

## Lignanos con actividad anticancerígena de *Larrea tridentata*

Adrián Alejandro Galván-Rodrigo<sup>a</sup>, Karen Y. Reyes-Melo<sup>a</sup>, María del Rayo Camacho-Corona<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas. Av. Universidad S/N, Ciudad Universitaria, CP 66451, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

\*Email: maria.camachocn@uanl.edu.mx

**Palabras clave:** *Larrea tridentata*, NDGA, Lignanos, Actividad anticancerígena, Cáncer.

### Introducción.

El cáncer es considerado la principal causa de muerte a nivel global.<sup>1</sup> En 2018 se presentaron más de 18 millones de casos de cáncer en todo el mundo, de los cuales más de 9.5 millones resultaron en muerte.<sup>2</sup>

Hoy en día existen muchos y diversos tratamientos contra el cáncer que en su mayoría efectivos pero cada uno con sus notables desventajas.<sup>3,4</sup> La resistencia a los medicamentos contra el cáncer es una de las problemáticas del tratamiento farmacológico, todo esto nos conduce a la búsqueda de nuevas moléculas para el desarrollo de nuevos y mejores medicamentos a partir de productos naturales.<sup>5</sup>

*Larrea tridentata* de la familia Zygophyllaceae también conocida como la gobernadora<sup>6</sup>, es una planta usada en la medicina tradicional de la cual se han reportado más de 65 usos en fitoterapia, entre ellos, para tratamiento contra el cáncer.<sup>7,8</sup>

El objetivo general de este estudio es demostrar el potencial anticancerígeno de *Larrea tridentata*.

### Metodología.

Se llevó a cabo una recopilación de información bibliográfica completa de fuentes de información primaria y secundaria confiable, principalmente de la base de datos SciFinder. De manera inicial se utilizó como búsqueda la palabra clave "*Larrea tridentata*", se abstrajeron todos los artículos encontrados, posteriormente se realizó una segunda búsqueda adjuntando palabras claves como "Cáncer" y "actividad anticancerígena" de igual forma abstrayendo todos los artículos de la búsqueda, por último, se llevó a cabo un análisis detallado de los artículos y se realizó un compendio de la información de manera crítica y sintetizada.

### Resultados y discusión.

Los componentes fitoquímicos y extractos de la planta *L. tridentata* han demostrado tener prometedoras actividades anticancerígenas durante las investigaciones en los últimos 20 años, siendo su mayor exponente el ácido nordihidroguaiarético (NDGA). En el 2004 se evaluó la actividad citotóxica de extractos de *L. tridentata* contra líneas celulares cancerígenas (HeLa) y de ratón (3T3) en el cual se obtuvieron significativos porcentajes de inhibición (76.9 - 95.2%) en los extractos de metanol y hexano.<sup>9</sup> En el 2005 se reportaron el aislamiento y caracterización de seis lignanos de las flores de *L. tridentata* y se evaluaron contra líneas celulares cancerígenas de cáncer de mama (MCF7), colon (SW480) y melanoma (ACC375) obteniendo valores significativos de IC<sub>50</sub> entre 5.3-60 µM.<sup>10</sup> Ese mismo año se comprobó que el NDGA inhibe directamente la función de dos receptores tirosina quinasas (RTK), los receptores IGF-1R y c-erbB2/HER2/neu (HER2/neu), dando excelentes perspectivas para el desarrollo de terapias contra el cáncer de mama.<sup>11</sup> En 2007 se observó que el NDGA interrumpe la señalización de IGF-1R en células de neuroblastoma, además inhibe el crecimiento en xenoinjertos de tumores de neuroblastoma humano en ratones desnudos.<sup>12</sup> Una año después se demostró que el NDGA bloquea

el crecimiento inducido por DHT en células de cáncer de próstata (LAPC-4), esto mediante dos mecanismos; inhibición de IGF-1R e inhibición dependiente de la dosis en la expresión androgénica de IGF-1R, sumando así al cáncer de próstata dentro de las actividades anticancerígenas.<sup>13</sup> El 2009 sumó un nuevo enfoque a los mecanismos anteriormente elucidados del NDGA. En un estudio se demostró que este compuesto actúa como inhibidor del receptor serina/treoninaquinasa, TGF-β tipo 1.<sup>14</sup> Por último en el 2012 se demostró que el NDGA inhibe de manera eficaz el nivel basal y la señalización de mTORC1 *in vitro* e *in vivo* en diversas líneas celulares y xenoinjertos de tumor de cáncer de mama.<sup>15</sup>

Por otro lado, la obtención de análogos del NDGA, nos demuestra que es posible mejorar la actividad anticancerígena. En el 2001 se publicó la semisíntesis de cinco análogos de NDGA, se evaluó su actividad citotóxica y el biscatecol fue 10 veces más activo que el NDGA contra las líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas (H-69)<sup>16</sup>, dando grandes perspectivas a los derivados semisintéticos y análogos de este compuesto.

### Conclusiones.

Con este estudio se demuestra el potencial de *L. tridentata* para el desarrollo de nuevos fármacos y terapias contra el cáncer. Los extractos y moléculas aisladas de esta planta demuestran tener prometedoras actividades anticancerígenas, destacando las actividades y mecanismos de acción elucidados del NDGA contra el cáncer de mama, próstata y neuroblastoma. Por otro lado, la viabilidad del desarrollo de derivados semisintéticos a partir de los componentes de *L. tridentata*, nos brinda la oportunidad de mejorar las propiedades y actividades farmacológicas de los precursores naturales.

### Referencias.

1. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I. *CA. Cancer J. Clin.* **2018**, *68* (6), 394–424
2. Globocan Observatory, W. *Cancer Today - World. Int. Agency Res. Cáncer* **2019**, 876, 2018–2019.
3. National Cancer Institute (NIH). Types of Cancer Treatment. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types> (Acceso Agosto 19, 2020).
4. National Cancer Institute (NIH). Chemotherapy to Treat Cancer. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy> (Acceso Agosto 19, 2020).
5. Varbanov, H. P.; Kuttler, F.; Banfi, D. *PLoS One.* **2017**, *12* (2), 1–16
6. Lira-Saldívar, R. H. *Rev. Mex. Fitopatol.* **2003**, *21* (2), 214–222.
7. Moç, L.; Coville, D. C.; Mex, J. R. *Larrea Tridentata Larrea Tridentata.* **1893**, 263–266.
8. De Smet, P. A. G. M. *Adverse Effects of herbal drugs.* Springer: Berlin, Heidelberg **1993**, 231–240.
9. Donaldson, J. R.; Cates, R. G. *Pharm. Biol.* **2004**, *42* (7), 478–487.
10. Lambert, J. D.; Sang, S.; Dougherty, A.; *Phytochemistry.* **2005**, *66* (7), 811–815.
11. Youngren, J. F.; Gable, K.; Penaranda, C.; Maddux, B. A. *Breast Cancer Res. Treat.* **2005**, *94* (1), 37–46.



12. Meyer, G. E.; Chesler, L.; Liu, D. *J. Cell. Biochem.* **2007**, *102* (6), 1529–1541.
13. Ryan, C.; Zavodovskaya, M.; Youngren, J. F.; *Prostate.* **2008**, *68* (11), 1232-1240.
14. Li, F.; Anderson, M. O.; Youngren, J. F.; *Eur J Pharmacol.* **2009**, *616* (1-3) 31-37.
15. Zhang, Y.; Xu, S.; Lin, J. *Breast Cancer Res. Treat.* **2012**, *136* (2), 379–388.
16. McDonald, R. W.; Bunjobpon1, W.; Liu, T. *Anti-Cancer Drug Design.* **2001**, *16* (6), 261–270.