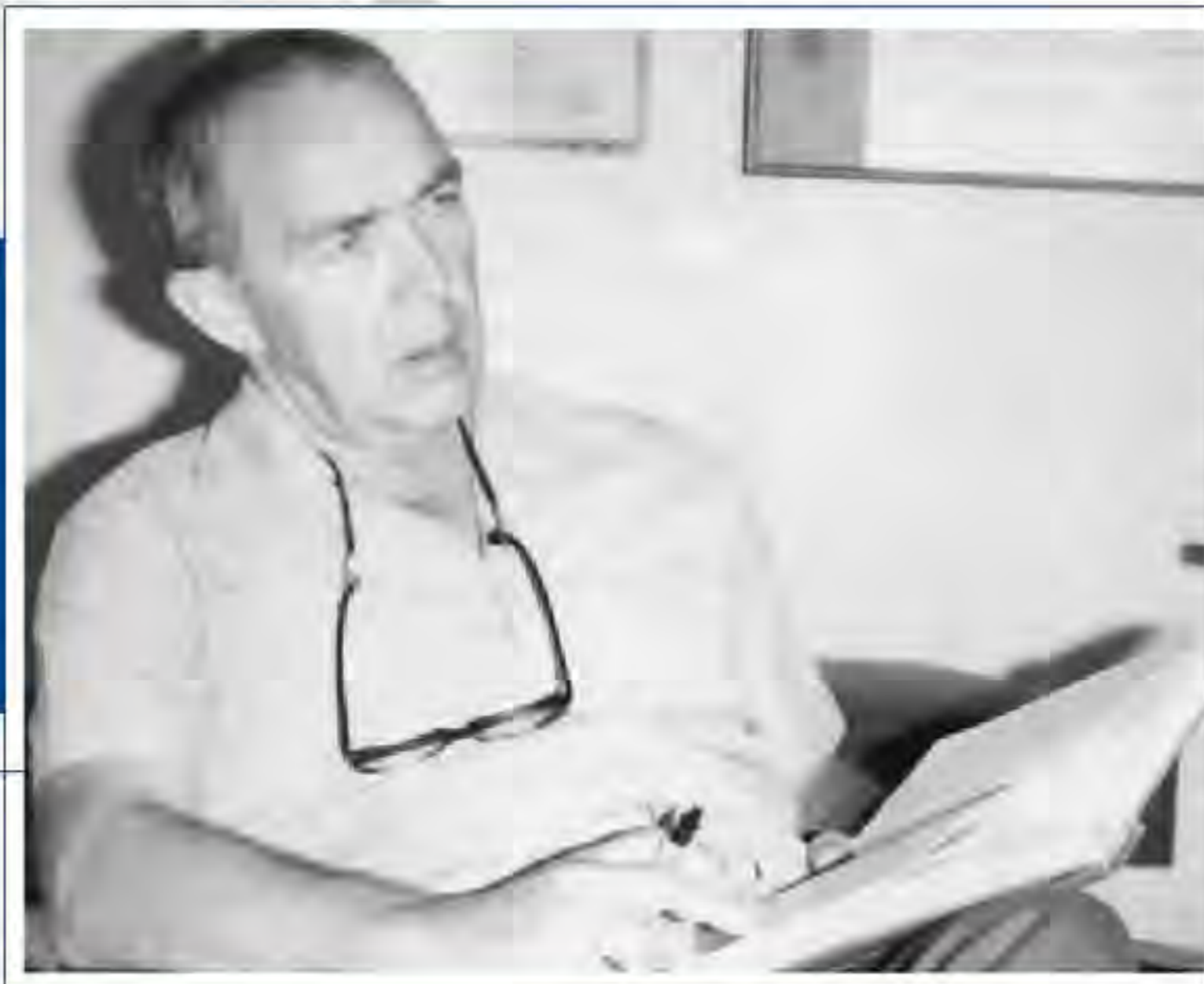


► Fernando Cabieses y la investigación en fitoterapia

Comentarios al trabajo "Cytotoxic flavonoids from the stem bark of *Lonchocarpus aff. Fluvialis*" (Blatt CT, Chávez D, Chai H, Graham JG, Cabieses F, Farnsworth NR, Cordell GA, Pezzuto JM, Kinghorn AD. *Phytother Res.* 2002; 16(4):320-5).

RAMSÉS SALAS ASENCIOS¹



RESUMEN

Se presenta un panorama de la importancia creciente de las plantas medicinales dentro de la llamada medicina alternativa o complementaria, así como una breve revisión de su historia a nivel mundial y nacional. Finalmente, se hace una descripción comentada de uno de 15 trabajos en los cuales aparece el doctor Fernando Cabieses, discutiéndose el aspecto metodológico de extracción y caracterización de los principios activos de posible actividad anticancerígena.

Palabras clave: plantas medicinales, medicina alternativa o complementaria, actividad anticancerígena, metabolitos secundarios

ABSTRACT

An overview is showed about the increased relevance of medicinal plants in the so-called complementary or alternative medicine. Besides, it is presented a short review about the history of medicinal plants around the

world and in our country. Finally, a commented picture is presented about one of 15 papers in which doctor Fernando Cabieses was co-author. In this case, comments have been made about the methodology of extraction and characterization of active principles with potential anticancer activity.

Key words: medicinal plants, complementary or alternative medicine, anticancer activity, secondary metabolites

"Contra cada padecimiento,
crece una planta".

Paracelso, siglo XVI.

"En la medicina tradicional hay
muchos caminos perdidos".

F. Cabieses (entrevista con diario
Perú 21, 19 de octubre de 2005).

¹ CÁTEDRA DE GENÉTICA. UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR.

La medicina alternativa o complementaria (MAC) describe varias metodologías opcionales a la medicina convencional o alopática con el fin de aumentar el estado de salud de la mente, el cuerpo y el espíritu. Existe un incremento mundial del uso de la MAC debido a muchos factores, entre los cuales se destacan el costo del cuidado de la salud, una mayor conciencia global hacia la importancia de la medicina holística, y el creciente uso de técnicas terapéuticas cada vez más naturales, cuyo principal fundamento son las plantas o extractos derivados de ellas. Incluso en países como Japón, Corea, India y China, las plantas medicinales son a veces administradas por un médico profesional. A este uso terapéutico de las plantas se denomina "medicina tradicional". En los Estados Unidos, muchas de estas plantas medicinales son utilizadas bajo el término de "suplementos" (1).

En países en desarrollo, la medicina tradicional constituye el principal o a veces el único tratamiento disponible para la población. En África, hasta el 80% de sus habitantes usan medicina tradicional como el sistema primario de cuidado de la salud. En América Latina, la Oficina Regional de la OMS para las Américas reportó que el 71% de la población en Chile y el 40% de la población en Colombia usaban medicina tradicional. En el Japón, 60 a 70% de doctores alopáticos prescriben medicina tradicional a sus pacientes; y en China, la medicina tradicional cubre casi el 40% de todo el cuidado de la salud. En los Estados Unidos, el número de visitas a proveedores de medicina tradicional excede ahora al número de visitas a los médicos de cuidado primario (2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que la actual demanda para plantas medicinales es de aproximadamente 14 mil millones de dólares americanos al año, con un crecimiento del 15 al 20% de la demanda de compuestos o fármacos basados en plantas medicinales. De acuerdo a un estimado de la OMS, la demanda para plantas medicinales probablemente aumentará a más de 5 trillones de dólares americanos en el 2050 (3).

El uso terapéutico de las plantas se basa en la extracción de sustancias producidas a nivel de las diferentes estructuras vegetales, conocidas como metabolitos secundarios, compuestos de bajo peso molecular producidos por las plantas, pero que no

son esenciales para la vida vegetal. Se ha calculado que las plantas producen más de 100.000 metabolitos secundarios. Se cree que estos metabolitos deben haber aparecido en respuesta selectiva a condiciones de estrés, tales como sequedad, daño mecánico o presencia de agentes infecciosos, principalmente microorganismos. Se estima que en la parte aérea de las plantas (la filósfera), y especialmente en las hojas, existen alrededor de $10^6 - 10^7$ células/cm² (10^8 células/g) de microorganismos, principalmente bacterias. Muchos de estos microbios son patógenos para las plantas, y se han postulado dos hipótesis para explicar la presencia y actividad de los metabolitos secundarios: o estos compuestos están presentes y por casualidad le aportan una capacidad de resistencia antimicrobiana, o es que la planta los sintetiza específicamente para tener una defensa contra los microorganismos patógenos. La actividad antimicrobiana de estos metabolitos secundarios depende de la naturaleza química de los compuestos que contienen (4). Sin embargo, la presencia de compuestos químicos en vegetales que tengan algún principio activo de importancia biológica no se puede restringir a la actividad antimicrobiana. Se han aislado alrededor de 12.000 compuestos procedentes de organismos vegetales y se estima que constituyen tan solo el 10% de los metabolitos secundarios. Los metabolitos secundarios pueden dividirse en fitoanticipinas y fitoalexinas. Las fitoanticipinas se encuentran de manera constitutiva en las plantas, mientras que las fitoalexinas se producen en respuesta a la agresión por agentes microbianos. Esta clasificación podría variar según la especie de la planta, puesto que en algunos casos un compuesto se presentará como fitoanticipina pero en otras plantas el mismo compuesto puede ser considerado como una fitoalexina (5).

El conocimiento ancestral de las plantas medicinales ha permitido extraer y aislar compuestos de actividad terapéutica asimilados ya por la medicina alopática. Por ejemplo, en la medicina tradicional china, la planta *Artemisia annua* fue usada para tratar fiebres y síntomas expuestos en los antiguos escritos y que se asemejan mucho a los síntomas que presentan las personas que sufren de malaria. Teniendo este conocimiento, ahora se ha purificado y

analizado el principio activo de esta planta e introducido recientemente como una nueva y efectiva droga antimalárica (6).

Las investigaciones sobre productos naturales activos contra microorganismos están aumentando significativamente al paso de los años (Figura 1), siendo este incremento mayor en América Latina, Europa

dificultad en cuanto a la comparación de los resultados debido a las diferencias con respecto a las técnicas empleadas en la investigación de los compuestos vegetales y a la gran variación de la composición química de algunas preparaciones vegetales. Además, faltaría un mayor consenso sobre los niveles aceptables de actividad biológica entre los diferentes trabajos o, en

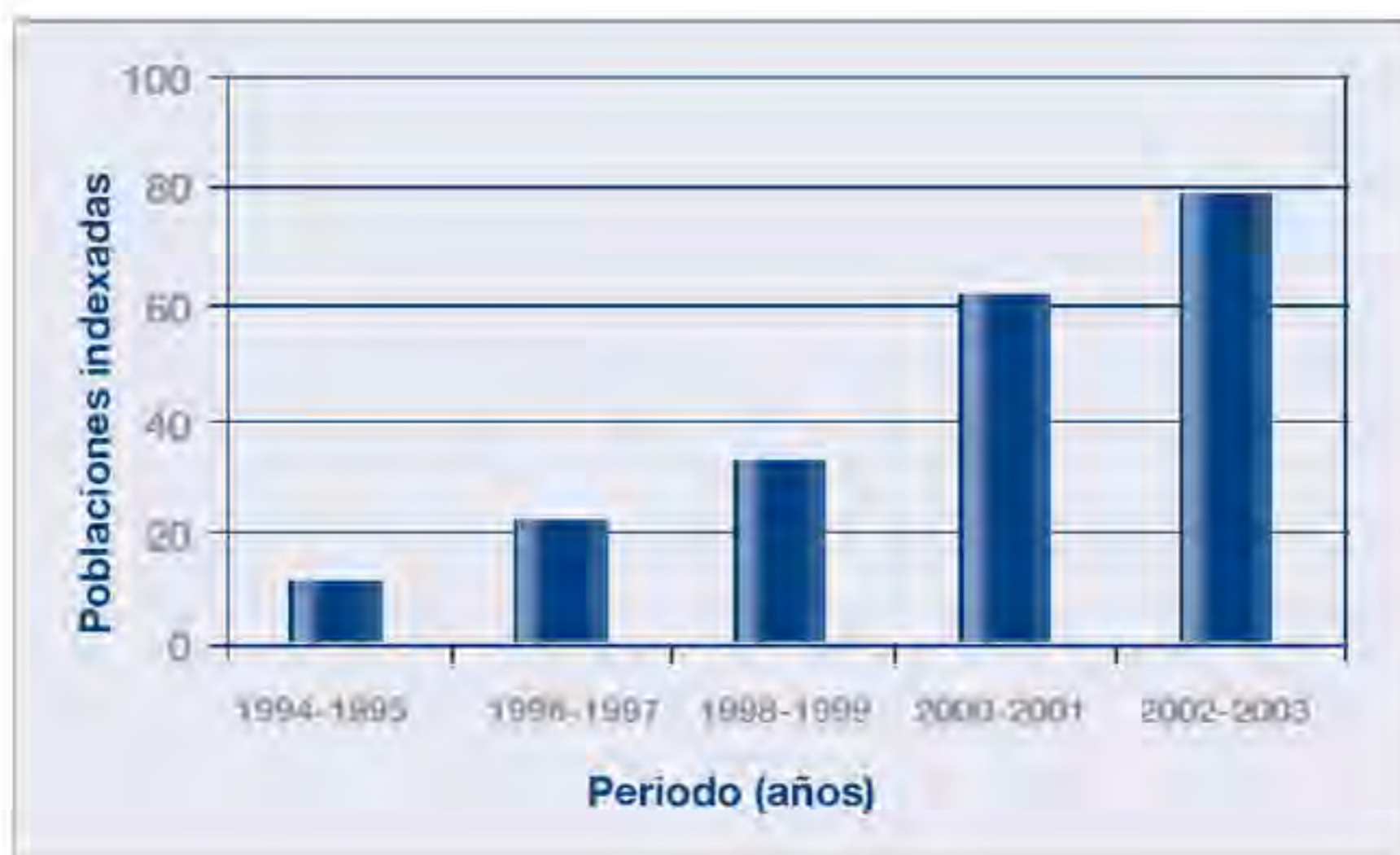


FIGURA 1. NÚMERO DE PUBLICACIONES SOBRE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE EXTRACTOS DE PLANTAS EN REVISTAS INDEXADAS (ADAPTADO DE TEIXEIRA DUARTE, 2006).

y Asia (Figura 2). En muchos países de África, América Latina y en la India, la mayoría de los trabajos se inician con un levantamiento etnofarmacológico, que identifica las especies usadas más frecuentemente por la población (7).

Este gran interés por la actividad terapéutica de las plantas sigue en aumento, considerando que existen cerca de 300.000 especies de plantas conocidas en el mundo. El problema es que muchos de los trabajos publicados se han realizado solo en una parte de la planta (raíz, hoja, tallo o fruto), o se ha utilizado un tipo específico de preparación (extracto crudo o diversas fracciones tales como extracto alcohólico, en cloroformo, extracto acuoso, etc., o aceites esenciales). El riesgo que se puede tener en este tipo de líneas de investigación radica en una posible

el caso de compuestos antimicrobianos, al comparar la actividad con la de antibióticos estándares (7).

Los conocimientos del uso terapéutico de las plantas son tan antiguos como la civilización. Se ha determinado que los hombres de Neanderthal, que ocuparon Irak hace 60.000 años, usaban las plantas con fines medicinales (5). Diferentes plantas medicinales fueron usadas desde los años 5000 a 4000 a.C. en China, y desde los años 1600 a.C. por sirios, babilonios, hebreos y egipcios (8). En el museo de Pensilvania se guarda una colección de fórmulas de treinta diferentes drogas de origen vegetal, animal o mineral, fechado en el 2100 a.C. El manuscrito egipcio conocido como "papiro Eber" data del año 1500 a.C. y contiene 811 prescripciones y 700 drogas, y el primer



FIGURA 2. NÚMERO DE PUBLICACIONES INDEXADAS SOBRE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA POR REGIÓN DEL MUNDO (TOMADO DE TEIXEIRA DUARTE, 2008)

texto chino sobre plantas medicinales (500 a.C.) relata nombres, dosis e indicaciones del uso de plantas para tratamiento de enfermedades. Lo interesante es notar que algunas de esas plantas aún son utilizadas hasta ahora, tales como ginseng (*Panax* spp), *Ephedra* spp, *Cassia* spp y *Rheum palmatum* L. (7). Hipócrates en la medicina griega, Avicena en la medicina árabe y Paracelso en la centroeuropea, fueron verdaderos especialistas en la aplicación de las plantas en medicina (5). El uso de plantas medicinales también tiene su historia registrada en nuestro país. Tenemos las publicaciones de N. Monardes en 1574, J. de Acosta en 1590, B. Cobo en 1653, A. Alcedo en 1788, Martínez de Compañón en 1789 y H. Ruiz en 1777-1778, quienes describieron y, en muchos casos, elogiaron la gran diversidad de la flora de las regiones de nuestro país, explicando el uso ancestral para el tratamiento de diversas patologías. El Obispo Baltasar Jaime Martínez de Compañón recorrió durante 1782 y 1785 toda la diócesis de Trujillo acompañado de dibujantes y escritores, quienes registraron detalladamente numerosos datos y miles de imágenes sobre la flora y fauna

de la región (9). El primer antipalúdico, la quinina, toma su nombre por estar presente en el árbol de la quina (*Cinchona officinalis*), planta usada para curar de paludismo a la condesa de Chinchón, virreina del Perú en el siglo XVII (5) (Figura 3). En el siglo pasado encontramos también muchos trabajos sobre plantas terapéuticas de nuestro país, de las cuales podemos mencionar algunos, como los trabajos de Yakovleff y Herrera en 1935, Weberbauer en 1945, Towle en 1961, Valdivia Ponce en 1975 y Brack Egg en 1999, por citar solo algunos (9).

Entre todos los científicos e intelectuales interesados en el uso medicinal de las plantas de nuestro país, resalta el doctor Fernando Cabieses, quien dedicó muchos años de su vida académico-científica al estudio y rescate del conocimiento transmitido a través de las generaciones respecto a la medicina tradicional de nuestro país y del uso que esta hacía de las llamadas plantas medicinales. Esta preocupación se ve plasmada en varias publicaciones suyas, como por ejemplo: *La uña de gato y su entorno: de la selva a la farmacia* (2000), *Apuntes de medicina tradicional* (1993) y *The Magic Plants of Ancient Peru*, presentado en el V Congreso Nacional de la Sociedad



FIGURA 3. LA GRAN VARIABILIDAD DE NUESTRA FLORA Y SUS MÚLTIPLES USOS TERAPÉUTICOS ESTÁ REPRESENTADA OFICIALMENTE POR EL ÁRBOL DE LA QUINA, PRESENTE EN EL ESCUDO NACIONAL.

Italiana de Fitoquímica (1990). Además, en su trabajo sobre la uña de gato, resaltó los trabajos de otros grandes estudiosos peruanos, como Hermilio Valdizán y Ángel Maldonado, pioneros en el estudio de la medicina tradicional en nuestro país (9). En el servicio de búsqueda bibliográfica PubMed del Centro Nacional de Información en Biotecnología (NCBI) de los Estados Unidos (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), encontramos a la hora de escribir este artículo 31 trabajos que tienen como coautor al Dr. Fernando Cabieses (Figura 4).

FIGURA 4. LISTADO DE REFERENCIAS ENCONTRADAS A TRAVÉS DEL PUBMED CON EL DR. FERNANDO CABIESES COMO COAUTOR.

- Lee D, Li C, Graf TH, Vigo JS, Graham JG, Cabieses F, Farnsworth NR, Cordell GA, Kinghorn AD, Kroll DJ, Wani MC, Oberlies NH. 2005. Diterpene glycosides from *Egletes viscosa*. *Planta Med*. 71(6):752-4
- Diaz F, Chai HB, Mi Q, Su BN, Vigo JS, Graham JG, Cabieses F, Farnsworth NR, Cordell GA, Pezzuto JM, Swanson SM, Kinghorn AD. 2004. Anthrone and oxanthrone C-glycosides from *Picramnia latifolia* collected in Peru. *J Nat Prod*. 67(3):362-6
- Jang DS, Park EJ, Kang YH, Vigo JS, Graham JG, Cabieses F, Fong HH, Pezzuto JM, Kinghorn AD. 2004. Phenolic compounds obtained from stems of *Couepia ulmi* with the potential to induce quinone reductase. *Arch Pharm Res*. 27(2):169-72
- Graham JG, Zhang H, Pendland SL, Santarsiero BD, Mesecar AD, Cabieses F, Farnsworth NR. 2004. Antimycobacterial naphthopyrones from *Senna obliqua*. *J Nat Prod*. 67(12):225-7
- Jang DS, Park EJ, Kang YH, Hawthorne ME, Vigo JS, Graham JG, Cabieses F, Fong HH, Mehta RG, Pezzuto JM, Kinghorn AD. 2003. Potential cancer chemopreventive flavonoids from the stems of *Tephrosia toxicaria*. *J Nat Prod*. 66(5):1166-70
- Graham JG, Pendland SL, Praise JL, Dantsinger LH, Schunke Vigo J, Cabieses F, Farnsworth NR. 2003. Antimycobacterial evaluation of Peruvian plants. *Phytomedicine*. 10(6-7):525-35
- Jang DS, Park EJ, Kang YH, Su BN, Hawthorne ME, Vigo JS, Graham JG, Cabieses F, Fong HH, Mehta RG, Pezzuto JM, Kinghorn AD. 2003. Compounds obtained from *Sida acuta* with the potential to induce quinone reductase and to inhibit 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene-induced preneoplastic lesions in a mouse mammary organ culture model. *Arch Pharm Res*. 26(6):525-30
- Su BN, Park EJ, Nikolic D, Schunke Vigo J, Graham JG, Cabieses F, van Breemen RB, Fong HH, Farnsworth NR, Pezzuto JM, Kinghorn AD. 2003. Isolation and characterization of miscellaneous secondary metabolites of *Deprea subtriflora*. *J Nat Prod*. 66(8):1069-93
- Jang DS, Park EJ, Hawthorne ME, Vigo JS, Graham JG, Cabieses F, Santarsiero BD, Mesecar AD, Fong HH, Mehta RG, Pezzuto JM, Kinghorn AD. 2003. Potential cancer chemopreventive constituents of the seeds of *Dipteryx odorata* (tonka bean). *J Nat Prod*. 66(5):533-7
- Su BN, Jung Park E, Vigo JS, Graham JG, Cabieses F, Fong HH, Pezzuto JM, Kinghorn AD. 2003. Activity-guided isolation of the chemical constituents of *Muntingia calabura* using a quinone reductase induction assay. *Phytochemistry*. 62(3):326-41
- Su BN, Park EJ, Nikolic D, Santarsiero BD, Mesecar AD, Vigo JS, Graham JG, Cabieses F, van Breemen RB, Fong HH, Farnsworth NR, Pezzuto JM, Kinghorn AD. 2003. Activity-guided isolation of novel nonwithanolides from *deprea subtriflora* with potential cancer chemopreventive activity. *J Org Chem*. 68(6):2250-61
- Jang DS, Park EJ, Hawthorne ME, Vigo JS, Graham JG, Cabieses F, Santarsiero BD, Mesecar AD, Fong HH, Mehta RG, Pezzuto JM, Kinghorn AD. 2003. Constituents of *Musa x paradisiaca* cultivar with the potential to induce the phase II enzyme, quinone reductase. *J Agric Food Chem*. 51(22):6330-4
- Blatt CT, Chávez D, Chai H, Graham JG, Cabieses F, Farnsworth NR, Cordell GA, Pezzuto JM, Kinghorn AD. 2002. Cytotoxic flavonoids from the stem bark of *Lonchocarpus aff. flavialis*. *Phytochem Res*. 15(4):220-5

- Seo EK, Kim NC, Mi Q, Chai H, Wall ME, Wani MC, Navarro HA, Burgess JP, Graham JG, Cabieses F, Tan GT, Farnsworth NR, Pezzuto JM, Kinghorn AD. 2001. Machaeristol, a new cytotoxic cinnamylphenol from the stems of *Machaerium aristulatum*. *J Nat Prod*. 64(11):1483-5.
- Lee D, Cuendet M, Vigo JS, Graham JG, Cabieses F, Forst HH, Pezzuto JM, Kinghorn AD. 2001. A novel cyclooxygenase-inhibitory stilbenolignan from the seeds of *Alphanes aculeata*. *Org Lett*. 3(14):2169-71.
- Canalis RF, Cabieses F, Hemenway WG, Aragon R. 1981. Prehistoric trephination of the frontal sinus. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 90(2 Pt 1):186-9.
- Canalis RF, Aragon RM, Cabieses F, Hemenway WN. 1980. Fibrous dysplasia: findings in a pre-Columbian skull. *Am J Otolaryngol*. 1(2):131-5.
- Caballero E, Cabieses F. 1968. [Carpal tunnel syndrome] [Article in Spanish]. *Rev Neuropsiquiatr*. 31(4):266-75.
- Scoville WB, Manlapaz JS, Otis RD, Cabieses F. 1963. Intraspinal Enterogenous Cyst. *J Neurosurg*. 20:704-6.
- Cabieses F. 1962. The Institute of Medical Research of the Armed Forces of Peru (Instituto de Investigaciones Médicas de las Fuerzas Armadas del Perú). *Mil Med*. 127:323-7.
- Cabieses F, Vallenar M, Landa R. 1959. Cysticercosis of the spinal cord. *J Neurosurg*. 16(3):337-41.
- Lastres JB, Cabieses F. 1959. [Trepanation of the cranium in ancient Peru] [Article in Spanish]. *An Fac Med Lima*. 42:467-522.
- Saldías C, Cabieses F, Edelberg E. 1957. Electroencephalographic changes induced by the intravenous administration of acetazolamide (diemox) in epileptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 9(2):333-6.
- Cabieses F, Jari R, Landa R. 1957. Fatal brain-stem shift following hemispherectomy. *J Neurosurg*. 14(1):74-91.
- Cabieses F, Saldías C. 1956. Thrombosis of the internal carotid in a child. *Neurology*. 6(9):677-8.
- Cabieses F, Lecca GG. 1955. Acute gastrointestinal hemorrhage in neurosurgical patients. *Gastroenterology*. 29(2):300-7.
- Cabieses F, Ravens JR. 1952. Cysticercosis of the central nervous system. *Trans Am Neurol Assoc*. 56(77th Meeting):75-9.
- Cabieses F, Adamkiewicz L. 1951. An adaptation of the silver impregnation method to brain tumor smears. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 65(2):250-1.
- Sherkin HA, Cabieses F, Van den Noordt G, Sayers P, Copperman R. 1951. The hemodynamic effect of unilateral carotid ligation on the cerebral circulation of man. *J Neurosurg*. 8(1):38-45.
- Sherkin HA, Cabieses F, Van den Noordt G. 1951. The effect of bilateral stelloctomy upon the cerebral circulation of man. *J Clin Invest*. 30(1):90-3.
- Sherkin HA, Groff RA, Spitz EB, Schaurerman WG, Cabieses F. 1950. Effect of bilateral stelloctomy on the cerebral circulation of man. *Arch Neurol Psychiatry*. 64(2):288-91.

FIGURA 4. (CONTINUA)

De estos 31 artículos, podemos resaltar que los 15 más recientes fueron publicados entre el año 2001 y 2005 y tienen como tema el análisis fitoquímico y el estudio de las propiedades medicinales de plantas provenientes del Perú. De estas 15 publicaciones, el principal interés ha sido analizar la actividad anticancerígena de los extractos obtenidos de las diferentes plantas estudiadas, muchas, si no todas, colectadas en nuestro país (Figura 5).

Numerosas investigaciones para el tratamiento del cáncer se han conducido usando plantas medicinales en un esfuerzo por descubrir nuevos agentes terapéuticos que carezcan de los efectos tóxicos colaterales asociados con los agentes quimioterápicos que se usan actualmente (10). Primero se debe tomar en cuenta que existe una diferencia en usar terapias alternativas y complementarias para prevenir o tratar el cáncer. La quimiopreención promueve cambios en la

- Identificación de componentes activos en plantas:
 - o *Egletes viscosa*
- Actividad citotóxica contra células cancerosas:
 - o *Pteraninia latifolia*
 - o *Lonchocarpus aff. Fluyialis*
 - o *Machaerium aristulatum*
- Actividad quimio-preventiva contra cáncer en células hepatoma ratón:
 - o *Couepia ulai*
 - o *Tephrosia toxicaria*
 - o *Sida acuta*
 - o *Deprea subtriflora*
 - o *Dipteryx odorata*
 - o *Muntingia calabura*
 - o *Musa x paradisiaca*
- Actividad contra *Mycobacterium tuberculosis*:
 - o *Senna obliqua*
 - o Screening en 270 plantas peruanas
- Inhibición de ciclo-oxigenasas:
 - o *Alphanes aculeata* Willd.

FIGURA 5. RESUMEN DE PLANTAS ANALIZADAS Y ACTIVIDAD ANALIZADA EN LAS REFERENCIAS PRESENTADAS EN LA FIGURA 4.

dieta que permitan una mayor captación de nutrientes y que a su vez aumenten los mecanismos de defensa para antagonizar el inicio, promoción y progresión de la carcinogénesis. Los patrones dietéticos preventivos a veces excluyen alimentos conocidos por ser desencadenantes de algunos tipos de cáncer, tales como una dieta rica en grasas; o que permitan una mayor captación de nutrientes protectores, tales como las vitaminas del complejo B que sirven para aumentar la función inmune, contribuir a una apropiada división celular y reducir la incidencia de displasias. Otras medidas dietéticas preventivas incluyen la incorporación de nutrientes xenobióticos, antioxidantes y aceites dietéticos que median los efectos sobre las prostaglandinas. La quimiopreención dietética es un medio para establecer mayor resistencia fisiológica contra las agresiones al ADN celular causadas por los carcinógenos, los contaminantes ambientales, nitrosaminas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, virus, radiación y especies reactivas del oxígeno (1).

Después de que el cáncer ha sido diagnosticado, la medicina alternativa y complementaria puede servir como un adyuvante a la quimioterapia, contribuir a la supresión del tumor, prevenir metástasis y establecer la remisión. Se estima que en el mundo, hasta el 91% de los pacientes con cáncer están buscando en estos momentos alguna forma de medicina tradicional para incrementar los efectos benéficos de la quimioterapia tradicional; de ellos, un mayor grupo de pacientes con cáncer mamario, colon, pulmones, cabeza y cuello se autoadministra hierbas, infusiones, vitaminas y minerales. Aunque muchas de estas prácticas de medicina tradicional se conducen sin la asistencia de profesionales médicos, se sabe que se utilizan las siguientes plantas: *Urtica spp.* (ortiga), *Viscum spp.* (muérdago), *Panax ginseng*, *Capsicum sp.* (pimienta de Cayena), *Matricaria chamomilla* (manzanilla), *Angelica sinensis* (don quai), *Tanacetum parthenium* (matricaria o también llamada tanaceto), *Ginkgo biloba*, *Camellia sinensis* (té verde), *Piper methysticum* (kava-kava), *Siyibum marianum* (cardo mariano o cardo lechoso), *Glycyrrhiza glabra* (regaliz u orozús), *Filipendula spp.* (filipéndula, reina de la pradera o ulmaria), *Leonurus cardiaca* (agripalma o cola de león), *Senna alexandrina* (sen de Alejandría), *Capsella bursa-pastoris* (zurrón de pastor o bolso de pastor), *Zingiber officinale* (jengibre o kion) y *Curcuma longa* (cúrcuma) (1).

La mayoría de los trabajos citados en la figura 4 tienen que ver con la inducción de la enzima quinona reductasa, que activa varias vías anticancerígenas en cultivos celulares. Desde el punto de vista bioquímico, el desarrollo del cáncer está relacionado a la actividad de dos tipos de enzimas. Las enzimas de fase 1, que activan carcinógenos, y las enzimas de fase 2, que favorecen la eliminación de compuestos tóxicos y sus metabolitos del organismo. Entre las enzimas de fase 2 se encuentran la glutatión S-transeferasa (GST) y la quinona reductasa (QR). Por ejemplo, a nivel de glándula mamaria, la quinona reductasa reduce el metabolito del estrógeno formado en la fase I a su forma inactiva, por lo que disminuye el riesgo de cáncer mamario. La actividad de algún extracto vegetal como inductor de la enzima QR no sigue un solo mecanismo. Se considera que estos compuestos también podrían inducir toda una batería de enzimas de detoxificación y proteínas antioxidantes (11), incrementando entonces la percepción de su actividad anticancerígena.

Uno de los trabajos en los cuales participó el Dr. Cabieses (12) tuvo como objetivo la extracción e identificación de flavonoides citotóxicos aislados de la corteza de *Lonchocarpus fluvialis*, una planta cuya corteza y frutos son usados como veneno. Pero otras especies del mismo género tienen actividades como antihelmínticos, antidiarreicos, antigonorreicos, antileprosorios y supresores de la tos. Los flavonoides son un gran grupo de metabolitos secundarios provenientes de plantas aromáticas y que son producidos por ellas con fines de protección del estrés fotosintético, de las especies reactivas del oxígeno, los daños o lesiones mecánicas, y de los herbívoros. En humanos, se ha visto que muchos flavonoides son los responsables de las actividades antitumorales de plantas para varios tipos de cáncer, y se ha mostrado que varios de estos compuestos inhiben el desarrollo del cáncer debido a sus actividades antioxidantes en varios modelos animales (10).

Para poder extraer y aislar flavonoides, Blatt y col. (12) secaron al aire la corteza de *Lonchocarpus fluvialis* y luego hicieron una extracción con metanol a temperatura ambiente. El extracto metanólico fue evaporado y el residuo se fraccionó con éter de petróleo, cloroformo y acetato de etilo. Se agregó agua antes del fraccionamiento con cloroformo. Los cuatro extractos crudos (con éter de petróleo, cloroformo, acetato de etilo y la fracción acuosa) fueron evaluados

para ver si generaban citotoxicidad utilizando 11 líneas celulares provenientes de cánceres humanos. De estas fracciones, solo el extracto crudo soluble en cloroformo tenía fuerte actividad citotóxica contra las líneas celulares Lu1, KB, LNCaP (Figura 6). La obtención de flavonoides a partir de extractos de plantas se ve favorecida por una extracción inicial con alcohol y luego con una extracción de cloroformo y agua (13).

Luego, se realizó el fraccionamiento del extracto soluble en cloroformo utilizando gradientes de mezclas de éter de petróleo, acetona y metanol como solventes. De esta forma se obtuvieron 83 fracciones diferentes, las cuales fueron separadas por cromatografía de placa fina en silica gel y usando como solventes de revelado éter de petróleo/acetona y cloroformo/metanol.

Estas técnicas de cromatografía permitieron la separación de siete fracciones, las cuales fueron concentradas y subfraccionadas químicamente, y en cada paso fueron evaluadas para citotoxicidad contra células KB (línea celular de cáncer epidermoide en humanos). El fraccionamiento guiado por bioensayo permite determinar cuáles de las fracciones obtenidas en cada etapa presentan la actividad biológica estudiada. En el caso del trabajo que estamos analizando (12), la actividad anticancerígena se está midiendo por citotoxicidad, es decir, la capacidad de las fracciones obtenidas de matar las líneas celulares provenientes de cánceres humanos. Los datos que se presentan comúnmente son efectos tumorocidas promisorios in vitro, expresados en términos de Dosis letal media (LD_{50}) (1). También se podría haber utilizado la línea

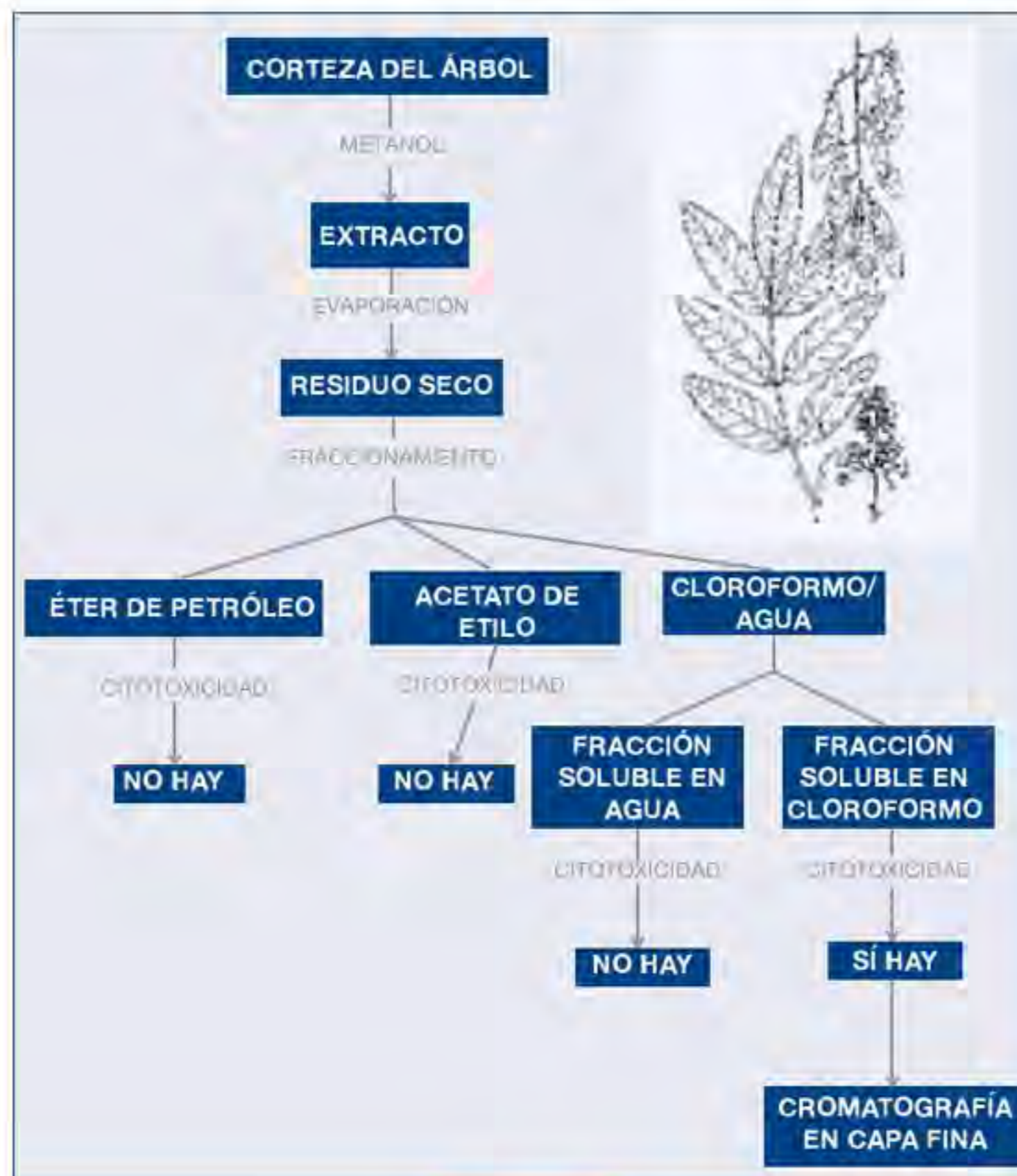


FIGURA 6. ESQUEMA DE LOS PASOS SEGUIDOS PARA EL FRACCIONAMIENTO INICIAL DE LA CORTEZA DE *Lonchocarpus aff. fluvialis* (LA IMAGEN DE LA PLANTA ES DE *L. laxiflorus*).

celular Hepa 1c17 debido a que esta línea celular de hepatocito de ratón responde a casi todos los compuestos que inducen enzimas de fase 2 (QR y GST) en roedores, por lo que es usada ampliamente para examinar la relación función-estructura de compuestos con potencial inductor in vitro de estas enzimas y por lo tanto se analizaría el efecto protector contra el cáncer (14). Las subfracciones fueron finalmente separadas por cromatografía en capa fina y las bandas fueron definidas según su Rf. La identificación química de estos compuestos se realizó determinando algunas propiedades físico-químicas, tales como punto de fusión (melting point), polarimetría, espectro UV, espectro H y NMR, y espectro de masa de baja resolución. De esta forma, en este trabajo se lograron identificar 10 flavonoides significativamente citotóxicos: 5 rotenoides, un pterocarpano, un dibenzoilmetano y tres flavononas, además del triterpenoide pentacíclico ácido betulínico. Algunos de estos compuestos ya han sido descritos anteriormente por su actividad anticancerígena, conociéndose el mecanismo de acción, pero en otros casos solo se conocían otras actividades biológicas. Los rotenoides son isoflavonoides usados como compuestos ictiotóxicos e insecticidas, sobre todo la rotenona (que también fue aislada en el trabajo que estamos comentando), y cuya acción es producto de la inhibición de determinadas enzimas que intervienen en la replicación celular e inhibición de la angiogénesis. Los pterocarpanos son compuestos con actividades inhibitorias de venenos de serpiente, sobre todo del género *Bothrops*. El dibenzoilmetano ha sido utilizado como protector químico de la acción mutagénica, absorbiendo los rayos ultravioleta del sol. Las flavononas también han sido descritas como agentes supresores del cáncer. El ácido betulínico es uno de los compuestos más promisorios extraídos de plantas para la lucha contra

el cáncer, debido a su citotoxicidad y a su capacidad supresora del crecimiento tumoral. Como se ve, trabajos como el que es objeto de estos comentarios, son importantes puesto que permiten encontrar nuevas alternativas para el tratamiento contra el cáncer. También se han descrito otros compuestos de igual potencial, como por ejemplo el sulfurofano, que induce la detención del ciclo celular y subsecuentemente la muerte apoptótica en la línea celular de cáncer de colon humano HT29 a concentraciones de 10-30 μM (15), y también inhibe el crecimiento de células MIA PaCa-2 (5 μM) y MIA PaCa-2 y PANC-1 (10 μM), mostrando además un incremento en la concentración de especies reactivas del oxígeno (16), lo cual indicaría que la actividad del sulfurofano está mediada posiblemente a través de un estrés oxidativo.

Esta es la primera fase en cuanto al análisis de la actividad terapéutica de las plantas. No debemos olvidar que se necesitaría en cada caso una mayor investigación para examinar las tasas de absorción gastrointestinal, la biodisponibilidad, la circulación sistémica, el metabolismo del hígado, catabolismo de los principios activos, excreción urinaria y fecal, distribución en órganos blanco, transporte celular y efectos laterales y procesos que contribuyen a la eficacia *in vivo* (1). Esa es la forma en que la ciencia ha avanzado a través de la historia: al plantear la explicación de un fenómeno, esta se transforma en una o en varias cuestiones nuevas, las cuales deben ser investigadas para hallar sus respuestas, las que a su vez generan más cuestiones nuevas, y así sucesivamente. Nunca podemos quedar satisfechos y pensar que tenemos todas las respuestas. Desde ese punto de vista, cuánta razón encontramos en las palabras del Dr. Cabieses: "Debemos dudar. Mientras más dudas, más maravilloso ha de ser tu despertar. Si dudas poco, tu despertar será mediocre. Y si no dudas ¡nunca despertarás!" (Entrevista con BBCmundo.com).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mazzió E.A., Soliman K.F.A. *In vitro* screening for the tumoricidal properties of international medicinal herbs. *Phytother Res.* 2009; 23(3): 385–398.
2. Bussmann R.W., Sharon D. Traditional medicinal plant use in Northern Peru: tracking two thousand years of healing culture. *J Ethnobiol Ethnomed.* 2006; 2(47).
3. Kala C.P., Dhyani P.P., Sajwan B.S. Developing the medicinal plants sector in northern India: challenges and opportunities. *J Ethnobiol Ethnomed.* 2006; 2(32).
4. Araujo J., Salas R. Actividad antimicrobiana de plantas. *Científica* 2008; 5(6): 6-18.
5. Domingo D., López-Brea M. Plantas con acción antimicrobiana. *Revista Española de Quimioterapia.* 2003; 16(4): 385-393.
6. Houghton P. Revisión del libro "Ethnopharmacology of Medicinal Plants: Asia and the Pacific". *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64(2): 248.
7. Teixeira Duarte M.C. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas utilizadas no Brasil. *MultiCiencia* 2006; Octubre (7). Gamet-Payraastre, L., Li, P., Lumeau, S., Cassar, G., Dupont, M.A., Chevolleau, S., Gasc, N., Tulliez, J., Y Terce, F. Sulforaphane, a naturally occurring isothiocyanate, induces cell cycle arrest and apoptosis in HT29 human colon cancer cells. *Cancer Res.* 2000; 60: 1426-33.
8. Lulekal E., Kelbessa E., Bekele T., Yineger H. An ethnobotanical study of medicinal plants in Mana Angetu District, southeastern Ethiopia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine.* 2008; 4(10).
9. Bussmann R.W., Sharon D. Shadows of the colonial past – diverging plant use in Northern Peru and Southern Ecuador. *J Ethnobiol Ethnomed.* 2009; 5(4).
10. Scheck A.C., Perry K., Hank N.C., Clark W.D. Anticancer activity of extracts derived from the mature roots of *Scutellaria baicalensis* on human malignant brain tumor cells. *BMC Complement. Altern. Med.* 2006; 6(27).
11. Talalay P., De Long M.J., Y Prochaska H.J. Identification of a common chemical signal regulating the induction of enzymes that protect against chemical carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988; 85: 8261-8265.
12. Blatt C.T., Chávez D., Chai H., Graham J.G., Cabieses F., Farnsworth N.R., Cordell G.A., Pezzuto J.M., Kinghorn A.D. Cytotoxic flavonoids from the stem bark of *Lonchocarpus aff. Fluvialis*. *Phytother Res.* 2002; 16(4):320-5.
13. Del Castillo S., González-Lavaut J.A., González J., Prieto-González S., Urquiola-Cruz A. Identificación fitoquímica de las hojas y ramas de la *Helietta cubensis* Monach-Moldenke, especie endémica de Cuba. *Rev Cub Farm.* 2004; 38(1). (http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_1_04/far06104.htm, revisado el 28/05/2009).
14. Uda Y., Price K., Williamson G., Y Rhodes M.J.C. Induction of the anticarcinogenic marker enzyme, quinone reductase, in murine hepatoma cells in vitro by flavonoides. *Cancer Letters* 1997; 120: 213-216.
15. Teixeira Duarte M.C. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas utilizadas no Brasil. *MultiCiencia* 2006; Octubre (7).
16. Pham N.A., Jacobberger J.W., Schimmer A.D., Cao P., Gronda M., Hedley D.W. The dietary isothiocyanate sulforaphane targets pathways of apoptosis, cell cycle arrest, and oxidative stress in human pancreatic cancer cells and inhibits tumor growth in severe combined immunodeficient mice. *Mol. Cancer. Ther.* 2004; 3: 1239-48.

RECEPCIÓN:

19 DE JUNIO DE 2009

ACEPTACIÓN:

25 DE AGOSTO DE 2009

RAMSES SALAS ASENCIOS

CORREO ELECTRÓNICO: RAMSES_SALAS@YAHOO.COM