

Artículo de investigación

EFFECTIVIDAD DEL EXTRACTO ACUOSO DE LA PLANTA *Petiveria alliacea* (mapurite) SOBRE LA EVOLUCIÓN DEL MELANOMA MALIGNO EN RATONES C57BL/6.

Effectiveness of the *Petiveria alliacea* (mapurite) plant infusion on the evolution of the malignant melanoma in C57BL/6 mice

Correa M¹, Yeung KY¹, Linares H¹, Pacheco O¹, Caicedo P², Bonfante Rafael^{*3}

1. Unidad Educativa Instituto La Salle, Bachilleres. 2. Universidad Yacambú (UNY), Licenciado. 3. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado (UCLA), MD PhD. Unidad de Bioquímica, Decanato de Medicina, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", Av. Libertador con Av. Andrés Bello, Código postal 3001, Barquisimeto, Lara, Venezuela. Teléfono: +58-251- 2591854
e-mail: rcabarca@ucla.edu.ve

RESUMEN

Con el objetivo de determinar la efectividad de la planta *Petiveria alliacea* (mapurite) sobre la evolución del melanoma maligno (mortalidad, peso corporal y volumen del melanoma) en ratones C57BL/6, 64 ratones fueron distribuidos en tres grupos: control melanoma (10 hembras y 10 machos), Tratamiento Preventivo (10 hembras y 11 machos) y Tratamiento Curativo (12 hembras y 11 machos). Cada individuo se inoculó con 100.000 células melanocíticas vía subcutánea en la superficie plantar. La infusión fue preparada al 1% y se administró ad libitum; al grupo Preventivo 15 días previos y al grupo Curativo al momento de la inoculación. Los resultados mostraron, para las hembras una supervivencia significativamente mayor en los grupos tratados, mientras que en los machos no se observó diferencias para la supervivencia media, sin embargo, el 20% de los individuos del grupo Tratamiento Preventivo sobrevivió más de 60 días. En cuanto al peso, en los machos el 100% de los individuos del grupo Control perdieron peso, mientras que en los grupos tratados el 64% del grupo preventivo y el 55% del grupo Curativo perdieron peso, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Tanto en las hembras como en los machos el tumor creció significativamente, sin embargo, en el grupo Preventivo de machos hubo un menor crecimiento tumoral para las semana 3 y 4 con tendencia a la significancia. En conclusión la infusión de mapurite aumenta la supervivencia, disminuye la pérdida de peso y el crecimiento tumoral, lo cual sugiere que podría ser utilizado como coadyuvante en el tratamiento del melanoma maligno.

Palabras clave: *Petiveria alliacea*, ratones C57BL/6, células melanocíticas, cáncer, mapurite.

ABSTRACT

The present work is defined as a descriptive study supported by non experimental field research, whose With the aim to determine the effectiveness of the *P. alliacea* (mapurite) plant infusion on the evolution of malignant melanoma in C57BL/6 mice, 64 mice were distributed in three groups: Control Melanoma, Preventive Treatment and Curative Treatment. 100,000 melanocytic cells were inoculated subcutaneous in the paw pad. Mapurite infusion was prepared at 1% and administered ad libitum, starting 15 days prior to inoculation in the Preventive and at the moment of inoculation in the curative group. Results shown that females survival was significantly higher in the groups treated with *P. alliacea*. In males no statistically significant differences were observed for mean survival time, however, 20% of the Preventive group survived more than 60 days. In terms of weight, statistically significant differences between groups were obtained in males, where 100% of those in the Control group, 64% in the Preventive group and 55% in the Curative group lost weight. In both females and males, the tumor increased significantly, however, in the male Preventive group, tumors were smaller at the third and fourth weeks, with a statistically tendency to significance. In conclusion, *P. alliacea* infusion increased survival and decreased lost weight and tumor growth, which suggest that mapurite could be used as an adjuvant in the treatment of malignant melanoma.

Key words: *P. alliacea*, mice C57BL/6, melanotic cells, cancer, mapurite

Recibido: 02-03-2017

Aceptado: 20-07-2017

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una alteración patológica de células que se dividen o diseminan de manera descontrolada, con una mayor frecuencia y rapidez que las sanas, ignorando las órdenes de muerte celular o apoptosis. Estas células forman tumores malignos, los cuales suelen invadir y afectar al tejido circundante o a tejidos distantes a través de metástasis [1]. El cáncer es considerado una de las principales causas de muerte en el mundo, para el año 2015 se reportaron 8,8 millones de personas que padecen esta enfermedad (OMS) [2]. En Venezuela el cáncer se encuentra como la segunda causa de mortalidad, siendo sólo superada por enfermedades del corazón, representando un 15% de todas las muertes diagnosticadas en el país [3].

El melanoma maligno es un tipo de cáncer de carácter cutáneo, producto de cambios en las células melanocíticas, siendo el melanoma maligno el más letal, ya que por su gran capacidad de producir metástasis es responsable del 75% de las muertes por cáncer cutáneo a nivel mundial [4]. Para el año 2009, en Venezuela, según datos reportados por el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) se registró una tasa de mortalidad de 19,87% (4.031. pacientes) por melanoma, con respecto a las causas de muertes por otros cánceres [5].

Los tratamientos para el cáncer se basan generalmente en quimioterapias, inmunoterapias y radioterapias, sin embargo, los resultados son variables dependiendo del tipo de cáncer, la evolución de la enfermedad, su diagnóstico, tratamiento, las características biológicas de las células cancerosas y la capacidad inmune del huésped [6]. Los tratamientos convencionales han dado resultados favorables cuando el cáncer es diagnosticado y tratado en etapas tempranas, por el contrario, en los cánceres invasivos tempranos y/o tardíos los resultados han sido limitados. En consecuencia se requiere indagar sobre nuevas alternativas terapéuticas que coadyuven en el tratamiento del cáncer.

Las plantas medicinales son consideradas alternativas terapéuticas en la práctica médica; en el 80% de los países en desarrollo se utilizan las infusiones extraídas de estas plantas como tratamiento natural para diferentes enfermedades [7]. Las plantas medicinales más utilizadas son: hierba luisa (*Cymbopogon citratus*), orégano (*Origanum vulgare*), hierba buena (*Mentha sativa*), Manzanilla (*Matricaria chamomilla* L), Cúrcuma (*Curcuma longa*), Equinácea (*Echinacea angustifolia*), Albahaca (*Ocimum basilicum* L), Toquilla (*Carludovicapalmata*) y Mapurite (*P. alliacea*); las cuales se caracterizan por poseer principios activos con capacidad de aliviar o ayudar en dolencias o enfermedades [8].

Dentro de estas plantas medicinales, una de las que ha sido propuestas para el tratamiento alternativo del

cáncer es la *P. alliacea*, conocida coloquialmente con el nombre de anamú en Cuba, mucura en Perú, tipi en Brasil, pipí en Argentina y mapurite en Venezuela. Es originaria de las zonas tropicales de América y las Antillas, específicamente de la selva amazónica [9]. Se conoce como una hierba perenne de tallo recto de 0,5 a 1 m de alto, con hojas alternadas, flores pequeñas de color blanco y fruto como una baya cuneiforme [10]. Aunque principalmente se utiliza como antiespasmódico y diurético, diversos estudios demuestran sus propiedades antitumorales, anti-inflamatorias, inmunomoduladoras, antimicóticas y analgésicas [9].

El mapurite contiene diferentes principios activos, como alcaloides, esteroides, triterpenos, derivados sulfurados y flavonoides [9]. Su actividad antitumoral parece depender del trisulfuro de dibencilo, quien ejerce efectos antiproliferativos y citotóxicos en las células del neuroblastoma in vitro [10].

El efecto de *P. alliacea* (mapurite) sobre el melanoma maligno ha sido poco estudiado, y dado el interés en valorar el potencial uso de esta planta como coadyuvante en el tratamiento del cáncer, en el presente estudio determinamos el efecto del extracto acuoso de la planta *P. alliacea* (mapurite) sobre la evolución del melanoma maligno en ratones C57BL/6, analizado en cuanto a sexo, mortalidad, peso corporal y volumen del melanoma.

MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación se llevó a cabo en la Unidad de Bioquímica Dr. José Antonio Moreno Yáñez, de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA) durante un período estimado de 5 meses, entre Julio y Noviembre del 2015. Se trató de un estudio experimental de método cuantitativo.

La población estuvo constituida por ratones (*Mus musculus*) adultos de la cepa C57BL/6, de ambos sexos, con pesos entre 23,5 y 32,5 g, criados en el Bioterio Central de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". La muestra fue de 64 ratones (32 hembras y 32 machos) divididos en 3 grupos por sexo: Control, (10 machos y 10 hembras) grupo Tratamiento Preventivo, (11 machos y 10 hembras) y finalmente grupo Tratamiento Curativo (11 machos y 12 hembras). Los animales fueron colocados en jaulas de acero inoxidable de 32.5x33.5x13.5 cm, con agua, tratamiento con extracto acuoso de mapurite y comida ad libitum, ésta última fue un alimento concentrado para perros (Protican®, Protinal CA, Barquisimeto, Venezuela), ciclos de luz y oscuridad de 12/12 horas y temperatura media de 27°C.

Inducción del melanoma maligno: Los ratones se transplantaron en la planta de ambas patas traseras con 100.000 células melanocíticas de la línea BL6

(gentilmente cedida por el Dr Peter Taylor, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Venezuela). Esta línea ha sido mantenida mediante trasplantes sucesivos ratón a ratón, constituidos por 100.000 células BL6 inoculadas en el muslo derecho y trasplantadas a la tercera semana de evolución del tumor.

La evolución del tumor cancerígeno fue de manera natural y evaluada semanalmente a través de la cuantificación del peso de los individuos y la medición del área de la mácula y el volumen del tumor, utilizando un vernier. La mortalidad fue registrada hasta que todos los grupos alcanzaron un 100%.

Tratamiento con *P. alliacea*: Las hojas y tallos de la planta, fueron recolectados de forma silvestre (Santa Inés, Municipio Urdaneta y el Tamarindo, Municipio Iribarren, Edo. Lara).

Se tomaron solamente las hojas y se lavaron con abundante agua destilada para luego ser deshidratadas en una estufa (model 16, Precision Scientific Co, Chennai, India) a 50°C por 48 horas. Seguidamente, fueron pulverizadas en una licuadora (Osterizer, Oster de Venezuela SA, Barquisimeto, Venezuela) y guardadas en frascos herméticos. Se pesaron 10 g, se suspendieron en agua hirviendo, se mezcló la solución vigorosamente por 20 min en un agitador magnético (Amicon, Millipore Corporation, Billerica, Estados Unidos) y finalmente se obtuvo el extracto acuoso al 10%, el cual se mantuvo refrigerado en nevera (Vitrina Tropicold, Tecnoven Tecno Congeladores Venezolanos CA, Barquisimeto, Venezuela) en frascos de vidrio.

Los ratones de los grupos Tratamiento Preventivo recibieron la infusión de mapurite 15 días antes de la inoculación y durante el desarrollo de la enfermedad, mientras que, los grupos Tratamiento Curativo, la recibieron desde el momento de la inoculación y durante el desarrollo de la enfermedad. El extracto acuoso de la *P. alliacea* se administró de manera ad libitum en recipientes de 100 mL y fue cambiada cada 48 horas.

Análisis estadístico

Todos los resultados son presentados en promedios \pm y en error estándar (EE). Se realizó un ANOVA de una vía. Los datos son expresados a través de gráficos utilizando el programa GraphPadPrism 6. Las curvas de supervivencia fueron analizadas por el método Kaplan Meier, y el test log Rank, se utilizó para determinar si existían diferencias entre los grupos, considerando como estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante el desarrollo del protocolo experimental, todos los ratones independientemente del sexo disminuyeron de peso con valores promedios entre (2-4 g). Al comparar los grupos de machos con respecto a las

hembras, no se demostró ninguna diferencia estadísticamente significativa (Figura 1), sin embargo, cuando se analizaron los grupos de machos entre sí, el 100% de los animales del grupo Control, el 64% del grupo Tratamiento Preventivo y, el 55% del grupo Tratamiento Curativo, perdieron peso obteniendo una diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), (Figura 2 y Tabla I). Al analizar, el grupo de las hembras entre sí, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, ya que el 100% de cada grupo perdió peso (Tabla I).

Al examinar los datos obtenidos de la mortalidad en función al sexo, se evidenció que en los grupos Control y Tratamiento Preventivo de las hembras, hubo una supervivencia media de (24-28 días), mientras que en los machos, fue de (30-35 días). Sin embargo, en el grupo Tratamiento Curativo la supervivencia de machos y hembras fue similar, con un promedio de 31 días (Figura 3).

Cuando se analizaron los datos en función al grupo, se observó que el tratamiento con *P. alliacea* (grupo Tratamiento Preventivo y Tratamiento Curativo) prolongó la supervivencia media de las hembras (28-33 días) con respecto al Control (24 días), obteniendo una probabilidad estadísticamente significativa ($p < 0,05$), (Figura 4). En los machos no se observaron efectos de los protocolos de tratamiento sobre la supervivencia media, sin embargo el 20% de los individuos del grupo Tratamiento Preventivo sobrevivieron más de 60 días (Figura 4).

Al analizar los datos del volumen tumoral de ambos sexos, se observó un incremento progresivo semana tras semana, siendo la apariencia del tumor similar a la mostrada en la Figura 5. En las hembras del grupo Control, el volumen tumoral creció progresivamente desde la semana 1 hasta la semana 2, evidenciando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). La siguiente semana no fue evaluada producto de su mortalidad.

En los machos del grupo Control y Tratamiento Curativo, se observó un patrón similar de crecimiento, con una mayor evolución tumoral en las semanas 3 y 4 con respecto a las semanas 1 y 2, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Figura 6). En el grupo Tratamiento Preventivo se evidenció un mayor crecimiento tumoral en la semana 4 con respecto a las semanas 1, 2 y 3, sin embargo, al comparar la evolución tumoral de las semanas 3 y 4 con respecto a los grupos Control y Tratamiento Curativo, se observó que el volumen fue menor pero sin ninguna diferencia estadísticamente significativa. No obstante; al asumir que la muestra tuviera el doble de individuos con el mismo comportamiento, se obtendría una diferencia estadísticamente significativa con un valor de ($p < 0,05$), lo que indica que hay una tendencia a la significancia, que no se obtuvo por el valor n de la muestra.

***P. alliacea* en la evolución del melanoma maligno.**

Sexo	Grupo	Pérdida		Ganancia	
		N	%	n	%
Machos	Control	10	100%	0	0
	Preventivo	7	63,3%	4	36,36%
	Curativo	6	54,54%	5	45,45%
Hembras	Control	9	90%	1	10
	Preventivo	10	100%	0	0
	Curativo	12	100%	0	0

Tabla I Porcentaje de cada uno de los grupos de ratones C57BL/6 (machos y hembras) en cuanto a pérdida o ganancia de peso corporal durante el protocolo terapéutico con *P. alliacea*.

		Evolución del Volumen Tumoral (mm ³ /g)			
Sexo	Protocolo	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Hembras	Control	31,26±10,15	262,8±48,48*	-	-
	Preventivo	41,99±9,26	333±47	1398±365,6*	-
	Curativo	49,89±9,79	384,3±65,26*	1045±175,9	-
Machos	Control	98,17±53,15	380,9±105,8	1225±268*	3826±346*
	Preventivo	69,87±22,76	342,3±76,34	342,3±76,34°	2025±880,5°*
	Curativo	43,13±8,91	310,5±59,96	1032±222,3	4523±1780*

*Significa ($p < 0,05$); °Significa tendencia para la significancia estadística ($p > 0,05$ y $< 0,1$).

Tabla II Evolución del volumen (mm³/g) del melanoma maligno en ratones C57BL/6 (machos y hembras) durante el desarrollo del experimento.

Figura 1. Variación de peso corporal (g) de los ratones C57BL/6 (machos y hembras) con melanoma maligno. La variación de peso corporal fue calculada al restar el peso final de los ratones del experimento, con el peso inicial de los mismos. Se observó una pérdida promedio de peso corporal en todos los grupos.

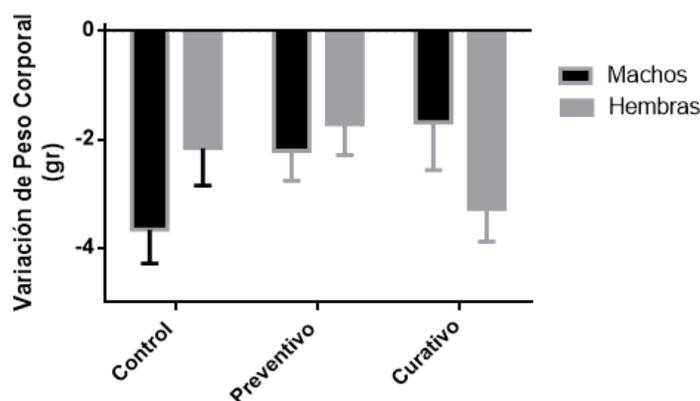


Figura 2. Porcentaje de ratones C57BL/6 machos con variación de peso producto del melanoma maligno. En el grupo curativo se observó el mayor número de ratones que aumentaron de peso, mientras que en el grupo control el 100% de ratones perdieron peso.

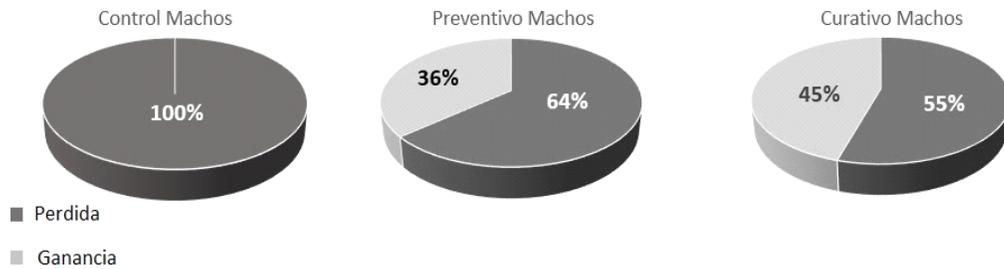


Figura 3. Comparación en el perfil de supervivencia entre ratones C57BL/6 machos y hembras con melanoma maligno. En A se muestra el grupo control, en B se muestra el grupo preventivo y en C el curativo. Las líneas grises continuas representan los machos y las líneas negras continua representan las hembras. En los grupos control y preventivo los machos presentaron una supervivencia significativamente mayor que las hembras, mientras que en el grupo curativo fue similar en ambos sexos.

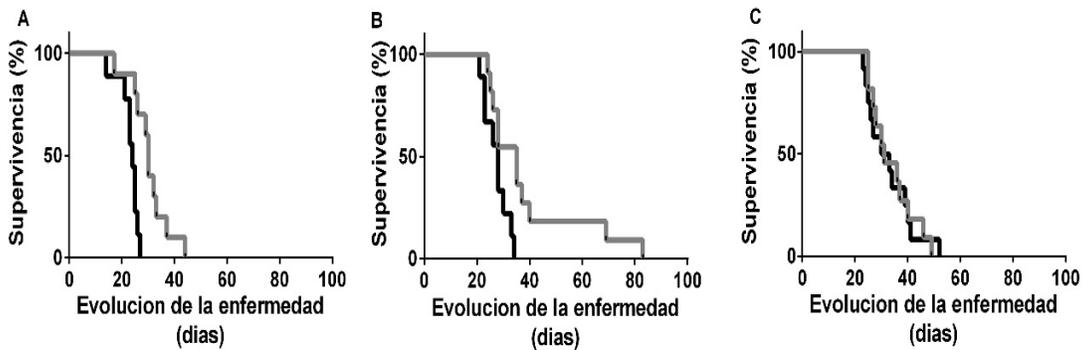
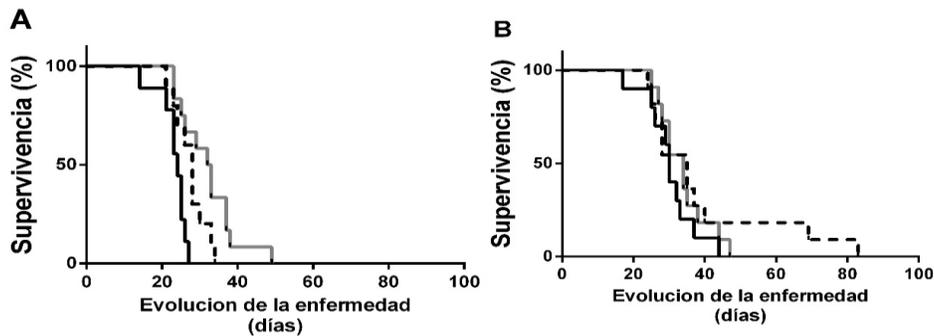


Figura 4. Curva de supervivencia para ratones C57BL/6 con melanoma maligno según el sexo. En A se muestra el perfil de supervivencia para las hembras y en B para los machos, la línea negra continua representa el grupo control, la negra discontinua el grupo preventivo y la línea gris continúa el grupo curativo. Para las hembras, la supervivencia fue significativamente mayor en los grupos tratados con *P. allieacea*. En los machos, no se observó diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia media, sin embargo, el 20% de los ratones sobrevivió más de 60 días.



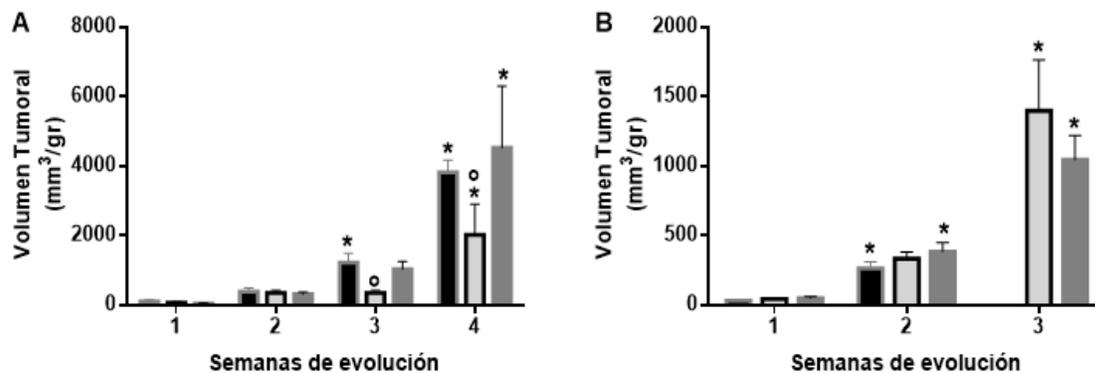
P. alliacea en la evolución del melanoma maligno.

Figura 5. Tumor de melanoma maligno. Tumor con 3 semanas de evolución en vistas: dorsal (Panel A), lateral (Panel B) y plantar (Panel C).



Figura 6. Evolución del volumen (mm^3/gr) del melanoma maligno. Fue medido semanalmente utilizando un vernier. En A se presenta los datos obtenidos en los machos de la semana 1 a 4, y en B el de las hembras de la semana 1 a 3, para los grupos control (barra negra), preventivo (barra gris clara), y curativo (barra gris oscura). Tanto en las hembras como en los machos el tumor se incrementó significativamente semana tras semana (ver *), sin embargo, en el grupo preventivo de machos hubo un menor crecimiento tumoral visible para la semana 3 y 4 cuando hubo tendencia a la significancia (ver °).

*Significa ($p < 0,05$). °Significa tendencia para la significancia estadística ($p > 0,5$ y $< 0,1$).



DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue determinar el efecto que tiene el extracto acuoso de *P. alliacea* (mapurite) sobre la evolución del melanoma maligno en ratones C57BL/6, machos y hembras, evaluando peso corporal, sobrevida y volumen tumoral. Los resultados obtenidos sugieren que el extracto acuoso de *P. alliacea* tiende a aumentar significativamente la expectativa de vida de los ratones hembras de la cepa C57BL/6, mientras que en los ratones machos se observó una disminución en el crecimiento del tumor primario, concomitantemente a una disminución en la pérdida de peso corporal.

La relación entre evolución del melanoma maligno y sexo ha sido estudiada en humanos, es así como en Estados Unidos se ha observado que el melanoma maligno tiene una frecuencia mayor en hombres que en mujeres, aunque varía según la edad. Antes de los 45 años, el riesgo de padecer cáncer es mayor para las

mujeres y después de los 45 años el riesgo es mayor para los hombres [11]. Asimismo, ha sido señalado que la mortalidad por melanoma es mayor en hombres que en mujeres, especialmente en hombres blancos con más de 50 años de edad [12]. Las diferencias entre ambos sexos, para la evolución del melanoma maligno han sido atribuidas a mecanismos hormonales, sugiriendo que los tumores de melanoma son hormono-dependientes [13]. Las diferencias en las hormonas sexuales, especialmente los estrógenos, parecerían ser la explicación más plausible [12].

En este sentido ha sido reportado que los estrógenos actúan a través de su unión con dos subtipos de receptores de estrógenos: alfa ($\text{ER}\alpha$) y beta ($\text{ER}\beta$). El $\text{ER}\alpha$ se asocia con una actividad proliferativa aumentada, mientras que el $\text{ER}\beta$ ejerce un efecto antitumoral, siendo considerado como una proteína con funciones supresoras de tumor. Los $\text{ER}\beta$ se expresan en células de melanoma en células BLM, disminuyendo

la progresión del tumor, lo cual confirma su función supresora [14]. Por otra parte, ha sido señalado que el anti-estrógeno tamoxifen inhibe la capacidad invasiva, la migración celular, las metástasis e induce muerte celular, en células de melanoma maligno B16BL6, sin embargo, en estas no se ha reportado la presencia de los clásicos receptores para estrógenos, indicando que rutas de señalización independientes de los ER α y ER β , pero dependientes de estrógenos están involucradas en la capacidad cancerígena de las células B16BL6 [15, 16]. Estas vías no clásicas activadas por estrógeno, podrían explicar la mayor susceptibilidad de las hembras en nuestro modelo experimental, donde utilizamos células B16BL6.

Se demostró que el extracto acuoso de *P. alliacea* administrado de manera Preventiva, disminuye el crecimiento del melanoma maligno en ratones machos. Investigaciones han demostrado que dicha infusión presenta una actividad citotóxica sobre células cancerígenas [10]. La acción anticancerosa de sus hojas se atribuye al bencil-2-hidroxietyl-trisulfuro, al dibenciltrisulfuro (DTS), la astilbina, el benzaldehído y las cumarinas presentes en la planta [10]. El DTS tiene un amplio espectro de propiedades biológicas que incluyen propiedades citostáticas y neurotóxicas, además de una actividad inmunomoduladora [10]. Cabe destacar, que este componente inhibe el crecimiento de células cancerosas en el pulmón, páncreas, mamas y próstata, con valores IC50 desde 0,34 a 0,84 mM [17]. Asimismo DTS estimula la proliferación de células del sistema inmune que ayudan a combatir el tumor, ya que, DTS favorece la expresión de las enzimas MAP quinasa, favoreciendo las cascadas mitogénicas intracelulares [18]. Por el contrario, el DTS desagrega los microtúbulos de células tumorales (neuroblastoma SH-SY5Y), inhibiendo la proliferación celular del tumor. Los efectos de DTS han sido reproducidos en otras líneas celulares tales como, el sarcoma TE671, el carcinoma mamario MCF-7, el melanoma IPC, el carcinoma primario de vejiga 5637 y el cáncer del pulmón de células grandes [10]. No obstante DTS tiene efectos benéficos en el cáncer, las altas concentraciones de DTS en la planta *P. alliacea* inhiben los citocromos p450 (CYP; enzimas responsables de la metabolización de las drogas o fármacos), incrementando así el riesgo de toxicidad farmacológica [19].

Finalmente, el hecho de que los ratones machos del grupo Tratamiento Curativo hayan disminuido menos de peso corporal con respecto al grupo Control, indica una evolución clínica favorable de los individuos tratados con *P. alliacea*, demostrando que la planta no solamente pareciera tener un efecto específico contra las células cancerígenas, sino que mejora la tolerancia y la respuesta del huésped. Esto, podría estar relacionado con el efecto que tiene sobre el sistema inmunológico, así, la decocción de la planta entera es

considerada como inmunoestimulante, ya que activa los esplenocitos, los leucocitos y estimula el gen del receptor de la interleucina 2 y 4, así como también, la producción de interferón y la actividad de linfocitos T citotóxicos [10].

Investigaciones han demostrado que el extracto hexanólico de *P. alliacea* incrementa el índice fagocítico de los granulocitos humanos (20). En ratones infectados con *Listeria monocitogenes* presentaron un aumento en el número de colonias del sistema granulocito-macrófago (21). De igual forma, aumentó la sobrevivencia de los ratones, lo que sugiere un efecto inmunomodulador del extracto sobre la hematopoyesis. En un ensayo realizado recientemente en ratones, se determinó que el extracto acuoso de la planta aumenta en un 100% la actividad de los linfocitos NK (Natural Killer) [22]. Se ha podido comprobar que uno de los compuestos presentes en la *P. alliacea* es capaz de inducir un efecto inmunomodulador, como es el tribencildisulfuro. Tanto el extracto acuoso como este compuesto, tienen la capacidad de incrementar el peso del timo y los parches de Payer, pero no modifican la masa del bazo [20]. Además, se ha reportado que el benzaldehído y las cumarinas presentes en las hojas tienen también un efecto inmunomodulador [10].

CONCLUSIÓN

El extracto acuoso de *Petiveria alliacea* podría ser utilizado como coadyuvante en el tratamiento del melanoma maligno, dada sus propiedades antitumorales e inmunoestimulantes. Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar y puntualizar los datos presentados en esta investigación.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo fue auspiciado por Misión Ciencia, FONACIT proyecto N° 2007001425 y al programa de formación de Talento Científico de la Unidad de Bioquímica, Decanato de Ciencias de la Salud de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el cáncer. Disponible en: URL: <http://www.who.int/topics/cancer/es/>
- [2] Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre el cáncer. Disponible en: URL: <http://www.who.int/features/factfiles/cancer/es/>
- [3] Capote L. Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela. Rev Venez Oncolog 2006; 18:269-281.
- [4] González N, Flores A. El melanoma en México. Rev Espec Méd-Quir 2010; 15:161-164.

***P. alliacea* en la evolución del melanoma maligno.**

[5] Morillo D, González B, Sulbarán A, Ibarra A, Álvarez C, Colmenares M, Bonfante R. et al. La infección por *Trypanosoma cruzi* disminuye el desarrollo del melanoma maligno e incrementa la supervivencia en ratones C57BL/6. *Invest Clin* 2014; 55:227-237.

[6] Sociedad Americana de Cáncer. Tipos de tratamiento. Disponible en: URL: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos>

[7] Organización Mundial de la Salud. Nuevas directrices para fomentar el uso adecuado de las medicinas tradicionales. Disponible en: URL: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr44/es/>

[8] Fabricant D. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery, *Environ Health Perspect*, 2001; 109:69-75

[9] De la Guardia Peña O, Castillo A. La tableta de anamú: un medicamento herbario inmunoestimulante. *MEDISAN*, 2004; 8:57-64.

[10] Ferrer J. Principales referencias etnomédicas sobre el anamú (*Petiveria alliacea* linn) y principios activos encontrados en la planta. Un acercamiento al tema. *Rev CENIC. Cs biol*, 2007; 38:27-30.

[11] Sociedad Americana de Cáncer. ¿Cuáles son los factores de riesgo del cáncer de piel tipo melanoma? Disponible en: URL: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>

[12] Swetter S, Clarke C, Keegan T. The melanoma letter summer. *Skin Cancer Found*, 2004; 32:2 articles.

[13] Markowitz J, Cosimi L, Carey R, Kang S, Padyk C, Sober A, Cosimi A. et al. Prognosis after initial recurrence of cutaneous melanoma. *Arch Surg*, 1991; 126:703-707.

[14] Marzagalli M, Casati L, Moretti R, Montagnani M, Limonta P. Estrogen receptor β agonists differentially affect the growth of human melanoma cell lines. *Plos One*, 2015; 10:e0134396.

[15] Kanter L, Girnita L, Girnita A, Dricu A, Olsson G, Leech L, et al. Tamoxifen-induced cell death in malignant melanoma cells: possible involvement of the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway. *Mol Cell Endocrinol*, 2000; 165:131-137

[16] Matsuoka H, Tsubaki M, Yamazoe Y, Ogaki M, Satou T, Itoh T, et al. Tamoxifen inhibits tumor cell invasion and metastasis in mouse melanoma through suppression of PKC/MEK/ERK and PKC/PI3K/Akt pathways. *Exp Cell Res*, 2009; 315:2022-2032.

[17] Lowe H, Facey C, Toyang N, Bryant L. Specific RSK kinase inhibition by dibenzyl trisulfide and implication for therapeutic treatment of cancer. *Anticancer Res*, 2014; 34:1637-1641.

[18] Williams L, Rosner H, Levy G, Barton N. A critical review of the therapeutic potential of dibenzyl

trisulphide isolated from *Petiveria alliacea* L (guinea hen weed, anamu). *West Ind Med J*, 2007; 56:17-21.

[19] Murray J, Picking D, Lamm A, McKenzie J, Hartley S, Watson C, et al. Significant inhibitory impact of dibenzyl trisulfide and extracts of *Petiveria alliacea* on the activities of major drug-metabolizing enzymes in vitro: An assessment of the potential for medicinal plant-drug interactions. *Fitoterapia*, 111; 2016:138-146.

[20] Williams LA, The TL, Gardner M. T, Fletcher C. K, Naravane A, Gibbs N, Fleishacker R. Immunomodulatory activities of *Petiveria alliacea*. *Phytother Res*, 1997; 11:251-253.

[21] Quadros M, Souza A, Queiroz M. *Petiveria alliacea* L. extract protects mice against *Listeria monocytogenes* infection-effects on bone marrow progenitor cells. *Immunopharmacol Immunotox* 1999; 21:109-24

[22] Queiroz M, Quadros M, Santos L. Cytokine profile and natural killer cell activity in *Listeria monocytogenes* infected mice treated orally with *Petiveria alliacea* extract. *Immunopharmacol Immunotox* 2000; 22:501-518.