



EFFECTO CITOTÓXICO DE *Annona muricata* EN MODELOS PRECLÍNICOS EXPERIMENTALES DE CÁNCER.

Rosalinda Gutiérrez Hernández^a, José Luis Martínez Rodríguez^a, Blanca Patricia Lalalde Ramos^b,
Sonia Sifuentes Franco^c y Claudia Araceli Reyes Estrada^a

^aPrograma de Doctorado en Ciencias en la Especialidad en Farmacología Médica y Molecular de la Unidad Académica de Medicina Humana de la Universidad Autónoma de Zacatecas. rosalindagh@hotmail.com; joseluis_mtzrdz_qfb@hotmail.com; c_reyes13@yahoo.com.mx

^bPrograma de licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo de la Unidad Académica de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Zacatecas. blancalalalde@gmail.com

^cPrograma de Doctorado en Farmacología. Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. sifuentes_sf05@hotmail.com.

RESUMEN. El cáncer es la tercera causa de muerte en nuestro país después de las enfermedades cardíacas y diabetes mellitus. Existen diversos tratamientos para este padecimiento (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 búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas etnofarmacológicas aún más específicas. La *Annona muricata* 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 bibliográfica-científica en bases de datos (BVS, EBSCO, PubMed, SciELO y SeCiMed) con las palabras clave *Annona muricata* 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.

INTRODUCCIÓN

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

De acuerdo a lo reportado 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 en nuestro país. 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). Como se muestra en la Figura 1, 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 %).

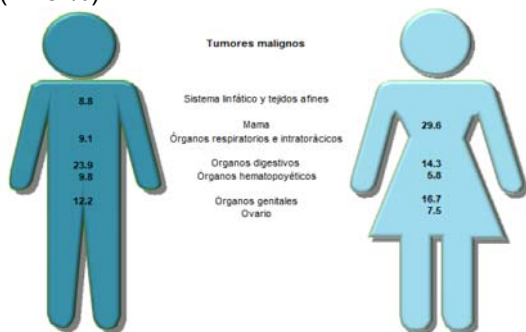


Figura 1. Porcentaje de morbilidad hospitalaria por tumores malignos en población mayor de 20 años según sexo. Se utilizó la clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud (CIE-10), códigos C00-C97. Tomado de: SSA (2012). Base de egresos hospitalarios 2011. Procesó INEGI.

Estas cifras alarmantes han sido la base de la búsqueda de tratamientos que pueda prevenir y/o revertir esta patología. Existen esquemas terapéuticos utilizando 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. 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.

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 por



poseer compuestos con efecto citotóxico. Esto nos sirvió para recopilar información científica de esta planta y establecer los usos clínicos así como su bioseguridad (Figura 2).



Figura 2. *Annona muricata* (Guanábana o la fruta del árbol de Graviola). Tomado de: GLOBAL NEWS, Posted in: ALTO SECRETO, SALUD

MÉTODOS

Se recopiló la información científica que sustenten los usos terapéuticos de los extractos de guanábana mediante el uso de bases de datos, se utilizaron principalmente las bases EBSCO, PubMed, SciELO y SeCiMed y se utilizaron las palabras clave: *Annona muricata* y cáncer.

RESULTADOS

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).

CONCLUSIONES

La mayoría de los trabajos revisados fueron 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, 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. Arroyo J, Prashad M, Vásquez Y, Li E y Tomás G, "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., 2005, Vol. 22, 4, pp. 247-253.
2. Champy P, Melot A, Guérineau Enq V, Gleye C, Fall D, Höglinger GU, Ruberq M, Lannuzel A, Laprévote O, Laurens A y Hocquemiller R, "Quantification of acetogenins in *Annona muricata* linked to atypical parkinsonism in Guadeloupe", Mov. Disord., 2005, Vol. 20, 12, pp. 1629-1633.
3. Chang FR, Liaw CC, Lin CY, Chou CJ, Chiu HF y Wu YC, "New adjacent bistetrahydrofuran Annonaceous acetogenins from *Annona muricata*", Planta. Med., 2003, Vol. 69, 3, pp. 241-246.
4. Correa J, Ortiz D, Larrahondo JE, Sánchez M y Pachón H, "Actividad antioxidante en guanábana (*Annona muricata* L.): una revisión bibliográfica", Bol. Latin. Carib. Plant. Med. Arom., 2012, Vol. 11, 2, pp. 111-126.
5. GLOBAL NEWS, Imagen posted in: ALTO SECRETO, SALUD. <http://www.gsslatino.com.mx/blog/?p=1382>. Visto: 20/02/2014.



6. Hamizah S, Roslida AH, Fezah O, Tan KL, Tor YS y Tan CL, "Chemopreventive potential of *Annona muricata* L leaves on chemically-induced skin papillomagenesis in mice", *Asian. Pac. J. Cancer Prev.*, 2012, Vol. 13, 6, pp. 2533-2539.
7. Jaramilloa MC, Arangoa GJ, Gonzalezb MC, Robledoc SM y Velezc ID, "Cytotoxicity and antileishmanial activity of *Annona muricata* pericarp", *Fitoterapia*, 2000, Vol. 71, pp. 183-186.
8. Kim GS, Zeng L, Alali F, Rogers LL, Wu FE, Sastrodihardjo S y McLaughlin, "Muricoreacin and murihexocin C, mono-tetrahydrofuran acetogenins, from the leaves of *Annona muricata*", *Phy. Chem.*, 1998, Vol. 49, 2, pp. 565-571.
9. Lannuzel A, Höglinger GU, Champy P, Michel PP, Hirsch EC y Ruberg M, "Is atypical parkinsonism in the Caribbean caused by the consumption of Annonaceae?", *J. Neural Transm. Suppl.*, 70, 153 (2006).
10. Lannuzel A, Höglinger GU, Verhaeghe S, Gire L, Belson S, Escobar-Khondiker M, Poullain P, Oertel WH, Hirsch EC, Dubois B y Ruberg M, "Atypical parkinsonism in Guadeloupe: a common risk factor for two closely related phenotypes?", *Brain*, 2007, Vol. 130, 3, pp. 816-827.
11. Larbie C, Arthur FKN, Woode E y Terlabi EO, "Evaluation of acute and subchronic toxicity of *Annona muricata* (Linn.) aqueous extract in animals", *Euro. J. Exp. Biol.*, 2011, Vol. 1, 4, pp. 115-124.
12. Liaw CC, Chang FR, Lin CY, Chou CJ, Chiu HF, Wu MJ y Wu YC, "New cytotoxic monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from *Annona muricata*", *J. Nat. Prod.*, 2002, Vol. 65, 4, pp. 470-475.
13. Morón FJ, Morón D y Nodarse M, "Assessment of scientific evidence recommending *Annona muricata* L. (soursop tree) for cancer prevention or treatment", *Rev. Cub. Plan. Med.*, 2010, Vol. 15, 3, pp. 169-181.
14. Oviedo V, García M, Díaz C, Marder M, Costa M, Rincón J, Sánchez C y Guerrero M, "Extracto y fracción alcaloidal de *Annona muricata* con actividad de tipo ansiolítica en ratones", *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, 2009. Vol. 38, 1, pp. 105-120.
15. Pathak P, Saraswathy DR, Vora A y Savai J, "In vitro antimicrobial activity and phytochemical analysis of the leaves of *Annona muricata*", *Internat. Jour. Pharma. Resear. Develo.*, 2010, Vol 2, 5.
16. Quispe A, Zavala D, Rojas J, Posso M y Vaisberg A, "Efecto citotóxico selectivo *in vitro* de muricin H (acetogenina de *Annona muricata*) en cultivos celulares de cáncer de pulmón", *Rev. Per. Med. Exp. Sal. Púb.*, 2006, Vol. 23, 4, pp. 265-269.
17. Quispe A, Zavala D, Posso M, Rojas J y Vaisberg A, "Efecto citotóxico de *Annona muricata* (guanabana) en cultivo de líneas celulares de adenocarcinoma gástrico y pulmonar", *CIMEL*, 2007, Vol. 12, 1, pp. 19-22.
18. Rajeswari V, Gajalakshmi S and Vijayalakshmi S, "Phytochemical and Pharmacological Properties Of *Annona Muricata*: A Review", *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2012, Vol. 4, 2, pp. 3-6.
19. Rieser MJ, Gu ZM, Fang XP, Zeng L, Wood KV y Mc Laughlin JL, "Five novel monotetrahydrofuran ring acetogenins from the seeds of *Annona muricata*". *J. Nat. Prod.*, 1996, Vol. 59, 2, pp. 100-108.
20. Wu FE, Zeng L, Zhao GX, Gu ZM, Zhang Y, Schwedler JT, McLaughlin JL y Sastrodihardjo S, "Muricatocins A and B, two new bioactive monotetrahydrofuran Annonaceous acetogenins from the leaves of *Annona muricata*", *J. Nat. Prod.*, 1995, Vol. 58, 6, pp. 902-908.
21. Zeng L, Wu FE, Oberlies NH, McLaughlin JL y Sastrodihadjo S, "Five new monotetrahydrofuran ring acetogenins from the leaves of *Annona muricata*", *J. Nat. Prod.*, 1996, Vol. 59, 11, pp. 1035-1042.