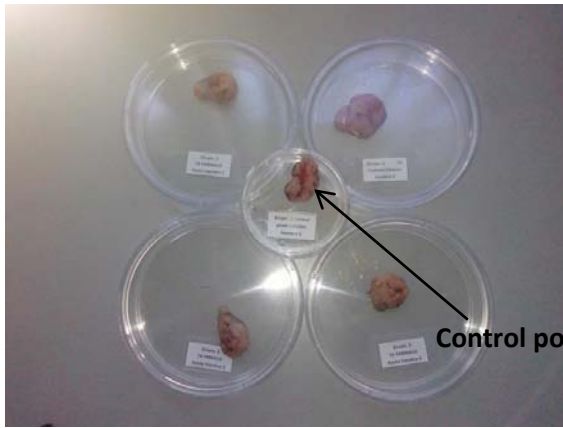
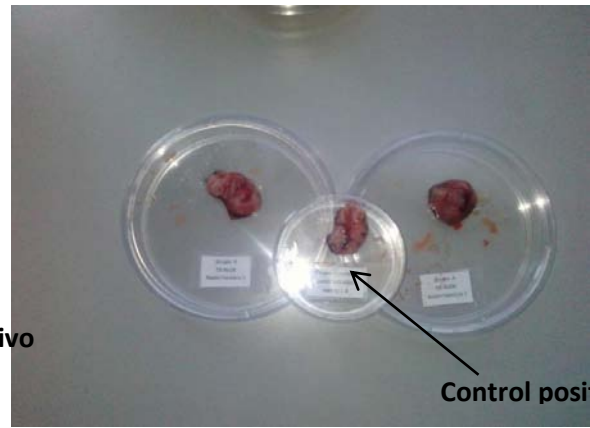


Figura 11. Se muestra la media de la masa tumoral en gramos de los grupos de ratones tratados con el fármaco de uso común y los grupos tratados con los diferentes extractos, se observa que el mayor efecto antitumoral lo muestran los EEA.ch y el EAL/s a una dosis de 300 mg/kg con respecto al grupo control de crecimiento tumoral, n=6 \*p<0.05, \*\*p<0.01

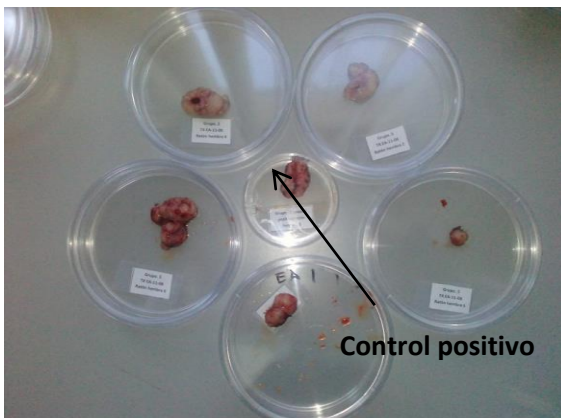
Figura. 12 tumores extraídos a los 6 grupos de ratones tratados con los extractos y fármaco .



Grupo tratado Cisplatino



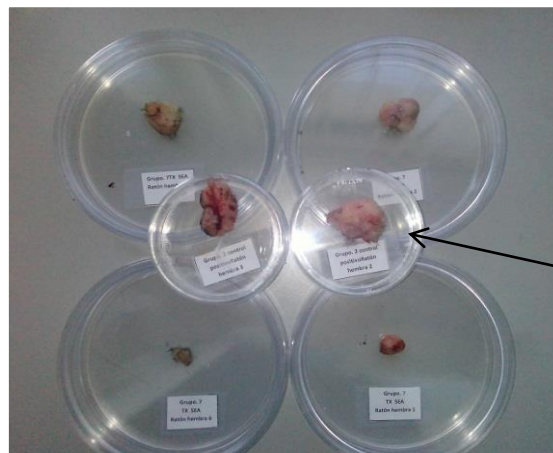
Grupo tratado con EGLAv



Grupo tratado con EEtAch



Grupo tratado con EEtSm



Grupo tratado con EAL/s

Figura 18. Porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral observado en los tumores extraídos a los grupos de ratones tratados con los diferentes extractos.

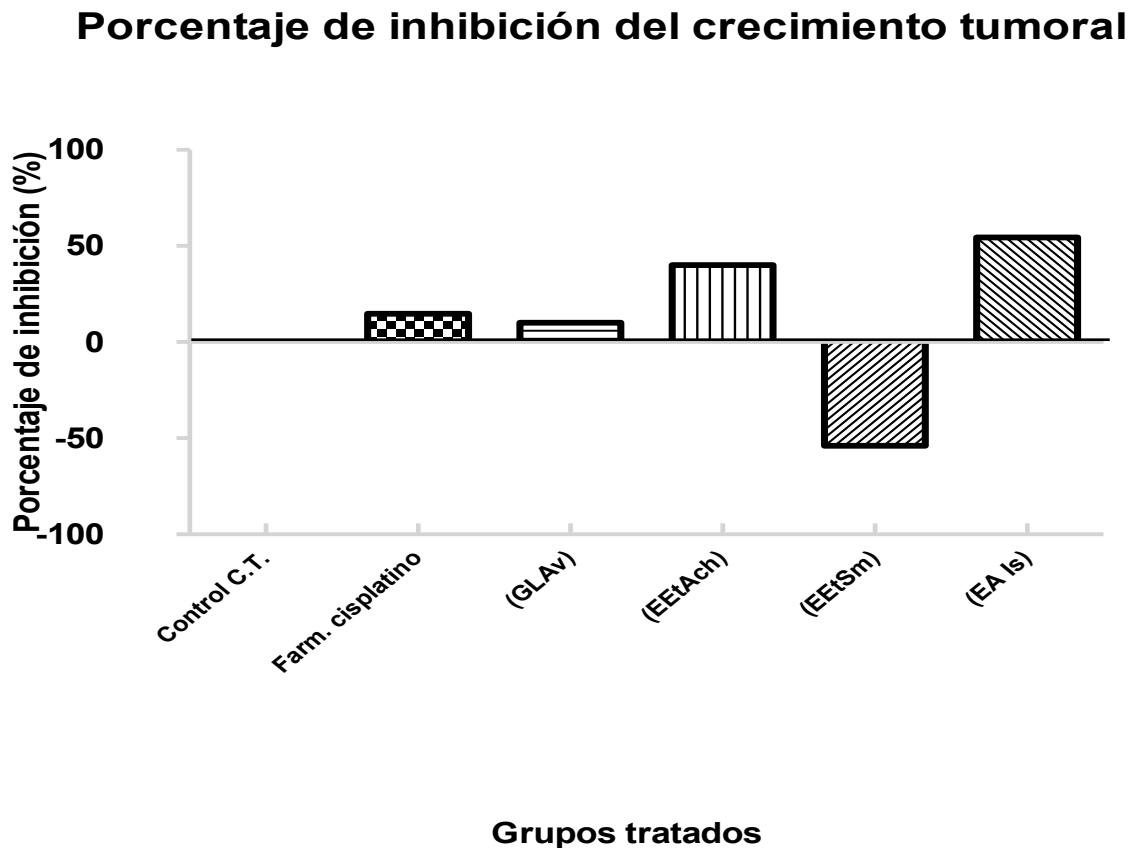


Figura 18. Se muestra el porcentaje de inhibición de crecimiento tumoral. La evaluación de la actividad antitumoral se realizó comparando la media peso promedio de la masa tumoral del grupo control de crecimiento tumoral con respecto a la media de peso de cada uno de los grupos tratados con los diferentes extractos y fármaco de uso común cisplatino.

## 15. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar la actividad antitumoral de los extractos de cuatro plantas de la herbolaria mexicana sobre un modelo murino ratones hembra de la cepa C57-BL6 con cáncer inducido por células TC-1 provenientes de pulmón de ratón y transformadas con las oncoproteínas E6 y E7 de Vph 16 lo que les confiere su oncogenicidad, para ello se utilizaron los extractos de cuatro plantas diferentes. En este estudio *in vivo* se evaluó la actividad antitumoral de los extractos GALAv, EEtAch, EEtSm y EALIs, así como de un fármaco de uso común (cisplatino) utilizado para el tratamiento del cáncer cervicouterino, cáncer de vejiga, cáncer testicular, cáncer de pulmón<sup>54</sup>. Después del tratamiento con los extractos y posterior a 30 días se observó un efecto antitumoral en los grupos de ratones tratados los extractos EALIs y EEtAch con una inhibición de crecimiento tumoral de un 54.47% y 40%, ambos resultados son estadísticamente significativos con respecto al control positivo. La actividad observada en estos extractos fue significativa y mayor a la mostrada por el fármaco cisplatino, ya que el grupo tratado con éste presentó una inhibición del crecimiento tumoral de un 14.78% con respecto al grupo control de crecimiento tumoral.

Ya en trabajos anteriores se ha descrito la actividad citotóxica que tiene el extracto etanólico de las semillas de *Annona cherimola* sobre las líneas celulares MCF-7 (adenocarcinoma de mama humano), ME-180 (carcinoma epidermoide de cérvix) y K-562 (leucemia mieloide crónica), superando el efecto de cisplatino y 5-fluorouracilo los fármacos utilizados más frecuentemente en el tratamiento estos tipos de cáncer.

Además, el extracto utilizado este caso mostró alta selectividad por las células tumorales y baja toxicidad frente a las células normales <sup>41</sup>. Estudios realizados sobre tallos y semillas de *Annona cherimola* mostraron que estos contienen compuestos naturales de interés biológico tales como las acetogeninas, cis-annonacina y (2,4)-cis y trans- isoannonacina, las cuales han mostrado citotoxicidad frente a diversas líneas tumorales como la A-549 ( carcinoma de pulmón), MCF-7 (carcinoma de mama), HT-29 (adenocarcinoma de colon), PC-3 (adenocarcinoma de próstata), con una notable selectividad y una potencia 1000 veces mayor a la adriamicina, fármaco utilizado muy comúnmente para tratar este tipo de cáncer. Posteriormente se aislaron las acetogeninas D y C, las cuales mostraron una potencia 10000 veces mayor que la adriamicina sobre la línea celular PC-3, también se demostró la actividad antiviral del extracto etanólico de *Annona muricata* sobre las lesiones producidas por el virus-1 del herpes simple. Los resultados obtenidos al evaluar el efecto antitumoral del EEtAch en este caso mostraron resultados consistentes con los ya observados en trabajos experimentales anteriores demostrando actividad antitumoral frente a la línea celular tumoral TC-1, lo anterior nos permite dar sustento científico a el uso de esta planta *Annona cherimola* la cual es usada por la población para curar el cáncer, se podría especular que los compuestos responsables de esta actividad son las acetogeninas, metabolitos secundarios que se pueden encontrar tanto en tallos, semillas y hojas de esta planta y que pueden ser las responsables de la actividad antitumoral sobre la línea celular TC-1<sup>38,55</sup>.

En los últimos años se han realizado algunos trabajos referentes a la actividad citotóxica de *Ibervillea sonora* sobre algunas líneas celulares como la T47D (proveniente de cáncer de mama) y HeLa (células de cáncer de cérvix humano) utilizando el extracto acuoso liofilizado de *Ibervillea sonora*, mostrando actividad citotóxica a una  $DE_{50} = 4.25 \mu\text{g/mL}$ , sobre la línea T47D de cáncer de mama.<sup>36,44</sup> Además un estudio *in vivo* en un modelo murino retado con la línea celular humana U-937 de linfoma histiocítico difuso (LNH), en el cual se utilizaron tres extractos uno metanólico un acetónico y extracto de diclorometano observándose una reducción de la masa ganglionar en los ratones tratados con extracto acetónico de *Ibervillea sonora* a una dosis de 150 mg/kg de peso con un 90.54% de inhibición de la masa ganglionar en ratones hembra y 73.58% de inhibición en ratones macho. Posteriormente, del extracto acetónico fueron aislados 5 compuestos puros de naturaleza triterpénica, siendo una cucurbitacina diglicosilada la que presentó mejor actividad biológica, en ratones machos y hembras, cuyo nombre es (22S)-16 $\alpha$ ,20,22,25-tetrahidroxi-3 $\alpha$ -(2-O- $\alpha$ -L-ramnosil- $\beta$ -D-glucopiranosiloxi-(10 $\alpha$ )-cucurbita-5-23t-dien-11-ona<sup>56</sup>. Esto nos permite explicar en parte el uso de la *Ibervillea sonora* como antitumoral, teniendo en cuenta que se han aislado compuestos de origen triterpénico de *Ibervillea sonora*, específicamente tratándose de cucurbitacinas, lo que permite explicar la actividad antitumoral mostrada por el extracto de *Ibervillea sonora* frente a la línea celular TC-1, ya que estudios realizados previamente demuestran que las cucurbitacinas son compuestos triterpénicos con alta actividad anti-cáncer<sup>56</sup>.

## 16. CONCLUSIONES

1. El extracto etanólico de *Schinus molle* “pirú” estimuló el crecimiento tumoral a una dosis 300mg/kg de peso.
2. En cuanto al EEtAch “chirimolla” y al EAL/s “guereque”, éstos mostraron tener una actividad antitumoral estadísticamente significativa sobre la línea celular TC-1 a una dosis de 300 mg/kg de peso.
3. Los resultados obtenidos en este trabajo podrían explicar el uso de la *Annona cherimola* e *Ibervillea sonora* en la medicina tradicional mexicana con fines antitumorales.

## 17. PERSPECTIVAS

- Realizar el fraccionamiento y purificación de los EEt *Ach* y *EALs* evaluados en este trabajo
- Identificar cuál de estas fracciones presentan actividad antitumoral mediante pruebas biodirigidas.
- Realizar la purificación de las fracciones que presentaron efecto antitumoral
- Probar la actividad antitumoral de los compuestos puros.
- Realizar las correspondientes pruebas toxicológicas a los compuestos puros. con actividad antitumoral.
- Identificar su estructura y profundizar en su mecanismo de acción.



## REFERENCIAS

1. Miranda M A, Oliveira V D, Bermúdez A. La investigación etnobotánica sobre plantas medicinales: una revisión de sus objetivos y enfoques actuales. *Interciencia: Revista de ciencia y tecnología de América*, 2005, vol. 30, no 8, p. 453-459 <http://www.redalyc.org/pdf/339/33910703.pdf>
2. Diccionario de Términos Médicos. España: Real Academia Nacional de Medicina; 2012. Conizacion, diaterma, histerectomía; p. 259-260
3. Jiménez S. Oria M, cabrales J C, Acosta A M. La promoción de salud: su concreción a la atención del cáncer cervicouterino en mujeres universitarias. 2016, vol. 3, no 2: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/es/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/es/)
4. Vega A.E, Espejo S A, Alarcón A F, Velazco LR. Cytotoxic activity of four Mexican medicinal Plants. *Proc. West. Pharmacol.* 2009; (52):78-82
5. Rubín P. *Oncología Médica: Enfoque multidisciplinario para médicos y estudiantes*.ed. Elsevier ed. España; 2003.
6. American Cancer Society. [citado; 20 Mayo 2015]. Disponible en: [www.cancer.org/espanol/servicios/tratamientosyefectossecundarios/radioterapia-una-guia-para-los-pacientes-y-sus-familias-what-is-radiation-teraphy](http://www.cancer.org/espanol/servicios/tratamientosyefectossecundarios/radioterapia-una-guia-para-los-pacientes-y-sus-familias-what-is-radiation-teraphy)
7. Flores J, Armijo J A, Mediavillo A. *Farmacología Humana*. Elsevier Masson. España, 2008. p 1129-1148.
8. Secretaria de Salud. [actualizado 13 Feb 2013; citado Feb; 8 Mar 2015]. Disponible: [\[www.spps.gob.mx/noticias/145-5-tipos-cancer-mas-afectan-mexicanoshtml\]](http://www.spps.gob.mx/noticias/145-5-tipos-cancer-mas-afectan-mexicanoshtml)

9. Cáncer on line. [actualizado 16 Feb 2015; citado 19 Abril 2015]. Disponible en:  
[www.canceronline.cl/index.php?option=com\\_content&view=article&id=46&\[itemid\]=53](http://www.canceronline.cl/index.php?option=com_content&view=article&id=46&[itemid]=53)
10. American Cancer Society. [citado; 11 Mayo 2015]. Disponible en:  
[www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002288-pdf.pdf](http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002288-pdf.pdf)
11. Alvaro E, Conzuelo Q. Nuevas alternativas en el tratamiento del papiloma virus. Prado. México; 2002: p.16-37
12. Gaceta Mexicana de Oncología. Primer consenso nacional de prevención diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino. 2014 [citado 12 Mayo 2015]. Disponible: [www.smeo.org.mx/gaceta/2014/GAMOSuplemento4\\_2014](http://www.smeo.org.mx/gaceta/2014/GAMOSuplemento4_2014).
13. Lizano SM, Carrillo GA, Contreras PA. Infección por virus del papiloma humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. 2009 Ins. Nal. Cancerología; 4 p.205-216
14. Tomada de:  
[www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/imgsvirus\\_estructura\\_estructura.jpg](http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/imgsvirus_estructura_estructura.jpg)
15. Hausen Z H. Papillomavirus infections- a major cause of human cancers. Elsevier. 1996; 1288 (29): p. 55-78

16. Arredondo G L. Evaluación Biológica de Formulaciones sólidas y líquidas wereke (*Ibervillea sonorae*) de tres sitios del sur de sonora [tesis]. Ciudad Obregón Sonora: Instituto Tecnológico de Sonora. 2005
17. Cáncer on-Line. [citado 20 Abril 2015]. Disponible en: [www.canceronlinecl/index.php?option=com\\_content&view=article&id=46&Itemid=53](http://www.canceronlinecl/index.php?option=com_content&view=article&id=46&Itemid=53)
18. López S A, Soberón L. Cáncer cervico uterino y el virus del papiloma humano la historia que no termina. INCan. 2006. UNAM. México: p. 31-35
19. Cancer.Net [citado; 10 Mayo 2015]. Disponible en : [www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cancer/como-se-trata-el-cancer-que-es-la-quimioterapia](http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cancer/como-se-trata-el-cancer-que-es-la-quimioterapia)
20. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. Cancer incidence and mortality international .Agency for Research on cancer; Cientific publications; 1997; VII (143).
21. Velázquez BP, Moreno AL. Farmacología Básica y Clínica; 18<sup>a</sup>. ed Médica Panamericana. España: p.975
22. Aguilar CA, Camacho ChS, Jáquez P, López ME. Herbario Medicinal Del Instituto Mexicano del Seguro Social. IMSS. México; 1994:1-2
23. Muñeton P. Plantas Medicinales un complemento vital para la salud de los mexicanos. Revista Digital Universitaria [actualizado 2009; citado 3 Marzo 2015] 10(9). Disponible en: [www.revista.unam.mx/vol.10/num9/art58/int58.htm](http://www.revista.unam.mx/vol.10/num9/art58/int58.htm)
24. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de Salud. México; 2001:15

25. Berdonses JL. Diccionario de plantas Medicinales descripción y aplicaciones. Barcelona Esp, 2009
26. Calvo JM. Evaluación antitumoral y toxicológica de los productos obtenidos del extracto etanolico de Schinus molle L. en un modelo murino. [tesis]. México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, México, D.F. 2013
27. Díaz GA, Rodríguez SH, Scull LR. Citotoxicidad de plantas medicinales sobre la línea celular de carcinoma de pulmón humano. 2011; Revista cubana de farmacia, 45(1) p.101-108.
28. Pérez GRM, Ávila CAD, Edgil LR, Colón LY, Quezada CW, Bello GJL, Panfel C. Actividad Antitumoral de una mezcla de polisacáridos obtenida de la especie de Argemone mexicana L. 2005, Rev Cubana Plant Med; 10(3-4) disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?scrip=sci\\_arttex=S1028-4796200500030007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?scrip=sci_arttex=S1028-4796200500030007)
29. Tomada de <http://saludisima.com/img/up/1260996926jpg>
30. Tomada de <http://carmy58.com.up-content/uploads/2015/10aloeveragel-propiedades1.jpg>
31. CONABIO 2015 ¿Qué es un país megadiverso? [citado 20 Mayo 2015]. Disponible en: <http://www.biodiversidad.gob.mx//paismegadiverso?html>
32. Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana; 2015 [citado; 03 Junio 2015]. Disponible en: [www.medicinatradicionalmexicana.unam.com.mx](http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.com.mx)
33. Garcia LA, Vizoso PA, Ramos RA, Piloto FJ, Pavon GV, Rodríguez LEA. Estudio toxicogénico de un polisacárido del gel de *Aloe vera*. Rev cubana de

- plant. med. 2001. [citado 7 Julio 2015]; 201(2): Disponible en: [s.cielo.sld.cu/scielo.php?-arttext&pid=s1028-496201000200004](http://s.cielo.sld.cu/scielo.php?-arttext&pid=s1028-496201000200004)
34. Saini M, Goya PK, Chaudhary G. Antitumor Activity of *Aloe vera* against DMBA/croton oil-induced skin papilogenesis in Swiss albino mice. J. Environ Pathol Toxicol Oncol. 2010 (29):129-135.
35. Dominguez FRN, Arzate VI, Chanona PJJ, Welti CS, Alvarado GSJ, Calderón DG, Garibay FB, Gutiérrez LGF, El gel de *Aloe vera*: Estructura composición química , procesamiento actividad biológica e importancia en la industria farmacéutica y alimentaria. 2012; Rev. mex. ing. quim. 4(1)
36. Tomada de: [http://www.plantas\\_mallorca.com/207-904-large/annonacherimolachirimoyajpg](http://www.plantas_mallorca.com/207-904-large/annonacherimolachirimoyajpg).
37. Tomada de: <http://www.arbolesornamentales.es/annonacheri.jpg>
38. Quiaspe MA, Callacondo RD, Zavala CD, Rojas CJ, Vaisberg WAJ. Efecto citotóxico de las semillas de *Annona cherimola* en cultivos de cáncer de cérvix, mama y leucemia mieloide . Acta Medica Peruana. 2015; [citado 9 julio 2015]; 26(3) disponible en : [www.scielo.org.pe/scielo.php?scrip=sciarttex&pid=s1728-00900300003](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?scrip=sciarttex&pid=s1728-00900300003)
39. García AKK. Aislamiento y caracterización estructural de acetogeninas obtenidas de *Annona cherimola* y *Annona muricata* evaluación genotóxica y potencial quimioterapéutico [tesis doctoral]. Instituto Politécnico Nacional, México Distrito Federal. 2009
40. Mora HOA. Determinación del efecto sobre la obesidad y toxicidad aguda de tres extractos de plantas de la familia annonacea en roedores [tesis]. Escuela

- de Medicina Tominaga Nakamoto, Naucalpan de Juárez, Estado de México  
2015
41. Tomada de: [http://www.muricia.es/medioambiente/parquesy jardines/img/schinus\\_molle.jpg](http://www.muricia.es/medioambiente/parquesy jardines/img/schinus_molle.jpg)
42. Tomada de: <http://www.luminescents.co.uk/catalog/images/pink/20pepper.jpg>
43. Ruffa MJ, Ferraro G, Wagner ML, Calagano ML, Campos RH, Cavallaro L. Cytotoxic Effects of Argentine medicine plants extracts on human hepatocellular carcinoma cell line. *Journal of Ethnopharmacology*. 2002 ;79(3):p 335-339
44. Calvo JM. Evaluación antitumoral y toxicológica de los productos obtenidos del extracto etanólico de *Schinus molle* en un modelo murino. [Tesis] Facultad de estudios superiores Zaragoza, México Distrito Federal. 2013
45. Tomada de: <http://i.b.p.blogspot.com/-oqxpqj8ASHK/U3DWLooqz91/AAAAAAAAA/18AG-U9MURK/s1600/1.jpg>
46. Hernández GE. Actividad Hipoglucemiante de la raíz de *Ibervillea sonora* [tesis doctoral]. Universidad Autónoma Metropolitana. México Distrito Federal. 2007
47. Vega AE, Espejo SA, Alarcón AF, Velázquez LR, Cytotoxic activity of four mexican medicinal plants .*Proc.west. pharmacol*, 2009 52(78-82)
48. Achenbach H, Hom K, Dominguez X A, Rombold C, Gómez LE. Cucurbitanes and cucurbitane-type glycosides from *Ibervillea sonora*. *Elsevier*. 1993;33(2) p 437-445

49. Arredondo GLZ. Evaluación biológica de formulaciones sólidas y líquidas de *Ibervillea sonorae* de tres sitios del sur de Sonora. [Tesis] Instituto Tecnológico de Sonora. Ciudad Obregón Sonora 2005
50. Norma Oficial Mexicana. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. NOM-062-ZOO-1999.
51. Barrios K, Celis E. TriVax-HPV: an improved peptide-based therapeutic vaccination strategy against human papillomavirus-induced cancers. *Cancer Immunol Immunother.* 29 Marzo 2012.
52. Soto DA, Vázquez MJ, Romero DVJ, Santoyo PME, Sepúlveda SJ. Las células tc-1 implantadas invaden las fibras musculares esqueléticas adyacentes en un modelo murino de cáncer. *Int. J. Morphol.* 31(2) P. 520. 2013
53. Lizano SM, Carrillo GA, Contreras PA. Infección por virus del papiloma humano, epidemiología, historia natural y carcinogénesis. 2009 *Ins. Nal. Cancerología*: 4 p.205-216
54. Vademecum.es <http://www.vademecum.es/principios-activos-cisplatino-101xa01>
55. Raybaudi MR, Suárez AI, Arvelo F, Sojo F, Mosqueda J, Zambrano A, Calderón MI. An Analysis *In-vitro* of the Cytotoxic, Antioxidant and Antimicrobial Activity of Aqueous and Alcoholic Extracts of *Annona muricata* L. Seed and Pulp. *British Journal of Applied Science & Technology* 5(4): 333-341, 2015

56. Valdés HMA .Estudio Fitoquímico biodirigido del efecto antitumoral del extracto acetónico de *Maximowiczia sonora* S. Wats. [Tesis de Maestría]. IPN, Escuela Superior de Medicina, México Distrito Federal. 2015