



Figura 1. Paciente con cáncer. Tomado de <https://unife.mx/cancer-raro/>

Una mirada a los quimioterapéuticos de origen natural

Chemotherapeutics from natural sources, a closer look

Teresita Gómez Hernández¹, Juan Manuel Viveros Paredes²
y Edgardo Flores Torales¹

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, 2. Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías², Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto: fte17707@cucba.udg.mx

Resumen. Los medicamentos utilizados como quimioterapéuticos en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, son sustancias cuya función principal es la de impedir que las células cancerosas crezcan, se dividan o que se produzcan más células, esto se logra a través de varios mecanismos biológicos por los cuales esas sustancias pueden actuar para lograr la destrucción y eliminación de las células cancerosas (efecto citotóxico). Actualmente existe una gran diversidad de medicamentos para este fin. El objetivo de este documento es brindar de manera clara y breve, información general y práctica, sobre los medicamentos de origen natural, utilizados como quimioterapéuticos (efectos, mecanismos, tendencias y retos).

Palabras clave: cáncer, quimioterapéutico, citotóxico.

Abstract. Drugs used as chemotherapeutics in the treatment of various types of cancer, are substances whose main function is to prevent cancer cells from growing, dividing or producing more cells. This is achieved through various biological mechanisms by which these substances can act to achieve the destruction and elimination of cancer cells (cytotoxic effect). Currently, there is a great diversity of medications for this purpose. The objective of this document is to provide, in a clear and brief manner, general and practical information about medicines of natural origin, used as chemotherapeutics (effects, mechanisms, trends and challenges).

Keywords: cancer, chemotherapy, cytotoxic.

El cáncer, es una de las principales enfermedades que han causado casi 10 millones de defunciones a nivel mundial en 2020, de acuerdo a

datos oficiales de la OMS (2022). Tan solo en México en 2022, se registraron 847,716 defunciones, y la tasa de defunciones aumentó de 62.04 por cada

100 mil personas en 2012, a 68.92 en 2022 (Inegi, 2024). El cáncer tiene varios orígenes, uno de ellos se presenta cuando ocurre una alteración biológica de las células que conforman los órganos, estas células se dividen más rápido que las células sanas y además generan mecanismos de evasión para que el sistema inmune no las detecte, y así garantizar su supervivencia (Yin, Wang, Jiang, Kang, 2021).

Aunque existen varias opciones de tratamiento, su éxito depende del tipo y fase del desarrollo de la enfermedad. Los tratamientos más comunes son la extirpación quirúrgica de tejidos cancerosos, radiación, terapia dirigida (inmunoterapia) y la quimioterapia.

Los medicamentos utilizados como quimioterapéuticos, tienen como principal objetivo destruir las células tumorales (efecto citotóxico), los cuales pueden ser eficaces en ese sentido, sin embargo el daño colateral incluye la destrucción de células sanas, eso genera efectos adversos en los pacientes tratados con estos medicamentos, los cuales incluye náuseas, vómitos, mucositis (úlceras en la boca), alopecia (perdida de cabello), neuropatía (daño a los nervios y dolor), y mielosupresión (disminución de la producción de las células sanguíneas generadas en la médula ósea), (Naeem, Hu, Yang, Zhang, Liu, Zhu, Zheng, 2022).

Cabe señalar, que el cáncer es un proceso evolutivo y las células cancerosas son capaces de adaptarse a un tratamiento farmacológico, generando resistencia al medicamento (Castañeda, Meléndez, Uribe, Pedroza-Díaz, 2022), por lo tanto, el desarrollo de fármacos anticancerígenos más eficaces, es esencial para el tratamiento de la enfermedad (Fukushi, Yoshino, Yoshizawa, Kashiwakura, 2016).

Dentro de los medicamentos con efecto citotóxico (quimioterapéuticos), se incluye un nuevo grupo de sustancias de origen natural, que en la actualidad se investigan como posibles compuestos citotóxicos, los cuales buscan tener mejor resultados en la erradicación de células tumorales, evitar al máximo el daño a las células sanas y minimizar los efectos colaterales a los pacientes. Estos compuestos de origen natural, han demostrado tener una buena capacidad citotóxica hacia las células tumorales y

una disminución a la resistencia que generan este tipo de células (Castañeda, Meléndez, Uribe, Pedroza-Díaz, 2022). Se espera que, gracias a su diversidad química, baja toxicidad a células sanas, seguridad y disponibilidad, estos resulten menos agresivos para los pacientes.

Se ha observado que los compuestos de origen natural, inciden en múltiples vías para generar su efecto citotóxico, incluyendo la muerte celular apoptótica, la proliferación celular, la migración, la angiogénesis y la metástasis. Además se han descrito mecanismos que potencializan su efecto citotóxico como; 1) Permitir mayores concentraciones intracelulares de los compuestos quimioterapéuticos, 2) inducir la producción de subproductos del metabolismo del oxígeno, causando mayores daños en las células y modulando la expresión de genes, disminuyendo la actividad de proteínas involucradas en la desintoxicación de sustancias químicas, 3) activación de mecanismos de muerte celular, como la destrucción de proteínas dañadas o anormales y la ruptura de la membrana citoplasmática de las células, aumentando de esta manera la muerte celular 4) modulación o disminución de los procesos inflamatorios, ayudando a evitar el crecimiento de tumores y 5) inhibición de mecanismos de reparación celular, aumentando así el efecto citotóxico (Castañeda, Meléndez, Uribe, Pedroza-Díaz, 2022).

Actualmente, existen fármacos antitumorales de origen vegetal que se utilizan clínicamente, como los taxanos (Taxol), la vinblastina, la vincristina, los curcuminoides (Cúrcuma), polifenoles (como el ácido gálico), alcaloides del grupo de las xantinas (como la cafeína) y los análogos de la podofilotoxina, representando aproximadamente el 50% de los fármacos antitumorales.

Los compuestos antitumorales de origen animal, también han sido explorados y sujetos a investigación científica, tal es el caso del veneno de abeja (Apitoxina), cuyo componente principal, es la melitina, la cual tiene efectos inhibidores sobre el crecimiento de las células cancerosas, incluyendo las renales, de pulmón, de hígado, de próstata, de vejiga, y células cancerosas mamarias así como también células de leucemia (Khalil, Elesawy, Ali, Ahmed, 2021).

62 Milenaria, Ciencia y Arte



Figura 2. Ejemplo de fármacos antitumorales.
Tomado de <https://es.wikipedia.org/wiki/Quimioterapia>

Son varios los compuestos naturales con efectos antitumorales que hoy en día se encuentran en diversas etapas de estudios, tanto *in vitro* como preclínicos, aunque aún faltan más estudios para trasladar estos resultados a usos clínicos como lo es la apitoxina (Khalil, Elesawy, Ali, Ahmed, 2021), cúrcuma (Giordano, Tommonaro, 2019), ácido gálico (Jiang, Pei, Zheng, Miao, Duan, Huang, 2022), entre otros. Aunque tienen notables beneficios, el potencial clínico de los compuestos naturales puede verse afectado, debido a la baja solubilidad en agua, la mala absorción, menor biodisponibilidad y el menor tiempo de retención en el entorno biológico. Después de la administración, los compuestos naturales, interactúan con varias barreras fisicoquímicas que pueden alterar su estructura y afectar su actividad antitumoral. Por lo tanto, se adoptan nuevas estrategias de formulación para prevenir la degradación de su estructura original, lo que ayuda a retener sus actividades quimiopreventivas y

quimioterapéuticas (Naeem, Hu, Yang, Zhang, Liu, Zhu, Zheng, 2022).

Los avances tecnológicos, han permitido el empleo de partículas muy pequeñas (nanopartículas) para la administración de fármacos, esto, con el fin de lograr un transporte dirigido, mejorar la solubilidad acuosa, la biodisponibilidad y también aumentar el tiempo de retención, minimizando así los efectos adversos y tóxicos, además de proteger las moléculas del fármaco de los efectos negativos del entorno biológico. La nanoencapsulación puede proteger y administrar los agentes naturales en su forma estructural natural y dirigirlos a los tejidos específicos del cuerpo, lo que resulta en una mejor respuesta del paciente. Sin embargo, el nanomaterial utilizado debe ser biocompatible y biodegradable para que el material descargado pueda degradarse en metabolitos no tóxicos y eliminarse del cuerpo a través de la circulación. Varios nanomateriales para el tratamiento del

cáncer se encuentran en las etapas preliminares de investigación, y se requieren más estudios *in vivo* para llevarlos a etapas clínicas y posterior uso en pacientes. Recientemente, se han sintetizado nanocristales cargados con camptotecina recubiertos con ácido hialurónico, utilizado para evaluar el efecto citotóxico en varias líneas celulares de cáncer, demostrando que mejora y aumenta la citotoxicidad, la especificidad, la actividad antimigratoria y la actividad antiproliferativa (Naeem, Hu, Yang, Zhang, Liu, Zhu, Zheng, 2022).

Un compuesto de naturaleza química que ha sido estudiado recientemente, es el selenio, el cual ha demostrado un efecto citotóxico selectivo sobre diversas células cancerosas, lo cual hace que este compuesto sea de interés clínico, debido a las cualidades y características que está presentando en estudios básicos y preliminares, siendo un fuerte candidato para utilizarlo como un fármaco anticancerígeno (Varlamova, Turovsky, 2021).

Estas alternativas terapéuticas, pueden llegar a ser opciones muy viables

en los tratamientos contra el cáncer, sin embargo, no están exentas de presentar efectos no deseados, los cuales pueden llegar a ser muy parecidos a los que presentan los tratamientos convencionales, lo cual representa un reto para la ciencia, ya que el objetivo principal de estos tratamientos es la erradicación de las células tumorales y la disminución de los efectos secundarios, evitando los riesgos a los que están expuestos los pacientes por la administración de los quimioterapéuticos actuales (Castañeda, Meléndez, Uribe, Pedroza-Díaz, 2022).

Referencias

Castañeda A., Meléndez C., Uribe D., Pedroza-Díaz J. (2022). Synergistic effects of natural compounds and conventional chemotherapeutic agents: recent insights for the development of cancer treatment strategies. *Heliyon*. 24;8(6); 01-15. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09519.

Fukushi S., Yoshino H., Yoshizawa A., Kashiwakura I. (2016). p53-independent structure-activity relationships of 3-ring mesogenic compounds' activity as cytotoxic effects against human non-small cell lung cancer lines. *BMC Cancer*. 25;

16(521); 01-14. doi: 10.1186/s12885-016-2585-6.

Giordano A., Tommonaro G. (2019). Curcumin and Cáncer. *Nutrients*. 11;(10):2376. doi: 10.3390/nu11102376.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2024). Estadísticas de cáncer, datos nacionales. Consultado el 26 de junio de 2024. https://www.inegi.org.mx/contenidos/salade prensa/aproposito/2024/EAP_CANCER24.pdf

Jiang Y., Pei J., Zheng Y., Miao Y., Duan B., Huang L. (2022). Gallic Acid: A Potential Anti-Cáncer Agent. *Chin J Integr Med*. 28;(7):661-671. doi: 10.1007/s11655-021-3345-2.

Khalil A., Elesawy B.H., Ali T.M., Ahmed O.M. (2021). Bee Venom: From Venom to Drug. *Molecules*. 15;26(16); 01-17. doi: 10.3390/molecules26164941.

Naeem A., Hu P., Yang M., Zhang J., Liu Y., Zhu W., Zheng Q. (2022). Natural Products as Anticancer Agents: Current Status and Future Perspectives. *Molecules*. 30;27(23); 01-64. doi: 10.3390/molecules27238367.

Organización Mundial de la Salud. (2022). Cáncer: 2024. Consultado el 26 de junio de 2024. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer#:~:text=El Cáncer es la principal causa de muerte en todo, 21 millones de casos.>

Varlamova E.G., Turovsky E.A. (2021). The main cytotoxic effects of methylseleninic acid on various cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 21;22(12); 01-18. doi: 10.3390/ijms22126614.

Yin W., Wang J., Jiang L., Kang Y.J. (2021). Cancer and stem cells. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.). 246(16); 1791-1801. doi: 10.1177/15353702211005390.



Directrices para autores/as

La Revista Milenaria recibe propuestas originales de Divulgación, relacionadas con la Ciencia y el Arte, de temática libre. Los trabajos deberán tratar sobre hallazgos científicos, expresiones artísticas o presentar reflexiones sobre temas sociales, en un lenguaje claro y sencillo.

Los textos que deseen publicar, podrán postularse a través de la plataforma de Milenaria, Ciencia y Arte en la siguiente dirección: <http://www.milenaria.umich.mx/ojs/index.php/milenaria/about/submissions>

El autor debe registrarse en el portal de la revista para obtener su clave de usuario y contraseña, con las cuales podrá ingresar y subir a la plataforma su manuscrito, así como continuar el proceso editorial, revisando el estatus del mismo.

Los manuscritos recibidos estarán sujetos a un proceso editorial que se desarrolla en etapas, donde los autores deberán atender cada una de las observaciones y sugerencias que se le indiquen durante las revisiones. Los trabajos serán revisados por pares evaluadores, miembros del comité editorial de la Revista Milenaria y por revisores externos.

La extensión de los manuscritos tendrá un máximo de 6 cuartillas (incluyendo referencias), deberán estar escritos en formato Word de 12 puntos e interlineado de 1.5 y tener tres autores como máximo (al menos uno con clave ORCID). Deberá incluir figuras con un pie descriptivo adecuado. Revise los trabajos previos en: www.milenaria.umich.mx/ojs

Cada texto debe incluir: Título, identificación de los autores, resumen (de hasta 250 palabras), 3 palabras clave, traducción al inglés del título, resumen y palabras clave (title., abstract, key words), cuerpo del texto (en el que se podrán incluir subtítulos relacionados al tema) conclusión y referencias. Redactar en Formato de Divulgación para el público en general, evitando la estructura de textos de investigación.

La lista de referencias deberá incluir únicamente las obras que fueron citadas en el texto y que hayan sido publicadas, señaladas en el sistema de la American Psychological Association (APA). Las referencias se presentarán en orden alfabético, sin enumeración ni viñetas, y en caso de más de una referencia del mismo autor(es) deberán registrarse en orden cronológico, agregando DOI o URL de acuerdo a lo que corresponda.

No se publicarán los textos donde se transcriban citas de otros autores o propias publicadas en otras fuentes, sin hacer el señalamiento preciso.

Una vez emitido el dictamen, se notificará al autor el resultado del proceso correspondiente.

Comité Editorial

Facultad de Salud Pública y Enfermería, UMSNH.