

## ANTITUMORALES VEGETALES



### Introducción

El *cáncer* consiste en la proliferación anómala de células malignas, con una tendencia particular a invadir otros tejidos adyacentes, hecho que se conoce como *metástasis*. La localización y vía de propagación de las metástasis varía en función del cáncer que le dio origen. A mayor agresión tumoral, existe una menor memoria de estructura del tejido que le dio origen. Los antecedentes del huésped suelen ser importantes, ya sea por cuestiones hereditarias, ambientales o incluso nutricionales.

#### Características de las células tumorales

- Proliferación desordenada.
- Capacidad de infiltración y diseminación (metástasis).
- Capacidad de alterar aspectos morfológicos celulares.

En los países desarrollados, el cáncer se erige en la tercera causa de muerte (detrás de los accidentes de tránsito y las enfermedades cardiovasculares). El cáncer puede originarse a partir de cualquier tipo de célula y en cualquiera de los tejidos que forman parte del organismo. Se considera como un conjunto de enfermedades que se clasifican en función del tejido y célula de origen. Los principales tipos de cánceres son:

- a) Sarcomas: Derivan del tejido conectivo como huesos, cartílagos, nervios, vasos sanguíneos, músculos y tejido adiposo.
- b) Carcinomas: Suelen ser los más frecuentes, derivando de tejidos epiteliales (piel, epitelios que cubren cavidades y órganos corporales) por lo que se denominan *carcinomas de células escamosas*, y de tejidos glandulares como los de la mama y la próstata, denominándoseles *adenocarcinomas*.
- c) Leucemias y Linfomas: Son aquellos cánceres provenientes de tejidos formadores de células sanguíneas. Caracterizan por producir inflamación de los ganglios linfáticos (adenitis), invasión del bazo y médula ósea, y sobreproducción de células blancas inmaduras.

### Etiología

Son muchos los factores relacionados con la aparición de esta enfermedad. Sin lugar a dudas, el cáncer tiene una base genética, que puede estar determinada por la herencia o por otros factores externos (traumas, virus, productos o sustancias químicas, radiaciones, etc).

**Herencia:** Alrededor de un 5-10% de los cánceres tienen una base hereditaria, como suele ocurrir con los cánceres ginecológicos. En el caso del cáncer de colon, su mayor frecuencia aparece en familias con

antecedentes de pólipos intestinales. Otro caso está dado por un tipo de retinoblastoma que sólo aparece cuando está ausente un gen supresor tumoral o antioncogen.

**Productos Químicos:** El *tabaco*, a través de la nicotina, el alquitrán y cientos de otras sustancias que se transforman en carcinogénicas durante la combustión, es una de las causas más importantes de cáncer. En lo atinente al cáncer de pulmón específicamente, el fumador incrementa 6 veces la posibilidad de su desarrollo, comparado a una persona no fumadora. El alcohol en altas dosis y tiempos prolongados de toma, se constituye en otro factor causal importante. Los vapores que emanan ciertas refineras, la exposición a benzopirenos, cobre, cobalto, alquitrán de hulla, aflatoxinas de alimentos, nitrosaminas, etc, son hoy claros exponentes de agentes químicos directamente vinculados a determinados tipos de cáncer.

**Radiaciones:** La exposición a los rayos X o a los rayos ultravioletas (solares), producen alteraciones cromosómicas en el ADN, capaces de generar la aparición de células malignas. Las radiaciones actúan en realidad como iniciadores del cáncer (agentes inductores de carcinogénesis). Los tipos de cáncer más frecuentes determinados por las radiaciones son cánceres de piel y leucemias.

**Agentes Infecciosos:** Tanto bacterias como virus y hongos se han relacionado con la aparición de determinados tipos de cáncer. Por ejemplo, el hongo *Pneumocystis carinii* (ó *Pneumocystis jiroveci*) y SIDA; la bacteria *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico; el virus de *Epstein-Barr* y linfomas; el virus de la *hepatitis* y carcinomas hepáticos; el *herpes virus tipo II* y carcinoma de cuello uterino; el virus *HTLV* y leucemia humana, etc. En el caso de los virus, se trata de adenovirus (salvo el HTLV que es un ARN o retrovirus). Las investigaciones sugieren que los oncogenes virales (capaces de transformar células benignas en malignas) tienen su contrapartida en las células humanas normales: el protooncogén, u oncogén celular. Los oncogenes virales producen un tipo de proteína conocida como factor de crecimiento que facilita y estimula el crecimiento de las células tumorales.

**Traumatismos:** Se trata de agentes que causan irritación por contacto muy continuo, como ser fricción sobre lunares de piel, el contacto de la pipa con un determinado grupo de células del labio, cáncer de esófago por consumo de infusiones muy calientes, etc.

### Exámenes Diagnósticos

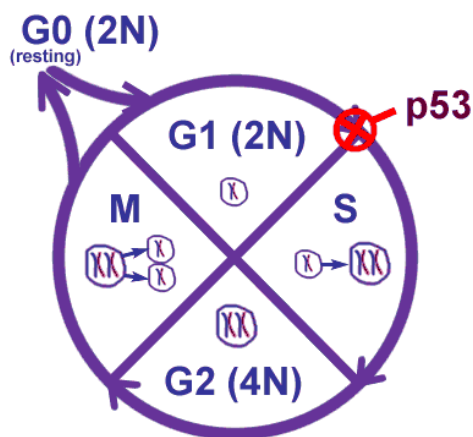
Los más importantes se detallan en el siguiente cuadro:

LOCALIZACIÓN del TUMOR	TIPO DE EXAMEN
Útero	Citología cervical o Papanicolau
Mama	Autoexamen y examen clínico Mamografía.
Estómago	Radiología de doble contraste
Piel	Toma biopsia
Cerebro	TAC - RMN
Colon	Fibrocolonoscopia Biopsia
Leucemias	Examen de sangre

	Punción de médula ósea
Próstata	Tacto rectal - Biopsia Determinación del PSA

### El Ciclo Celular

Se conoce como ciclo celular a la secuencia cíclica de procesos en la vida de una célula eucariota que conserva la capacidad de dividirse. Tenemos que tener en cuenta que *todas las células se forman a partir de células preexistentes*, por lo tanto el crecimiento y desarrollo de los organismos vivos depende del crecimiento y multiplicación de sus células. Cuando una célula se divide la información genética contenida en su ADN debe duplicarse de manera precisa y luego las copias se transmiten a cada célula hija. Todo ciclo celular tiene una etapa de crecimiento, una segunda etapa de duplicación del ADN y luego una tercera de replicación y finalmente una cuarta de separación de las dos células hijas, culminando así la división celular.



### CICLO CELULAR

**G-0** = Estado de reposo celular  
**G-1** = La célula crece. Al llegar a un determinado tamaño entra en la fase S.  
**S** = La célula sintetiza ADN en una proporción del doble del original.  
**G-2** = Con el ADN duplicado la célula se prepara para la mitosis.

El **gen p53**, se halla ubicado en el brazo corto del cromosoma 17, participando en la codificación de una proteína nuclear de 53 KDa, de ahí su nombre. Este gen es fundamental para inducir la respuesta de la célula ante el daño del ADN deteniendo el ciclo celular en caso de ocurrir mutaciones. Se trata de un gen supresor tumoral que desempeña un rol fundamental en la apoptosis (muerte celular programada) y control del ciclo celular. En caso de existir un gen P53 defectuoso permitiría la proliferación de células anormales, generando así la aparición de células malignas (alrededor de un 50 % de todos los tumores humanos contienen mutaciones en el gen p53).

### ¿Como actúan los agentes antitumorales?

La mayor parte de los fármacos citotóxicos afectan la síntesis de ADN. Son más efectivos cuanto mayor sea la actividad proliferativa de la célula maligna. En cambio, en las fases de reposo su actividad es casi nula. Algunos únicamente son efectivos en una fase determinada del ciclo, mientras que otros lo son en todas las fases (agentes alquilantes como el *clorambucilo* y *ciclofosfamida*). Es común atacar el cáncer con agentes citotóxicos que actúen en diferentes etapas del ciclo celular. Su problema o efecto adverso principal radica en que son citotóxicos para todas las células que experimentan división celular rápida, ya sean malignas o benignas.

Por ejemplo en la fase M actúan los inhibidores de la mitosis (*vincristina*, *vinblastina*, *paclitaxel*, *colchicina*, *griseofulvina*), los cuales se fijan a la tubulina bloqueando la formación del huso mitótico y deteniendo así la mitosis. Entre los inhibidores de las topoisomerasas I y II (enzimas nucleares que dividen las hebras del ADN necesarias para su replicación y para la transcripción del ARN) contamos con el *etopósido*, *tenopósido* y *camptotecina*.

Como puede observarse, varias de las principales drogas empleadas en oncología provienen de la naturaleza (incluyendo hongos), siendo la mayoría sintetizadas o hemisintetizadas a partir de la propia materia prima vegetal.

- |  |   |
|--|---|
| - Vincristina = <i>Vinca major</i> .               | - Griseofulvina = <i>Penicillium janczewsky</i> |
| - Vinblastina = <i>Vinca major</i>                 | - Etopósido = <i>Podophyllum peltatum</i>       |
| - Paclitaxel = <i>Taxus baccata</i> .              | - Tenopósido = <i>Podophyllum peltatum</i>      |
| - Colchicina = <i>Colchicum autumnale</i> .        | - Camptotecina = <i>Camptotheca acuminata</i>   |
| - Cerubidina = <i>Streptomyces coeruleorubidus</i> | - Adriamicina = <i>Streptomyces peucetius</i>   |

Curso Anual de Fitomedicina R. Alonso

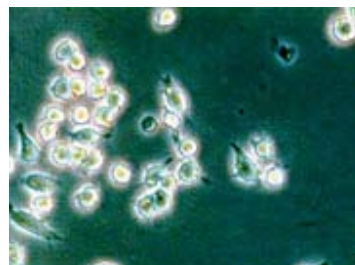
---

### Técnicas de comprobación de actividad antitumoral

A) **Tumor de disco de papa:** Se trata de una técnica descrita por Ferrigni et al. (1982) en el que se inducen tumores en discos de papa por medio de la introducción de *Agrobacterium tumefaciens*, los cuales deben ser inhibidos por moléculas bioactivas presentes en los extractos. Este procedimiento ha demostrado buena correlación con citotoxicidad en células tumorales.

B) **Citostáticos (líneas celulares):** Se trata de ensayar diferentes extractos en cultivos celulares malignos, a efectos de evaluar una actividad citotóxica (mata las células) o citostático (detiene el crecimiento celular). Entre las líneas celulares más usadas para investigar actividad citotóxica:

- A431 : Carcinoma de células escamosas humanas.
- BCA-1: Carcinoma humano de mama.
- CA-755: Adenocarcinoma de ratón.
- COL-2: Cáncer humano e colon.
- HeLa: Carcinoma humano (línea celular).
- HT-1080: Fibrosarcoma humano.
- KB: Carcinoma epidermoide nasofaríngeo.
- KB-VI: Idem al anterior pero resistente a drogas.
- L-1210: Leucemia linfocítica de ratón.
- Lewis: Carcinoma de pulmón de ratón.
- LNCaP: Cáncer humano de próstata.
- LUC-1: Cáncer humano de pulmón.
- MEL-2: Melanoma humano.
- P-388: Leucemia linfocítica de ratón.
- U373: carcinoma humano de la mama.
- Walker 256: Carcinosarcoma de rata.
- ZR-75-1: Carcinoma humano de la mama.
- Carcinoma ascítico de Ehrlich (trasplantado).



Cultivo P-388

## PLANTAS MEDICINALES CON POTENCIAL UTILIDAD ANTITUMORAL

Existen varias plantas medicinales que *a priori*, han demostrado su potencial utilidad en el abordaje de diferentes patologías tumorales. Entre ellas destaca:

## MUÉRDAGO EUROPEO (*Viscum album L.*)



Se trata de una planta leñosa, hemiparásita y perenne, perteneciente a la familia de las Lorantáceas. El muérdago es originario de la zona comprendida entre el norte de Europa, noroeste de África y regiones del mediterráneo. También se lo encuentra en Oriente, desde Irán, sur y centro de Asia hasta Japón. Parasita por lo general árboles caducifolios (rara vez Coníferas) entre los que destacan el manzano (principalmente), encina, álamo, espino albar, sauce, falsa acacia, castaño y roble. La droga está constituida por las hojas secas y ramas jóvenes. Entre los principales componentes químicos aparecen **Lectinas**: *viscumina* o ML-1 (sigla inglesa que significa mistletoe lectin 1), ML-2, ML-3.

Predominan en el invierno, en bayas maduras y troncos añosos. Otros componentes importantes son los **fenilpropanos** y **lignanós** (hojas): *siringenina 4'-glucósido*, *siringarresinol 4'-4'' diglucósido (eleuterósido E)*, *metil-mucoinositol* (1-6%).

Curso Anual de Fitomedicina

Módulo n° XXXIX (Dr Jorge R.

Alonso)

Finalmente se han identificado: alcaloides (viscálbina), **viscotoxinas** (I, II, III, IV, A1, A2, A3, B, Ps-1), ácido cafeico y sus derivados, polisacáridos (galacturanos en tronco y hojas y arabinogalactanos en las bayas). El muérdago es una especie que debido a su gran cantidad de principios activos, ha sido investigado con gran profundidad, especialmente en Europa, en donde un producto obtenido de la fermentación del jugo de la planta durante 4-6 semanas (denominado Iscador®), fue objeto de numerosos ensayos.

También lo han sido productos elaborados a partir del extracto acuoso de la planta entera (Helixor®, Plenosol®, Isorel®) o con estandarización de lectinas (Eurixor®). El área inmunológica y oncológica es el sector excluyente de los trabajos realizados con esta especie.



### Estudios en animales – In vitro

De acuerdo con las investigaciones del laboratorio suizo responsable de la fabricación del *Viscum album* inyectable (Iscador®), la respuesta terapéutica del producto varía en función del árbol huésped de donde se extrae. El Iscador® «Q» y «U» proveniente de robles (Q=Quercus) y olmos (U=Ulmus), es el más utilizado y recomendado. También se encuentra el A (Abeto) y el P (Pino). La acción conjunta entre *lectinas*, *lignanós*, *polisacáridos* y *viscotoxinas* desarrollan una interesante actividad antitumoral e inmu. En orden de importancia, las *lectinas* han despertado el mayor interés científico al tratarse de glucoproteínas (P.M. 60.000) constituidas generalmente por dos cadenas polipeptídicas (A y B) unidas entre sí por puentes disulfuro, y por una parte glucídica. Se diferencian entre sí por el diferente peso molecular y por el azúcar con el cual están combinadas. La *lectina-1* (ML-1) se une fuertemente con lactosa y galactosa. La *lectina-3* se une con N-acetilgalactosamina, en tanto la *lectina-2* lo hace con los 3 azúcares de igual forma. La cadena polipeptídica B es la que comúnmente está unida al azúcar. La separación de la cadena A lleva a ésta, a entrar a la célula y bloquear en su interior la síntesis de proteínas, lo que conduce a la muerte celular al cabo de 24-72 hs.



Se ha visto que algunas células reaccionan más a ML-1, y otras a ML-2 o ML-3. Ello dependerá del azúcar que predomina en la membrana celular. Las *lectinas* demostraron presentar actividad aglutinante (generalmente a altas dosis), inmunomoduladora y citotóxica sobre cultivos de células tumorales. Recientemente se ha comprobado *in vitro* que las *lectinas* ejercen un efecto modulador en la síntesis de proteínas e inductor de la apoptosis celular tanto en células tumorales como en células del sistema inmune, en especial neutrófilos.

Dicha actividad apoptótica podría depender de un descenso de proteínas nucleares p53 y Bcl-2, como de la inhibición de la enzima telomerasa a nivel mitocondrial. Al respecto, la *lectina-2* demostró inducir la generación de sustancias pro-oxidantes (peróxido de hidrógeno entre otros) en cultivos de células mieloleucémicas U937, a la vez que induce la activación de la caspasa-9, determinando la apoptosis celular.

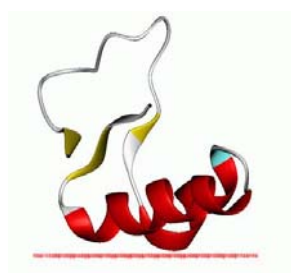
Tanto la actividad citotóxica como la inmunoestimulante, se han logrado con concentraciones muy bajas de *lectinas* (1 nanogramo/ml y 1 picogramo/ml, respectivamente). Estas bajas concentraciones están en relación a las dinamizaciones homeopáticas D<sub>6</sub> y D<sub>12</sub>, lo cual habla de cierta analogía entre ambos tratamientos. En forma sintética se puede decir que las *lectinas* inhiben, por un mecanismo calcio dependiente, la síntesis proteica de las células tumorales. Además se fijan sobre residuos galactósidos (debido a su constitución glucósido-específica), interactúan con la unidad ribosomal 60s, estimulan la fagocitosis celular, la síntesis de linfocitos-T (natural killers) y la muerte celular programada (apoptosis). En cultivos de células endoteliales venosas humanas expuestas a extractos de muérdago, se pudo constatar una actividad apoptótica sobre las mismas, sumado a una actividad inhibitoria de la angiogénesis tumoral.

Curso Anual de Fitomedicina  
Alonso)

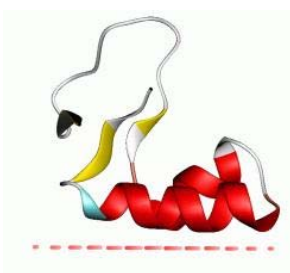
Módulo n° XXXIX (Dr Jorge R.

Por ejemplo, en casos de carcinomas orales de tipo escamoso, existen lugares o sitios de enlace específicos para neoglicoproteínas lactosiladas y secundariamente para lectinas N-acetil-galactosiladas, como ocurre en el caso del muérdago. Estas *lectinas*, han demostrado inducir la agregación de timocitos e incrementar la disponibilidad de calcio intracelular en ratas. Por otra parte, incrementan el nivel de endorfinas a nivel cerebral lo cual permite disminuir las sensaciones dolorosas.

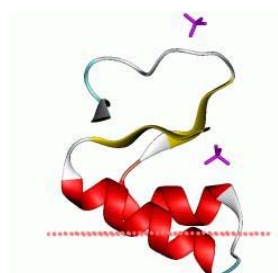
Las *viscotoxinas* (mezcla de proteínas básicas de bajo peso molecular) actúan como agonistas de la acetilcolina, contrariamente a lo que ocurre, por ejemplo, con el veneno de las serpientes que son preferentemente antagonistas. Esta referencia es debido a la semejanza estructural con dichos venenos y a que en dosis muy altas, las *viscotoxinas* ejercen efectos tóxicos similares (hipotensión arterial, toxicidad en músculo cardíaco, etc). Caracterizan por su disolución en un medio ácido, de ahí que se encuentren en gran cantidad en preparados fermentados de muérdago por medio del ácido láctico. Estas sustancias (en especial las *viscotoxinas* A2, A3 y B), han demostrado en ratas inhibir el crecimiento de las células KB interactuando con el ADN. Un estudio *in vivo* a doble ciego, en ratas con carcinoma de vejiga inducido por la sustancia oncogénica Fanft, demostró menores porcentajes de desarrollo tumoral en los animales tratados con el extracto fermentado de muérdago, respecto al grupo control. La dosis fue de 76 mg/k/día, equivalente al 20% de la DL<sub>50</sub>



**Viscotoxina B**



**Viscotoxina A2**



**Viscotoxina A3**

Del jugo exprimido de *Viscum album* se han identificado tres fracciones, las cuales en ensayos *in vitro* demostraron actividad inhibitoria en el crecimiento de diferentes líneas tumorales. Una de esas fracciones es rica en proteínas; la segunda fracción acuosa es rica en azúcares, al igual que la tercer fracción etérea soluble.

La actividad antineoplásica ha sido ensayada *in vitro* sobre diferentes tipos de cultivos de células neoplásicas, tales como sarcoma 180, HeLa, carcinoma de pulmón ZL-75, células leucémicas y mieloma. Por otra parte, las *viscotoxinas* del muérdago demostraron experimentalmente disminuir la leucopenia producida por radio y quimioterapia (Kuttan G. & Kuttan R., 1993). Asimismo, evidenciaron incrementos en los niveles de IFN-gamma, el cual juega un rol muy importante en los procesos de reparación del ADN celular dañado por diferentes tóxicos, como la 4-hidroxiciclofosfamida o los rayos gamma.

En el caso del sarcoma 180 transplantado en ratas, se pudo observar una tasa de inhibición del crecimiento tumoral del 50%, con una dosis entre 0,35-0,52 mg/k. La acción inhibitoria parece ser más potente cuanto mayor sea la fracción rica en proteínas. Esta fracción también ha demostrado inhibir significativamente la síntesis de ADN y ARN en células del tumor ascítico Yoshida en ratas. Tanto el Iscador® «M» como el «Q», en dosis de 15 µg/ml, demostraron inhibir en un 70% el crecimiento de células de cáncer de mama humanas, línea celular MAXF-401NL. Por otra parte, no produjeron incremento del tejido tumoral en cultivos humanos de células de cáncer de próstata, estómago, riñón, útero, pulmón (células no pequeñas), S.N.C., leucemia y melanoma.

Estudios efectuados sobre metastasis tumorales en ratas, demostraron que los extractos acuosos de *V. album* administrados en forma parenteral, exhiben un efecto inhibitorio sobre diferentes modelos de metástasis experimental hematogena y no hematogena, como ser: melanoma B6, carcinoma colónico 26-M3, linfomas L5178Y y ML25. De igual modo, la administración intravenosa a ratones de un preparado estandarizado con *lectinas* de muérdago, produjo efectos antimetastásicos del melanoma B16F10 en pulmón. En modelos de inducción de cáncer en animales se han observado diferentes respuestas. La administración de Iscador M® por vía intraperitoneal en ratones (1 mg/dosis) ha resultado efectiva para contrarrestar la inducción de sarcomas por metilcolantreno. En cambio, en un modelo en ratas de inducción de cáncer de vejiga por N-metilnitrosourea, la administración prolongada de *galactósidos lectínicos* de muérdago, no lograron detener el efecto inductor tumoral, ni produjeron respuestas inmunológicas locales.

Curso Anual de Fitomedicina  
Alonso)

Módulo n° XXXIX (Dr Jorge R.

En ratas, la combinación en partes iguales del extracto acuoso de *abeto* (*Abies alba*) junto al extracto acuoso de su parásito *Viscum album*, demostró inhibir la inducción de células malignas L-1210 por acción de benzopirenos. Las sustancias responsables serían las *lectinas* y *tioninas* del muérdago, junto con los monoterpenos presentes en el *abeto*. De modo similar, el suministro en forma conjunta del extracto estandarizado en *lectina-1* y agentes quimioterápicos (cicloheximida, taxol, cisplatino y doxorubicina) ha demostrado incrementar el efecto citotóxico sobre cultivos de células carcinomatosas de pulmón humano.

### **Ensayos en humanos**

Más de 50 estudios clínicos han sido efectuados con preparados de muérdago inyectables (generalmente por vía subcutánea) en los últimos 30 años. Algunos de esos trabajos han sido cuestionados en virtud de fallas en la concepción o diseño de los mismos, como ser escaso números de pacientes, falta de trabajos a doble ciego y/o falta de datos referidos a la farmacocinética del producto.

A fines de los '70 se publicó un estudio concerniente a la acción de Iscador® sobre dos grupos de pacientes operados de carcinoma bronquial por el mismo cirujano. El grupo que recibió el tratamiento convencional tuvo un porcentaje de supervivencia a 6-8 años del 15%, en cambio el grupo tratado posteriormente con *V. album* logró tasas de supervivencia del 37,8%. Otros tres estudios comparativos sobre supervivencia de pacientes con cánceres de mama (estadío III), cáncer de pulmón (40 casos) y cáncer de estómago, fueron evaluados. En todos los casos se observó una mayor tasa de sobrevida en los pacientes que recibieron muérdago respecto a los grupos control.

En contrapartida, un estudio multicéntrico controlado, a doble ciego, que empleó Iscador®, sobre un total de 408 pacientes con carcinoma bronquial, no reveló mejorías clínicamente significativas respecto a un preparado multivitamínico empleado como placebo. No obstante, la sobrevida del grupo tratado con Iscador® tuvo un promedio de 9,1 meses, frente a los 7,6 meses del grupo placebo. A los 2 años, el 11,5% de los pacientes con Iscador® continuaba con vida frente al 10,1% del grupo placebo.

Un estudio llevado a cabo en Suiza sobre 16 pacientes con cáncer de páncreas a los cuales se les suministró un preparado estandarizado inyectable con la lectina ML-1 (Eurixor®), dos veces a la semana durante 5 meses, demostró mayores tasas de sobrevida respecto a las estadísticas



habituales para estos casos. También evidenció una mayor tasa de supervivencia y mejor calidad de vida la administración subcutánea del mismo preparado (2,5 g/k) durante un período de 3 meses, en un estudio que abarcó 884 pacientes con diferentes tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama y de colon.

Finalmente, un metaanálisis llevado a cabo en Alemania sobre 10.228 pacientes con cáncer de diferente etiología, de los cuales 1.668 recibieron tratamiento con extractos estandarizados de lectinas de muérdago (Iscador®), reveló que en los grupos tratados con este fármaco las tasas de supervivencia fueron mayores al 40% en promedio respecto a los grupos control, lo cual evidencia su utilidad como droga oncológica.

#### Efectos Adversos:

Las **viscotoxinas** (abundantes en los frutos) son tóxicas a nivel digestivo, debiéndose omitir cualquier consumo humano de las mismas. Recordar que las *viscotoxinas* no son solubles en agua, debiéndose incorporar en soluciones inyectables. Bajo aplicación local y en altas dosis puede presentar efectos necrotizantes, por lo que sólo se recomienda cuando se deseen tratar ciertos tumores de piel.

La administración de 2,5 mg del extracto fermentado de *Viscum album* en 37 pacientes oncológicos fue bien tolerado en prácticamente la totalidad de los casos. Asimismo, un reporte sobre mil pacientes que recibieron el preparado comercial Iscador®, indicó una muy buena tolerancia del producto, observándose unos pocos casos de fiebre y leucocitosis leves. Por otra parte, la administración de extractos de *V. album* sobre células amnióticas de diez mujeres que experimentaron amniocentesis, no arrojaron cambios citogenéticos ni experimentaron mutagenicidad. En un estudio clínico que abarcó 884 pacientes con diferentes tipos de tumores, la administración de un extracto estandarizado con lectinas de muérdago (2,5 g/k/s.c.), produjo un 93% de tolerancia la cual fue considerada entre buena y excelente.

Pacientes portadores de HIV que han recibido extractos estandarizados de muérdago en forma subcutánea, demostraron una muy buena tolerabilidad del producto, registrándose unos pocos casos de gingivitis, fiebre y eosinofilia. El proteinograma arrojó, en algunos casos, un leve descenso en la tasa de proteínas y un discreto incremento de urea y creatinina.

Curso Anual de Fitomedicina

Módulo n° XXXIX (Dr Jorge R.

Alonso)

Las glucoproteínas presentes en esta especie pueden provocar cuadros de hipersensibilidad alérgica. Las formulaciones inyectables que se expenden en Europa indican tomar algunos recaudos antes de iniciar el tratamiento: reposo luego del día de inyección, evitar antibióticos y antipiréticos durante las primeras 24 horas (suele ser común la elevación de la temperatura a 38,5-39° durante el primer día de aplicación). En mujeres, recomiendan administrar el producto recién a partir del 3er. día de la menstruación. Las aplicaciones deberán hacerse fuera del área de irradiación en aquellos casos sometidos a ese tratamiento.

#### Interacciones Medicamentosas

Extractos de muérdago pueden interferir con tratamientos antihipertensivos e hipotensores arteriales, antidepresivos, inmunosupresores y anticoagulantes.

#### Recomendaciones de Empleo Medicinal como Agente Antitumoral

La vía de administración parenteral es la que mejores resultados ofrece. De ahí que existan muchos preparados europeos inyectables a disposición de los médicos. Estas inyecciones se aplican en forma subcutánea y en el lugar proximal o vecino al tumor: por ejemplo en la región epigástrica en casos de un carcinoma de estómago. Existen diferentes concentraciones de los productos comercializados (desde el 0,00001% al 1%), los cuales se administran incrementando secuencialmente la dosis hasta hallar una concentración que sea efectiva. Se comienza con una concentración baja (por ej. 0,01%) y se continúa incrementando lentamente la concentración, a razón de 2-3 inyecciones por semana. Se suelen prescribir 2 series de 7 ampollas, separadas por 2 semanas de descanso.

#### **UÑA DE GATO [*Uncaria tomentosa* (Will. ex Roem. & Schult) DC.]**

Se trata de una planta arbustiva trepadora perenne, de grandes dimensiones, perteneciente a la familia de las *Rubiáceas*, caracterizada por presentar una altura cercana a los 20-30 metros. Existen alrededor de 60 especies

del género *Uncaria*, todas ellas de regiones tropicales. Poco menos de 40 especies habitan África y Asia. En cambio en Sudamérica, se han informado tan sólo dos especies: *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis* (debe tenerse en cuenta que con el nombre de *uña de gato* son denominadas popularmente en Sudamérica 22 especies botánicas diferentes, no teniendo nada que ver con las que aquí se exponen).



La *uña de gato* crece en las zonas selváticas y boscosas de Perú (desde el Departamento de Loreto hasta Madre de Dios y Cuzco), cuenca del Amazonas, Colombia (Chocó), Bolivia, Brasil, Guyanas, Panamá (Bocas del Toro y Valle del río Gatún), Nicaragua, Costa Rica, Bélice, Guatemala, Ecuador y Trinidad Tobago, entre los 600-800 metros de altitud sobre el nivel del mar (aunque existen algunos ejemplares encontrados a 2.500 metros de altura). La droga está constituida por la corteza interna de los tallos. En segundo término se emplean las hojas y la raíz. La corteza micorpulverizada presenta un color marrón rojizo con sabor amargo astringente.

En su composición química destacan alcaloides oxindólicos, de dos tipos: pentacíclicos y tetracíclicos. De estructura pentacíclica: *pteropodina*, *isopteropodina-A* con sus isómeros (*especiofilina*, *uncarinas A, B, C, D, E y F*), *mitrafilina*, *isomitrafilina*, *F-mitrafilina*, *hirsuteína*, *hirsutina*, *dihidrocorianteína*, *isocajmalicina*, *akuammigina*, *corinoxeina*, *isocorinoxeina*, *3,4-dehidro-5-carboxistrictosidina*. De estructura tetracíclica: *rincofilina e isorincofilina* (presentes en quimiotipos de *Uncaria tomentosa*). Si bien los alcaloides citados corresponden a aquellos aislados de la corteza, una parte muy importante también se encuentra en las hojas y la raíz, incluyendo estructuras oxindólicas tetracíclicas. El total de alcaloides oxindólicos de especies cultivadas de acuerdo a cada parte de la planta es el siguiente: flores (2,10%), hojas (1,59%), corteza (0,50%) y ramas con espinas (0,32%).

En cuanto a la actividad antitumoral, los resultados aún están en discusión, ya que lo más probable es que tenga una función inmunoestimulante a través de un triple mecanismo: *estimulante de la fagocitosis*, *antimutagénico* y *antioxidante celular*. Dichos mecanismos tendrían mayor relevancia que una acción citotóxica propiamente dicha. Se espera la realización de ensayos clínicos en humanos a efectos de verificar la gran cantidad de trabajos *in vitro* y en animales llevados a cabo hasta la fecha.

Se pudo comprobar que el conjunto de alcaloides mezclados carece de muchas propiedades farmacológicas salvo cuando se agrega el tanino *catequina* al 10%. A través de algunos ensayos se ha podido obtener *epicatequina* y 4 procianidas diméricas (B1, B2, B4 y A1) que demostraron actividad inhibitoria de cultivos tumorales *in vitro*, lo cual fue confirmado posteriormente por otros investigadores. A iguales conclusiones llegaron investigaciones japonesas.

Curso Anual de Fitomedicina  
Alonso

Módulo n° XXXIX (Dr Jorge R.

No obstante, los extractos libres de taninos han demostrado conservar la actividad contra determinados virus *in vitro*, produciendo a su vez una inhibición de la síntesis de ADN en el sarcoma ascítico 180 y un aumento del nivel de inmunoglobulinas en pacientes portadores de melanoma. La aplicación de los principales alcaloides oxindólicos sobre cultivos celulares de leucemia (HL-60 y U-937) demostraron un efecto antiproliferativo de cada uno de ellos a excepción de la *mitrafilina*. El efecto más potente fue el producido por *uncarina F* con una  $IC_{50} = 21.7$  y  $29.0 \mu\text{mol/litro}$  para HL-60 y U-937, respectivamente.

Estudios realizados en ratas trasplantadas con el sarcoma ascítico 180, se demostró que la administración durante 10 días en su dieta de 50 mg/k de un extracto acuoso de *uña de gato*, si bien no logra detener el crecimiento del tumor, permite una mayor supervivencia (28-30 días) respecto al grupo control (16-18 días). Otros extractos han demostrado un efecto antiproliferativo en cultivos de células de cáncer de mama (MCF7), evidenciando una actividad inhibitoria del 90% en concentración de 100 mg/ml.

Estudios realizados en Alemania comprobaron que un grupo de pacientes tratados con quimioterapia, citostáticos y *Uncaria tomentosa* en forma conjunta presentaban mejor pronóstico de acuerdo a la evolución clínica, en relación a otro grupo de enfermos que sólo habían recibido quimioterapia y citostáticos. También se pudo observar que su administración mejoraba los efectos adversos provocados por quimioterápicos o AZT, en especial lo concerniente a la aparición de náuseas y caída del pelo.

Por otra parte, el extracto etanólico de *pteropodina* no ha demostrado tener actividad antitumoral en diferentes líneas celulares neoplásica. En tanto, extractos acuosos de *uña de gato* han demostrado disminuir la leucopenia inducida por quimioterapia en ratas. Finalmente cabe señalar que la *uncarina D* exhibió una débil citotoxicidad en cultivos tumorales de melanoma SK, tumor de Burkitt 549 y carcinoma de ovario SK-3 con

una IC<sub>50</sub> valorada entre 30-40 µg/ml; en tanto la *uncarina C* demostró también una débil citotoxicidad contra el carcinoma ovárico SK-3 con una IC<sub>50</sub> de 37 µg/ml.

Es de tener en cuenta que en la génesis de los procesos tumorales, la acción mutágena de las formas activas del oxígeno y de los radicales libres han demostrado estar involucradas. De esta manera, la actividad antimutagénica presente en las sustancias naturales con propiedades antioxidantes han creado una nueva línea de investigación en oncología. Se pudo observar que diferentes extractos de *uña de gato* generan una reducción importante en la producción de sustancias mutagénicas, tanto *in vitro* como en individuos fumadores que utilizaban en el ensayo la decocción de la corteza por vía oral durante un período de tiempo determinado. Es sabido que en la orina de los fumadores se encuentran sustancias mutagénicas las cuales no existen en la orina de los no fumadores. Es así que luego de quince días de administración del producto a individuos fumadores, no se pudieron detectar sustancias mutagénicas en sus orinas.

Los extractos de *U. tomentosa* demostraron tener una acción protectora contra la fotomutagénesis inducida por 8-MOP (8-metoxi-psoraleno) en combinación con U.V.A., en diferentes cepas de *Salmonella typhimurium* de acuerdo al método propuesto por Ames. Al parecer, dicha acción estaría vinculada con los glicósidos del ácido quinóico, flavonoides y taninos que brindarían una acción antimutagénica derivada de su comprobado efecto antioxidante. De igual modo el extracto liofilizado de corteza de *Uncaria tomentosa* demostró inhibir en un 45% la mutagénesis de *Salmonella typhimurium* (TA-102) inducida por 7,12 dimetilbenzantraceno. Asimismo dicho extracto presentó en ratones efecto antimutagénico en cáncer de piel inducido por dimetilbenzantraceno y promovido por acetato de tetradecanoilforbol. Las actividades antiinflamatoria y antioxidante demostradas por diferentes extractos tanto en modelos animales como en humanos, sería un aditamento a la actividad antitumoral conferida a esta especie, dada la directa relación comprobada con las vías de la ciclooxigenasa y leucotrienos.

### **Efectos Adversos y/o Tóxicos:**

**Estudios en Humanos:** A dosis usuales los extractos de uña de gato son bien tolerados. Ocasionalmente se han verificado episodios de fiebre, constipación o diarrea que aparecen durante la primera semana de toma y ceden ante la suspensión de la medicación. El exceso de cocción de los taninos puede resultar tóxico. En altas dosis se han reportado dos casos de síntomas pancreáticos y alteraciones del nervio óptico. Se aguardan aún los resultados de un protocolo para evaluar la eficacia y toxicidad de *uña de gato* en el tratamiento de pacientes con infección por HIV. En varios estudios clínicos efectuados sobre pacientes y voluntarios sanos, la administración oral de extractos secos y acuosos de uña de gato (100-350 mg/día) no produjo síntomas adversos o tóxicos. De acuerdo con los ensayos en humanos, en animales y por el uso tradicional, la probabilidad que pueda ocurrir algún episodio agudo de intoxicación por *uña de gato* es muy baja, debido a que se necesitarían importantes cantidades de la misma a ser ingeridas en un día.

Curso Anual de Fitomedicina

Módulo n° XXXIX (Dr Jorge R.

Alonso)

**Estudios en Animales - In Vitro:** Altas dosis de extractos de *uña de gato* han demostrado un efecto anticonceptivo en animales de laboratorio. La administración a ratones por vía intraperitoneal de 2 a 5 g/k del extracto acuoso durante 18 días no produjo alteraciones orgánicas ni comportamientos anormales en los animales. En ese sentido el extracto acuoso tampoco demostró toxicidad en los ensayos biológicos sobre las bacterias *Photobacterium phosphoreum* y *Salmonella typhimurium* o sobre células ováricas de hámsters chino. Los estudios realizados tanto en Alemania como en Perú demostraron que *U. tomentosa* no es tóxica ni mutagénica. La DL<sub>50</sub> en ratones del extracto seco de corteza de *uña de gato* fue calculada en 162 mg/k.

Por otra parte la DL<sub>50</sub> de dos extractos estandarizados de corteza de *uña de gato* con 3% y 5% de alcaloides oxindólicos fue de 14.263 mg/k y 10.799 mg/k, respectivamente, lo cual es un indicador de su baja toxicidad. Otro estudio de toxicidad aguda llevado a cabo con el extracto acuoso liofilizado de la corteza arrojó una DL<sub>50</sub> aproximada a los 15.000 mg/k, lo cual es indicador de una muy baja toxicidad.

**Contraindicaciones:** Se desaconseja su uso durante el embarazo, lactancia y en niños menores de seis años. Así también en portadores de trasplantes debido a una mayor probabilidad de rechazo. Se preconiza esperar un año luego de la toma del producto antes de aceptar un trasplante. También se recomienda no administrar *Uncaria tomentosa* dos días antes y dos días después de la aplicación de quimioterapia debido a su fuerte efecto inmunoestimulante, que puede acarrear síntomas desagradables para el paciente. Esto también se

observa con otros tratamientos que utilizan proteínas externas, derivados de timo, inmunoglobulinas, vacunas, hormonoterapia con péptidos hormonales, etc. Tampoco se recomienda en pacientes hemofílicos que reciben crioprecipitados de plasma sanguíneo fresco.

**Interacciones Medicamentosas:** Los alcaloides de la *uña de gato* no se solubilizan correctamente en presencia de baja acidez estomacal, pudiendo por ello potenciar los fármacos H<sub>2</sub>-antagonistas. En virtud de ello se desaconseja su toma junto a la de preparados antiácidos. Asimismo se desaconseja su empleo cuando se esté administrando simultáneamente *ciclosporina* u otros fármacos inmunosupresores. También se han observado efectos adversos cuando se suministran conjuntamente proteínas exógenas inyectables (tratamientos celulares, hormonales, etc). Recientemente se ha constatado una actividad inhibitoria *in vitro* de extractos etanólicos de *Uncaria tomentosa* sobre el sistema citocromal P450-3A4, lo cual puede interferir con determinados medicamentos que se ingieran simultáneamente

**Formas Galénicas:** Se puede administrar la *Decocción*: Al 2% (corteza). Se administran 3-4 tazas diarias. Como *Tintura (1:10)*: en alcohol de 70°, se administran 25-40 gotas, 2-3 veces al día. Como *Polvo de Corteza* se suministran 2-4 g diarios. Existen extractos secos de 300 mg por cápsula (equivalentes a 2,4 mg de alcaloides oxindólicos), administrándose para el cáncer hasta 6 cápsulas diarias.

### **GRAVIOLA (*Annona muricata* L.)**

Se trata de un pequeño árbol perenne, perteneciente a la familia de las *Annonáceas*, caracterizado por presentar una altura cercana a los 6-8 metros. Nativo de la América tropical, esta especie crece en la mayoría de las áreas calurosas de los trópicos, incluyendo el Amazonas. Introducida en África y el Pacífico sur desde hace un siglo aproximadamente. Se le conoce también con el nombre de *guanábano*. Varias son las partes que se emplean de esta planta: corteza, hojas, frutos, semillas y raíces. La mayoría de los trabajos están relacionados con las semillas (ricas en acetogeninas) y las hojas.



La composición química presenta como principales componentes a las acetogeninas, representadas por tetrahidrofuranos presentes en las semillas y hojas, entre los que destacan: *annonamicinas A, B y C*, *gigantetrocinas A y B*, *gigantetronenina*, (*cis* y *trans*) *gigantetrocinona*, (*cis* y *trans*) *10-annonacina-A-ona*, (*2,4-cis*)-*isoannonacina*, (*2,4-trans*)-*isoannonacina*, (*2,4 trans*)-*isoannonacina-10-ona*, *muricinas A-I*, *muricatocinas A, B y C*, *muricoreacina*, *murihexocina C*, *murisolina*, *muricatenol*, *muricatetrocinas A y B*, *annonacina*, *annonacinona*, *annomutacina*, *annomontacina*, *cohibinas C y D*, *corosolona*, *coronina (raíz)*, *longifolicina*, *annocatalina*, *solamina*, *xilomaticina* y *goniotalamicina*.

También se aislaron alcaloides de tipo isoquinolínico: *annonomicina*, *annomurina*, *annonaína*, *annoniína*, *asimilobina*, (+) *coclaurina*, *normuciferina*, (+) *reticulina*.

Curso Anual de Fitomedicina  
Alonso

Módulo n° XXXIX (Dr Jorge R.

En el año 1976 fue llevado a cabo por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos un proyecto de estudio sobre citotoxicidad de las acetogeninas (derivados de ácidos grasos de cadena larga) encontrados en hojas y corteza de *graviola* que tendrían, *a priori*, efectos inhibitorios sobre diferentes líneas celulares de cáncer humano (NCI, 1976). En Cuba y China pudieron demostrar efectos citostáticos *in vitro* con el extracto acuoso, alcohólico y cetónico de *Annona muricata*.

Las acetogeninas *anomotacina* y (*cis* y *trans*) *10-annonacin-A-ona* han demostrado poseer citotoxicidad selectiva en cultivos de células tumorales de pulmón A-549. También evidenciaron citotoxicidad frente a células tumorales U-937. Otro estudio demostró un efecto citotóxico selectivo frente a células adenocarcinomas de colon, con una potencia muy superior a *adriamicina*. De igual modo demostró efectos superiores *in vitro* a la *doxorubicina* en cultivos de carcinoma nasofaríngeo humano. Las acetogeninas *muricinas H, I* y *cis-annomontacina* evidenciaron citotoxicidad en cultivos de hepatomas humanos Hep G(2) y Hep (2,2,15). Respecto a esta última línea celular hepática, la *annocatalina* mostró alta selectividad citotóxica. En su mecanismo de acción se verificó una disminución en los niveles de ATP por

inhibición del complejo I implicado en el mecanismo de respiración mitocondrial, e inhibición de la NADH oxidasa de la membrana plasmática de las células tumorales.

**Efectos Adversos y/o Tóxicos:** Los trabajos en animales para evaluar toxicidad han dado resultados un tanto contrapuestos. La administración oral prolongada del extracto de hojas a ratas produjo fibrosarcomas en el esófago de algunos animales, en tanto por vía externa se evidenciaron casos de cánceres de mejilla en hámsters. Por el contrario, el empleo de extractos de hojas en dosis de 100 a 2000 mg/k a ratones por vía i.p. no produjo ninguna muerte. La administración oral de la decocción acuosa de la hoja fresca en dosis de 1-5 g/k tampoco produjo muertes en los animales testeados. Asimismo la administración consecutiva del mismo extracto a lo largo de dos semanas no produjo casos de toxicidad en los animales.

En estudios de toxicidad aguda y subaguda realizados en Brasil, acerca de la respuesta de los parámetros sanguíneos, urinarios y anatómicos de órganos de ratas y ratones a través de la administración de las hojas de *Annona muricata* a lo largo de 45 días, se pudo constatar que en el día 15° el nivel de proteínas plasmáticas comenzaba a descender, mientras la urea plasmática aumentaba. Paralelamente se observó leucocitosis, oliguria y disminución de la excreción de creatinina. Estos resultados podrían interpretarse como una estimulación en la síntesis de hormonas tiroideas, o inhibición de su degradación, y/o un aumento en la degradación de hormonas adrenales.

En personas que trabajan con semillas y corteza de esta especie se han reportado algunos casos de retinitis tóxica debido a la presencia de compuestos acetogénicos. Estudios toxicológicos realizados con cremas cosméticas que contenían extracto de *Annona muricata* no produjeron eritemas, escamas ni edemas en el cutis a las 24, 48 y 72 hs. de ser aplicada. Debido a actividad úteroestimulante demostrada en animales, no se aconseja administrar esta especie durante el embarazo. Existen en comercios extractos secos en forma de cápsulas (100 mg por unidad).

### **PETIVERIA (*Petiveria alliacea* L.)**

Se trata de una planta americana aromática, de unos 30 a 100 cm de alto, perteneciente a la familia de las *Fitolacáceas*. La *petiveria* crece en suelos degradados de climas cálidos de América, extendiéndose desde la Florida, México, Antillas hasta gran parte de Sudamérica. En Argentina abunda en las provincias del norte, litoral, Santa Fé y Buenos Aires. Existen cultivos en Cuba (desde 1986 en San Antonio de los Baños), India, Europa (desde el siglo XVIII) y más recientemente en África. Popularmente se le conoce como *anamú*, *petiveri*, *pipí* o *mapurite*



Medicinalmente se emplean la raíz (principa) y hojas. Desde el punto de vista fitoquímico se ha encontrado en la planta entera *triterpenos*, *cumarinas*, *beta-sitosterol*, *pinitol*, *alantoína*, *alcohol lignocerílico*, *ácido lignocérico*, *lignocerato de lignoceril* y *alfa-friedelinol*. En raíz y tallo se identificaron derivados sulfurados: *benzil-2-hidroxi-5-etil trisulfuro*, *sulfóxido de S-bencil-L-cisteína* y *tritolaniacina*. También derivados bencénicos: *benzaldehido*, *ácido benzoico* y *dibenzil-trisulfuro*. La raíz además contiene *nitrato de potasio*, *cumarinas*, *tritolaniacina*, *N-metil-4-transmetoxiprolina*, *alantoína*, *friedelina*, *ácido benzoico* y *beta-sitosterol*. En las hojas: *alantoína*, *nitrato de potasio*, *alcohol lignocerílico*, *lignocerato de lignoceril*, *ácido linoleico*, *ácido nonadecanoico*, *ácido oleico*, *ácido palmítico* y *ácido esteárico*.

También se reporta la presencia de *esteroides*, *terpenoides* (*isoarborinol*, *acetato de isoarborinol* y *cinamato de isoarborinol*), *saponinas*, *polifenoles* y *taninos*.

Curso Anual de Fitomedicina  
Alonso

Módulo n° XXXIX (Dr Jorge R.

Las promisorias actividades antitumorales de la *Petiveria alliacea* han hecho que en Miami (USA) fuera creada en 1979 la *Anamú Foundation of America*, a iniciativa de investigadores cubanos exiliados. Precisamente en Cuba se han desarrollado importantes estudios en cáncer y leucemia utilizando *Petiveria alliacea* y *Solanum verbascifolium* (*tabaco cimarrón*) con resultados auspiciosos. En el Instituto Nacional de Oncología y Radiología de Cuba fue realizado, a mediados de los '70, un estudio sobre actividad antitumoral con los extractos etanólico y acuoso obtenidos de las hojas secas y pulverizadas de *petiveria*. En dicha prueba fueron empleados ratones albinos machos a los cuales se les implantó diferentes tipos de sarcomas (S-180 y

S-37), carcinoma de Erhlich y adenocarcinoma mamario. Al finalizar el estudio se concluyó que los extractos ensayados no habían presentado actividad antitumoral.

En 1981 se publica un trabajo del Dr. Sergio Santana Sánchez en donde por vez primera se informa sobre 246 casos de cáncer (en especial leucemias) tratados exitosamente con esta planta. En cuanto al mecanismo de acción, estudios preliminares en ratones habían demostrado únicamente un aumento en la fagocitosis celular cuando se administraba la fracción no saponificable en forma intraperitoneal, en dosis de 0,5 ml. Asimismo la administración de 50 mg/k de extracto de *petiveria* demostró estimular la actividad fagocítica del sistema retículo endotelial de ratones inoculados con dosis letales de *Escherichia coli*, lo cual estaría relacionado con la presencia del *bencil-2-hidroxi-5-etil trisulfuro*.

En tanto, el extracto hexánico de *petiveria* ha demostrado incrementar el índice de fagocitosis en cultivos de granulocitos humanos. El *dibenciltrisulfuro* es el principal compuesto lipofílico presente en extractos de *petiveria*. Su incorporación en cultivos de neuroblastomas y fibroblastos de pulmón humanos, demostró causar un desensamble reversible de los microtúbulos, en concordancia con sus cualidades inmunomoduladores. Diferentes extractos (etérico, butanólico, metanólico) de la raíz de *petiveria* exhibieron *in vitro* actividad antimitótica sobre el desarrollo de huevos de erizo de mar. Por su parte el extracto hidroalcohólico demostró, *in vitro*, actividad antitumoral en un cultivo vegetal de *Solanum tuberosum* infectado con el teratógeno bacteriano *Agrobacterium tumefaciens*. Recientemente se ha ensayado el extracto metanólico de *petiveria* en cultivos de carcinoma hepatocelular humano Hep-G2, demostrando el mismo citotoxicidad aunque en menor medida que el extracto metanólico de *Schinus molle*.

**Efectos Adversos y/o Tóxicos:** Se trata de una especie muy empleada por la medicina popular, aunque su empleo por vía interna es desaconsejada por algunos países (Brasil por ejemplo). En cuanto a la toma del producto, se recomienda su suministro durante cortos períodos de tiempo. La DL<sub>50</sub> en ratas fue calculada en 360 mg/k y en ratones de 1,7 g/k por vía intraperitoneal. En cuanto a la administración de la decocción de la planta en dosis de hasta 10 g/k, por vía oral en ratones, no provocó ninguna muerte en los animales evaluados. Asimismo, la decocción de la hoja, a razón de 10 g/k durante siete días consecutivos, no produjo signos de toxicidad en ratones ni genotoxicidad sobre células germinales de ratón macho. Por el contrario demostraron actividad antimutagénica *in vitro*. Se ha estimado en 31,4 mg/k la DE<sub>50</sub> en ratones (Dosis Efectiva 50) lo que implicaría un margen de seguridad amplio comparado a las DL<sub>50</sub> antes descriptas.

El extracto hidroetanólico de la raíz en dosis de 1 mg (equivalente a 7,7 mg de raíz seca) en contacto con la piel de ratas, no produjo señales de irritabilidad local a lo largo de 15 días consecutivos de aplicación. Tampoco fueron observadas lesiones de la mucosa gástrica con el mismo preparado administrado por vía intragástrica. Las infusiones de hoja y raíz de *petiveria* no demostraron toxicidad en ratones en dosis de 5-10 g/k ni tampoco al 2,5% (dosis de uso popular en humanos) en pruebas de citotoxicidad para *Artemia salina*. En cambio estudios *in vitro* sobre cultivos de células de médula ósea evidenciaron cambios en las cromátides hermanas, de manera dosis-dependiente, lo cual abre la posibilidad de provocar mutagénesis y carcinogénesis por esta especie durante períodos de consumo muy prolongados.

**Contraindicaciones:** El extracto acuoso de hojas y tallos ha demostrado poseer actividad estimulante uterina débil en ratas. Otros trabajos en ratas mencionan el efecto antiimplante de extractos de raíz y hoja y la acción zigotóxica del tallo. Por tal motivo se desaconseja su empleo durante la gestación, sobretudo teniendo en cuenta que en muchos países del Caribe emplean esta planta como abortiva. Al respecto el extracto metanólico de las semillas ha demostrado provocar contracciones en músculo uterino de ratas.

**Formas Galénicas:** Se puede administrar la *Infusión* de las hojas: 2-3 g/día, dividido en 3 tomas. En forma de *Tintura*: 1-3ml dosis, 2-4 veces al día. *Polvo*: 300 a 500 mg por cápsula, tomar 3-6 cápsulas diarias.

Curso Anual de Fitomedicina  
Alonso)

Módulo n° XXXIX (Dr Jorge R.

### **NONI (*Morinda citrifolia* L.)**

Se trata de un pequeño árbol perteneciente a la familia de las Rubiáceas. El género *Morinda* abarca unas 50-80 especies de plantas caducas y árboles o arbustos trepadores leñosos, esparcidos en la franja tropical de África, Australia y Asia. El *noni* es nativo de Asia (franjas costeras de India, Sri Lanka y sudeste del continente), islas del Pacífico (Polinesia, Hawaii) y Australia. Ha sido naturalizada y cultivada en América tropical. Al no ser

una especie muy resistente, se llevan a cabo cultivos requiriendo para ello suelos arenosos, bien drenados y soleados. Se emplean medicinalmente las hojas, el fruto y la raíz.



Los estudios fitoquímicos de la Hoja permitieron determinar la presencia de *monoterpenos* (*monotropeína*), *triterpeno* (*ácido ursólico*), *ácido gentístico* (*benzenoide*), *beta-sitosterol*, *iridoides* (*citriofolinósido A*, *asperulósido*, *ácido asperulosídico*), *flavonoides*. En la Raíz se identificaron *morindina* (colorante), *alizarina-alfa-metiléter*, *rubiadina-1-metiléter*, *ácido rubiclórico*, *antraquinonas* (*morindadiol*, *soranjidiol*, *damnacanthal*, *morindona*, *morenona-1*, *morenona-2*), *selenio*. En los Frutos se hallaron pequeñas cantidades de aceite esencial, incluyendo los *ácidos octoico* y *hexoico*, más los ésteres de alcoholes etílico y metílico. También fue identificado el iridoide *ácido asperulosídico* y el flavonoide *rutina*.

Ensayos realizados en cultivos de fibroblastos humanos, determinaron que el compuesto antraquinónico *damnacanthal* presente en la raíz de *noni*, ejerce una potente actividad inhibitoria frente a receptores de la enzima *tirosina kinasa*, induciendo la apoptosis celular mediada por rayos ultravioletas. Estudios realizados en ratas a partir del jugo del fruto de *Morinda citrifolia* (administrado por vía oral durante una semana de tratamiento) determinaron un efecto preventivo sobre los primeros estadios de formación de células tumorales (en modelos de inducción tumoral por DMBA), lo cual se debería al efecto antioxidante demostrado en el test de hidroperóxidos lipídicos. Entre los componentes del jugo evaluados con propiedades antitumorales *in vitro*, figuran la fracción polisacáridica y varios glucósidos.

La fracción polisacáridica demostró efectos inhibitorios del crecimiento de células carcinomatosas de pulmón (células de Lewis) y células carcinomatosas de peritoneo. Esta actividad estaría determinada por un incremento en la síntesis de moduladores inmunológicos, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleuquina-1-beta (IL-1 $\beta$ ), IL-10, IL-12p70, interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) y óxido nítrico.

En cambio no se detectó actividad sobre IL-2 e IL-4. Cuando la fracción polisacáridica se administra junto a drogas quimioterápicas convencionales (*adriamicina*, *cisplatino*, *5-fluoracilo* o *vincristina*), se constató un incremento en la sobrevida y efectos curativos en varios lotes de animales tratados, lo cual posicionaría al *noni* como un suplemento coadyuvante en los tratamientos convencionales del cáncer. Respecto a los glucósidos con actividad antitumoral presentes en el jugo, se destaca el *ácido asperulosídico*. Dicho ácido demostró inhibir en ratas, el efecto promotor tumoral en células epidérmicas del *acetato de 12-O-tetradecanoilforbol*.

Los extractos de noni son muy bien tolerados, no existiendo contraindicaciones en su empleo. Desde el punto de vista galénico se puede administrar en forma de Decocción: 2 cucharaditas de la raíz troceada por taza. Tomar 2-3 tazas diarias. Jugos: A partir del fruto. Se toman 250 cc. diarios, repartidos en 2 tomas. Polvo: Hay cápsulas en el mercado con 500 mg por unidad.

### GINSENG (*Panax ginseng* C.A. Mayer)

Todos conocen los beneficios que aporta el Ginseng como adaptogénico y energizante general. Sus propiedades inmunoestimulantes ya han sido mostradas en el capítulo anterior. No obstante, es constante la aparición de informes que refieren efectos benéficos como tratamiento coadyuvante de cáncer. Sobre su constitución química, sírvase remitir al capítulo anterior sobre Inmunidad.

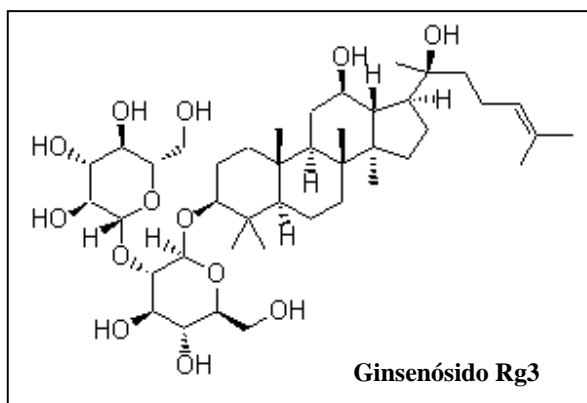
Extractos de raíz de *ginseng* han demostrado citotoxicidad sobre cultivos de carcinoma de Ehrlich, melanoma B16, carcinoma hepatocelular inducido por *dietilnitrosamina* o carcinoma pulmonar inducido por *benzo- $\alpha$ -pireno*. En este último caso la actividad inhibitoria demostró ser superior a la evidenciada por *Panax notoginseng*, hallándose los compuestos responsables de la misma en la fracción soluble en etanol. En cultivos de células tumorales, el *panaxinol* (principio alcohólico poliacetilénico de la raíz) ha demostrado efectos inhibitorios de manera dosis dependiente. Por otra parte extractos de *ginseng* aplicados tópicamente han inhibido en ratones hembra, de manera dosis-dependiente, el crecimiento de papilomas y cánceres de cérvix y vagina inducidos por DMBA (*dimetil-benzoantraceno*). La tasa de transformación de linfocitos T se vio incrementada en el estudio.



En casos de leucemia experimental los primeros trabajos en ratas no habían demostrado resultados satisfactorios. En cambio, otro trabajo efectuado en un modelo de leucemia P-388 resistente a drogas quimioterápicas (*daunomicina*, *vinblastina* y *adriamicina*) demostró que la administración de los compuestos triterpenoides de *Panax ginseng* y de *Glycyrrhiza glabra* ejercen efectos beneficiosos. Gingenósidos extraídos de los pedúnculos y las hojas de *ginseng* han demostrado inducir la diferenciación de las células de la leucemia aguda no linfocítica en cultivos primarios. El mecanismo de acción se centraría en un probable aumento intracelular de AMP cíclico y a la activación de *interferón*. Por otra parte las saponinas de *ginseng* demostraron *in vitro* incrementar la sensibilidad de células leucémicas a drogas citotóxicas.

En tanto, los polisacáridos presentes en extractos de la raíz demostraron experimentalmente una actividad inhibitoria en el crecimiento del sarcoma 180 (formados o trasplantados) y del adenocarcinoma 155 en ratas. Un polisacárido ácido denominado *ginsan*, demostró inhibir en ratas las metástasis pulmonares provocadas por los melanomas B16 y F10, promoviendo la generación de *linfoquinas*, *linfocitos T* y *NK*. Estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron una acción antimetastática de las saponinas del grupo *protopanaxadiol* de la raíz de *ginseng* a través de la producción de metabolitos bacterianos en intestino de ratas luego de una dosis oral de 2 mg. El conjunto total de *ginsenósidos* demostró inhibir al factor de crecimiento epidérmico en cultivos de células tubulares de riñón de conejos, disminuyendo a la vez, los genes de expresión c-fos y c-jun, relacionados con la patogénesis del cáncer de riñón. Otro estudio determinó una acción antiproliferativa de los extractos liposolubles de la raíz sobre cultivos de células de carcinoma renal humano, actuando por bloqueo del ciclo de diferenciación entre las fases G1 a S.

En el caso del melanoma B16, los principios activos más importantes resultaron ser los *gingenósidos Rh<sub>2</sub>* y *Rb<sub>2</sub>*, los cuales actuarían por bloqueo de la fase G1. El *gingenósido Rb<sub>2</sub>* a su vez, demostró poseer un efecto inhibitor de la angiogénesis tumoral *in vitro*. En tanto, el *gingenósido Rh<sub>2</sub>* también demostró actividad antiproliferativa en cultivos humanos de células carcinomatosas ováricas. Las plantas cultivadas entre 5 y 6 años junto a los *ginsenósidos Rg<sub>3</sub>*, *Rg<sub>5</sub>* y *Rh<sub>2</sub>* demostraron poseer mayores efectos anticarcinogénicos, en tanto los ejemplares silvestres (muy escasos) son los que poseen un mayor espectro inmunomodulador.



Estudios en humanos: Estudios clínicos llevados a cabo en casi 5.000 pacientes oncológicos internados, demostraron una mayor actividad fagocitaria y una capacidad aumentada en la producción de anticuerpos en el grupo de pacientes tratados durante varios meses con extractos de *ginseng* y tratamiento convencional respecto al grupo control tratado únicamente con este último método. Las tasas de mortalidad a un año se redujeron en un 36% respecto a los grupos control, viéndose los mejores resultados en cáncer de ovario, laringe, esófago, estómago y páncreas. En cambio, se obtuvieron resultados magros en cánceres de mama, vejiga, tiroides y cuello de útero.

Un trabajo clínico efectuado en pacientes con lesiones precancerosas de esófago y endometrio demostró los beneficios de la administración de *panaxel* (extracto de *ginseng* enriquecido con *germanio*) y *bioginseng* (producto de biotecnología obtenido a partir de cultivos de la raíz). El *panaxel* demostró mejorar significativamente las lesiones erosivas crónicas de mucosa esofágica en tanto el *bioginseng* produjo la regresión de la hiperplasia cístico-adenomatosa endometrial. Un estudio clínico efectuado en 42 pacientes durante la quimioterapia postoperatoria de cáncer gástrico avanzado, demostró que el suministro de extractos de *ginseng* restablece el nivel de linfocitos CD<sub>4</sub> a niveles basales e inhibe la depleción de linfocitos CD<sub>3</sub> que

normalmente ocurre durante la quimioterapia. La sobrevida del grupo tratado con *ginseng* fue significativamente mayor respecto al grupo no tratado.

Curso Anual de Fitomedicina  
Alonso)

Módulo n° XXXIX (Dr Jorge R.

**Efectos Adversos:** La toma oral de extractos de *ginseng* en dosis normales suele ser bien tolerada. Se ha descrito un síndrome producido por abuso de *ginseng* (alrededor de 15 g/día) conocido como GAS (*Ginseng Abuse Syndrome*) el cual presenta hipertensión arterial, estado de agitación con insomnio, erupciones cutáneas y diarrea matinal. En menor medida se observó amenorrea, depresión, disminución del apetito, hipotensión arterial y edemas. Los síntomas se agravarían con el consumo simultáneo de *cafeína* y ceden con la suspensión de la toma del producto. Al parecer, dosis de 1200 mg diarios de *ginseng* (no terapéuticas) ya son suficientes para causar insomnio. Entre las reacciones adversas o efectos colaterales más comunes con la toma de extractos de *ginseng* sobresalen aquellos de origen digestivo tales como gastritis, náuseas, diarreas y vómitos.

Un estudio realizado en Japón y que abarcó más de 500 individuos que tomaban extractos de *ginseng* durante períodos prolongados no evidenció señales de toxicidad. No obstante, se ha vinculado el uso muy prolongado de *ginseng* con la inflamación de algunos nervios de grueso calibre, en especial el ciático y la aparición del síndrome de Stevens-Johnson. No debe suministrarse *ginseng* durante el curso de enfermedades agudas, trombosis coronaria, enfermedades cardíacas severas, hipertensión arterial y hemorragias. En pacientes con hipersensibilidad nerviosa, esquizofrenia, histeria o manía también se desaconseja su prescripción. No se recomienda prescribirlo en casos de antecedentes de úlcera gastroduodenal, gastritis por reflujo, enfermedad diverticular y cuadros disentéricos, debido a su contenido en saponinas.

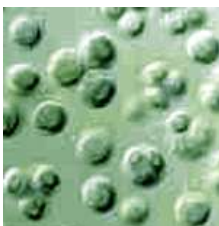
**Interacciones medicamentosas:** No se debe suministrar extractos de *ginseng* junto a otros estimulantes del SNC (caféina, anfetaminas, efedrina, etc). Por otra parte se pudo constatar un sinergismo con drogas antineoplásicas como la *mitomicina C* y una posible aparición de síntomas maniacos en asociación con *fenelzina*. Una buena sinergia se constató con el agregado de *glicerofosfato de magnesio*, el cual permite una buena absorción digestiva y aporta una acción antiagregante plaquetaria y levemente hipolipemiente.

A nivel nociceptivo demostró poseer efectos inhibitorios, potenciando la actividad farmacológica de *pentazocina* y *aspirina*. Si bien no presenta efectos anticonvulsivantes *per se*, los extractos de *ginseng* demostraron potenciar el efecto anticonvulsivante del *diazepam*. La administración conjunta con vacunas contra la Influenza puede originar cuadros de insomnio pasajero. Su asociación con *digoxina* e *hipoglucemiantes* (orales e insulina) puede alterar los niveles plasmáticos de dichas drogas. Tampoco es conveniente el empleo de extractos de *ginseng* junto a *warfarina* por probable reducción de efectos anticoagulantes.

**Formas Galénicas:** Generalmente la raíz de *ginseng* se encuentra estandarizada con un 4% de ginsenósidos, siendo la presentación en cápsulas o comprimidos, recomendándose dosis diarias entre 200-500 mg.

### CHLORELLA (*Chlorella pyrenoidosa* Zeidler & Lund.)

Se trata de un alga verde microscópica y unicelular perteneciente a la familia *Chlorelláceas*, que habita las aguas frías del este asiático (en especial en territorio de Japón y sur de China). Esta alga se puede encontrar espontáneamente en tanques y lagos, poseyendo una gran habilidad para realizar la fotosíntesis. Los primeros trabajos experimentales realizados sobre modelos de sarcoma en ratones evidenciaron un papel inmunomodulador de la *chlorella* en la síntesis de anticuerpos, lo cual fue comprobado por medio de inmunización del animal con complejos carrier-haptenos. Por su parte, los extractos acuosos calentados de *chlorella* han demostrado estimular la producción de *interferón* en animales, actividad que sería responsabilidad de la fracción polisacárida. Al respecto, altos niveles de *interferón* fueron observados a las dos horas de la inyección de dichos extractos.



Existen varios estudios realizados en ratas con diferentes tumores experimentales, que señalan al *chlorellano* como responsable de la acción estimulante sobre el sistema retículo-endotelial y sobre la actividad de los macrófagos. La administración oral e intraperitoneal de extractos de *Chlorella pyrenoidosa* demostró mayores tasas de sobrevida en ratones con tumor ascítico de Ehrlich trasplantado en cavidad peritoneal

como en células leucémicas inoculadas en forma subcutánea. La no observación de efectos citotóxicos directos hace presuponer en una actividad antitumoral mediada por el sistema inmune. Del alga *Chlorella vulgaris* (variedad muy emparantada) se ha aislado una glucoproteína con actividad antitumoral *in vivo* sobre sarcomas trasplantados en ratas.

Un informe publicado a comienzos de la década del '90 da cuenta que la administración de *clorella* en la dieta de pacientes afectados de diferentes tipos de tumores cerebrales inoperables, puede ser muy beneficiosa. En efecto, un estudio realizado en el Medical College Virginia Hospital (EE.UU), sobre 20 pacientes con cánceres en cerebro y

Curso Anual de Fitomedicina  
Alonso)

Módulo n° XXXIX (Dr Jorge R.

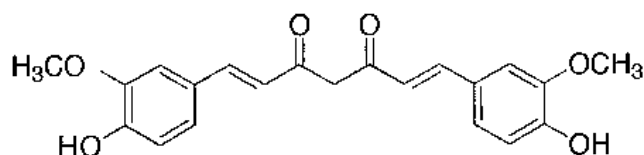
médula espinal inoperables, evidenciaron mayores tasas de supervivencia en aquellos pacientes que consumían *clorella* respecto a las estadísticas normales para estos casos. Incluso, dos de esos pacientes con glioma maligno, al cabo de dos años de haber recibido el tratamiento, no evidenciaron ninguna señal de presencia o reactivación de sus procesos.

**Efectos Adversos:** La *clorella* por lo general es muy bien tolerada en humanos durante su ingesta. Experiencias realizadas con voluntarios sanos alimentados únicamente con fuente proteica proveniente de esta alga durante 20 días, no evidenciaron efectos adversos o tóxicos. Se han mencionado algunos casos de fotosensibilidad en personas que consumían habitualmente *clorella* y pasaban varias horas en exposición solar.

**Formas Galénicas:** Como medida terapéutica, el "Japan Chlorella Research Center of Kyoto" (Japón) recomienda el consumo de 1-10 g de *clorella* diarios, en forma de alimento (ensaladas). En el mercado farmacéutico de Asia, Europa y Estados Unidos, existe el *Polvo*: en forma de tabletas o cápsulas (300 mg/unidad), recomendando los fabricantes el consumo de 1-5 unidades diarias, preferentemente con las principales comidas. En trastornos de detoxificación o inmunomodulación los prospectos indican hasta 10 g diarios, repartidas en varias tomas.

### CÚRCUMA (*Curcuma longa* L.)

La *cúrcuma* es originaria de la India y del sudeste de Asia siendo posteriormente introducida en América (Antillas) y regiones templadas de Europa. Crece sobre suelos húmedos, ricos y arcillosos. Se cultiva en la mayoría de los países tropicales como India, China, Pakistán, Sri Lanka e Indonesia. La droga está constituida por el rizoma. Cuando está recién cortada posee olor agradable similar al jengibre, sabor picante ligeramente amargo. Entre los compuestos más importantes destacan el aceite esencial y un tipo de colorantes conocidos como curcuminoides, entre los que destacan: *curcumina* o *diferuloilmetano* (60%), *desmetoxi-curcumina* (*curcumina I*), *monodesmetoxi-curcumina* (*curcumina II*), *bis-desmetoxi-curcumina* (*curcumina III*), *dihidro-curcumina*, *ciclocurcumina*. Las *curcuminas* por oxidación se convierten en *vanillina*.



curcuminoide



Los primeros trabajos realizados hacia fines de la década del '60 no habían demostrado actividad inhibitoria significativa de los compuestos policíclicos de *cúrcuma* en modelos experimentales de sarcoma 180, hepatoma 129, virus de la leucemia de Friend y sarcoma humano en huevo embrionado. Sin embargo, los *curcuminoides* (en especial la *curcumina III*) han exhibido propiedades inhibitorias sobre sustancias

catalogadas como promotores carcinogénicos tales como el *12-0-tetradecanoil-forbol-13-acetato* (inductor de tumores de piel en ratas), *acetoxi-metil-nitrosamina* (promotor de cáncer oral y gástrico), *óxido de 4-nitroquinolina* (promotor de cánceres orales), *N-nitrosometil-bencilamina* (inductor de cáncer de esófago), *azoximetanol* (inductor de tumores en colon) y el *fenilimidazolpiridino* (inductor de tumores en intestino delgado). Incluso un extracto acuoso libre de *curcuminas* demostró en ratones reducir la multiplicidad de un papiloma gástrico inducido por *benzo-a-pireno*.

La actividad detoxificante de la enzima *glutathion-S-transferasa* sobre carcinógenos administrados a ratas, parece jugar un papel muy importante. De ahí la importancia de la *cúrcuma* como agente hepatoprotector y promotor de enzimas detoxificantes en hígado. La *curcuma* ha exhibido un efecto sinergizante con extractos de hojas de *areca* en la supresión de tumores inducidos por *acetoxi-metil-nitrosamina* en hámsters. Por otra parte, la administración oral de 200 nmol/k de *curcumina* ha demostrado inhibir las metástasis pulmonares del melanoma B16F10 experimental en ratas y disminución del crecimiento del tumor ascítico de Ehrlich. Ocho *curcuminoides* sintéticos fueron ensayados en diferentes modelos de cultivos de células tumorales L-929, observándose en todos los casos un 50% de actividad inhibitoria con concentraciones de 1µg/ml.

Curso Anual de Fitomedicina

Módulo n° XXXIX (Dr Jorge R.

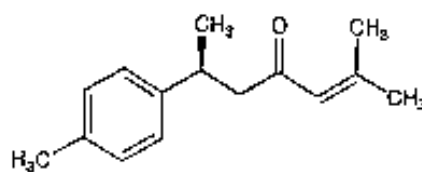
Alonso)

La eficacia respecto al producto natural *curcumina* resultó ser prácticamente igual. El rol protector ejercido por extractos de cúrcuma sobre sustancias inductoras de cáncer de colon resultó de mayor eficacia que el observado frente a promotores tumorales mamarios. La adición en la dieta de ratas de 0,05% de *cúrcuma* ó 0,005% de *curcumina*, demostró reducir significativamente la concentración de la enzima *gamma-glutamyl-transpeptidasa* inducida por la *aflatoxina B1*, reduciendo así los índices de mutagenicidad y hepatocarcinogenicidad.

Entre algunos de los mecanismos de actividad antitumoral investigados, se pudo demostrar que la *curcumina* induce la apoptosis de células tumorales, lo cual pudo ser demostrado en el carcinoma ascítico de Ehrlich, tumores de intestino delgado de ratas y células A-2780 de cáncer de ovario humano. La *curcumina* actúa a través de una elevación de la enzima *glutathion-S-transferasa* que participa en la desactivación y eliminación de peróxidos lipídicos e inductores tumorales, a lo cual se suma la actividad inhibitoria sobre degradaciones de la cromatina y fragmentaciones del ADN con disminución de la expresión del NF-kappa B (p65) y aumento en la expresión de la caspasa-3.

Asimismo, las *curcuminas* demostraron inhibir la proliferación de células cancerosas embrionarias (línea PCC4) deteniendo el ciclo en fase G1 después de 4 horas de administración. Por otra parte, la actividad inhibitoria de la *curcumina* sobre la enzima COX<sub>2</sub> y en la síntesis de *óxido nítrico*, estaría relacionada con un bloqueo ejercido sobre el factor nuclear kappa-B (NF-kappa-B). Esto indica la estrecha relación que existe entre los procesos inflamatorios y los tumorales.

La *turmerona* también demostró propiedades antitumorales *in vitro*, al provocar la apoptosis celular en cultivos de células leucémicas humanas MOLT-4B y HL-60; en cambio, no demostró actividad sobre células de cáncer gástrico KATO III. Por ahora son pocos los ensayos realizados en humanos. Un estudio clínico simple realizado sobre 62 pacientes con diferentes tumores de piel, reveló que la administración externa de una pomada con *curcumina* reduce en un alto porcentaje de pacientes el tamaño de las lesiones, la inflamación y el prurito.



turmerona

En un estudio controlado sobre 16 pacientes fumadores crónicos a lo largo de 30 días, se determinó que la administración oral de 1,5 g diarios de extractos de *cúrcuma*, reduce significativamente la excreción urinaria de mutágenos y carcinógenos del tabaco. Los productos en base a *cúrcuma* son muy bien tolerados. Se debe evitar únicamente largas exposiciones solares debido a fenómenos de fotosensibilidad que puede originarse tras tomas diarias. Entre las formas galénicas destacan la *Decocción* del rizoma al 1%, para ser administrado 2-3 veces al día. También la *Infusión*: 20 g/l, administrándose 200-300 ml/día. Como *Tintura (1:10)* se administran 2,5-5 ml, 1-3 veces al día. En forma de *Polvo micronizado*: 100 mg/cápsula, a razón de 1-2 cápsula media hora antes de las principales comidas. Como *Extracto seco (5:1)*, para ser administrado en cápsulas a razón de 50-100 mg, 2-3 veces al día. Finalmente en forma de *Extractos estandarizados* al 95% de curcuminoides. Se administra una cápsula (de 450 mg por unidad) 3-6 veces al día.

## HONGOS MEDICINALES CON PROPIEDADES ANTITUMORALES

### SHIITAKE (*Lentinus edodes* Lang Sing.)



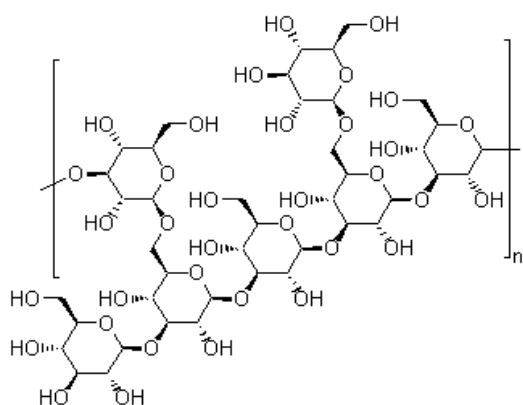
Se trata de un Basidiomiceto de hábitat silvestre, que crece en amplias zonas de China, Japón y Corea. Actualmente se cultiva principalmente sobre los robles del género *Quercus*. En su composición química abundan los polisacáridos, principalmente el lentinán (*13-beta-D-glucano*) y el AC2P. En el área de la oncología experimental, investigadores del Cancer Center Research Institute de Japón han demostrado que el lentinán aislado por extracción en agua caliente desde el hongo, inhibe en forma activa el crecimiento de tumores trasplantados a ratones, ya sea tumores sólidos como el sarcoma 180, o fibrosarcomas inducidos por intoxicación con *metilclorantreno*. Estudios posteriores realizados en modelos experimentales de cáncer colónico en ratas demostraron buenos resultados en cuanto a la inhibición del crecimiento tumoral tras la administración intraperitoneal de lentinán.

Curso Anual de Fitomedicina  
Alonso)

Módulo n° XXXIX (Dr Jorge R.

Incluso en ratas alimentadas con lentinán, se pudo observar regresiones en el crecimiento de tumores colónicos y linfomas. Por otra parte el lentinán demostró suprimir la metástasis tumoral en varios modelos animales de cáncer de pulmón. Las ratas A7J, DBA/2 y CD1 son las que demostraron una mejor respuesta antitumoral, mientras que las ratas C3H/He y C57BL/7 no demostraron reacción alguna. Su mecanismo íntimo de acción aún queda por dilucidarlo, aunque todo parece indicar que estimularía la actividad linfocitaria y macrofagocitaria a la vez que intervendría en la síntesis de *interferón*.

En estudios de inhibición de carcinogénesis por *benzopirenos*, se ha evidenciado una actividad inhibitoria de los polisacáridos del shiitake, los cuales a su vez demostraron promover la actividad de la enzima *glutathion-S-transferasa* como mecanismo de detoxificación hepática, aunque esta última actividad fue menor a la evidenciada por el hongo *Ganoderma lucidum*. Un reciente estudio en ratas demostró que la administración de alfa-glucanos sulfatados provenientes de shiitake, en dosis de 50 mg/k, reducen de manera significativa el sarcoma 180 trasplantado en un 42%, mientras que en cultivos de células carcinomatosas de mama humanas MCF-7 el mismo compuesto demostró una tasa de reducción del 52%.



**lentinán**

La actividad inhibidora sobre tumores dependería, entre otras cosas, de la acción de los linfocitos, lo cual se ha demostrado en ratones timectomizados. Las pruebas realizadas en humanos se encuentran hasta el momento en fase 3. Uno de esos estudios realizados en cánceres colorrectales y gástricos tras cuatro años de seguimiento demostraron una supervivencia mucho mayor en los grupos de pacientes sometidos al tratamiento combinado de Tegaful® más lentinan que aquellos grupos que recibieron únicamente Tegaful®.

Respecto a los casos de cáncer de estómago recurrente y avanzado, los índices de 1, 2, 3 y 4 años de supervivencia con Tegaful® fueron de 3,7%, 3,7%, 0% y 0%, respectivamente. En cambio los casos tratados con Tegaful® en combinación con lentinán, demostraron una supervivencia superior: 24,3%, 13%, 9,5% y 3,8% respectivamente.

En cuanto al cáncer colorrectal, el 50% de los casos tratados con Tegaful® alcanzó una supervivencia de 94 días, mientras que en el tratamiento combinado, el 50% alcanzó una supervivencia de 200 días. La dosis de lentinán fue de 1 mg. dos veces por semana ó 2 mg. una vez por semana, según los casos. Al respecto, el lentinán

demostró incrementar significativamente los niveles del factor de necrosis tumoral, IL-1 e IL-2. En un estudio clínico efectuado sobre 39 pacientes con cáncer de páncreas avanzado, la combinación de *lentinán* (2 mg i.v. por semana) con quimioterapia incrementó significativamente la supervivencia del grupo de pacientes activo (14 meses promedio) respecto al control que recibió únicamente quimioterapia (8 meses promedio). Serológicamente se observó un incremento de células T-killer, con descenso de la IL-6 y PGE<sub>2</sub>.

Se pudo demostrar también en ratas, que existe un sinergismo entre el *lentinán* y la terapia endócrina medicamentosa (*medroxiprogesterona* y *tamoxifeno*) en la inhibición del crecimiento de tumores mamarios inducidos por carcinógenos químicos. Paralelamente, el *lentinán* produjo un significativo descenso en los niveles séricos de *prolactina* y *cortisol*. Nuevos trabajos reportaron que la conservación de este hongo a bajas temperaturas permite mantener mucho mejor el tenor en polisacáridos respecto a temperaturas más altas (20°C). En la degradación del *lentinán*, por ejemplo, intervendría la enzima *glucanasa*, la cual incrementa su actividad con el aumento de temperatura.



El *shiitake* puede consumirse como alimento, a razón de 4 hongos diarios, o también como *Polvo*: en forma de cápsulas (400 mg cada una), a razón de 1 a 5 diarias. La cantidad de cápsulas variará en función de la búsqueda de inmunostimulación o tratamiento coadyuvante del cáncer. En determinados casos se emplea el **LEM**, extracto micelar de *shiitake* (*Lentinus Edodes Micelium*) Suele estar estandarizado en 0,3-1,5% de polisacáridos. Se administra a razón de 2-6 g diarios, dividido en 2-3 tomas, durante los estadios iniciales de hepatitis crónica, cáncer o SIDA. Cuando la enfermedad está en una etapa de estabilidad, la dosis puede reducirse a 0,5-1 g diario. El *lentinán* se administra comúnmente por vía intravenosa o intramuscular.

Curso Anual de Fitomedicina  
Alonso)

Módulo n° XXXIX (Dr Jorge R.

### **GANODERMA (*Ganoderma lucidum* Karst.)**

Se trata de un hongo originario de las regiones tropicales de Oriente. Crece preferentemente sobre la base de la leña viva o muerta de árboles caducos (en especial sobre *robles*, *hayas* o *ciruelos*). Las propiedades antitumorales están relacionadas con el papel que juegan principalmente los polisacáridos (hetero-β-D-glucanos) insolubles en agua. En estudios preliminares, tanto el extracto total de *ganoderma*, como la fracción lipídica de las esporas y extractos de otros hongos pertenecientes a la misma familia (*poliporus* y *hoelen*), inhibieron *in vivo*, el crecimiento de células implantadas de sarcoma 180 en ratas. Por otra parte el extracto acuoso de *ganoderma* inhibe, *in vitro*, la proliferación de células del tumor JTC-26. Los ácidos ganodéricos A y Z aislados del micelio, junto a extractos lipídicos de las esporas, demostraron citotoxicidad significativa en células cultivadas *in vitro*.



La administración de células mononucleares con contenido en citoquinas derivadas de polisacáridos de *ganoderma*, demostró suprimir la proliferación y clonogenicidad en cultivos celulares de células leucémicas HL-.60 y U-937, a la vez que indujeron la apoptosis de dichas líneas celulares. En ratas sometidas al carcinógeno *1,2-dimetilhidrazina* la administración de extractos de *ganoderma* en su ración alimenticia diaria redujo la incidencia de lesiones microadenomatosas en colon.

Los últimos triterpenos descubiertos del tipo *lanostano* aislados del *ganoderma* conocidos como ácidos ganodéricos α-θ también evidenciaron *in vitro* actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares tumorales tales como Meth-A y células de cáncer de pulmón Lewis ó LLC. De igual modo los triterpenos *lucialdehídos* A-C, el *ganodermanonol* y el *ganodermandiol* demostraron citotoxicidad *in vitro* sobre LLC, Meth-A, T-47 y sarcoma 180. De ellos, el triterpeno más potente fue el *lucialdehído* C. Por su parte, el extracto alcohólico de *ganoderma* ha demostrado citotoxicidad en cultivos de células de cáncer de mama humanas MCF-7, de manera dosis-dependiente.

Respecto a ensayos clínicos en humanos se pudo constatar una mejoría significativa en los síntomas adversos de la quimioterapia, con una menor tasa de metástasis y reducción de síntomas dolorosos en pacientes oncológicos con dosis de 5-10 g/día del cuerpo de fructificación del hongo. En cultivos de células prostáticas humanas PC-3, como así también en cultivos de células de cáncer de mama MDA-MB-231, los extractos secos de *ganoderma* demostraron inhibir al factor nuclear kappaB y a la enzima *fosfatidilinositol-3-kinasa*, involucrados ambos en la migración celular de estos tumores considerados como muy invasivos. El *Ganoderma* es un hongo muy bien tolerado. En el circuito farmacéutico se venden tabletas que contienen 1 g de extracto de *ganoderma*, siendo la dosis oral de 3-4 tabletas, 2-3 veces al día.

### MAITAKE (*Grifola frondosa* Dicks. Fr)

El *maitake* es natural del oeste de Norteamérica (este de las Rocky Mountains), Europa y Asia (principalmente Japón y Corea). Presenta una importante actividad inmestimulante, base de su actividad a nivel oncológico. Como en el caso anterior, presenta polisacáridos de tipo glucano, destacando el  $\beta$ -1,6-glucano. Las fracciones polisacáridas "D" y "MD" del  $\beta$ -1,6-glucano demostraron poseer efectos inmunoestimulantes y una fuerte actividad citotóxica en cobayos (mayormente cuando se asocia a *mitomicina C*) sobre algunas líneas celulares tumorales (MM-46, IMC), mediante activación de la IL-1 = *interleuquina-1*. También han sido reportados efectos estimulantes de la apoptosis celular en cultivos de células carcinomatosas de próstata humanas. La administración de extractos elaborados con la fracción D junto a extractos secos totales de *ganoderma*, incrementaron entre 1,2 a 1,4 veces la capacidad de respuesta inmunocelular de pacientes con cánceres de hígado, pulmón y mama que recibían tratamiento quimioterápico. Asimismo, hubo mejorías sintomáticas del 63% en los grupos de pacientes que recibían el suplemento de *maitake* en su tratamiento convencional.

### KARAWATAKE (*Coriolus versicolor*)



Se trata de un hongo tradicionalmente empleado en Japón para tratar el cáncer, lo cual se debería a la actividad de sus principales polisacáridos conocidos como PSK (o krestin) y PSP (polisacárido-péptido). Los ensayos en animales demostraron que el polisacárido PSK previene la inducción de tumores por inductores químicos, radiaciones u otros mutágenos, a la vez que estimula la producción de SOD (superóxido dismutasa). El PSP incrementa la producción de IL-2, INF- $\gamma$ , y estimula la apoptosis celular en células tumorales. Ya se han realizado más de dos docenas de ensayos, muchos de ellos clínicos, donde se pudo constatar un efecto benéfico de este hongo, en especial sobre tumores de tipo digestivo (esófago, estómago y colon), leucemias, linfomas y tumores de mama.

Curso Anual de Fitomedicina  
Alonso)

Módulo n° XXXIX (Dr Jorge R.

### SUEHIROTAKE (*Schizophyllum commune*)

Este hongo de origen asiático contiene entre sus constituyentes más importantes, polisacáridos y lectinas. Entre los polisacáridos destaca el *esquizofolano* (de tipo  $\beta$ -D-glucano) que ha demostrado activar la producción de citoquinas y macrófagos. Las lectinas tendría una actividad antiproliferativa. Algunos estudios han demostrado su utilidad como tratamiento coadyuvante de cánceres de estómago, útero y pulmón.

### ENOKITAKE (*Flammulina velutipes*)

Otro hongo de origen japonés, con riqueza en polisacáridos (EA-6), glucoproteínas y proteínas (FIP-fve). El polisacárido EA6 ha demostrado experimentalmente actividad antitumoral en varias líneas tumorales en cultivo, en tanto la proteína FIP-fve tendría una interesante actividad inmunomoduladora.

*Schizophyllum commune*



*Flammulina velutipes*

## OTRAS ESPECIES VEGETALES EN FASE DE INVESTIGACIÓN

<b>Especie</b>	<b>Principio activo</b>	<b>Actividad biológica en investigación</b>
<i>Betula alba</i> (abedul)	Ác. betulínico	Melanomas (fase I Clínica)
<i>Camelia sinensis</i> (té verde)	Catequinas - Polifenoles	Preventivo de Ca. de colon, mama, estómago, melanomas.
<i>Cephalotaxus harringtonia</i>	Harringtonina	Leucemia (Fase II Clínica)
<i>Chelidonium majus</i> (celidonia)	Alcaloides + ác. tiofosfórico	Ca. páncreas inoperable (Fase II)
<i>Combretum caffrum</i> (combreto)	Combretastatina A	Cáncer de colon (Fase preclínica)
<i>Crocus sativas</i> (azafrán)	Carotenoides	Ca. riñón, tiroides
<i>Glycine max</i> (soja)	Isoflavonas	Cáncer de colon y próstata (fase I)
<i>Ipomoeas batatas</i> (batata)	4-ipomeanol	Cáncer de pulmón (Fase I)
<i>Lycopersicum sculentum</i>	Licopeno	Prevención de Ca. próstata
<i>Ochrosia spp.</i>	Elíptica	Cáncer de riñón y tiroides
<i>Pancreatum littorale</i>	Pancreatistatina	Cáncer de mama, pulmón y melanoma
<i>Phyllanthus acuminatus</i>	Filantósido	Varios tipos de tumores (F. Preclínica)
<i>Trigonella foenum-graecum</i> (fenogreco o alholva)	Extractos totales de la semilla	Ca. mama y Ca. colon (en ratas)

### Referencias

- Alonso J. (2004). *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Corpus Ed. Rep. Argentina.
- Aratanechemuge Y, Komiya T, Moteki H, Katsuzaki H, Imai K, Hibasami H. (2002). Selective induction of apoptosis by ar-turmerone isolated from turmeric (*Curcuma longa* L.) in two human leukemia cell lines, but not in human stomach cancer cell line. *Int J Mol Med* 9(5):481-4.
- Aruna K. and Sivaramakrishnan V. (1990). Plant products as protective agents against cancer. *Indian J. Exptl. Biolog.* 28: 1008-11.
- Aзуine M. and Bhide S. (1992). Protective single - combined treatments with betel leaf and turmeric against methyl (acetoxymethyl) nitrosamine- induced hamster oral carcinogenesis. *Intern. J. Cancer.* 51: 412-5.
- Aзуine M. and Bhide S. (1994). Adjuvant chemoprevention of experimental cancer: catechin and dietary turmeric in four estomach and oral cancer models. *J. Ethnopharmacol.* 44: 211-7.
- Balasenthil S.; Ramachandran C. and Nagini S. (2001). Prevention of 4-nitroquinoline-1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis by garlic. *Fitoterapia.* 72 (5): 524-31.
- Bepalov V.; Alexandrov V.; Limarenko A.; Voytenkov B.; Okulov V.; Kabulov M.; Peresunko A.; Slepyan L. and Davydov V. (2001) Chemoprevention of mammary, cervix and nervous system carcinogenesis in animals using

- cultured *Panax ginseng* drugs and preliminary clinical trials in patients with precancerous lesions of the esophagus and endometrium. *J. Korean Med. Sci.* 16 (Suppl): S42-S53.
- Borchers A., Stern J., Hackman R., Keen C., Gershwin M. (1999). Mushrooms, tumors, and immunity. *Proc Soc Exp Biol Med* 221(4):281-93.
  - Bussing A.; Multani A.; Pathak S.; Pfuller U. and Schietzel M. (1998). Induction of apoptosis by the N-acetyl-galactosamine-specific toxic lectin from *Viscum album* L. is associated with a decrease of nuclear p53 and Bcl-2 proteins and induction of telomeric association. *Cancer Lett.* 130 (1-2): 57-68.
  - Chang R. (1996). Potential application of ganoderma polysaccharides in the immunosurveillance and chemoprevention of cancer. In: *Mushroom Biology and Mushroom Products*. Proceedings of the 2<sup>o</sup> International Conference. University Park. Pp. 153-9.
  - Coles M. Toth B. (2005). Lack of prevention of large intestinal cancer by VPS, an extract of *Coriolus versicolor* mushroom. *In Vivo.*; 19: 867-871.
  - Collett G.; Robson N.; Mathers J. and Campbell F. (2001). Curcumin modifies Apc (min) apoptosis resistence and inhibits 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo (4,5-b)pyridine (PhIP) induced tumour formation in Apc (min) mice. *Carcinogenesis.* 22 (5): 821-5.
  - Conney A.; Lysz T.; Ferraro T.; Abidi T.; Manchand P.; Laskin J. and Huang M. (1991). Inhibitory effect of curcumin and some related dietary compounds on tumor promotion and arachidonic metabolism in mouse skin. *Adv. Enzyme Regul.* 31: 385-96.
  - Deshpande S.; Ingle A.; Maru G. (1997). Inhibitory effects of curcumin, free aqueous turmeric extract on benzo-(a)-pyrene, induced forestomach papillomas in mice. *Cancer Lett.* 118 (1): 79-85.
  - Fisher M, Yang L. (2002). Anticancer effects and mechanisms of polysaccharide-K (PSK) from *Coriolus versicolor*. Implications of cancer immunotherapy. *Anticancer Res.* 22:1737-1754.
  - Friess H. (1996). Treatment of advanced pancreatic cancer with mistletoe: results of a pilot trial. *Anticancer Res.* 16: 915-920.
  - Fullerton S.; Samadi A.; Tortorelis D. (2000). Induction of apoptosis in human prostatic cancer cells with beta-glucan (Maitake mushroom polysaccharide). *Mol. Urol.* 4 (1): 7-13.
  - Gabius H.; Gabius S. (1994). From ill - defined extracts to the immunomodulatory lectin: will there be a reason for oncological application of mistletoe?. *Planta Med.* 60 (1): 2-7.
  - Gao J., Min B., Ahn E., Nakamura N., Lee H., Hattori M. (2002). New triterpene aldehydes, lucialdehydes A-C, from *Ganoderma lucidum* and their cytotoxicity against murine and human tumor cells. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 50 (6): 837-40.
  - Gao R.; Jin J. and Niu Y. (1999). Potentiated effects of total saponins of *Panax ginseng* on inhibition of leukemic cells by cytotoxic drugs. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 19 (1): 17-9.
  - Grossarth Maticcek R.; Kiene H.; Baumgartner S. and Ziegler R. (2001). Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment. *Altern. Ther. Health Med.* 7 (3): 57-76.
  - Hajto T.; Hostanska K. and Saller R. (1999). Mistletoe therapy from the pharmacologic perspective. *Forsch. Komplementarmed.* 6 (4): 186-94.
  - Hamada C. (1981). Inhibitory effects of lentinan on the tumorigenesis of adenovirus type 12 in mice. In: *Manipulation of Host Defense Mechanism*. Pp. 576. Aoki Ed. Int. Congr. Ser. Excer. Med. Amsterdam..
  - Han H., Yoon B., Lee S., Park S., Park J., Oh Y., Lee Y.: Ginsenosides inhibit EGF-induced proliferation of renal proximal tubule cells via decrease of c-fos and c-jun gene expression in vitro. *Planta Med* 68 (11):971-4 (2002).
  - Han R. (1994). Highlight on the studies of anticancer drugs derived from plants in China. *Stem Cells Dayt.* 12 (1): 53-63.

Curso Anual de Fitomedicina  
Alonso)

Módulo n° XXXIX (Dr Jorge R.

- Han S., Keum Y., Seo H., Surh Y. (2002). Curcumin suppresses activation of NF-kappaB and AP-1 induced by phorbol ester in cultured human promyelocytic leukemia cells. *J Biochem Mol Biol* 35 (3):337-42.
- Hasegawa H.; Sung J.; Matsumiya S.; Uchiyama M.; Inouye Y. *et al.* (1995). Reversal of daunomycin and vinblastine resistance in multidrug resistant P388 leukemia in vitro through enhanced cytotoxicity by triterpenoids. *Planta Med.* 61 (5): 409-13.
- Hasegawa T.; Matsuguchi T.; Noda K.; Tanaka K.; Kumamoto S.; Shoyama Y. and Yoshikai Y. (2002). Toll-like receptor 2 is at least partly involved in the antitumor activity of glycoprotein from *Chlorella vulgaris*. *Int. Immunopharmacol.* 2 (4): 579-89.
- Heiny B. and Beuth J. (1994). Das lektin der mistel als immunomodulator: Effektorwirkung auf  $\beta$ -endorphin und zytokinfreisetzung bei mammakarzinom patientinnen. *Deutsche Zschr Onkologie.* 26: 4
- Hirano T.; Fukuoka K.; Oka K.; Naito T.; Hosaka K. *et al.* (1990) Antiproliferative activity of mammalian lignan derivative against human breast carcinoma cell line, ZR-75-1. *Cancer Invest.* 8: 595-601.
- Hirazumi A.; Furusawa E.; Chou S.; Hokama Y. (1994). Anticancer activity of *Morinda citrifolia* on intraperitoneally implanted Lewis lung carcinoma in syngeneic mice. *Proc. West Pharmacol. Soc.* 37: 145-6.

- Hirazumi A. and Furusawa E. (1999). An immunomodulatory polysaccharide rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* with antitumour activity. *Phytother. Res.* 13 (5): 380-7.
- Hiwasa T.; Arase Y.; Chen Z.; Kita K.; Umezawa K.; Ito H. and Suzuki N. (1999). Stimulation of ultraviolet-induced apoptosis of human fibroblast UVr-1 cells by tyrosine kinase inhibitors. *FEBS Lett.* 444 (2-3): 173-6.
- Hu H., Ahn N., Yang X., Lee Y., Kang K. (2002). *Ganoderma lucidum* extract induces cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell. *Int J Cancer* 102(3):250-3.
- Huang M.; Deschner E. *et al.* (1992). Effect of dietary curcumin and ascorbyl palmitate on azoxymethanol - induced colonic epithelial cell proliferation and focal areas of dysplasia. *Cancer Lett.* 64: 117-121.
- Jeannin J.; Lagadec P.; Pelletier H.; Reisser D.; Olsson N.; Chihara G. y Martin F (1988). Regression induced by lentinan of peritoneal carcinomas in a model of colon cancer in rat. *Int. J. Immunopharm.* 10:855.
- Jones C. (1997). Mistletoe eases chemotherapy pain. *Herbs for Health.* Pp. 75. Sept-Oct..
- Jung M.; Baudino S.; Riberau-Gayon G. *et al.* (1990). Characterization of cytotoxic proteins from mistletoe. *Cancer Letters.* 51 (2): 103-8.
- Kim H.; Kacew S. and Lee B. (1999). In vitro, chemopreventive effects of plant polysaccharides (*Aloe barbadensis*, *Lentinus edodes*, *Ganoderma lucidum* and *Coriolus versicolor*). *Carcinogenesis.* 20 (8): 1637-40.
- Kim Y.; Kim S.; Markelonis G. and Oh T. (1998). Ginsenosides Rb1 and Rg3 protect cultured rat cortical cells from glutamate-induced neurodegeneration. *J. Neurosci. Res.* 53 (4): 426-32.
- Kodama N, Komuta K, Sakai N, Nanba H. (2002). Effects of D-Fraction, a Polysaccharide from *Grifola frondosa* on Tumor Growth Involve Activation of NK Cells. *Biol Pharm Bull* 25(12):1647-50.
- Kojima M.; Kasajima T. *et al.* (1973). A new Chlorella polysaccharide and its accelerating effect on the phagocytic activity of the reticuloendothelial system. *Recents Adv. R.E.S. Res.* 13: 11.
- Konishi F.; Tanaka K. *et al.* (1985). Antitumor effect induced by a hot water extract of *Chlorella vulgaris*. *Cancer Immunol. Immunother.* 19: 73-78.
- Kupin V. (1994). A new biological response modifier, *Ganoderma lucidum*, and its application in oncology. Proceedings from the 6<sup>th</sup> International Symposium on *Ganoderma lucidum*. Seoul, Korea. Pp. 36-7.
- Kuttan R.; Sudheeran P.; Joseph C. (1987). Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy. *Tumori.* 73: 29-31.
- Lee S.; Chen F.; Chang S. *et al.* (1984). In vivo antitumor effects of crude extracts from the mycelium of *Ganoderma lucidum*. *J. Chin. Oncol. Soc.* 5 (3): 22-8.
- Lee Y.; Chung I.; Lee I. *et al.* (1997). Activation of multiple effector pathways of immune system by the antineoplastic immunostimulator acidic polysaccharide ginsan isolated from *Panax ginseng*. *Anticancer Res.* 17: 323-31.
- Lapis K.; Papy J.; Pak S. and Szende B. (1989). The effect of lentinan on the metastasis of Lewis lung carcinoma. *Int. J. Immunotherapy.* 5: 195.
- Matsuoka H.; Seo Y.; Wakasugi H. *et al.* (1997). Lentinan potentiates immunity and prolongs the survival time of some patients. *Anticancer Res.* 17: 2751-56.
- Mayell M. (2001). Maitake extracts and their therapeutic potential. *Altern Med Rev* 6(1):48-60.
- Merchant R. *et al.* (1991). Dietary *Chlorella pyrenoidosa* for patients with malignant glioma. *Phytotherapy Res.* 4 (6): 220-31.
- Min B.; Gao J.; Nakamura N. and Hattori M. (2000). Triterpenes from the spores of *Ganoderma lucidum* and their cytotoxicity against meth-A and LLC tumor cells. *Chem. Pharm. Bull (Tokyo).* 48 (7): 1026-33.
- Minato K.; Mizuno N.; Terai H. and Tsuchida H. (1999). Autolysis of lentinan, an antitumor polysaccharide, during storage of *Lentinus edodes*, shiitake mushrooms. *J. Agric. Food. Chem.* 47 (4): 1530-2.
- Miyazawa Y.; Murayama T.; Ooya N.; Wang L.; Tung Y. and Yamaguchi N. (1988). Immunomodulation by a unicellular green algae (*Chlorella pyrenoidosa*) in tumor bearing mice. *J. Ethnopharmacol.* 24 (1): 135-46.

- Mizuno M.; Yamada J.; Terai H.; Kozukue N.; Lee Y. and Tsuchida H. (1994). Differences in immunomodulating effects between wild and cultured *Panax ginseng*. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 200 (3): 1672-8.
- Mizuno M. (2000). Anti-tumor polysaccharides from mushrooms during storage. *Biofactors.* 12 (1-4): 275-81.
- Morin O.; Guihard R.; Guihard D. and Vermeil C. (1980). New approach to the study of the experimental inhibitory effect of the unicellular alga *Chlorella pyrenoidosa* against the murine sarcomas BP8 and L1210. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* 174 (1): 74-81.
- Nakata H.; Kikuchi Y.; Tode T. *et al.* (1998) Inhibitory effects of ginsenoside Rh2 on tumor growth in nude mice bearing human ovarian cancer cells. *Jap. J. Cancer Res.* 89 (7): 733-40.
- Neveu P.; Morin O.; Miegville M.; Le Mevel B. and Vermeil C. (1978). Modulation on antibody synthesis by an anti-tumour alga. *Experientia.* 34 (12): 1644-5.
- Ng M., Yap A. (2002). Inhibition of Human Colon Carcinoma Development by Lentinan from Shiitake Mushrooms (*Lentinus edodes*). *J Altern Complement Med* 8(5):581-9.

- Noda K. *et al.* (1996). Glicoproteina antitumorale idrosolubile da *Chlorella vulgaris*. *Planta Med.* 62: 423-6.
- Ooi V. and Liu F. (2000). Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes. *Curr. Med. Chem.* 7 (7): 715-29.
- Pal S.; Choudhuri T.; Chattopadhyay S.; Bhattacharya A.; Datta G.; Das T and Sa G. (2001). Mechanisms of curcumin-induced apoptosis of Ehrlich's ascites carcinoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 288 (3): 658-65.
- Pareira M.; Grubbs C.; Barnes L.; Li H.; Olson G. *et al.* (1996). *Carcinogenesis.* 17: 1305.
- Piper J.; Singhal S.; Salameh M.; Torman R.; Awasthi Y. and Awasthi S. (1998). Mechanisms of anticarcinogenic properties of curcumin: the effect of curcumin on glutathione linked detoxification enzymes in rat liver. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 30 (4): 445-56.
- Piwocka K.; Jaruga E.; Skierski J.; Gradzka I. and Sikora E. (2001). Effect of glutathione depletion on caspase-3 independent apoptosis pathway induced by curcumin in Jurkat cells. *Free Radic. Biol. Med.* 31 (5): 670-8.
- Polasa K.; Raghuram T.; Krishna T. *et al.*: (1992). Effect of turmeric on urinary mutagens in smokers. *Mutagenesis.* 2: 107-9.
- Qian B. *et al.* (1987). Effects of ginseng polysaccharides on tumor and immunological function in tumor-bearing mice. *Acta Pharm. Sin.* 8: 277-88.
- Rubi A. *et al.* (1995). Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett.* 94 (1): 79-83.
- Rui H. (1997). Research and development of cancer chemopreventive agents in China. *J. Cell Biochem. Suppl.* 27: 7-11.
- San Lin R. (1994). *Phytochemicals and Antioxidants.* Functional Foods. Chapman & Hall Publisher, N. York..
- Sato K.; Mochizuki M.; Saiki I. *et al.* (1994). Inhibition of tumor angiogenesis and metastasis by a saponin of *Panax ginseng*, ginsenoside Rb2. *Biol. Pharm. Bull.* 17 (5): 635-9.
- Shah R. and Netrawali M. (1988). Evaluation of mutagenic activity of turmeric extract containing curcumin, before and after activation with mammalian cecal microbial extract of liver microsomal fraction in the Ames Salmonella test. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 40: 350-7.
- Sohn J.; Lee Ch.; Chung D. *et al.* (1998). Effect of petroleum ether extract of *Panax ginseng* roots on proliferation and cell cycle progression of human renal cell carcinoma cells. *Exp. Mol. Med.* 30 (1): 47-51.
- Soni K. *et al.*: (1997). Protective effect of food additives on aflatoxin-induced mutagenicity and hepatocarcinogenicity. *Cancer Letters.* 115 (2): 129-33.
- Suh S., Kroh M., Kim N., Joh Y., Cho M. (2002). Effects of red ginseng upon postoperative immunity and survival in patients with stage III gastric cancer. *Am J Chin Med* 30 (4):483-94.
- Surh Y.; Chun K.; Cha H.; Han S.; Keum Y.; Park K. and Lee S. (2001). Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and i-NOS through suppression of NF-kappa-B activation. *Mutat. Res.* 480: 243-68.
- Taguchi T. (1987). Clinical efficacy of lentinan on patients with stomach cancer: end point results of a four-year follow-up survey. *Cancer Detection & Prevention.* 1 (Suppl.): 333-345.
- Torisu M, Hayashi Y, Ishimitsu T, et al. (1990). Significant prolongation of disease-free period gained by oral polysaccharide K (PSK) administration after curative surgical operation of colorectal cancer. *Cancer.* 31:261-268.
- Umezaawa I.; Komiyama K. *et al.* (1982). An acidic polysaccharide, chlon A from *Chlorella pyrenoidosa*. *Chemother.* 30: (9): 1041-5.
- Ushida J.; Sugie S.; Kawabata K.; Pham Q.; Tanaka T.; Fujii K.; Takeuchi H.; Ito Y and Mori H. (2000). Chemopreventive effect of curcumin on N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal carcinogenesis in rats. *Jpn. J. Cancer Res.* 91 (9): 893-8.
- Vermeil C. and Morin O. (1976). Experimental role of the unicellular algae *Phytotheca* and *Chlorella* (Chlorellaceae) in anti-cancer immunogenesis (murine BP8 sarcoma). *C.R. Seances Soc. Biol. Fil.* 170 (3): 646-9.
- Wakabayashi C.; Hasegawa H.; Saiki I. *et al.* (1997). In vivo antimetastatic action of ginseng protopanaxadiol saponins is based on intestinal bacterial metabolites after oral administration. *Oncology Res.* 9(8): 411-7.
- Wang M. and Su C. (2001). Cancer preventive effect of *Morinda citrifolia* (Noni). *Ann. N. Y. Academ. Sci.* 952: 161-8.

- Wang M.; West B.; Jensen C.; Nowicki D.; Su C.; Palu A. and Anderson G. (2002). *Morinda citrifolia*: a literature review and recent advances in Noni research. *Acta Pharmacol. Sin.* 23 (12): 1127-41.
- WHO monographs on selected medicinal plants. (2000) *Rhizoma Curcumae longae.* Vol. 1. Pp. 115-24.
- Xia L. and Han R. (1996). Differentiation of B16 melanoma cells induced by ginsenoside Rh2. *Yao H. Hsueh Pao.* 31 (10): 742-5.
- Yamaguchi N. *et al.* (1985). Immunomodulation by single cellular algae (*Chlorella pyrenoidosa*) and antitumor activities for tumor bearing mice. 3° Int. Congr. Develop. Compar. Immunol. Rein, France. July 7-13.
- Yamashita A.; Masuda E.; Hattori Y. and Kosaka A. (1996). Factores Celulares y Humorales en la Acción Antitumoral del Lentinan en Tumores Mamarios. *Medicina Holística.* 43: 83-84.

- Yun T.; Yun Y. and Han I. (1983). Anticarcinogenic effect of long- term oral administration of red ginseng on newborn mice exposed to various chemical carcinogens. *Cancer Detect. Prevent.* 6: 515.
- Zakany J.; Chihara G. y Facht J. (1980). Antitumor activity of lentinan in murine syngeneic and autochthonous hosts. *Int. J. Cancer* 25: 371.
- Zhang P, Cheung P. (2002). Evaluation of sulfated *Lentinus edodes* alpha-(1-->3)-D-glucan as a potential antitumor agent. *Biosci Biotechnol Biochem* 66(5):1052-6.
- Zheng L., Tong Q., Wu C. (2002). Inhibitory effects of curcumin on apoptosis of human ovary cancer cell line A2780 and its molecular mechanism: *Ai Zheng* 21(12):1296-300.