



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
APLICACIONES MEDICINALES DE LOS
MUÉRDAGOS

Autor: Ana Sánchez Gabalda

Tutor: Paulina Bermejo Benito

Convocatoria: Junio 2017

RESUMEN

El muérdago es una planta semiparasitaria que ha sido utilizada como planta medicinal durante siglos, pese a que sus estudios son aún escasos, los resultados y las posibles aplicaciones son prometedoras. Esta revisión tiene como objetivo demostrar las aplicaciones medicinales de varios géneros: *Viscum*, *Scurrula*, *Phoradendron* y *Loranthus* principalmente. Las actividades terapéuticas son muchas, pero las más características y potenciales son las propiedades anticancerígenas, antioxidantes, antimicrobianas y antihipertensivas. En todas ellas se utilizan extractos del muérdago con numerosos constituyentes, como son las lectinas, viscotoxinas y polisacáridos, responsables de las aplicaciones medicinales. En la mayoría de los casos se utilizan como terapia adyuvante, obteniendo efectos beneficiosos y seguros, mejorando la calidad de vida del paciente, aumentando la supervivencia, disminuyendo los efectos secundarios, e incluso la reducción o eliminación del tumor. Los efectos terapéuticos del muérdago están todavía en fase de investigación. Existen pocos ensayos clínicos que demuestren las aplicaciones de los muérdagos. El desarrollo de los estudios a partir de plantas parasitarias está siendo una fuente potencial de fármacos quimioterapéuticos.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los muérdagos son una variedad de plantas con múltiples aplicaciones. Responden al nombre común según su localización: muérdago europeo, americano, coreano, africano, mejicano, japonés, indio, etc. Se distribuyen por Europa, América, Asia, África, desde Australia a Nueva Zelanda.

Han sido estudiados por sus componentes, ya que, al ser plantas parasitarias son capaces de incorporar sustancias del hospedador. Dichos estudios recogen actividades anticancerígenas, antihipertensivas, antimicrobianas y antioxidantes. Mundialmente estas son las actividades más esenciales para combatir las enfermedades y el muérdago parece cubrir las expectativas.

El muérdago es capaz de combatir contra los radicales libres, son moléculas altamente reactivas capaces de producir daño en la membrana y en el ADN, causando apoptosis, alteración de la función y estructura de las proteínas, creando un desorden en la célula que puede llegar a ser mortal. La acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) puede estar provocada por el alcohol, el tabaco, algunos medicamentos y otros efectos externos. Generan un estrés oxidativo que el propio organismo es incapaz de prevenir

por sí solo causando envejecimiento, trastornos autoinmunes, cáncer, artritis, etc. El cuerpo humano ha desarrollado mecanismos para combatir esta acumulación, pero no siempre son del todo efectivos.

Además de esta acción, el muérdago ayuda en el tratamiento de la hipertensión que es una enfermedad crónica causada por un aumento de la presión y no posee síntomas claros. Se agrupa como enfermedad cardiovascular, que es la primera causa de mortalidad en España. La hipertensión puede derivar en otras enfermedades por ello es importante combatirla.

En la Agencia Europea del Medicamento se recogen los usos e indicaciones de las preparaciones de *Viscum album* usadas en dos áreas terapéuticas: oncología y desórdenes cardiovasculares. Actualmente, en Alemania, los extractos de muérdago son utilizados como alternativas complementarias o tratamientos adyuvantes para los pacientes que sufren cáncer. En España no se ha legalizado ningún tratamiento con este extracto. En lo referente a los desórdenes cardiovasculares se encuentra más información sobre la utilización de estos extractos a lo largo de la historia. Era utilizado para tratar arteriosclerosis, hipertensión, enfermedades nerviosas y asma, entre otras muchas dolencias. Estos efectos son producidos por el efecto vasodilatador que disminuye el pulso cardíaco y la presión sanguínea y genera una mayor irrigación sanguínea, la cual provoca una circulación sanguínea óptima. (1)

Durante siglos el muérdago ha sido considerado como una planta sagrada y mágica, utilizada para tratar numerosas dolencias, tanto enfermedades leves, como terapias adyuvantes en enfermedades crónicas, con el fin de paliar el dolor. Existen numerosas leyendas sobre el uso de esta planta, y en todas ellas, el muérdago es utilizado para tratar enfermedades del bazo, molestias ocasionadas por la menstruación, infertilidad, epilepsia, úlceras, hinchazones o tumores. Fue utilizado en dolores de parto, gota, afección de pulmón, hígado, para el tratamiento de la lepra (junto con el vino), paperas y fracturas. Se demostró que el extracto de muérdago ayudaba en el tratamiento de la hipertensión. Se logró crear interés sobre esta planta, comprobando un efecto beneficioso como diurético, mejorador del tono cardíaco y antiespasmódico.

En 1920, Rudolf Steiner determinó la actividad del muérdago en el tratamiento del cáncer, que producía la disminución del tamaño de los tumores y la mejoría de la calidad de vida. Supuso un gran avance y demostró que los extractos de muérdagos

están siendo esenciales para la inducción de la apoptosis y la destrucción de células tumorales. (2)

3. OBJETIVOS

El objetivo principal es realizar una revisión bibliográfica de las aplicaciones medicinales de los muérdagos. Diferenciar cuatro géneros describiendo la composición, la utilidad terapéutica y las aplicaciones en enfermedades. Demostrar que su utilización, cada vez mayor, favorece el pronóstico de determinadas enfermedades.

4. METODOLOGÍA

Para la elaboración de esta revisión bibliografía se han empleado numerosos artículos extraídos de las principales bases de datos, así como MEDLINE PubMed, Science Direct y demás webs de interés científico. Se utilizó también la plataforma de Scholar Google como buscador, además del uso de Google books. La información recogida abarca desde publicaciones antiguas sobre la historia de dicha planta, hasta las más actuales donde ha cobrado mayor importancia en el ámbito científico.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Descripción de la planta.

El muérdago es el nombre común que recibe un grupo amplio de plantas repartidas uniformemente por el mundo. Pertenecen al orden *Santales* y se clasifican en cinco familias: *Misodendraceae*, *Loranthaceae*, *Santalaceae*, *Amphorogynaceae* y *Viscaceae*. El muérdago por excelencia es *Viscum album* L. característico en la flora europea y muy confundida con *Viscum cruciatum* de bayas rojas muy tóxica y el acebo. (2)

Son plantas semiparasitarias, es decir, infectan al hospedador. Necesitan de la existencia de otro para poder vivir, obtener agua, sales minerales y nutrientes, pero no exclusivamente, ya que son capaces de obtener carbono como fuente de energía a partir de la fotosíntesis. En ocasiones se produce la traslocación de productos de la fotosíntesis, la atrofia y la pérdida de las ramas, así como la muerte del hospedador. Son plantas heliofitas, requieren de la luz solar para crecer.

Los hospedadores más frecuentes son los robles, pinos, manzanos, olmos y abetos, entre otros y por ello la composición de los mismos es de gran variabilidad, ya que son capaces de extraer sustancias del hospedador y utilizarlas como fuente de energía. Dicha

característica es de gran importancia ya que permite entender el porqué de las distintas propiedades farmacológicas. Por lo tanto los principios activos extraídos son distintos dependiendo del hospedador. Principalmente contienen proteínas como: viscotoxinas, lectinas y polisacáridos en mayor cantidad. Además poseen fenilpropanoides, triterpenos, flavonoides, alcaloides, ácidos fenólicos y taninos entre otros.

El mecanismo de dispersión principal es zoócoro, a través de las aves. Los frutos de los muérdagos albergan una única semilla, la cual está rodeada por una sustancia viscosa llamada viscina, que facilitará la unión de la rama al huésped. Esta característica es llamativa para estas aves, que ingieren el fruto carnoso y, mediante las deposiciones y regurgitaciones, hacen posible que se disperse y parasiten el hospedador. Otro modo de dispersión, característico de la familia *Viscaceae*, es a través de la presión hidrostática que se acumula dentro del fruto. Es por ello por lo que reciben el nombre de plantas aéreas. (3-6)

~ Se detallarán las actividades más importantes en base a los cuatro géneros destacados.

5.2 Género *Viscum*

- Actividad anticancerígena

Perteneciente a la familia *Viscaceae*, los componentes principales de este género son las lectinas. Las lectinas son glicoproteínas que poseen propiedades antitumorales e inmunomoduladoras. Actúan inactivando la proteína II del ribosoma (RIP-II) e inhibe también la proliferación celular, es decir, tiene acción apoptótica y citostática. Hay varios tipos de lectinas y la más importante es la ML-1 o viscumina. Esta está

compuesta por dos cadenas (figura 1). La cadena α tiene acción citotóxica, se dirige a células específicas y las destruye. La cadena β posee una acción inmunomoduladora, mejora la secreción de citoquinas y la actividad de NK, además se une a la superficie de células dianas. Ambas cadenas inducen citotoxicidad, por eso se dice que son agentes terapéuticos adyuvantes en el tratamiento de pacientes con tumores invasivos.

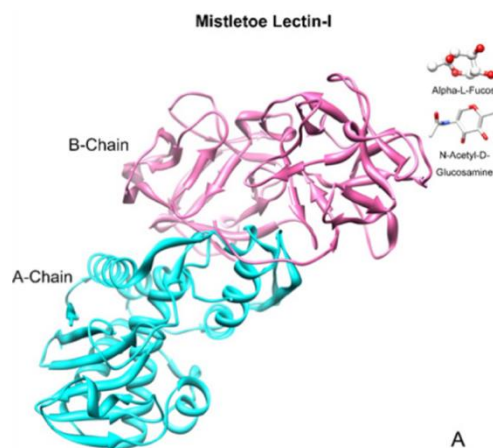


Figura 1. Fu L, et al. The international journal of biochemistry & cell biology. 2011.

Específicamente las lectinas estimulan las proteínas que inducen la apoptosis, como Bax (proapoptótica) e inhibe Bcl-2 (antiapoptótica) y regula el proceso de permeabilidad mitocondrial. Estas proteínas pertenecen a la familia Bcl-2 y son activadas mediante la activación de las caspasas 8 y 9.

Las células mutan y pierden la capacidad de sufrir apoptosis. Se convierten en tumores malignos, proliferan de forma incontrolada y sin mantener la homeostasis. La proteína supresora de tumores se encuentra disminuida hasta un 50% en estos casos, lo que favorece la actividad de Bcl-2, encargada de la actividad antiapoptótica.

La ML-1 o viscumina, por lo general, produce estimulación del sistema nervioso, reduce la motilidad de las células tumorales y regula la expresión de los genes asociados con el desarrollo de la progresión del cáncer (activa la transcripción y secreción de interleucinas pro-inflamatorias y de la molécula TNF- α , que inhibe el crecimiento del tumor). La ML-1 induce la apoptosis mediante la ruptura del potencial de membrana mitocondrial (MMP), provocado por las proteínas pro-apoptóticas, Bax, la activación del factor 1 asociado a la apoptosis (Apaf-1) y la expresión de la caspasa-3. Al alterar el MMP se produce la liberación del citocromo C y el aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno (Figura 2).

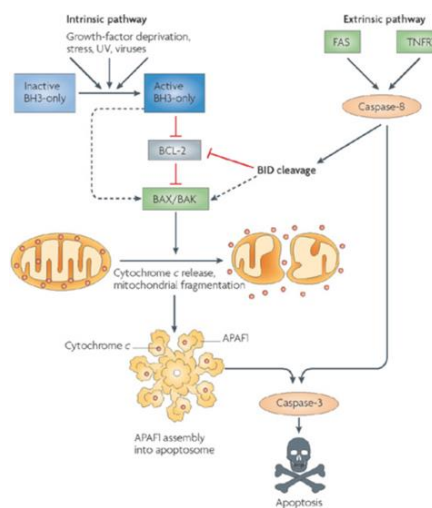


Figura 2. Youle RJ & Strasser A. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2008.

La lectina purificada de *Viscum album* var. *coloratum agglutinin* junto a la doxorrubicina produce una estimulación mayor de las proteínas Bax y una mayor inhibición de Bcl-2, es decir un efecto sinérgico. Esto origina la muerte celular programada o apoptosis de las células tumorales y la reducción de efectos citotóxicos en células sanas. El mismo efecto apoptótico fue originado en células de hepatocarcinoma humano (líneas SK-Hep-1 y Hep 3B) a través de una vía mitocondrial independientemente de p53, la activación de la p21 y la regulación a la baja de la Bcl-2.

Las viscotoxinas poseen también una actividad citotóxica. Se trata de polipéptidos anfipáticos compuestos por 46 aminoácidos de bajo peso molecular con tres puentes disulfuro y con una actividad inmunogénica muy demostrada.

Las células tumorales suprimen las células dendríticas por la secreción de IL-10 y de TNF- α produciendo un aumento de la PGE2, que está relacionada con la inflamación y la activación de COX-2. Los extractos de *Viscum* ayudan a la modulación y la activación de células dendríticas, disminuyen la PGE2 y con ella la COX-2 produciendo la disminución de los efectos secundarios. (7-11).

Varias especies del muérdago han sido utilizadas desde antaño para tratar el cáncer y mejorar las terapias anticancerígenas como adyuvantes. Debido a sus efectos beneficiosos han sido estudiadas, pero aún se necesita mucha más investigación, ya que sus mecanismos de acción no están del todo claros. Existen preparaciones de muérdago ya comercializadas (en Alemania), como es el Iscador, hecha a base del extracto de *Viscum album*. La inhibición de la proliferación y la apoptosis del ciclo celular sólo se consigue mezclando el extracto de *Viscum album* junto con los ácidos triterpénicos solubilizados en ciclodextrinas, debido a la baja solubilidad de los triterpenos. Esta combinación, viscumTT, según varios estudios, inhibe la proliferación celular y demuestra una actividad citotóxica *in vitro* en la líneas celulares ALL NALM-6, TC-71 (sarcoma de Ewing) y 143B y Saos-2 (osteosarcoma). Los ensayos del potencial de membrana mitocondrial (MMP) confirmaron la inducción de la apoptosis dosis dependiente, mediante la activación de la vía de las caspasa 8 y 9. En los ensayos *in vivo* descubrieron un aumento de la supervivencia de los ratones de 40 a 50 días con respecto al control. (12-14)

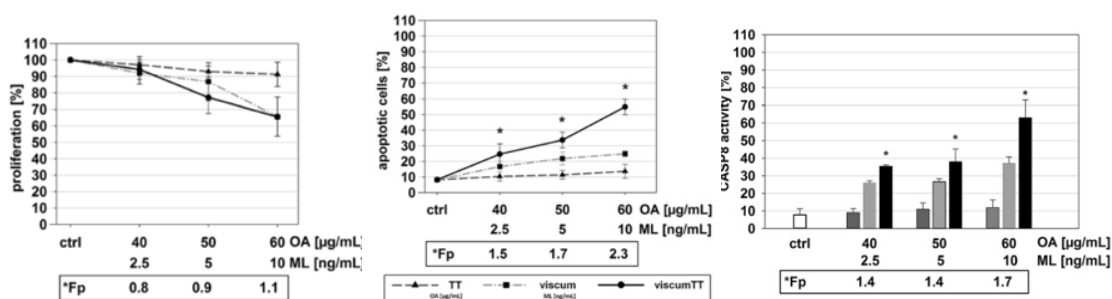


Figura 3. Kleinsimon S. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2017

Los efectos sinérgicos dosis dependientes demuestran, en pacientes con osteosarcoma, la capacidad antiproliferativa y apoptótica, además de la disminución del MMP y la

activación de las caspasas 3, 8 y 9, cuya acción es muy parecida a la caspasa 8 (Figura 3).

El efecto anticancerígeno también se verificó en la combinación de viscumTT, en el tratamiento de melanoma en ratones. ViscumTT redujo el peso del tumor en la línea celular U937 y HL-60/NSG de manera similar a la citarabina e incluso potenciaba el efecto de ésta. Se debía a la inducción de la apoptosis a través de las vías de señalización intrínseca y extrínseca. Además se demostró en estudios *in vitro* e *in vivo* el efecto terapéutico viscumTT en la leucemia linfoblástica aguda. Principalmente fueron el ácido oleanólico y betulínico los responsables del efecto antitumoral. (15) (figura 4).

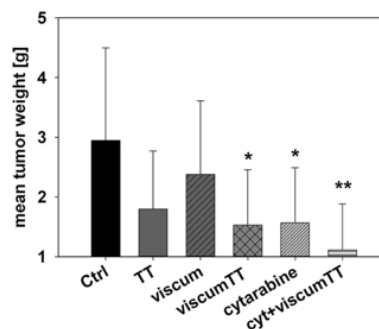


Figura 4. Delebinski CI. PLoS ONE 2015.

En el tratamiento del cáncer de páncreas terminal, localmente avanzado o metastásico, incluyeron datos de 220 pacientes durante el tratamiento de 12 meses en un ensayo clínico, cuyos hallazgos sugieren la utilización como tratamiento de segunda línea, que sin ser tóxica, es eficaz debido a la prolongación significativa de la supervivencia y la disminución de los síntomas relacionados con la enfermedad como la fatiga, dolor, pérdida de apetito, insomnio. (16)

El extracto de *Viscum album* se estudió en el cáncer gástrico, cáncer de pulmón y cáncer de vejiga. Dos de ellos fueron estudios randomizados y otro retrospectivo. En los tres ensayos clínicos se determinó la disminución de los efectos secundarios de dicho cáncer, promoviendo seguridad y eficacia como tratamiento complementario. Ninguno de los pacientes tratados abandonó el ensayo por efectos adversos. No se observó progresión del tumor y se modificó la toxicidad relacionada con la quimioterapia. (17-19). Recientemente hubo un caso que reveló la regresión completa de un adenoma de colon en un paciente de 78 años de estadio avanzado después de la inyección intratumoral con el extracto de *Viscum album*. Este efecto se consiguió después de ocho meses de la segunda inyección. El objetivo de este estudio era reducir el crecimiento tumoral. Éste descubrimiento supone un gran avance y sería necesario ahondar en la investigación sobre los efectos del muérdago. (20) Hay evidencia de efectos beneficiosos producidos por los extractos de muérdagos en distintos cánceres. En el tratamiento del cáncer de mama se consiguió un aumento de la esperanza y calidad de

vida, la mejora de la respuesta inmune celular y humoral, mejora de los efectos secundarios provocados por la quimioterapia y la radioterapia e influencia positiva en la tasa de remisión. (10)

Era necesario el estudio de las interacciones que podían causar los extractos de *Viscum album* con otros fármacos. Por ello investigaron el efecto del muérdago sobre la actividad citostática y citotóxica de fármacos quimioterapéuticos convencionales usando diferentes líneas celulares, como es la del carcinoma de mama HCC1937 y HCC1143, la línea celular de adenocarcinoma de páncreas PA-TU-8902, la línea celular del carcinoma de próstata DU145 y del carcinoma de pulmón NCI-H460. Descubrieron que no existe riesgo de inseguridad por las interacciones al administrar fármacos quimioterapéuticos y el extracto de *Viscum album* simultáneamente. Estos datos *in vitro* no se pueden extrapolar a los datos *in vivo*, no obstante colaboran en el conocimiento sobre la seguridad de los pacientes con cáncer y sustentan su utilización concomitante al no observar peligro alguno. (21)

- Actividad antioxidante.

Los ácidos fenólicos y flavonoides son responsables de la actividad antioxidante y se encuentran en las hojas, tallos y bayas de los muérdagos. Los estudios sobre las bayas son escasos pero confían en que proporcionen datos valiosos para futuras investigaciones. Encontraron altas cantidades de estos ácidos en seis muérdagos distintos procedentes de Polonia. Concretamente de naringenina, isorhamnetina y rhamnazina que obtuvieron valores significativos. Las actividades que determinaron fueron antiproliferativas y citotóxicas en la línea celular epitelial de colon humano CCD841 CoTr y en la línea proliferativa de adenocarcinoma de colon humano LS180, sin producir efecto tóxico sobre las células sanas. La actividad se debe tanto a la eliminación de los radicales libres como las propiedades quelantes de los metales. El interés científico crece con las propiedades polifenólicas y flavonoides por la actividad antioxidante para la prevención de enfermedades, como las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. (22)

Los extractos crudos extraídos de diferentes hospedadores fueron examinados para determinar la acción antioxidante, mediante el método DPPH y así evaluar la eliminación de los radicales libres. El extracto metanólico que parasitó en un limonero fue el que más capacidad de eliminación mostraba, más incluso que la muestra patrón,

BHA y la vitamina E. La interpretación de estos resultados indica que la actividad antioxidante varía en función del hospedador y de los componentes. (23)

Acorde con esta actividad antioxidante, se estudió la capacidad de preservar productos cárnicos. Se analizaron tres concentraciones de extracto junto al ácido ascórbico. La incorporación de estas concentraciones a las empanadas de cerdo, hicieron disminuir el pH y reducir los valores de la sustancia reactiva del ácido tiobarbitúrico después de 14 días de almacenamiento. El olor fue uno de los parámetros medidos y se obtuvieron resultados inferiores a los del control, en el tercer día de almacenamiento. Esto demostró que los extractos de *Viscum album* actúan como antioxidantes naturales, lo que con éxito previno y retrasó la autooxidación de la carne. (24)

- Actividad antihipertensiva.

Otra de las actividades descritas de *Viscum album* es el efecto antihipertensivo que fue re-estudiado recientemente y con ello su actividad vasodilatadora. El extracto crudo previene cambios en los eritrocitos y mantiene unos niveles estables de proteína en plasma evitando cambios en la viscosidad de la sangre.

En un ensayo clínico se quiso comprobar el efecto antihipertensivo del muérdago en 41 pacientes hipertensos. Los parámetros a observar fueron: el descenso de la presión arterial sistólica y diastólica y el descenso del colesterol y triglicéridos séricos. Tras la administración del extracto de *Viscum album* durante 12 semanas se realizó un seguimiento de la presión sanguínea y se obtuvo un valor medio, de una caída de presión sistólica de 155,74 a 141,54 mmHg y una presión diastólica de 84,42 a 79,55 que resultaron valores significativos. El descenso de triglicéridos también fue significativo pero no hubo variación alguna en el colesterol. La bajada de la presión arterial se atribuye al aumento en la producción de óxido nítrico y GMPc, causando vasodilatación. La disminución de los triglicéridos señala la existencia de una actividad antilipídémica. Esta actividad puede ser consecuente por la hipotensión generada, ya que suelen asociarse ambos efectos. Sin embargo, otros estudios determinan un valor elevado de triglicéridos por lo que no se demuestra totalmente su acción. (25)

El ácido oleanólico aislado previene la hipertensión inducida por dexametasona en ratas. Estos resultados fueron beneficiosos para aquel grupo de ratas que recibieron ácido oleanólico extraído de *Viscum articulatum*. El ácido evitó el aumento de presión arterial sistólica y el nivel de peroxidación lipídica cardiaca. (26)

- Actividad antimicrobiana.

La acción antimicrobiana de *Viscum album* reside en los extractos. En varios ensayos de difusión en disco se demuestra un efecto inhibitorio en el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y *Proteus vulgaris*. El extracto de *Viscum album* también posee propiedades antifúngicas contra *Candida albicans* y puede poseer actividad potencial antiviral. En un estudio se interpretó que el extracto podría llegar a interferir con una etapa de replicación del ciclo celular ya que disminuía el virus infeccioso durante 72 h. La actividad antimicrobiana también se debe a los hongos endofíticos que viven en la planta, cuyo componente principal es una lectina, con actividad inhibitoria sobre el crecimiento de bacterias patógenas. El efecto antimicrobiano y antivírico, como su mecanismo de acción está aún por determinar. (10)

- Otras actividades.

La actividad antidiabética fue demostrada estudiando la secreción de insulina in vitro e in vivo utilizando varias fracciones de proteínas de extractos de muérdago coreano, *Viscum album coloratum*. Éste tratamiento mejoró la secreción de insulina de la célula β pancreática, sin afectar a las células normales, activó factores de transcripción como PDX-1 y β -2/neuroD requeridos para la expresión génica de insulina y restauró el nivel de glucosa en sangre. En los ensayos in vitro, el extracto restauró la secreción de insulina de las células β pancreáticas en ratones hiperglucémicos inducidos por aloxano. Es decir, fue capaz de regenerar las células β pancreáticas dañadas o destruidas. Por ello especulan que hay componentes que regulan la regeneración o proliferación de células β pancreáticas, como es el caso de la lectina. El tratamiento con el muérdago coreano es una fuente potencial para el tratamiento de diabetes con plantas. (27).

Existen pocos datos de la actividad anticonvulsivante a pesar de haber sido utilizada durante siglos con este fin. Se realizó un ensayo para tratar de lidiar las convulsiones en una niña pequeña de 4 años. Se le aplicaron diferentes remedios herbales y mejoró al iniciar un tratamiento con valproato-etosuximida. Finalmente cesó la actividad convulsiva con el aumento de la dosis de *Viscum album*, esto provocó la ausencia de la actividad durante 12 meses. (28)

5.3 Género *Scurrula*

La especie más destacada de este género es *Scurrula ferruginea* perteneciente a la familia *Loranthaceae*. Los extractos metanólicos de esta planta han sido estudiados debido a sus numerosos efectos, tanto acciones hipotensivas, como antioxidantes o citotóxicas. Los componentes más característicos son los ácidos fenólicos y los flavonoides, responsables de la mayoría de estas actividades y más concretamente de la actividad antioxidante.

- Actividad antioxidante.

La actividad antioxidante del extracto de esta especie depende del método de extracción, la polaridad del disolvente, la composición del extracto y las condiciones del ensayo. Para determinar esta actividad, el parámetro principal que se utiliza es el IC 50, concentración de un compuesto necesaria para reducir el crecimiento de organismo en un 50% *in vitro*, siendo el valor de los ácidos fenólicos menor que los flavonoides. Por lo que se ha demostrado que los principales contribuyentes a la capacidad antioxidante son los ácidos fenólicos. Además son los que poseen mayor capacidad de absorción y eliminación de radicales libres. Otro factor para determinar esta actividad, es la capacidad de quelación de los metales. El extracto metanólico se caracteriza por poseer una buena acción quelante dosis dependiente. (23)

- Actividad anticancerígena.

El gran obstáculo que hay en la investigación del cáncer es la migración celular o metástasis. Dirigirse a estas células es crítico para desarrollar nuevos fármacos quimioterapéuticos. El modo de muerte celular inducida por los extractos de *Scurrula ferruginea* se examinó por cambios morfológicos en las células apoptóticas. Comprobaron el efecto antiproliferativo de los extractos metanólicos y acuosos de los tallos de esta especie, en la línea celular MDA-MB-231, subtipo más agresivo del cáncer de mama. El extracto disminuyó la viabilidad de la línea dosis dependiente, es decir, suprimió el crecimiento celular e inhibió la migración. Los extractos acuosos y metanólicos no afectaron a las células normales, ni siquiera a altas concentraciones. Son selectivos para células cancerígenas. Se demostró la inducción de la apoptosis mediada por las mitocondrias en las células MDA-MB-231 por hipergeneración de ROS. De tal modo que el extracto produjo la regulación positiva de la proteína Bax y la regulación negativa de Bcl-2 y de MDM2 (murine double minute 2), que inhibe la proteína supresora de tumores p53, y a la vez, activa la proteína p21. Por lo que una inhibición

de MDM2, provoca la elevación de la expresión de p53 que anteriormente se encontraba inhibida. La activación de p21 está relacionada con la reparación del ADN y el mecanismo de detención celular. El aumento de la generación de ROS en la mitocondria, interrumpe el potencial de membrana mitocondrial y conduce a la liberación del citocromo C que produce la activación de las caspasas cuyo fin es la inducción de la apoptosis. Ante todo se necesitan estudios más detallados sobre los mecanismos de estas actividades antioxidantes y anticancerígenas. Con estos resultados se demuestra que existe una razón científica para el uso de esta planta en el desarrollo de futuros fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer de mama.

El estudio *in vitro* realizado a partir de extractos de *Scurrula atropurpurea* sobre células HeLa, confirmó los objetivos propuestos, la capacidad de inducir la apoptosis a través de las vías intrínsecas, la posibilidad de inhibir el desarrollo de células cancerígenas y desencadenar un mecanismo de reparación del ADN. (29)

- Actividad antihipertensiva.

La hipertensión es un factor de riesgo muy importante en las enfermedades cardiovasculares. Se ha descubierto que los extractos metanólicos de *Scurrula ferruginea* pueden modular favorablemente esta actividad, disminuyendo la presión sanguínea. Este muérdago tiene propiedades vasodilatadoras demostradas en estudios *in vitro* e *in vivo* en animales, utilizando los extractos de sus partes aéreas, hojas, flores y frutos.

En un experimento con ratas normotensas anestesiadas mostraron que el extracto metanólico de *Scurrula ferruginea* actúa de modo dosis dependiente para inhibir las contracciones de los anillos aórticos, producidas por la noradrenalina.

También se midió el efecto hipotensor junto con un descenso de la presión arterial media. Este efecto se veía reducido en presencia de atropina y L-NAME (inhibidor de la NOS) y no producía ningún efecto después de la administración de neostigmina, hexametonio, prazosina o el propanolol. Por lo que se describe una interacción farmacodinámica con la atropina y por ello, esta acción, se atribuye a la estimulación de los receptores muscarínicos del endotelio y/o la estimulación de la liberación de óxido nítrico. De modo que el efecto vasodilatador es a través de un antagonismo competitivo reversible. (25). Se quiso corroborar la actividad vasodilatadora de *Scurrula ferruginea* mediante un extracto metanólico y se fraccionó en etil acetato, cloroformo y n-butanol.

Se realizaron estudios *in vitro* donde se comprobó la inhibición de las contracciones de los anillos aórticos inducidas por la fenilefrina, con un efecto dosis dependiente. En los estudios *in vivo* se produjo una disminución de la presión sanguínea y se observó una acción mayor en un periodo de tiempo más largo. La fracción n-butanol del extracto metanólico, mostró un valor de EC50 más alto que las demás fracciones y valores de respuesta de relajación máxima, lo que supone una reducción de 50% de la contracción máxima. La fracción metanólica parece estar constituida por terpenoides que son responsables de la activación de la vía NO-GMPc y la liberación y estimulación de la prostaciclina PGI2 produciendo un efecto vasodilatador, modificado por la acetilcolina, el nitroprusiato sódico o el óxido nítrico. (10)

- Actividad antimicrobiana.

Scurrula ferruginea sustenta una actividad prometedora antimicrobiana. Se estudió el extracto de acetona de las hojas, flor y tallo de esta especie, y se verificó la acción inhibitoria contra las bacterias Gram positivas y Gram negativas. Especialmente la actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*. Del mismo género, la especie *Scurrula atropurpurea*, comparte la misma acción antimicrobiana. Utilizaron el extracto de etanol de las hojas y los tallos en un ensayo de difusión en agar. Inhibió la acción de las bacterias Gram negativas como *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Bacillus subtilis* y *Klebsella pneumoniae*. De mayor relevancia se encuentra *Enterobacter sakazakii*, ésta bacteria se encuentra en la leche materna artificial y es responsable de más del 50% de muertes prematuras en infantes provocadas por sepsis y meningitis. *Scurrula atropurpurea* consigue inhibir el crecimiento del disco de difusión de esta bacteria Gram negativa en agar. Aún así no se ha demostrado la eficacia antibacteriana total ya que los estudios excluyen varios detalles experimentales para determinar esta actividad por lo que se cuestiona su veracidad. El género *Scurrula* demuestra con numerosos estudios su capacidad intrínseca antimicrobiana contra un amplio espectro de distintos tipos de bacterias, utilizando extractos crudos. En consecuencia, se requieren mayores investigaciones de agentes selectivos y con distintos extractos para el control de enfermedades infecciosas. Además se han abierto investigaciones para definir la acción antiviral. Hay extractos capaces de inhibir la replicación del poliovirus con IC50 de 62 µg/mL, sin embargo otros estudios indican que no es eficaz frente al herpes simplex virus (HSV-1). (10)

5.4 Género *Loranthus*

- Actividad antioxidante.

Este género pertenece a la familia *Loranthaceae*. La acción antioxidante reside en los ácidos fenólicos que se encuentran en las hojas del muérdago. Los extractos metanólicos extraídos y más concretamente las catequinas (flavonoides) de estas hojas, poseen propiedades antioxidantes significativas, pudiendo eliminar radicales.

Se analizó la actividad antioxidante en *Loranthus regularis* del extracto bruto metanólico y se fraccionó en acetato de etilo, cloroformo, petróleo y n-butanol. Se obtuvo la mayor cantidad de antioxidantes en el acetato de etilo. A partir de ese extracto se identificaron glicósidos de quercetina. La quercetina es un flavonoide muy beneficioso para el aparato circulatorio. El acetato de etilo, n-butanol y la quercetina poseen acción antioxidante debido a la capacidad para eliminar radicales libres, cuya acción es parecida al ácido ascórbico cuando se alcanza una concentración de 50 y 100 µg/ml. A una concentración de 1 mg/ml, la actividad fue más parecida a β-caroteno y ácido linoléico. (10)

- Actividad neuroprotectora.

El aumento del estrés del cerebro y la disminución de la capacidad antioxidante es un factor inductivo para las enfermedades neuropsiquiátricas. El metabolismo del oxígeno es muy importante en el cerebro y además es muy vulnerable a los radicales libres. Uno de los usos tradicionales del muérdago era el efecto neuroprotector en las enfermedades neurodegenerativas. *Loranthus parasiticus* es una especie rica en fenoles, capaces de inhibir el daño oxidativo producido por peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en células de hibridoma Ng108-15 de ratón (neuroblastoma). La neuroprotección se debe a dos moléculas: las proantocianinas y la catequina. Esta última es constituyente de una acción más fuerte. Los resultados provocaron la disminución de los niveles de ROS dosis dependiente, la mejora de la viabilidad celular, la prevención de la terminación del potencial de la membrana mitocondrial, la inhibición del ciclo celular en la fase sub-G1 después del ataque de H₂O₂ y la disminución de la población apoptótica temprana y tardía. *Loranthus parasiticus*, debido a la presencia de proantocianinas, posee potencial terapéutico capaz de tratar el trastorno neurológico inducido por el estrés oxidativo. También se ha utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia, ya que se descubrió que el muérdago contenía lactonas sesquiterpénicas. La fracción acuosa de *Loranthus*

parasiticus presenta una mayor actividad antioxidante que los extractos de metanol y acetato de etilo porque contiene mayor cantidad de antocianinas, flavonoides, ácidos fenólicos y taninos. La eliminación de los radicales libres, además de ser un efecto antioxidante, puede definirse como un efecto citotóxico, ya que los radicales inducen el cáncer a través del daño del ADN y las mutaciones. Se dice que las acciones de los antioxidantes, citotóxicos o neuroprotectores son sinérgicas. (10, 30)

5.5 Género *Phoradendron*

Los componentes más destacados en el género *Phoradendron*, de la familia *Viscaceae*, son los ácidos triterpénicos, que contribuyen con actividades antihipertensivas, antidiabéticas y antiretrovirales. Estos ácidos son considerados potencialmente terapéuticos. Este género además de poseer numerosas especies también posee numerosos constituyentes, entre ellos destacan 12 clases de triterpenos, los más característicos son el ácido morónico y el ácido morólico, ácido oleánico, hidrocarburos esteroides y flavonoides.

- Actividad antidiabética.

El ácido morónico y morólico muestran una posible actividad antidiabética debido a la inhibición de PTP 1B, es la proteína tirosina fosfatasa 1B, regulador negativo de las vías de señalización de la lectina y la insulina. Los ratones con la delección de este gen evitaban la predisposición del desarrollo de la obesidad y la diabetes. (31)

- Actividad antihipertensiva.

Tanto el ácido ursólico, como el ácido oleánico son capaces de producir vasodilatación mediante la liberación de NO endotelial. El ácido morónico también es conocido por esta actividad, que a diferencia de los demás ácidos posee una mayor potencia y eficacia como actividad vasodilatadora. Estos resultados fueron expuestos como búsqueda a una acción antihipertensiva. Los ácidos triterpénicos presentaron un efecto vasodilatador *ex vivo* usando el modelo de anillos aórticos en ratones, contraídos previamente con noradrenalina. Los datos reflejan que estos ácidos triterpénicos podrían tener efecto relajante. Además se llevó a cabo un análisis de relación estructura-actividad. Consecuentemente estudiaron que pequeños cambios en la estructura provocaban grandes efectos en la actividad.

Debido al efecto vasodilatador producido de manera dependiente del endotelio, se plantearon la posibilidad de la participación de las vías de COX y NOS, implicadas en esta respuesta. Los ácidos triterpénicos, ácidos morónico y morólico en presencia de L-NAME, sobre los anillos aórticos, provocaron la inhibición del efecto relajante de estos compuestos. Al aplicar la indometacina (inhibidor de la COX), apenas mostró cambio alguno. Por lo tanto, el posible efecto de la COX fue descartado, mientras que el efecto de L-NAME bloqueó el efecto vasodilatador. Sugiere que el NO derivado del endotelio parece participar en la acción de estos triterpenos. (32)

- Actividad antimicrobiana.

Los ácidos triterpénicos han demostrado baja toxicidad y una posible acción antimicrobiana contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus species* y *Ozava muconata*. Los estudios son aún escasos. (10)

- Actividad anticancerígena.

El género *Phoradendron* ha demostrado una alta citotoxicidad en células cancerígenas humanas. Además, estimulan la proliferación de células sanguíneas. Mediante varias extracciones de distintas especies de muérdago, se realizó un análisis de la actividad antioxidante, en el que evaluaban la capacidad de eliminar radicales libres y la concentración de IC₅₀. Cuanto menor resultara el valor de IC₅₀, mayor potencial antioxidante contenía.

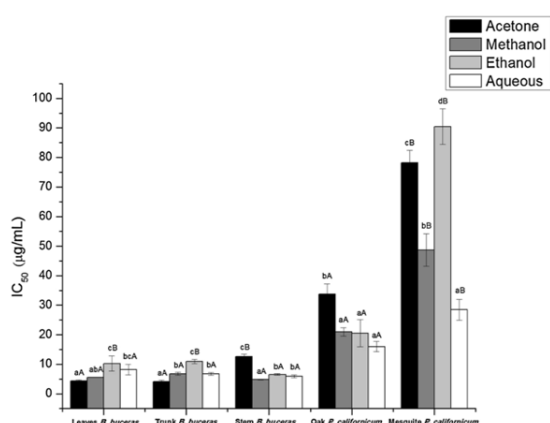


Figura 5. Simon B et al. BMC Res Notes (2015) 8:396. Simon B.

Los resultados obtenidos más prometedores fueron en las especies de *Bucida buceras* (4.13–12.79 µg/mL). Las especies de *Phoradendron californicum* extraídas del roble (16.03–33.73 µg/mL) y extraída del mezquite (28.45–90.265 µg/mL) determinaron la ausencia de la actividad antioxidante. Esta actividad se atribuye a la presencia de ácidos fenólicos, inexistentes en el género *Phoradendron*. (33) Figura 5.

- Otras actividades.

Además de estas acciones antihipertensivas e hipoglucémicas, estos compuestos han producido una actividad antiinflamatoria eficaz para aliviar la inflamación del oído de

ratón e inhibir edemas inducida por la fosfolipasa A2 (PLA2), asociado a los procesos de inflamación. Un derivado del ácido morólico mostró una actividad anti-HIV-1, antirretroviral, útil en el diseño de nuevos profármacos que tienen este potencial terapéutico. Esta acción fue estudiada en derivados triterpénicos. Debido a la similitud estructural con el bevirimat, (anti-HIV-1) es posible que inhiban la replicación del virus bloqueando el procesamiento CASP-1 que, en lugar de inhibiendo la liberación del virus o la inhibición de la proteasa. Fue administrado oralmente a ratones infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y retardó el desarrollo de lesiones cutáneas. (34)

5.6 Efectos adversos.

En multitud de estudios se han utilizado diferentes extractos de muérdago, los efectos secundarios notificados han sido mínimos y no suponen un peligro para la vida. Los más comunes son reacciones alérgicas en el lugar de la inyección, hipersensibilidad y síntomas pseudogripales como cefalea y escalofríos. Se han producido casos de envenenamiento tras administraciones orales de bayas u hojas a dosis altas, náuseas, vómitos, diarreas. (7). Son importantes por su impacto negativo. Producen millones de pérdidas de madera en la industria. Debido a que es una planta parasitaria, puede perjudicar gravemente a los árboles ya que en vez de favorecer su crecimiento matan al hospedador.

6. CONCLUSIONES

El muérdago es una planta semiparasitaria que posee numerosos componentes responsables de las aplicaciones medicinales. Los estudios en los cuatro géneros muestran actividades anticancerígenas, antioxidantes, antimicrobianas, antihipertensivas entre las más destacadas. El género *Viscum*, en cuanto a sus actividades y aplicaciones de refiere, es el más abundante, seguido del género *Scurrula*, *Phoradendron* y *Loranthus*. Los efectos son beneficiosos con respecto a la calidad de vida y supervivencia. Sin embargo, la evidencia de estos estudios han sido cuestionados. La poca investigación, el número de muestra, el desconocimiento de muchos mecanismos de acción y las condiciones limitan el avance en este campo. Con esta revisión se demuestra el potencial farmacoterapéutico que poseen los muérdagos con el propósito de indagar, y realizar una mayor investigación ante tales resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. EMA/HMPC/246778/2009. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Viscum album* L., herba. 2012
2. Zänker K.S. *Mistletoe: From Mythology to Evidence-Based Medicine*. Transl Res Biomed. Basel, Karger, 2015;4: 1-10. [Resumen] [Abstract]
3. Nickrent D,L. *Santalales (Including Mistletoes)* In: Encyclopedia of Life Sciences (ELS). John Wiley & Sons, Ltd: Chichester . Disponible en www.els.net.
4. Nickrent D,L, Malécot V, Vidal-Russell R, P. Der J. *A revised classification of Santalales*. TAXON 2010;59(2): 538-558.
5. Petersen G, Cuenca A, Seberg O. *Plastome Evolution in Hemiparasitic Mistletoes*. Natural History Museum of Denmark, Genome Biol. Evol. 2015;7(9):2520–2532.
6. Adesina SK, Illoh HC, Jacobs IE. *African mistletoes (LORANTHACEAE); ethnopharmacology, chemistry and medicinal values: an update*. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2013;10(3):161-170.
7. Murray M, Birdsall T, Pizzorno JE, Reilly P. *La Curación del cáncer: métodos naturales*. Google books. Ed. Robinbook. 2004; 352-353.
8. Yau T, Dan X, Ng CC, Ng TB. *Lectins with Potential for Anti-Cancer Therapy*. Molecules. 2015;20(3):3791-810.
9. Kelly PN, Strasser A. *The role of Bcl-2 and its pro-survival relatives in tumorigenesis and cancer therapy*. Cell Death and Differentiation. 2011;18:1414–1424.
10. Chee lim Y, Rajabalaya R, Huan Fang Lee S, Tennakoon KU, Le Q-V, Idris A, Zulkipli IN, Keasberry N, David SR. *Parasitic Mistletoes of the Genera Scurrula and Viscum: From Bench to Bedside*. Molecules, 2016; 21:104.
11. Nazaruk J, Orlikowski P. *Phytochemical profile and therapeutic potential of Viscum album*. L.Nat.Prod.Res. 2016;30: 373–385.
12. Kleinsimon S, Kauczor G, Jaeger S, Eggert A, Seifert G, Delebinski C. *ViscumTT induces apoptosis and alters IAP expression in osteosarcoma in vitro and has synergistic action when combined with different chemotherapeutic drugs*. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2017;17:26.
13. Delebinski CI, Jaeger S, Kemnitz-Hassanin K, Henze G, Lode HN, Seifert GJ. *A new development of triterpene acid-containing extracts from Viscum album L. displays synergistic induction of apoptosis in acute lymphoblastic leukaemia*. Cell Prolif 2012;45(2): 176-187.
14. Twardziok M, Kleinsimon S, Rolff J, Jaeger S, Eggert A, Seifert G, Delebinski C et al. *Multiple Active Compounds from Viscum album L. Synergistically Converge to Promote Apoptosis in Ewing Sarcoma*. PLoS ONE 2012;11(9): e0159749.
15. Delebinski CI, Twardziok M, Kleinsimon S, Hoff F, Mulsow K, Rolff J, Jaeger S, Eggert A, Seifert G. *A Natural Combination Extract of Viscum album L. Containing Both Triterpene Acids and Lectins Is Highly Effective against AML In Vivo*. PLoS ONE 2015;10(8): e0133892.
16. Tröger W, Galunb D, Reifc M, Schumannc A, Stanković N, Milićević M. *Viscum album [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival*. Eur J Cancer. 2013;49:3788-97.
17. Kab-Choong K, Jeon-Hwan Y, Jürgen E, Byung-Sik K, Huber R. *Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma - a randomized, controlled pilot study*. BMC Complement Altern Med. 2012;12:172.
18. Bar-Sela G, Wollner M, Hammer L, Agbarya A, Dudnik E, Haim N. *Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: a randomised phase II study*. Eur J Cancer. 2013;49(5):1058-64.
19. Von Schoen-Angerer T, Wilkens J, Kienle GS, Kiene H, Vagedes J. *High-Dose Viscum album Extract Treatment in the Prevention of Recurrent Bladder Cancer: A Retrospective Case Series*. Perm J. Fall 2015;19(4):76–83.
20. Von Schoen-Angerer T, Goyert A, Vagedes J, Kiene H, Merckens H, Gunver S, Kienle GS. *Disappearance of an advanced adenomatous colon polyp after intratumoral injection with Viscum album (European mistletoe) extract: a case report*. J Gastrointest Liver Dis. 2014;23(4):449-52.
21. Weissenstein U, Kunz1 M, Urech K, Baumgartner S. *Interaction of standardized mistletoe (Viscum album) extracts with chemotherapeutic drugs regarding cytostatic and cytotoxic effects in vitro*. BMC Complement Altern Med. 2014;14:6.
22. Pietrzak W, Nowak R, Gawlik-Dziki U, Lemieszek MK, Rzeski W. *LC-ESI-MS/MS Identification of Biologically Active Phenolic Compounds in Mistletoe Berry Extracts from Different Host Trees*. Molecules, 2017;22:624.

23. Marvibaigi M, Amini N, Supriyanto E, Majid FAA, Jaganathan SK, Jamil S, Almaki JH, Nasiri R. *Antioxidant Activity and ROS-Dependent Apoptotic Effect of Scurrula ferruginea (Jack) Danser Methanol Extract in Human Breast Cancer Cell MDA-MB-231*. PLoS ONE 2016;11(7): e0158942.
24. Suk-Nam K. *Ethanol Extracts from Mistletoe (Viscum album L.) Act as Natural Antioxidants and Antimicrobial Agents in Uncooked Pork Patties during Refrigerated Storage*. Asian Australas. J. Anim. Sci. 2016;29:1:109-118.
25. Poruthukaren KJ, Palatty PL Baliga MS, Suresh S. *Clinical Evaluation of Viscum album Mother Tincture as an Antihypertensive: A Pilot Study*. Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine 2014;19(1):31-35.
26. Bachhav SS, Patil SD, Bhutada MS, Surana SJ. *Oleanolic acid prevents glucocorticoid-induced hypertension in rats*. Phytother Res. 2011;25(10):1435-9. [Resumen] [Abstract]
27. Ki-Wook K, Seung-Hoon Y, Jon-Bae K. *Protein Fractions from Korean Mistletoe (Viscum Album coloratum) Extract Induce Insulin Secretion from Pancreatic Beta Cells*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2014 Article ID 703624, 8 pages
28. Von Schoenberg-angerer T, Madeleyn R, Kienle G, Kiene H, Vagedes J. *Viscum Album in the Treatment of a Girl With Refractory Childhood Absence Epilepsy*. J Child Neurol. 2015;30(8):1048-52.
29. Ni Wayan Manik P, Lindayani IK, Ratnawati R, Winarsih S, Nurseta T. *Possible effect of tea plant parasite, Scurrula atropurpurea (Blume) Danser, on growth inhibition of culture HeLa cells in vitro through DNA repair and apoptosis intrinsic pathways mechanism*. Asian Pacific Journal of Tropical Disease 2015;5(9):743-746.
30. Wong DZ, Kadir HA, Ling SK. *Bioassay-guided isolation of neuroprotective compounds from Loranthus parasiticus against H₂O₂-induced oxidative damage in NG108-15 cells*. Journal of Ethnopharmacology. 2012;139(1):256-64.
31. Hyeongjin C. *Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) and Obesity*. Vitamins & Hormones 2013;91:405-424.
32. Ríos MY, López-Martínez S, López-Vallejo F, Medina-Franco JL, Villalobos-Molina R, Ibarra-Barajas M, Navarrete-Vázquez G, Hidalgo-Figueroa S, Hernández-Abreu O, Estrada-Soto S. *Vasorelaxant activity of some structurally related triterpenic acids from Phoradendron reichenbachianum (Viscaceae) mainly by NO production: Ex vivo and in silico studies*. Fitoterapia 2012;83:1023-1029.
33. Simon B, Iloki-Assanga, Lewis-Luján LM, Lara-Espinoza CL, Gil-Salido AA, Fernandez-Angulo D, Rubio-Pino JL, Haines DD. *Solvent effects on phytochemical constituent profiles and antioxidant activities, using four different extraction formulations for analysis of Bucida buceras L. and Phoradendron californicum*. BMC Res Notes 2015;8:396.
34. Lopez-Martinez S, Navarrete-Vázquez G, Estrada-Soto S, León-Rivera I, Rios MY. *Chemical constituents of the hemiparasitic plant Phoradendron brachystachyum DC Nutt (Viscaceae)*. Natural Product Research, 2013;27(2):130-136.

Figura 1. Fu L, Zhou C, Yao S, Yu J, Liu B, Bao J. *Plant lectins: Targeting programmed cell death pathways as antitumor agents*. The international journal of biochemistry & cell biology. Elsevier. 2011;43:1442-1449.

Figura 2. Youle RJ & Strasser A. *The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death*. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2008; 9:47-59.

Figura 3. Kleinsimon S et al. *ViscumTT induces apoptosis and alters IAP expression in osteosarcoma in vitro and has synergistic action when combined with different chemotherapeutic drugs*. BMC Complementary and Alternative Medicine (2017) 17:26

Figura 4. Delebinski CI, Twardziok M, Kleinsimon S, Hoff F, Mulsow K, Rolff J, Jaeger S, Eggert A, Seifert G. *A Natural Combination Extract of Viscum album L. Containing Both Triterpene Acids and Lectins Is Highly Effective against AML In Vivo*. PLoS ONE 2015;10(8): e0133892.

Figura 5. Simon B, Iloki-Assanga, Lewis-Luján LM, Lara-Espinoza CL, Gil-Salido AA, Fernandez-Angulo D, Rubio-Pino JL, Haines DD. *Solvent effects on phytochemical constituent profiles and antioxidant activities, using four different extraction formulations for analysis of Bucida buceras L. and Phoradendron californicum*. BMC Res Notes 2015;8:396.