

Terapias Alternativas y Complementarias

Avances y Resultados de Investigación



Coordinadores:

Ana María Pesci Gaitán

Juan Manuel Zepeda del Valle

Claudia Araceli Reyes Estrada

Rosalinda Gutiérrez Hernández



ISBN: 978-607-12-0425-7



9 786071 204257

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA CHAPINGO

Terapias Alternativas y Complementarias

Avances y Resultados de Investigación

Terapias Alternativas y Complementarias

Avances y Resultados de Investigación

Coordinadores:

Ana María Pesci Gaitán

Juan Manuel Zepeda del Valle

Claudia Araceli Reyes Estrada

Rosalinda Gutiérrez Hernández

ISBN: 978-607-12-0425-7
Primera edición, julio de 2016.
© Universidad Autónoma Chapingo
Km 38.5 carretera México-Texcoco
Chapingo, Texcoco, Edo. de México
CP 56230, Tel.: 01 595 95 21500 ext. 5142

Terapias Alternativas y Complementarias. Avances y Resultados de Investigación. Estuvo a cargo de la Universidad Autónoma Chapingo, se terminó de reproducir en el mes de agosto de 2016 en Imprenta DIP, C. Rodríguez no. 9 Col. Centro, Guadalupe Zacatecas, con un tiraje de 250 ejemplares.

Capítulo I

“Revisión Bibliográfica Sobre los Efectos Antineoplásicos de *Annona muricata* en Modelos Preclínicos de Cáncer”

Martínez Rodríguez José Luis^a, Leidy Tatiana Arcos Ortega^a, Lazalde Ramos Blanca Patricia^b Sifuentes Franco Sonia^c, Reyes Estrada Claudia Araceli^a y Gutiérrez Hernández Rosalinda^{a17}

Resumen

Hoy en día las tres principales causas de muerte en México son las enfermedades cardiacas, la diabetes mellitus y el cáncer. Para esta última existen tratamientos antineoplásicos como antimetabolitos, agentes alquilantes, antibióticos, inhibidores de la mitosis, etc. que se han empleado sin obtener resultados positivos en la mayoría de los casos. De ahí surge la necesidad de buscar nuevas alternativas terapéuticas etnofarmacológicas como es la *Annonamuricata* mejor conocida como Guanábana, es una planta que ha mostrado poseer compuestos con efecto citotóxico en modelos *in vitro* de adenocarcinoma prostático, carcinoma pancreático, cáncer de colon, hígado y pulmón. El presente trabajo tiene como objetivo evaluar la información bibliográfica-científica disponible en las bases de datos para determinar la factibilidad de utilizar *A. muricata* como agente citotóxico en fase preclínica y clínica de cáncer. Se realizó una revisión bibliografía-científica en bases de datos (BioMedSearch, EBSCO, Elsevier, PubMed, SciELO y Springer) con las palabras clave *Annonamuricata* y cáncer. Se encontraron artículos de trabajos científicos que se enfocan en estudios *in vitro*, en el cual, se observó un efecto citotóxico significativo principalmente en líneas celulares de cáncer de hígado, páncreas y pulmón. Se reportan compuestos como las acetogeninas y annopentocinas que han mostrado efecto citotóxico parecido o superior a fármacos usados en la quimioterapia. *A. muricata* muestra efecto citotóxico significativo en las revisiones bibliográficas, principalmente en líneas celulares cancerosas (estudios *in vitro*), pero aún faltan estudios a nivel preclínico que evalúen no solo el efecto citotóxico, si no, también la evaluación de bioseguridad en un organismo vivo y posteriores estudios a nivel clínico. El bajo número de evidencia no recomienda el uso de ningún extracto o principio activo de *A. muricata* en uso clínico.

^{17a}Programa de Doctorado en Ciencias en la Especialidad en Farmacología Medica y Molecular de la Unidad Académica de Medicina Humana de la Universidad Autónoma de Zacatecas.; ^bPrograma de Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo de la Unidad Académica de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Zacatecas. ^cPrograma de Doctorado en Farmacología (con nivel opcional de Maestría) del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. E-mail: rosalindagh@hotmail.com

Palabras Clave: *Annona muricata*, tratamiento, cáncer.

El cáncer es una enfermedad que a lo largo del tiempo ha ido ganando gran problemática con respecto a la incidencia sobre la población, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó que, durante el año 2011, el egreso hospitalario por tumores malignos fue del 56%, siendo el 71% de los casos en pacientes jóvenes y el 53% en adultos. El 59% de los pacientes menores de 20 años, presentan tumores en órganos hematopoyéticos, principalmente leucemia. El 24% de los hombres mayores de 20 años cáncer en los órganos digestivos y el 30% de las mujeres cáncer de mama (INEGI, 2014). Estos datos estadísticos nos hablan de una alta prevalencia de enfermedades malignas siendo la tercera causa de mortalidad a nivel nacional, de ahí surge la necesidad de buscar nuevos compuestos terapéuticos que ayuden a combatir este padecimiento. La mayoría de los pacientes como una alternativa terapéutica recurren el consumo de productos naturales, los cuales no se encuentran estudiados y pueden ser nocivos para la salud. Dentro de las plantas a las cuales se les ha adjudicado un efecto citotóxico, por lo cual pudieran ayudar en la terapéutica de las enfermedades malignas se encuentra *Annona muricata* (mejor conocida como guanábana), por lo cual es importante realizar una búsqueda de la información científica que sustente el uso de esta planta para tratamiento de las enfermedades malignas.

Antecedentes y Justificación

En México, de acuerdo a reportes realizados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI, 2014) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), el cáncer es responsable de un gran número de defunciones, colocándose en la tercera causa de muerte. Se estima que cada año se detectan 128 mil casos nuevos (Secretaría de Salud [SSA], Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud [SPPS], 2013). Durante el año 2008, en la región de las Américas fallecieron 1.2 millones de personas por cáncer, siendo más prevalente en los hombres el cáncer en próstata, pulmón, estómago y sistema digestivo (colonrectal); y en mujeres mama, pulmón, sistema reproductor (cervicouterino) y sistema digestivo (según la Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2013). Se Las neoplasias del epitelio afectan principalmente a la población adulta (mayores de 20 años). Durante el 2011, la principal causa de morbilidad hospitalaria por cáncer en los hombres se debió a neoplasias en órganos digestivos (23.9%), genitales (12.2%), -siendo el de próstata el más frecuente-; y hematopoyéticos (9.8 por ciento). Mientras que en las mujeres, la principal causa de egreso hospitalario por tumores malignos se debió a cáncer de mama (29.6%), neoplasias en órganos genitales (16.7%), -principalmente el de cuello del útero y útero-, y tumores en órganos digestivos (14.3 por ciento). Estos resultados

alarmantes han sido la base de la búsqueda de tratamientos que puedan prevenir y/o revertir este padecimiento. Existen esquemas terapéuticos que se basan en la utilización de compuestos citotóxicos, pero los resultados no son favorables en la mayoría de los casos, ya que el diagnóstico no es oportuno por lo cual ya no hay forma de revertir el daño. Los tratamientos establecidos con compuestos citotóxicos muestran un daño generalizado, siendo muy poco específico a células malignas. Los agentes alquilantes de ADN, inhibidores de la topoisomerasa I y II, alcaloides inhibidores de la mitosis y los antibióticos-antineoplásicos son los tratamientos que se utilizan en la terapéutica de las enfermedades malignas, y pese a su alto efecto citotóxico y nula selectividad, se siguen buscando tratamientos menos dañinos y más específicos para este padecimiento. Algunos compuestos como los inhibidores de la mitosis, se obtienen de productos naturales, como los alcaloides de la Vinca (obtenidos de la planta *Catharanthus roseus* o Vinca de Madagascar) como la vincristina y vinblastina; y los taxanos (obtenidos de plantas de género *Taxus*) como el Paclitaxel y Docetaxel.

Planteamientos Teóricos

La *Annona muricata* (mejor conocida como Guanábana) ha sido referida como una planta medicinal utilizada en casos de congestión, fiebre, infecciones parasitarias por helmintos, espasmos, hipertensión y cáncer. Existe información empírica acerca del uso de esta planta como un tratamiento anticanceroso por poseer compuestos con efecto citotóxico. Esta información nos sirvió para recopilar antecedentes científicos acerca de esta planta y establecer los usos clínicos, así como su bioseguridad durante el uso de esta en la terapéutica del cáncer.

Metodología de Trabajo

Se recopiló la información científica sobre el uso terapéutico de los extractos de guanábana en cáncer mediante el uso de bases de datos. Se utilizaron principalmente las bases AnnualReviews, BioMedSearch, EBSCO, Elsevier, PubMed, SciELO y SeCiMed y se utilizaron las palabras clave: *Annona muricata* y cáncer.

Análisis de Resultados y Conclusiones

En publicaciones científicas se han identificado algunos compuestos de *A. muricata* como las acetogeninas, estas han mostrado efecto citotóxico significativo en líneas celulares de cáncer de pulmón (A-549) de Muricatocina A, B y acetogeninas obtenidos de *A. muricata*, (Wu *et al.*, 1995). También se identificaron

acetogeninas como la cis-annonacina, cis-annonacina-10-ona, arianacina, javoricina y cis-goniotalamicina, compuestos con efecto citotóxico significativo demostrado mediante bioensayos *in vitro* en larvas de camarones (test de *brine shrimp*) (Rieser *et al.*, 1996). Investigaciones realizadas *in vitro* en líneas celulares de carcinoma de páncreas (PACA-2), pulmón (A-549) y colon (HT-29), demostraron que los compuestos Annopentocinas A, B, C, cis- y trans-annomuricina-D de *Annona muricata* son citotóxicos (Zeng *et al.*, 1996). Así mismo, se demostró que los componentes muricoreacina y murihexocina C de *A. muricata* presentaban citotoxicidad en líneas celulares tumorales humanas, adenocarcinoma prostático (PC-3) y carcinoma pancreático (PACA-2) (Kim *et al.*, 1998). También se observaron resultados muy pronunciados sobre líneas Hep G2 y 2,2,15 de hepatoma humano en diversos trabajos experimentales en los cuales se observó una gran selectividad en células malignas hepáticas por parte de una gran diversidad de compuestos obtenidos de la guanábana como lo son la muricina A, B, C, D, E, F y G, muricatetrocina A y B, longifolicina, corossolina, corossolona, annomontacina, murisolina, xilomaticina y annocatacina A y B (Liaw *et al.*, 2002; Chang *et al.*, 2003). En el 2005, Arroyo y colaboradores, demostraron el efecto citotóxico del extracto etanólico de las hojas de *A. muricata* en líneas celulares cancerosas de glándula mamaria (MCF-7), pulmón (H-460) y SNC (SF-268). Diversos autores relacionaron un efecto adverso de parkinsonismo atípico en la Costa del Caribe centroamericana, por un alto consumo de frutos y hojas de Guanábana, (Champy *et al.*, 2005; Lannuzel *et al.*, 2006; Lannuzel *et al.*, 2007), por lo que se estableció que los compuestos como la anonacina poseían un mecanismo de toxicidad por medio de la inhibición de la cadena respiratoria en la mitocondria (Chang *et al.*, 2003). En el 2006 Quispe y colaboradores prueban un compuesto denominado Muricina H, sustancia que fue evaluada en líneas celulares H460 (cáncer de pulmón) y 3T3 (fibroblastos normales de ratón), en donde se observó un efecto citotóxico significativo en H460. En el 2007 se probó un extracto etanólico al 95% de hojas secas en líneas celulares de adenocarcinoma de pulmón (H-460) y gástrico (C-678) obteniendo resultados muy significativos de citotóxicidad (Quispe *et al.*, 2007). Durante el 2009, en el trabajo de Oviedo *et al.*, se observó el efecto de un extracto y fracción alcaloidal de Guanábana sobre dos líneas celulares k562 (vejiga) y ECV-304 (leucemia), mostrando efectos citotóxicos a concentraciones mayores de 1mg/mL para el caso de la línea k562 y 2 mg/mL en la línea ECV-304, además de concluir que el consumo de alcaloides provenientes de *A. muricata* producían un efecto neurotóxico *in vitro* y haber demostrado un efecto ansiolítico en modelo de ratones ICR. En el 2011, se realizó un estudio sobre la toxicidad aguda y subcrónica de *A. muricata* en ratones albinos, obteniendo como resultado un efecto hipoglucemiante e hipolipemiante a bajas dosis, mientras que se obtuvieron datos de un daño renal a dosis altas (Larbie *et al.*, 2011). Existe poca información acerca

de los compuestos activos de *A. muricata*, y la que se reporta es en modelos *in vitro* (con respecto a los estudios de citotoxicidad). En el estudio de Correa y colaboradores en el 2012, se realizó una revisión bibliográfica enfocada en el estudio en *A. muricata*, desde un punto de vista antioxidante y poder relacionar sus efectos terapéuticos con compuestos reductores, sin embargo, la mayoría de los trabajos reportaron una baja capacidad antioxidante de *A. muricata* en comparación otros productos naturales de uso común. En el 2012 se publicó, que el extracto etanólico de hoja de *A. muricata*, en un modelo de cáncer de piel producido por 7, 12-dimetilbenza(α)antraceno (DMBA) en ratones ICR, observándose una supresión del crecimiento de los tumores (Hamizah *et al.*, 2012). En el mismo año Rajeswari y colaboradores (Rajeswari *et al.*, 2012) analizaron bibliográficamente el efecto citotóxico sobre protozoos de género *Leishmania* y propiedades antimicrobianas, efecto antiviral contra el virus del herpes simple (HSV-1) y efecto genotóxico, observándose un efecto citotóxico significativo en todos los casos (Jaramilloa *et al.*, 2000; Pathak *et al.*, 2010).

En la mayoría de los trabajos revisados se encontraron resultados de investigación en modelos *in vitro* de líneas celulares de diversos tipos de cáncer, mostrando un efecto citotóxico significativo, pero aún faltan estudios a nivel preclínico y clínico para poder utilizar algún compuesto o extracto de *A. muricata* en la terapéutica del cáncer. La escasa evidencia científica no recomienda el uso de ningún extracto o principio activo de *A. muricata* en uso clínico, ni como profiláctico (ya que no es un agente de preventivo, si no que por su mecanismo de acción hasta ahora estudiado sería utilizado como agente citotóxico en personas que ya padecen la patología), ni tratamiento, ya que se pone en riesgo la salud de los pacientes (Morón *et al.*, 2010). Es importante resaltar que no se descarta la idea de seguir estudiando los compuestos que posee esta planta, ya que podrían ser un tratamiento futuro de enfermedades malignas, evaluando el factor riesgo-beneficio del uso de sus principios activos en la terapéutica del cáncer.

Bibliografía

1. Lannuzel, G.U. Höglinger, P. Champy, P.P. Michel, E.C. Hirsch y M. Ruberg, "Is atypical parkinsonism in the Caribbean caused by the consumption of Annonaceae?" *J. Neural Transm. Suppl.*, 70, 153 (2006).
2. A. Lannuzel, G.U. Hoglinger, S. Verhaeghe, L. Gire, S. Belson, M. Escobar-Khondiker, P. Poullain, W.H. Oerte, E.C. Hirsch, B. Dubois y M. Ruberg, "Atypical parkinsonism in Guadeloupe a common risk factor for two closely related phenotypes?" *Brain*, Vol. 130, 3, 2007, pp. 816-827.
3. A. Quispe, D. Zavala, J. Rojas, M. Posso y A. Vaisberg, "Efecto citotóxico selectivo *in vitro* de muricin H (acetogenina de *Annona muricata*) en cultivos celulares

- decáncer de pulmón”, Rev. Per. Med. Exp. Sal. Púb., Vol. 23, 4, 2006, pp. 265-269.
4. A. Quispe, D. Zavala, M. Posso, J. Rojas y A. Vaisberg, “Efecto citotóxico de *Annona muricata* (guanabana) en cultivo de líneas celulares de adenocarcinoma gástrico y pulmonar”, CIMEL, Vol. 12, 1, 2007, pp. 19-22.
 5. C. Larbie, F.K.N. Arthur, E. Woode y E.Q. Terlapi, “Evaluation of acute and subchronic toxicity of *Annona muricata* (Linn.) Aqueous extract in animals”, Euro. J. Exp. Biol., Vol. 1, 4, 2011, pp. 115-124.
 6. C.C. Liaw, F.R. Chang, C.Y. Lin, C.J. Chou, H.F. Chiu, M.J. Wu y Y.C. Wu, “New cytotoxic monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from *Annona muricata*”, J. Nat. Prod., Vol. 65, 4, 2002, pp. 470-475.
 7. F.E. Wu, L. Zeng, G.X. Zhao, Z.M. Gu, Y. Zhang, J.T. Schwedler, J.L. McLaughlin y S. Sastrodihardjo, “Muricatocins A and B, two new bioactive monotetrahydrofuran Annonaceous acetogenins from the leaves of *Annona muricata*”, J. Nat. Prod. Vol. 58, 6, 1995, pp. 902-908.
 8. F.J. Morón, D. Morón y M. Nodarse, “Assessment of scientific evidence recommending *Annona muricata* L. (soursop tree) for cancer prevention or treatment”, Rev. Cub. Plan. Med., Vol. 15, 3, 2010, pp. 169-181.
 9. F.R. Chang, C.C. Liaw, C.Y. Lin, C.J. Chou, H.F. Chiu y Y.C. Wu, “New adjacent bistetrahydrofuran Annonaceous acetogenins from *Annona muricata*”, Planta. Med., Vol. 69, 3, 2003, pp. 241-246.
 10. G.S. Kim, L. Zeng, F. Alali, L.L. Rogers, F.E. Wu, S. Sastrodihardjo y J.L. McLaughlin, “Muricoreacin and murihexocin C, mono-tetrahydrofuran acetogenins, from the leaves of *Annona muricata*”, Phy. Chem., Vol. 49, 2, 1998, pp. 565-571.
 11. J. Arroyo, M. Prashad, Y. Vásquez, E. Li y G. Tomás, “Actividad citotóxica *in vitro* de la mezcla de *Annona muricata* y *Krameria lappacea* sobre células cancerosas de glándula mamaria, pulmón y sistema nervioso central”, Rev. Peru. Med. Exp. Sal. Púb., Vol. 22, 4, 2005, pp. 247-253.
 12. J. Correa, D. Ortiz, J.E. Larrahondo, M. Sánchez y H. Pachón, “Actividad antioxidante en guanábana (*Annona muricata* L.): una revisión bibliográfica”, Bol. Latin. Carib. Plant. Med. Arom., Vol. 11, 2, 2012, pp. 111-126.
 13. L. Zeng, F.E. Wu, N.H. Oberlies, J.L. McLaughlin y S. Sastrodihardjo, “Five new monotetrahydrofuran ring acetogenins from the leaves of *Annona muricata*”, J. Nat. Prod. Vol. 59, 11, 1996, pp. 1035-1042.
 14. M.C. Jaramilloa, G.J. Arangoa, M.C. Gonzalezb, S.M. Robledoc y I.D. Velezc, “Cytotoxicity and antileishmanial activity of *Annona muricata* pericarp”, Fitoterapia, Vol. 71, 2000, pp. 183-186.
 15. M.J. Rieser, Z.M. Gu, X.P. Fang, L. Zeng, K.V. Wood y J.L. McLaughlin, “Five novel monotetrahydrofuran ring acetogenins from the seeds of *Annona muricata*”. J. Nat. Prod., Vol. 59, 2, 1996, pp. 100-108.
 16. P. Champy, A. Melot, V. Guérineau-Enq, C. Gleye, D. Fall, G.U. Höglinger, M. Ruberg, A. Lannuzel, O. Laprévotte, A. Laurens y R. Hocquemiller, “Quantification of acetogenins in *Annona muricata* linked to atypical parkinsonism in Guadeloupe”, Mov. Disord., Vol. 20, 12, 2005, pp. 1629-1633.

17. P. Pathak, D.R. Saraswathy, A. Vora y J. Savai, "In vitro antimicrobial activity and phytochemical analysis of the leaves of *Annona muricata*", Internat. Jour. Pharma. Resear. Develo., Vol 2, 5, 2010.
18. S. Hamizah, A.H. Roslida, O. Fezah, K.L. Tan, Y.S. Tor y C.L. Tan, "Chemopreventive potential of *Annona muricata* L leaves on chemically-induced skin papillomagenesis in mice", Asian. Pac. J. Cancer Prev., Vol. 13, 6, 2012, pp. 2533-2539.
19. V. Oviedo, M. García, C. Díaz, M. Marder, M. Costa, J. Rincón, C. Sánchez y M. Guerrero, "Extracto y fracción alcaloidal de *Annona muricata* con actividad de tipo ansiolítica en ratones", Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm., Vol. 38, 1, 2009. pp. 105-120.
20. V. Rajeswari, S. Gajalakshmi y S. Vijayalakshmi, "Phytochemical and Pharmacological Properties of *Annona Muricata*: A Review", Int. J. Pharm. Pharm. Sci., Vol. 4, 2, 2012, pp. 3-6.