



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
LAS PLANTAS MEDICINALES COMO
FUENTE DE COMPUESTOS
ANTINEOPLÁSICOS.

Autor: Natalia Llopart Carles

D.N.I.: 51124117Q

Tutor: Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado

Convocatoria: Junio

ÍNDICE

Resumen.....	3-4
Introducción y antecedentes.....	4-6
Objetivos.....	6-7
Materiales y métodos.....	7
Resultados y discusión.....	8-23
Alcaloides vinca.....	8-10
Lignanos derivados de epipodofilotoxina.....	10-11
Alcaloides análogos de la camptotecina.....	12-14
Taxanos.....	14-19
Perspectivas de futuro.....	19-23
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	23-24

RESUMEN

El cáncer representa la segunda causa principal de muerte a nivel global y por ello existe una demanda constante de desarrollo de nuevos fármacos antineoplásicos eficaces y asequibles. A pesar de los grandes avances logrados en el tratamiento del cáncer aún son muchos los pacientes cuyas terapias fracasan. Las plantas han sido utilizadas durante siglos para fines médicos y son la base de la medicina moderna. Muchos de los fármacos quimioterápicos para el tratamiento del cáncer son moléculas aisladas a partir de plantas o sus derivados sintéticos. En la actualidad, son varios los compuestos procedentes de productos vegetales que se utilizan para tratar el cáncer y esta revisión se centrará en los compuestos químicos derivados de plantas que han demostrado en los últimos años, eficacia clínica como agentes anticancerígenos describiéndose su mecanismo de acción así como su perfil de indicaciones.

Aproximadamente el 60% de los medicamentos usados actualmente para el tratamiento del cáncer se han aislado a partir de productos naturales. Estos incluyen los alcaloides de la vinca, los taxanos, los alcaloides derivados de la camptotecina y los lignanos derivados de epipodofilotoxina. Sin embargo, existen muchas plantas que han demostrado poseer prometedoras propiedades anticáncer *in vitro* e *in vivo*, pero los principios activos responsables de dicha actividad aún no han sido evaluados. Por tanto, se requieren más estudios para determinar la eficacia de estos productos vegetales en el tratamiento de cánceres en los seres humanos. Actualmente nuevos compuestos derivados de plantas están siendo evaluados en ensayos clínicos. Sin embargo, sólo un pequeño número de plantas han sido probadas en pacientes con cáncer y existe evidencia limitada de su eficacia clínica.

Cancer is the second leading cause of death worldwide. Therefore there is a constant demand to develop new, effective, and affordable anticancer drugs. Although great advancement has been made in the treatment of cancer progression, still significant deficiencies and room for improvements remain. Plants have been used for medical purposes since the beginning of human history and are the basis of modern medicine. Most chemotherapeutic drugs for cancer treatment are molecules identified and isolated from plants or their synthetic derivatives. Currently, a few plant products are being used to treat cancer and this review will focus on the plant-derived chemical compounds that have, in recent years, shown promise as anticancer agents clinically and will outline their mechanism of action.

Approximately 60% of drugs currently used for cancer treatment have been isolated from natural products. These include vinca alkaloids, Taxus diterpenes, Camptotheca alkaloids, and Podophyllum lignans. However, many plants exist that have shown very promising anticancer activities in vitro and in vivo but their active anticancer principles have yet to be evaluated and further study is required to determine the efficacy of these plant products in treating cancer in humans. Currently new plant-derived compounds are being tested in clinical trials. However, only a small number of plants have been tested in cancerous patients and limited evidence exists for their clinical effectiveness.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES: CÁNCER Y PLANTAS MEDICINALES.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En 2012 hubo unos 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer. Asimismo, se prevé que el número de nuevos casos aumente en aproximadamente un 70% en los próximos 20 años, es decir, de 14 millones en 2012 a 22 millones en las próximas dos décadas (OMS 2014). Esto convierte la búsqueda de componentes terapéuticos innovadores en urgente. El cáncer se sitúa como la segunda causa de muerte en el mundo después de las enfermedades cardiovasculares y es el responsable de una de cada ocho muertes en el mundo por encima del SIDA, la tuberculosis y la malaria en su conjunto.

El cáncer es una enfermedad compleja ya que puede promover la proliferación y la invasión de las distintas células del organismo a través de un ciclo celular hiperactivo que da lugar a un incremento de la división celular. El cáncer se caracteriza por la proliferación incontrolada de las células dotadas de un potencial replicativo ilimitado. Además, las células cancerosas tienen la capacidad de evadir los genes supresores de tumores, lo que contribuye a la proliferación crónica sostenida. Estas células pueden evitar la inducción de apoptosis por la pérdida de la función supresora de genes supresores de tumores como el de la proteína p53.

Estas células pueden activar y desarrollar la capacidad de invasión de otros tejidos o metástasis, lo que da lugar a la aparición de cáncer en otras localizaciones del organismo. Las células tumorigénicas pueden inducir la angiogénesis por regulación al alza de factores de crecimiento endotelial vascular, tales como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF-A), ya sea por la hipoxia o la señalización de oncogenes que estimula la migración de células endoteliales y la proliferación. La angiogénesis apoya la proliferación crónica al

permitir que las células cancerosas reprogramen su metabolismo celular para mantenerse al día con las demandas de alta energía.

Actualmente el tratamiento del cáncer incluye la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía. Asimismo, la inmunoterapia y las terapias dirigidas a moléculas asociadas al cáncer están empezando a formar parte de los tratamientos. Existen distintas opciones de tratamiento y regímenes que son específicos para cada tipo de cáncer y su eficacia se ve condicionada por la variabilidad interindividual.

La quimioterapia es ampliamente utilizada en el tratamiento del cáncer puesto que las células cancerosas pierden gran parte de las funciones regulatorias que están presentes en las células normales lo que hace que estas sigan dividiéndose cuando las células normales no lo hacen y esta característica hace que las células cancerosas sean susceptibles a la acción de los fármacos quimioterápicos. Muchas terapias han sido propuestas para el tratamiento del cáncer y muchas de ellas incluyen productos derivados de plantas.

A pesar de los múltiples esfuerzos, aún son muchos los pacientes que sufren un mal pronóstico, por esta razón, la búsqueda de nuevos agentes anticancerosos con mayor eficacia y menos efectos adversos tiene que continuar, teniendo en cuenta que los compuestos naturales son perfectos candidatos para la obtención de nuevos tratamientos contra el cáncer. Experimentalmente, muchas plantas han demostrado poseer efectos antitumorales y un gran número de fitoquímicos aislados de plantas medicinales han probado disminuir la proliferación celular, inducir la apoptosis, retrasar la metástasis e inhibir la angiogénesis.

Desde hace 3500 años el hombre ha empleado las plantas para el tratamiento del cáncer y son más de 3000 especies de éstas las que se han reportado para el tratamiento de esta enfermedad por haber demostrado actividad anticancerosa reproducible según el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América (NCI), tras haber estudiado 35000 especies con potencial anticancer. Las plantas son una fuente importante de sustancias anticancerosas y es significativo conocer que de los 141 medicamentos contra el cáncer que existían en 2006 en el mercado de Estados Unidos el 67% eran de origen natural. Estos medicamentos se han clasificado como: productos de origen natural, productos semisintéticos derivados de un producto natural o productos sintéticos que han empleado como modelo un producto de origen natural.

El periodo de investigación clínica respecto a las plantas medicinales en la obtención de fármacos anticancerosos es reciente, ya que fue en 1958 cuando se aisló la vinblastina y como

resultado de ello el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI) inició diversas investigaciones a cerca de las plantas con actividad anticancerosa. Esto llevó al aislamiento y conocimiento posterior del mecanismo de acción de compuestos como las podofilotoxinas, los taxanos y las camptotecinas.

Posteriormente, se aislaron de las plantas compuestos que actualmente se encuentran en fase clínica, puesto que aunque ya se utilizan compuestos derivados de plantas en el tratamiento del cáncer son muchos los productos de plantas que han demostrado propiedades anticancer prometedoras in vitro pero todavía éstas no han sido evaluadas en humanos. Por tanto, las plantas medicinales aún tienen un gran potencial para proporcionar nuevos fármacos puesto que son un reservorio de compuestos químicos naturales que podría proveer un potencial quimioprotector contra el cáncer.

Debido a la gran cantidad y variedad de productos de origen vegetal con actividad antineoplásica cabe destacar la importancia de las plantas consideradas como medicinales en la obtención de compuestos antineoplásicos. Actualmente, son ampliamente utilizados en clínica y forman parte de la quimioterapia de los pacientes con cáncer, 4 clases de agentes anticancerosos derivados de plantas: los alcaloides vinca, los taxanos, las epipodofilotoxinas y los derivados de la camptotecina.

En Estados Unidos los agentes antineoplásicos derivados de plantas que se emplean en clínica son por orden cronológico: vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), vinorelbina (Navelbine®), vindesina (Eldisine®), etopósido (VP-16®), tenipósido (VM-26®), paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®), topotecan (Hycamtin®) e irinotecan (Campostar®). Estos agentes son ampliamente utilizados en todo el mundo, por lo que su denominación comercial varía en función de los países. En España, muchos de estos compuestos se comercializan en forma de genéricos, sin embargo, algunos de ellos también tienen presentaciones bajo los siguientes nombres comerciales: vinorelbina (Navelbine®), vindesina (Enison®), etopósido (Vepesid®), paclitaxel (Abraxane®) y topotecan (Hycamtin®).

OBJETIVOS.

En la presente revisión bibliográfica se pretende enfatizar la importancia de los compuestos químicos procedentes de plantas en el tratamiento del cáncer, describiéndose el origen, el mecanismo de acción y las indicaciones de aquellos que actualmente son utilizados en clínica.

Asimismo, se destaca el potencial de las plantas medicinales como futura fuente de compuestos quimioterápicos y la importancia de la investigación de este reservorio natural para la obtención de compuestos innovadores en la lucha contra el cáncer.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se han consultado las siguientes bases de datos:

- Google scholar: es un buscador de Google que se especializa en literatura científica-académica. Este motor de búsqueda, indica editoriales, bibliotecas, bases de datos bibliográficas entre otros; y entre sus resultados se pueden encontrar: citas, enlace a libros, artículos de revistas científicas, comunicaciones y ponencias a congresos, informes científicos-técnicos, tesis, tesinas, resúmenes y opiniones de las editoriales académicas, de sociedades profesionales, de las universidades y otros sitios web.
- Scopus: Constituye una base de resúmenes y referencias bibliográficas de literatura científica revisada con más de 18.000 títulos de 5.000 editoriales internacionales. Scopus permite una visión multidisciplinaria de la ciencia e integra todas las fuentes relevantes para la investigación básica, aplicada e innovación tecnológica a través de patentes, fuentes de Internet de contenido científico, revistas científicas de acceso abierto, memorias de congresos y conferencias.
- PubMed es un motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE de citas y resúmenes de artículos de investigación biomédicos ofrecido por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. MEDLINE tiene alrededor de 4800 revistas publicadas en Estados Unidos y en más de 70 países de todo el mundo desde 1966 hasta la actualidad. El sistema de búsqueda PubMed es un proyecto desarrollado por el National Center for Biotechnology Information (NCBI) en la National Library of Medicine (NLM). MEDLINE es la base de datos más importante de la NLM abarcando los campos de la medicina, oncología, enfermería, odontología, veterinaria, salud pública y ciencias preclínicas.
- CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

El potencial anticanceroso de las plantas medicinales es ampliamente reconocido tanto por su contenido en antioxidantes naturales como por ser fuente potencial de compuestos químicos con actividad antitumoral y citotóxica al sintetizar en sus estructuras compuestos bioactivos estructuralmente diversos. Debido a la gran cantidad y variedad de compuestos de origen vegetal con actividad antiproliferativa, en este trabajo se describen los grupos de agentes quimioterapéuticos obtenidos de plantas que se utilizan en clínica, junto con sus mecanismos de acción, enfatizándose la importancia de las plantas medicinales en la obtención de fármacos anticancerosos. A continuación se describen los cuatro principales grupos de compuestos quimioterápicos procedentes de plantas medicinales.

1. Alcaloides vinca.

Los primeros compuestos antitumorales obtenidos de las plantas fueron la vincristina y la vinblastina aislados de *Catharantus roseus* L., planta originaria de Madagascar que había sido empleada por varias culturas en el tratamiento de la diabetes y en cuya estructura se encuentran de manera natural alcaloides de tipo

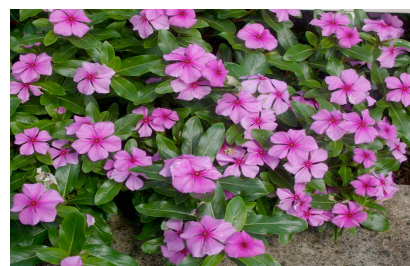


Figura 1. *Catharantus roseus*. L.

indólico con potente actividad antimitótica. La vincristina y la vinblastina como agentes antimitóticos, demostraron su actividad contra la enfermedad de Hodgkin y la leucemia linfoblástica aguda alrededor de 1960 cuando se estaban desarrollando los antibióticos antineoplásicos. Las modificaciones químicas que se realizaron en la vincristina y la vinblastina llevaron a la obtención de los agentes semisintéticos vinorelbina y vindesina.

El mecanismo de acción de los alcaloides de la vinca consiste en su unión a los dímeros de tubulina lo que impide su polimerización y por tanto la formación de los microtúbulos que son críticos para la formación del huso mitótico de las células que están preparándose para la mitosis. Estos compuestos se unen a la β -tubulina cerca de los sitios de unión de la guanosina trifosfato (GTP) (el dominio vinca) en la interfase de los heterodímeros de β - α -tubulina. La unión al dominio vinca evita que la tubulina enrollada se extienda, y por tanto interfiere en el crecimiento y ensamblamiento de los microtúbulos.

Actúan selectivamente durante la fase M (mitosis) interrumpiéndose el ciclo celular como consecuencia de la formación del complejo tubulina-alcaloide responsable de la inhibición de la síntesis de los microtúbulos celulares. Así, la mitosis se detiene en la metafase y los

cromosomas se dispersan por el citoplasma o se agrupan de forma anómala. Los alcaloides de la vinca se introducen en las células por un transportador y la resistencia celular puede deberse a la incapacidad de los alcaloides de penetrar en las células por carencia de este transportador o a una disminución en la capacidad de fijación a la tubulina.

Su absorción es errática por vía gastrointestinal por lo que se administran por vía parenteral. Todos los alcaloides de la vinca son vesicantes severos por lo que durante su administración por vía intravenosa debe evitarse la extravasación ya que en caso de producirse ésta inducirán necrosis, celulitis y flebitis.

La vincristina está indicada en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda y de los Linfomas Hodgkin y no Hodgkin. Además en los últimos años se han desarrollado regímenes de poliquimioterapia que incluyen la vincristina en diversos procesos malignos en niños como el neuroblastoma, el sarcoma osteogénico, el sarcoma de Ewing. Asimismo, está indicado en mieloma múltiple, carcinoma de mama metastásico, carcinoma microcítico de pulmón y púrpura trombocitopénica idiopática. Las reacciones adversas más frecuentes tras la administración de vincristina son: las alérgicas o dermatológicas (alopecia parcial y erupciones exantemáticas), digestivas y neurológicas (neuropatía periférica).

La vinblastina como agente único ha demostrado ser uno de los fármacos más eficaces en la enfermedad de Hodgkin, no obstante, ésta enfermedad ha sido tratada con éxito con varios regímenes de poliquimioterapia que incluyen a la vinblastina. Además de las indicaciones hematológicas que comparte con la vincristina, la vinblastina ha demostrado eficacia en los cánceres testiculares avanzados de células germinales tanto en monoterapia como en regímenes de poliquimioterapia así como en micosis fungoides, Sarcoma de Kaposi e Histiocitosis X. Los efectos adversos de la vinblastina son en general frecuentes y moderadamente importantes y el perfil de seguridad de este fármaco es similar al del resto de alcaloides de la vinca. Las reacciones adversas más características son alérgicas/dermatológicas, cardiovasculares, digestivas, neurológicas y mielodepresoras.

La vindesina está indicada en leucemia aguda infantil resistente a otras terapias, crisis blástica de leucemia mieloide crónica, cáncer de mama avanzado y melanoma maligno en progresión a pesar de otras terapias. La vinorelbina, por ser un antineoplásico alcaoiide de la vinca es vesicante, sin embargo, es menos neurotóxico que vincristina pero mielosupresor. La mielosupresión y por tanto, la neutropenia es su principal efecto adverso y éste es dosis-limitante. Está indicada en el tratamiento del cancer de pulmón no microcítico (estadío 3 o 4)

y como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadío 4) en los que el tratamiento con antraciclinas y taxanos ha fracasado o no es adecuado.

Además existen otros análogos semisintéticos de los alcaloides vinca como es el caso de la vinflunina que está indicada en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial avanzado o metastásico en los que haya fracasado un tratamiento previo que incluyera derivados de platino.

2. Lignanos derivados de la epipodofilotoxina:

La epipodofilotoxina es un isómero de la podofilotoxina, el principal componente de la podofilina resinosa aislada de las raíces secas de *Podophyllum emodi* (Wall. ex Hook.f. & Thomson) y *Podophyllum peltatum* L., plantas empleadas en la cultura asiática y entre los indios americanos para tratar el cáncer de piel y las verrugas.



Figura 2. *Podophyllum peltatum* L.

Aunque la podofilotoxina fue investigada por el NCI, se detuvieron los estudios debido a su alta toxicidad. Posteriormente, en el laboratorio Sandoz se continuó el trabajo y produjeron el etopósido y tenipósido, que se emplearon en clínica desde 1996. La investigación también continuó en Japón dando origen al NK-611, derivado del etopósido soluble en agua.

Estructuralmente, etopósido y tenipósido, los dos derivados de epipodofilotoxinas comercializados, son glucósidos semisintéticos que se diferencian únicamente en la naturaleza de un sustituyente β -D-glucopiranosil (metil o tienil, respectivamente). Ambos son altamente insolubles en agua pero la mayor lipofilia del tenipósido facilita su entrada a las células lo que resulta en una potencia mayor. La necesidad de utilizar potenciadores de la solubilidad como el polisorbato 80 en el caso del etopósido o el Cremophor® en el caso del tenipósido en las formulaciones intravenosas pone al paciente en riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad que se pueden manifestar como hipotensión y tromboflebitis. Por esto, adrenalina, antihistaminicos y corticosteroides son coadministrados para disminuir el riesgo de éstas. Un éster fosfato soluble en agua análogo del etopósido puede ser administrado en los vehículos acuosos estándar, permitiendo dosis mayores que las que permitirían las formulaciones oleosas. El éster fosfato es rápidamente hidrolizado al alcohol libre en la sangre.

El principal mecanismo de acción antineoplásico de los alcaloides del podofilo es la inhibición de la topoisomerasa II. Esta enzima es esencial para la replicación y transcripción

del ADN, así como para la recombinación y segregación cromosómica. Es por tanto, la enzima encargada de corregir los errores del ADN y restaurar la cadena a su configuración espacial adecuada.

Los alcaloides del podofilo forman un triple complejo entre su propia molécula, la cadena de ADN y la topoisomerasa II, de forma que se produce el corte de la parte anómala, causada por la fijación del fármaco, pero no la restauración posterior de la cadena original. Al formar un complejo con esta enzima después de la ruptura de la cadena doble de ADN, inhiben la unión de las dos hebras del mismo lo que conduce a la inhibición de la replicación y la fragmentación de las cadenas de ADN. Desarrollan su actividad preferentemente sobre la fase G2 (postsíntesis) aunque también son activos sobre la fase S (síntesis de ADN) y M (mitosis).

El etopósido constituye la primera línea de tratamiento en el cáncer de testículo, en combinación con otros agentes quimioterápicos junto con los procedimientos quirúrgicos y/o radioterápicos adecuados. El etopósido está indicado en adultos para el tratamiento de: tumores testiculares resistentes no seminomatosos en combinación con otros agentes quimioterápicos y en cáncer de pulmón microcítico, en combinación con otros agentes quimioterápicos. No obstante, existen datos preliminares que sugieren que el etopósido puede ser también eficaz en otros tipos histológicos del carcinoma de pulmón.

Además está indicado en Leucemia monoblástica aguda y leucemia mielomonoblástica aguda cuando haya fracasado la terapia habitual (en combinación con otros agentes quimioterápicos) así como Enfermedad de Hodgking y linfomas malignos no hodgkinianos.

Las reacciones adversas más características del etopósido son alérgicas/dermatológicas como la alopecia parcial, digestivas (náuseas y vómitos muy frecuentemente) y sanguíneas, ya que muy frecuentemente ocasiona anemia aplásica con leucopenia y esto constituye un factor limitante de la dosis.

Sin embargo, el otro de los derivados de la epipodofilotoxina, tenipósido, no se encuentra comercializado en España y en caso de requerir su uso se hará como medicamento extranjero. A igual dosis este medicamento presenta una actividad y toxicidad cuatro veces mayor que el etopósido y su uso clínico se da en las siguientes situaciones: Leucemia linfoblástica aguda refractaria a la inducción con otras terapias (como medicamento extranjero), neuroblastoma (uso como extranjero y off label), cáncer de pulmón microcítico (extranjero y off label), linfoma no Hogdkin (extranjero y off label).

3. Alcaloides análogos de la camptotecina:

La camptotecina es un alcaloide de tipo indólico que inicialmente se aisló de *Camptotheca acuminata* Decne. (“Xi Shu” o árbol de la alegría), árbol que es nativo del Tíbet y China y se emplea en la medicina tradicional china. El alcaloide camptotecina aislado de la corteza de *C. acuminata*,



Figura 3. *C. acuminata* Decne.

es una lactona pentacíclica extensamente conjugada, tiene actividad antitumoral pero su limitada solubilidad en agua hizo que se formulara como la sal sódica de la lactona hidrolizada, la cual es significativamente menos activa. El número de análogos de la camptotecina es grande y muchos de ellos se encuentran en diversas etapas de desarrollo. Actualmente, se encuentran comercializados análogos que incorporan una cadena lateral básica, bien en la posición C9 (topotecan) o en la posición C10 (irinotecan).

Las camptotecinas son más potentes en células en las que está ocurriendo la replicación del DNA y la división celular (son específicas de la fase S del ciclo celular) y su diana biológica es la topoisomerasa I y no la topoisomerasa II que constituye la diana de agentes quimioterápicos como las antraciclínicas, la dactinomicina o las epipodofilotoxinas. Sin embargo, el mecanismo de acción antineoplásico es cualitativamente similar. La actividad citotóxica es debida a la inhibición de la síntesis de ADN Y ARN (específicos de la fase S del ciclo celular) ya que se da la inhibición de forma selectiva de la enzima topoisomerasa I.

La topoisomerasa I es la enzima intranuclear implicada en el desenrollamiento de las hebras de ADN, proceso previo a la replicación y transcripción del ADN. Esta enzima actúa uniéndose a regiones específicas de la cadena de ADN rompiendo una de las hebras de ADN. Posteriormente, la enzima vuelve a soldar la cadena tras haberla desenrollado. Tanto irinotecan como topotecan se unen al complejo ADN-topoisomerasa y lo estabilizan. Esto permite el primer paso de la acción enzimática, pero impide la reconstrucción de la hebra de ADN. Así queda paralizada la síntesis de nuevas moléculas de ADN.

Las células en fase S son muy sensibles a las camptotecinas ya que la replicación del ADN requiere de la actividad de la topoisomerasa I. La formación del complejo ternario estabilizado camptotecinas-topoisomerasa I-ADN provoca daños irreparables en el material genético y por tanto la muerte celular. La eficacia de la camptotecina y sus derivados como agentes anticancerosos se puede relacionar con el hecho de que la estabilización de estos complejos es más tóxica en la fase S del ciclo celular que en las fases G1 o G2.

Parece que las células neoplásicas presentan niveles de topoisomerasa I superiores a los de las normales, lo que implicaría un cierto grado de selectividad citotóxica de estos agentes frente a células tumorales. La existencia de niveles superiores de topoisomerasa I en tumores malignos que en tumores benignos o tejidos normales hace que esta enzima sea un blanco terapéutico muy atractivo.

Además de la acción de estos compuestos sobre la topoisomerasa I, investigadores del NCI evaluaron el efecto de los derivados de camptotecina y otros compuestos sobre la inhibición del factor inducible de hipoxia (HIF-1). El HIF-1 es el factor responsable de la capacidad de las células cancerosas de sobrevivir en ausencia de oxígeno y participa en la angiogénesis. Tras la evaluación de 2000 compuestos únicamente 4 mostraron dicha actividad inhibitoria, siendo 3 de ellos derivados de la camptotecina. Por esta razón se deduce que las camptotecinas podrían poseer actividad antitumoral independiente de su acción sobre la topoisomerasa I. Estos fármacos presentan un amplio espectro de actividad antitumoral, con efectos más marcados sobre carcinomas colorrectales, ováricos, mamarios, pulmonares y renales, incluyendo formas multirresistentes a quimioterapia.

Los extractos de *C. acuminata* se investigaron en la década de 1950 como fuente de saponinas esteroidales para su conversión posterior en cortisona y al azar se decidió evaluar la actividad antitumoral. El primer reporte de actividad antitumoral fue generado por el NCI, y el principio activo resultó ser la camptotecina. En los estudios preclínicos, la camptotecina mostró su eficacia contra tumores de colon y de origen gástrico.

Debido a que la camptotecina es poco soluble en agua se decidió emplearla en forma de sal sódica y para obtener dicha sal se abrió el anillo lactona, obteniendo así la sal soluble en agua, que resultó ser menos eficaz y al mismo tiempo produjo en los pacientes cistitis hemorrágica y mielotoxicidad, por lo que se suspendieron los estudios clínicos. Actualmente los fármacos derivados de la camptotecina tienen una cadena lateral, lo que permite la formación de las sales solubles en agua conservando intacta la estructura del alcaloide.

Fue alrededor de 1985 cuando se revivió el interés por la camptotecina debido al novedoso mecanismo de acción sobre la topoisomerasa I. A partir de este momento, se sometió a la camptotecina a la realización de modificaciones químicas que dieron lugar al topotecan y este fue aprobado en Estados Unidos en 1996 para el tratamiento del cáncer de ovario. Así la realización de otras modificaciones químicas permitió la obtención del irinotecan y de otros derivados como la 9-aminocamptotecina y la 9-nitrocamptotecina.

El irinotecán comenzó a utilizarse en 1994 en Japón y en 1996 fue aprobado en Estados Unidos para el tratamiento del cáncer colorrectal, de ovario y de pulmón. Actualmente en España, irinotecan está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal avanzado. Se utiliza en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico en pacientes sin una quimioterapia anterior para la enfermedad avanzada o en monoterapia para pacientes en los que ha fracasado un régimen que contiene 5-fluorouracilo.

Además irinotecan en combinación con cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastático que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) con KRAS no mutado (wild type) que no han recibido tratamiento previo para el cáncer metastático o después del fracaso con un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecan.

Irinotecan en combinación con 5-fluorouracilo, ácido folínico y bevacizumab (anticuerpo monoclonal con actividad antiangiogénica) está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastático de colon o recto. Asimismo, irinotecan en combinación con capecitabina con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastático.

Irinotecan como agente citotóxico ocasiona la aparición de manera muy frecuente de reacciones adversas tales como trombosis o embolismo, y de manera frecuente de reacciones de hipersensibilidad e isquemia cardíaca y neutropenia febril.

Topotecan tiene indicaciones diferentes en ficha técnica a irinotecan. Topotecan en monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma metastático de ovario después del fracaso de la terapia de primera línea y pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) recidivante para los que no se considera apropiado el re-tratamiento con el esquema de primera línea.

Además de su uso en monoterapia, este fármaco puede formar parte de regímenes de tratamiento combinado. Topotecan, en combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma de cérvix que han recaído tras radioterapia.

4. Taxanos:

Los taxanos fueron aislados inicialmente de la corteza de *Taxus brevifolia* Nutt. sin embargo, actualmente son producidos por



Figura 4. *Taxus baccata* L.

semisíntesis a partir de un precursor natural inactivo que se encuentra en las hojas de *Taxus baccata* L. (árbol del Tejo).

El taxol, es un diterpeno cíclico que inicialmente se aisló de la corteza de *Taxus brevifolia*, colectado en 1962 en el estado de Washington por el botánico Arthur Barclay, como parte de un programa de colecta al azar del Departamento de Agricultura del NCI. Aunque el interés por el taxol se inició en la década de 1960, las propiedades médicas del árbol del Tejo se han conocido desde hace varios siglos. Este árbol era conocido como “árbol de la muerte” por sus características venenosas documentadas en registros griegos y latinos. Asimismo, tribus nativas del noreste de Norteamérica utilizaron la corteza del tejo como desinfectante, para inducir el aborto así como en el tratamiento del cáncer de piel. El taxol junto con otros precursores claves, las bacatinas, se encuentra presente en las hojas y los frutos de *Taxus baccata*, árbol que se ha empleado en la medicina tradicional de la India.

En 1964 el NCI descubrió la toxicidad de un extracto de la corteza de *Taxus brevifolia* sobre cultivos de células leucémicas. El aislamiento de este compuesto dotado de actividad citotóxica se realizó en los laboratorios Monroe Wall y en 1966 le fue concedido el nombre de taxol por dos razones: similitudes químicas con la familia de taxanos y ser aislado de una planta del género *Taxus*.

Las bacatinas, se pueden transformar a través de síntesis químicas en paclitaxel y docetaxel. Paclitaxel se lanzó al mercado en 1993 para el tratamiento de cáncer de ovario, de pulmón, sarcoma de Kaposi, cáncer de mama y de colon; mientras que docetaxel se aprobó en Estados Unidos en 1996 para el tratamiento del cáncer de mama. Paclitaxel, doxetacel y los derivados de la camptotecina abarcan una tercera parte de las ventas globales de los agentes antineoplásicos.

Los taxanos empleados habitualmente en clínica (paclitaxel y docetaxel) son diterpenos cíclicos formados por un sistema de anillo de taxano tricíclico de 15 miembros fusionado a un anillo de oxetano que difieren en el patrón de sustitución en C10 y C13. Al contrario que los derivados de la vinca, promueven la formación de microtúbulos al unirse a la β -tubulina y se forman estructuras microtubulares anómalas o excesivamente estables que no pueden participar en la mitosis. Actúan por tanto, uniéndose a la tubulina por un lugar distinto al de los alcaloides de la vinca provocando una excesiva polimerización de los microtúbulos que son estructuras flexibles que participan en el proceso de división celular. Con esta unión los microtúbulos se hacen metaestables y estáticos y no permiten la mitosis (ejercen en los

microtúbulos efecto contrario al de los alcaloides de la vinca) , lo que conduce a la detención de la división celular en el punto G2/M del ciclo y por tanto a la muerte celular.

Los taxanos se unen a la β -tubulina polimerizada (elongada) en un sitio receptor específico situado dentro de la luz tubular. A dosis terapéuticas estándar (que deberían conducir a concentraciones intracelulares de 1-20 mM), la unión taxano-tubulina hace que los microtúbulos sean resistentes a la despolimerización y propensos a la polimerización. Esto dota a la fase de elongación de los microtúbulos de inestabilidad dinámica a expensas de la fase de acortamiento, y se inhibe el desmontaje de los microtúbulos en el huso mitótico. A su vez, esto interrumpe el proceso normal de la división celular. A estas concentraciones, la polimerización extensa provoca la formación de grandes estructuras densas aberrantes y estabilizadas, conocidos como aster, que contienen haces de microtúbulos.

Las células cancerosas se dividen a una velocidad mayor que las células normales, así que estos medicamentos primero atacan a las células tumorales. Sin embargo, también existen células normales que presentan una tasa de proliferación elevada, por ejemplo los linfocitos y las células del cabello, que con frecuencia son afectadas. Por esta razón, los efectos adversos de los taxanos incluyen la depresión del sistema inmune y pérdida del cabello.

Los taxanos son comunmente usados como tratamiento quimioterápico para el cáncer de mama. El taxano paclitaxel usado en combinación con carboplatino (un agente alquilante que tiene actividad citotóxica) constituye un régimen de tratamiento común para el cáncer de pulmón. El paclitaxel inhibe la despolimerización de los microtúbulos al unirse a la β -tubulina, resultando en la detención de la mitosis y en la consiguiente activación de la apoptosis caspasa dependiente por las proteínas Bcl-2.

Los taxanos incrementan frecuentemente la supervivencia en carcinomas de pulmón, mama y ovario. Sin embargo, los taxanos están estrechamente asociados con efectos adversos como son la neuropatía periférica, la mielosupresión dosis limitante pero no acumulativa (neutropenia y trombopenia), artralgias y miopatías, alopecia reversible, elevación de enzimas hepáticas y reacciones en la piel como erupciones y urticaria. En el caso de paclitaxel son comunes las reacciones de hipersensibilidad durante la infusión por contener Cremophor® como disolvente. Asimismo, ocasionalmente desencadenan náuseas, vómitos, estomatitis y trastornos cardíacos. Debido a que estos efectos adversos se acumulan con el curso de la terapia y afectan a la calidad de vida del paciente, se requieren medicamentos adyuvantes para minimizar la ocurrencia de estas reacciones adversas al tratamiento antineoplásico.

La eficacia de los taxanos como terapia adyuvante en cáncer de mama temprano no está del todo clara. Datos de algunos ensayos clínicos sugieren que la adición de paclitaxel a una antraciclina (antibiótico citotóxico no específico de ciclo celular) era solo favorable en mujeres que tenían sobreexpresión del receptor 2 del factor humano de crecimiento epidérmico (HER2) en tumores de cáncer de mama tempranos. La señalización de HER2 tiene influencia en varias de las formas de resistencia a los taxanos incluyendo la supervivencia de la célula y la expulsión y metabolismo del fármaco.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento del carcinoma de ovario. En primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, paclitaxel está indicado en combinación con cisplatino para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de ovario o con enfermedad residual (> 1 cm) tras laparotomía inicial. En segunda línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, paclitaxel está indicado para el tratamiento del carcinoma metastásico de ovario tras el fracaso de la terapia estándar con derivados del platino.

Asimismo, en carcinoma de mama como tratamiento adyuvante, paclitaxel está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama con ganglios positivos, después de haber recibido tratamiento con antraciclina y ciclofosfamida (tratamiento AC). El tratamiento adyuvante con paclitaxel deberá ser considerado como una alternativa a un tratamiento prolongado con AC.

Paclitaxel está indicado para el tratamiento inicial del carcinoma de mama metastásico o localmente avanzado, tanto en combinación con antraciclinas en pacientes en las que el tratamiento con antraciclinas esté indicado o en combinación con trastuzumab (anticuerpo monoclonal recombinante obtenido por ingeniería genética que actúa frente la proteína HER2). En combinación con trastuzumab está indicado en pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER-2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) en el rango 3+ (presencia de receptores de estrógenos, progesterona y HER2) determinado por inmunohistoquímica y en las cuáles no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

Los cánceres HER2 positivo, aunque son más agresivos tienen una probabilidad mucho mayor de beneficiarse del tratamiento con medicamentos dirigidos a la proteína HER2/neu, tal como trastuzumab (Herceptin®) y lapatinib (Tykerb®). Como agente único paclitaxel está indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico de mama en pacientes en las que la terapia estándar con antraciclina ha fracasado, o en las que no está indicada.

Asimismo, paclitaxel en combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) en pacientes que no son candidatos a cirugía

potencialmente curativa y/o radioterapia. Además paclitaxel está indicado para el tratamiento de los pacientes con sarcoma de Kaposi avanzado (SK) vinculado al SIDA, en los que ha fracasado una terapia previa con antraciclina liposomal. Los datos de eficacia que apoyan esta indicación son limitados. Por otro lado, existen indicaciones no aprobadas o usos fuera de ficha técnica de paclitaxel en cáncer de cabeza y cuello, esófago, melanoma diseminado y linfoma no Hodgkin refractario.

Docetaxel es un taxano similar a paclitaxel que parece tener menos toxicidad pues causa menos reacciones de hipersensibilidad que éste, en parte por no contener Cremophor® como disolvente. Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado como adyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable con afectación ganglionar y cáncer de mama operable sin afectación ganglionar. Docetaxel en combinación con doxorubicina, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado que no han recibido previamente terapia citotóxica para esta enfermedad.

Docetaxel, utilizado en monoterapia, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia administrada previamente debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante. Docetaxel en combinación con trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no han sido tratados previamente con quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Asimismo, Docetaxel en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Además Docetaxel está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, metastásico o localmente avanzado, tras el fracaso de la quimioterapia previa. Usado en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, no reseccable, que no han sido tratados previamente con quimioterapia para esta enfermedad.

Docetaxel también está indicado en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas y en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, que no han recibido previamente quimioterapia

para la enfermedad metastásica. También en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello y localmente avanzado. Asimismo, se han descrito usos no aprobados en ficha técnica como la utilización de docetaxel en el tratamiento del cáncer de páncreas y el cáncer de ovario.

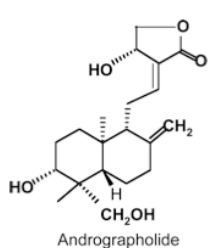
Además, se ha comercializado un nuevo taxano estabilizante de microtúbulos que ha sido efectivo contra el cáncer de mama metastásico y contra el cáncer de próstata metastásico y hormono-resistente con adquisición de resistencias frente a paclitaxel y docetaxel. Cabazitaxel ha sido mejorado reduciendo la potencial resistencia de las células cancerosas. El fármaco antimetabólico, bajo la denominación de Jevtana® fue aprobado para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a hormonas en Europa en marzo de 2011. Los efectos secundarios de cabazitaxel incluyen náuseas, diarrea, vómitos y neurotoxicidad. Actualmente, su uso está indicado en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastático hormono-resistente, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel.

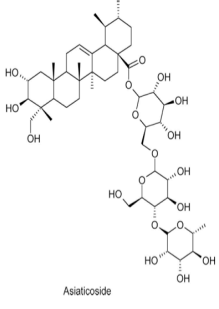
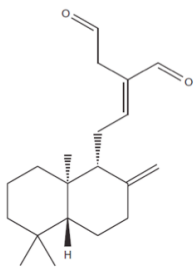
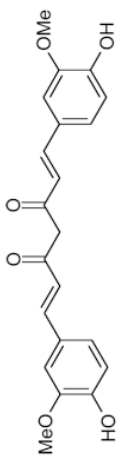
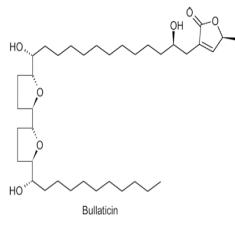
Además en países como Francia o China se utilizan en clínica otros compuestos como la homoharringtonina y la elipticina. La homoharringtonina es un alcaloide aislado del árbol chino *Cephalotaxus harringtonia* var. *Drupacea* (Sieb y Zucc) y constituye un agente anticáncer derivado de plantas que se encuentra en uso clínico mostrando eficacia en el tratamiento de algunas leucemias. Asimismo, la elipticina es un alcaloide con actividad antitumoral aislado de la planta *Bleekeria vitensis* A.C. comercializado en Francia para el tratamiento del cáncer de mama.

5. Nuevas perspectivas:

Numerosos estudios experimentales han demostrado, que además de los compuestos procedentes de plantas que se utilizan actualmente en clínica, hay muchas otras plantas que han demostrado tener actividad antitumoral. Son muchos los fitocompuestos que han demostrado tener actividad antiproliferativa, proapoptótica, antimetastásica y antiangiogénica tanto en experimentos in vitro como en estudios con animales. Sin embargo, son muchos los productos de plantas que aunque han demostrado tener propiedades anticancerosas prometedoras in vitro, éstas aún tienen que ser evaluadas en humanos. Por tanto, son pocas las plantas medicinales cuya actividad antitumoral ha sido evaluada en pacientes con cáncer pero existen actualmente sustancias que se encuentran en ensayos clínicos basándose en la selectividad contra un determinado tipo de cáncer y sus mecanismos moleculares de acción.

En la presente revisión se describen algunos de los compuestos derivados de plantas que han demostrado poseer actividad antitumoral en estudios in vitro.

ESPECIE VEGETAL	PRINCIPIO ACTIVO	TIPO DE CÁNCER LÍNEAS CELULARES	MECANISMO DE ACCIÓN	REFERENCIA
<i>Andrographis peniculata</i> Nees.	Andrografólido (lactona diterpénica)  Andrographolide	TD-47 cáncer de mama.	Inductor de la apoptosis al aumentar la expresión de p53, bax y caspasa-3 y reducir la expresión de bcl-2.	Sukardiman et al. Afr. J. Trad. CAM (2007).
		MDA-MB-231 cáncer de mama	Inhibición de la proliferación celular e inducción de la apoptosis.	Banerjee et al. Journal of Biomedical Science (2016).
		KB de carcinoma epidermoide humano. P388 leucemia linfocítica. MCF-7 cáncer de mama. HCT-116 y HT-29 cáncer de colon.	Estimulación del sistema inmune e inhibición del crecimiento celular	Desai et al. Curr Drug Metab. (2008)
<i>Centella asiatica</i> Linn.	Asiaticósido y ácido asiático	B16F1 melanoma de ratón. MDA MB-231 Cáncer de mama. C6 glioma de rata.	Antioxidante	Pitella F et al. Urb. Int. J. Mol. Sci. (2009)

	 <p>Asiaticoside</p>	HepG2 carcinoma hepatocelular	Efecto citotóxico sobre fibroblastos e inducción de la apoptosis. Supresión de oncogenes c-myc, c-fos and c-erbB2.	Hussin et al. BMC Complementary and Alternative Medicine (2014)
Curcuma zedoaroides A. Chaveerach & T. Tanee	<p>Curcuma C20-dialdehido</p> 	HCT116 carcinoma colorrectal. HT29 adenocarcinoma de colon HeLa carcinoma de cervix	Inhibición del crecimiento celular por inducción de la apoptosis y detención de la progresión del ciclo celular	Chaithongyot S. et al. Asian Pac J Cancer Prev. (2016)
Curcuma longa Linn.	<p>Curcumina</p> 	A375 melanoma humano	Inhibición de la proliferación celular inducción de la apoptosis	Zhang YP et al. Genet. Mol. Res. (2015).
		A549 y H460 cáncer de pulmón.	Detención del ciclo celular en G2/M. Inducción de la apoptosis. Incremento de las actividades caspasa 3, 8 y 9.	Chang H, Chen B. International Journal of Nanomedicine. (2015)
Annona muricata Linn	<p>Bulatacina (acetogenina)</p>  <p>Bullatacin</p>	A-549 carcinoma de pulmón. MCF-7 carcinoma de mama. HT-29 adenocarcinoma de	Condensación de la cromatina, inhibición de la proliferación inducción de la apoptosis.	Desai et al. Curr Drug Metab. (2008)

		colon HepG2 hepatoma.		
	Acetogeninas	HCT-116 y HT-29 cáncer de colon.	Inhibición de la DNA topoisomerasa I, Detención del ciclo celular en la fase G1 e inducción de la apoptosis dependiente de Bax y caspasa-3.	Pieme et al. BMC Complementary and Alternative Medicine. (2014)

Asimismo, cabe destacar que existen compuestos derivados de plantas que se encuentran en ensayos clínicos para demostrar su efectividad como agentes anticancerosos sin embargo, son pocos los compuestos que se han evaluado en pacientes con cáncer.

CONCLUSIONES.

Los estudios llevados a cabo en *Andrographis peniculata* Nees., *Centella asiatica* Linn., *Curcuma zedoaroides* A. Chaveerach & T. Tanee, *Curcuma longa* Linn. y *Annona muricata* Linn. con objeto de evaluar sus propiedades medicinales, pusieron de manifiesto su actividad citotóxica, determinando, además, los principios activos responsables de dicha propiedad. Las moléculas encontradas en mayor proporción en los extractos de estas especies sometidas a la evaluación de sus propiedades anticancerosas *in vitro* son: **andrografólido, asiaticósido, cúrcuma C20 dialdehído, curcumina, bulatacina y otras acetogeninas**. La caracterización y el aislamiento de estas moléculas ha permitido estudiar su actividad sobre distintos cultivos de células cancerosas evaluándose su eficacia sobre distintas líneas celulares, estableciendo el mecanismo de acción.

Estas moléculas, así como muchas otras derivadas de plantas medicinales que también han demostrado poseer actividad anticáncer *in vitro*, aún no han sido evaluadas en pacientes con cáncer. Por esta razón, será importante la realización de ensayos clínicos que permitan evaluar su eficacia y posterior comercialización si fuera de interés. Sin embargo, a pesar del largo y tedioso camino hasta su comercialización, su descubrimiento deja patente la importancia de las plantas medicinales como reservorio de fármacos antineoplásicos y abre el camino a la investigación de nuevos tratamientos para cánceres de gran incidencia mundial, como son el de mama y el de colon y para cánceres habitualmente caracterizados de mal pronóstico como el glioma o el cáncer de cervix.

Sin embargo, son muchas las plantas cuya actividad citotóxica no ha sido aún intensamente investigada. Cabe destacar la necesidad de explorar el potencial anticáncer de muchas otras plantas medicinales, con el fin de aislar y caracterizar los principios activos responsables de su potencial actividad anticancerosa. De esta manera, podrá llevarse a cabo el desarrollo de nuevos fármacos derivados de plantas, innovadores, seguros y eficientes que complementen las terapias existentes o que constituyan el principio del desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Hosseini A, Ghorbani A. Cancer therapy with phytochemicals: evidence from clinical studies. *Avicenna J Phytomed*, 2015; 5 (2): 84-97.
2. Van Vuren RJ, Visagie M, Theron A, Joubert A. Antimitotic drugs in the treatment of cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* (2015) 76:1101–1112.
3. Nema R, Khare S, Jain P, Pradhan A, Gupta A, Singh D. Natural Products Potential and Scope for Modern Cancer Research. *American Journal of Plant Sciences*, 2013, 4, 1270-1277.
4. Vega-Ávila E, Velasco-Lezama R, Jiménez-Estrada M. Las plantas como fuente de compuestos antineoplásicos. Volumen 31 No. 3 Julio-Septiembre 2006. p. 97-111
5. Solowey E, Lichtenstein M, Sallon S, Paavilainen H, Solowey E, Lorberboum-Galski H. Evaluating Medicinal Plants for Anticancer Activity. *Scientific World Journal* Volume 2014, Article ID 721402, 12 pages.
6. Desai AG, Qazi G, Ganju R, El-Tamer M, Singh J, Saxena A, Bedi Y, Taneja S, Bhat H. Medicinal Plants and Cancer Chemoprevention. *Curr Drug Metab*. 2008 September ; 9(7): 581–591.
7. Sultana S, Asif HM, Nazar HM, Akhtar N, Ur Rehman J, Ur Rehman R. Medicinal Plants Combating Against Cancer - a Green Anticancer Approach. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (11), 4385-4394.
8. Ketron A, Osheroff N. Phytochemicals as Anticancer and Chemopreventive Topoisomerase II Poisons. *Phytochem Rev*. 2014 March 1; 13(1): 19–35.
9. Singh G, Passari A, Leo V, Mishra V, Subbarayan S, Singh B, Kumar B, Kumar S, , Gupta V, Lalhlenmawia H, Nachimuth S. Evaluation of Phenolic Content Variability along with Antioxidant, Antimicrobial, and Cytotoxic Potential of Selected Traditional Medicinal Plants from India. *Front Plant Sci*. 2016; 7: 407.
10. Jaradat N, Al-Ramahi R, Zaid A, Ayesh O and Eid A. Ethnopharmacological survey of herbal remedies used for treatment of various types of cancer and their methods of preparations in the West Bank-Palestine. Jaradat et al. *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2016) 16:93
11. Consejo General De Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos.

2011.

12. Villa Alcázar Luis F. *Medimecum: Guía de Terapia Farmacológica*. 20 Edición. Madrid: Springer Healthcare Communications. 2015
13. Sukardiman *et al.* Apoptosis inducing effect of adrographolide on TD-47 human breast cancer cell. *Afr. J. Trad. CAM* (2007) 4 (3): 345 - 351
14. Banerjee M, Chattopadhyay S, Choudhuri T, Bera R, Kumar S, Chakraborty B and Mukherjee S. Cytotoxicity and cell cycle arrest induced by andrographolide lead to programmed cell death of MDA-MB-231 breast cancer cell line. *Journal of Biomedical Science* (2016)
15. Pittella F, Dutra R, Dalton D. Junior, Lopes M and Barbosa N. Antioxidant and Cytotoxic Activities of *Centella asiatica* (L) Urb. *International Journal of Molecular Sciences*. 2009, 10, 3713-3721.
16. Hussin F, Eshkoor S, Rahmat A, Othman F and Akim A. The centella asiatica juice effects on DNA damage, apoptosis and gene expression in hepatocellular carcinoma (HCC). *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2014
17. Chaithongyot S, Asgar A, Senawong G, Yowapuy A, Lattmann E, Sattayasai N, Senawong T. Anticancer Effects of *Curcuma* C20-Dialdehyde against Colon and Cervical Cancer Cell Lines. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16 (15), 6513-6519.
18. Zhang YP, Li Y.Q, Lv Y.T and Wang J.M. Effect of curcumin on the proliferation, apoptosis, migration, and invasion of human melanoma A375 cells. *Genet. Mol. Res.* 14 (1): 1056-1067 (2015).
19. Chang H, Chen B. Inhibition of lung cancer cells A549 and H460 by curcuminoid extracts and nanoemulsions prepared from *Curcuma longa* linnaeus. *International Journal of Nanomedicine*. 6 August 2015.
20. Pieme C, Kumar S, Dogmo M, Moukette B, Boyoum F, Ngogang J, Kumar A. Antiproliferative activity and induction of apoptosis by *Annona muricata* (Annonaceae) extract on human cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2014, 14:516

