



Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas

ISSN: 1870-0195

rmcf@afmac.org.mx

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

México

Loraine, Schlaepfer; Mendoza-Espinoza, José Alberto
Las plantas medicinales en la lucha contra el cáncer, relevancia para México
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 41, núm. 4, octubre-diciembre, 2010, pp. 18-27
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57916060003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Revisión Bibliográfica

Las plantas medicinales en la lucha contra el cáncer, relevancia para México

Medicinal plants as potential agents against cancer, relevance for Mexico

Schlaepfer Loraine, Mendoza-Espinoza José Alberto

Academia de Biología Humana, Colegio de Ciencia y Tecnología,
Universidad Autónoma de la Ciudad de México

Resumen

El cáncer constituye la primera causa de mortalidad a nivel mundial. Es por ello que existe un gran número de trabajos relacionados con la búsqueda de compuestos que tengan la capacidad de combatir esta enfermedad. En esta búsqueda los productos naturales han jugado un papel importante, como es el caso del paclitaxel y los alcaloides de la vinca. Por otro lado, en México, se han registrado más de 4,000 especies vegetales con atributos medicinales de los cuales sólo se ha estudiado y caracterizado el principio activo de un 5%. De la revisión bibliográfica llevada a cabo sobre este tema, se deriva la necesidad de implementar un programa nacional de apoyo a los estudios encaminados al desarrollo de nuevos fármacos contra el cáncer, a partir de productos naturales.

Abstract

Cancer is the leading cause of death worldwide. This explains the great amount of research being conducted in the quest for pharmacological compounds with the capacity of fighting the disease. In this pursuit, natural products have played a major role, as is the case of paclitaxel and the vinca alkaloids. In Mexico, on the other hand, over 4,000 vegetable species with medicinal attributes have been registered, only 5% of which have been studied and an active principle isolated from them. The conclusions of our bibliographical review on this topic indicate the need for putting into effect a national program to support studies directed to the development of new anticancer drugs from natural products.

Palabras clave: antineoplásicos, estudios etnobotánicos, plantas medicinales, productos naturales.

Keywords: antineoplastics, ethnobotanic studies, medicinal plant, natural products.

Correspondencia

José Alberto Mendoza E.
Academia de Biología Humana,
Colegio de Ciencia y Tecnología
Universidad Autónoma de la Ciudad de México
Calz. Ermita Iztapalapa 4163, Col. Lomas de Zaragoza
Delegación Iztapalapa, México D.F., C.P. 09620
Tel. 5858-0538. Ext. 12207
e-mail: amendozaespinoza@gmail.com
josealberto.mendoza@uacm.edu.mx

Fecha de recepción: 7 de junio de 2010
Fecha de recepción de modificación: 27 de agosto de 2010
Fecha de aceptación: 4 de noviembre de 2010

Introducción

Cáncer. El término «cáncer» se aplica genéricamente a más de un centenar de enfermedades diferentes entre las que figuran tumores malignos en distintas localizaciones como la leucemia, el sarcoma óseo, la enfermedad de Hodgkin y los linfomas no hodgkinianos.¹ Un rasgo común a todas las formas de cáncer es la inoperancia de los mecanismos que regulan normalmente el crecimiento, la proliferación y la muerte celular. Douglas y Robert, en 2000, en su revisión bibliográfica titulada “*The hallmarks of cancer*”, proponen seis alteraciones de las células que marcan su potencial canceroso, que son: 1) señales de crecimiento muy activas; 2) evaden la apoptosis; 3) pérdida de la capacidad de respuesta a las señales de anticrecimiento; 4) liberan sustancias al medio para la vascularización de tejidos; 5) invasión de tejidos y órganos; y 6) crecimiento replicativo ilimitado². Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es la primera causa de mortalidad a nivel mundial; se le atribuyen 7,4 millones de las defunciones ocurridas en 2004 (13% del total). Setenta y dos por ciento de las defunciones por cáncer ocurridas en 2007 se registraron en países de ingresos bajos y medianos. Se prevé que el número de defunciones anuales mundiales por cáncer seguirá aumentando y llegará a unos 12 millones en el 2030¹. En México, en el 2001 se registraron 102,657 casos con tumores malignos que corresponden a 101.6 casos por 100,000 habitantes¹.

El desarrollo de tratamientos para el cáncer ha sido espectacular. Se han desarrollado muchos fármacos con potencial para combatir la proliferación de células cancerosas. Sin embargo, muchos de los medicamentos nuevos obtenidos por síntesis química y/o derivados de plantas no tienen el efecto esperado en la clínica³, esto debido a la complejidad de la enfermedad. Los tratamientos actuales para el cáncer se basan principalmente, en la cirugía, la radiación y la quimioterapia. La selección de uno de ellos o su combinación depende de la etapa en que se encuentre el tumor (Tabla 1)⁴. En el caso de la quimioterapia, ésta es empleada como tratamiento principal cuando el tumor se encuentra en las etapas II, III y/o IV⁴. Esta estrategia consiste en administrar un fármaco que tenga la capacidad de inhibir el crecimiento tumoral y/o provocar la muerte celular. Actualmente, el principio de acción de la mayoría de estos compuestos se basa en el mayor potencial replicativo de la célula cancerosa en comparación con el de la células sanas, por lo que estos compuestos también ocasionan la muerte de las células no cancerosas que crecen y se dividen rápidamente como lo son las de la sangre. Los principales blancos terapéuticos descritos en la literatura son; 1) interacción con el dímero de tubulina, 2) inhibidores de la topoisomerasa, 3) inhibidores de histonas, 4) inhibidores de proteínas cinasas, 5) inhibidores de chalconas; 6) interacción con el DNA, 7) activación de caspasas, etc. El daño a las células sanas causa efectos secundarios que pueden ser muy graves, incluso algunas veces más severos que la misma enfermedad⁵. Una parte de la investigación en el desarrollo

de estos fármacos, en época reciente, se enfoca a encontrar medicamentos que sean específicos para las células tumorales, con lo cual se espera incrementar la eficacia del tratamiento y reducir los efectos secundarios⁶. En este contexto algunos blancos terapéuticos propuestos actualmente son: los inhibidores de la angiogénesis y de la metástasis.

Tabla 1. Elección del tratamiento en base al estado patológico del tumor^a

Grado Clínico Patológico	Tratamiento principal
(I) Tumor localizado	Cirugía, Radioterapia
(II) El tumor se extiende en los tejidos vecinos	Cirugía, Radioterapia y Quimioterapia
(III) Tumor regional con compromiso extenso de los tejidos vecinos e invasión de los ganglios regionales	Quimioterapia
(IV) Tumor con metástasis y leucemias	Quimioterapia

^a Esta tabla es general y no sustituye la experiencia del médico tratante

Por otro lado las plantas han sido y seguirán siendo una posible alternativa para la búsqueda de nuevas estructuras químicas que sirvan de base en el desarrollo de nuevos fármacos, y México una fuente de recursos interesantes, razón por la cual se llevó a cabo la siguiente revisión bibliográfica, donde se examinan algunos estudios sobre compuestos químicos extraídos de las plantas que fueron llevados a la clínica para el tratamiento del cáncer, y se discuten algunas de las razones por las cuales México puede jugar un papel en esta búsqueda⁷.

Plantas medicinales, algunos aspectos generales de su aplicación y uso. La OMS define a las plantas medicinales como cualquier especie vegetal que contiene sustancias que pueden ser empleadas para propósitos terapéuticos o cuyos principios activos pueden servir de precursores para la síntesis de nuevos fármacos. Estima que el 80% de las personas en regiones menos desarrolladas emplean la medicina tradicional con plantas para el cuidado de la salud⁸. Este conocimiento popular está basado en la eficacia, es decir, se acepta y adopta lo que se ve que sirve, lo demás cae en desuso; sin embargo, un problema de la fitoterapia popular es la dificultad de llevar un control sobre la dosis y la calidad del producto, lo cual puede propiciar riesgos y daños a la salud. Muchos de los remedios tradicionales son fabricados a partir de poblaciones silvestres cuyo contenido químico puede variar debido a razones genéticas o ambientales. Por otro lado, no existe suficiente información sobre la abundancia y distribución de todas las plantas medicinales, mucho menos sobre el rango de variabilidad de las especies. A pesar de la baja

toxicidad de los principios activos de algunas especies vegetales, éstas pueden dar origen a problemas de salud debido a factores como contaminación microbiológica, presencia de restos de plaguicidas, herbicidas o metales pesados, y por efectos adversos debidos a la interacción con el fármaco de síntesis si el paciente se encuentra en tratamiento. También debe considerarse que la planta utilizada puede no ser la auténtica, ya sea por confusión en la recolección de la especie indicada o con propósitos de adulteración, y hay que asegurarse que sean adecuados la época de recolección y los procesos de secado y conservación, parámetros que inciden directamente en los componentes de la planta y, por ende, la calidad del producto. Todo ello requiere del establecimiento de procesos de estandarización rigurosos con base en un metabolito que permitan a los curanderos herbolarios u otros usuarios de las plantas medicinales recetar o recetarse sobre bases más firmes y seguras⁹.

Las plantas medicinales también tienen importantes aplicaciones en la medicina moderna en tanto que son fuente directa de agentes terapéuticos y/o materia prima para la obtención de medicamentos sintéticos más complejos¹⁰. Con base en estos hechos, durante la conferencia de Alma-Ata, celebrada en 1978, se acordó impulsar la documentación y evaluación científica de las plantas utilizadas en la medicina tradicional, abriendo las puertas al diálogo entre la medicina tradicional y la moderna.

Las plantas medicinales en México: biodiversidad y uso. La biodiversidad se refiere a las variadas formas de vida que se pueden desarrollar en un país, como son las plantas, animales y microorganismos, y el material genético que los forman. México es un país de una gran riqueza biológica, diversidad de ecosistemas y variabilidad genética debido a su topografía y variaciones climáticas¹¹. En particular, posee una gran variedad de plantas útiles para el hombre: plantas que producen medicinas, combustibles, vestimenta, refugio, o satisfacen necesidades culturales. México ocupa el cuarto lugar entre los países considerados con megadiversidad biológica y posee cerca del 10 por ciento del total de las especies conocidas, con un gran número de endemismos. En el ámbito mundial, con respecto al número de especies de plantas, ocupa el quinto lugar, y se estiman en alrededor de 7,000 las especies con algún tipo de uso^{12,13}. Se han identificado y registrado 4,000 especies con atributos medicinales (15% de la flora total mundial); entre 3,500 a 4,000 son empleadas por la población mexicana; 3,600 se recolectan de forma silvestre; 1,500 son utilizadas regularmente sin procesar; 370 se cultivan en el huerto familiar o de manera comercial; y 35 especies se encuentran amenazadas por factores externos. La validación química, farmacológica y biomédica sólo se ha llevado a cabo en un 5% de las especies; esto marca un campo de estudio importante¹¹.

Sin embargo, se está dando una acelerada erosión genética de recursos fitogenéticos en el mundo - especies cultivadas,

sus formas silvestres y las especies silvestres afines - como consecuencia de la sobreexplotación, los desplazamientos de cultivos y variedades tradicionales, la destrucción del hábitat natural y la pérdida del conocimiento asociado a estos recursos, entre otros factores¹⁴. La tasa de extinción de recursos vegetales es de 100 a 1,000 veces más alta que las tasas naturales de desaparición... posiblemente 1,000 especies de plantas medicinales estén amenazadas. La biodiversidad surge de la colaboración e interdependencia entre el medio y las culturas humanas. Sin embargo, las culturas de los pueblos indígenas se han venido perdiendo; con cada lengua que se extingue perdemos conocimiento sobre plantas y usos medicinales que podrían ser la clave de la cura de algunas enfermedades actuales¹⁴. Se estima que en México, en el siglo XVI se hablaban alrededor de 170 lenguas, mientras que a principios del siglo XXI se hablan tan sólo 62¹⁵.

Breve recuento de la investigación farmacológica sobre plantas medicinales, con énfasis en la lucha contra el cáncer.

El potencial de las plantas para curar la enfermedad es conocido desde siempre en todas las sociedades y este conocimiento ha sido aplicado en la medicina tradicional. El desarrollo de la química permitió el aislamiento de algunos de los elementos activos de las plantas y, en la mayoría de los casos, se pudo reproducir la actividad de los extractos crudos con la dosis equivalente del principio activo aislado^{16,17}. Luego, se logró sintetizar estos principios activos o moléculas bioactivas estructuralmente relacionadas a él. De 1950 a 1970, se introdujeron en el mercado farmacéutico de Estados Unidos cerca de 100 nuevos fármacos antineoplásicos derivados de plantas, incluyendo a deserpidina, rescinamina, reserpina, vinblastina y vincristina. De 1971 a 1990, aparecieron en el mercado mundial etopósidos, tenipósido y glicósidos. De 1991 a 1995, se introdujeron paclitaxel, topotecán, irinotecán, (Figura 1) y de 1996 a 2007 aparecieron, entre derivados y nuevos, 50 fármacos antineoplásicos, entre los que se destacan el interferón alfa (Roferon-A), interferón gama (Biogama) interleucina-2 (Proleukin).¹⁸⁻²⁰

El avance en el conocimiento sobre las características de los receptores y de la química combinatoria ha conducido a la síntesis *de novo* de un gran número de fármacos. La biotecnología ha revolucionado el proceso de descubrimiento de nuevas drogas. Con estas tendencias, se fue dejando de lado el estudio de extractos de plantas y olvidando su potencial como fuente de compuestos bioactivos. Sin embargo, en épocas recientes, ha resurgido el interés por la medicina herbolaria y el desarrollo de fármacos a partir de especies vegetales como se observa en los estudios reportados recientemente para *Cleome gynandra*²¹, *Oplopanax horridus*²², *Cydonia oblonga*²³, *Sisymbrium officinale Scop* *Momordica charantia*²⁴, etc. (Tabla 2)²⁵⁻²⁶, donde encontramos que el empleo de extractos vuelve a ser una opción para la búsqueda de fármacos con actividad citotóxica en la inhibición del crecimiento tumoral. Una de las razones para ello es el

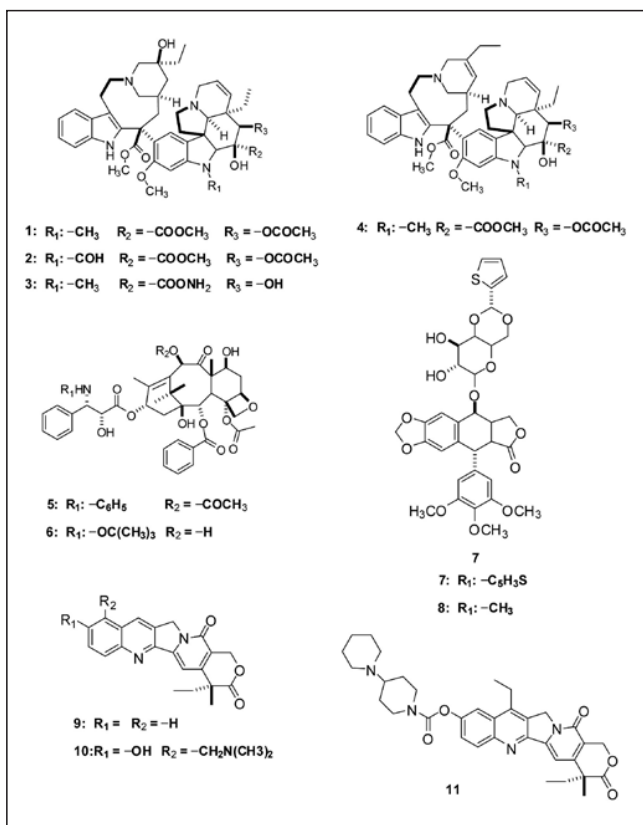


Figura 1. Alcaloides de la Vinca; *Vinblastina* (1), *Vincristine* (2), *Vindesine* (3), *Vinorelbine* (4), *Taxanos*; *paclitaxel* (5), *Docetaxel* (6), *Epipodofilotoxinas*; *tenipósido* (7), *Etopósido* (8), *Camptotecinas*; *camptotecina* (9), *Topotecán* (10), *Irinotecán* (11)

descubrimiento de nuevas drogas desde el enfoque etnobotánico y etnofarmacológico. El estudio científico del uso de las plantas dentro de un contexto cultural determinado ha permitido descubrir importantes nuevos compuestos derivados de las plantas, como prostratina que actúa sobre el virus del sida, y una serie de compuestos con propiedades antiinflamatorias. También se han descubierto compuestos promisorios para el tratamiento del cáncer, como vincristina, paclitaxel y etopósidos. Otra razón importante para el renovado interés por la investigación en plantas medicinales es el incremento exponencial de su consumo debido posiblemente al aumento desmesurado de los precios de los medicamentos de patente, a la desconfianza de sectores de la población por los medicamentos alopáticos, a la multiplicación de los movimientos sociales por el “regreso a la naturaleza” y, especialmente en nuestro país, al deterioro de la calidad de los servicios médicos, al mermado poder adquisitivo y la generalización de la automedicación. Además de que la resistencia generada por células y/o bacterias a los medicamentos de patente hizo que los investigadores volvieran a pensar en las plantas como una alternativa.

Tabla 2. Algunos estudios reportados de enero a marzo de 2010, relacionados con la búsqueda de extractos vegetales con posible aplicación antineoplásica

Autor(s), Revista, Año	Título del Estudio
Bala A, Kar B, Haldar PK, Mazumder UK, Bera S. <i>J Ethnopharmacol.</i> 2010.	Evaluation of anticancer activity of <i>Cleome gynandra</i> on Ehrlich's Ascites Carcinoma treated mice ²¹ .
Li XL, Sun S, Du GJ, Qi LW, Williams S, Wang CZ, Yuan CS. <i>Anticancer Res.</i> 2010.	Effects of <i>Oplomanax horridus</i> on human colorectal cancer cells ²² .
Carvalho M, Silva BM, Silva R, Valentão P, Andrade PB, Bastos ML. <i>J Agric Food Chem.</i> 2010.	First report on <i>Cydonia oblonga</i> Miller anticancer potential: differential antiproliferative effect against human kidney and colon cancer cells ²³ .
Ray RB, Raychoudhuri A, Steele R, Nerurkar P. <i>Cancer Res.</i> 2010.	Bitter melon (<i>Momordica charantia</i>) extract inhibits breast cancer cell proliferation by modulating cell cycle regulatory genes and promotes apoptosis ²⁴ .
Lee SD, Park SK, Lee ES, Kim HM, Lee CW, Lee K, Lee KH, Kang MR, Lee KS, Lee J, Hwang WI, Kim DC. <i>J Med Food.</i> 2010.	A lipid-soluble red ginseng extract inhibits the growth of human lung tumor xenografts in nude mice ²⁵ .
Dos Santos Júnior HM, Oliveira DF, de Carvalho DA, Pinto JM, Campos VA, Mourão AR, Pessoa C, de Moraes MO, Costa-Lotufo LV. <i>J Nat Med.</i> 2010.	Evaluation of native and exotic Brazilian plants for anticancer activity ²⁴ .
Di Sotto A, Vitalone A, Nicoletti M, Piccin A, Mazzanti G. <i>J Ethnopharmacol.</i> 2010.	Pharmacological and phytochemical study on a <i>Sisymbrium officinale</i> Scop. extract ²⁷ .

Hoy en día, se pueden identificar dos enfoques básicos en la investigación biomédica abocada al desarrollo del potencial de las plantas para curar la enfermedad. El primero busca validar a las plantas medicinales tal como son utilizadas en la medicina tradicional. Estos estudios permiten determinar qué plantas son más eficaces, optimizar las dosis y la posología, e identificar los riesgos para la salud como se muestran en los estudios de la Tabla 3.²⁷⁻³⁰ Un estudio interesante es el trabajo descrito por el grupo de Pérez y cols. en 2010²⁸, donde llevaron a cabo estudios escalonados en pacientes con cáncer de seno en fase metastásico, para la dosificación de extractos de *Scutellaria barbata*, siendo un ejemplo claro de la sistematización científica que debe realizarse a los tratamientos de origen herbolario. Otro claro ejemplo del

Tabla 3. Algunos estudios selectos relacionados con la posología de la medicina herbolaria

Autor(s), Revista, Año	Título del Estudio
Perez AT, Arun B, Tripathy D, Tagliaferri MA, Shaw HS, Kimmick GG, Cohen I, Shtivelman E, Caygill KA, Grady D, Schactman M, Shapiro CL. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2010.	A phase 1B dose escalation trial of <i>Scutellaria barbata</i> (BZL101) for patients with metastatic breast cancer ²⁸ .
Lee SH, Choi WC, Yoon SW. <i>Integr Cancer Ther.</i> 2009.	Impact of standardized <i>Rhus verniciflua</i> stokes extract as complementary therapy on metastatic colorectal cancer: a Korean single-center experience ²⁹ .
Qadir SA, Kwon MC, Han JG, Ha JH, Chung HS, Ahn J, Lee HY. <i>J Biosci Bioeng.</i> 2009.	Effect of different extraction protocols on anticancer and antioxidant activities of <i>Berberis koreana</i> bark extracts ³⁰ .
Natesan S, Badami S, Dongre SH, Godavathi A. <i>J Pharmacol Sci.</i> 2007.	Antitumor activity and antioxidant status of the methanol extract of <i>Careya arborea</i> bark against Dalton's lymphoma ascites-induced ascitic and solid tumor in mice ³¹ .

impacto de la herbolaria en la terapéutica es el estudio realizado por el grupo de Lee y cols. en 2009 quienes emplearon el extracto estandarizado de *Rhus verniciflua* como terapia complementaria en el tratamiento del cáncer colorectal metastásico²⁹, y reportan efectos positivos en la supervivencia general de los pacientes tratados, sin mostrar efectos secundarios. El segundo enfoque se basa en bioensayos para identificar principios activos aislados, sus características, y su potencial para la síntesis de fármacos, como se describe en algunos estudios de la Tabla 4³¹⁻³⁸. En este tipo de estudios vale la pena mencionar los llevados a cabo por el grupo del Dr. Rogelio Pereda de la UNAM, que dieron origen al aislamiento y caracterización de la espicigerólida y a las pectinólida A-C, compuestos con actividad citotóxica prometedora.

En los últimos 50 años, muchas técnicas analíticas se han desarrollado que son útiles para la investigación de los constituyentes y la actividad biológica de las plantas medicinales, como son: las cromatográficas (ej. TLC, GLC, HPLC), las espectroscópicas (ej. UV, IR, ¹H-¹³C-NMR, MS); posteriormente, los extractos o constituyentes aislados son evaluados empleando ensayos *in vitro* (ej. inmunoensayos, prueba de inhibición de crecimiento, expresión de proteínas, etc.) y/o *in vivo* (ej. modelos de carcinogénesis en animales de

laboratorio), para finalmente ser evaluados en protocolos clínicos experimentales. A pesar de contar con estas técnicas poderosas, la mayoría de las plantas medicinales no se han investigado con suficiente detalle ni química, ni biológicamente, y aún las plantas más conocidas requieren de estudios clínicos más profundos³⁹.

Al explorar el conocimiento tradicional sobre el uso de las plantas en el tratamiento del cáncer desde el enfoque etnobotánico, hay que ser cuidadoso porque, a diferencia de otras enfermedades bien identificadas, como la malaria y la diabetes, el cáncer no es una entidad clínica bien definida: se habla de abscesos,

Tabla 4. Algunos estudios que buscan en las plantas principios activos con actividad anti-cancerígena

Autor(s), Revista, Año	Título del Estudio
Wright AD, Nielson JL, Tapiolas DM, Motti CA, Ovenden SP, Kearns PS, Liptrot CH. <i>Mar Drugs.</i> 2009.	Detailed NMR, including 1,1-ADEQUATE, and anticancer studies of compounds from the echinoderm <i>Colobometra perspinosa</i> ³² .
Xie JT, Wang CZ, Zhang B, Mehendale SR, Li XL, Sun S, Han AH, Du W, He TC, Yuan CS. <i>Biol Pharm Bull.</i> 2009.	In vitro and in vivo anticancer effects of American ginseng berry: exploring representative compounds ³³ .
Bemis DL, Capodice JL, Desai M, Katz AE, Buttyan R. <i>J Soc Integr Oncol.</i> 2009.	Beta-carboline alkaloid-enriched extract from the Amazonian rain forest tree pao pereira suppresses prostate cancer cells ³⁴ .
Kumari P, Misra K, Sisodia BS, Faridi U, Srivastava S, Luqman S, Darokar MP, Negi AS, Gupta MM, Singh SC, Kumar JK. <i>Planta Med.</i> 2009.	A promising anticancer and antimalarial component from the leaves of <i>Bidens pilosa</i> ³⁵ .
Bhattacharyya SS, Mandal SK, Biswas R, Paul S, Pathak S, Boujedaini N, Belon P, Khuda-Bukhsh AR. <i>Exp Biol Med (Maywood).</i> 2008.	In vitro studies demonstrate anticancer activity of an alkaloid of the plant <i>Gelsemium sempervirens</i> ³⁶ .
Nogueira IA, Leão AB, Vieira Mde S, Benfca PL, da Cunha LC, Valadares MC. <i>J Ethnopharmacol.</i> 2008.	Antitumoral and antiangiogenic activity of <i>Synadenium umbellatum</i> Pax ³⁷ .
Win NN, Awale S, Esumi H, Tezuka Y, Kadota S. <i>Bioorg Med Chem.</i> 2008.	Novel anticancer agents, kayeassamins C-I from the flower of <i>Kayea assamica</i> of Myanmar ^{38a} .
Win NN, Awale S, Esumi H, Tezuka Y, Kadota S. <i>Bioorg Med Chem Lett.</i> 2008.	Novel anticancer agents, kayeassamins A and B from the flower of <i>Kayea assamica</i> of Myanmar ^{38b} .

callos, crecimientos, verrugas, etc.^{40,41}. Es frecuente que el descubrimiento de fármacos se deba a la observación del uso de alguna planta para fines medicinales diferentes al tratamiento del cáncer. Así, el descubrimiento de fármacos antineoplásicos a partir de productos naturales comenzó en los años cincuenta de manera fortuita o quizás indirecta, ya que se obtuvieron pensando en otra aplicación. Por ejemplo, cuando se estudió la vincapervinca de Madagascar, *Catharanthus roseus*, planta que era usada en muchas culturas para el tratamiento de la diabetes, con el fin de encontrar productos naturales antihiper glucemiantes, se descubrió que los alcaloides de la vinca, vincristina, vinblastina y sus derivados semisintéticos tenían efectos anticancerígenos⁴²⁻⁴⁴. Otro ejemplo es la camptotecina, aislada de la *Camptotheca acuminata* Decne, conocida como el “árbol de la felicidad” en China, que fue recolectada originalmente porque el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos se interesaba por encontrar precursores naturales para la producción de cortisona⁴⁵⁻⁴⁷.

Los primeros agentes antineoplásicos extraídos como constituyentes puros y utilizados en la clínica fueron los alcaloides de la vinca, antes mencionados. En la Tabla 5 se muestran algunos de los agentes citotóxicos más comunes empleados

Tabla 5. Antineoplásicos de origen natural utilizados actualmente en la clínica

Antineoplásicos	Mecanismo de acción	Fuente natural
<i>Alcaloides de la vinca</i> • Tipo A Vinblastina Vincristina Vindesina • Tipo B Vinorelbina	Son específicos del ciclo celular, bloquean las células que se encuentran en mitosis.	Vincapervinca de Madagascar (<i>Catharanthus roseus</i>)
<i>Taxanos</i> Paclitaxel Docetaxel	Se ligan a la subunidad β de la tubulina, bloqueando las células que se encuentran en mitosis.	Corteza del tejo (<i>Taxus brevifolia</i>)
<i>Epipodofilotoxinas</i> Tenopósido Etopósido	Se ligan a la tubulina, pero ejercen su acción citotóxica a través de inhibición de la topoisomerasa II.	Raíz de mandrágora (<i>Podophyllum peltatum</i>)
<i>Camptotecinas</i> Camptotecina Topotecán Irinotecán	Inhiben la función de las topoisomerasas I y II.	Árbol chino (<i>Camptotheca acuminata</i>)

actualmente en la clínica, su fuente de aislamiento y mecanismo de acción⁴⁸⁻⁴⁹. El descubrimiento del paclitaxel es quizá el ejemplo más citado de la investigación de recursos medicinales que concretaron en la comercialización y prescripción de un producto natural para el tratamiento del cáncer. El paclitaxel fue aislado de la corteza del tejo (*Taxus brevifolia*) en 1969 y el informe científico de su aislamiento y elucidación estructural fue publicado en 1971⁵⁰. Se ha calculado que la corteza del árbol posee solo el 0.01% de paclitaxel en base seca por lo que actualmente se obtiene por síntesis química. El mecanismo de acción antineoplásica se debe a la capacidad del paclitaxel para unirse a la subunidad beta de la tubulina en ausencia de guanidín trifosfato GTP, donde antagoniza el desensamble y desestabiliza el polímero, teniendo como consecuencia que el ciclo celular se detenga en la fase de mitosis, fenómeno observado por citometría de flujo. Actualmente las ventas anuales de este medicamento, comercializado con el nombre de Taxol por Bristol-Myers Squibb, se calculan en 1,600 millones de dólares estadounidenses. El otro gran ejemplo de éxito en la búsqueda de compuestos antineoplásicos son sin duda los alcaloides de la Vinca; este grupo de compuestos fueron aislados por primera vez de la planta de bígaro de Madagascar (*Catharanthus roseus*) como se menciona anteriormente. Estos alcaloides se unen al monómero beta de la tubulina y con ello evitan la facultad de los monómeros alfa y beta de formar el dímero y dar origen al polímero de tubulina; con ello las células se inhiben en la fase de mitosis. En clínica, se emplean el sulfato de vinblastina (Velban) que se aplica por vía intravenosa y el sulfato de vincristina (Oncovin, Vincasar PFS y otros).

La lista de medicamentos empleados es aún corta en comparación con los candidatos propuestos con actividad antineoplásica, por lo riguroso de las pruebas y por el tiempo requerido en los estudios clínicos y farmacológicos, tema que prometemos abordar en otra revisión. Sin embargo, existen otros agentes derivados de productos naturales, como son el discodermólido, pironetina (Figura 2), roscovitina, combrestatina y flavopiridos que se encuentran en etapa de desarrollo clínico y/o empleados como base para el diseño de nuevas estructuras con actividad antineoplásica. Cragg y Newman en 2009²⁰ realizaron una amplia revisión de algunos compuestos químicos aislados de plantas como posibles candidatos para el desarrollo de nuevos medicamentos. Empero, existen pocos estudios donde se empleen extractos de la planta entera como alternativa terapéutica.

El papel de México en el desarrollo de fármacos contra el cáncer. A pesar de que la empresa farmacéutica Syntex logró, en los años 40, en México, el exitoso desarrollo del primer anticonceptivo oral con la síntesis de la progesterona, utilizando para ello la diosgenina derivada del barbasco (*Dioscorea composita*)^{51,52}, hoy en día, el desarrollo de nuevos productos, en especial los antineoplásicos, por la industria farmacéutica mexicana es pobre. Son las entidades públicas, universidades e

institutos de salud las que se dedican al desarrollo de fármacos, pero los costos son elevados y los apoyos institucionales son casi inexistentes. La Universidad Autónoma de Chapingo (UACH), la Universidad Nacional Autónoma de México UNAM, el Instituto Politécnico Nacional (IPN), el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y recientemente la Universidad Autónoma de la Ciudad de México han realizado algunos esfuerzos para impulsar el desarrollo de fármacos a partir de productos naturales, estudios que, en muchos de los casos, solo culminan con la elaboración de un documento de tesis sin llegar a la publicación científica arbitrada. Algunos trabajos de tesis interesantes donde se ha evaluado el potencial de plantas medicinales de origen mexicano empleando el enfoque etnobotánico se describen en Tabla 6.

Las investigaciones realizadas por instituciones públicas en México no han podido identificar y evaluar la gran variedad de plantas empleadas de manera empírica, haciendo necesaria y cada vez más urgente su valoración para contrarrestar la paulatina pérdida de información sobre su uso, ya que apenas se ha examinado el 10 por ciento de las plantas superiores con relación a afecciones como el cáncer, y el 40 por ciento de las estructuras moleculares no han sido reproducidas por métodos sintéticos, siendo a la fecha un campo de estudio muy dinámico. Algunas de las plantas que han sido estudiadas en México con este fin como son *Hyptis verticillata*⁵³, *Calophyllum species*⁵⁴, *Rhoeo discolor* L⁵⁵, *Physalis philadelphica* Lam.⁵⁶ Figueroa-Hernández y cols., en el

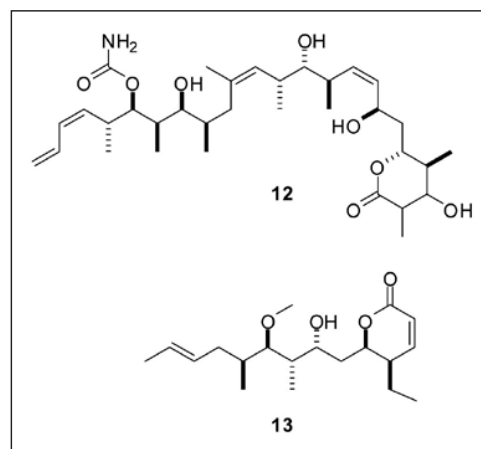


Figura 2. Estructuras del discodermólido (12) y la pironetina (13)

2005, llevaron a cabo un análisis de la literatura internacional de 1985 al 2004, para documentar los tratamientos derivados de plantas, empleados en contra del cáncer de intestino. Este grupo encontró 45 reportes donde se estudian plantas o partes de ellas empleadas como anticancerígenos; sólo uno de ellos realizados en México, retratando esto la situación de la investigación en México. Señalan los siguientes resultados: 40% de los estudios fueron llevados a cabo en modelos animales empleando extractos,

Tabla 6. Algunos estudios llevados a cabo en plantas medicinales con un enfoque etnobotánico en México en los últimos 10 años

Autor	Año	Título de la tesis	Biblioteca
Cosme Cisneros María Teresa	2002	Herbolaria ¿Ficción o realidad? En el tratamiento antipruriginoso de escarlatina y varicela	UAM
Muhlia Montero Manuela	2004	Valoración de los efectos analgésicos de algunas plantas medicinales de México	UNAM
Rodríguez Bernal Oscar Ulises	2004	Plantas medicinales con actividad sobre el sistema nervioso central. Métodos farmacéuticos <i>Hypercium</i>	UNAM
Torres Pérez María Santos	2005	Estudio etnobotánica del parque ecológico Huayamilpas D.F México	UNAM
Hernández Hernández Osiris	2005	Medicina alternativa: Herbolaria	UAM
Carvajal Herrera Natalia	2006	Aportación de las plantas medicinales silvestres de una zona de milpa alta, al mercado de sonora D.F, México	UNAM
Zacapa Hernández Esperanza Beatriz	2006	Principales plantas utilizadas en la etnobotánica tradicional mexicana e investigación farmacológica del efecto analgésico del romero (<i>Rosmarinus officinalis</i> L) en ratas	UAM
Velázquez Contreras Luz	2009	Valorar el uso de medicina alternativa natural en pacientes con diagnóstico de gastritis aguda en tratamiento convencional	UNAM
Balderas García María Teresa	2009	Las plantas medicinales en el cuidado de la salud en el centro universitario de enfermería comunitaria de San Luis Tlaxiatalmalco Xochimilco D.F	UNAM

55% usando líneas cancerígenas derivadas de tumores humanos y solamente en 5% se realizaron estudios clínicos de laboratorio. Estos autores concluyen que aunque aún falte estudiar la parte clínica, existe suficiente evidencia que amerita incluir los productos naturales en los libros clásicos de farmacología.⁵⁷ Esto indica la escasa investigación en el área, haciendo necesario desarrollar programas para fomentar el rescate de la medicina herbolaria en México.

Conclusiones

El cáncer es un problema de salud pública y a la fecha no existe un tratamiento adecuado para esta enfermedad. Sin embargo, los productos naturales aislados de plantas terrestres han ayudado a combatirlo, como son los casos del paclitacel y de los alcaloides de la vinca. En este contexto, México es un país privilegiado en cuanto a biodiversidad, donde sólo se ha explorado cerca del 5 % de las especies con uso medicinal, siendo atractiva la idea de generar un programa de investigación nacional en ese campo que permita explorar el potencial farmacológico de nuestro país y apoyar los estudios ya existentes. Una de sus líneas de investigación deberá basarse en estudios etnofarmacológicos que busquen enlazar nuestra riqueza cultural con la gran biodiversidad que poseemos, rescatando así los recursos medicinales de nuestros ancestros, a la vez que se idee un programa de explotación racional de los recursos que permita mejorar las condiciones de vida de las comunidades poseedoras del conocimiento, y conservar las plantas medicinales en peligro de extinción. Otra de las líneas deberá ser la caracterización de los extractos o principios activos aislados de las plantas que demuestren actividad prometedora, así como, el establecimiento de los protocolos necesarios para llegar al desarrollo de fármacos, como lo fue en su momento el proyecto de síntesis de la primera píldora anticonceptiva. En este esfuerzo se une la Universidad Autónoma de la Ciudad de México con la reciente creación de la Unidad de Investigación en Productos Naturales, cuyos primeros objetivos son la formación de un herbario en el plantel Casa Libertad y la evaluación farmacológica de extractos de plantas medicinales colectadas en la Sierra de Santa Catarina, en Iztapalapa, D.F., que puedan tener actividad citotóxica y servir de base para el desarrollo de nuevos fármacos.

Referencias

1. Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades No Transmisibles (2001) "Compendio de cáncer/RHNM/2001/Morbilidad/Mortalidad." <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm>.
2. Hanahan D., Weinberg A. R. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(7):57-70.
3. Couffignal A. L., Lapeyre-Mestre M., Bonhomme C., Bugat R., Montastruc J. L. 2000. Adverse effects of anticancer drugs: a propos of a pharmacovigilance study at a specialized oncology institution. *Therapie*, 55(5):635-41.
4. Del Pozo H., Beresi V. 1976. Quimioterapia de los tumores malignos de la infancia. *Revista chilena de pediatría*, 47(1):20-28.
5. Cragg G. M., Grothaus G. P., Newman J. D. 2009. Impact of natural products on developing new anti-cancer agents. *Chemical reviews*, 109(7):3012-3043.
6. Joshua H. A., Leland J. G. 2002. Selective anticancer drugs. *Natural Reviews Drug Discovery*, 1:491-492.
7. Mohammad S. 2006. Anticancer agents from medicinal plants. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 1:35-41.
8. Farnsworth N. R., Akerele O., Bingel A. S., Soejarto D. D., Guo Z. 1985. Medicinal plants in therapy. *WHO-Bulletin of the World Health Organization*, 63:965-981.
9. US Patent 6806090- Process for quality control and standardization of medicinal plant products. US Patent Issued on October 19, 2004.
10. Oliveira M. A., Velázquez D., Bermúdez, A. 2005. La investigación etnobotánica sobre plantas medicinales: Una revisión de sus objetivos actuales. *Interciencia*, 30:453-459.
11. CONABIO (1998). Diversidad Biológica de México: estudio de país. Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. México. Citado por García-Jiménez, A. L. (2009) "Introducción a las plantas medicinales en México" Conferencia dictada en ocasión de la Jornada sobre Plantas medicinales, 8 de octubre 2009, Universidad Autónoma de la Ciudad de México, Casa Libertad, Iztapalapa, México D.F.
12. Cuevas-Sánchez, J. A. (2004). Ponencia impartida durante el Encuentro de Canasta de Semillas, 19 y 20 de noviembre 2004, Universidad Autónoma de Chapingo.
13. a) Huerta, C. (1997). "La herbolaria." *Biodiversitas* 3/12. Página Internet de Biodiversidad. Consultado el de 15 de enero de 2009. <http://www.biodiversidad.gob.mx/Difusion/Biodiversitas/Usos/biodiv12art1.pdf> Citado por García-Jiménez, A. L. (2009) "Introducción a las plantas medicinales en México" Conferencia dictada en ocasión de la Jornada sobre Plantas medicinales, 8 de octubre 2009, Universidad Autónoma de la Ciudad de México, Casa Libertad, Iztapalapa, México D.F. b) Phillipson J. D. 2003. 50 years of medicinal plant research - every progress in methodology is a progress in science. *Planta Medica*, 69(6): 491-495.
14. Money P. Ojarasca, 2000, 42, <http://www.jornada.unam.mx/2000/10/09/oja42-erosion.html>.
15. Montemayor C. (2005). Citado en *Redacción*, La Jornada, 21 de febrero <http://www.tabascohoy.com/notas/notas.php?nid=71990>.
16. Henkel T., Brunne R., Reichel F. 1999. Statistical investigation into the structural complementarity of natural products and synthetic compounds. *Angewandte Chemie*, 38:647-649.

17. Sheng-Ji, P. 2001. Ethnobotanical approaches of traditional medicine studies: Some experiences from Asia. *Pharmaceutical Biology*, 39(1):74-79.
18. Cragg G. M., Newman D. J., Snader K. M. 1997. Natural products in drug discovery and development. *Journal of Natural Products*, 60:52-60.
19. Cragg G. M., Newman D. J. 2005. Plants as source of anticancer agents. *Journal of Ethnopharmacology*, 100:72-79.
20. Newman, D.J., Cragg, G. M., Snader M. K. 2003. Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002. *Journal of Natural Products*, 66:1022-1037.
21. Bala A., Kar B., Haldar P. K., Mazumder U. K., Bera S. 2010. Evaluation of anticancer activity of *Cleome gynandra* on Ehrlich's Ascites Carcinoma treated mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 129(1):131-134.
22. Li X. L., Sun S., Du G. J., Qi L. W., Williams S., Wang C. Z., Yuan C. S. 2010. Effects of *Oplopanax horridus* on human colorectal cancer cells. *Anticancer Research*, 30(2):295-302.
23. Carvalho M., Silva B. M., Silva R., Valentão P., Andrade P. B., Bastos M. L. 2010. First report on *Cydonia oblonga* Miller anticancer potential: differential antiproliferative effect against human kidney and colon cancer cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(6):3366-3370.
24. Ray R. B., Raychoudhuri A., Steele R., Nerurkar P. 2010. Bitter melon (*Momordica charantia*) extract inhibits breast cancer cell proliferation by modulating cell cycle regulatory genes and promotes apoptosis. *Cancer Research*, 70(5):1925-1931.
25. Lee S. D., Park S. K., Lee E. S., Kim H. M., Lee C. W., Lee K., Lee K. H., Kang M. R., Lee K. S., Lee J., Hwang W. I., Kim D. C. 2010. A lipid-soluble red ginseng extract inhibits the growth of human lung tumor xenografts in nude mice. *Journal of Medicinal Food*, 13(1):1-5.
26. Dos Santos Júnior H. M., Oliveira D. F., de Carvalho D. A., Pinto J. M., Campos V. A., Mourão A. R., Pessoa C., de Moraes M. O., Costa-Lotufo L. V. 2010. Evaluation of native and exotic Brazilian plants for anticancer activity. *Journal of Natural Medicines*, 64(2):231-238.
27. Di Sotto A., Vitalone A., Nicoletti M., Piccin A., Mazzanti G. 2010. Pharmacological and phytochemical study on a *Sisymbrium officinale Scop.* Extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(3):731-736.
28. Pérez A. T., Arun B., Tripathy D., Tagliaferri M. A., Shaw H. S., Kimmick G. G., Cohen I., Shtivelman E., Caygill K. A., Grady D., Schactman M., Shapiro C. L. 2010. A phase 1B dose escalation trial of *Scutellaria barbata* (BZL101) for patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 120(1):111-118.
29. Lee S. H., Choi W. C., Yoon S. W. 2009. Impact of standardized *Rhus verniciflua* stokes extract as complementary therapy on metastatic colorectal cancer: a Korean single-center experience. *Integrative Cancer Therapies*, 8(2):148-152.
30. Qadir S. A., Kwon M. C., Han J. G., Ha J. H., Chung H. S., Ahn J., Lee H. Y. 2009. Effect of different extraction protocols on anticancer and antioxidant activities of *Berberis koreana* bark extracts. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 107(3):331-338.
31. Natesan S., Badami S., Dongre S. H., Godavarthi A. 2007. Antitumor activity and antioxidant status of the methanol extract of *Careya arborea* bark against Dalton's lymphoma ascites-induced ascitic and solid tumor in mice. *Journal of Pharmacology Science*, 103(1):12-23.
32. Wright A. D., Nielson J. L., Tapiolas D. M., Motti C. A., Ovenden S. P., Kearns P. S., Liptrot C. H. 2009. Detailed NMR, including 1,1-ADEQUATE, and anticancer studies of compounds from the echinoderm *Colobometra perspinosa*. *Marine Drugs*, 7(4):565-575.
33. Xie J. T., Wang C. Z., Zhang B., Mehendale S. R., Li X. L., Sun S., Han A. H., Du W., He T. C., Yuan C. S. 2009. In vitro and in vivo anticancer effects of american ginseng berry: exploring representative compounds. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 32(9):1552-1558.
34. Bemis D. L., Capodice J. L., Desai M., Katz A. E., Buttyan R. 2009. Beta-carboline alkaloid-enriched extract from the amazonian rain forest tree pao pereira suppresses prostate cancer cells. *Journal of the Society for Integrative Oncology*, 7(2):59-65.
35. Kumari P., Misra K., Sisodia B. S., Faridi U., Srivastava S., Luqman S., Darokar M. P., Negi A. S., Gupta M. M., Singh S. C., Kumar J. K. 2009. A promising anticancer and antimalarial component from the leaves of *Bidens pilosa*. *Planta Medica*, 75(1):59-61.
36. Bhattacharyya S. S., Mandal S. K., Biswas R., Paul S., Pathak S., Boujedaini N., Belon P., Khuda-Bukhsh A. R. 2008. In vitro studies demonstrate anticancer activity of an alkaloid of the plant *Gelsemium sempervirens*. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*, 233(12):1591-1601.
37. Nogueira I. A., Leão A. B., Vieira Mde. S., Benfca P. L., da Cunha L. C., Valadares M. C. 2008. Antitumoral and antiangiogenic activity of *Synadenium umbellatum Pax*. *Journal of Ethnopharmacology*, 120(3):474-478.
38. (a) Win N. N., Awale S., Esumi H., Tezuka Y., Kadota S. 2008. Novel anticancer agents, kayeassamins C-I from the flower of *Kayea assamica* of Myanmar. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(18):8653-60. (b) Win N. N., Awale S., Esumi H., Tezuka Y., Kadota S. 2008. Novel anticancer agents, kayeassamins A and B from the flower of *Kayea assamica* of Myanmar. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(16):4688-46891.
39. Phillipson J. D. 2003. 50 years of medicinal plant research - every progress in methodology is a progress in science. *Planta Medica*, 69(6): 491-495.

40. Cragg G. M., Boyd, M. R., Grever, M. R., Schepartz S. A. Policies for International Collaboration and Compensation in Drug Discovery and Development at the United States National Cancer Institute. The NCI Letter of Collection. In Intellectual Property Rights for Indigenous Peoples. A Source Book. pp. 274.
41. Neves J. M., Matos C., Moutinho C., Queiroz G., Gomes L. R. 2009. Ethnopharmacological notes about ancient uses of medicinal plants in Trás-os-Montes (northern of Portugal). *Journal of Ethnopharmacology*, 124(2):270-283.
42. Malikov V. M., Yunusov S. Y. 1977. Vinca alkaloids. *Chemical of Natural Compounds*, 13(5):497-512.
43. Yang L., Rowe T. C., Liu L. F. 1985. Identification of DNA topoisomerase II as an intracellular target of antitumor epipodophyllotoxins in Simian virus 40-infected monkey cells. *Cancer Research*, 45:5872-5876.
44. Johnson I. S. 1968. Historical background of Vinca alkaloid research and areas of future interest. *Cancer Chemotherapy Reports*, 52:455-461.
45. Haaz M. C., Rivory L., Riche C., Vernillet L., Robert J. 1998. Metabolism of irinotecan (CPT-11) by human hepatic microsomes: participation of cytochrome P-450 3A and drug interactions. *Cancer Research*, 58:468-472.
46. Santos A., Zanetta S., Cresteil T., Deroussent A., Pein F., Raymond E., Vernillet L., Risse M. L., Boige V., Gouyette A., Vassal G. 2000. Metabolism of irinotecan (CPT-11) by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. *Clinical Cancer Research*, 6:2012-2020.
47. Rosing H., Zomer D. M. V., Doyle E., Bult A., Beijnen J. H. 1998. O-glucuronidation, a newly identified metabolic pathway for topotecan and N-desmethyl topotecan. *Anti-cancer Drugs*, 9:587-592.
48. Newman J. D., Cragg, M. G. 2007. Natural products as sources of new drugs over the Last 25 Years. *Journal of Natural Products*, 17:461-477.
49. Newman J. D. 2008. Natural products as leads to potential drugs: An old process or the new hope for drug discovery. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51:2589-2599.
50. Wani M. C., Taylor H. L., Wall M. E., Coggon P., McPhall A. T. 1971. Plant Antitumor Agents. VI. The Isolation and Structure of Taxol, a Novel Antileukemic and Antitumor Agent from *Taxus breoifolia*. *Journal of the American Chemical Society*, 93(9):2325-2327.
51. Hinde N, 2008. El barbasco. *Ciencias*, 89: 54-57.
52. Lehmann F. P. A, Bolivar G. A., Quintero R. R. 1973. Syntex, barbasco Russell E. Marker. Pioneer of the Mexican steroid industry. *Journal of Chemical Education*, 50(3):195-198.
53. Novelo M., Cruz J. C, Hernández L., Pereda-Miranda R., Chai H., Mar W., Pezzuto J. M. 1993. Cytotoxic constituents from *Hyptis verticillata*. *Journal Natural Products*, 56(10):1728-1736.
54. Ruiz-Marcial C., Reyes-Chilpa P., Estrada E., Reyes-Esparza J., Fariña G. G., Rodríguez-Fragoso L. 2007. Antiproliferative, cytotoxic and antitumor activity of coumarins isolated from *Calophyllum brasiliense*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 59(5):719-725.
55. Rosales-Reyes T., De la Garza M., Arias-Castro C., Rodríguez-Mendiola M., Fattel-Fazenda S., Arce-Popoca E., Hernández-García S., Villa-Treviño S. 2008. Aqueous crude extract of *Rhoeo discolor*, a Mexican medicinal plant, decreases the formation of liver preneoplastic foci in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 115(3):381-386.
56. Choi J. K., Murillo G., Pezzuto J. M., Kinghorn A. D., Mehta R. G. 2006. Ixocarpalactone A isolated from the Mexican tomatillo shows potent antiproliferative and apoptotic activity in colon cancer cell. *The Federation of European Biochemical Societies Journal*, 273(24):5714-23.
57. Figueroa-Hernández J. L., Sandoval-Gonzalez G., Ascencio V. J., Figueroa-Espitia J. L., Fernández-Saavedra G. Plant product with anti.cancer properties employed in the treatment of bowel cancer: literature review 1985 and 2004. 2005. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 48:77-83.
58. Popoca S. J., Villarrel-Ortega, M. L., Aguilar-Contreras A. Actividad citotóxica de extractos orgánicos derivados de algunas plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana como antitumorales. Resumen de ponencias del primer Congreso Nacional de Plantas Medicinales de México, Tlaxcala, Tlax., 24-30 de junio de 1996, pp: 84-85.