

Aspectos generales

| | |
|--|--|
| Título: | Fitoquímicos de plantas medicinales como agentes quimiopreventivos y anticancerosos. Mecanismos moleculares |
| Programas de posgrado o planes de estudio en donde se ofertará adicionalmente: | Programa de Posgrado en Biología |
| Área del conocimiento: | Cáncer |
| Semestre: | 2026-1 |
| Modalidad: | Tópico selecto |
| Horario: | Jueves de 9-12 |
| No. sesiones: | 13 |
| Horas por sesión: | 3.0 |
| Total alumnos PDCB: | 5 |
| Total alumnos: | 10 |
| Videoconferencia: | Si |
| Lugar donde se imparte: | Salón de videoconferencias, Instituto de Química, UNAM |
| Informes: | El curso se impartirá por los Dres. Víctor Castro Torres (Adscripción CCH sur) y Mariano Martínez Vázquez (Adscripción Instituto de Química) |

Métodos de evaluación

| MÉTODO | PORCENTAJE | NOTAS |
|--------------------------|------------|-------|
| Examen final | 50% | |
| Participaciones en clase | 50% | |

Contribución de este curso/tópico en la formación del alumnado del PDCB:

Al finalizar el curso, los alumnos y alumnas conocerán los principales fitoquímicos presentes en las plantas medicinales y su posibles efectos terapéuticos contra el cáncer mediante la modulación de vías de señalización involucradas en procesos cancerosos. Fomentar el pensamiento crítico en la posibilidad terapéutica de los fitoquímicos contra el cáncer.

Profesor (a) responsable

| | |
|-----------|----------------------------|
| Nombre: | Martínez Vázquez Mariano |
| Teléfono: | (55) 56 22 4770 Ext. 46616 |
| Email: | marvaz@unam.mx |

Profesores (as) participantes

| PARTICIPANTE | ENTIDAD O ADSCRIPCIÓN | SESIONES |
|--|-----------------------|--|
| MARTÍNEZ VÁZQUEZ MARIANO Responsable | Instituto de Química | Sesión 1: Introducción y Conceptos Básicos Sesión 2: Actividad sobre las vías moleculares de las células cancerosas Sesión 3: Actividad de los fitoquímicos en la proliferación celular Sesión 4: El estrés oxidativo y la señalización redox inducidos por algunos fitoquímicos Sesión 5: Inestabilidad genómica Sesión 6: Modulación de la membrana |

CASTRO TORRES VÍCTOR
Integrante

Escuela Nacional Colegio de Ciencias y
Humanidades-Plantel Sur

sesión 10: Apoptosis y autofagia inducidos por fitoquímicos (segunda parte)
sesión 11. Fitoquímicos en etapas clínicas y preclínicas para la prevención del cáncer
sesión 12 Fitoquímicos en etapas clínicas y preclínicas para la prevención del cáncer (segunda parte)
Sesión 13: Perspectivas sobre los fitoquímicos como recomendación dietética en el cáncer
Sesión 7 Actividad de algunos fitoquímicos sobre el sistema inmunológico y procesos inflamatorios.
sesión 8: Actividad de algunos fitoquímicos sobre el sistema inmunológico y procesos inflamatorios (segunda parte)
Sesiones 9: Apoptosis y autofagia inducidos por fitoquímicos

Introducción

Los fitoquímicos son compuestos bioactivos de origen vegetal que han demostrado ser potentes agentes terapéuticos en diversos trastornos. Diversos estudios han postulado el prometedor papel de estos compuestos como fármacos anticancerígenos, antivirales, antiinflamatorios, antioxidantes, antimicrobianos y anti nociceptivos [1]. El cáncer es una enfermedad que afecta de forma importante a una parte de la población mundial. Se calcula que en 2022 hubo 20 millones de nuevos casos de cáncer y 9,7 millones de muertes. El número estimado de sobrevivencia a los 5 años siguientes a un diagnóstico de cáncer es de 53,5 millones. Adicionalmente, alrededor de 1 de cada 5 personas desarrollará cáncer a lo largo de su vida, de estos aproximadamente 1 de cada 9 hombres y 1 de cada 12 mujeres mueren a causa de esta enfermedad [2]. Entre los factores que incrementa la tasa de mortalidad es la falta de una detección temprana y por consiguiente el rezago del adecuado tratamiento. Las diferentes opciones de terapias anticancerosas dependen del tipo de cáncer. El principal problema que persiste con estas terapias son sus efectos secundarios o adversos. Por ejemplo, la quimioterapia, que a pesar de los notables avances en diferentes terapias, actualmente sigue siendo la base del tratamiento del cáncer (Saiko et al., 2008) sin embargo, los pacientes, durante el tratamiento con diferentes fármacos quimioterapéuticos enfrentan a diversos obstáculos que eventualmente conducen al fracaso de la terapia y, finalmente, a la muerte del paciente.

La autofagia y la apoptosis son dos procesos cruciales que actúan como un arma de doble filo, ya que pueden involucrarse en el tratamiento del cáncer, así como en el desarrollo de la quimio resistencia [3].

Autofagia es el proceso por el que la célula descompone y destruye proteínas viejas, dañadas o anormales, y otras sustancias en su citoplasma. Los productos de la descomposición se reciclan para funciones celulares importantes, en especial durante períodos de estrés o ayuno. Por otro lado, la apoptosis es la muerte celular programada. Ambos procesos son responsables de mantener la homeostasis metabólica mediante la eliminación de proteínas anormales y orgánulos celulares muertos o irreparables. No obstante, el papel de ambos procesos se ha vuelto contradictorio en el cáncer, la autofagia actúa como supresor tumoral regulando las especies reactivas de oxígeno dentro de la célula. Sin embargo, estudios sugieren que las células madre cancerosas presentan una autofagia defectuosa que provoca citotoxicidad inducida por quimioterapia. De igual manera, las células cancerosas se muestran quimio resistentes al eludir las señales pro-apoptóticas y presentar una iniciación y regulación defectuosas de la apoptosis. Por lo tanto, para desarrollar un mejor agente quimioterapéutico, se puede considerar que estos factores desencadenantes deben mantenerse en contexto para evitar el fracaso terapéutico [4]. Se ha publicado que algunos fitoquímicos tienen el potencial de interferir con el proceso de autofagia y apoptosis, pero se requieren más estudios para comprender el papel de los fitoactivos en la modulación de la quimio resistencia de las células cancerosas [5].

Los fitoquímicos pueden considerarse pleiotrópicos por naturaleza. Son responsables de activar diferentes vías moleculares asociadas con la fisiopatología de una enfermedad. Actúan sinérgicamente a través de dianas celulares, lo que modula el mecanismo de señalización de las células cancerosas sin afectar a las células no cancerosas [6, 7, 8].

Temario

Sesión 1: Introducción y Conceptos Básicos

- Presentación del curso y objetivos.
- Definición de términos clave.
- Contexto histórico y relevancia.

Sesión 2: Actividad sobre las vías moleculares de las células cancerosas

Los fitoquímicos interfieren con la diana intracelular y tienen un efecto directo sobre las vías moleculares de las células cancerosas. Al modular las vías moleculares, los fitoquímicos muestran afinidad hacia dianas moleculares específicas, lo que les permite inhibir la carcinogénesis y bloquear la actividad mutagénica [9, 10].

Numerosas investigaciones han sugerido que ciertos fitoquímicos, como la curcumina, el resveratrol, los polifenoles del té verde, la erucina, la vitamina E, la dioscina y el kaempferol, tienen evidencia de actuar sobre las vías moleculares.

Sesión 3: Actividad de los fitoquímicos en la proliferación celular

Los fitoquímicos actúan de forma crucial en la etapa de proliferación celular que conduce a la apoptosis. Principalmente, los fitoesteroles son aquellas entidades químicas que actúan específicamente en la transducción de señales que causan una proliferación celular inadecuada y, en última instancia, la apoptosis [11]. Los fitoesteroles pertenecen químicamente al grupo del 4-desmetilsterol e incluyen el β -sitosterol, el estigmasterol, el campesterol, etc., presentes comúnmente en cereales integrales, frutos secos y semillas. El β -sitosterol es químicamente análogo al colesterol y presenta actividad antiproliferativa contra diversos tipos de cáncer [12].

Sesión 4: El estrés oxidativo y la señalización redox inducidos por algunos fitoquímicos

Los fitoquímicos tienen un profundo efecto en la supresión de todo el proceso de carcinogénesis al actuar sobre el mecanismo de señalización redox, lo cual se ha demostrado tanto in vitro como in vivo. Los fitoquímicos actúan directamente sobre estos biomarcadores cancerosos, que desempeñan un papel importante en la activación de las etapas sucesivas de la carcinogénesis [13]. La quercetina, la rutina del té verde y diversos fitoquímicos pertenecientes a la familia de las crucíferas actúan reduciendo las especies reactivas de oxígeno dentro de la célula [14].

Sesión 5: Inestabilidad genómica

Los fitoquímicos son las únicas entidades químicas que pueden alterar o estabilizar la inestabilidad genómica. La inestabilidad genómica se define como la tendencia a alterar el genoma frecuentemente durante el ciclo de vida de una célula. La inestabilidad genómica es el factor que más contribuye a la tumorigénesis. Los curcuminoides son fitoquímicos que tienen la capacidad de inhibir la inestabilidad genómica y la tumorigénesis. El resveratrol, la quercetina y la genisteína también reparan el ADN al prevenir la inestabilidad genómica (AI [15]).

Sesión 6: Modulación de la membrana

Fitoquímicos como la curcumina tienen la propiedad de adherirse a la membrana de las células tumorales, lo que altera sus propiedades (grosor, fluidez y elasticidad), lo que a su vez altera la estructura y la función de proteínas de membrana como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el CFTR y los canales de potasio [16].

Sesiones 7 y 8: Actividad sobre el sistema inmunológico y procesos inflamatorios.

Se han descubierto diversos fitoquímicos que aumentan la actividad inmunitaria al potenciar los efectores de las células T contra las células cancerosas. Además, desempeñan un papel fundamental en la inhibición de la inflamación, un componente clave para el progreso tumoral [17].

Sesiones 9 y 10: Apoptosis y autofagia

En el cáncer, la apoptosis y la autofagia deficientes son causadas por oncogenes que, a su vez, se producen como resultado de la inestabilidad genómica [18], [19]. Estos reguladores defectuosos de la autofagia y la apoptosis suprimen la autofagia selectiva normal, provocan una producción excesiva de ROS y favorecen la generación de tumores. Fitoquímicos como la apigenina actúan como un agente clave en la supresión de la autofagia al inhibir la vía PI3K/AKT/mTOR.

Sesión 11 y 12: Fitoquímicos en etapas clínicas y preclínicas para la prevención del cáncer

Estudios basados en la evidencia han postulado varios Fito componentes como moléculas líderes prometedoras para el tratamiento del cáncer. Se discutirán algunos de los Fito componentes que se encuentran en fase de ensayos clínicos y preclínicos y han demostrado un notable efecto anticancerígeno en diferentes líneas celulares.

Sesión 13: Perspectivas sobre los fitoquímicos como recomendación dietética en el cáncer

Los suplementos dietéticos son una clase de compuestos elaborados a partir de alimentos o sustancias similares a ellos y que tienen la apariencia de un fármaco [20]. Los nutraceuticos pertenecen a una categoría de suplementos dietéticos que están compuestos íntegramente por alimentos y contribuyen a la prevención y protección contra enfermedades. Los fitoquímicos que pertenecen a la categoría de nutraceuticos, pertenecientes al régimen de suplementos dietéticos, desempeñan un papel crucial en el tratamiento del cáncer.

Los fitoquímicos que ejercen un efecto sobre las células cancerosas pueden denominarse "nutraceuticos". Los nutraceuticos son una categoría de suplementos dietéticos [21]. Estos nutraceuticos pueden obtenerse de diferentes fuentes, como:

1. Fuentes naturales
2. Industria alimentaria
3. Microorganismos, agroproductos o moléculas activas de bioingeniería
4. Suplementos herbales

Bibliografía

1. Reddy, B.S., Rao, C.V. (2004). Chemoprevention of Cancer by Curcumin. In: Kelloff, G.J., Hawk, E.T., Sigman, C.C. (eds) Cancer Chemoprevention. Cancer Drug Discovery and Development. Humana Press, Totowa, NJ. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-767-3_10
2. <https://www.paho.org/es/noticias/1-2-2024-crece-carga-mundial-cancer-medio-creciente-necesidad-servicios>.
3. Bharat B. Aggarwa, Michelle E. Van Kuiken, Laxmi H. Iyer, Kuzhuvilil B. Harikumar, and Bokyoung Sung. Molecular Targets of Nutraceuticals Derived from Dietary Spices: Potential Role in Suppression of Inflammation and Tumorigenesis. *Exp Biol Med* (Maywood). 2009; 234(8): 825–849. doi:10.3181/0902-MR-78.
4. Lingxin Zhu, Jingwen Yang, Jie Zhang, Bin Peng. The Presence of Autophagy in Human Periapical Lesions. *Journal of Endodontics*, Volume 39, Issue 11, November, Pages 1379-1384
5. He, J., Ning, C., Wang, Y., Ma, T., Huang, H., Ge, Y., Liu, J., & Jiang, Y. (2015). Natural plant flavonoid apigenin directly disrupts Hsp90/Cdc37 complex and inhibits pancreatic cancer cell growth and migration. *Journal of Functional Foods*, 18, 10-21. He et al., 2015; Salmani et al., 2017).
6. de Lima, R. M., Dos Reis, A. C., de Menezes, A. A., Santos, J. V., Filho, J. W., Ferreira, J. R., de Alencar, M. V., da Mata, A. M., Khan, I. N., Islam, A., & Uddin, S. J. (2018). Protective and therapeutic potential of ginger (*Zingiber officinale*) extract and [6]-gingerol in cancer: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, 32(10), 1885-1907. de Lima et al., 2018
7. Lin, W., Zhong, M., Yin, H., Chen, Y., Cao, Q., Wang, C., & Ling, C. (2016). Emodin induces hepatocellular carcinoma cell apoptosis through MAPK and PI3K/AKT signaling pathways in vitro and in vivo. *Oncology Reports*, 36(2), 961-967.
8. Wu, J., Zhang, X., Wang, Y., Sun, Q., Chen, M., Liu, S., & Zou, X. (2018). Licochalcone A suppresses hexokinase 2-mediated tumor glycolysis in gastric cancer via downregulation of the Akt signaling pathway. *Oncology Reports*, 39(3), 1181-1190.
9. Banerjee, S., Bueso-Ramos, C., & Aggarwal, B. B. (2002). Suppression of 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-induced mammary carcinogenesis in rats by resveratrol: Role of nuclear factor- κ B, cyclooxygenase 2, and matrix metalloproteinase 9. *Cancer Research*, 62(17), 4945-4954.
10. De La Chapa, J. J., Singha, P. K., Lee, D. R., & Gonzales, C. B. (2018). Thymol inhibits oral squamous cell carcinoma growth via mitochondria-mediated apoptosis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 47(7), 674-682.
11. Kuppasamy, P., Nagalingam, A., Muniraj, N., Saxena, N. K., & Sharma, D. (2017). Concomitant activation of ETS-like transcription factor-1 and Death Receptor-5 via extracellular signal-regulated kinase in withaferin A-mediated inhibition of hepatocarcinogenesis in mice. *Scientific Reports*, 7(1), 1-3.
12. Adnyana, D. P., Meles, I. D., & Meles, W. (2012). Alkaloid fraction of jarong (*Achyranthes aspera* Linn) leaf induced apoptosis in breast cancer cell through p53 pathways. *Advances in Natural and Applied Sciences*, 6(2), 124-128.
13. Kashyap, D., Tuli, H. S., Sak, K., Garg, V. K., Goel, N., Punia, S., & Chaudhary, A. (2019). Role of reactive oxygen species in cancer progression. *Current Pharmacology Reports*, 5(2), 79-86.
14. Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Research*, 50(1), 1-23.
15. Al Dhaheri, Y., Attoub, S., Ramadan, G., Arafat, K., Bajbouj, K., Karuvantevida, N., AbuQamar, S., Eid, A., & Iratni, R. (2014). Carnosol induces ROS-mediated beclin-1-independent autophagy and apoptosis in triple negative breast cancer. *PLoS One*, 9(10), e109630.
16. Alers, S., Löffler, A. S., Wesselborg, S., & Stork, B. (2012). Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: Cross talk, shortcuts, and feedbacks. *Molecular and Cellular Biology*, 32(1), 2-11.
17. Alfarouk, K. O., Stock, C. M., Taylor, S., Walsh, M., Muddathir, A. K., Verduzco, D., Bashir, A. H., Mohammed, O. Y., Elhassan, G. O., Harguindey, S., & Reshkin, S. J. (2015). Resistance to cancer chemotherapy: Failure in drug response from ADME to P-gp. *Cancer Cell International*, 15(1), 1-3.

18. Avalos, Y., Canales, J., Bravo-Sagua, R., Criollo, A., Lavandero, S., & Quest, A. F. (2014). Tumor suppression and promotion by autophagy. *BioMed Research International*, 2014.
19. Bailga, M. S., Haniadka, R., Pereira, M. M., D'Souza, J. J., Pallaty, P. L., Bhat, H. P., & Popuri, S. (2011). Update on the chemopreventive effects of ginger and its phytochemicals. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51(6), 499-523.
20. Hema, S., Thambiraj, S., & Shankaran, D. R. (2018). Nanoformulations for targeted drug delivery to prostate cancer: An overview. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 18(8), 5171-5191. Kar, 2016
21. Vaiyapuri, M., Thimmarayan, S., Dhupal, M., Rallabandi, H. R., Mekapogu, M., Vasamsetti, B. M., Swamy, M. K., & Pelargonidin, Natesan K. (2020). A dietary anthocyanidin in the prevention of colorectal cancer and its chemoprotective mechanisms. *Plant-derived bioactives* (pp. 119-135). Singapore: Springer.

Curso 13 sesiones de 3 horas (39 h en total)

Sesión Fecha Profesor en la sesión

1 14, agosto Dr. Víctor Castro Torres/ Dr. Mariano Martínez Vázquez

2 21, agosto Dr. Víctor Castro Torres/ Dr. Mariano Martínez Vázquez

3 28, agosto Dr. Víctor Castro Torres/ Dr. Mariano Martínez Vázquez

4 4, septiembre Dr. Víctor Castro Torres/ Dr. Mariano Martínez Vázquez

5 11, septiembre Dr. Víctor Castro Torres/ Dr. Mariano Martínez Vázquez

6 18, septiembre Dr. Víctor Castro Torres/ Dr. Mariano Martínez Vázquez

7 25, septiembre Dr. Víctor Castro Torres/ Dr. Mariano Martínez Vázquez

8 2, octubre Dr. Víctor Castro Torres/ Dr. Mariano Martínez Vázquez

9 9, octubre Dr. Víctor Castro Torres/ Dr. Mariano Martínez Vázquez

10 16, octubre Dr. Víctor Castro Torres/ Dr. Mariano Martínez Vázquez

11 23, octubre Dr. Víctor Castro Torres/ Dr. Mariano Martínez Vázquez

12 30, octubre Dr. Víctor Castro Torres/ Dr. Mariano Martínez Vázquez

13 6, noviembre Dr. Víctor Castro Torres/ Dr. Mariano Martínez Vázquez