

**Universidad Autónoma de Sinaloa**  
Colegio de Ciencias Agropecuarias  
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia  
**Doctorado en Ciencias Agropecuarias**



**TESIS:**

*“ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE, ANTICARCINOGENICA Y ANTIINFLAMATORIA DE LOS COMPUESTOS Y FRACCIONES DEL FRUTO DE PAPACHE (*Randia echinocarpa*)”*

**Que para obtener el grado de  
Doctor en Ciencias Agropecuarias**

**PRESENTA:**

**MC MANRIQUE OJEDA AYALA**

**DIRECTORES DE TESIS:**

**DRA. SOILA MARIBEL GAXIOLA CAMACHO**

**DR. FRANCISCO DELGADO VARGAS**

**Culiacán, Sinaloa, México; a 29 de Septiembre de 2023**

## **ACTA DE APROBACIÓN**

ESTA TESIS FUE REALIZADA POR **MANRIQUE OJEDA AYALA**, BAJO LA DIRECCIÓN DEL CONSEJO PARTICULAR QUE SE INDICA, Y FUE APROBADA POR EL MISMO, COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE:

### **DOCTOR EN CIENCIAS AGROPECUARIAS**

#### CONSEJO PARTICULAR

DIRECTORA

\_\_\_\_\_  
DRA. SOILA MARIBEL GAXIOLA CAMACHO

CO-DIRECTOR

\_\_\_\_\_  
DR. FRANCISCO DELGADO VARGAS

ASESORA

\_\_\_\_\_  
DRA. IDALIA ENRÍQUEZ VERDUGO

ASESORA

\_\_\_\_\_  
DRA. GABRIELA LÓPEZ ANGULO

ASESORA

\_\_\_\_\_  
DRA. NATALIA CHIQUETE FÉLIX

CULIACÁN, SINALOA, SEPTIEMBRE DE 2023

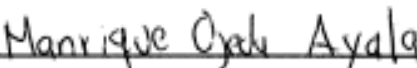


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA**  
**COLEGIO DE CIENCIAS AGROPECUARIAS**  
**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

En la Ciudad de Culiacán Rosales, Sinaloa, el día 20 de septiembre del año 2023, el que suscribe Manrique Ojeda Ayala, alumno del Programa de Doctorado en Ciencias Agropecuarias, con número de cuenta 03369765, de la Unidad Académica Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, del Colegio de Ciencias Agropecuarias de la UAS, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de la Dra. Soila Maribel Gaxiola Camacho y del Dr. Francisco Delgado Vargas cede los derechos del trabajo titulado "Actividad antioxidante, antitumoral y anticarcinogénica de los compuestos y fracciones del fruto de papache (*Randia echinocarpa*) .", a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, del Colegio de Ciencias Agropecuarias de la Universidad Autónoma de Sinaloa, para su difusión, con fines académicos y de investigación por medios impresos y digitales, todo esto en apego al artículo 27 de la Ley Federal de Derechos de Autor.

La Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México) protege el contenido de la presente tesis. Los usuarios de la información contenida en ella deberán citar obligatoriamente la tesis como fuente, dónde la obtuvo y mencionar al autor intelectual. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ATENTAMENTE



Manrique Ojeda Ayala

CORREO: manriqueojedaayala@ms.uas.edu.mx

CURP: OEAM880127HSLJYN03



Dirección General de Bibliotecas



U n i v e r s i d a d   A u t ó n o m a   d e   S i n a l o a

## REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**UAS- Dirección General de Bibliotecas**

**Repositorio Institucional**

**Restricciones de uso**

**Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).**

**Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.**

**Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Compartir Igual, 4.0 Internacional.**





## **AGRADECIMIENTOS**

Dra. Soila Maribel Gaxiola Camacho por permitirme llevar acabo este trabajo de investigación, por todas las enseñanzas y consejos brindados durante este proyecto.

Dr. Francisco Delgado Vargas por permitirme llevar acabo este trabajo y contribuir en mi formación académica desde la licenciatura, por todas las enseñanzas y consejos brindados durante este proyecto.

A las Dras. Natalia Chiquete Félix y Daniela Araiza Olivera Toro, por aceptarme en sus laboratorios, brindarme todo el apoyo durante la realización de mis estancias en la UNAM en CdMx.

Dras. Idalia Enrique Verdugo y Gabriela López Angulo por todas las enseñanzas y consejos brindados durante este proyecto.

Dr. Salvador Uribe Carvajal por permitirme realizar parte de este proyecto en su laboratorio y todo el apoyo brindado durante la estancia en la UNAM en CdMx.

Dr. Alexis Vargas Nava, MC. Ascención Pérez Corrales y HT. Margarita Dávila Paredes por toda la ayuda y asesoría técnica brindada durante la fase experimental.

A los integrantes de los Laboratorios de Parasitología y Bacteriología: Dra. Nohemi Castro del Campo, MC. Claudia Barraza Tizoc, MC. Daniel Solís, MC. Higinio Cepeda Quintero y alumnos por siempre brindarme la ayuda necesaria para llevar cualquier actividad relacionada al proyecto.

A los integrantes de la unidad de investigación en salud pública “Dra. Kaethe Willms” y laboratorio de Química de Productos Naturales, donde se realizó parte importante de este proyecto.

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
ÍNDICE DE CUADROS.....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	ix
RESUMEN.....	x
ABSTRACT.....	xi
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN DE LITERATURA	1
1.1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.2. REVISIÓN DE LITERATURA.....	2
1.2.1. CÁNCER.....	3
1.2.1.1. Características de las células cancerosas.....	3
1.2.1.1.1. Señalización proliferativa continua.....	3
1.2.1.1.2. Evasión de los supresores de crecimiento.....	4
1.2.1.1.3. Resistencia a muerte celular.....	4
1.2.1.1.4. Inmortalidad replicativa.....	5
1.2.1.1.5. Inducción de angiogénesis.....	5
1.2.1.1.6. Activación de la invasión y metástasis.....	6
1.2.1.1.7. Reprogramación del metabolismo energético....	7
1.2.1.1.8. Evasión tumoral del sistema inmune.....	7
1.2.2. CARCINOGENÉISIS.....	8
1.2.2.1. Inestabilidad genómica.....	9
1.2.2.2. Inflamación tumorogénica.....	10
1.2.3. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER.....	10
1.2.3.1. Epidemia a nivel mundial.....	10
1.2.3.2. Epidemia de cáncer en México.....	11
1.2.4. TRATAMIENTOS.....	12
1.2.4.1. Medicina tradicional.....	13
1.2.5. DIVERSIDAD FLORÍSTICA DE SINALOA.....	15
1.2.6. PLANTAS COMO FUENTE DE AGENTES ANTITUMORALES Y ANTIINFLAMATORIOS...	16
1.2.6.1. Familia de la <i>Rubiaceae</i> .....	16

1.2.6.2. Género <i>Randia</i> .....	17
1.2.6.3. <i>Randia echinocarpa</i> .....	17
1.2.6.3.1. Aspectos botánicos.....	17
1.2.6.3.2. Usos etnobotánicos .....	27
1.2.6.3.3. Estudios científicos sobre el fruto de papache.	29
CAPÍTULO 2. COMPOSICIÓN FITOQUÍMICA Y ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE LAS PLANTAS DEL GÉNERO RANDIA.....	31
2.1. ABSTRACT.....	31
2.2. RESUMEN.....	32
2.3. INTRODUCCIÓN.....	33
2.4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	34
2.5. RESULTADOS.....	35
2.5.1. Etnobotánica de <i>Randia</i> .....	36
2.5.2. Estudios fitoquímicos de <i>Randia</i>	36
2.5.3. Actividades biológicas.....	36
2.6. DISCUSIÓN.....	62
2.6.1. Etnobotánica de <i>Randia</i> .....	62
2.6.2. Estudios fitoquímicos de <i>Randia</i> .....	64
2.6.2.1. Fenólicos.....	65
2.6.2.2. Terpenos.....	65
2.6.2.3. Esteroles.....	65
2.6.2.4. Otros.....	66
2.6.3. Actividades biológicas.....	66
2.8. LITERATURA CITADA.....	72
CAPÍTULO 3. ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA Y ANTIOXIDANTE DE EXTRACTOS Y FRACCIONES DEL FRUTO DE PAPACHE ( <i>Randia echinocarpa</i> ).....	80
3.1. RESUMEN (Y ABSTRACT).....	80
3.2. INTRODUCCIÓN.....	81
	82

3.3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	82
3.3.1. Reactivos.....	82
3.3.2. Material biológico.....	83
3.3.3. Preparación del extracto metanólico crudo de papache.....	83
3.3.4. Separación líquido-líquido del extracto metanólico.....	83
3.3.5. Actividad antioxidante <i>in vitro</i> .....	83
3.3.5.1. Ensayo ABTS.....	83
3.3.5.2. Ensayo DPPH.....	84
3.3.6. Actividad antiinflamatoria <i>in vitro</i> .....	84
3.3.6.1. Ensayo de la estabilización de la membrana del eritrocito.....	85
3.3.6.2. Actividad inhibitoria de lipooxigenasa (LOX).....	85
3.3.7. Actividad antiinflamatoria <i>in vivo</i> .....	85
3.3.7.1. Edema auricular inducido por TPA (EATPA).....	85
3.3.7.2. Edema de pata inducido por carragenina.....	86
3.3.8. Evaluación histopatológica del tejido cutáneo.....	86
3.3.9. Análisis estadístico.....	87
3.4. RESULTADOS .....	87
3.4.1. Obtención del extracto metanólico crudo y de las fracciones de papache.....	87
3.4.2. Actividad antioxidante <i>in vitro</i> .....	87
3.4.3. Actividad antiinflamatoria <i>in vitro</i> .....	87
3.4.3.1. Ensayo de estabilización de membrana de eritrocitos.....	87
3.4.3.2. Actividad inhibitoria de lipoxigenasa (LOX).....	87
3.4.4. Actividad antiinflamatoria <i>in vivo</i> .....	87
3.4.4.1. Edema auricular inducido por TPA en ratón (EATPA).....	87
3.4.4.2. Edema de pata inducido por carragenina.....	87
3.4.5. Evaluación histopatológica del tejido cutáneo.....	88
3.5. DISCUSIÓN.....	88
3.5.1. Obtención del extracto metanólico crudo y de las fracciones de papache.....	88
3.5.2. Actividad antioxidante <i>in vitro</i> .....	94
3.5.3.....	94
3.5.3.1. Ensayo de estabilización de membrana de eritrocitos.....	97
3.5.3.2. Actividad inhibitoria de lipoxigenasa (LOX).....	98
3.5.4. Actividad antiinflamatoria <i>in vivo</i> .....	99
3.5.4.1. Edema auricular inducido por TPA en ratón (EATPA).....	100
3.5.4.2. Edema de pata inducido por carragenina.....	101
3.5.5. Evaluación histopatológica del tejido cutáneo.....	103
3.6. CONCLUSIONES.....	104

3.7. LITERATURA CITADA.....	<b>105</b>
4. ACTIVIDAD ANTIRUMORAL DE FRACCIONES Y COMPUESTOS DEL FRUTO DE PAPACHE ( <i>Randia echinocarpa</i> ).....	<b>113</b>
4.1. RESUMEN.....	<b>113</b>
4.2. INTRODUCCIÓN.....	<b>114</b>
4.3. MATERIALES y MÉTODOS.....	<b>115</b>
4.3.1. Reactivos.....	<b>115</b>
4.3.2. Material biológico.....	<b>115</b>
4.3.2.1. Cultivo celular.....	<b>115</b>
4.3.3. Actividad antitumoral in vitro.....	<b>115</b>
4.3.3.1. Ensayo de viabilidad MTT.....	<b>115</b>
4.3.3.2. Determinación de la especies reactivas de oxígeno.....	<b>116</b>
4.3.4. Análisis estadístico.....	<b>116</b>
4.4. RESULTADOS y DISCUSIÓN.....	<b>117</b>
4.4.1. Ensayo viabilidad MT.....	<b>117</b>
4.4.2. Determinación de las especies reactivas de oxígeno (ROS).....	<b>124</b>
4.5. CONCLUSIONES.....	<b>126</b>
4.6. LITERATURA CITADA.....	<b>127</b>
CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES GENERALES.....	<b>130</b>
CAPITULO 6. LITERATURA CITADA.....	<b>131</b>
ANEXOS.....	<b>144</b>

## ÍNDICE DE CUADROS

<b>Cuadro</b>	<b>Título</b>	<b>Página</b>
1	Características sobresalientes de algunos frutos silvestres sub-aprovechados del estado de Sinaloa con potencial de alimento funcional	18
2	Antimutagenicos naturales reportados para tratar diferentes tipos de cáncer.	19
3	Plantas de la familia de las <i>Rubiaceae</i> han mostrado actividades antitumorales, citotóxicas y anticarcinogénicas <i>in vitro</i> .	20
4	Plantas de la familia de las <i>Rubiaceae</i> han mostrado actividades antitumorales y anticarcinogénicas <i>in vivo</i> .	22
5	Plantas de la familia de las <i>Rubiaceae</i> han mostrado actividad antiinflamatoria.	23
6	Plantas de la familia de las <i>Rubiaceae</i> han mostrado actividad antioxidante.	25
7	Análisis fisicoquímico del fruto y semilla de papache ( <i>Randia echinocarpa</i> ).	29
8	Usos tradicionales y actividades biológicas demostradas de algunas especies de <i>Randia</i> .	37
9	Cribados fitoquímicos en algunas especies del género <i>Randia</i>	38
10	Actividades biológicas de los extractos y compuestos de las especies de <i>Randia</i>	40
11	Compuestos fitoquímicos en <i>Randia</i>	47
12	Actividades biológicas de los principales metabolitos secundarios en <i>Randia</i> .	52
13	Actividad antioxidante de las fracciones del fruto de papache ( <i>R. echinocarpa</i> ).	89

<b>14</b>	Efecto del extracto metanólico del fruto de papache ( <i>Randia echinocarpa</i> ) y sus fracciones en la estabilización de la membrana de eritrocitos	<b>90</b>
<b>15</b>	Efecto antiinflamatorio del extracto y fracciones de <i>R. echinocarpa</i> sobre el edema auricular inducido por TPA.	<b>91</b>
<b>16</b>	Efecto antiinflamatorio del extracto y fracciones de <i>R. echinocarpa</i> sobre el edema en pata inducido por carragenina.	<b>92</b>
<b>17</b>	Concentración inhibitoria media de las fracciones acuosa, hexánica y mezcla de ácidos grasos del fruto de papache ( <i>Randia echinocarpa</i> )	<b>121</b>
<b>18</b>	Especies Reactivas de Oxígeno de las fracciones acuosa, hexánica y mezcla de ácidos grasos del fruto de papache ( <i>Randia echinocarpa</i> ).	<b>125</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Título	Página
1	Frutos de <i>Randia echinocarpa</i>	27
2	Frutos de especies de <i>Randia</i> empleados en la medicina tradicional	39
3	Estructuras de los compuestos fitoquímicos identificados en <i>Randia</i>	53
4	Fotomicrografía de la preparación histológica del pabellón auricular, teñidas con hematoxilina-eosina donde se evaluó la actividad antiinflamatoria de los extractos y fracciones de <i>R. echinocarpa</i> , cortes transversales de pabellón auricular: (A) normal, control sin tratamiento, (B) A 40 X, (C) tratado con inducción de inflamación con TPA (2.5 µg/oreja), (D) C 40 X, (E) tratado con EM (1000 µg/ml) y TPA (2.5 µg/oreja), (F) E 40 X, (G) tratado con FAC (1000 µg/ml) y TPA (2.5 µg/oreja), (H) G 40 X, (I) tratado con FH (1000 µg/ml) y TPA (2.5 µg/oreja), (J) I 40 X, (K) tratado con Ind (500 µg/ml) y TPA (2.5 µg/oreja) y (L) K 40 X. neutrófilo ↗, linfocito ★ y ▲ mastocito .	93
5	Fotomicrografía de la preparación histológica del cojinete plantar, teñido con hematoxilina-eosina, donde se evaluó la actividad antiinflamatoria del extracto y fracciones del fruto de <i>R. echinocarpa</i> en cortes transversales de tejido subplantar: (A) normal, control sin tratamiento, (B) tratado con inducción de inflamación con carragenina al 1% (0.05 mL), (C) tratado con EM 200 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (D) tratado con EM 400 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (E) tratado con FAC 200 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (F) tratado con FAC 400 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (G) tratado con FH 200 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (H) tratado con FH 400 mg y	95













carragenina al 1% (0.05 mL) y (I) tratado con Ind 10 mg/mL y carragenina al 1% (0.05 mL).

6 Fotomicrografía de la preparación histológica del cojinete plantar, teñido con hematoxilina-eosina, donde se evaluó la actividad antiinflamatoria del extracto y fracciones del fruto de *R. echinocarpa* en cortes transversales de tejido subplantar: (A) tratado con inducción de inflamación con carragenina al 1% (0.05 mL), (B) tratado con EM 200 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (C) tratado con EM 400 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (D) tratado con FAC 200 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (E) tratado con FAC 400 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (F) tratado con FH 200 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (G) tratado con FH 400 mg y carragenina al 1% (0.05 mL) y (H) tratado con Ind 10 mg/mL y carragenina al 1% (0.05 mL), 40 X. neutrófilo , linfocito ↗ y mastocito. ▲ 96

7 Actividad antitumoral de la fracción acuosa (FAQ) de *Randia echinocarpa*. La barra verticales indican LSD, HEK-273 (1.53), PC-3 (4.8081), DU-145 (4.8), HELA (3.879), SK-LU (1.1298) y U-251 (2.4302). Donde: □ HEK273, células embrionarias de riñón humano 293, ▨ PC3 células de próstata humano; derivadas del sitio metastásico: hueso, ▩ DU145 células de próstata humano; derivadas del sitio metastásico: cerebro, ▤ HELA células de cáncer cervical humano, ▧ SKLU células de cáncer pulmón humano y ▨ U251 células de cáncer cerebro humano; derivadas de astrocitoma de glioblastoma. 118

8 Actividad antitumoral de la fracción hexánica (FH) de *Randia echinocarpa*. La barra verticales indican LSD, HEK-273 (3.0428), PC-3 (2.5997), MCF-7 (5.3684), HELA (6.3324), SK-LU (1.8708) y U-251 (6.0006). Donde: □ HEK273, células embrionarias de riñón humano 293, ▨ PC3 células de próstata humano; derivadas del 119

sitio metastásico: hueso,  MCF7 células de cáncer de mama humano,  HELA células de cáncer cervical humano,  SKLU células de cáncer pulmón humano y  U251 células de cáncer cerebro humano; derivadas de astrocitoma de glioblastoma.

Actividad antitumoral de la mezcla de ácidos grasos y  $\beta$ -sitosterol (MAB) de *Randia echinocarpa*. La barra verticales indican LSD, HEK-273 (1.7669), PC-3 (5.8338), MCF-7 (4.38), HELA (2.1448), SK-LU (3.8579) y U-251 (4.5142). Dónde:  HEK273, células embrionarias de riñón humano 293,  PC3 células de próstata humano; derivadas del sitio metastásico: hueso,  MCF7 células de cáncer de mama humano,  HELA células de cáncer cervical humano,  SKLU células de cáncer pulmón humano y  U251 células de cáncer cerebro humano; derivadas de astrocitoma de glioblastoma.

**9** **120**

## RESUMEN

El cáncer es una de las principales de causas de muerte a nivel mundial, actualmente los tratamientos para combatir dicha enfermedad presentan diversos efectos secundarios. En la búsqueda de tratamientos alternativos para tratar la enfermedad y presenten menos efectos secundarios, se recurre a la medicina tradicional, ya que aproximadamente el 80% de la población hace uso de ella de manera directa o indirecta. En la medicina tradicional mexicana se encuentra el uso del género *Randia*, este género es originario del continente Americano. Algunas de sus especies son utilizadas para tratar diversos padecimientos/síntomas: renales, circulatorios, pulmonares, diabetes, cáncer, inflamación y contra las mordeduras/picaduras de serpientes y animales ponzoñosos. Se cuenta con información etnofarmacológica de 12 especies. Cien compuestos han sido identificados en *Randia* (ácidos fenólicos, terpenos, esteroides) y demostrado diversas actividades biológicas en 24 estudios para nueve especies. Al extracto metanólico (EM) del fruto de *R. echinocarpa* y la fracción acuosa (FAC) y fracción hexánica (FH) se les determinaron las actividades antioxidante *in vitro* y antiinflamatoria *in vitro* e *in vivo*, actividad antitumoral *in vitro* a FAC, FH y mezcla de  $\beta$ -sitosterol y ácidos grasos (MAB) sobre las líneas celulares MCF-7, HEK293, U-251, PC3, DU-145, HELA, SK-LU-1 Y HCT-115, para los ensayos antiinflamatorios *in vivo* se realizó evaluación histológica de los tejidos. Los valores de actividad antioxidante ( $\mu\text{mol ET/g}$ ) del EM (ABTS = 220.36; DPPH = 230.41) y de la FAC (ABTS = 208.14; DPPH = 248.44) son los más altos. En la actividad antiinflamatoria *in vitro*, las muestras de *R. echinocarpa* mostraron valores de inhibición altos (91.14-96.21 %) aunque inferiores a los del diclofenaco de sodio (96.14-96.27 %). El EM mostró la mejor inhibición de lipooxigenasa ( $\text{IC}_{50} = 123.66 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$ ). En el modelo de edema auricular, las muestras de *R. echinocarpa* (EM, FH y FAC) inhibieron la formación de edema inducido por TPA (27.55-39.96 %) pero sin alcanzar los valores obtenidos con indometacina (90.55 %). En el modelo de edema en pata inducida por carragenina, la inhibición inducida por las muestras de *R. echinocarpa* (EM, FH y FAC) (20.81-60.2 %) fue mayor que la obtenida con indometacina (16.33-47.26 %). La actividad antitumoral la FAC presentó  $\text{IC}_{50}$  más bajas para las líneas celulares PC-3 y DU-145 (80.06 y 95.59  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente). La FH presentó  $\text{IC}_{50}$  (212.1 – 324.25  $\mu\text{g/mL}$ ) para diferentes líneas celulares, así como MAB presentó las  $\text{IC}_{50}$  (12.96-35.75  $\mu\text{g/mL}$ ) más altas para las diferentes líneas celulares evaluadas. Los resultados de la actividad antioxidante, antiinflamatoria y antitumoral sustentan el potencial anticarcinogénico del fruto de papache.

Palabras claves: cáncer, compuestos naturales, actividad antioxidante, actividad antiinflamatoria, actividad antitumoral y *R. echinocarpa*

## ABSTRACT

Cancer is one of the main causes of death worldwide, currently the treatments to combat this disease have various side effects. In the search for alternative treatments to treat the disease and present fewer side effects, traditional medicine is used, since approximately 80% of the population makes use of it directly or indirectly. In traditional Mexican medicine there is the use of the genus *Randia*. The genus *Randia* L. (*Rubiaceae*) is native to Americas. Some *Randia* species are used in traditional medicine in some countries to treat diverse illnesses/symptoms of kidney, circulatory system, lungs, diabetes, cancer, inflammation, and against the bites/stings of snakes and other poisonous animals. Six species are the most studied. Ethnopharmacology information of 12 species was recovered. One hundred compounds in *Randia* have been identified (phenolic acids, terpenes, sterols), and diverse biological activities reported in 24 studies have demonstrated for nine species. Being *Randia echinocarpa* the most studied species of the genus and its fruit is used to treat various ailments; However, the anti-inflammatory activity of the *R. echinocarpa* fruit has not been evaluated, its relevance is important because the association between cancer and inflammation in an organ or tissue is solidly established. *In vitro* antioxidant and anti-inflammatory and anti-inflammatory activities were determined on the RE fruit ME and the AqF and HF. and anti-inflammatory activities *in vitro* and *in vivo* for the anti-inflammatory assays *in vivo*, histological evaluation of the tissues was performed. The antioxidant activity values ( $\mu\text{mol ET/g}$ ) of the ME (ABTS = 220.36; DPPH = 230.41) and of AqF (ABTS = 208.14; DPPH = 248.44) are the highest. In the *in vitro* anti-inflammatory activity, the RE samples showed high inhibition values (91.14-96.21) although lower than those of diclofenac sodium (96.14-96.27 %). The ME showed the best lipoxygenase inhibition ( $\text{CI}_{50} = 123.66 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$ ). In the model of a trial auricular edema, the RE samples (ME, HF and AqF) inhibited TPA-induced edema formation (27.55-39.96 %), but without reaching the values obtained with indomethacin (90.55 %). In the carrageenan-induced paw edema model, the inhibition induced by the ER samples (EM, HF and AqF) (20.81-60.2 %) was greater than that obtained with indomethacin (90.55 %) that the obtained with indomethacin edema (16.33-47.26 %). The HF presented  $\text{IC}_{50}$  (212.1-324.25  $\mu\text{g/ml}$ ) for different cell lines, as well as ABM presented the highest  $\text{IC}_{50}$  (12.96-35.75  $\mu\text{g/ml}$ ) for the different cell lines evaluated. The results of the antioxidant, anti-inflammatory and antitumor activity support the anticarcinogenic potential of the papache fruit.

Keywords: cancer, natural compounds, antioxidant activity, anti-inflammatory activity, antitumor activity and *R. echinocarpa*.

# CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN DE LITERATURA

## 1.1. INTRODUCCIÓN

El cáncer se desarrolla a partir de la acumulación y selección sucesiva de alteraciones genéticas y epigenéticas que permiten a las células sobrevivir, replicarse y evadir mecanismos reguladores de apoptosis, proliferación y del ciclo celular (Willingham *et al.* 2004). Los mecanismos responsables de mantener y reparar el DNA pueden verse afectados por mutaciones (Valko *et al.* 2004). Las mutaciones pueden ser hereditarias o esporádicas y pueden presentarse en todas las células. A nivel de nucleótido, estas mutaciones son por sustitución, adición o deleción, pueden alterar la fisiología celular e inducir que se vuelvan inmortales y su proliferación descontrolada (Dey, 2004). El cáncer comprende ocho características biológicas como señalización proliferativa continua, evasión de supresores de crecimiento, resistencia a la muerte celular, inmortalidad replicativa, inducción de angiogenesis, activación de la invasión y metástasis, reprogramación del metabolismo energético, evasión de la destrucción inmune, que se manifiestan durante el desarrollo de un tumor y que ayudan a entender la complejidad de esta enfermedad neoplásica (Hanahan y Weinberg 2011). El cáncer es una de las primeras causas de muerte en el mundo con 9.6 millones de defunciones en 2018. En México, el cáncer ocupa el tercer lugar como causa de muerte (OMS 2018; INEGI 2017). Existen diferentes tipos de tratamientos para el cáncer entre ellos se encuentran: cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y terapia hormonal entre otros. El principal problema de estos tratamientos son que producen efectos secundarios, al no poder distinguir entre células normales y cancerosas. Por lo cual se ha hecho énfasis en la búsqueda de nuevos medicamentos de fuentes naturales que presenten menos toxicidad que los tratamientos actuales. El uso de plantas medicinales y suplementos dietarios es una práctica tradicional y vigente (Barthelson *et al.* 2006). Aproximadamente el 80% de la población mundial depende de remedios herbolarios tradicionales y al menos 35000 especies vegetales presentan potencial medicinal (Annan y Houghton 2007). Actualmente, existen

registros de actividad anticarcinogénica para más de 3000 especies de plantas (Graham *et al.* 2000). Sinaloa posee una riqueza florística que incluye a una amplia variedad de plantas con frutos comestibles. Investigadores de la Universidad Autónoma de Sinaloa han registrado composición química y actividades biológicas de algunos de estos frutos, entre los que se encuentra el fruto de papache (*Randia echinocarpa*). Este fruto posee compuestos con actividad antimutagénica, antioxidante e inmunomoduladora (Montes-Avila *et al.* 2018; Cano-Campos *et al.* 2011; Santos-Cervantes *et al.* 2007). Estas características muestran el potencial de este fruto para la prevención/tratamiento del cáncer. En el presente trabajo se avanzó en la caracterización de las actividades antioxidante, antitumoral y antiinflamatoria *in vitro*; así como de la actividad antiinflamatoria *in vivo* del extracto metanólico y fracciones acuosa y hexánica del fruto papache (*R. echinocarpa*).

## 1.2. REVISIÓN DE LITERATURA

### 1.2.1. CÁNCER

La homeostasis del organismo multicelular adulto depende del equilibrio entre la proliferación y la muerte de las células que lo componen. La alteración de este equilibrio conduce a situaciones patológicas como el cáncer, en donde la proliferación se encuentra aumentada (Jordán 2003). El cáncer se origina de la acumulación de múltiples mutaciones genéticas. Además, algunas mutaciones pueden ser heredadas, incrementando el riesgo o susceptibilidad de desarrollar esta enfermedad, sin embargo, tales síndromes son sólo una minoría en los cánceres en seres humanos (Yu y Hahn 2005). La alta prevalencia del cáncer en el mundo y la gravedad de sus repercusiones lo convierten en una de las patologías humanas más representativas. La Organización Mundial de la Salud define al cáncer como “un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células que puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo”. El cáncer implica daño al ADN y modificación de su expresión; así, el entendimiento de este fenómeno contribuye a explicar de mejor manera la carcinogénesis y la búsqueda de estrategias de tratamiento (Yu y Hahn 2005; OMS 2002).

#### 1.2.1.1. Características de las células cancerosas

Las ocho características biológicas del desarrollo de un tumor carcinogénico son una constante señalización proliferativa, evasión de señales supresoras de crecimiento, resistencia a la muerte celular, inmortalidad replicativa, inducción de angiogénesis y activación de invasión y metástasis (Hanahan y Weinberg 2011). Adicionalmente, los tumores malignos exhiben otra dimensión de complejidad, al reclutar células aparentemente normales que contribuyen a la adquisición de un “microambiente tumoral”. El cáncer es una enfermedad compleja, multifactorial y de difícil tratamiento; por lo tanto, su adecuado entendimiento es indispensable para el desarrollo de mejores tratamientos (Hanahan y Weinberg 2011).

##### 1.2.1.1.1. Señalización proliferativa continua

En contraste con las células en tejidos normales, las células cancerígenas se caracterizan por su capacidad para sostener una proliferación crónica debido a la

regulación inadecuada del ciclo celular. En el proceso de regulación normal participan factores de crecimiento que se unen a receptores de la superficie celular que típicamente presentan un dominio intracelular de tirosina cinasas. El factor de crecimiento inducirá una cascada de señalización asociada al crecimiento de las células y a su progresión a través del ciclo celular, afectando la bioenergética del metabolismo y viabilidad. La biodisponibilidad de los factores de crecimiento es regulada por su reclutamiento en el espacio pericelular y la matriz extracelular; así como por la acción de una compleja red de proteasas, sulfatasas y posiblemente de otras enzimas que son liberadas y activadas, aparentemente, con alta especificidad y comportamiento localizado; la comprensión de estos procesos es aún insuficiente (Hanahan y Weinberg 2011). Las células cancerosas adquieren su capacidad proliferativa de diferentes maneras; por ejemplo, produciendo factores de crecimiento autocrinos o paracrinos, o bien adquiriendo mutaciones somáticas que activan vías de señalización adicionales (Cheng *et al.* 2008).

#### 1.2.1.1.2 Evasión de los supresores de crecimiento

Además de mantener las señales estimuladoras de crecimiento, las células cancerosas deben eludir los programas que regulan negativamente la proliferación celular, muchos de los cuales dependen de la acción de genes supresores de tumores. Estos genes supresores limitan el crecimiento y proliferación celular de diferentes maneras y se ha descubierto que se encuentran en formas inactivas en muchos tipos de cáncer. Dos supresores de tumores típicos son los que codifican a las proteínas RB y TP53 que operan como nodos centrales dentro de circuitos regulatorios de los que dependen que las células proliferen o activen la senescencia y los programas apoptóticos. Actualmente, la evidencia señala que TP53 y RB afectan distintas vías metabólicas (Hanahan y Weinberg 2011).

#### 1.2.1.1.3. Resistencia a muerte celular

El adecuado funcionamiento de la muerte celular programada (apoptosis) es indispensable para evitar la aparición y desarrollo del cáncer. La maquinaria apoptótica está compuesta por componentes reguladores que censan las señales externas (programa apoptótico extrínseco) e internas en la célula (programa apoptótico intrínseco) (Adams y Cory 2007). El programa extrínseco involucra



receptores como Fas ligando/Fas receptor; mientras que el intrínseco integra una variedad de señales intracelulares. En ambas vías, la célula es progresivamente desensamblada y finalmente consumida por células fagocíticas especializadas. Las células tumorales han desarrollado una variedad de estrategias para limitar o evitar la apoptosis. La más comúnmente conocida es la pérdida de la función del supresor de tumores PT53. Aunque también estas células pueden lograr esta finalidad con el incremento de la expresión de proteínas antiapoptóticas reguladoras (Bcl-2, Bcl-XL) o por señales de sobrevivencia (Igf1/2) o por disminuir la expresión de factores proapoptóticos, entre otras posibilidades. La multiplicidad de vías empleadas por las células cancerosas para evadir la apoptosis refleja la complejidad del cáncer (Hanahan y Weinberg 2011).

#### 1.2.1.1.4. Inmortalidad replicativa

Las células tumorales tienen potencial replicativo ilimitado. En contraste, la mayoría de los linajes celulares normales presentan limitaciones en el crecimiento y en número de veces que pueden completar el ciclo celular. Estas limitaciones se han asociado a dos barreras en la proliferación. La primera corresponde a la senescencia, una típica e irreversible entrada a un estado viable de no replicación; mientras que la segunda es una fase de crisis que involucra la muerte celular. La eventual inmortalización de las variantes celulares que proceden a formar tumores ha sido atribuida a su capacidad para mantener el ADN telomérico a longitudes suficientes para evitar la senescencia o apoptosis, lo cual es logrado comúnmente por la activación en la expresión de la telomerasa o, menos frecuente, por un mecanismo de mantenimiento de los telómeros basado en una vía de recombinación alternativa. Así, el acortamiento de los telómeros representa un cronómetro que determina el potencial replicativo de las células normales y por lo tanto que debe de ser superado por las células cancerosas (Hanahan y Weinberg 2011).

#### 1.2.1.1.5. Inducción de angiogénesis

Al igual que los tejidos normales, los tumores necesitan nutrientes, oxígeno, y desechar residuos metabólicos y bióxido de carbono. Por este motivo, al crecimiento descontrolado de los tumores requiere de la neovascularización del tejido, proceso

denominado angiogénesis. Durante la progresión tumoral un “interruptor angiogénico” está siempre activo, causando vascularización para generar continuamente nuevos vasos que ayudan a sustentar el crecimiento neoplásico (Hanahan y Folkman 1996). Este interruptor angiogénico se rige por factores compensatorios que pueden inducir o inhibir la angiogénesis (Baeriswyl y Christofor 2009). Algunos de estos reguladores angiogénicos son proteínas de señalización que se unen para estimular o inhibir receptores de superficie celular de células endoteliales vasculares. Los factores involucrados tanto para la inducción como inhibición de la angiogénesis son el factor de crecimiento endotelial vascular-A (VEGF-A) y la trombospondina 1 (TSP-1), respectivamente. Anteriormente la angiogénesis se consideraba importante solo durante la rápida formación del tumor macroscópico; sin embargo, recientemente se estableció que la angiogénesis también contribuye en la fase premaligna microscópica de la neoplasia (Hanahan y Weinberg 2011).

#### 1.2.1.1.6. Activación de la invasión y metástasis

El proceso de invasión y metástasis se ha esquematizado como una secuencia de pasos discretos, frecuentemente denominado como cascada de invasión – metástasis (Talmadge y Fidler 2010). Las células cancerosas típicamente desarrollan alteraciones en su forma, así como en su adhesión a otras células y a la matriz extracelular (MEC). La alteración más característica en las células cancerosas es la pérdida de E-caderinas, moléculas que inducen la formación de uniones adherentes con células epiteliales adyacentes. Las E-caderinas ayudan a ensamblar capas del epitelio celular y mantienen el orden de las células dentro de estas capas. El incremento en la expresión de E-caderinas es antagónico a la invasión y metástasis, mientras que la inhibición los favorece (Berx y Roy 2009).

Adicionalmente, la invasividad de las células cancerosas se ha asociado con la participación de células inflamatorias que rodean los tumores. Las células inflamatorias producen enzimas que degradan la matriz extracelular (MEC) y otros factores que favorecen la invasividad de las células tumorales. Por ejemplo, los macrófagos localizados en la periferia tumoral proveen de metaloproteinasas y cisteín catepsín proteasas, este proceso se cree es mediado por las células

tumorales que secretan IL-6 (Kessenbrock y col 2010). La metástasis puede dividirse en dos fases: la diseminación física de las células cancerosas desde un tumor primario a tejidos distantes y la adaptación de estas células en microambientes de tejidos diferentes que resulta en la colonización exitosa (Talmadge y Fidler 2010).

#### 1.2.1.1.7. Reprogramación del metabolismo energético

En condiciones normales aeróbicas, las células procesan glucosa hasta su degradación completa a dióxido de carbono en la mitocondria. En células tumorales, ciertas mutaciones y la presencia de un medio pobre en oxígeno conducen al efecto Warburg, una reprogramación del metabolismo energético hacia la glucólisis que implica la sobreexpresión y aumento de disponibilidad celular de transportadores de glucosa (principalmente GLUT1) (Hanahan y Weinberg 2011). Se hipotetiza que los tumores requieren una modificación en su metabolismo para cumplir las demandas bioenergéticas y biosintéticas del rápido crecimiento. Además, se propone que este status protegería a la célula de los estados fluctuantes de hipoxia-normoxia que derivan del crecimiento y la reorganización de la nueva vasculatura tumoral (DeBerardinis y Thompson 2012; Hanahan y Weinberg 2011). Existe un interés creciente en el desarrollo de agentes terapéuticos para inhibir el efecto Warburg en tumores, sin embargo, el riesgo de toxicidad es alto debido a que la glicolisis es un proceso que ocurre en casi todos los tejidos humanos (DeBerardinis y Thompson 2012).

#### 1.2.1.1.8. Evasión tumoral del sistema inmune

En condiciones inmunológicas normales, los clones tumorales son detectados y eliminados por mecanismos inmunológicos tanto del sistema inmune innato (e.g., monocitos, macrófagos, células asesinas naturales NK) como adaptativo (inducción de linfocitos T y B). Fallas en la inmuno vigilancia tumoral podrían explicar la mayor incidencia de ciertos tipos de tumores en individuos inmunocomprometidos (Eljaszewic *et al.* 2013; Vajdic y van Leeuwen 2009). Las células tumorales son reconocidas por las células inmunes dado que expresan un patrón proteico distinto al expresado por células normales, debido a mutaciones, infecciones por virus oncogénicos o por su desregulación y expresión aberrante. Estas proteínas pueden

actuar como ligandos que activan células del sistema inmune innato o como antígenos, activando a las células del sistema inmune adaptativo (Schreiber *et al.* 2011). El reconocimiento de las células tumorales no es sencillo, ya que, por ser células del mismo individuo, existe cierto grado de inmuno tolerancia. Además, debido a la inestabilidad genómica, las células tumorales cambian constantemente su perfil antigénico, lo que también se acompaña con la sobreexpresión de ciertas proteínas (citoquinas y quimioquinas) que actúan como inmunomoduladores regulando su microambiente y favoreciendo el reclutamiento de monocitos, macrófagos y células inflamatorias altamente supresoras (linfocitos T reguladores y células supresoras de la línea mieloide (MDSCs)); suprimiendo la actividad del sistema inmune y regulando la neovascularización (Eljaszewic *et al.* 2013; Hanahan y Weinberg 2011). Algunas células tumorales logran escapar de la eliminación y entran a una fase de equilibrio, en la que el sistema inmune adaptativo la mantiene en una dormancia funcional de duración indefinida. Sin embargo, la constante presión de selección o fallas en la inmunidad llevan a romper la dormancia, al generarse clones que no son reconocidos, escapan del control y continúan proliferando, proceso conocido como inmuoedición (Schreiber *et al.* 2011). Estas características son el resultado del proceso denominado carcinogénesis (Hanahan y Weinberg 2011).

### **1.2.2. CARCINOGENESIS**

El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se denomina carcinogénesis. Se ha logrado establecer que la transformación progresiva de células normales a derivados altamente malignos se originaba en alteraciones en el material genético, es decir, mutaciones (Mitrus *et al.* 2012; Hanahan y Weinberg 2000). Estas mutaciones le confieren a una célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor que su cohorte y generar una descendencia que conserva esta mutación (clones). Posteriormente, las células hijas acumulan subsecuentes y diversas mutaciones que permiten generar distintos clones. Estos presentan mayores capacidades de supervivencia y crecimiento, ventajas proliferativas respecto de su contraparte normal que permite generar un clon neoplásico persistente (Mitrus *et al.* 2012). Normalmente, las células del sistema inmune son

capaces de eliminar a estas células tumorales, en un proceso denominado inmunovigilancia tumoral. Sin embargo, algunos de estos clones pueden adquirir nuevas capacidades que les permiten evadir estos mecanismos de control y se genera una neoplasia. Para que estas mutaciones iniciadoras o promotoras de tumores logren persistir en una célula y dar origen a un clon tumoral, a nivel de la célula y su microambiente deben darse dos eventos fundamentales, que son comunes a todos los tipos tumorales: Inestabilidad genómica la cual favorece el desarrollo de más mutaciones y la inflamación tumorogénica (Valent *et al.* 2012; Vesely y Kershaw 2011).

#### 1.2.2.1. Inestabilidad genómica

La presencia y acumulación de las mutaciones responsables de la progresión tumoral está favorecida por un estado de inestabilidad genómica en las células tumorales. Esta es una característica común de la gran mayoría de los tumores que acelera la acumulación de cambios genéticos. Comúnmente, la inestabilidad genómica se manifiesta como grandes aberraciones cromosómicas y cambios en la ploidia. Las aberraciones cromosómicas ocurren temprano durante la transformación maligna, mientras que la inestabilidad genómica promueve la adquisición de capacidades que favorecen la progresión tumoral (Martinez y Blasco 2011). En células normales existen varios mecanismos que controlan la acumulación de mutaciones que ocurren de manera espontánea: la detención del ciclo celular, reparación del DNA y la eventual destrucción de una célula muy dañada, mediante apoptosis. En este proceso participan las proteínas de los genes reparadores del ADN y los genes supresores de tumor y en particular, dentro de estas últimas, cumple un rol fundamental la proteína p53, denominada por esta importante función, el guardián del genoma. En general, las células tumorales acumulan mayor cantidad de mutaciones debido a que la tasa de mutaciones en ellas es mayor, producto de una mayor sensibilidad a agentes mutagénicos y/o por fallas en uno o más puntos de la maquinaria de control de la integridad genética ocasionadas por mutaciones en genes supresores de tumor o reparadores del ADN, por lo que la célula defectuosa no es destinada a senescencia o apoptosis (Hanahan y Weinberg 2011).

### 1.2.2.2. Inflamación tumorogénica

La inflamación es un proceso fisiológico que el organismo desarrolla frente a fenómenos de daño tisular (Lu y Huang 2006). La magnitud de la respuesta inflamatoria es crucial pues una respuesta inflamatoria deficiente resulta en inmunodeficiencia, lo cual puede conducir desde una infección hasta cáncer (Nathan 1987). Esta tiene una función clave en la activación de la respuesta inmune innata y adaptativa, la que debería, en principio, mediar el rechazo de los tumores inmunogénicos (Muller y Scherle 2006).

Las células implicadas en el proceso inflamatorio son de dos tipos, las que se encuentran de manera común en los tejidos, como mastocitos y células endoteliales, y las que migran e ingresan a la zona afectada desde el torrente sanguíneo, como neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos. Estas producen una gran cantidad de moléculas activas, que son mediadores del proceso inflamatorio, como son las prostaglandinas y citoquinas (Gómez-Estrada *et al.* 2011). Las prostaglandinas son reguladores bien conocidos del crecimiento de la célula. Estas se generan en muchos tejidos, se sintetizan a partir del ácido araquidónico por la acción de diferentes enzimas como las ciclooxigenasas (COXs) o lipoxigenasas (LOX) (Nelson 1974; Smith 1996). Las citoquinas representan un grupo multifuncional de sustancias mensajeras que transportan información de una célula a otra, responsable de la inducción de varias enzimas, como óxido nítrico sintetasa (NOS) y COX-2. Las citoquinas pueden ser clasificadas como pro o anti-inflamatorias dependiendo de la vía en la que participen en la inflamación. Son producidas tanto por células fijas como por células del sistema circulatorio (como mastocitos, macrófagos y neutrófilos) (Karima *et al.* 1999).

Los tejidos normales del organismo están constituidos por diferentes tipos de células. En los tumores interactúan células no cancerosas y células cancerosas y en conjunto colaboran al crecimiento tumoral, dando el soporte funcional y nutricional, estableciendo lo que se ha denominado el microambiente tumoral. Dentro de éstas se encuentran fibroblastos anormales, células endoteliales y del sistema inmune innato y adaptativo (Holzel *et al.* 2013). Las células del sistema inmune son las principales responsables de la inmunovigilancia tumoral y la

eliminación de los clones tumorales. Sin embargo, durante este proceso se produce un estado de inflamación crónica mediado principalmente por macrófagos y mastocitos que infiltran el tumor y que producen factores que promueve el crecimiento tumoral en todas sus etapas (Pages *et al.* 2010). Por una parte, la inflamación promueve la iniciación tumoral al generar un estrés genotóxico que favorece nuevas mutaciones; participa en la promoción al inducir la proliferación y progresión tumoral e incrementar la formación de nuevos vasos sanguíneos alrededor del tumor; así también, favorece la extravasación celular e invasión tisular, facilitando el desarrollo de metástasis (Schreiber *et al.* 2011; Quian y Pollard 2010). Los factores generados por las células inmunes como factores proangiogénicos y de crecimiento, enzimas modificadoras de la matriz extracelular y otras señales son capaces de inducir las capacidades de las células tumorales y se han descrito como eventuales blancos terapéuticos (Hanahan y Weinberg 2011; Quian y Pollard 2010).

### **1.2.3. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER**

#### **1.2.3.1. Epidemia a nivel mundial**

El Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN) estima que la carga mundial de cáncer aumentó a 19.3 millones de casos nuevos y 9.9 millones de muertes en 2020. Uno de cada 5 hombres y una de cada 6 mujeres en todo el mundo desarrollan cáncer durante su vida, y uno de cada 8 hombres y una de cada 11 mujeres morirá a causa de la enfermedad. A nivel mundial, se predice que habrá 28.4 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo para el 2040, un aumento del 61.7%. La creciente carga del cáncer se debe a varios factores, incluido el crecimiento y el envejecimiento de la población, así como a la prevalencia cambiante de ciertas causas de cáncer vinculadas al desarrollo social y económico. Esto es particularmente cierto en las economías de rápido crecimiento, donde se observa un cambio de los cánceres relacionados con la pobreza y las infecciones a los cánceres asociados con los estilos de vida más típicos de los países industrializados (OMS 2018, Sung *et al.* 2020). Los cánceres de pulmón, mama y colorrectal son los tres tipos principales de cáncer en términos de incidencia, siendo el cáncer de mamá el más diagnosticado con 2.3 millones (11.7%), para pulmón 11.4%, colorrectal 10% y se clasifican dentro de los cinco primeros en términos de mortalidad (primero,

quinto y segundo, respectivamente) (OMS 2018, Sung *et al.* 2020). Estos tres tipos de cáncer son responsables de un tercio de la incidencia de cáncer y la carga de mortalidad en todo el mundo. Los cánceres de pulmón y mama son los tipos principales a nivel mundial en términos de la cantidad de casos nuevos. Para el cáncer de pulmón, se presentaron aproximadamente 1.8 millones de muertes en 2020, lo que representa aproximadamente el 18% de la carga total de mortalidad. El cáncer colorrectal (940 000 muertes, 9.4% del total) es el tercer cáncer diagnosticado con mayor frecuencia, el cáncer de hígado es el cuarto (830,000 muertes, 8.4%) y el cáncer de mama es el quinto (690 000 muertes, teniendo en cuenta que hoy en día es el tipo cáncer con mayor diagnóstico a nivel mundial) (OMS 2018, Sung *et al.* 2020).

#### 1.2.3.2. Epidemia de cáncer en México

En la actualidad el cáncer es la cuarta causa de mortalidad en México, con el 9% de todos los casos. De acuerdo a datos del INEGI, en el año 2020 fallecieron 683,823 personas y las cuatro principales causas de muerte fueron: enfermedades del corazón (218,885), SARS-CoV-2 (201,163), complicaciones de la diabetes *mellitus* (151,214) y cáncer (90,645) (INEGI 2020). La mortalidad por cáncer en México presenta un incremento sostenido a lo largo de las últimas décadas (Gonzales *et al.* 2015); entre los años 2000 y 2015 fallecieron por cáncer en el país 1,129,703 personas (INEGI 2017). De acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), tomando en cuenta los datos de morbilidad hospitalaria por tumores malignos (egresos hospitalarios), durante 2011 al 2016 se observó que el cáncer en órganos hematopoyéticos fue el más común en hombres (51.2%) y mujeres (54.1%) que tienen menos de 0 a 17 años. El segundo lugar lo ocupan los tumores malignos del encéfalo y otras partes del sistema nervioso central hombres (14.6%) y mujeres (15%), seguido del de hueso y cartílagos articulares hombres (6%) y mujeres (8%) (INEGI 2017). Para la población de 18 a 29 años, el cáncer de órganos hematopoyéticos es el que causa el mayor porcentaje de muertes por tumores malignos en el periodo de 2011 a 2016, con un rango de 27.1 a 30.9 %, se aprecia una disminución en comparación con los porcentajes que se presentan en los infantes y adolescentes para esta enfermedad. Por sexo, pese a que las



diferencias porcentuales no son muy marcadas, se detecta que de 2013 a 2016, los varones presentan porcentajes de defunciones observadas más altos que las mujeres para este tipo de cáncer (INEGI 2017).

#### **1.2.4. TRATAMIENTOS**

La medicina contemporánea ofrece diferentes tipos de tratamientos para el cáncer entre ellos se encuentran: cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y terapia hormonal entre otros. El tratamiento depende del tipo, tamaño y expansión del tumor (NOM-041-SSA2-2011; NOM-014-SSA2-1994). La cirugía temprana es el método con mayor tasa de curación del cáncer. Además, la combinación cirugía y tratamientos coadyuvantes como radioterapia o quimioterapia facilitan y mejoran el pronóstico tras la intervención quirúrgica del paciente. Por otra parte, la radioterapia constituye una buena alternativa terapéutica cuando la extirpación quirúrgica del tumor no es recomendable al comprometer órganos vitales (Barcellos-Hoff *et al.* 2005). Los efectos secundarios que presentan o desarrollan los pacientes sometidos a radioterapia pueden ser precoces (*i.e.*, aparecen durante o después del tratamiento) o tardías; entre los precoces se registran reacciones cutáneas, alteraciones gastrointestinales, mucositis, xerostomía y mielosupresión; mientras que entre las tardías se incluyen mielopatías, necrosis ósea, fibrosis pulmonar, miocarditis y úlceras cutáneas (Turriziani *et al.* 2005). Un tercer tratamiento es la quimioterapia, un tratamiento sistémico en el que se distribuyen sustancias citotóxicas por todo el organismo. La quimioterapia es especialmente útil si el tumor ya ha progresado hacia metástasis (Gelmon *et al.* 1999; Gibbs *et al.* 2000); sin embargo, algunas sustancias citotóxicas empleadas (*i.e.* taxanos, etopósido, vinorelbina y adriamicina) inducen efectos secundarios (alta toxicidad, inespecificidad y resistencia de las células tumorales). Los efectos secundarios afectan principalmente a células normales caracterizadas por su mayor tasa de recambio o velocidad de división, por ejemplo, las de médula ósea, epitelios del tracto gastrointestinal y de folículos pilosos (Jeffrey y Hochhauser 2010). En este contexto, el tratamiento del cáncer requiere de nuevos medicamentos que sean más eficientes y eficaces que los tratamientos actuales.

##### **1.2.4.1. Medicina tradicional**

La medicina tradicional agrupa el conocimiento y prácticas basadas en las teorías, creencias y experiencias de los pueblos indígenas de las diferentes culturas para mantener la salud y prevenir o tratar enfermedades físicas y mentales. Una parte de la medicina tradicional corresponde al uso y empleo de las plantas medicinales (WHO 2000). La investigación sobre el uso de plantas medicinales forma parte de la etnobotánica que ha sido definida como el estudio de las interrelaciones entre los grupos humanos y las plantas (Ford 1978; Gómez-Veloz 2002). En medicina tradicional la parte utilizada (hojas, tallos, raíces, flores o semillas) depende de la planta y su actividad se asocia a sustancias químicas llamadas metabolitos secundarios, productos naturales o principios activos (Balandrin et al. 1993). La OMS define a las plantas medicinales como cualquier especie vegetal que contiene sustancias que pueden ser empleadas para propósitos terapéuticos o cuyos principios activos pueden servir de precursores para la síntesis de nuevos fármacos. Aproximadamente el 80% de la población mundial recurre de alguna manera a la medicina tradicional (Vides y Alvares 2013). En algunos países, es de gran importancia como cuidados sanitarios primarios, como Etiopia el 90% de la población la utiliza. En Benin, Ruanda e India el 70% de la población recurre a ella. En Canadá el 70% de su población la utilizado alguna vez; Australia 48%; Estados Unidos 42%; Belgica 38% y Francia 75% (OMS, 2002). En nuestro país deddo a su gran diversidad vegetal, existe una extensa variedad de tratamientos fitoterapeuticos que forman parte de la herbolaria tradicional mexicana. Soportada por aproximadamente 4 500 especies, esta ocupa el segundo lugar a nivel mundial en el número de plantas medicinales registradas (Barragan 2006). Las plantas medicinales también tienen importantes aplicaciones en la medicina moderna en tanto que son fuente directa de agentes terapéuticos (metabolitos) y/o materia prima para la obtención de medicamentos sintéticos más complejos, para el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo al cáncer (Oliviera *et al.* 2005). Este conocimiento popular está basado en la eficacia, es decir, se acepta y adopta lo que se ve que sirve, lo demás cae en desuso. Sin embargo, un problema de la fitoterapia popular es la dificultad de llevar un control sobre la dosis y la calidad del producto, lo cual puede propiciar riesgos y daños a la salud. Muchos de los remedios

tradicionales son fabricados a partir de poblaciones silvestres cuyo contenido químico puede variar debido a razones genéticas o ambientales. Por otro lado, no existe suficiente información sobre la abundancia y distribución de todas las plantas medicinales, mucho menos sobre el rango de variabilidad de las especies. A pesar de la baja toxicidad de los principios activos de algunas especies vegetales, éstas pueden dar origen a problemas de salud debido a factores como contaminación microbiológica, presencia de restos de plaguicidas, herbicidas o metales pesados, y por efectos adversos debidos a la interacción con el fármaco de síntesis si el paciente se encuentra en tratamiento. También debe considerarse que la planta utilizada puede no ser la auténtica, ya sea por confusión en la recolección de la especie indicada o con propósitos de adulteración; asimismo, debe asegurarse que sean adecuados la época de recolección y los procesos de secado y conservación, parámetros que inciden directamente en los componentes de la planta y por ende en la calidad del producto. Por lo tanto, el uso adecuado de alternativas terapéuticas herbolarias requiere del establecimiento de procesos de estandarización rigurosos con base en un metabolito que permita a los curanderos herbolarios y otros profesionales de la salud usar las plantas medicinales sobre bases firmes y seguras (Hylands *et al.* 2004). El avance de la química permitió el desarrollo de la química combinatoria lo cual condujo a la síntesis *de novo* de un gran número de fármacos. Asimismo, la biotecnología ha revolucionado el proceso de descubrimiento de nuevas drogas. Con estas tendencias, el estudio de extractos de plantas se fue dejando de lado y olvidando su potencial como fuente de compuestos bioactivos. Sin embargo, en épocas recientes, ha resurgido el interés por la medicina herbolaria y el desarrollo de fármacos a partir de especies vegetales (Schlaepfer y Mendoza-Espinosa 2010).

#### **1.2.5. DIVERSIDAD FLORÍSTICA DE SINALOA**

Sinaloa cuenta con una gran diversidad florística asociada a ecosistemas muy variados que incluyen áreas semidesérticas, tropicales, costa y sierra; así como a la presencia once ríos y una ubicación privilegiada en la cuenca del pacífico (INAFED 2005). Villaseñor 2016 publicó un listado de plantas vasculares nativas de México, donde se incluyen 1437 especies para Sinaloa y en sus trabajos más

recientes ha contabilizado al menos 3800 especies. Los principales tipos de vegetación del estado son selva baja caducifolia, selva mediana subcaducifolia, bosque de encino, bosque de pino-encino, matorral sarcocaula, vegetación halófila, manglar y vegetación de dunas costeras. La riqueza florística de Sinaloa incluye una amplia variedad de plantas con frutos comestibles, no cultivados, escasamente estudiados, pero con alto potencial de ser aprovechados en condiciones de sustentabilidad (**Cuadro 1**) (Pérez-Gutiérrez *et al.* 2010). Investigadores del Laboratorio de Química de Productos Naturales y de la Unidad de Investigaciones en Salud Pública Dra. Kaethe Willms, Facultad de Ciencias Químico Biológicas, de la Universidad Autónoma de Sinaloa, trabajan en la caracterización químico-biológica de plantas silvestres de Sinaloa; y específicamente en estudios previos han demostrado que el extracto metanólico y fracciones del fruto de papache (*Randia echinocarpa*) poseen actividad antioxidante y antimutagénica *in vitro* (Cano-Campos *et al.* 2011).

#### **1.2.6. PLANTAS COMO FUENTES DE AGENTES TUMORALES Y ANTIINFLAMATORIO**

Hasta el año 2000 se habían registrado más de 3000 especies de plantas para el tratamiento de del cáncer (Graham *et al.* 2000). Las plantas son una fuente importante de metabolitos secundarios, compuestos orgánicos que no están directamente involucrados en el proceso metabólico primario asociado al crecimiento y desarrollo, con propiedades anticancerígenas. Los metabolitos secundarios dan ventajas competitivas a las plantas que las contienen, por ejemplo, se les han asignado funciones de defensa contra predadores y patógenos (Croteau *et al.* 2000). Los antimutágenos naturales presentes en la dieta constituyen una opción importante como agentes quimiopreventivos contra el cáncer y otros padecimientos, ya que la mayoría de los inhibidores de la mutagénesis provenientes de otras fuentes pueden causar efectos adversos (**Cuadro 2**) (Deguchi *et al.* 2000). También se ha relacionado a las plantas medicinales con actividades antiinflamatorias; en la medicina tradicional se han utilizado para tratar y cuidar a pacientes con enfermedades que conllevan a procesos inflamatorios. En este sentido, la medicina tradicional es ampliamente usada actualmente en el mundo

(OMS, 2002) y existe un gran número de reportes sobre la evaluación de la actividad antiinflamatoria de extractos y metabolitos secundarios aislados de fuentes naturales. Estas investigaciones se han realizado en diferentes modelos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* (Newman *et al.* 2003; Setty y Sigal, 2005).

#### 1.2.6.1. Familia de la Rubiaceae

La Rubiaceae es una de las familias de plantas vasculares más grandes, incluye 659 géneros y aproximadamente 10700 especies, y los géneros más representados son *Gardenia*, *Xanthea* y *Greenea*. Aproximadamente el 80% de las rubiáceas son leñosas (Andersson 1995). En México la familia Rubiaceae está representada por 77 géneros indígenas o endémicos, ocho géneros (naturalizados o cultivados) y aproximadamente 533 especies (Robbrecht 1988). Las plantas de esta familia exhiben diversas actividades biológicas entre las que destacan la actividad antioxidante, antiinflamatoria y antitumoral. Actividades que se han evaluado en extractos y fracciones de diferente polaridad, así como compuestos bioactivos como triterpenos, antraquinonas, glucósidos y alcaloides oxindólicos (**Cuadro 3, 4, 5 y 6**). De estas actividades biológicas destaca la actividad antiinflamatoria con su relación con la enfermedad del cáncer. Se ha reportado que la inflamación crónica y continua sobre los tejidos contribuye al inicio, desarrollo y la metástasis de los tumores. Lo cual se ve reflejado en el microambiente con el aumento de células proinflamatorias, citocinas, enzimas como las ciclooxigenasa-2 y óxido nítrico sintetasa inducible, así como sus productos, prostaglandinas y el radical óxido nítrico y factores de transcripción. El desarrollo del microambiente aumenta la

**Cuadro 1.** Características sobresalientes de algunos frutos silvestres sub-  
aprovechados del estado de Sinaloa con potencial de alimento funcional

<b>Fruto</b>	<b>Características sobresalientes</b>	<b>Referencias</b>
Aguama ( <i>Bromelia pinguin</i> )	Empleados como antiparasitarios. Altos contenido en minerales (principalmente calcio) y vitamina C. Posee una proteasa termoestable con potencial uso industrial.	Pío-León <i>et al.</i> 2009, Payrol <i>et al.</i> 2008

Arrayán ( <i>Psidium sartorianum</i> )	Posee interesantes propiedades antiparasitarias. Presenta altos contenidos de vitamina C y fibra.	Delgado-Vargas <i>et al.</i> 2005
Apoma o Ramón ( <i>Brosimum alicastrum</i> )	Semillas ricas en proteínas y de mejor calidad que la del maíz.	Meiners <i>et al.</i> 2009
Guamúchil ( <i>Pithecellobium dulce</i> )	Sus arilos son ricos en vitamina C y con potencial para tratar la gastritis.	Gambhir y Bhaskar 2011, Magala y Geetha 2010
Nanchi amarillo ( <i>Byrsonima crassifolia</i> )	Ricos en vitamina C, con propiedad antimutagénica y antidiabética.	Santos-Ballardo 2008, Perez-Gutierrez <i>et al.</i> 2010
Nanchi de la costa ( <i>Ziziphus sonorensis</i> )	Rica fuente de fibra dietaria (34% b.s.) y taninos (11% b.s.).	Montiel-Herrera <i>et al.</i> 2005
<i>Jatropha platyphylla</i>	Las semillas se consumen después de ser tostadas, ésta no es tóxica. Alto contenido de proteínas.	Makkar <i>et al.</i> 2011

**Cuadro 2.** Antimutagenicos naturales reportados para tratar diferentes tipos de cáncer.

<b>Planta</b>	<b>Parte usada</b>	<b>Fitoquímicos</b>	<b>Tipo de cáncer suprimido</b>	<b>In vitro/In vivo</b>
Peganum harmala	Raíz	Harmina	Mama	<i>In vitro / in vivo</i>
Curcuma longa	Rizomas	Ácido ascórbico, Curcuma	Leucemia, gliomastoma y colon	<i>In vitro</i>
Allium wallichii	Planta entera	Esteroides, terpenoides, flavonoides, azúcares reductores y glucósidos.	Próstata, cervical y mama	<i>In vitro</i>
Artemisia annua	Planta entera	Artemisinina	Hígado, mama y páncreas	<i>In vitro / in vivo</i>
Debregeasia saeneb	Tallo	Taninos	Tumores	<i>In vitro</i>
Camelia sinesis	Hojas	3-galato de epigallocatequina, epicatequina, epigallocatequina	Hígado, vejiga, piel, próstata y mama.	<i>In vitro / in vivo</i>
Paeonia suffruticosa	Semillas	Polisacáridos	Próstata, colon, mama y cervical	<i>In vitro</i>
Ocimum sanctum	Hojas	Eugenol, orientina, vicenina	Mama, hígado y fibrosarcoma	<i>In vitro</i>
Ginkgo biloba	Hojas	Ginkgetina, gink'oolido A y B	Hepatocarcinoma, ovario, próstata, colon y hígado	<i>In vitro</i>
Camellia sinensis	Hojas	Theabrownin	Pulmón	<i>In vivo</i>
Ziziphus mauritiana	Hojas, Cascara de la fruta	Ácido linolenico , Metil esterato	Leucemia, cervical y hígado	<i>In vitro</i>
Solanum nigrum	Hojas	Solamargina, solasonina	Mama, hígado, pulmón y piel	<i>In vitro</i>
Vigna unguiculata	Semilla	Inhibidor quimi tripsina/ tripsina	Mama	<i>In vitro</i>
Ziziphus spina-christi	Flores, hojas	Doxorubicina, espinanina-A, rutnina, quercetina	Pulmón y mama	<i>In vivo</i>
Glycyrrhiza glabra	Raíz	Licochalcona-A, licoagrochalcona	Próstata, mama, pulmón, estómago y riñón	<i>In vivo</i>
Herba epimedii	Hojas	Icariina, icaritina, icarísido	Próstata, pulmón, riñón y gástrico	<i>In vitro / in vivo</i>
Elusine coracana	Semillas	Ragi bifuncional inhibidor	Células de leucemia y línea celular K562	<i>In vitro / in vivo</i>
Psoralea corylifolia	Semillas	Psoralidina	Estómago y próstata	<i>In vitro</i>
Peltophorum dubium	Semillas	Inhibidor de tripsina	Linfomas de ratas y leukemia	<i>In vitro / in vivo</i>
Vicia faba	Semilla	Inhibidor de proteasas	Piel	<i>In vitro / in vivo</i>
Xanthium strumarium	Fruto	Xanthatina	Lecucemia y hígado	<i>In vitro</i>
Nigella sativa	Semillas	Timoquinona	Colon, próstata, mama y páncreas	<i>In vitro</i>
Ocimum sanctum	Hojas	Eugenol, orientina, vicenina	Mama, hígado y fibrosarcoma	<i>In vitro</i>
Moringa oleifera	Flores, hojas	Moringa oleifera	Abdominal	<i>In vitro / in vivo</i>
Glycine max	Semillas	Inhibidor de proteasa		
Bauhinia variegata	Flores	Inhibidor Bowman-Birk	Colorrectal, próstata y colon	<i>In vitro / in vivo</i>
Withania somnifera	Raíz	Kaempferol galactosido	Mama, pulmón y hígado	<i>In vivo</i>
Aegle marmelos	Cascara, raíz	Withaferin A, D	Mama, cervical, próstata y colon	<i>In vivo</i>
		Lupeol	Linfoma, melanoma, leucemia y mama	<i>In vitro</i>

Iqbal *et al.* (2011)

**Cuadro 3.** Plantas de la familia de las *Rubiaceae* han mostrado actividades antitumorales, citotóxicas y anticarcinogénicas *in vitro*.

<b>Planta</b>	<b>Parte de la planta</b>	<b>Extracto/ Metabolito secundario</b>	<b>Línea celular/Métodos</b>	<b>Actividad biológica</b>	<b>Referencia</b>
<i>Canthium parviflorum</i> Lam	Hojas	Etanólico	MTT Hela	Antitumoral	Prabhu <i>et al.</i> 2011
<i>Rubia cordifolia</i>	Hojas	Etanólico crudo y fracciones metanólica y diclorometano	MTT HEK 293, U937 y HL 60.	Antitumoral	Patel <i>et al.</i> 2010
<i>Morinda pubescens</i>	Fruto	Proteínas	MTT, fragmentación DNA A549	Citotóxica	Thomas <i>et al.</i> 2017
<i>Morinda elliptica</i>	Hojas	Antraquinonas	Promoción antitumoral HL-60	Antitumoral	Jasril <i>et al.</i> 2003
<i>Borreria hispida</i>	Fruto	Metánolico	MTT MCF-7, A549	Antitumoral	Rupachandra y Sarada 2013
<i>Uncaria tomentosa</i>	Hojas	Extracto hidroalcohólico Alcaloides oxindoles pentacíclicos	Promoción antitumoral Aislamiento y cultivo de células mononucleares periféricas de sangre y microambiente. Citometría de flujo B16/BL6	Antitumoral	Lozada <i>et al.</i> 2015
<i>Morinda citrifolia</i> L.	Hojas	Etanólico	MTT B16-F10	Antitumoral	Candida <i>et al.</i> 2014
<i>Guettarda pohliana</i> Muñ. Arg.	Hojas	Metánolico, fracciones hexano, cloroformo, etil acetato y hidrometanólica Iridoides secoxiloganina y loganina	UACC-62, MCF-7, NCIADR, NCI-460, PCO-3, 786-0, OVCAR, HT-29 y K-562	Citotóxica	Oliveira <i>et al.</i> 2013
<i>Hedyotis Diffusa</i> Willd	Hojas	Metánolico, fracción acetato de etilo 1,3-dihidroxi-2-metil-L- antraquinona	HepG2	Antitumoral	Li <i>et al.</i> 2016
<i>Morinda citrifolia</i>	Fruto	hexano, metanol, acetato de etilo, cloroformo y etanol	HepG2, Huh7 y MDA- MB-231	Antitumoral	Huang <i>et al.</i> 2016



<i>Morinda citrifolia</i> L.	Fruto	etanólico	B16-F10	Antitumoral	Candida <i>et al.</i> 2014b
<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd.) DC.	Hojas	acuoso y etanólico alcaloides indólicos	HT-29, SW707, MCF7, A549, HL60 y LLC(LL/2)	Antitumoral	Pilarsky <i>et al.</i> 2010
<i>Hedyotis diffusa</i>	Planta	Polisacáridos	Hep3B, A459, MCF-7 y HCT116	Antitumoral	Ma <i>et al.</i> 2019
<i>Pavetta crassipes</i> K. Schum	Hojas	Extractos metanólico y diclorometano	A459, NSCLC, PC3, GBM, U373, MXT y NHDF	Antitumoral	Baldé <i>et al.</i> 2010
<i>Rubia philippinensis</i>	Raíz	Derivados de antraquinonas	SK-MEL-5, B16F10, MCF7, MDA-MB-231 y MDCK	Antitumoral	Bajpai <i>et al.</i> 2018
<i>Uncaria tomentosa</i>	Corteza	Extracto acuoso	A431, HaCaT, SCC011, SCC013 y SCC022.	Antiproliferativo y pro- apoptótico	Ciani <i>et al.</i> 2018
<i>Uncaria tomentosa</i>	Corteza y hojas	Alcaloides oxindoles	Cultivo de leucocitos, U- 251-MG y T24.	Genotoxicidad y citotoxicidad	Kaiser <i>et al.</i> 2016
<i>Oldenlandia diffusa</i> y <i>O. corymbosa</i>	Planta	Extractos metanólico y fracciones clorofórmica, acetato de etilo y butanólica.	Caco2 y HepG2	Antiproliferativa	Liang <i>et al.</i> 2008
<i>Morinda citrifolia</i>	Raíz	Antraquinonas	Enzimas Pol A, Pol B y Pol $\gamma$ y HCT 116.	Antiproliferativa	Kamiya <i>et al.</i> 2016
<i>Ixora brevifolia</i> Benth.	Planta	Extracto crudo metanólico y fracción hexánica, butanólica y hidrometanólica.	K562, U251 y OVCAR-3	Antiproliferativa	Medina <i>et al.</i> 2017
<i>Uncaria tomentosa</i>	Hojas	Extracto acuoso	HepG2 y NDHFs	Citotóxica	Kósmider <i>et al.</i> 2017
<i>Borreira hispida</i> y <i>Momordica dioica</i>	Semillas	Extracto metanólico	MCF7 y A459	Anticáncer	Rapachandra y Sarada 2013
<i>Uncaria macrophylla</i>	Planta	Extractos éter de petróleo, acuoso, clorofórmico y acetato de etilo.	MCF7 y HepG2	Antitumoral	Sun <i>et al.</i> 2012
<i>Morinda citrifolia</i>	Fruto	Extractos etanólico y hexánico, fracciones clorofórmica, acetato de etilo y butanólica.	MCF7, MDAMB-231 y HEK-293	Anticáncer	Sharma <i>et al.</i> 2015
<i>Pavetta indica</i> L.	Partes aéreas	Extracto metanólico	MDA-MB-231 y MCF-7	Citotoxicidad	Thi-Kim <i>et al.</i> 2019

**Cuadro 4.** Plantas de la familia de las *Rubiaceae* han mostrado actividades antitumorales y anticarcinogénicas *in vivo*.

<b>Planta</b>	<b>Parte de la planta</b>	<b>Extracto/ Metabolito secundario</b>	<b>Modelo</b>	<b>Actividad biológica</b>	<b>Referencia</b>
<i>Canthium parviflorum Lam</i>	Hojas	Etanólico	Ratones usando células de sarcoma-180	Anticarcinogénica	Prabhu <i>et al.</i> 2011
<i>Morinda citrifolia Linn</i>	Tallo	Etanólico	Ratones Swiss albinos implantación de carcinoma de ascitis de Ehrlich y sarcoma-180	Antitumoral	Da Silva <i>et al.</i> 2016
<i>Morinda citrifolia</i>	Hojas	Fracciones acetato de etilo, butanica y acuosa.	Células tumorales sarcoma-180 Ratones C57BL/6J	Antitumoral	Li <i>et al.</i> 2013
<i>Uncaria tomentosa</i>	Hojas	Extracto hidroalcohólico Alcaloides oxindoles pentacíclicos	Ratones C57BL/6	Antitumoral	Lozada <i>et al.</i> 2015
<i>Morinda citrifolia L.</i>	Fruto	etanólico	B16-F10	Antitumoral	Candida <i>et al.</i> 2014
<i>Uncaria tomentosa (Willd.) DC.</i>	Hojas	acuoso y etanólico alcaloides indólicos	Ratones C57Bl/6.	Anticarcinogénica	Pilarsky <i>et al.</i> 2010
<i>Hedyotis diffusa</i>	Planta	Polisacáridos	Ratones BAL/c	Antitumoral	Ma <i>et al.</i> 2019
<i>Anthocephalus cadamba</i>	Corteza	Extractos metánolico y éter de petróleo	Ratones Swiss albinos	Antitumoral	Dolai <i>et al.</i> 2012
<i>Hedyotis diffusa Willd</i>	Planta	Extracto etanólico	Ratones Lewis con tumor C5bl/6	Antitumoral	Su <i>et al.</i> 2019

**Cuadro 5.** Plantas de la familia de las *Rubiaceae* han mostrado actividad antiinflamatoria.

Planta	Parte de la planta	Extracto/ Metabolito secundario	Modelo/Método	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i>	Referencia
<i>Nauclea latafolia</i>	Raíz	Acuoso	Ratones por contorsiones abdominales por ácido acético, placa caliente y formalina. En ratas por inducida por albúmina de huevo y pirexia inducida por levaduras.	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i>	Abbah <i>et al.</i> 2010
<i>Xeromphis nilotica</i>	Raíz	Acuoso	Ratones inducido por formalina y en ratas por edema inducido por albúmina de huevo.	<i>In vivo</i>	Adzu <i>et al.</i> 2014
<i>Uncaria tomentosa</i>	Corteza	Hidroalcohólico y acuoso	Celulas Jurkat T y ratones BALB/c por edema de pata inducida por carragenina	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i>	Aguilar <i>et al.</i> 2002
<i>Uncaria tomentosa</i>	Corteza y hojas	Acuoso	Células RAW 264.7	<i>In vitro</i>	Azevedo <i>et al.</i> 2018
<i>Galium mexicanum</i>	Partes aéreas	Metanólico, hexánico y clorofórmico. Fracciones	Células TPH-1	<i>In vitro</i>	Bolivar <i>et al.</i> 2011
<i>Chiococca alba</i>	Raíz	Etanólico y fracciones butanol, éter etílico y fracción enriquecida con saponinas	Células RAW 264.7	<i>In vitro</i>	Moreira-Borges <i>et al.</i> 2013
<i>Mitragyna ciliata</i>	Corteza	Metanólico	Inhibición lipooxigenasa-5 y ratones BALB/c por edema de pata inducida por carragenina	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i>	Dongmo <i>et al.</i> 2003
<i>Morinda citrifolia</i> L.	Fruta	Metanol-cloroformo (1:1 v/v)	Inhibición de COX-1 y COX-2, J774, medición de nitritos y en ratas	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i>	Dussossoy <i>et al.</i> 2011

<i>Gardenia erythoclada</i>	Raíz	Triterpenos, saponósidos A-J	Wistar por edema de pata inducida por carragenina Células RAW 264.7	In vitro	Kaennakam <i>et al.</i> 2018
<i>Wendlandia heynei</i>	Hojas	Metanólico y sus fracciones hexano, cloroformo, acetato de etilo, butanol y acousa.	Ratas Sprague-Dawley edema auricular inducido por TPA, edema en el ano inducido por aceite de crotón, edema en la pata inducida por formalina, edema en la pata trasera inducida por carragenina y en macrófagos.	<i>In vitro / In vivo</i>	Maryam <i>et al.</i> 2019
<i>Uncaria tomentosa</i>	Corteza	Mitrafilina	Ratones BALB/c y macrófagos	<i>In vitro / In vivo</i>	Rojas-Duran <i>et al.</i> 2012
<i>Morinda parvifolia</i>	Partes aéreas	Glucósidos	Ratones Kunming por edema en la oreja inducida por aceite de crotón y células RAW 264.7	<i>In vitro / In vivo</i>	Su <i>et al.</i> 2019
<i>Uncaria guianensis</i>	Corteza	Fraccionamiento biodirigido de extracto hidroalcohólico	Células RAW 264.7 y ratones inflamación agudo inducida por LPS y ratas edema en pata inducido por carragenina.	<i>In vitro / In vivo</i>	Urdanibia <i>et al.</i> 2013
<i>Gardenia sootepensis</i>	Brote apical	Triterpenos	Células HEK293 y RAW 264.7	<i>In vitro</i>	Young <i>et al.</i> 2016

**Cuadro 6.** Plantas de la familia de las *Rubiaceae* han mostrado actividad antioxidante.

Planta	Parte de la planta	Extracto/ Metabolito secundario	Método/Modelo	<i>In vitro/In vivo</i>	Referencia
<i>Morinda citrifolia L.</i>	Fruta	Acuoso	ORAC y DPPH	<i>In vitro</i>	Dussossoy <i>et al.</i> 2018
<i>Antirhea borbónica</i>	Hojas y tallos	Polifenoles	ORAC, DPPH y ROS	<i>In vitro</i>	Le-Sage <i>et al.</i> 2017
<i>Feretia apodanthera</i>	Raíz	Hexánico, dietil éter, etanol y acuoso	DPPH	<i>In vitro</i>	Owolabi <i>et al.</i> 2018
<i>Morinda citrifolia L.</i>	Fruta	Acuoso	Ratas Wistar albinas	<i>In vivo</i>	Yilmazer <i>et al.</i> 2016
<i>Fernelia buxifolia</i>	Hojas	Acuoso	TEAC, FRAP, HOCl,	<i>In vitro</i>	Neergheen <i>et al.</i> 2006
<i>Myonima nitens</i>			desoxirribosa, APPH y		
<i>Myonima obovata</i>			Cu-fenantrolina.		
<i>Phychotria umbellata</i> Vell.	Hojas	Metanólico crudo y alcaloide psicolatina	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>In vitro</i>	Fragoso <i>et al.</i> 2007
<i>Morinda pubescens</i>	Hojas	Hexánico	DPPH	<i>In vitro</i>	Jaya-Kumar y Jaya Santhi 2012
<i>Coffea arabica L.</i>	Granos verdes	Acuoso	DPPH, ABTS y células AML-12	<i>In vitro</i>	Jung <i>et al.</i> 2017
<i>Hamelia patens</i>	Hojas y tallos	Metanólico, acetato de etilo, hexánico y butanólico.	DPPH	<i>In vitro</i>	Salazar-Aranda <i>et al.</i> 2016
<i>Ixora parviflora</i>	Hojas	Metanólico crudo e hidrilizados	Poder reductor, DPPH, metal quelación, inhibición radical hidroxilo y ROS.	<i>In vitro</i>	Kou-Ching <i>et al.</i> 2011
<i>Ixora coccinea</i>	Flores, hojas y tallos.	Metanólico	DPPH, xantina oxidasa y TAC.	<i>In vitro</i>	Torey <i>et al.</i> 2010

proliferación celular y por ende la formación de tumores (Cuadro 5) (Balkwill y Mantovani 2001; Kundu y Shur 2008; Montavani et al. 2008).

#### 1.2.6.2. Género *Randia*

*Randia* L. ex Houst. (Rubiaceae, Gardenieae) es un género taxonómicamente complejo de arbustos, árboles y lianas que anteriormente incluía de 200 a 300 especies de trópicos y subtropicos del mundo. Sin embargo, estudios recientes de la tribu Gardenieae basados en caracteres vegetativos, morfología floral y frutal, anatomía y palinología han revelado que los miembros paleotropicales (áreas de África, Asia y Europa) pertenecen a otros géneros (Fagerlind, 1943, Keay, 1958, Tirvengadam, 1978, Robbrecht & Puff 1986). Las especies de *Randia* están altamente diversificadas en las zonas tropicales y subtropicales. En México, la diversidad de *Randia* incluye 33 especies y 23 son endémicas (Lorence y Dwyer; Craib 1939, Lorence & Rodríguez-Acosta, 1986).

#### 1.2.6.3. *Randia echinocarpa*

##### 1.2.6.3.1. Aspectos botánicos

*Randia echinocarpa* pertenece a la familia Rubiaceae, específicamente a la tribu Gardenieae y al subgénero *Basanacantha*, caracterizado por presentar grandes flores y frutos, flores y plantas unisexuales, generalmente dioicas. Los sinónimos para esta planta son *Basanacantha echinocarpa* (Ses. y Moc ex DC) Bullock, *Solena echinocarpa* (Ses. y Moc ex DC.) D. Dietr y *Genipa echinocarpa* (Ses. y Moc ex DC.) (Williams 1972). *Randia echinocarpa* es un arbusto o árbol pequeño de 2 a 6 m de altura con ramas rígidas y con tallos cortos terminados con cuatro espinas. La planta es dioica pero en ocasiones puede ser poligamonoica (Shreve y Wiggins 1964). Las hojas simples, ovadas u obovadas son opuestas y por lo general siempre verdes. Las flores solitarias son terminales y por lo general unisexuales, pero a veces bisexuales (Shreve y Wiggins 1964; Standley 1926). Las flores pistiladas tienen 3 cm de largo y son más largas que las flores estigmadas. Las corolas son de color blanco, volviéndose amarillo-naranja con la edad. Los frutos son tipo frutilla subglobosos, de 4.5 a 10 cm de diámetro, cubiertos de protuberancias irregulares aplanadas 0.5 a 3 cm de largo y a menudo de color amarillo cuando están maduros. Los frutos contienen numerosas semillas, redondas rodeadas por una pasta oscura

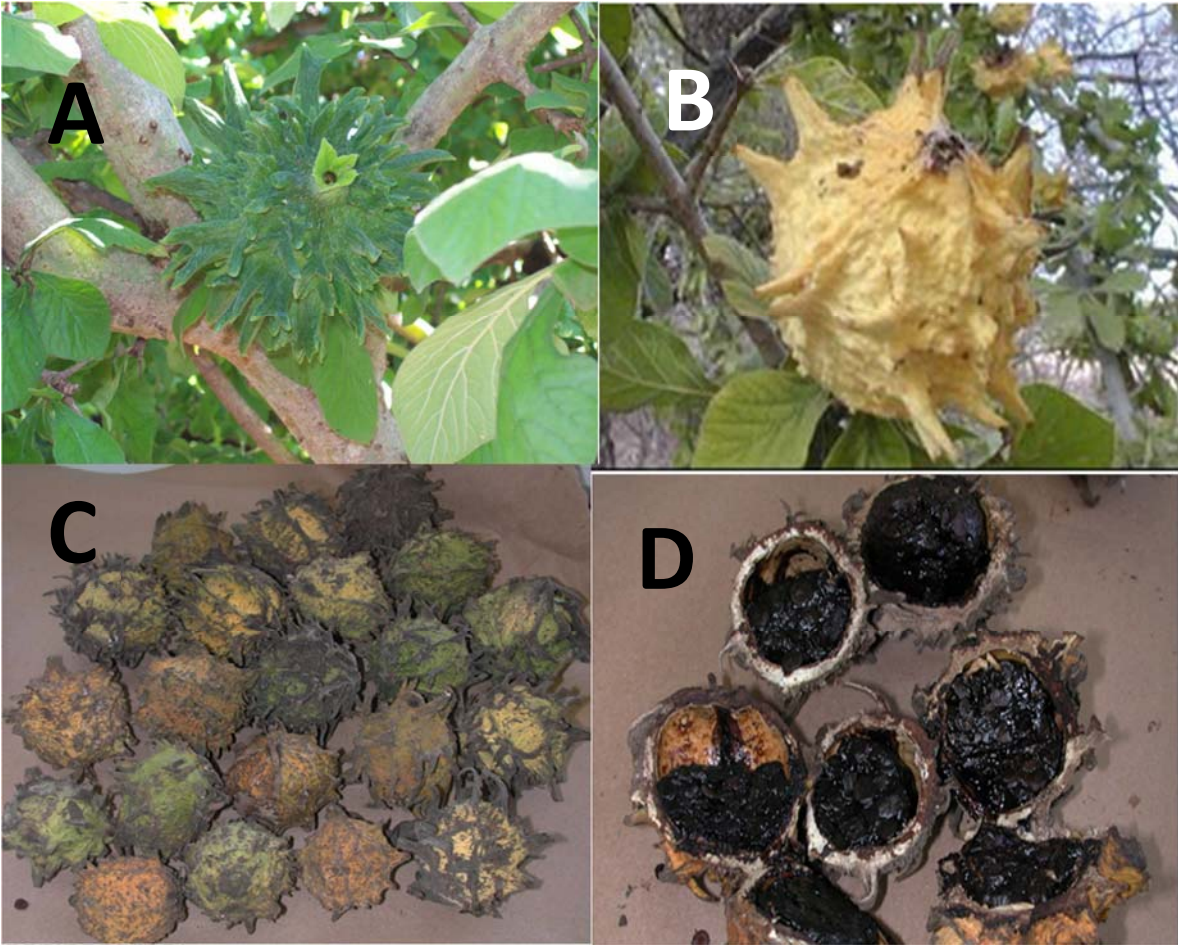
cuando maduran (**Figura 1**). La floración ocurre generalmente de marzo a julio y los frutos maduran de julio a marzo (Bye *et al.* 1991). Esta especie está restringida a la vertiente del Pacífico de México, por lo general crece desde el nivel del mar hasta 1700 m.s.n.m., con la mayoría de las poblaciones entre los 255 y 1200 m.s.n.m. La especie se distribuye desde el sur de Sonora y el suroeste de Chihuahua hacia el centro de Guerrero y suroeste de Puebla, con el desierto de Sonora que marca la frontera norte (Hastings *et al.* 1972) y la cuenca del Río Balsas la frontera sur. Los informes de su aparición en Veracruz (Shreve y Wiggins 1964; Standley 1926) corresponden a etiquetas erróneas o mixtas. Este arbusto espinoso se encuentra generalmente en vegetación secundaria asociado con colinas, laderas y llanuras de bosques tropicales caducifolios y bosques espinosos.

#### 1.2.6.3.2. Usos etnobotánicos

El fruto de papache tiene múltiples usos medicinales, decocciones del fruto seco y la pulpa fresca son consumidas como un remedio contra enfermedades renales, pulmonares y circulatorias, así como también para el tratamiento de la diabetes, cáncer, malaria y úlceras pépticas (Bye *et al.* 1991; Vargas y Pérez 2002).

#### 1.2.6.3.3. Estudios científicos sobre nutrimentos y compuestos con actividad biológica en el fruto de papache

El fruto de papache contiene manitol,  $\beta$ -sitosterol y ácidos quinóvico, oxoquinóvico, ursólico y oleanólico. De éstos, el manitol se ha señalado como un osmodiurético, sin embargo, su presencia no explica las propiedades diuréticas atribuidas al papache (Bye *et al.* 1981). Cabrera-Lopez (2000) registró algunas características fisicoquímicas y nutricionales del fruto del papache, entre las cuales podemos mencionar un bajo contenido de vitamina C y contenido relativamente alto de compuestos antinutricionales (**Cuadro 7**); sin embargo, discute que el contenido de antinutricionales es inocuo para al hombre y que su inclusión en la dieta podría aportar efectos benéficos. El papache presenta actividad antimutagénica asociada a su contenido de los ácidos palmítico, linoleico y del  $\beta$ -sitosterol y se ha sugerido un efecto positivo en la prevención/tratamiento de cáncer (Santos-Cervantes *et al.* 2007).



*echinocarpa*).

Parámetro	Pulpa estado fresco	Semilla
pH	6.24	
Acidez titulable (%)	0.04	
Sólidos solubles (°Brix)	25.10	
Vitamina C (mg/100 g)	7.01	



Taninos (mg/g)

1.66

0.73

---

Cabrera-López (2000)

Componentes del fruto poseen propiedades antioxidantes y antitumorales. El extracto metanólico crudo, una fracción hexánica, así como una mezcla de los principales componentes de esta fracción (i.e.,  $\beta$ -sitosterol y los ácidos linoleico y palmítico) indujeron apoptosis en líneas tumorales de glándula mamaria MDA-MB-231 y cáncer gástrico AGS. Basado en estas observaciones se sugiere que el fruto de *R. echinocarpa* podría tener actividad anticarcinogénica (Cano-Campos et al. 2011). En otro estudio, Serrano-Silvas (2013) demostró que el pigmento del fruto del papache induce respuesta inmune al promover la proliferación de esplenocitos de ratones. Asimismo, Montes-Ávila et al. (2018) caracterizaron el pigmento pigmento del fruto de papache como melanina y demostraron su actividad antioxidante *in vitro* y celular, además de inducir respuesta inmune al promover la proliferación de esplenocitos en ratones. Cuevas-Juárez et al. (2014) extrajeron melaninas solubles del fruto de papache a temperatura ambiente (A) o ebullición (E) y las purificaron por precipitación con etanol (MPE) o diálisis (MPD); las melaninas solubles inhibieron la  $\alpha$ -glucosidasa presentando los siguientes valores de IC<sub>50</sub>

(mg/mL):  $1.94 \pm 0.30$  (MPE-A),  $1.38 \pm 0.14$  (MPE-E),  $1.17 \pm 0.069$  (MPD-A) y  $1.00 \pm 0.010$  (MPD-E). Valores que fueron mejores que el obtenido para acarbosa ( $IC_{50} = 8.23$  mg/mL). En otro estudio, extractos clorofórmico y bencénico de *R. echinocarpa* no afectaron el tiempo de cicatrización de las heridas de la piel en ratas Wistar, mientras que el extracto acuoso aumentó el tiempo de coagulación sanguínea y cicatrización en piel y úlceras gástricas (Pérez *et al.* 1993). De los compuestos identificados en el fruto de papache, el ácido ursólico y  $\beta$ -sitosterol han sido relacionados con actividad antiinflamatoria como lo reporta Dumaro *et al.* (2017) para *Randia hispida* (actualmente clasificada como *Rothmannia hispida* (K. Schum.) Fagerl), para *R. echinocarpa* no se encontró ningún reporte científico que evalúe esta actividad. De manera general es posible afirmar que existen pocos estudios químico biológicos del fruto de papache que asocien compuestos específicos con actividades antitumoral, anticarcinogénica y antiinflamatoria. En esta investigación se avanzó en el establecimiento de dicha asociación empleando evaluaciones *in vitro* (líneas celulares) e *in vivo* (modelos animales) para las actividades biológicas.

## **CAPÍTULO 2. COMPOSICIÓN FITOQUÍMICA Y ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE LAS PLANTAS DEL GÉNERO *RANDIA***

### **2.1. ABSTRACT**

**Introduction:** The genus *Randia* L. (Rubiaceae) is native to Americas and highly distributed in tropical areas. Some *Randia* species are used in traditional medicine in some countries to treat diverse illnesses/symptoms of kidney, circulatory system, lungs, diabetes, cancer, inflammation, and against the bites/stings of snakes and other poisonous animals.

**Questions:** What are the phytochemical compounds previously identified in *Randia*? What biological activities do they present?

**Data description:** Twenty-eight studies on chemical composition and biological activities of *Randia* were reviewed. Species names were corroborated in Plants of the World Online and World Flora Online.

**The site and studied years:** Studies of *Randia* of Americas from 1991 to 2021.

**Methods:** Database reviewed were PubMed, Scopus, Scielo, BVS, DAOJ, Science Direct, Springer Link, Web of Science, and Google Scholar, employing the keywords *Randia* and its synonym *Basanacantha*.

**Results:** Six species are the most studied (*R. aculeata*, *R. echinocarpa*, *R. ferox*, *R. hebecarpa*, *R. matudae*, and *R. monantha*). Ethnopharmacology information of 12 species was recovered. One hundred compounds in *Randia* have been identified (phenolic acids, terpenes, sterols, and others), and diverse biological activities reported in 24 studies (e.g., antimutagenic, antioxidant, and antivenom) have demonstrated for nine species.

**Conclusions:** Biological activities found in some species of *Randia* support their traditional uses, but only the antivenom effect of *Randia aculeata* has been demonstrated. *Randia* species could be a source of bioactive compounds; however, knowledge must be expanded to demonstrate their traditional uses and contribute to the development of strategies for their preservation and rational use.

**Keywords:** Bioactive compounds, ethnopharmacology, herbal medicine, natural compounds, and Rubiaceae.

## 2.2. RESUMEN

**Antecedentes:** El género *Randia* L. (*Rubiaceae*) es originario de América y está altamente distribuido en zonas tropicales. Algunas de sus especies son utilizadas en la medicina tradicional de algunos países para tratar diversos padecimientos o síntomas: renales, circulatorios, pulmonares, diabetes, cáncer, inflamación y contra mordeduras/picaduras de serpientes y animales ponzoñosos.

**Preguntas:** ¿Cuáles son los compuestos fitoquímicos identificados previamente en *Randia*? ¿Qué actividades biológicas presentan?

**Descripción de datos:** Se revisaron 28 estudios sobre composición química y actividades biológicas de *Randia*. La nomenclatura se corroboró en Plants of the World Online y World Flora Online.

**Sitio y años de estudio:** Estudios sobre especies de *Randia* en América desde 1991 a 2020.

**Métodos:** Se realizó una revisión de los trabajos indizados en las bases de datos PubMed, Scopus, Scielo, BVS, DAOJ, Science Direct, Springer Link, Web of Science y Google académico, empleando las palabras clave *Randia* y su sinónimo *Basanacantha*.

**Resultados:** Seis especies de *Randia* son las más estudiadas (*R. aculeata*, *R. echinocarpa*, *R. ferox*, *R. hebecarpa*, *R. matudae* y *R. monantha*). Se recuperó información etnofarmacológica de 12 especies de *Randia*. Cien compuestos han sido identificados en *Randia* (ácidos fenólicos, terpenos, esteroides y otros) y se han demostrado diversas actividades biológicas en 24 estudios (e.g., antimutagénica, antioxidante, antiveneno) para nueve especies.

**Conclusiones:** Las actividades biológicas de especies de *Randia* soportan sus usos tradicionales, pero solo está demostrada la actividad antiveneno de *R. aculeata*. Las especies de *Randia* podrían ser fuente de compuestos bioactivos, pero su conocimiento debe incrementarse para demostrar sus usos tradicionales y contribuir al desarrollo de estrategias para su preservación y uso racional.

**Palabras clave:** Compuestos bioactivos, compuestos naturales, medicina herbolaria, etnofarmacología y *Rubiaceae*.

### 2.3. INTRODUCCIÓN

El género *Randia* L. es originario de América, pertenece a la tribu Gardeniae de la familia Rubiaceae. Las especies de *Randia* son arbustivas, arbóreas o algunas lianas (POWO 2019). Tres géneros neotrópicales han sido relacionados con *Randia*: *Basanacantha*, *Rosenbergiodendron*, y *Glossostipula* (Hoker 1873, Fagerlind 1948, Lorence 1986). *Randia* y *Basanacantha* han sido considerados sinónimos desde 1919 (Standley 1919); mientras que, *Rosenbergiodendron* y *Glossostipula* son géneros independientes (Lorence 1986, Lorence 1999). Las especies de *Randia* crecen en áreas boscosas a 0-3,300 m sobre el nivel del mar, en áreas tropicales y subtropicales (Lorence 1986, Gustafsson 1998, Gustafsson, 2000, Borhidi 2006). La caracterización morfológica y molecular de las especies de *Randia* muestran las siguientes características: algunas son leñosas y dioicas, polen en tétradas permanentes, ovario monolocular con dos placentas parietales,

frutos con abundantes semillas inmersas en una pulpa jugosa de color negro, y ramas cortas laterales con espinas en los nudos. Sin embargo, algunas excepciones incluyen especies monoicas y hemafroditas (Lorence & Dwyer 1986, Burger & Taylor 1993, Gustafsson 2000). El análisis de los géneros de Gardeniae (*i.e.*, vegetativa, floral y la morfología, anatomía y palinología del fruto) indican que las especies paliotrópicas asignadas a *Randia* pertenecen a otros géneros (Keay 1958, Tirvengadam 1978, Robbrecht & Puff 1986). Las especies reclasificadas son *Randia dumetorum* (*Catunaregam spinosa* (Thunb.) Tirveng.), *Randia spinosa* (*Catunaregam spinosa* (Thunb.) Tirveng.), *Randia formosa* (*Rosenbergiodendron formosum* (Jacq.) Fagerl.), *Randia siamensis* (*Oxyceros horridus* Lour.), *Randia ruiziana* (*Rosenbergiodendron longiflorum* (Ruiz & Pav.) Fagerl.), *Randia tetrasperma* (*Himalrandia tetrasperma* (Wall. ex Roxb.) T. Yamaz.), y *Randia nilotica* (*Catunaregam nilotica* (Stapf) Tirveng.) (POWO 2020; WFO 2021). Así, *Randia* esta comprendido de 106 especies distribuidas en América. México es el centro de diversidad con 62 especies (58.5 % de el total) y 44 de ellas son endémicas (41.5 %) (Villaseñor 2016, POWO 2019, WFO 2021). Siete especies han sido identificadas desde 2012 (Borhidi, *et al.* 2013, Jiménez & Cruz 2013, Borhidi & Soto-Núñez 2014, Borhidi & Salas-Morales 2014, Borhidi & Martínez-Salas 2015). La medicina tradicional agrupa el conocimiento y prácticas basadas en las teorías, creencias y experiencias de los pueblos indígenas de las diferentes culturas para mantener la salud y prevenir o tratar enfermedades físicas y mentales. Una parte de la medicina tradicional corresponde al uso y empleo de las plantas medicinales (OMS 2013). En medicina tradicional la parte utilizada (hojas, tallos, raíces, flores o semillas) depende de la planta y su actividad se asocia al contenido de metabolitos secundarios (Balandrin *et al.* 1993). Aproximadamente el 80 % de la población mundial emplea la medicina tradicional, pero la mayoría de los usos no están respaldados por información científica (Vides & Alvares 2013). México debido a su gran diversidad vegetal, existe una extensa variedad de tratamientos fitoterapéuticos que forman parte de la herbolaria tradicional mexicana. Soportada por aproximadamente 4500 especies, esta ocupa el segundo lugar a nivel mundial en el número de plantas medicinales registradas (Barragan 2006). Personas de

diferentes países en América (e.g., México, Colombia, Panamá y Brazil) usan las hojas, tallos, y frutos de diferentes especies de *Randia* en la medicina tradicional contra una amplia gama de enfermedades (e.g., renal, respiratoria, circulatoria, cáncer, malaria, mordedura de serpientes) y síntomas (e.g., inflamación, dolor, diarrea) (Bye *et al.* 1991, Borhidi & Diego-Pérez 2008, Mendez-Ventura & Hernández-Medel 2009, Erban & Duarte 2011, Gallardo-Casas *et al.* 2012). En México, los usos etnobotánicos de *Randia* se conocen desde 1777 con registro de los indios Tarahumaras consumían el fruto de *Randia echinocarpa* Moc. & Sessé ex DC. y *R. laevigata* Standl., y las cáscaras de *R. echinocarpa* se utilizaban para preparar una cervaza de maíz sacramental (batari) (Irogeyen-Rascón & Paredes 2015). Además, los informes de principios del siglo XX indican que las preparaciones de *R. echinocarpa* se usaban para tratar la diarrea, la malaria y enfermedades renales (Martínez 1939). En este sentido, la mayoría de los usos etnofarmacológicos de las especies de *Randia* no se han demostrado científicamente. Sin embargo, las actividades biológicas de las plantas se deben a sus constituyentes químicos, por lo que la caracterización fitoquímica es fundamental. En este sentido, los estudios químicos sobre *Randia* son escasos a pesar de la importancia etnobotánica de varias de sus especies en América y particularmente en México, donde el género está ampliamente diversificado. Esta revisión analiza la información publicada sobre la etnobotánica, caracterización fitoquímica y actividades biológicas probadas para *Randia*. La información presentada aquí es útil para apoyar futuros estudios para el desarrollo de alimentos suplementarios o agentes fitoterapéuticos.

## 2.4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos PubMed, Scopus, Scielo, Biblioteca Virtual de la Salud (BVS), Directorio de revistas de acceso abierto (DOAJ), Science Direct, Springer Link, Web of Science, y Google académico were conducted, incluyendo resultados de enero de 1940 a noviembre de 2021. Las palabras claves empleadas fueron *Randia* y su sinonimo *Basanacantha*. La información se clasificó según los criterios de inclusion y exclusion. Criterios de

inclusión: artículos originales, revisiones, y libros que incluyan información etnobotánica, caracterización química, y actividades biológicas. Criterios de exclusión: Artículos originales, revisiones, tesis, carteles, y libros sobre especies que originalmente era clasificadas como *Randia*, pero que después fueron reclasificadas en otros géneros.

Un total of 6,914 resultados se describieron de la siguiente manera: primer cribado, 423 duplicados se eliminaron; Segundo cribado, se analizaron los títulos de los documentos recuperados según los criterios de selección y 6,344 resultados fueron eliminados; tercer cribado, 30 resultados fueron eliminados mediante la lectura de los resúmenes; Se revisaron 147 trabajos completos, pero 89 fueron excluidos porque las especies estudiadas fueron reclasificadas a otros géneros de la familia de las Rubiaceae (POWO 2019; WFO 2021). Después de la selección, 28 artículos originales fueron recuperados. Adicionalmente, fueron incluidos 6 libros y 2 artículos originales no recuperados en las búsquedas.

## 2.5. RESULTADOS

En esta revisión se incluyeron 30 artículos originales y 6 libros con estudios sobre etnobotánica, fitoquímicos y actividades biológicas para 15 de las especies de *Randia*, el 14% de la riqueza total del género (106 spp.). Los estudios científicos que validan los usos tradicionales de las especies y evalúan su composición fitoquímica se han realizado en México, Brasil, Panamá y Estados Unidos de América. México tiene el mayor número de publicaciones científicas (21), seguido de Brasil (5), Panamá (1) y Estados Unidos de América (1).

**2.5.1. Etnobotánica de *Randia*.** Se encontraron informes de usos tradicionales para 12 especies de *Randia* (e.g., antiveneno y para tratar la disentería, dolencias renales y el cáncer) (**Cuadro 8**), y estudios científicos de actividades biológicas (e.g., antioxidante, antimicrobiana, antiveneno) para nueve de ellas (8.5 %) (**Cuadro 10**).

**2.5.2. Estudios fitoquímicos sobre *Randia*.** Ocho especies de *Randia* han sido estudiadas por análisis fitoquímico cualitativo para establecer la presencia de familias de compuestos. *R. armata* (Sw.) DC., *R. echinocarpa*, *R. laevigata*, y *R. nitida* (Kunth) DC son las mejores estudiadas, y sus principales familias son ácidos

fenólicos, flavonoides, terpenos/esteroles y saponinas (**Cuadro 9**). Por otro lado, la identificación de compuestos específicos se ha reportado en siete trabajos de investigación para seis especies (*R. aculeata* L., *R. echinocarpa*, *R. ferox* (Cham & Schtdel) DC., *R. hebecarpa* Benth, *R. matudae* Lorence & Dwyer, *R. monantha* Benth.) (**Cuadro 11, Figura 3**). Cien compuestos han sido caracterizados en *Randia*: 32 ácidos fenólicos, 28 terpenos, tres esteroles, un alcaloide, y 36 otros (azúcares, ácidos grasos, aldehidos, alcoholes, y cetonas). La mayoría de los compuestos se caracterizaron por cromatografía de líquidos o cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (UPLC-MS/MS or GC-MS). Sin embargo, los compuestos de *R. echinocarpa* han sido purificados y caracterizados por técnicas instrumentales (e.g., infrarrojo, espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear). Diversos compuestos indentificados en *Randia* han mostrado diversas actividades biológicas (e.g., anticáncer, antiinflamatoria, antimicrobiana) (**Cuadro 12**) que podrían apoyar algunos de sus usos tradicionales.

2.5.3. *Actividades biológicas.* Considerando los usos etnobotánicos de *Randia*, el fruto fue la parte principalmente empleada, la cual fue reportada para 12 especies (**Table 8, Figura 3**). Por otro lado, en los estudios científicos para nueve especies

**Cuadro 8.** Usos tradicionales y actividades biologicas demostradas de algunas especies de *Randia*.

Planta	Parte de la planta/ Usos tradicionales	Actividades biológicas demostradas
<i>Randia aculeata</i> L.	Fruto/ Contra mordeduras de serpientes <sup>1</sup>	Antinociceptivo <sup>2</sup> , antifúngica <sup>3</sup> , antiveneno <sup>1,4</sup> , nematicida <sup>5</sup> , toxicidad <sup>2</sup>
<i>Randia armata</i> (Sw.) DC.	Hojas/ Dección de hojas para dormir mejor <sup>6</sup>	Antioxidante <sup>8</sup> , antiparasitaria <sup>7</sup>
<i>Randia capitata</i> DC.	No específica/ Para tratar la tos <sup>9</sup>	ND
<i>Randia cinerea</i> (Fernald) Standl.	Fruto y hojas/ Para limpiar el tracto urinario (vejiga y riñones) <sup>9</sup>	ND
<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Fruto/ Para taratar el cáncer, malaria, diabetes, úlceras pépticas, y enfermedades de los riñones, circulatorias y pulmonares <sup>10</sup>	Antibacteriana <sup>11</sup> , antidiabetica <sup>12,13</sup> , antimutagénica <sup>14,15</sup> , antioxidante <sup>13,14,16</sup> , cicatrizante <sup>17</sup> , diurética <sup>18</sup> , nematicida <sup>19</sup> , antiproliferativa <sup>16</sup> , toxicidad <sup>20</sup>



<i>Randia ferox</i> (Cham & Schltl) DC.	Hojas/ Para tratar la diarrea, cólicos intestinales y neumonia <sup>21</sup>	Antioxidante, citotoxicidad y genotoxicidad <sup>22</sup>
<i>Randia hebecarpa</i> Benth.	Tallo-raíces/ Infusión para tartar el reumatismo <sup>23</sup>	Antioxidante y antiinflamatoria <sup>24</sup>
<i>Randia laevigata</i> Standl.	Fruto/ Para tartar molestias gastricas y malaria <sup>25</sup>	ND
<i>Randia longiloba</i> Hemsl.	Corteza/ Infusión para tartar el dengue <sup>26</sup>	Antifúngica <sup>3</sup> y nematicida <sup>5</sup>
<i>Randia monantha</i> Benth.	Fruto/ Contra mordeduras de serpientes y otros animals ponzoñosos <sup>27</sup>	Antioxidante <sup>28</sup> y toxicidad <sup>27</sup>
<i>Randia nítida</i> (Kunth) DC.	Partes vegetativas/ Para curar herdidas, antiinflamatorio, y antipasmodico <sup>29,30</sup>	Antifúngica <sup>31</sup>
<i>Randia tetraantha</i> (Cav.) DC.	Fruto/ Para tratar la disentería <sup>9</sup>	ND

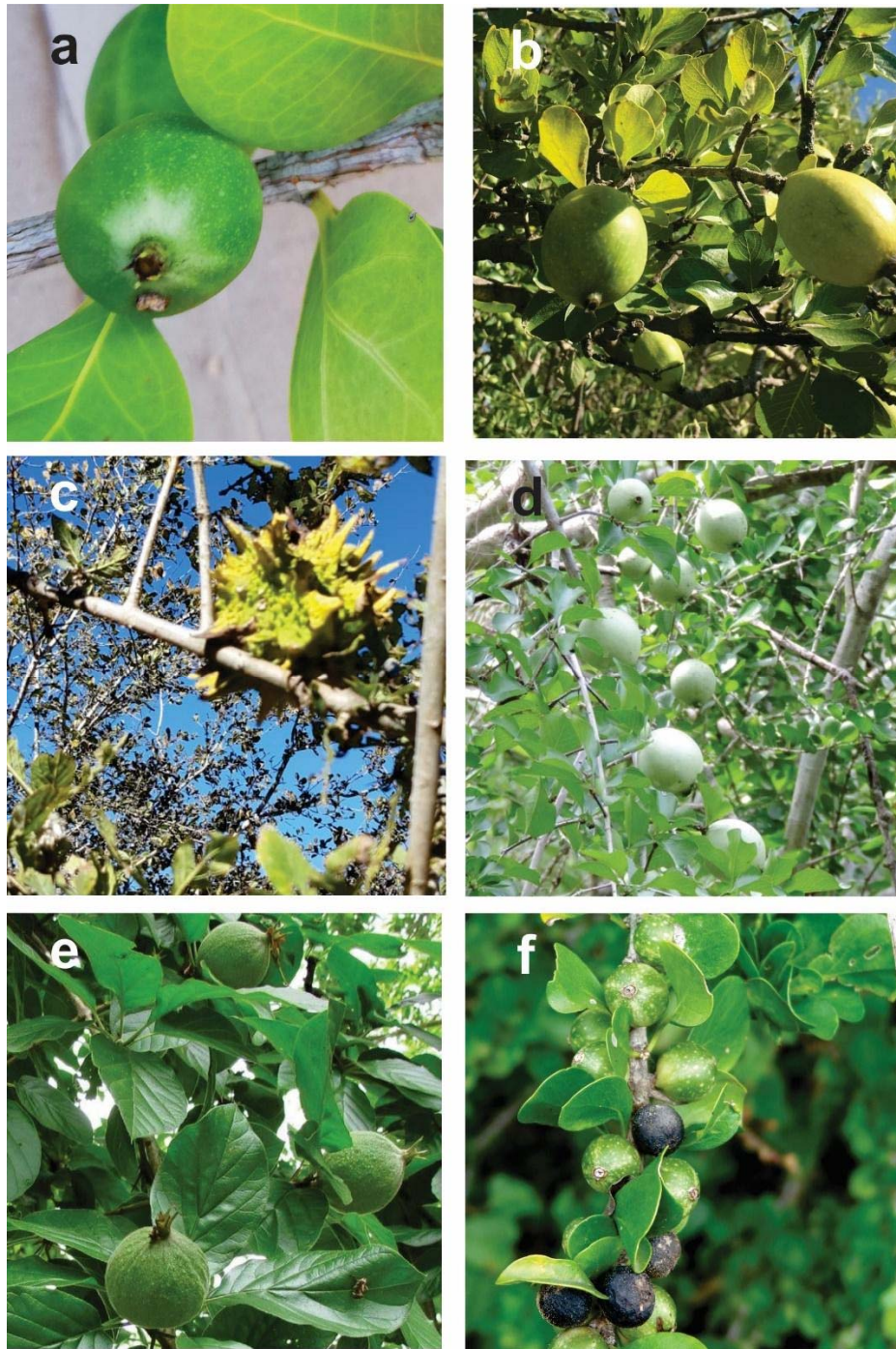
<sup>1</sup>Gallardo-Casas *et al.* 2012; <sup>2</sup>Pérez-Espinosa *et al.* 2015; <sup>3</sup>Gamboa-Angulo *et al.* 2008; <sup>4</sup>Torres-Scwhartz *et al.* 2018; <sup>5</sup>Cristóbal-Alejo *et al.* 2006; <sup>6</sup>Zamora-Martínez & Nieto de Pascual-Pola 1992; <sup>7</sup>dos Santos *et al.* 2013; <sup>8</sup>Chavez *et al.* 2015; <sup>9</sup>Borhidi & Diego-Pérez 2008; <sup>10</sup>Bye *et al.* 1991; <sup>11</sup>Salinas-Sánchez *et al.* 2009; <sup>12</sup>Alarcón-Aguilera *et al.* 1998; <sup>13</sup>Cuevas-Juárez *et al.* 2014; <sup>14</sup>Santos-Cervantes *et al.* 2007; <sup>15</sup>Cano-Campos *et al.* 2011; <sup>16</sup>Montes-Avila *et al.* 2018; <sup>17</sup>Pérez *et al.* 2003; <sup>18</sup>Vargas-Solís & Pérez-Gutiérrez 2002; <sup>19</sup>López-Aroche *et al.* 2008; <sup>20</sup>Gil-Avilés *et al.* 2019; <sup>21</sup>Carvalho 2008; <sup>22</sup>Pappis *et al.* 2021; <sup>23</sup>Agram *et al.* 2008; <sup>24</sup>Nazari *et al.* 2006; <sup>25</sup>Irogeyen-Rascón & Paredes 2015; <sup>26</sup>Trejo-Torres *et al.* 2014; <sup>27</sup>Méndez-Ventura & Hernández-Medel 2009; <sup>28</sup>Juárez-Trujillo *et al.* 2018; <sup>29</sup>Erbano & Duarte 2011; <sup>30</sup>POTT 1994; <sup>31</sup>Cruz-Silva *et al.* 2016; ND: No determinado.

**Cuadro 9.** Cribados fitoquímicos en algunas especies del género *Randia*.

Especies <sup>1</sup>	Extracto/ Fracción	Alcaloides	Coumarinas	Flavonoides	Taninis	Saponinas	Terpenos/esteroides	Derivados antracénicos libres	Fenólicos	Antraquinonas
<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC. <sup>4,a</sup>	EM	□	+	+	+	+++	+	□	ND	ND
	FH	□	+	□	□	++	++	□	ND	ND
	FC	□	□	+	+	+	++	□	ND	ND
	FAC	□	+	+	+	□	□	+	ND	ND
	FAE	□	□	+	+	□	□	++	ND	ND
<i>Randia nitida</i> (Kunth) DC. <sup>3,a</sup>	EM	++	++	+++	+++	+	+++	ND	+++	ND
	FH	□	□	+	□	□	+++	ND	□	ND
	FDM	++	++	++	□	□	++	ND	+++	ND
	FAE	++	++	+++	++	+	++	ND	+++	ND
<i>Randia laevigata</i> Standl. <sup>5,a</sup>	EH	□	ND	□	+	+	ND	ND	□	□
	EDM	□	ND	□	□	+	ND	ND	□	□
	EM	+++	ND	+++	□	+++	ND	ND	+++	+++
<i>Randia aculeata</i> L. <sup>6,c</sup>	EM	ND	ND	+	ND	+	ND	ND	ND	ND
<i>Randia. mira</i> Dwyer <sup>2,b</sup>	EC	□	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Randia altiscandens</i> (Ducke) C.M. Taylor <sup>2,b</sup>	EC	++	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Randia aculeata</i> L. <sup>2,b</sup>	EC	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Randia armata</i> (Sw.) DC. <sup>2,b,*</sup>	EC	+++	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

<i>Randia lasiantha</i> (Standl.) Standl. 2,b	EC	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
--	----	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----

<sup>1</sup>Las especies con mayor diversidad de compuestos se ordenan primero. <sup>2</sup>Soto-Sobenis *et al.* 2001; <sup>3</sup>Cruz-Silva *et al.* 2007; <sup>4</sup>Cano-Campos *et al.* 2011; <sup>5</sup>Jiménez-Ortega *et al.* 2020; <sup>6</sup>Martínez-Ceja *et al.* 2022. EC, extracto clorofórmico; FC, fracción clorofórmica; EDM, extracto diclorometano; FDM, fracción diclorometano; FEA, fracción acetato de etilo; EH, extracto hexánico; FH, fracción hexánica; ME, extracto metanólico. <sup>a</sup>La cantidad relativa del metabolito se establece como abundante (+++), moderado (++) , baja presencia (+), y ausente (-); <sup>b</sup>Se muestra la intensidad del color naranja desarrollado, los rangos de colores van del claro (+) al más oscuro (++++); <sup>c</sup> + indica presencia; - indica ausencia; ND, no determinado.



**Figura 2.** Frutos de especies de *Randia* empleados en la medicina tradicional: (a) *Randia aculeata*, (b) *Randia armata*, (c) *Randia echinocarpa*, (d) *Randia longiloba*, (e) *Randia monantha*., and (f) *Randia obcordata*. Imágenes tomadas de iNaturalist.org, créditos: (a) Minerva Reyes, (b) Hailen Ugalde, (d) Joaquín Cauich Pool, (e) Alfredo Dorantes Euan, and (f) Lex García.

**Cuadro 10.** Actividades biológicas de los extractos y compuestos de las especies de *Randia*.

Actividad biológica	Planta	Parte de la planta	Tipo de extracto/Preparación	Modelo/Método	Resultado	Referencia
Antibacterial	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Hojas y tallos	EA	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Salmonella Typhi</i> and <i>Candida albicans</i>	MIC = 8 mg/mL para <i>S. aureus</i> y <i>S. faecalis</i> , MIC > 8 mg/mL para el resto	Salinas-Sánchez <i>et al.</i> 2009
	<i>Randia aculeata</i> L.	Hojas	EM, EH y EDM	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> -MRSA, <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> and <i>Salmonella Typhimurium</i>	Ninguno de los extractos tuvo efecto inhibitorio	Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022
	<i>Randia hebecarpa</i> Benth.	Hojas	EM	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	MIC > 250 µg/mL	Araujo <i>et al.</i> 2014
Antiparasitaria	<i>Randia armata</i> (Sw.) DC.	Planta	EEH	Larvae of <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i>	25, 28, y 75 % de eficacia a [5], [20] and [40] % de EEH	dos Santos <i>et al.</i> 2013

**Cuadro 10.** Actividades biológicas de extractos y compuestos de especies de *Randia* (Continuación).

	<i>Randia longiloba</i> Hemsl.	Hojas	EE	<i>Alternaria tagetica</i> , <i>Colletotrichum</i> <i>gloeosporioides</i> , <i>Fusarium</i> <i>oxysporum</i> and <i>Rhizopus</i> sp.	Solo actividad contra <i>Rhizopus</i> sp.	
Antifúngica	<i>Randia obcordata</i> S. Watson	Tallos y raíces	EE	<i>Alternaria tagetica</i> , <i>Colletotrichum</i> <i>gloeosporioides</i> , <i>Fusarium</i> <i>oxysporum</i> , and <i>Rhizopus</i> sp.	Efecto contra <i>A.</i> <i>tagetica</i> , <i>F.</i> <i>oxysporum</i> y <i>Rhizopus</i> sp.	Gamboa- Angulo <i>et al.</i> 2008
	<i>Randia aculeata</i> var. <i>aculeata</i> L.	Hojas y raíces				
	<i>Randia nitida</i> (Kunth) DC.	Hojas	EM, FH, FDM, y FEA	<i>Colletotrichum</i> <i>truncatum</i> , <i>Rhizoctonia</i> <i>solani</i> Kühn and <i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	El orden de actividad fue el siguiente: EAF>DMF>HF, evaluada a [160 µg/mL]	Cruz-Silva <i>et</i> <i>al.</i> 2016

**Cuadro 10.** Actividades biológicas de extractos y compuestos de especies de *Randia* (Continuación).

	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Flores	EA	<i>Haemonchus contortus</i> L3	Efecto a [20 mg/mL], % mortalidad larval 3.33 ± 1.76, 37 ± 11.83, y 25.33 ± 3.38 después de 24, 48, y 72 h respectivamente	López-Aroche <i>et al.</i> 2008
Nematicida	<i>Randia longiloba</i> Hemsl.				El EE of hojas induce alta mortalidad a 72 h: 95% a 500 ppm y 25% a 250 ppm	
	<i>Randia obcordata</i> S. Watson	Hojas, raíces y corteza	EE	<i>Meloidogyne incognita</i> J2	El EE de corteza induce alta mortalidad a 72 h, 63% a 500 ppm	Cristóbal-Alejo <i>et al.</i> 2006
	<i>Randia aculeata</i> L. <i>var. aculeata</i>				El EE de hojas induce alto % de moratlidad de 95 y 8 a [500] y [250] ppm a 72 h	

**Cuadro 10.** Actividades biológicas de extractos y compuestos de especies de *Randia* (Continuación).

Antioxidante	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Fruto	EM, EH, EC, y EAC	Decoloración de $\beta$ -caroteno	EAC mostró alta AA <i>in vitro</i>	Santos-Cervantes <i>et al.</i> 2007
			Melaninas solubles parcialmente purificadas	ABTS y FRAP	Alta AA <i>in vitro</i>	Cuevas-Juárez <i>et al.</i> 2014
			Melaninas insoluble purificadas	FRAP, ABTS y <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Alta AA <i>in vitro</i> y no mostró efecto dosis-respuesta sobre el agente oxidante H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Montes-Avila <i>et al.</i> 2018
	<i>Randia ferox</i> (Cham & Schldl) DC.	Hojas	EAC	DPPH	Alta AA <i>in vitro</i>	Pappis <i>et al.</i> 2021
	<i>Randia aculeata</i> L.	Hojas	EM, EH y EDM	DPPH y ABTS	Alta AA <i>in vitro</i>	Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022
	<i>Randia hebecarpa</i> Benth.	Hojas	EM, FAC, FH y FEA	DPPH y peroxidación del ácido linoleico	EM, FAC y FAE mostrarán el mismo efecto que BHT, y FAE tuvo la mejor IC <sub>50</sub> = 60.8 $\mu$ g/mL	Nazari <i>et al.</i> 2006
	<i>Randia monantha</i> Benth.	Pulpa y semillas	EM y EE	FRAP, DPPH, ABTS y poder reductor.	Alta AA <i>in vitro</i>	Juárez-Trujillo <i>et al.</i> 2018



	<i>Randia armata</i> (Sw.) DC.	Pulpa	EHM	DPPH y ABTS	Alta AA <i>in vitro</i>	Chavez <i>et al.</i> 2015
--	-----------------------------------	-------	-----	-------------	-------------------------	---------------------------

**Cuadro 10.** Actividades biológicas de extractos y compuestos de especies de *Randia* (Continuación).

Antiinflamatoria	<i>Randia hebecarpa</i> Benth.	Hojas	EM	Ratas albinas	Efecto no significativo sobre la reducción de la inflamación	Nazari <i>et al.</i> 2006
	<i>Randia aculeata</i> L.	Hojas	EM, EH y EDM	Línea celular RAW 264.7	Todos los extractos mostraron un efecto dosis-respuesta en la inhibición de NO	Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022
Cicatrizante	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Fruto	EAC, CE, y EB	Ratas Wistar	EAC incrementa el tiempo de cicatrización y coagulación.	Pérez <i>et al.</i> 2003
Antidiabética	<i>Randia echinocarpa</i>	Fruto	Decocción acuosa	Conejos	Decrecimiento no significactivo del pico hipolucemico	Alarcón-Aguilera <i>et al.</i> 1998

Moc. & Sessé ex DC.		Melaninas solubles parcialmente purificadas	Inhibición de $\alpha$ -glucosidasa	Alta inhibición de $\alpha$ -glucosidasa IC <sub>50</sub> = 1.00 ± 0,010 y 1.17 ± 0.069 mg / mL extraída a temperatura ambiente y temperatura de ebullición, acarbosa IC <sub>50</sub> = 8.38 mg / mL.	Cuevas-Juárez <i>et al.</i> 2014
---------------------	--	---	-------------------------------------	--	----------------------------------

**Cuadro 10.** Actividades biológicas de extractos y compuestos de especies de *Randia* (Continuación).

Antimutagénica	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Fruto	EAC	<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium YG1024	Inhibió la mutagenicidad del 1-NP en 32 y 56%	Santos-Cervantes <i>et al.</i> 2007
			EM, FAC, FH, FEA y FC	<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium YG1024	La FH fue la más activa y contiene ácido palmítico, ácido linoleico y $\beta$ -sitosterol	Cano-Campos <i>et al.</i> 2011
Proliferativa	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Fruto	Melaninas insoluble purificadas	Esplenocitos de ratones BALB/c	Mostró diferencia significativa a [25 $\mu$ g/mL] con respecto a los controles positivos LPS y PHA	Montes-Avila <i>et al.</i> 2018

Diurética	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Fruto	EAC	Ratas Wistar	Incrementa el volume de la orina	Vargas-Solís & Pérez-Gutiérrez 2002
Antinociceptiva	<i>Randia aculeata</i> L.	Fruto	EE	Ratas Wistar	Efecto analgésico a nivel visceral	Pérez-Espinosa <i>et al.</i> 2015
Antiveneno	<i>Randia aculeata</i> L.	Fruto	EE	Ratones CD1	Disminución de la atrofia y sangrado de los pulmones	Torres-Schwartz <i>et al.</i> 2018
					Disminución del daño tisular y los globulos rojos.	Gallardo-Casas <i>et al.</i> 2012

**Cuadro 10.** Actividades biológicas de extractos y compuestos de especies de *Randia* (Continuación).

Toxicidad	<i>Randia monantha</i> Benth.	Fruto, hojas y corteza	EE	<i>Artemia salina</i> L.	No tóxico hasta 1 mg/mL	Mendez-Ventura & Hernández-Medel 2009
	<i>Randia aculeata</i> L.	Fruto	EE	Mice	No tóxico hasta 1000 mg/kg b.s.	Pérez-Espinosa <i>et al.</i> 2015
	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Fruto	Melaninas solubles parcialmente solubles	BALB/c mice	No tóxico hasta 5 g/kg b.s.	Gil-Avilés <i>et al.</i> 2019

---

Citotoxicidad y Genotoxicidad	<i>Randia ferox</i> (Cham & Schltdl) DC.	Hojas	EAC	Líneas celulares Vero, RAW 267.4, HFF-1 y U-87 MG	El extracto no afecta la proliferación celular, disminuye ROS y incrementa NO. La concentración evaluada del extracto no afectó la liberación de ADNds en comparación con las células no tratadas.	Pappis <i>et al.</i> 2021
-------------------------------	--	-------	-----	---	--	---------------------------

---

AA, actividad antioxidante; EA, extracto acetónico; EAC, extracto acuoso; FAC, fracción acuosa; EB, extracto bencénico; BHT, butil hidroxitolueno; EC, extracto clorofórmico; FC, fracción clorofórmica; EDM, extracto diclorometano; FDM, fracción diclorometano; ADNds, AND doble cadena; FAE, fracción acetate de etilo; EE, extracto etanólico; EH, extracto hexánico; EHE, extracto hidroetanol; FH, fracción hexánica; EHM, extracto hidrometanol; LPS, lipopolisacárido; EM, extracto metanólico; NO, óxido nítrico; PHA, fitometaglutinina; ROS, especies reactivas de oxígeno.

**Cuadro 11.** Compuestos fitoquímicos en *Randia*.

No.	Clase de compuesto y nombre	Especies	Metodologías empleadas	Referencia
<b>Flavonoides</b>				
1	(-) Epicatequina	<i>Randia monantha</i> Benth.	UPLC-MS/MS	Juárez-Trujillo <i>et al.</i> 2018
2	Kaempferol	<i>Randia monantha</i> Benth. <i>Randia ferox</i> (Cham & Schltl) DC.	UPLC-MS/MS	Juárez-Trujillo <i>et al.</i> 2018 Pappis <i>et al.</i> 2021
3	Kaempferol-3-O-β-D-galactosido	<i>Randia hebecarpa</i> Benth.	CC y TLC	Nazari <i>et al.</i> 2006
4	Kaempferol-3-O-α-L-ramnosilo- (1→6)-β-D-galactosilo-7-O-α-L- ramnosilo			
5	Kaempferol 7-O-α-L- diramnósido			
6	Miricetina-3-O-β-L-ramnósido			
7	Quercetina	<i>Randia monantha</i> Benth., <i>Randia ferox</i> (Cham & Schltl) DC.	UPLC-MS/MS	Juárez-Trujillo <i>et al.</i> 2018 Pappis <i>et al.</i> 2021
8	Quercetina-3-O-β-D-galactosida	<i>Randia hebecarpa</i> Benth.	CC y TLC	Nazari <i>et al.</i> 2006
9	Rutina	<i>Randia monantha</i> Benth., <i>Randia ferox</i> (Cham & Schltl) DC.	UPLC-MS/MS	Juárez-Trujillo <i>et al.</i> 2018; Pappis <i>et al.</i> 2021
10	Luteolina	<i>Randia ferox</i> (Cham & Schltl) DC.	UPLC-MS/MS	Pappis <i>et al.</i> 2021
11	Apigenina			
<b>Coumarinas</b>				
12	Escopoletina	<i>Randia monantha</i> Benth.	UPLC-MS/MS	Juárez-Trujillo <i>et al.</i> 2018
13	Escopolina			
<b>Ácidos fenilpropanoicos</b>				
14	Ácido 4-Coumarico	<i>Randia monantha</i> Benth, <i>Randia ferox</i> (Cham & Schltl) DC.	UPLC-MS/MS	Juárez-Trujillo <i>et al.</i> 2018; Pappis <i>et al.</i> 2021
15	Ácido cafeíco			
16	Ácido clorogénico			
17	Ácido ferúlico			
18	Vainillina	<i>Randia monantha</i> Benth	UPLC-MS/MS	Juárez-Trujillo <i>et al.</i> 2018
<b>Ácidos Fenólicos</b>				
19	Ácido galico	<i>Randia monantha</i> Benth.	UPLC-MS/MS	Juárez-Trujillo <i>et al.</i> 2018

**Cuadro 11.** Compuestos fitoquímicos en *Randia* (Continuación).

<b>Ácidos fenólicos</b>				
20	Ácido 2,4-Dimetoxi-6-metilbenzoico	<i>Randia monantha</i> Benth.	UPLC-MS/MS	Juárez-Trujillo <i>et al.</i> 2018
21	Ácido 4-Hidroxibenzoico			
22	Ácido Vanílico	<i>Randia monantha</i> Benth., <i>Randia ferox</i> (Cham & Schltl) DC.	UPLC-MS/MS	Juárez-Trujillo <i>et al.</i> 2018; Pappis <i>et al.</i> 2021
23	Alcohol bencílico			
24	Benzaldehido			
25	Benzoato de bencilo			
26	Benzoato de metilo			
27	Veratrole	<i>Randia matudae</i> Lorence & Dwyer	GC-MS	Setzer <i>et al.</i> 2006
28	Formiato de bencilo			
29	Salicilato de metilo			
30	<i>trans</i> -Isoeugenol			
31	<i>trans</i> -Metil isoeugenol			
32	Ácido fenilfosfónico	<i>Randia aculeata</i> L.	GC-MS	Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022
<b>Terpenos</b>				
<b>Monoterpenos</b>				
33	Borneol			
34	1,8-Cineole			
35	Citronelol			
36	<i>exo</i> -2-Hidroxicineole			
37	Fitopentaeno			
38	Geranial			
39	Geraniol	<i>Randia matudae</i> Lorence & Dwyer	GC-MS	Setzer <i>et al.</i> 2006
40	Óxido de <i>cis</i> -rosa			
41	$\alpha$ -Terpineol			
42	4-Terpineol			
43	<i>trans</i> -Verbenil acetato			

- 44 Óxido-3,7-linalol  
 45 Óxido de *cis*-Linalool  
 46 Óxido de *trans*-Linalool  
 47 Linalol

---

### Sesquiterpenos

---

- |    |                                     |                                       |       |                           |
|----|-------------------------------------|---------------------------------------|-------|---------------------------|
| 48 | <i>trans</i> -Nerolidol acetate     |                                       |       |                           |
| 49 | Dendrolasina                        | <i>Randia matudae</i> Lorence & Dwyer | GC-MS | Setzer <i>et al.</i> 2006 |
| 50 | ( <i>E,E</i> )- $\alpha$ -Farneseno |                                       |       |                           |
| 51 | Germacreno D                        |                                       |       |                           |
- 

**Cuadro 11.** Compuestos fitoquímicos en *Randia* (Continuación).

---

### Diterpenoides

---

- |                |   |   |                   |                                  |
|----------------|---|---|-------------------|----------------------------------|
| 52             | Fitol   | <i>Randia aculeata</i> L.                     | GC-MS             | Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022 |
| Triperpenoides |   |   |                   |                                  |
| 53             | Ácido cinchólico 3- <i>O</i> - $\beta$ -D-quinovopiranosilo-28- <i>O</i> - $\beta$ -D-glucopiranosido | <i>Randia hebecarpa</i> Benth.                | CC y TLC          | Nazari <i>et al.</i> 2006        |
| 54             | Ácido quinovico 3- <i>O</i> - $\beta$ -quinovopiranosilo-28- <i>O</i> - $\beta$ -D-glucopiranosido    |   |                   |                                  |
| 55             | Ácido oleanólico  |   |                   |                                  |
| 56             | Ácido oxoquinovico  | <i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC. | CC, TLC, IR y NMR | Bye <i>et al.</i> 1991           |
| 57             | Ácido Quinovico   |   |                   |                                  |
| 58             | Ácido Ursólico  |   |                   |                                  |
- 

### Triperpenoides

---

- |    |              |  |                   |  |
|----|--------------|--|-------------------|--|
| 59 | Escuealeno   | <i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC., <i>Randia aculeata</i> L. | CC, TLC and GC-MS | Cano-Campos <i>et al.</i> 2011, Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022 |
| 60 | Cicloartenol | <i>Randia aculeata</i> L.  | GC-MS             | Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022                                 |
- 

### Esteroles

---

- |    |                     |  |                            |  |
|----|---------------------|--|----------------------------|--|
| 61 | $\beta$ -sitosterol |  | CC, TLC, IR, NMR and GC-MS | Bye <i>et al.</i> 1991; Cano-Campos <i>et al.</i> 2011; Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022 |
| 62 | Campesterol         | <i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC., <i>Randia aculeata</i> L. |                            | Cano-Campos <i>et al.</i> 2011; Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022                         |
| 63 | Stigmasterol        |  | CC, TLC and GC-MS          |  |
|    | Alcaloides          |  |                            |  |

64	Nicotinato de metilo	<i>Randia matudae</i> Lorence & Dwyer	GC-MS	Setzer <i>et al.</i> 2006
<b>Otros</b>				
65	Acetato de hexadecilo	<i>Randia matudae</i> Lorence & Dwyer	GC-MS	Setzer <i>et al.</i> 2006
66	Ácido araquidónico	<i>Randia monantha</i> Benth., <i>Randia aculeata</i> L.	GC-MS	Juárez-Trujillo <i>et al.</i> 2018; Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022
67	Ácido Hexadecanoico	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC., <i>Randia monantha</i> Benth., <i>Randia aculeata</i> L.	CC and GC-MS	Cano-Campos <i>et al.</i> 2011; Juárez-Trujillo <i>et al.</i> 2018; Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022
68	Ácido $\alpha$ - Linoleico	<i>Randia aculeata</i> L.	GC-MS	Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022

**Cuadro 11.** Compuestos fitoquímicos en *Randia* (Continuación).

69	Ácido linoleico	<i>Randia monantha</i> Benth., <i>Randia aculeata</i> L.	GC-MS	Juárez-Trujillo <i>et al.</i> 2018; Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022
70	Ácido octadecanoico			Juárez-Trujillo <i>et al.</i> 2018
71	Ácido oleico	<i>Randia monantha</i> Benth.	GC-MS	Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022
72	Ácido azelaico	<i>Randia aculeata</i> L.	GC-MS	Setzer <i>et al.</i> 2006;
73	Ácido glucónico			Cano-Campos <i>et al.</i> 2011
74	Hexadecanal	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC., <i>R. matudae</i> Lorence & Dwyer	CC, TLC and GC-MS	
75	2-Hexadecanol			
76	<i>cis</i> -11-Hexadecenal			
77	2-Heptanol	<i>Randia matudae</i> Lorence & Dwyer	GC-MS	Setzer <i>et al.</i> 2006
78	<i>cis</i> -3-Hexenol			
79	<i>trans</i> -3-Hexenol			
80	Alcohol fenetílico			
<b>Otros</b>				
81	D-manitol	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC., <i>R. hebecarpa</i> Benth.	CC, TLC , IR, NMR and GC-MS	Bye <i>et al.</i> 1991; Nazari <i>et al.</i> 2006; Cano-Campos <i>et al.</i> 2011
82	Treitol			
83	Xilitol			
84	Arabinitol	<i>Randia aculeata</i> L.	GC-MS	Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022
85	Ribitol			
86	Glucitol			



87	Inositol			
88	Ácido treónico			
89	3-Eicosina			
90	Ftalato de dibutilo			
91	2,2-Dimetil-3-(3,7,16,20-tetrametil-heneicosa-3,7,11,15,19-pentaenil)-oxirano			
92	Ácido Oxirano, 2,2-dimetil-3-(3,7,12,16,20-pentametil-3,7,11,15,19-heneicosapentaenil)-, (all-E)-			
93	2-Deoxi-D-ribónico			
94	6-Metil-5-hepten-2-ol	Randia matudae Lorence & Dwyer	GC-MS	Setzer et al. 2006

**Cuadro 11.** Compuestos fitoquímicos en *Randia* (Continuación).

<b>Otros</b>				
95	Octadecanal	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	CC, TLC and GC-MS	Cano-Campos <i>et al.</i> 2011
96	1-Octen-3-ol	<i>Randia matudae</i> Lorence & Dwyer	GC-MS	Setzer <i>et al.</i> 2006
97	Pentadecanal	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	CC, TLC and GC-MS	Cano-Campos <i>et al.</i> 2011
98	2-Pentadecanona			
99	1-Hexadecanol	<i>Randia matudae</i> Lorence & Dwyer	GC-MS	Setzer <i>et al.</i> 2006
100	2-Hexadecanol			

CC, Cromatografía en Columna; TLC, Cromatografía en Capa Fina; UV, Ultravioleta; IR, Infrarrojo; NMR, Resonancia Magnética Nuclear; GC-MS, Cromatografía de Gases –Espectrometría de Masas; UPLC-MS/MS, Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución – Espectrometría de Masas en Tándem. Las estructuras de los compuestos numerados se presentan en la Figura 3.

**Cuadro 12.** Actividades biológicas de los principales metabolitos secundarios en *Randia*.

Metabolitos secundarios	Compuestos	Actividad evaluada/estudio	Referencia
Fenólicos	Rutina	Anticáncer y antiinflamatoria	Ben Sghaier <i>et al.</i> 2016; Torres-Rego <i>et al.</i> 2016
	Escopoletina	Antiobesidad y antihepatoestetoasis	Ham <i>et al.</i> 2016
	Ácido clorogénico	Antiproliferativa en células A459, antiviral y antiinflamatoria	Wang <i>et al.</i> 2020; Li <i>et al.</i> 2021
	Ácido vanílico	Antiinflamatoria	Calixto-Campos <i>et al.</i> 2015
	Kaempferol glucosidos	Antinociceptiva y antiinflamatoria	De Melo <i>et al.</i> 2009
Terpenos	$\alpha$ -terpineol	Antifúngica	An <i>et al.</i> 2018
	Linalool	Antiinflamatoria y anticáncer	Kim <i>et al.</i> 2019; Rodenak-Kladniew <i>et al.</i> 2020
	Ácido quinovico	Anticáncer y apoptosis	Dietrich <i>et al.</i> 2014; Khayam <i>et al.</i> 2020
Esteroles	$\beta$ -sitosterol	Antiinflamatoria y antimutagénica	Cano-Campos <i>et al.</i> 2011; Chakraborty <i>et al.</i> 2021
Otros	Ácido linoleico	Apoptosis y antimutagénica	Cano-Campos <i>et al.</i> 2011; Han <i>et al.</i> 2018
	Ácido oleico	Antiinflamatoria	Pegorare <i>et al.</i> 2020

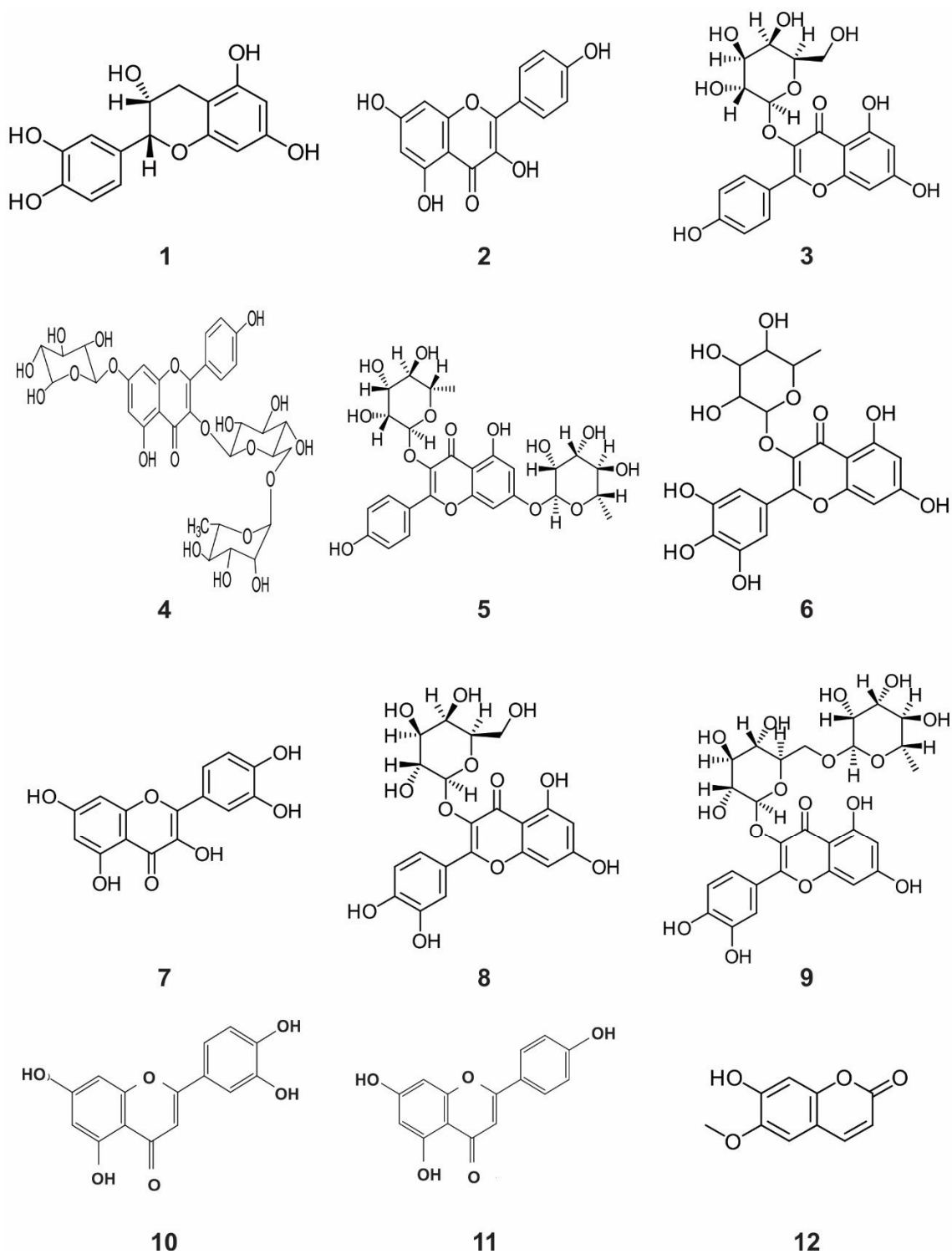
---

Ácido palmítico

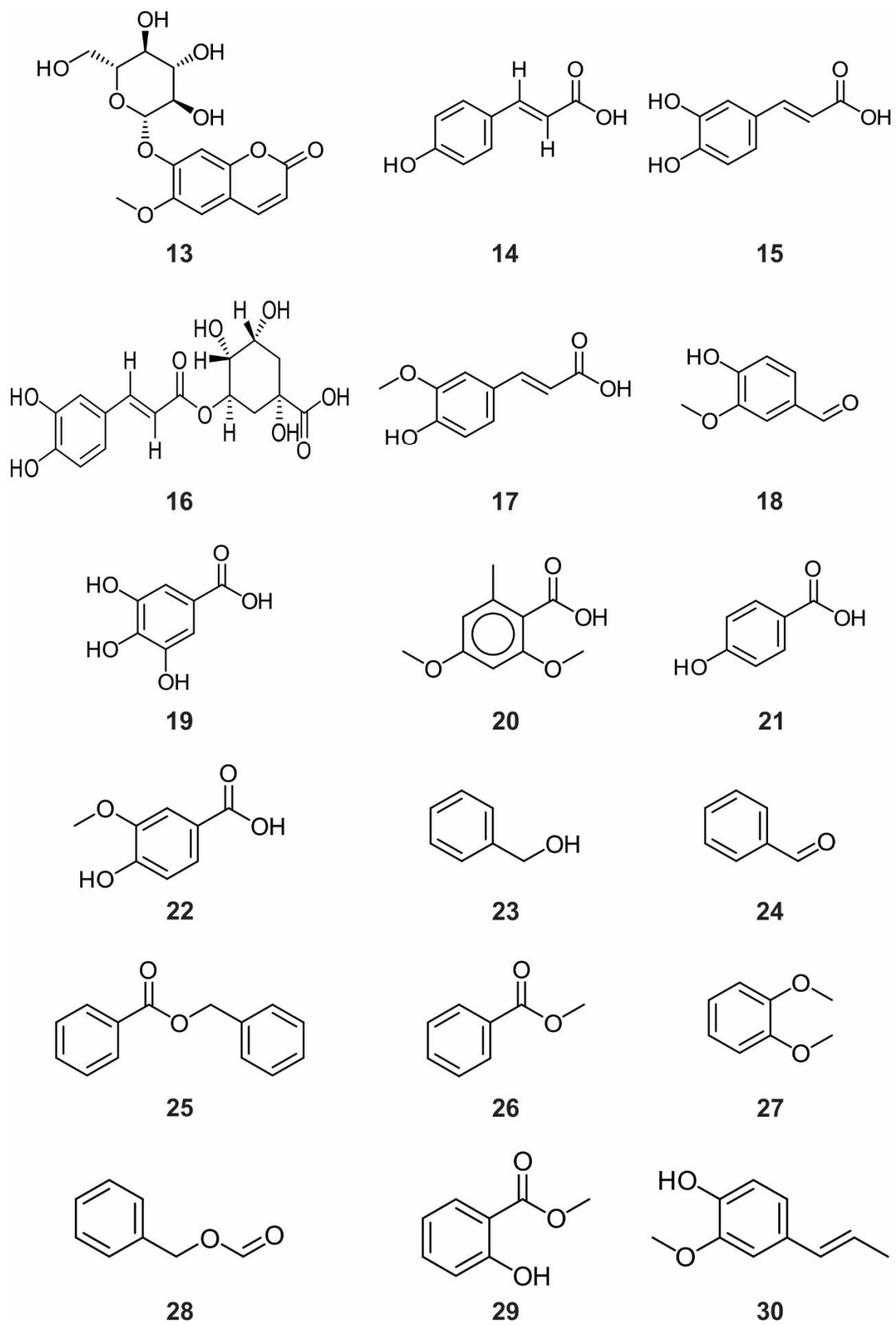
Antiviral,  
antiinflamatoria y  
antimutagénica

Librán-Pérez *et al.* 2019;  
Cano-Campos *et al.*  
2011; Prasath *et al.*  
2021

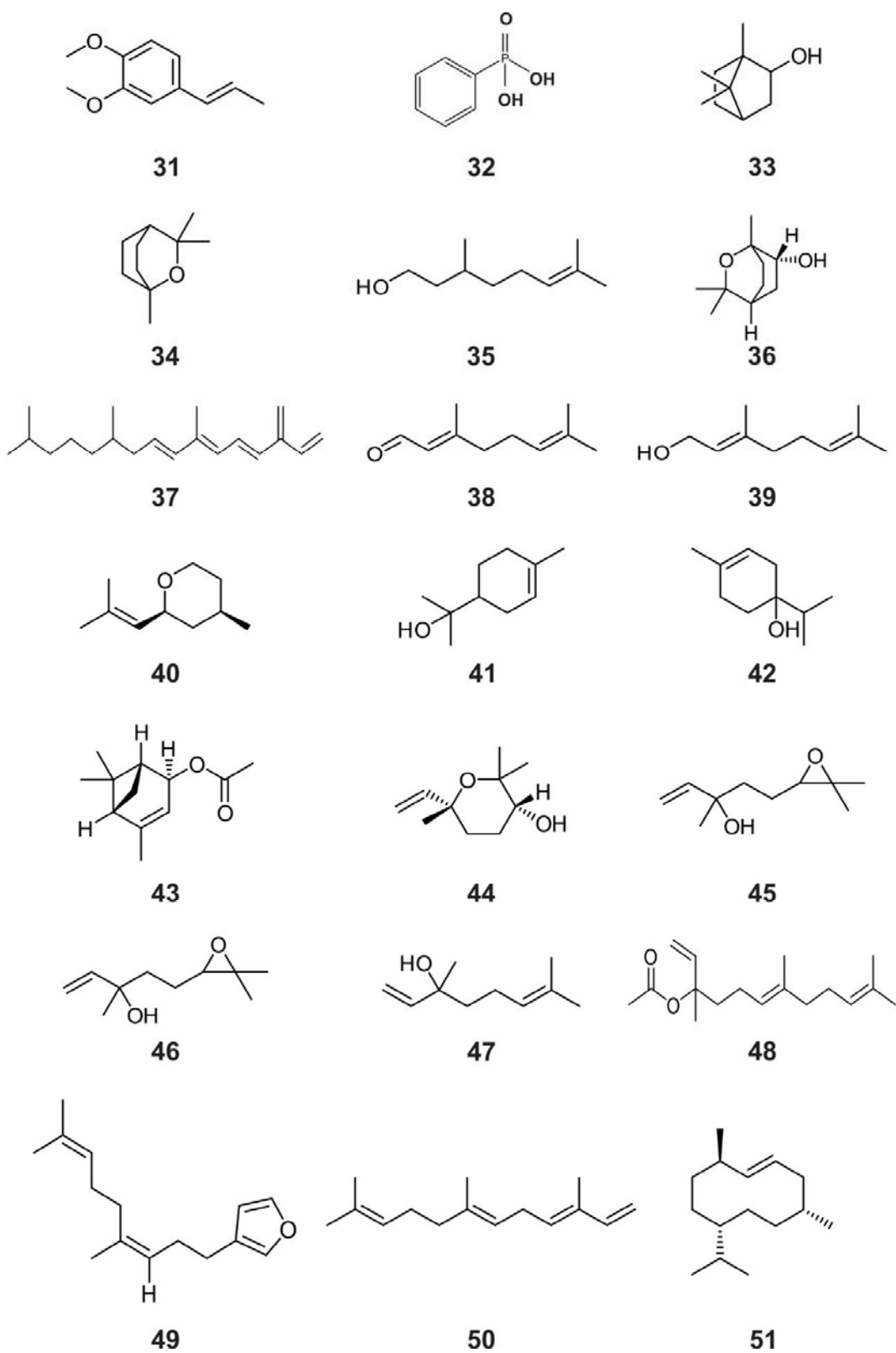
---



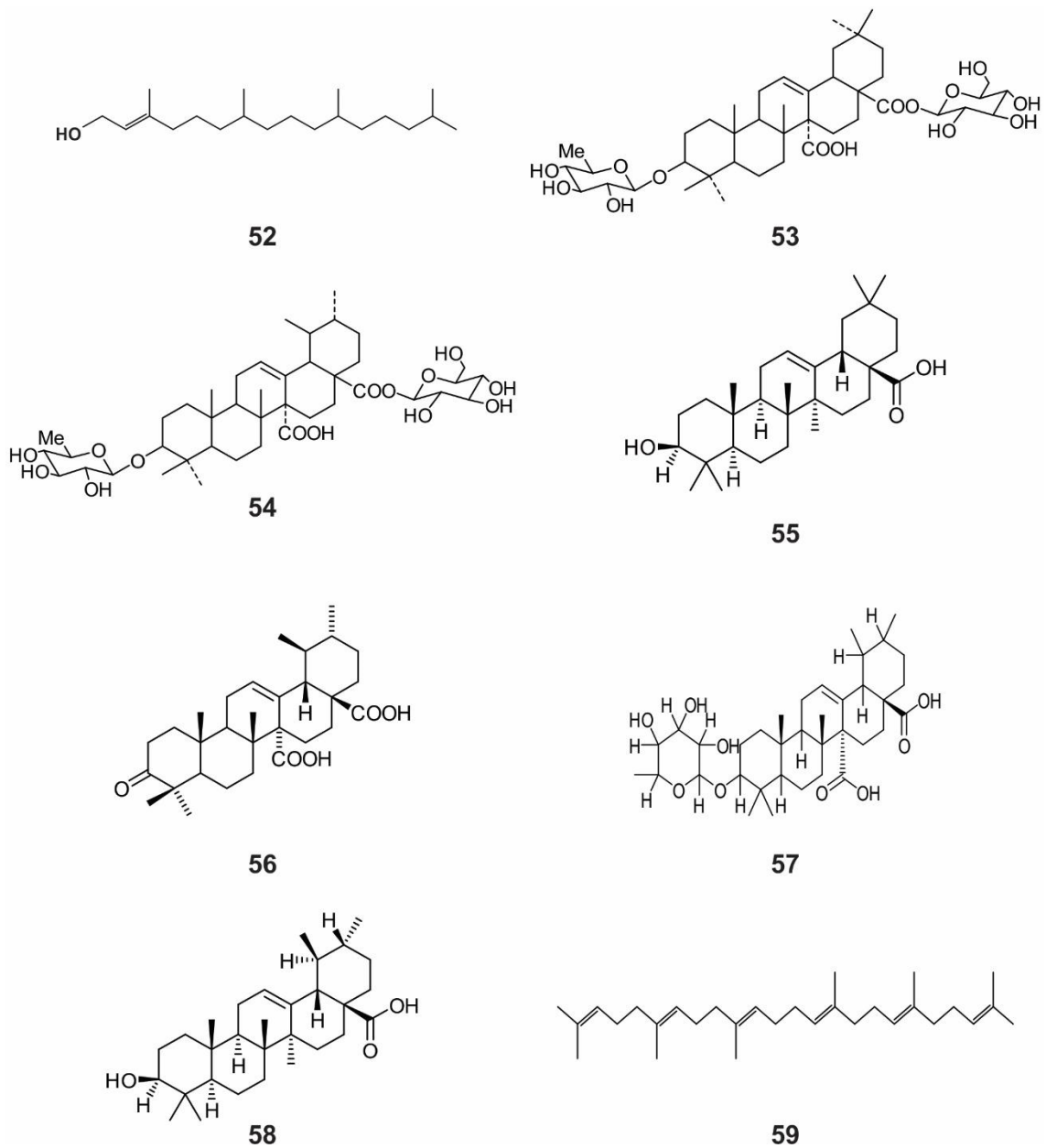
**Figura 3.** Estructuras de los compuestos fitoquímicos identificados en *Randia*. Los nombres de los compuestos y referencias se incluyen en el cuadro 11.



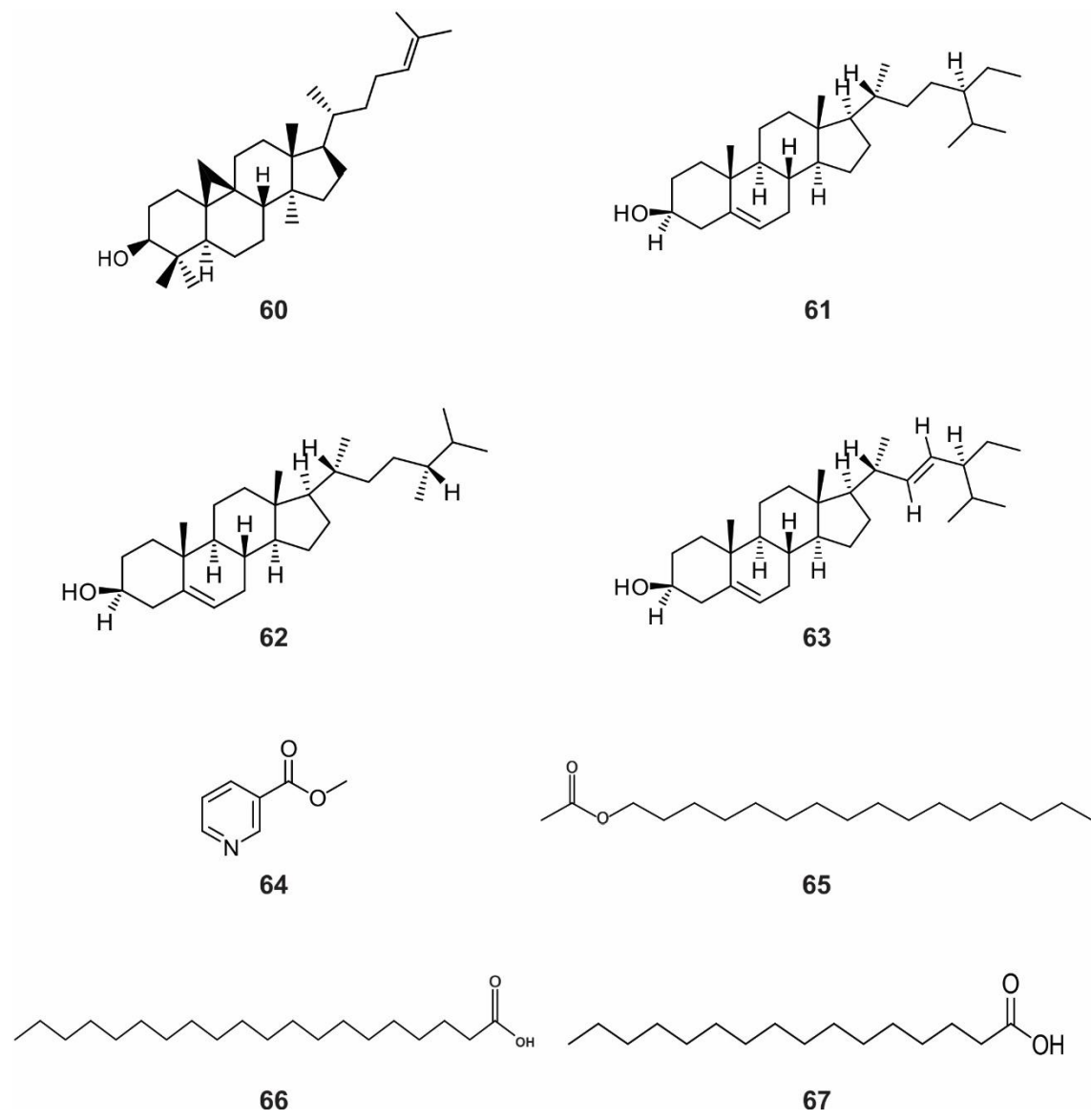
**Figura 3.** Estructuras de los compuestos fitoquímicos identificados en *Randia* (Continuación).



**Figura 3.** Estructuras de los compuestos fitoquímicos identificados en *Randia* (Continuación).

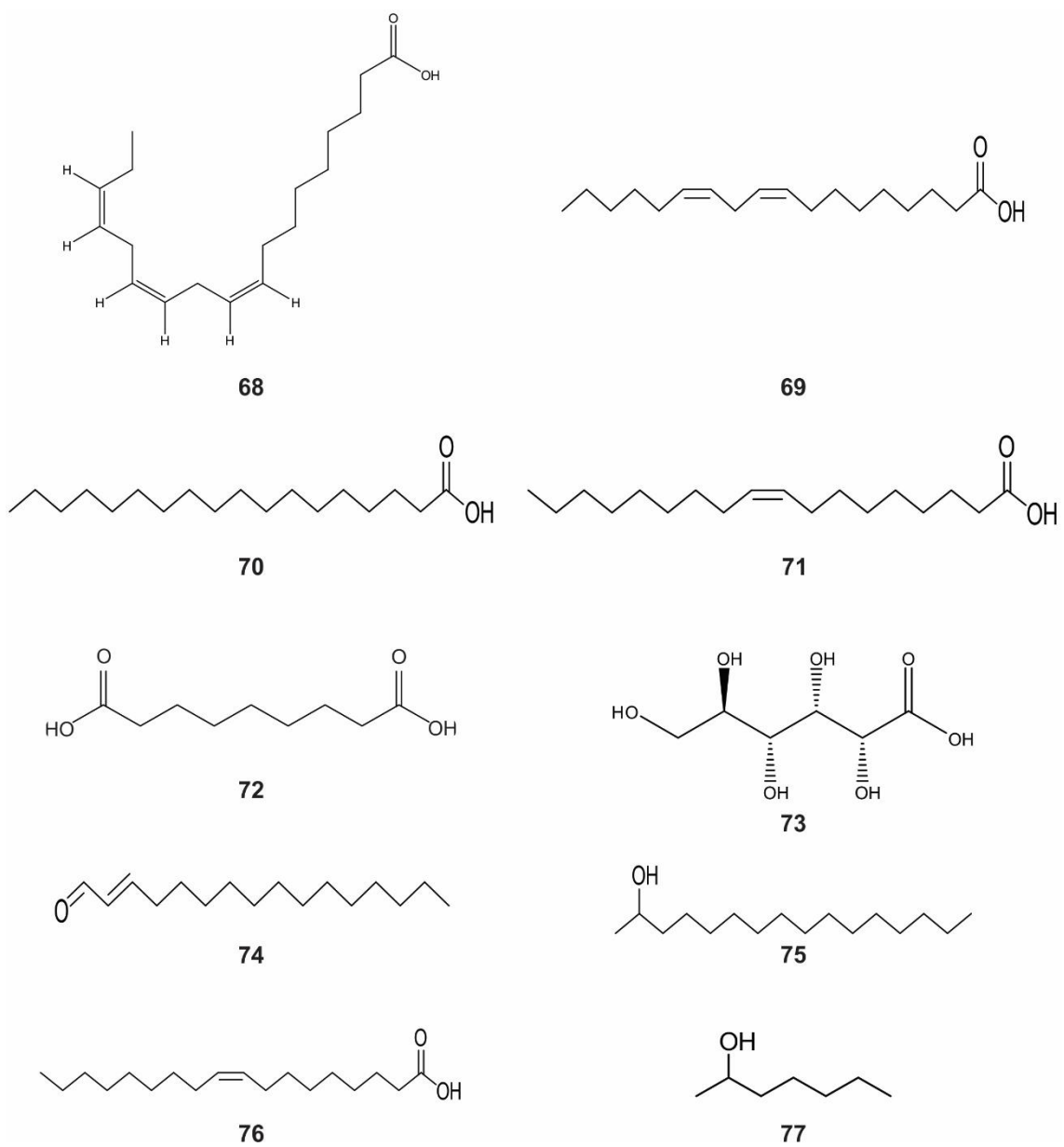


**Figura 3.** Estructura de los compuestos fitoquímicos identificados en *Randia* (Continuación).

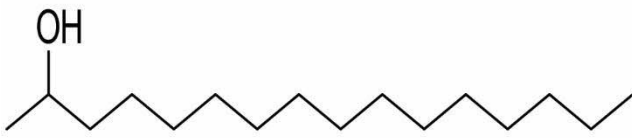


**Figure 3.** Estructuras de los compuestos fitoquímicos identificados en *Randia* (Continuación).

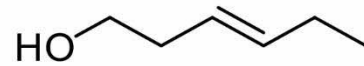




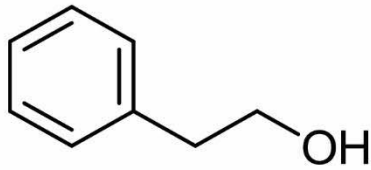
**Figura 3.** Estructuras de los compuestos fitoquímicos identificados en *Randia* (Continuación).



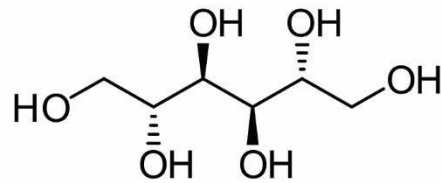
78



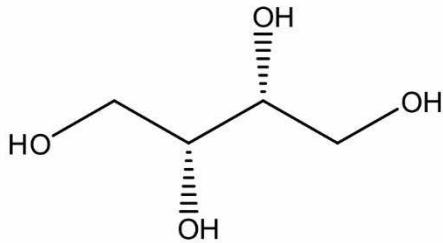
79



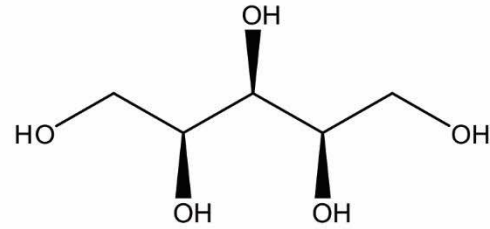
80



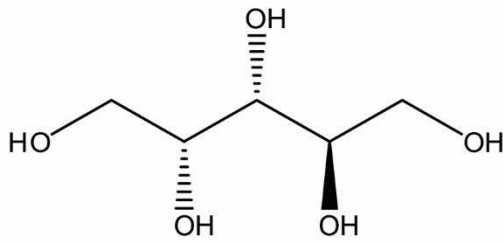
81



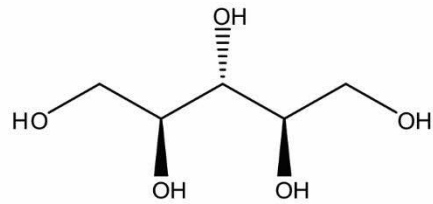
82



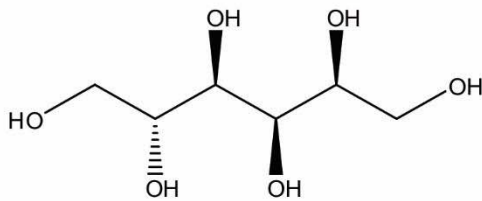
83



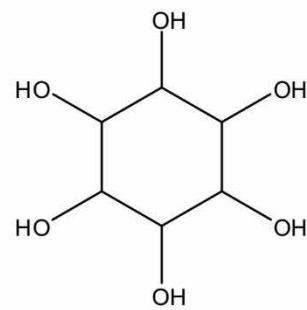
84



85

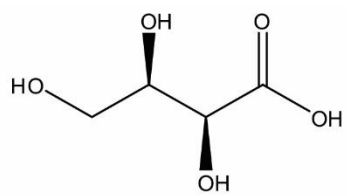


86



87

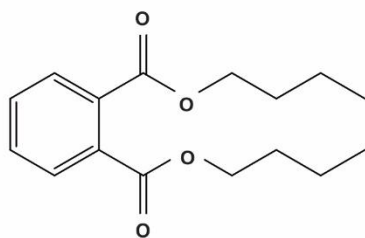
**Figura 3.** Estructuras de los compuestos fitoquímicos identificados en *Randia* (Continuación).



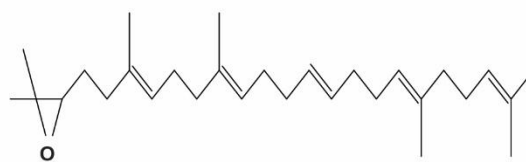
88



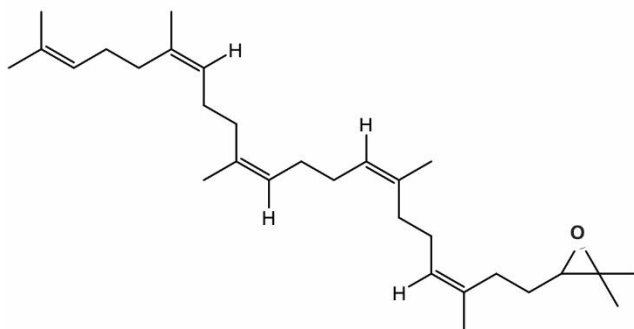
89



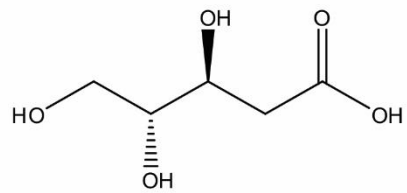
90



91

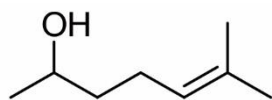


92



93

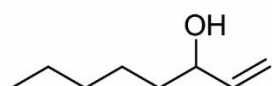
**Figura 3.** Estructuras de los compuestos fitoquímicos identificados en *Randia* (Continuación).



94



95



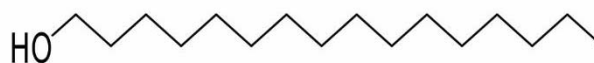
96



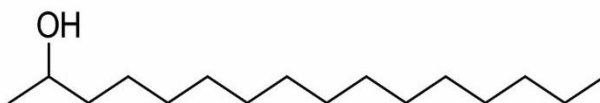
97



98



99



100

**Figura 3.** Estructuras de los compuestos fitoquímicos identificados en *Randia* (Continuación).

registran 14 actividades biológicas, y *Randia echinocarpa* es la más estudiada (**Cuadro 10**). Siete documentos muestran actividad antimicrobiana y antiparasitaria de cinco especies; seis estudios indican actividad antioxidante para cuatro especies; y tres artículos estudian la toxicidad de tres especies. Por otra parte, los compuestos identificados en *Randia* tienen propiedades antioxidante, antiinflamatoria, antimicrobiana, y antiobesidad. Dichas propiedades se han asociado a enfermedades crónico-degenerativas e infecciosas; por lo tanto, estos compuestos podrían ser responsables de los usos etnobotánicos y de las actividades biológicas obtenidas de las especies de *Randia* (**Cuadro 12**).

## 2.6. DISCUSIÓN

México tiene la mayor riqueza de especies, endemismo, y publicaciones de *Randia*, parámetros que deben ser asociados.

**2.6.1. Etnobotánica de *Randia*.** Esta revisión muestra que la mayoría de las especies de *Randia* no han sido estudiadas. Sin embargo, se tiene registro de informes etnobotánicos sobre usos en la medicina tradicional para 12 especies (**Cuadro 8**). Bye *et al.* (1991) estudiaron la etnobotánica de *Randia echinocarpa*, a través de la recolección de datos y especímenes de plantas en mercados de la Ciudad de México. Sus resultados muestran que *R. echinocarpa* es conocido por diferentes nombres comunes dependiendo de la región del país: grangel es el más común, y otros son kakawari, telocoche, xacua y papache. El uso tradicional más común de *R. echinocarpa* es para tratar enfermedades renales, incluyendo dolor renal, piedras en los riñones y cistitis. En México, el fruto entero es preparado como infusión o decocción y es consumido tres veces al día o en lugar del agua potable. Las infusiones del fruto u hojas de *R. echinocarpa* también se utilizan para tratar la tos, dolencias circulatorias, diabetes, diarrea, malaria, y cánceres de estómago e intestino.

Gallardo-Casas *et al.* (2012) reportan el uso medicinal tradicional de *Randia aculeata* L. en Japama, Veracruz, México, para tratar mordeduras de serpientes

(Cuadro 8). Los nombres comunens para la planta son “cruetillo” o “cruetillo macho”. El fruto se utiliza para preparar bebidas, siete frutos (algunas veces incluyendo la cáscara) son mezclados con 1 L de vino de cereza, cerveza, o licor de caña durante una semana. Esta preparación es usada vía oral o tópica contra los venenos de *Bothrops asper*, *Crotalus* spp., *Micrurus* spp., *Apis* spp., *Latrodectus* spp., and *Centruroides* spp. *Randia monantha* Benth. Se distribuye en México y Centroamérica, donde se emplea para tratar mordeduras de serpientes (Méndez-Ventura & Hernández-Medel 2009; POWO 2020). En algunas comunidades de Veracruz, México, *R. monantha* es comunmente conocido como cruetillo y es usado contra el veneno de *Bothrops asper* y mordedura de otros animales venenosos. El fruto maduro con o sin cascara se mezcla con licor de caña y se deja reposar. La dosis empleada depende de la mordedura o picadura del animal venenoso. Esta prepración es conocida desde los botiquines de primeros auxilios de los pobladores de esas localidades (Méndez-Ventura & Hernández-Medel 2009). *Randia armata* (Sw.) DC. Se distribuye en México y Sudaamérica, la decocción de hojas para dormir mejor (Zamora-Martínez & Nieto de Pascual-Pola 1992; POWO 2020). Chavez *et al.* (2015) estudió la composición química y la actividad antioxidante de *Randia armata* en cuatro comunidades de los municipios de Buriti dos Montes y Cocal, Piauí, Brasil; esta especie es usualmente consumida como alimento. El nombre común de *R. armata* es taturapé, y la pulpa del fruto se consume directamente. Otro estudio analizó el uso de *R. armata* por el grupo étnico Chayahuia de Peru; en su Sistema médico, esta planta es comumente conocida como Kahpari werun, y sus hojas son usadas para tratar la diarrea. Las hojas son preparadas por decocción por 0.5 h para beber tres veces al día (Odonne *et al.* 2013).

*Randia hebecarpa* Benth. Es nativa de Sudamérica, donde se emplea como medicina tradicional en Brasil, Colombia, Guyana y Paraguay (Nazari *et al.* 2006; POWO 2020). Agra *et al.* (2008) reportan que *R. hebecarpa* es usado para tratar el reumatismo en la región Noreste de Brasil, donde es conocido como “limaozinho”.

*Randia nitidia* (Kunth) DC. Se distribuye en Brasil, Colombia, Ecuador, Guyana, Paraguay, Peru y Venezuela. Las preparaciones de esta planta se han utilizado

tradicionalmente para la cicatrización de heridas, como agente antiinflamatorio y antiespasmódico. *R. nitida* tiene varios nombres comunes: “indigoberry”, “roseta (rosete)” o “veludo-despinho” (POTT 1994, Erbano & Duarte 2011, POWO 2020). *Randia ferox* (Cham & Schltl) DC. Se distribuye en Argentina, Brasil y Paraguay, donde se ha empleado tradicionalmente para tratar la diarrea, cólicos intestinales y neumonía; *R. ferox* es comúnmente conocido como “limao-do-mato” o “limoneiro-do-mato” (Carvalho 2008, POWO 2020). La infusión de las hojas es tradicionalmente empleadas para tratar la diarrea, cólicos intestinales y neumonía (Carvalho 2008).

Se reportan usos medicinales de otras especies de *Randia*. *Randia longiloba* Hemsl. Es endémica del suroeste de México, y su infusión de corteza se ha empleado tradicionalmente para tratar el dengue (Trejos-Torres 2014; POWO 2020). *Randia capitata* DC. para tratar la tos y es conocido comúnmente como “zapote prieto” (Borhidi & Diego-Pérez 2008); *Randia tetracantha* (Cav.) DC. para tratar la disenteria y es conocido como “cruzetillo” (Borhidi & Diego-Pérez 2008). *Randia cinerea* (Fernald) Standl. Se distribuye en México, Guatemala y Honduras, donde es conocido como “cruzetillo”, “crucillo”, “rangel” o “caporal” y es usado para limpiar el tracto urinario (Borhidi & Diego-Pérez 2008, POWO 2020).

**2.6.2. Estudios fitoquímicos sobre *Randia*.** La mayoría de las especies de *Randia* no han sido caracterizadas, pero los primeros estudios químicos aparecieron en los años 1990 y se realizaron sobre *Randia echinocarpa* (Bye *et al.* 1991). Los estudios fitoquímicos cualitativos son limitados e incompletos para ocho especies, siendo los flavonoides y taninos los más encontrados (**Cuadro 9**). Además, solo se han aislado e identificado compuestos en seis especies de *Randia* (**Cuadro 11** y **Figura 3**) (Nazari *et al.* 2006, Setzer *et al.* 2006, Cano-Campos *et al.* 2011, Juárez-Trujillo *et al.* 2018, Pappis *et al.* 2021, Martínez-Ceja *et al.* 2022), y muchos de ellos han demostrado actividades biológicas (**Cuadro 12**). Los siguientes párrafos describen los principales compuestos identificados en *Randia*, y los números en negritas entre paréntesis después del nombre del compuesto corresponden a la estructura respectiva en la **Figura 3**.

2.6.2.1. *Fenólicos*.- Los compuestos fenólicos en *Randia* son numerosos e incluyen flavonoides, coumarinas y ácidos fenólicos (e.g., fenilpropanoides) (**Cuadro 11** y **Figura 3**). Las semillas de *Randia monantha* presenta la mayor diversidad de compuestos fitoquímicos, y los más representativos son los siguientes: flavonoides, e.g., rutina (**9**); coumarinas, e.g., escopoletina (**12**); ácidos fenilpropanoides, e.g., ácido clorogénico (**16**); y ácidos fenólicos, e.g., ácido Ácido vanílico (**22**) (Juárez-Trujillo *et al.* 2018). Los ácidos fenólicos son los principales compuestos en el aceite esencial de las flores de *R. matudae*: benzil benzoato (**25**) y *trans*-metil isoeugenol (**30**) (Setzer *et al.* 2006). Kaempferoles glucosilados (**3-6**) son abundantes en *R. hebecarpa* (Nazari *et al.* 2006). Ácido fenilfosfónico (**32**) es identificado en hojas de *Randia aculeata* L. (Martínez-Ceja *et al.* 2022).

2.6.2.2. *Terpenos*.- Las especies de *Randia* contienen terpenos (**Cuadro 11** y **Figura 3**). En el aceite esencial de las flores de *Randia matudae* los principales terpenos son monoterpenos oxigenados (46 %) y sesquiterpenos (2.3 %), destacando la presencia de los monoterpenos  $\alpha$ -terpineol (**41**) y linalool (**47**) (Setzer *et al.* 2006). Se han identificado dos saponinas triterpénicas en las fracciones de acetato de etilo e hidrometanólica de las hojas de *R. hebecarpa*: Ácido cinchólico 3-O- $\beta$ -D-quinovopiranosilo-28-O- $\beta$ -D-glucopiranosido (**53**) y Ácido quinovico 3-O- $\beta$ -quinovopiranosilo-28-O- $\beta$ -D-glucopiranosido (**54**) (Nazari *et al.* 2006). En la fracción acetato de etilo del fruto de *R. echinocarpa*, se han identificado cinco triterpenos, siendo los más abundantes el ácido quinóvico (**57**) y ácido oxoquinóvico (**56**) (Bye *et al.* 1991, Cano-Campos *et al.* 2011). En los extractos hexano, diclorometano y metanol de las hojas de *Randia aculeata* se identificaron el diterpeno fitol (**52**) y los triterpenos squaleno (**59**) y cicloartenol (**60**) (Martínez-Ceja *et al.* 2022).

2.6.2.3. *Esteroles*.- *Randia echinocarpa* y *Randia aculeata* son las únicas especies donde se han reportado esteroides (Bye *et al.* 1991, Cano-Campos *et al.* 2011, Martínez-Ceja *et al.* 2022). En la fracción hexánica del fruto de *R. echinocarpa* y en los extractos hexano, diclorometano y metanol de las hojas de *Randia aculeata* se identificaron tres esteroides, y  $\beta$ -sitosterol (**61**) es el más abundante (**Cuadro 11** y **Figura 3**) (Cano-Campos *et al.* 2011, Martínez-Ceja *et al.* 2022).



2.6.2.4. *Otros.*- Otros compuestos identificados en las especies de *Randia* son azúcares, ácidos grasos, aldehídos, alcoholes, y cetonas (Cuadro S1 y Figura S1). Los principales ácidos grasos en el aceite esencial de las semillas de *R. monantha* son linoleico (69), oleico (71), y palmítico (67) (Juárez-Trujillo *et al.* 2018). La pulpa del fruto de *Randia echinocarpa* contiene ácido linoleico (69) y palmítico (67), y el último es el más abundante (Cano-Campos *et al.* 2011). Los principales alcoholes en el aceite esencial de las flores de *R. matudae* son *cis*-3-hexenol (78) y *trans*-3-hexenol (79) (Setzer *et al.* 2006). Se han registrados tres aldehídos para *R. echinocarpa*, siendo el pentadecanal (97) el más abundante (Cano-Campos *et al.* 2011). El manitol (81) ha sido identificado en *R. echinocarpa* y *R. hebecarpa* (Bye *et al.* 1991, Nazari *et al.* 2006, Cano-Campos *et al.* 2011). Los principales polialcoholes presentes en los extractos de las hojas de *Randia aculeata* son el ribitol (85) y el glucitol (86) (Martínez-Ceja *et al.* 2022).

2.6.3. *Actividades biológicas.* Entre las actividades biológicas demostradas para las 12 especies de *Randia* utilizadas en la medicina tradicional, la actividad antioxidante se reporta para cinco especies (**Cuadro 10** y **Cuadro 11**). El estrés oxidativo y la inflamación han sido asociados con la etiopatogenia de diferentes enfermedades (e.g., cáncer, cardiovascular, metabólica, neurodegenerativa), y los compuestos antioxidantes de las plantas pueden ser protectores de la salud mediante la prevención de la oxidación de lípidos, la desnaturalización de proteínas, daño al ADN y mejora en los mecanismos de reparación y desintoxicación del ADN (Munialo *et al.* 2019). Los fenólicos y flavonoides son componentes comunes de *Randia* (**Cuadro 11**); estos compuestos han sido propuestos como terapia adyuvante para tratar la inflamación, actividad asociada a la actividad antioxidante y a la inhibición de enzimas implicadas en la producción de eicosanoides (Hussain *et al.* 2016). Therefore, the antioxidant activity of *Randia* compounds could be relevant in the prevention and treatment of diseases. In general, biological activities demonstrated for *Randia* support some of their traditional uses (**Cuadro 10** y **Cuadro 11**). *Randia echinocarpa* ha sido la especie más estudiada. Es endémica de México, donde se utiliza para tratar el cáncer, malaria, diabetes y úlceras pépticas, así como enfermedades renales, circulatorias y pulmonares (Bye *et al.* 1991). Los extractos

de acetona de tallos/hoja de *R. echinocarpa* tienen baja actividad contra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella enterica* serovar Typhi y *Candida albicans*; las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (MIC) son  $\leq 8$  mg/mL (Salinas-Sánchez *et al.* 2009); además, el extracto acetónico del fruto muestra actividad nematocida frente a *Haemonchus contortus* L3, induciendo hasta un 37 % de muerte después de la incubación por 48 h (López-Aroche *et al.* 2008). Además, el extracto acuoso de *R. echinocarpa* tiene actividad antimutagénica en *Salmonella enterica* serovar Typhimurium YG1024, actuando por mecanismos desmutagénicos (prevención del daño) y bioantimutagénicos (reparación del daño). En este sentido, un ensayo bio guiado sobre la actividad antimutagénica de del extracto metanólico de *R. echinocarpa* mostró mayor actividad en su fracción hexánica y los compuestos responsables fueron  $\beta$ -sitosterol, ácido linoleico y ácido palmítico (Santos-Cervantes *et al.* 2007, Cano-Campos *et al.* 2011). Los extractos acuosos y no polares del fruto de *R. echinocarpa* mostraron actividades antioxidantes similares por el método decoloración de  $\beta$ -caroteno; el extracto acuoso tiene bajo contenido de fenólicos y los autores sugieren efectos sinérgicos (*e.g.*, entre  $\beta$ -sitosterol y fenólicos) están contribuyendo con la actividad antioxidante de *R. echinocarpa* (Santos-Cervantes *et al.* 2007). Las melaninas insolubles del fruto de *Randia echinocarpa* presentan una alta actividad antioxidante por los métodos de FRAP ( $1098.41 \pm 11.43$   $\mu\text{mol TE/g}$ , TE significa Equivalentes Trolox) y ABTS ( $1333.5 \pm 8.45$   $\mu\text{mol TE/g}$ ). Muestran actividad antioxidante celular en la cepa *Saccharomyces cerevisiae* BY4741 (Montes-Avila *et al.* 2018). Se observó un efecto dosis-respuesta con las dos concentraciones más bajas de melaninas (0.01 y 0.1 mg/mL) que con el ácido ascórbico. Las melaninas son pigmentos biológicos ubicuos producidos por la oxidación y polimerización de fenólicos, y en los organismos vivos intervienen en la termorregulación, la quimioprotección, el camuflaje, la atracción sexual y la fotoprotección (Bilinska 1996, Krol & Liebler 1998). Cabe destacar que los alimentos que contienen melaninas se han asociados con propiedades antioxidantes e inmunoestimulantes (Pugh *et al.* 2005, Huang *et al.* 2011). En particular, las melaninas insolubles del fruto de *R. echinocarpa* mostraron actividad

inmunomoduladora al incrementar la proliferación de esplenocitos, y los autores sugieren que el efecto inmunoestimulante se debía a las estructuras fenólicas de las melaninas (Montes-Avila *et al.* 2018). Se sugirió que los compuestos fenólicos inducen enzimas endógenas (e.g., superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa) y quelación de metales (e.g., hierro y cobre) (Montes-Avila *et al.* 2018). Las melaninas solubles (impuras y purificadas) del fruto de *Randia echinocarpa* han mostrado una mayor actividad inhibitoria de  $\alpha$ -glucosidasa ( $\alpha$ GI) que la acarbosa, un fármaco comúnmente empleado para tratar la diabetes tipo II (Cuevas-Juárez *et al.* 2014). Además, las melaninas purificadas mostraron más alto  $\alpha$ GI, lo que sugiere que los componentes/estructura de las melaninas solubles son esenciales para la actividad. Los valores de  $\alpha$ GI no se correlacionaron con el contenido de fenólicos ni con la actividad antioxidante, aunque estos tres parámetros aumentan con la purificación; en consecuencia, la composición de la muestra está afectando de forma diferencial a dichos parámetros (Cuevas-Juárez *et al.* 2014). Sin embargo, la decocción de los frutos de *R. echinocarpa* no mostró actividad antihiperglucémica en conejos (Alarcón-Aguilera *et al.* 1998). Por lo tanto, los extractos de *R. echinocarpa* tienen actividad antioxidante, inmunomoduladora y antimutagénica que se han considerado esenciales para tratar diversas enfermedades, incluidas la malaria y el cáncer (Munialo *et al.* 2019), y apoyan los usos tradicionales de las especies. Apoyando el potencial de *R. echinocarpa* como fuente de compuestos fitoterapéuticos, los ensayos de toxicidad en ratones mostraron que las melaninas solubles del fruto eran inocuas, y los ratones tratados mostraron comportamiento y peso normal, y órganos sanos (Gil-Avilés *et al.* 2019).

*Randia hebecarpa* se utiliza tradicionalmente para tratar el reumatismo (Nazari *et al.* 2006). El extracto metanólico y fracciones de sus hojas tienen actividad antioxidante *in vitro* evaluadas por los métodos DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazilo) y peroxidación de ácido linoleico. Las actividades del extracto metanólico, la fracción acetato de etilo y fracción hidroximetanol fueron similares al control positivo hidroxitolueno butilado (porcentaje de inhibición de 89.4 %) en la peroxidación del ácido linoleico. En el método DPPH, la fracción acetato de etilo muestra la mejor actividad ( $IC_{50} = 60.8 \mu\text{g/mL}$ ). En las fracciones más activas se identificaron cinco

flavonoids, dos triterpenos y manitol. Los autores sugieren que los flavonoides son los responsables de la actividad antioxidante (Nazari *et al.* 2006). El extracto metanólico de las hojas de *R. hebecarpa* es activo contra *Mycobacterium tuberculosis* ( $250 < \text{MIC} < 500 \mu\text{g/mL}$ ) (Araujo *et al.* 2014) y carece de actividad antiinflamatoria en los modelos murinos de carragenina y dextrano (Nazari *et al.* 2006).

*Randia monantha* se emplea tradicionalmente para tratar mordeduras de serpientes (Méndez-Ventura & Hernández-Medel 2009). Los extractos acuoso, metanólico y etanólico de la pulpa y semillas del fruto muestran alta actividad antioxidante *in vitro* evaluadas por los métodos ABTS (ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico)), DPPH, FRAP (Capacidad de reducción del hierro), y poder reductor; el extracto de semillas muestra mayor actividad en DPPH que el extracto de la pulpa, y sugieren que los flavonoides son los compuestos activos (Juárez-Trujillo *et al.* 2018). Por el contrario, el extracto acuoso de la pulpa fue más activo que el de semillas por el método FRAP, proponiendo que la actividad antioxidante de la pulpa se debió a la sinergia de fenólicos, vitamina C y melaninas (Juárez-Trujillo *et al.* 2018).

El extracto etanólico del fruto de *R. aculeata* es efectivo contra los venenos de las serpientes *Crotalus simus* y *Bothrops asper*. el extracto disminuye el daño tisular de los músculos esqueléticos y cardíacos y la pérdida de glóbulos rojos (Gallardo-Casas *et al.* 2012). Se sugiere que el extracto inhibe las enzimas proteolíticas implicadas en los efectos hemotóxicos del veneno. El extracto etanólico de *R. aculeata* también fue útil como coadyuvante de la terapia farmacológica polivalente en tejido pulmonar de ratones contra el veneno de *Bothrops asper* (Torres-Schwartz *et al.* 2018). En comparación con los ratones tratados con veneno, los ratones tratados con veneno seguido del suero polivalente habían disminuido la atrofia y la hemorragia en los pulmones. Sin embargo, los tratados con veneno, suero polivalente y extracto no mostraron estos síntomas. Por lo tanto, se sugirió que el extracto neutraliza las toxinas del veneno. El extracto etanólico de *R. aculeata* fue inocuo en ratones ( $\text{LD}_{50} > 1,000 \text{ mg/kg b.w.}$ ) y fue capaz de reducir el número de contorciones inducidas por ácido acético, sugiriendo así que tiene un efecto

analgésico a nivel visceral (Pérez-Espinosa *et al.* 2015). Martínez-Ceja *et al.* 2022 evaluaron la actividad antiinflamatoria, antibacteriana y antioxidante *in vitro* de los extractos metanólico, hexánico y diclorometano de las hojas de *Randia aculeata*. En las concentraciones evaluadas, ninguno de los extractos mostró actividad contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus*-MRSA, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* y *Salmonella Typhimurium*. El extracto metanólico de *Randia aculeata* mostró una alta actividad antioxidante *in vitro* con los siguientes valores de IC<sub>50</sub>: 92.92 ± 0.91 µg/mL en DPPH y 14.27 ± 0.20 µg/mL en ABTS. Los extractos no afectaron la viabilidad de las células RAW 267.4 y mostraron una inhibición dependiente de la concentración de la producción de óxido nítrico (NO), siendo los extractos más activos los de hexano (26.25 ± 2.62 % at 20 µg/mL) y diclorometano (35.38 ± 4.35 % at 40 µg/mL). Esto sugiere que *Randia aculeata* puede ser un recurso medicinal prometedor.

*Randia armata* es tradicionalmente empleado para mejorar el sueño (Zamora-Martínez & Nieto de Pascual-Pola 1992). Un extracto etanol-agua (7:3 v/v) de las partes aéreas de *R. armata* muestra una modera actividad antiparasitaria contra las larvas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (75 % de eficacia con una concentración del extracto al 40 %) (dos Santos *et al.* 2013). Además, la actividad antioxidante *in vitro* del extracto metanólico de *R. armata* ha sido alta debida a su elevada concentración de fenólicos y carotenos (Chavez *et al.* 2015).

*Randia nitida* se utiliza tradicionalmente para la cicatrización de heridas (POTT 1994, Erbano & Duarte 2011). El extracto metanólico de hojas y sus fracciones muestra actividad antifúngica contra *Colletotrichum truncatum*, *Rhizoctonia solani*, y *Sclerotinia sclerotiorum*. Esta actividad puede estar relacionada con sus principales componentes flavonoides, esteroides y triterpenos (Cruz-Silva *et al.* 2016).

*Randia longiloba* se ha empleado tradicionalmente para tratar el dengue (Trejos-Torres 2014). El extracto etanólico de hojas, tallos y raíces de *R. longiloba* muestran actividad nematocida (Cristóbal-Alejo *et al.* 2006).

*Randia obcordata* S. Watson se distribuye desde Texas hasta Venezuela, y no se cuenta con información sobre sus usos medicinales (POWO 2020) ni

caracterización fitoquímica. El extracto etanólico de las hojas de *R. obcordata* inhibe el crecimiento de los hongos *Alternaria tagetica*, *Colletotrichum gloeosporioides* y *Rhizopus* sp. En cambio, el extracto de raíz inhibe sólo el crecimiento de *Rhizopus* sp. (Gamboa-Angulo *et al.* 2008). Además, los extractos etanólicos de hojas, tallos y raíz de *R. obcordata* fueron nematocidas contra *Meloidogyne incognita* J2, y la mayor mortalidad se obtuvo con el extracto de hojas (60 % a 500 ppm) (Cristóbal-Alejo *et al.* 2006).

*Randia ferox* se emplea tradicionalmente para tratar diarrea, cólicos intestinales, y neumonía (Carvalho 2008). El extracto acuoso de las hojas de *R. ferox* muestra una alta actividad antioxidante *in vitro* por DPPH (IC<sub>50</sub> = 79.26 µg/mL). Se evaluó la citotoxicidad y genotoxicidad del extracto de *R. ferox* en diferentes líneas celulares. Las células mononucleares de sangre periférica tratadas durante 24 h mostraron una viabilidad celular normal. Todas las concentraciones evaluadas redujeron los niveles de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) sin afectar los niveles de óxido nítrico (NO). Además, la mayoría de las concentraciones probadas no afectaron a la liberación de ADN de doble cadena (dsDNA). Por lo tanto, se sugiere que el extracto acuoso de *R. ferox* es seguro y tienen el potencial de tratar diversas enfermedades/síntomas (Pappis *et al.* 2021).

Es necesario incrementar los conocimientos sobre la composición fitoquímica y actividades biológicas para producir productos de alto valor mediante las herramientas biotecnológicas modernas. Basándose en las características demostradas en *R. echinocarpa*, se empleó el cultivo de tejidos de células vegetales para producir callos y plántulas para la producción *in vitro* de antioxidantes y otros metabolitos bioactivos (Valenzuela-Atondo *et al.* 2020).

## 2.8. LITERATURA CITADA

- Agra MF, Silva KN, Basílio IJDL, Freitas PF, Barbosa-Filho JM. 2008. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. *Brazilian Journal of Pharmacognosy* 18: 472-508. DOI: <https://doi.org/10.1590/S102-695X2008000300023>
- Alarcón-Aguilera FJ, Roman-Ramos R, Pérez-Gutiérrez S, Aguilar-Contreras A, Contreras-Weber CC, Flores-Sáenz JL. 1998. Study of the anti-hyperglycemic effect

of plants used as antidiabetics. *Journal of the Ethnopharmacology* **61**: 101-110. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(98\)00020-8](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(98)00020-8)

An P, Yang X, Yu J, Qi J, Ren X, Kong Q. 2018.  $\alpha$ -terpeinol and terpene-4-ol, the critical components of tea tree oil, exert antifungal activities *in vitro* and *in vivo* against *Aspergillus niger* in grapes by inducing morphous damage and metabolic changes of fungus. *Food Control* **98**: 42–53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2018.11.013>

Araujo RCP, Neves FAR, Formagio ASN, Kassuya CAL, Stefanello MEA, Sousa VV, Pavan FR, Croda J. 2014. Evaluation of the anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and *in vivo* acute toxicity of *Annona sylvatica*. *BMC Complementary and Alternative Medicine* **14**: 209. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-209>

Balandrin MF, Kinghorn AD, Farnsworth NR. 1993. Plant-Derived Natural Products in Drug Discovery and Development. In: Kinghorn AD, Balandrin MF, eds. *Human Medicinal Agents from Plants*. Illinois, USA: American Chemical Society, pp. 2-12. DOI: <http://doi.org/10.1021/bk-1993-0534.ch001>

Barragán-Solís A. 2006. La práctica de la autoatención por fitoterapia en un grupo de familias mexicanas. *Archivo en Medicina Familiar* **8**: 155-162. ISSN: 1405-9657

Ben Sghaier M, Pagano A, Mousslim M, Ammari Y, Kovacic H, Luis J. 2016. Rutin inhibits proliferation, attenuates superoxide production and decreases adhesion and migration of human cancerous cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **84**: 1972–1978. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.001>

Bilinska B. 1996. Progress of infrared investigations of melanin structures. *Spectrochimica Acta Part A* **52**:1157-1162. DOI: [http://doi.org/10.1016/0584-8539\(96\)01691-1](http://doi.org/10.1016/0584-8539(96)01691-1)

Borhidi A. 2006. Rubiáceas de México. 2<sup>da</sup>. ed. Budapest, Hungría: Akadémiai Kiadó. ISBN: 9789630592246

Borhidi A, Diego-Pérez A. 2008. Flora de Guerrero. 35. *Coussareae, Gardenieae, Hedyotideae, Mussaendeae, Naucleae, Rondeletieae (Rubiaceae)*. 1<sup>ra</sup>. ed. Ciudad de México, México: Las prensas de ciencias. ISBN: 9786072000346

Borhidi A, Martínez-Salas E. 2015. Estudios sobre Rubiáceas de México, LII. Una nueva especie del género *Randia* (*Gardenieae, Rubiaceae*) en Chiapas. *Acta Botanica Hungarica* **57**: 11-15. DOI: <https://doi.org/10.1556/Abot.57.2013.1-22.3>

Borhidi A, Martínez-Salas E, Salas-Morales S. 2013. Estudios sobre Rubiáceas mexicanas, XLI. Tres nuevas especies del género *Randia* L. *Acta Botanica Hungarica* **55**: 17-25. DOI: <https://doi.org/10.1556/Abot.55.2013.1-22>

Borhidi A, Salas-Morales S. 2014. Estudios sobre Rubiáceas mexicanas, XLVII. *Randia keniae* (*Rubiaceae, Gardenieae*) una nueva especie en Oaxaca. *Acta Botanica Hungarica* **56**: 23-26. DOI: <https://doi.org/10.1556/Abot.56.2014.1-2.5>

Borhidi A, Soto-Nuñez JC. 2014. Estudios sobre Rubiáceas mexicanas XLVIII. Una nueva especie del género *Randia* (*Rubiaceae, Guettardeae*) en el estado de Michoacán. *Acta Botanica Hungarica* **56**: 27-31. DOI: <https://doi.org/10.1556/Abot.56.2015.1-2.6>

Bye R, Linares E, Mata R, Albor C, Casteñeda PC, Delgado G. 1991. Ethnobotanical and phytochemical investigation of *Randia echinocarpa* (*Rubiaceae*). *Anales del Instituto de Biología Serie Botánica* **62**: 87-106. ISSN: 0374-5511

Burger W, Taylor CM. 1993. Flora costaricensis: Family # 202 *Rubiaceae*. 1<sup>ra</sup> ed. Chicago, Illinois, USA: *Field Museum of Natural History*. ISBN: 9994619411

Calixto-Campos C, Carvalho TT, Hohmann MSN, Pinho-Ribeiro FA, Fattori V, Manchope MF, Zarpelon AC, Bacarat MM, Georgetti SR, Casagrande R, Verri WA. 2015. Vanillic acid inhibits inflammatory pain by inhibition neutrophil recruitment, oxidative stress, cytokine production, and NF $\kappa$ B activation in mice. *Journal of Natural Products* **78**: 1799–1808. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00246>

Cano-Campos MC, Díaz-Camacho SP, Uribe-Beltrán Md. J, López-Angulo G, Montes-Avila J, Paredes-López O, Delgado-Vargas F. 2011. Bio-guided fractionation of the antimutagenic activity of methanolic extract from the fruit of *Randia echinocarpa* (Sessé et Mociño) against 1-nitropyrene. *Food Research International* **44**: 3087-3093. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.08.006>

Carvalho PER. 2008. *Espécies arbóreas brasileiras*. 1<sup>ta</sup> ed. Brasília, DF: *Embrapa Informacao Tecnológica*; Colombo, PR: *Embrapa Florestas*. ISBN: 978-85-7383-429-1

Chakraborty K, Joy M, Raola VK. 2021. Anti-inflammatory  $\beta$ -sitosterols from the Asiatic loop-root mangrove *Rhizophora mucronata* attenuate 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 enzymes. *Steroids* **172**: 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2021.108860>

Chaves EMF, Silva JN, Lima A, Albuquerque UP, Barros RFM. 2015. Potential of wild food plants from the semi-arid region of Northeast Brasil: chemical approach ethnoguided. *Revista Espacios* **36**: 1-10. ISSN:0798-1015

Cristóbal-Alejo J, Tun-Suárez JM, Moguel-Catzín S, Marbán-Mendoza M, Medina-Baizabal L, Simá-Polanco P, Peraza-Sánchez SR, Gamboa-Angulo MM. 2006. *In vitro* sensitivity of *Meloidogyne incognita* to extracts from native Yucatecan plants. *Nematropica* **36**: 89-97. ISSN 2220-5616

Cruz-Silva SCBD, Matias R, Bono JAM, Santos KS, Ludwig J. 2016. Antifungal potential of extracts and fractions of *Randia nitida* leaves on soybean pathogens and their phytochemistry. *Revista Caatinga* **29**: 594-602. DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-21252016v29n309rc>

Cuevas-Juárez E, Yuriar-Arredondo KY, Pío-León JF, Montes-Avila J, López-Angulo G, Díaz-Camacho SP, Delgado-Vargas F. 2014. Antioxidant and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory properties of soluble melanins from the fruits of *Vitex mollis* Kunth, *Randia echinocarpa* Sessé et Mociño and *Crescentia alata* Kunth. *Journal of Functional Foods* **9**: 78-88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ff.2014.04.016>

De Melo GO, Malvar D do C, Vanderlinde FA, Rocha FF, Pires PA, Costa EA, de Matos LG, Kaiser CR, Costa SS. 2009. Antinociceptive and anti-inflammatory kaempferol glycosides from *Sedum dendroideum*. *Journal of Ethnopharmacology* **124**: 228–232. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.04.024>

Dietrich F, Kaiser S, Rockenbach L, Figueiró F, Scussel-Bergarmir L, Monte-da Cunha F, Bueno-Morrone F, González-Ortega G, Oliveira-Battastini AM. 2014. Quinovic acid glycosides purified fraction from *Uncaria tomentosa* induces cell death by apoptosis in the T24 human bladder cancer cell line. *Food and Chemical Toxicology* **67**: 222–229. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.02.027>

dos Santos LB, Souza JK, Papassoni B, Lino-Borges DG, Junior GAD, de Sousa JME, Carollo CA, Borges FA. 2013. Efficacy of extracts from plants of the Brazilian



- Pantanal against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria* **22**: 532-538. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-29612013000400013>
- Erbano M, Duarte MR. 2011. Macro and microscopic analysis of the leaf and stem of *Randia armata* (Sw.) DC., Rubiaceae. *Latin American Journal of Pharmacy* **30**: 1239-1243. ISSN 2362-3853
- Fagerlind F. 1948. Rosenbergioidendron Gen. Nov., Eine polymorphe Rubiaceen-Gattung mit gewöhnlichem Vorkommen von Mikrosporogenesestörungen. *Sensu Bot. Tidskr.* **42**, 143-152. Cited in Gustafsson C. 1998. The neotropical *Rosenbergioidendron* (Rubiaceae, Gardenieae). *Brittonia* **50**: 452-466. DOI: <https://doi.org/10.2307/2807754>
- Gallardo-Casas CA, Guevara-Balcázar G, Morales-Ramos E, Tadeo-Jiménez Y, Gutiérrez-Flores O, Jiménez-Sánchez N, Valadez-Omaña MT, Valenzuela-Vargas MT, Castillo-Hernández MC. 2012. Ethnobotanic study of *Randia aculeata* (Rubiaceae) in Jamapa, Veracruz, Mexico, and its anti-snake venom effects on mouse tissue. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases* **18**: 287-394. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1678-91992012000300006>
- Gamboa-Angulo MM, Cristóbal-Alejo J, Medina-Baizabal IL, Chí-Romero F, Méndez-González R, Simá-Polanco P, May-Pat F. 2008. Antifungal properties of selected plants from the Yucatan peninsula, Mexico. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* **24**: 1955-1959. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11274-008-9658-x>
- Gil-Avilés Md. R, Montes-Avila J, Díaz-Camacho SP, Picos-Salas MA, López-Angulo G, Reynoso-Soto EA, Osuna-Martinez LU, Delgado-Vargas F. 2019. Soluble melanins of the *Randia echinocarpa* fruit – Structural characteristics and toxicity. *Journal of Food Biochemistry* **43**: e13077. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13077>
- Gustafsson C. 2000. Three new species of South American *Randia* (Gardenieae, Rubiaceae). *Novon* **10**: 201-208. DOI: <https://doi.org/10.2307/3393100>
- Gustafsson C. 1998. The neotropical *Rosenbergioidendron* (Rubiaceae, Gardenieae). *Brittonia* **50**: 452-466. DOI: <https://doi.org/10.2307/2807754>
- Ham JR, Lee HI, Choi RY, Sim MO, Choi MS, Kwon EY, Yun KW, Kim MJ, Lee MK. 2016. Anti-obesity and anti-hepatosteatosis effects of dietary scopoletin in high-fat diet fed mice. *Journal of Functional Foods* **25**: 433–446. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.06.026>
- Hooker JD .1873. Rubiaceae. In: Bentham G, Hooker JD, eds. *Genera Plantarum: ad exemplaria imprimis in Herbariis Kewensibus servata definita*. London: Spottiswoode & Co. pp. 7-151
- Huang S, Pan Y, Gan D, Ouyang X, Tang S, Ekunwe SIE, Wang H. 2011. Antioxidant activities and UV-protective properties of melanin from the berry of *Cinamomum burmannii* and *Osmanthus fragrans*. *Medicinal Chemistry Research* **12**: 475-481. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00044-010-9341-2>
- Hussie T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MCB, Raju N. 2016. Oxidative stress and inflammation: What polyphenols can do for us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2016**: 1-9. DOI: <http://doi.org/10.1155/2016/7432797>
- Irigoyen-Rascón F, Paredes A. 2015. *Tarahumara medicine: ethnobotany and healing among the Rarámuri of Mexico*. Oklahoma, USA: University of Oklahoma Press. ISBN: 978-0806148281

Jiménez J, Cruz R. 2013. *Randia lorenceana* (Rubiaceae, Gardenieae), una nueva especie del bosque mesófilo de montaña en el estado de Guerrero, México. *Brittonia* **66**: 207-211. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12228-013-9318-9>

Jiménez-Ortega LA, Barrientos-Ramírez L, Tena-Meza MP. 2020. Caracterización fisicoquímica y fitoquímica de frutos de sapuche (*Randia laevigata* Standl.). *e-Cucba* **13**: 30-39. DOI: <https://doi.org/10.32870/e-cucba.v0i13.147>

Juárez-Trujillo N, Monribot-Villanueva JL, Alvarado-Olivarez M, Luna-Solano G, Guerrero-Analco JA, Jiménez-Fernández M. 2018. Phenolic profile and antioxidative properties of pulp and seeds of *Randia monantha* Benth. *Industrial Crops and Products* **124**: 53-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.07.052>

Keay RWJ. 1958. *Randia* and *Gardenia* in West Africa. *Bulletin du Jardin Botanique de l'État* **28**: 15-72. DOI: <http://doi.org/10.2307/3667018>

Khayam AU, Patel H, Faoila NA, Figueroa Milla AE, Dilshad E, Mirza B, Huang Y, Sheikh MS. 2020. Quinovic acid purified from medicinal plant *Fagonia indica* mediates anticancer effects via death receptor 5. *Molecular and Cellular Biochemistry* **474**: 159–169. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03841-4>

Kim MG, Kim SM, Min JH, Kwon OK, Park MH, Park JW, Ahn HI, Hwang JY, Oh SR, Lee JW, Ahn KS. 2019. Anti-inflammatory effects of linalool on ovalbumin-induced pulmonary inflammation. *International Immunopharmacology* **74**: 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105706>

Krol ES, Leibler DC. 1998. Photoprotective actions of natural and synthetic melanins. *Chemical Research in Toxicology* **11**: 1434-1440. DOI: <http://doi.org/10.1021/tx980114c>

Li Y, Yang D, Jia Y, He L, Li J, Yu C, Liao C, Yu Z, Zhang C. 2021. Research note: Anti-inflammatory effects and antiviral activities of baicalein and chlorogenic acid against infectious bursal disease virus in embryonic eggs. *Poultry Science* **100**: 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psj.2021.01.010>

Librán-Pérez M, Pereiro M, Figueras A, Novoa B. 2019. Antiviral activity of palmitic acid via autophagic flux inhibition in zebrafish (*Danio rerio*). *Fish & Shellfish Immunology* **95**: 595–605. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.10.055>

López-Aroche U, Salinas-Sanchez DO, Mendoza de Gives P, López-Arellano ME, Liebano-Hernandez E, Valladares-Cisneros G, Arias-Ataide DM, Hernandez-Velazquez V. 2008. *In vitro* nematicidal effects of medicinal plants from the Sierra de Huautla, Biosphere Reserve, Morelos, Mexico against *Haemonchus contortus* infective larvae. *Journal of Helminthology* **82**: 25-31. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0022149X07873627>

Lorence DH. 1986. *Glossostipula* (Rubiaceae), a new genus from Mexico and Guatemala. *Candollea* **41**: 453-461. ISSN: 0373-2967

Lorence, DH. 1998. New species and combinations in Mesoamerican *Randia* (Rubiaceae: Gardenieae). *Missouri Botanical Garden* **8**: 247-251. DOI: <https://doi.org/10.2307/3392013>

Lorence DH. 1999. *A nomenclator of Mexican and Central American Rubiaceae*. St. Louis Missouri, USA: Missouri Botanical Garden Press. ISBN: 9780915279623

Lorence DH, Dwyer JD. 1986. New taxa and a new name in Mexican and Central American *Randia* (Rubiaceae, Gardenieae). *Boletín de la Sociedad Botánica de México* **47**: 37-48. DOI: <https://doi.org/10.17129/botsoci.1330>

Lorence DH, Rodríguez-Acosta M. 1986. *Randia guerrerensis*, una nueva especie de Rubiaceae de México. *Biotica* **11**(3): 195-199. ISSN: 0185-0326

Martínez-Ceja A, Romero-Estrada A, Columba-Palomares MC, Hurtado-Díaz I, Álvarez L, Teta-Talixtacta R, Sánchez-Ramos M, Cruz-Sosa Francisco, Bernabé-Antonio A. 2022. Anti-inflammatory, antibacterial and antioxidant activity of leaf and cell cultures extracts of *Randia aculeata* L. and its chemical components by GC-MS. *South African Journal of Botany* **144**: 206–218. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.08.036>

Martínez M. 1939. Las plantas medicinales de México. 2<sup>da</sup>. ed. México. Botas.

Méndez-Valenzuela LM, Hernández-Martínez MR. 2009. Evaluación de la toxicidad del fruto de *Randia monantha* Benth. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana* **9**: 42-45. ISSN 1870 3267

Munialo CD, Naumovski N, Segi D, Stewart , Mellor DD. 2019. Critical evaluation of the extrapolation of data relative to antioxidant function from the laboratory and their implications on food production and human health: a review. *International Journal of Food Science and Technology* **54**: 1448-1459. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijfs.14135>

Montes-Avila J, Ojeda-Ayala M, López-Angulo G, Pío-León JF, Díaz-Camacho SP, Ochoa-Terán A, Delgado-Vargas F. 2018. Physicochemical properties and biological activities of melanins from the black-edible fruits *Vitex mollis* and *Randia echinocarpa*. *Journal of Food Measurement and Characterization* **12**: 1972-1980. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11694-018-9812-6>

Nazari AS, Dias SA, da Costa WF, Bersani-Amado CA, Vidotti GJ, de Sousa MC, Sarragiotto MH. 2006. Anti-inflammatory and antioxidant activities of *Randia hebecarpa* and major constituents. *Pharmaceutical Biology* **44**: 7-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880200500496504>

Odonne G, Valadeau C, Alban-Castillo J, Stien D, Sauvain M, Bourdy G. 2013. Medical ethnobotany of the Chayahuita of the Parapapura basin (Peruvian Amazon). *Journal of Ethnopharmacology* **146**: 127-153. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.12.014>

OMS. 2013. *Medicina tradicional: definiciones*. Geneva, Switzerland: Organización Mundial de la Salud. [https://www.who.int/topics/traditional\\_medicine/definitions/es/](https://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/) (accessed September 30, 2020).

Pappis L, Prates RA, Fontana T, Geraldo SG, Castro DR, Bolssoni DC, Rorato SM, Cadoná FC, Kolinski MA, de Freitas BL. 2021. *Randia ferox* (Cham & Schltdl) DC. *Natural Product Research* **4**: 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1960522>

Pegoraro NS, Camponogara C, Cruz L, Oliveira SM. 2020. Oleic acid exhibits an expressive anti-inflammatory effect in croton oil-induced irritant contact dermatitis without the occurrence of toxicological effects in mice. *Journal of Ethnopharmacology* **267**: 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113486>

Pérez-Espinosa TP, Castillo-Hernández Md. C, Valadez-Omaña MT, Gallardo-Casas CA. 2015. Evaluación toxicológica y efecto antinociceptivo en un modelo de dolor visceral del extracto etanólico de *Randia aculeata* (Crucetillo). *Revista de Toxicología en Línea* **44**: 50-57. ISSN: 1668-091X.

Pérez GS, Pérez GRM, Pérez-González C, Zavala SMA, Vargas SR. 1993. Cicatrizing activity of *Randia echinocarpa* in gastric ulcers. *Phyton* **54**: 157-162. ISSN: 0031-9457

Pott A, Pott VJ. 1994. Plantas do pantanal. 1. ed. Brasília, DF: EMBRAPA-CPAP. ISBN: 85-85007-36-2.

POWO. 2019. Plants of the World Online. St. Louis Missouri, USA: The Royal Botanic Gardens, Kew. <http://www.plantsoftheworldonline.org/> (accessed September 21, 2020)

Prasath KG, Alexpandi R, Parasuraman R, Pavithra M, Ravi AV, Pandian SK. 2021. Anti-inflammatory potential of myristic acid and palmitic acid synergism against systemic candidiasis in *Danio rerio* (Zebrafish). *Biomedicine & Pharmacotherapy* **133**: 1–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111043>

Pugh ND, Balachandra P, Latan H, Dayan FE, Joshi V, Bedir E, Makino T, Moraes R, Khan I, Pasco SP. 2005. Melanin: Dietary mucosal immune modulator from *Echinacea* and other botanical supplements *International Immunopharmacology* **5**: 637-647. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.12.011>

Robbrecht E, C Puff. 1986. A survey of the *Gardenieae* and related tribes (Rubiaceae). *Botanische Jahrbücher für Systematik, Pflanzengeschichte und Pflanzengeographie* **108**: 63-137. Citado en Lorence DH, M Nee. 1987. *Randia retroflexa* (Rubiaceae), a new species from Southern Mexico. *Brittonia* **39**: 371-375. DOI: <http://doi.org/10.2307/2907136>

Rodenak-Kladniew B, Castro MA, Crespo R, Galle M, García-de Bravo M. 2020. Anti-cancer mechanisms of linalool and 1,8-cineole in non-small cell lung cancer A459 cells. *Heliyon* **6**: 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05639>

Salinas-Sánchez D, Arteaga-Najera GL, León-Rivera I, Dorado-Ramírez O, Valladares-Ceniceros Ma. G, Navarro-García VM. 2009. Antimicrobial activity of medicinal plants from the Huautla sierra biosphere reserve in Morelos (México). *Polibotánica* **28**: 213-225. ISSN 1405-2768

Santos-Cervantes ME, Ibarra-Zazueta ME, Loarca-Pina G, Paredes-López O, Delgado-Vargas F. 2007. Antioxidant and antimutagenic activities of *Randia echinocarpa* fruit. *Plant Foods for Human Nutrition* **62**: 71-77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11130-007-0044-x>

Setzer WN, Noletto JA, Lawton RO. 2006. Chemical composition of the floral essential oil of *Randia matudae* from Monteverde, Costa Rica. *Flavour and Fragrance Journal* **21**: 244-246. DOI: <https://doi.org/10.1002/ffj.1567>

Soto-Sobenis A, Castillo B, Delgado A, González A, Montenegro R. 2001. Alkaloid screening of herbarium samples of Rubiaceae from Panama. *Pharmaceutical Biology* **39**:161-169. DOI: <https://doi.org/10.1076/phbi.39.3.161.5925>

Standley PC. 1919. A note concerning the genus *Randia*, with descriptions of new species. *The Contributions from the United States National Herbarium* **20**: 200-203. Cited in Stranczinger S, Borhidi A, Szentpéteri JL, Jakab F. 2007. The phylogenetic relationships among some *Randia* (Rubiaceae) Taxa. *Acta Biologica Hungarica* **58**: 235-244. DOI: <https://doi.org.10.15567/ABiol.58.2007.2.10>

Stranczinger S, Borhidi A, Szentpéteri JL, Jakab F. 2007. The phylogenetic relationships among some *Randia* (Rubiaceae) Taxa. *Acta Biologica Hungarica* **58**: 235-244. DOI: <https://doi.org.10.15567/ABiol.58.2007.2.10>



Tirvengadam DD. 1978. A synopsis of the *Rubiaceae-Gardenieae* of Ceylon (Sri Lanka). (Paris). *Botanique* **35**: 3-33. Citado en Lorence DH, Nee M. 1987. *Randia retroflexa* (Rubiaceae), a new species from Southern Mexico. *Brittonia* **39**: 371-375. DOI: <http://doi.org/10.2307/2907136>

Torres-Rego M, Furtado AA, Bitencourt MOA, Lima MCJS, Andrade RCLC, Azevedo EP, Soares EP, Tomas JC, Lopes NP, da Silava-Júnio AA, Zucolotto SM, Fernandes-Pedrosa MF. 2016. Anti-inflammatory activity of aqueous extract and bioactive compounds identified from the fruits of *Hancornia speciosa* Gomes (*Apocynaceae*). *BMC Complementary and Alternative Medicine* **16**: 1–10. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12906-016-1259-x>.

Torres-Schwartz JL, Valadez-Omaña MT, Gallardo-Casas CA. 2018. Efecto de la combinación de un antisuero y el extracto etanólico de *Randia aculeata* (Crucetillo) contra el daño pulmonar que provoca el veneno de *Bothrops asper*. *Revista de Toxicología en Línea* **56**: 22-31. ISSN 1668-091X

Trejo-Torres JC, Hayden WJ, Pasos-Enríquez RM, Carvajal-Mejía LA, Callaghan JM. 2014. Catálogo de la flora de Kaxil Kiuic. Reporte final del proyecto “Difusión ambiental de la reserva biocultural estatal Puuc”. Kaxil Kiuic A.C. & Programa de pequeñas donaciones-FMAM-México-PNUD. Mérida, Yucatán, México

Valenzuela-Atondo DA, Delgado-Vargas F, López-Angulo G, Calderón-Vázquez CL, Orozco-Cárdenas ML, Cruz-Mendivil A. 2020. Antioxidant activity of *in vitro* plantlets and callus cultures of *Randia echinocarpa*, a medicinal plant from northwestern Mexico. *In Vitro Cellular and Development Biology – Plant* **56**: 440-446. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11627-020-10062-3>

Vargas-Solis R, Pérez-Gutierrez R. 2002. Diuretic and urolithiatic activities of the aqueous extract of the fruit of *Randia echinocarpa* on rats. *Journal of Ethnopharmacology* **1**: 145-147. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(02\)00091-0](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(02)00091-0)

Vides PA, Alvarez CA. 2013. La medicina tradicional como un modelo de atención integral en salud. *Revista de la Universidad del Valle de Guatemala* **25**: 58-60. ISSN 2311-7648

Villaseñor JL. 2016. Checklist of the native vascular plants of Mexico. *Revista Mexicana de Biodiversidad* **87**: 559-902. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmb.2016.06.017>

Wang L, Du H, Chen P. 2020. Chlorogenic acid inhibits the proliferation of human lung cancer A459 cell lines by targeting annexin A2 in vitro and *in vivo*. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **131**: 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110673>

WFO. 2021. Word flora online. Published on the internet: <http://www.wordfloraonline.org> (Accessed: September 25, 2021).

Zamora-Martínez MC, Nieto de Pascual-Pola C. 1992. Medicinal plants used in some rural populations of Oaxaca, Puebla y Veracruz, Mexico. *Journal of Ethnopharmacology* **35**: 229-257. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(92\)90021-1](https://doi.org/10.1016/0378-8741(92)90021-1)

## **CAPÍTULO 3. ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA Y ANTIOXIDANTE DE EXTRACTOS Y FRACCIONES DEL FRUTO DE PAPACHE (*Randia echinocarpa*).**

### **3.1. RESUMEN**

Antecedentes: *Randia echinocarpa* (RE) es la especie más estudiada del género y su fruto es utilizado en la medicina tradicional mexicana para tratar diversos padecimientos; sin embargo, la actividad antiinflamatoria del fruto de RE no ha sido evaluada.

Preguntas: ¿Presentan actividad antiinflamatoria el extracto metanólico (EM) de *R. echinocarpa* y sus fracciones acuosa (FAC) y hexánica (FH)?

Descripción de datos: *Randia echinocarpa*, familia *Rubiaceae*, parte reproductiva (fruto).

Sitios y años de estudio: Municipios de Cosalá y Mocorito, Sinaloa. 2017-2020.

Métodos: Al EM del fruto de RE y las FAC y FH se les determinaron las actividades antioxidante *in vitro* y antiinflamatoria *in vitro* e *in vivo*, para los ensayos antiinflamatorios *in vivo* se realizó evaluación histológica de los tejidos.

Resultados: Los valores de actividad antioxidante ( $\mu\text{mol ET/g}$ ) del EM (ABTS = 220.36; DPPH = 230.41) y de la FAc (ABTS = 208.14; DPPH = 248.44) son los más altos. En la actividad antiinflamatoria *in vitro*, las muestras de RE mostraron valores de inhibición altos (91.14-96.21 %) aunque inferiores a los del diclofenaco de sodio (96.14-96.27 %). El EM mostró la mejor inhibición de lipooxigenasa ( $\text{IC}_{50} = 123.66 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$ ). En el modelo de edema auricular, las muestras de RE (EM, FH y FAc) inhibieron la formación de edema inducido por TPA (27.55-39.96 %) pero inferiores a indometacina (90.55 %). En el modelo de edema en pata inducida por carragenina, la inhibición inducida por las muestras de RE (EM, FH y FAc) (20.81-60.2 %) fue mayor que con indometacina (16.33-47.26 %).

Conclusiones: El EM y fracciones (FAc y FH) de RE presentan actividad antiinflamatoria *in vitro* e *in vivo*; la actividad se registra en las dos fases del proceso inflamatorio, por lo que la actividad antioxidante e inhibitoria de lipoxigenasa de las muestras podrían estar contribuyendo a su efecto positivo. La actividad antiinflamatoria de RE podría contribuir a los efectos benéficos asociados a sus usos tradicionales.

### 3.2. INTRODUCCIÓN

La inflamación es un proceso fisiológico generado por el cuerpo en respuesta al estrés oxidativo, lesión, infección o irritación. La inflamación crónica implica la liberación de una serie de mediadores que inducen la proliferación de fibroblastos, endotelio vascular, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos (Brooks *et al.* 1999). La patología de varias enfermedades no infecciosas está asociada con procesos inflamatorios. Por ejemplo, la inflamación crónica asociada a una lesión tisular de tejidos u órganos puede inducir cambios genómicos que pueden traducirse en enfermedades crónicas como el cáncer, la diabetes, cardiovasculares, autoinmunes y trastornos neurodegenerativos. Las terapias existentes para la mayoría de estas condiciones crónicas pueden generar más efectos adversos que la propia enfermedad, lo que justifica la implementación de métodos más seguros y menos tóxicos (Ginwala *et al.* 2019). La medicina tradicional es una alternativa terapéutica usada durante siglos para tratar diversas enfermedades o síntomas. Al respecto, la OMS reconoce a la medicina tradicional como un recurso fundamental en el cuidado

de la salud de millones de personas (OMS, 2002). *Randia echinocarpa* pertenece a la familia de Rubiaceae y es una planta nativa de México, donde dependiendo de la región recibe diferentes nombres (e.g., grangel, kakawari, telocoche, xacua y papache). En la medicina tradicional mexicana, *R. echinocarpa* es usada para tratar diversos padecimientos renales: dolor, piedras en los riñones y cistitis. Las hojas y frutos en forma de infusiones son usadas para tratar la tos, diabetes, diarrea, malaria y cánceres de estómago e intestino (Bye 1991, Ojeda-Ayala *et al.* 2022). Diversos estudios han evaluado diferentes actividades biológicas de hojas, flores y fruto de *Randia echinocarpa*: e.g., antibacteriana, antiparasitaria, antidiabética, antifúngica, antimutagénica, antioxidante, cicatrizante, diurética, proliferativa y toxicidad (Gil-Avilés *et al.* 2019; Montes-Ávila *et al.* 2018; Cuevas-Juárez *et al.* 2014; Santos-Cervantes *et al.* 2007; Cano-Campos *et al.* 2011;; Salinas-Sánchez *et al.* 2009; Gamboa-Angulo *et al.* 2008; López-Aroche *et al.* 2008; Vargas-Solís & Pérez-Gutiérrez 2002; Alarcón-Aguilera *et al.* 1998; Pérez *et al.* 1993). En la literatura existen reportes de la actividad antiinflamatoria *in vitro* e *in vivo* de algunas especies de *Randia*: extractos de hojas *Randia aculeata* mostraron un efecto dosis-respuesta al inhibir la producción de NO en la línea celular RAW 264.7 (Martínez-Ceja *et al.* 2022). Nazari *et al.* 2006 evaluaron el extracto metanólico de las hojas de *Randia hebecarpa* en el modelo de edema en pata, pero no observaron actividad sobre el modelo evaluado, argumentan que los compuestos fenólicos presentan diferente actividad dependiendo del modelo empleado para esta actividad biológica. Sin embargo, la actividad antiinflamatoria *Randia echinocarpa* no ha sido evaluada, por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue demostrar que el extracto y fracciones de *Randia echinocarpa* presentan actividad antioxidante y actividad antiinflamatoria *in vitro* e *in vivo*.

### **3.3. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.3.1. Reactivos**

Los reactivos y solventes usados en este estudio fueron grado analítico y adquiridos en Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA) and Fisher Scientific, (Pittsburg, PA, USA).



### **3.3.2. Material biológico**

Los frutos maduros de *R. echinocarpa* fueron recolectados a mano en diferentes localidades del municipio de Cosalá y Mocorito, ambos municipios localizados en Sinaloa, México. Las plantas fueron identificadas y autenticada con la etiqueta de espécimen (8040), por el Dr. Rito Vega-Aviña y las muestras de las plantas fueron depositadas en el herbario de la Facultad de Agronomía, en la Universidad Autónoma de Sinaloa.

El exocarpo leñoso y las semillas fueron eliminadas, recuperando y liofilizando la pulpa (VirTis 25 EL, VirTis Co, Garder, NY). La pulpa seca, altamente higroscópica, fue molida y pasada por una malla número 40 y almacenada a -80 °C hasta su uso.

### **3.3.3. Animales**

Todos los experimentos se realizaron con ratones BalB/C machos entre 7 y 10 semanas de edad (n = 65; 28 a 40 g), adquiridos en la empresa Circulo ADN, CdMx. Se alojaron 5 por jaula, en una jaula ventilada provista de una cama de aserrín de madera, con libre acceso a agua y alimento. Todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 y con la aprobación del comité de bioética de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma de Sinaloa.

### **3.3.4. Preparación del extracto metanólico crudo de papache**

El extracto metanólico crudo del fruto *R. echinocarpa* se obtuvo de acuerdo a la metodología descrita por Wall *et al.* (1996). Harina del fruto seco (200 g) se extrajo con MeOH (1:5 p/v) por tres días en agitación y a temperatura ambiente (30 °C), la suspensión fue filtrada diariamente, la fase líquida fue separada y el residuo fue resuspendido con solvente fresco (metanol); los filtrados se mezclaron y fueron concentrados con un rotavapor (40 °C) para obtener el extracto metanólico (EM).

### **3.3.5. Separación líquido-líquido del extracto metanólico**

El extracto metanólico se fraccionó por partición líquido-líquido de acuerdo a la metodología descrita por Wall *et al.* (1996). El extracto metanólico crudo (40 g) se resuspendió en 100 mL de MeOH:H<sub>2</sub>O (9/1 v/v) para iniciar la partición en un embudo de separación. A la mezcla se le añadió hexano para obtener una

proporción MeOH:H<sub>2</sub>O:Hexano (0.9:0.1:1, v/v) y se agitó vigorosamente. La fase hexánica fue recuperada y la fase metanólica se mezcló con cloroformo (CHCl<sub>3</sub>:H<sub>2</sub>O, 1:1 v/v) y NaCl<sub>(ac)</sub> 10 % (1:1 v/v), la mezcla se agitó vigorosamente. La fase clorofórmica se recuperó y la fase acuosa se mezcló con EtOAc (1:1 v/v) y se agitó vigorosamente, obteniéndose la fase en EtOAc y la fase acuosa. Las fracciones hexánica (FH), clorofórmica (FC) y en acetato de etilo (FAE) se obtuvieron por concentración en un rotavapor (40 °C) y la fracción acuosa (FAC) por liofilización de las fases correspondientes. Las fracciones fueron almacenadas a -20 °C y protegidas de la luz hasta su uso.

### **3.3.6. Actividad antioxidante *in vitro***

#### **3.3.6.1. Ensayo ABTS**

Se prepararon soluciones de extracto metanólico, fracción acuosa y hexánica (1.0 y 0.5 mg/mL) y estándar de Trólox (400 µg/mL). La actividad antioxidante por ABTS se determinó de acuerdo a lo reportado por Liu *et al.* (2009). La cuantificación se realizó empleando una curva de calibración de Trólox (0-400 µg/mL) y fue expresada como Equivalentes de Trolox (µmol TE/g de extracto o fracción).

#### **3.3.6.2. Ensayo DPPH**

La actividad antioxidante por DPPH se determinó de acuerdo a Brand -Williams *et al.* (1995) con pequeñas modificaciones. En tubos de ensaye se mezclaron 0.2 mL of EM, FAC y FH (0.25–4 mg/mL) o Trolox (0–75 µg/mL) y 1.8 mL de 150 µM de DPPH. La mezcla se homogenizó, se dejó reposar a 37 °C/obscuridad por 30 min y la absorbancia fue medida a 515 nm. Los resultados fueron reportados como Capacidad Antioxidante de Equivalentes de Trolox (TEAC) por gramo de extracto o fracción en base seca.

### **3.3.7. Actividad antiinflamatoria *in vitro***

#### **3.3.7.1. Ensayo de estabilización de membrana de eritrocitos**

El ensayo se llevó a cabo por la metodología propuesta por García-Candela *et al.* (2017). Se recolectaron muestras de sangre fresca de voluntarios aparentemente sanos y que no habían consumido medicamentos antiinflamatorios o drogas anticonceptivas, por lo menos dos semanas antes de proporcionar la sangre. Las muestras de sangre se recogieron en solución Alsever estéril, la cual se preparó con

dextrosa (2.0 %), citrato de sodio (0.8 %), ácido cítrico (0.05 %) y cloruro de sodio (0.42 %). Las muestras se centrifugaron a 3000 rpm por 10 min a 4 °C, se eliminó el sobrenadante y la pastilla se lavó con solución salina fresca (0.85 % w/v de NaCl). Se preparó una solución de glóbulos rojos (10 % v/v) y se almacenó en refrigeración por 24 h.

La mezcla de ensayo consistió en 250 µL de PBS (pH 7.4, 0.15 M), 500 µL solución salina hipotónica (0.36 % NaCl), 125 µL de la suspensión de glóbulos rojos y 125 µL del extracto y fracciones a diferentes concentraciones [10-100 µg/mL], o diclofenaco sódico como estándar o H<sub>2</sub>O para producir 100 % de hemólisis, los cuales se incubaron a 37 °C durante 30 min y se centrifugaron a 3000 rpm. El sobrenadante se recuperó y se le midió la densidad óptica a 420 nm en un espectrofotómetro de placas (PowerWave HT, BioTek), la absorbancia corresponde a la cantidad de hemoglobina liberada por lisis de los eritrocitos. El porcentaje de protección se calculó mediante la siguiente ecuación.

$$\% \text{ de protección} = \left[ 1 - \left( \frac{DO \text{ extracto/fracción}}{DO \text{ control}} \right) \right] \cdot 100$$

Donde DO es densidad óptica a 420 nm.

#### 3.3.7.2. Actividad inhibitoria de lipoxigenasa (LOX)

La inhibición de la lipoxigenasa (15-LOX) se evaluó por colorimetría usando el kit comercial “Lipoxygenase Inhibitor Screening Assay Kit” de Cayman Chemical, Michigan, EE. UU. Las muestras analizadas fueron las siguientes: blanco (100 µL tampón de reacción), control positivo de la enzima (10 µL de 15-LOX y 90 µL del tampón de reacción), control positivo de inhibición (10 µL de ácido nordihidroguaiarético (NDGA), a la concentración de 100 µM/pozo) y las muestras (10 µL de 15-LOX, 80 µL del tampón de reacción y 10 µL del extracto/fracción a evaluar). Las reacciones se iniciaron con la adición de 10 µL del ácido araquidónico (91 µM/pozo) a los pozos del control positivo y de las muestras. La placa se protegió de la luz y colocó en un agitador orbital GEMINI Twin Shaking Water Bath (RobbinsScientific®) a 30 rpm y temperatura de 37°C por 5 min. Posteriormente, la catálisis enzimática se detuvo con 100 µL/pozo del cromógeno. La cantidad de hidroperóxidos (HP) producidos en la reacción se midió en un lector de placas

multimodal Synergy HTX a 490 nm (Abs 490 nm). La cuantificación se determinó calculando la concentración del estándar/muestra que inhibe la formación de hidroperóxidos en 50% (IC<sub>50</sub>).

### 3.3.8. Actividad antiinflamatoria *in vivo*

#### 3.3.8.1. Edema auricular inducido por TPA en ratón (EATPA)

El ensayo se realizó con ratones Balb/C machos de siete a diez semanas de edad (28 a 40 g de peso) (n = 25). Los ratones fueron tratados con el irritante 13-acetato de 12-tetradecanoilforbol (TPA, 2.5 µg/oreja) (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO, USA) e inmediatamente se le administró indometacina (500 µg/oreja, control positivo) (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO, USA) o con el extracto/fracción a evaluar (EM y FAc) disuelta en etanol y (FH) en acetona (1000 µg/oreja). Los tratamientos se aplicaron por vía tópica en la oreja derecha (volumen total = 20 µL/oreja, 10 µL/cara). La oreja izquierda se empleó como control negativo. Transcurridas 4 horas, los animales se sacrificaron por dislocación cervical y se obtuvieron las muestras de cada pabellón auricular con un sacabocado (7 mm de diámetro). Las muestras de cada oreja fueron pesadas y se calculó la diferencia de peso entre la oreja tratada y no tratada [ $\Delta$  peso (mg)]. Finalmente, los resultados se expresaron como porcentaje de inhibición de la formación del edema:

$$\% \text{ de inhibición} = \left[ 100 \cdot \left( \frac{\Delta \text{ peso grupo control} - \Delta \text{ peso tratamiento}}{\Delta \text{ peso grupo control}} \right) \right]$$

La actividad antiinflamatoria se consideró moderada para valores de 35 al 65% de inhibición y como buena si son mayores a 65%.

#### 3.3.9.2. Edema de pata inducido por carragenina

El efecto antiinflamatorio del extracto/fracción de *R. echinocarpa* se determinará mediante la prueba de edema de pata inducida por carragenina descrita por Winter *et al.* (1962). Brevemente, los ratones Balb/C fueron divididos en ocho grupos (n = 5): grupo I, agua destilada (1 mL/kg p.c., ip); grupo II, indometacina (10 mg/kg, ip); grupos III, IV, V, VI, VII y VIII, recibieron el extracto/fracción en dos dosis (200 y 400 mg/kg, ip). Una hora después de los tratamientos, a los ratones se les administró 0.1 mL de  $\lambda$  carragenina al 1 % en la región subplantar de la pata trasera derecha. El volumen de la pata fue medido con un Vernier digital antes y después de 1, 2, 3,

4 y 5 h de administración de carragenina (Taesotikul *et al.* 2003; Pandey *et al.* 2017). Se calculó la diferencia de grosor entre la pata tratada y no tratada [ $\Delta$  grosor (mm)]. Finalmente, los resultados se expresaron como porcentaje de inhibición de la formación del edema:

$$\% \text{ Inhibición de edema} = \left[ \left( \frac{\Delta \text{ grosor grupo control} - \Delta \text{ grosor tratamiento}}{\Delta \text{ grosor grupo control}} \right) \cdot 100 \right]$$

### 3.3.10. Evaluación histopatológica del tejido cutáneo

Las muestras para el examen histológico fueron disecadas cinco horas después de la inyección con carragenina (edema plantar) y 3 h de aplicación de TPA (edema auricular). Se fijaron con formalina al 10 %, se llevó la inclusión en parafina, se realizaron cortes transversales de los portaobjetos (pabellón auricular y tejido subplantar) en un micrótopo y fueron y teñidas con hematoxilina-eosina. Finalmente, observadas bajo un microscopio óptico primo star zeiss y fotografiadas por una cámara Olympus U-TU1X-2.

### 3.3.11. Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante una ANOVA de una vía y el contraste de medias mediante las pruebas de Dunnet o Tukey, empleando un nivel de significancia del 5%. El análisis estadístico se realizó con el programa GraphPad Prism versión 6 (La Jolla, CA, USA).

## 3.4. RESULTADOS

### 3.4.1. Obtención del extracto metanólico crudo y de las fracciones de papache

El rendimiento del extracto metanólico de *R. echinocarpa* fue de 20.17% b.s., mientras que los valores para las fracciones obtenidas por partición líquido-líquido fueron FC (0.14%), FH (1.12%), FAE (1.83%) y FAC (17.01%).

### 3.4.2. Actividad antioxidante *in vitro*

Los valores de actividad antioxidante del EM y de la FAC son los más altos ( $P < 0.05$ ) (**Cuadro 13**).

### 3.4.3. Actividad antiinflamatoria *in vitro*

4.4.3.1. Ensayo de estabilización de membrana de eritrocitos

El efecto del extracto y las fracciones del fruto de *R. echinocarpa* sobre la estabilidad de la membrana de los eritrocitos humanos se presentan en el **Cuadro 14**, se observa que a 10 µg/mL el extracto y las fracciones no presentaron diferencia significativa con el diclofenaco de sodio a la misma concentración, la FAC a las concentraciones de 50 y 100 µg/ml presenta diferencia significativa con respecto al EM y FH, pero no contra el diclofenaco de sodio.

#### 3.4.3.2. Actividad inhibitoria de lipoxigenasa (LOX)

Efecto inhibitorio (IC50) del extracto y las fracciones de *R. echinocarpa* sobre la enzima lipoxigenasa. La actividad inhibitoria de lipoxigenasa del EM fue el más alto ( $P < 0.05$ ).

#### 3.4.4. Actividad antiinflamatoria *in vivo*

##### 3.4.4.1. Edema auricular inducido por TPA en ratón (EATPA)

Se observó edema en todos los animales tratados con TPA a las 4 h después del tratamiento. Los grupos experimentales tratados con EM, FAC, FH y Ind mostraron una reducción significativa del edema en comparación con el tratamiento solo con TPA a la dosis a la cual fue evaluada (1 mg/oreja,  $n = 5$ ). Sin embargo, ninguno de los tratamientos fue tan eficaz como la indometacina (0.5 mg/oreja) para reducir el edema (**Cuadro 15**).

##### 3.4.4.2. Edema de pata inducido por carragenina

Se observó edema en todos los animales tratados con carragenina a las 5 h después del tratamiento. Los grupos experimentales tratados con EM, FAC, FH y Ind mostraron una reducción significativa del edema en comparación con el tratamiento solo con carragenina. El EM, FAC y FH presentaron diferencias significativas con respecto a Ind (10 mg / kg) a diferentes concentraciones y tiempos. La FAc a 200 mg / kg a las 2 h presentó diferencia significativa con todos los tratamientos incluida la Ind, así como, también EM a 400 mg / kg a las 5 h presentó diferencia significativa contra todos los tratamientos (**Cuadro 16**).

#### 3.4.5. Evaluación histopatológica del tejido cutáneo

El análisis histológico presentó marcadas diferencias en la evaluación de los distintos tratamientos. Las muestras del pabellón auricular normal (**Figs. 4 A**), corresponde a una muestra control sin tratamiento. Mientras que el control de

inflamación corresponde al tratamiento con TPA (**Fig. 4 B**), donde se observa bajo el epitelio un abundante edema y moderado infiltrado neutrofílico, mastocítico y linfocítico. Mientras que el tratamiento con EMC, FAC, FH e Ind más TPA (**Figs. 4 C, D, E y F**) se observa edema, congestión moderada (sólo FH- TPA), con menor

**Cuadro 13.** Actividad antioxidante de las fracciones del fruto de papache (*R. echinocarpa*).<sup>1</sup>

Extracto/Fracción	ABTS ( $\mu\text{mol ET/g de fracción}$ ) <sup>2</sup>	DPPH ( $\mu\text{mol ET/g de fracción}$ ) <sup>2</sup>
FH	84.74 $\pm$ 2.19 <sup>c</sup>	68.43 $\pm$ 4.99 <sup>c</sup>
EM	220.36 $\pm$ 3.46 <sup>a</sup>	230.41 $\pm$ 5.22 <sup>b</sup>
FAC	208.14 $\pm$ 22.70 <sup>b</sup>	248.44 $\pm$ 2.77 <sup>a</sup>

<sup>1</sup> Los resultados son el promedio  $\pm$  desviación estándar de al menos 3 experimentos independientes; superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas ( $P \leq 0.05$ ).

<sup>2</sup> Micromoles equivalentes de Trolox/ g de fracción.

**Cuadro 14.** Efecto del extracto metanólico del fruto de papache (*Randia echinocarpa*) y sus fracciones en la estabilización de la membrana de eritrocitos.<sup>1</sup>

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Extracto metanólico (EM) (% de protección)	Fracción acuosa (FAc) (% de protección)	Fracción hexánica (FH) (% de protección)	Diclofenaco de Sodio (% de protección)
<b>10</b>	93.07 $\pm$ 0.22 <sup>b,c</sup>	92.1 $\pm$ 0.34 <sup>c</sup>	91.14 $\pm$ 0.2 <sup>c</sup>	96.22 $\pm$ 0.63 <sup>a</sup>
<b>50</b>	94.08 $\pm$ 0.43 <sup>b</sup>	96.16 $\pm$ 0.26 <sup>a</sup>	91.2 $\pm$ 0.1 <sup>c</sup>	96.14 $\pm$ 0.8 <sup>a</sup>
<b>100</b>	94.07 $\pm$ 0.53 <sup>c</sup>	96.21 $\pm$ 0.4 <sup>b</sup>	91.3 $\pm$ 0.41 <sup>d</sup>	96.27 $\pm$ 0.51 <sup>a,b</sup>

<sup>1</sup> Los resultados son el promedio  $\pm$  desviación estándar de al menos 3 experimentos independientes). Superíndices diferentes en la misma fila indican diferencias significativas ( $P \leq 0.05$ ).



**Cuadro 15.** Efecto antiinflamatorio del extracto y fracciones de *R. echinocarpa* sobre el edema auricular inducido por TPA.

Tratamiento	Dosis tópica / oreja (mg)	Edema ( $\Delta$ mg)	% de inhibición
<b>Control - TPA</b>	Vehículo	24.54 $\pm$ 2.48	0
<b>Indometacina + TPA</b>	0.5	2.32 $\pm$ 0.63 <sup>**</sup> , <sup>a</sup>	90.55 $\pm$ 2.47 <sup>a</sup>
<b>EM + TPA</b>	1	15.64 $\pm$ 1.30 <sup>**</sup> , <sup>b</sup>	36.02 $\pm$ 5.30 <sup>b</sup>
<b>FAC + TPA</b>	1	14.84 $\pm$ 3.26 <sup>**</sup> , <sup>b</sup>	39.96 $\pm$ 8.29 <sup>b</sup>
<b>FH + TPA</b>	1	17.76 $\pm$ 1.89 <sup>*</sup> , <sup>b</sup>	27.55 $\pm$ 5.00 <sup>b</sup>

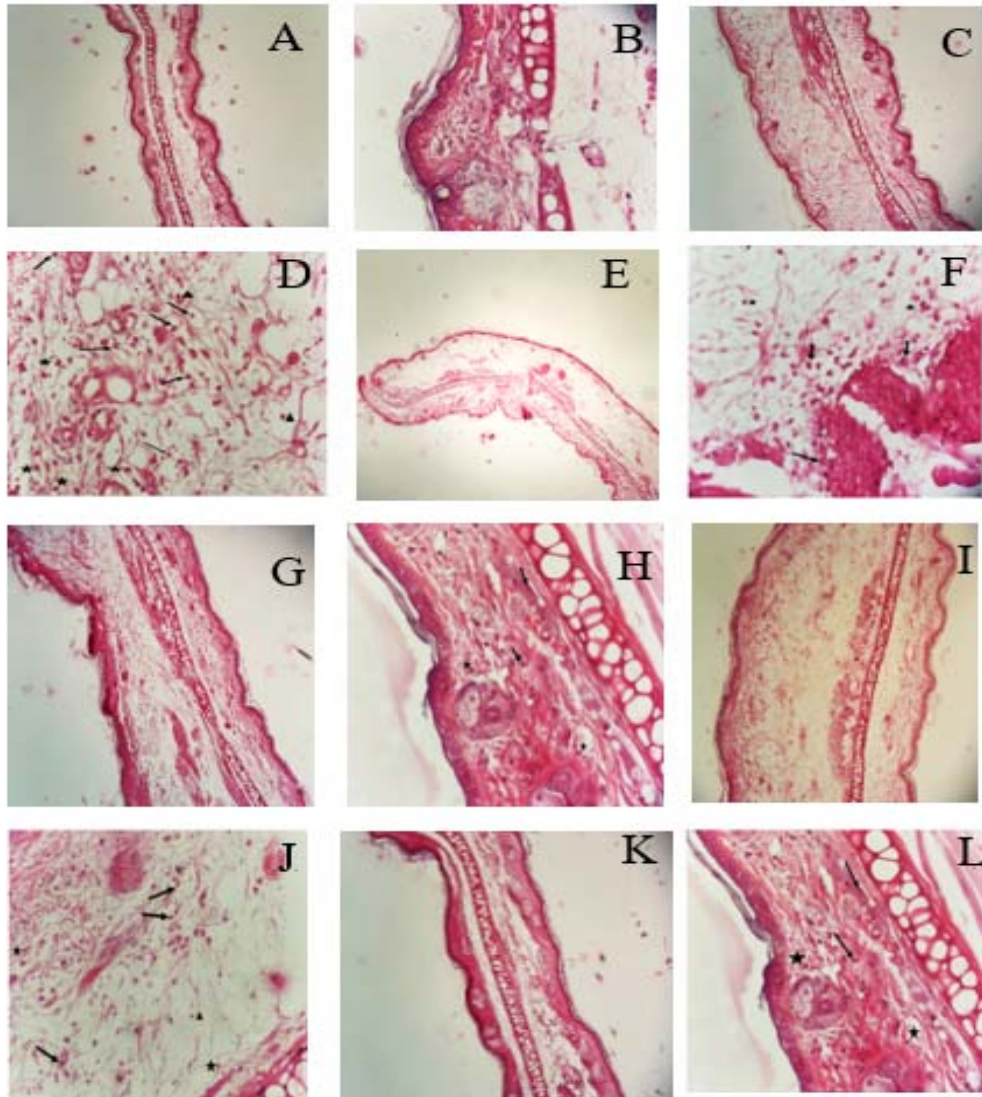
Media  $\pm$  desviación estándar ANOVA de una vía y comparación de medias por Dunnet. Diferencias significativas comparadas con Control-TPA (\* P < 0.05, \*\* P < 0.0001). Prueba Tukey presenta diferencias significativas; superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas (P < 0.05). EM, extracto metanólico, FAC, fracción acuosa; FH, fracción hexánica; TPA, 13-acetato de 12-tetradecanoilforbol.

Cuadro 16. Efecto antiinflamatorio del extracto y fracciones de *R. echinocarpa* sobre el edema en pata inducido por carragenina.

Tratamiento	Cambio en el grosor de las patas de ratón (mm)				
	% de inhibición en paréntesis				
	Tiempo (h) después de inducir la inflamación				
	1	2	3	4	5
Control + carragenina 1 %	1.028 ± 0.01 (0 %)	1.068 ± 0.04 (0 %)	1.096 ± 0.043 (0 %)	1.186 ± 0.01 (0 %)	1.214 ± 0.02 (0 %)
Indometacina 10 mg / kg + carragenina 1 %	0.86 ± 0.02**b (16.33 %)	0.724 ± 0.076**c (32.24 %)	0.636 ± 0.05**d (41.08 %)	0.58 ± 0.03**d (47.07 %)	0.626 ± 0.04**b,c (47.26 %)
EM 200 mg / kg + carragenina 1 %	0.724 ± 0.08**a (25.87 %)	0.656 ± 0.01**b,c (38.52 %)	0.532 ± 0.02**a,b,c (51.37 %)	0.506 ± 0.03**b,c (57.33 %)	0.514 ± 0.03**a (57.66 %)
EM 400 mg / kg + carragenina 1 %	0.818 ± 0.01**a,b (20.43 %)	0.638 ± 0.05**b (40.24 %)	0.6 ± 0.07**c,d (45.29 %)	0.576 ± 0.04**c,d (51.44 %)	0.636 ± 0.01**b,c (47.59 %)
FAC 200 mg / kg + carragenina 1 %	0.814 ± 0.01**a,b (20.81 %)	0.556 ± 0.04**a (47.93 %)	0.514 ± 0.01**a,b (53.07 %)	0.48 ± 0.01**a,b (59.53 %)	0.67 ± 0.08**c (44.81 %)
FAC 400 mg / kg + carragenina 1 %	0.788 ± 0.02**a (23.35 %)	0.632 ± 0.04**b (38.68 %)	0.508 ± 0.04**a (53.55 %)	0.532 ± 0.03**b,c,d (55.14 %)	0.656 ± 0.01**c (45.95 %)
FH 200 mg / kg + carragenina 1 %	0.812 ± 0.02**a,b (21.01 %)	0.632 ± 0.01**b (40.75 %)	0.56 ± 0.01**a,b,c (48.86 %)	0.472 ± 0.03**a,b (60.20 %)	0.534 ± 0.03**a,b (53.55 %)
FH 400 mg / kg + carragenina 1 %	0.784 ± 0.03**a (23.74 %)	0.65 ± 0.03**b (39.12 %)	0.592 ± 0.07**c,d (45.99 %)	0.51 ± 0.06**b,c (58.00 %)	0.656 ± 0.05**c (45.96 %)

Los valores indican medias ± desviación estándar ANOVA de una vía comparación de medias por Dunnet. Diferencias significativas comparadas con Control-Carragenina (\* P < 0.05, \*\* P < 0.0001). Prueba Tukey presenta diferencias significativas; superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas (P < 0.05). EM, extracto metanólico, FAC, fracción acuosa; FH, fracción hexánica.





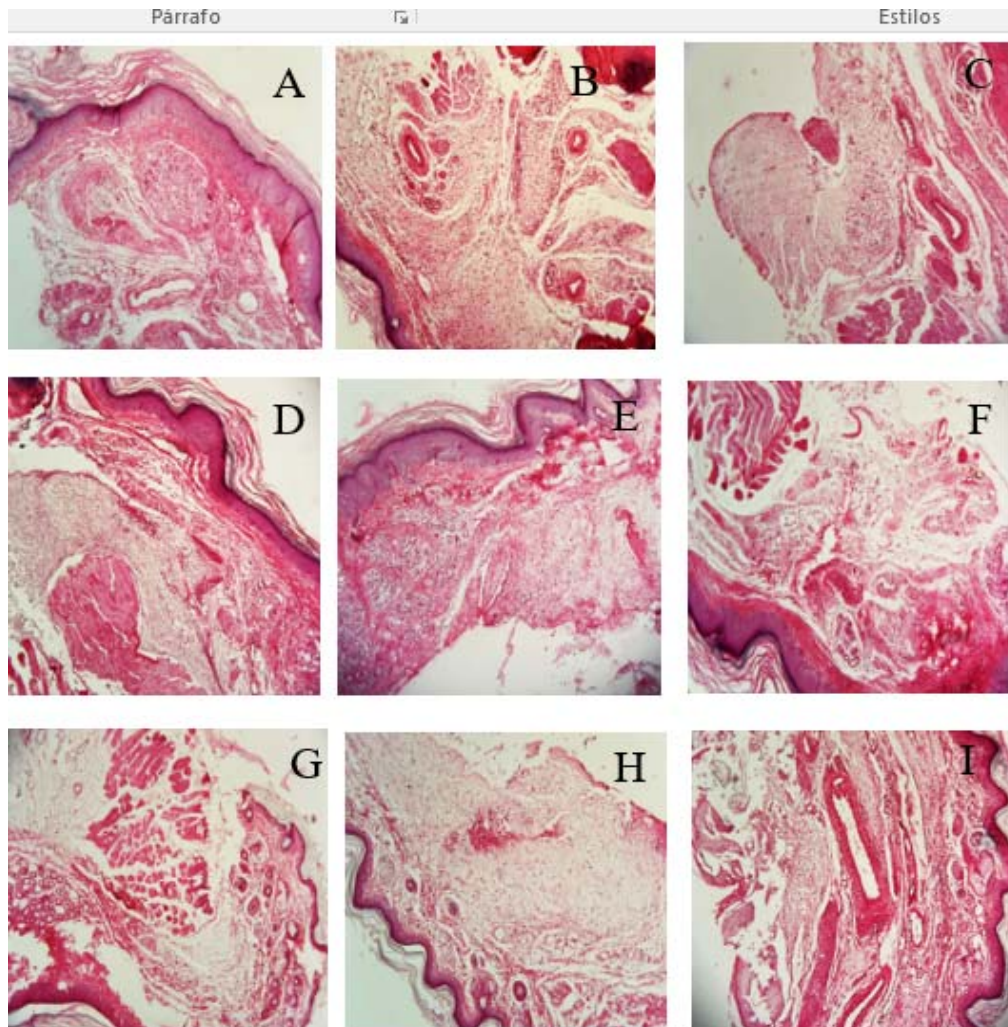
**Figura 4.** Fotomicrografía de la preparación histológica del pabellón auricular, teñidas con hematoxilina-eosina donde se evaluó la actividad antiinflamatoria de los extractos y fracciones de *R. echinocarpa*, cortes transversales de pabellón auricular: **(A)** normal, control sin tratamiento, **(B)** A 40 X, **(C)** tratado con inducción de inflamación con TPA (2.5 µg/oreja), **(D)** C 40 X, **(E)** tratado con EM (1000 µg/ml) y TPA (2.5 µg/oreja), **(F)** E 40 X, **(G)** tratado con FAC (1000 µg/ml) y TPA (2.5 µg/oreja), **(H)** G 40 X, **(I)** tratado con FH (1000 µg/ml) y TPA (2.5 µg/oreja), **(J)** I 40 X, **(K)** tratado con Ind (500 µg/ml) y TPA (2.5 µg/oreja) y **(L)** K 40 X.      neutrófilo, linfocito y      mastocito ★      ▲

infiltración inflamatoria. Las muestras del tejido subplantar normal (**Fig. 5 A**), corresponde a una muestra control sin tratamiento. Mientras que el control de inflamación corresponde al tratamiento con carragenina (**Fig. 5B**), donde se observa la epidermis con moderados cambios hidrópicos degenerativos del epitelio, abundante infiltrado de células inflamatorias neutrófilos, moderados mastocitos y linfocitos. Mientras que el tratamiento con EM 200 mg, EM 400 mg, FAC 200 mg, FAC 400 mg, FH 200 mg, FH 400 mg e Ind más carragenina (**Figs. C, D, E, F, G, H y I**) se observa edema, congestión moderada (sólo FAC 400 mg y FH 400 mg), con menor infiltración inflamatoria.

### 3.5 DISCUSIÓN

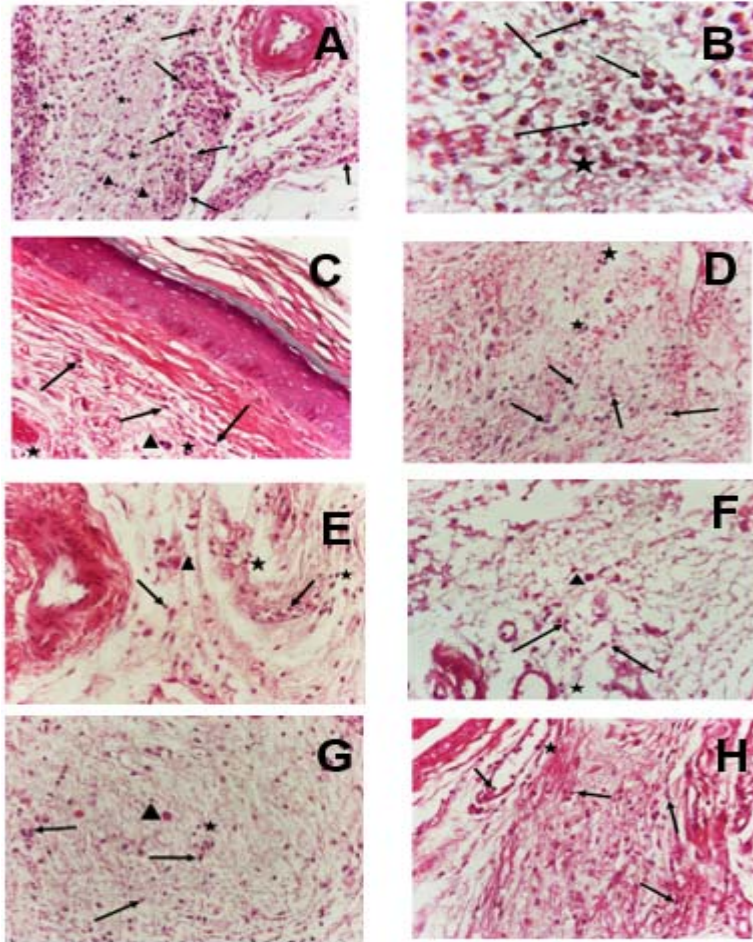
#### 3.5.1. Obtención del extracto metanólico crudo y fracciones de papache

El rendimiento del extracto metanólico de *R. echinocarpa* fue similar al obtenido para el fruto *Catunaregam spinosa* (Thunb.) Tirveng.) con 17 % y mayor al extracto de hojas de *R. herbacarpa* (7 %) (Satpute *et al.* 2009; Nazari *et al.* 2006), pero inferiores reportados para el mismo fruto por Cano-Campos *et al.* 2011 con 80.67 % y Santos-Cervantes *et al.* 2007 (72.17 %), ellos atribuyen estos rendimientos a que el fruto de papache presenta un alto contenido de carbohidratos, así como se ha reportado para *R. laevigata* 35.75 % b.s. (Jímenez-Ortega *et al.* 2020). Sin embargo, Cuevas-Juárez *et al.* 2014 reportan 84 % de rendimiento en b.s. del extracto acuoso del fruto de *R. echinocarpa*, esto podría relacionarse debido a que los carbohidratos son insolubles a la mayoría de los disolventes orgánicos a excepción del agua, la cual tiene mayor polaridad que el metanol, lo cual permite mayor poder de solvatación de los carbohidratos para solubilizarse. Los carbohidratos de bajo peso molecular son altamente solubles en soluciones de metanol con cloruro de calcio, sacarosa es insoluble en metanol y etanol absoluto (Zakrzweska *et al.* 2010, Sultana & Asfrad 2009, Naczka & Shadini



**Figura 5.** Fotomicrografía de la preparación histológica del cojinete plantar, teñido con hematoxilina-eosina, donde se evaluó la actividad antiinflamatoria del extracto y fracciones del fruto de *R. echinocarpa* en cortes transversales de tejido subplantar: (A) normal, control sin tratamiento, (B) tratado con inducción de inflamación con carragenina al 1% (0.05 mL), (C) tratado con EM 200 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (D) tratado con EM 400 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (E) tratado con FAC 200 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (F) tratado con FAC 400 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (G) tratado con FH 200 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (H) tratado con FH 400 mg y carragenina al 1% (0.05 mL) y (I) tratado con Ind 10 mg/mL y carragenina al 1% (0.05 mL).





**Figura 6.** Fotomicrografía de la preparación histológica del cojinete plantar, teñido con hematoxilina-eosina, donde se evaluó la actividad antiinflamatoria del extracto y fracciones del fruto de *R. echinocarpa* en cortes transversales de tejido subplantar: (A) tratado con inducción de inflamación con carragenina al 1% (0.05 mL), (B) tratado con EM 200 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (C) tratado con EM 400 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (D) tratado con FAC 200 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (E) tratado con FAC 400 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (F) tratado con FH 200 mg y carragenina al 1% (0.05 mL), (G) tratado con FH 400 mg y carragenina al 1% (0.05 mL) y (H) tratado con Ind 10 mg/mL y carragenina al 1% (0.05 mL), 40 X. neutrófilo, linfocito y mastocito. ★ ▲

2004). Por lo cual se podría explicar el bajo rendimiento del extracto metanólico del fruto *R. echinocarpa* de acuerdo a la alta presencia de carbohidratos en el fruto. El fraccionamiento del extracto metanólico crudo de papache, por partición líquido-líquido, los menores rendimientos fueron para la FC y los mayores para la FAC. Estos resultados son inferiores a los reportado por Cano-Campos *et al.* 2011 (FC 2.12 %; FH 0.62 %; FAE 1.36 %; FAC 76.4 %), pero similar a lo reportado para el análisis proximal del fruto de *R. Laevigata* del 0.94 % en b.s. (Jímenez-Ortega *et al.* 2020). Se decidió realizar las evaluaciones posteriores solamente para el extracto metanólico, la fracción acuosa y hexánica, debido a lo previamente reportado por Cano-Campos *et al.* 2011 y Santos-Cervantes *et al.* 2007, donde evalúan la fracción hexánica y el extracto acuoso del fruto, respectivamente. Encontrando que presentaban actividad antimutagénica, los cuales siguieren podrían tener un efecto positivo para la prevención y tratamiento del cáncer, esta enfermedad está asociada con procesos inflamatorios, por lo se eligió la fracción más polar y menos polar, para observar si los compuestos polares y no polares presentes en el fruto mantienen comportamientos similares ante las actividades evaluadas.

### **3.5.2. Actividad antioxidante**

La actividad antioxidante del extracto y las fracciones de *R. echinocarpa* fueron altas. Sin embargo, estos valores son bajos comparados con el ácido ascórbico (DPPH IC<sub>50</sub> = 2.65 ± 0.03 µg/mL y ABTS IC<sub>50</sub> = 2.22 ± 0.01 µg/mL) y hidroxitolueno butilado (BHT) (DPPH IC<sub>50</sub> = 12.8 µg/mL) (Martínez-Ceja *et al.* 2022; Nazari *et al.* 2006). De acuerdo a las investigaciones reportadas para el género *Randia* sobre la evaluación de la actividad antioxidante ninguna corresponde a *R. echinocarpa*. Aunque, Nazari *et al.* 2006 evaluaron por el método DPPH el EM (IC<sub>50</sub> = 239 µg/mL) y FH (IC<sub>50</sub> = > 250 µg/mL) obtenidas las hojas de *R. hebecarpa*, sugieren que la actividad antioxidante se debe a la presencia de compuestos flavonoides. En otro estudio realizado en el fruto *R. monantha* Benth evaluaron extracto acuoso, metanólico y etanólico de la pulpa por los métodos DPPH y ABTS, encontrando valores de DPPH (IC<sub>50</sub> = 0.20, 1, 0.42, mg/mL) y para ABTS (72.57, 205.58 y 569.71 mg ET/ g de muestra), para los extractos acuoso, metanólico y etanólico respectivamente (Juarez-Trujillo *et al.* 2018). El extracto metanólico de hojas de



*Randia aculeata* L. mostró un efecto de eliminación de radical DPPH ( $IC_{50} = 92.92 \pm 0.91 \mu\text{g/mL}$ ) y ABTS ( $IC_{50} = 14.37 \pm 0.20 \mu\text{g/mL}$ ) (Martínez-Ceja et al.2022). La actividad antioxidante de muestras biológicas es importante ante las repercusiones del estrés oxidativo, generadas por la pérdida de equilibrio de las especies reactivas de oxígeno (ROS). Las cuales están implicadas en el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas como cardiovasculares, cáncer, diabetes, nefritis, reumatismo y envejecimiento (Lobo 2010). Debido a que las enfermedades inflamatorias son causadas por un proceso de peroxidación lipídica en el que intervienen los radicales libres (Bouarroudja et al. 2016).

### **3.5.3. Actividad antiinflamatoria in vitro**

#### **3.5.3.1. Ensayo de estabilización de la membrana de eritrocitos**

El efecto del extracto y las fracciones del fruto de *R. echinocarpa* sobre la estabilidad de la membrana de los eritrocitos humanos es alto, comparado con el compuesto estándar utilizado diclofenaco de sodio (Cuadro 3), se demuestra que protegen la membrana de los eritrocitos de la hemólisis, debido a que es un modelo utilizado para la investigación de compuestos antiinflamatorios que induce la hemólisis con solución salina hipotónica o calor y evalúa la capacidad que tienen los agentes antiinflamatorios de evitar dicha hemólisis, mediante la estabilización de la membrana eritrocitaria, y se les correlaciona con un efecto similar a nivel de la membrana lisosomal ( Mercy et al. 2013). Los efectos son similares a los reportados por Bag et al. 2013 evaluaron el efecto del extracto hidroalcohólico del fruto *Terminalia chebula* sobre la estabilidad de las membranas de los eritrocitos a las concentraciones de 50 - 500  $\mu\text{g/mL}$ , observando valores del rango de 95.35 a 98.17 % de inhibición de la lisis, el cual fue similar al diclofenaco de sodio encontrando valores en el rango de 96.44 – 99.27 % de inhibición. Ayinke et al. 2015 evaluaron la actividad antiinflamatoria mediante el ensayo de actividad estabilizadora de membrana observando que el extracto de acetona de las especies de *R. africanum*, *A. ohioense* y *B. coronatum* contenía principios que protegían eficazmente a los glóbulos rojos contra la lisis inducida por el calor y la hipotonía. Los extractos de *A. ohioense* protegieron los glóbulos rojos en todas las concentraciones de 0.5, 1, 1.5, 2 y 2.5  $\text{mg/mL}$ , mientras que *B. coronatum* protegieron mejor a concentraciones más

bajas. Sin embargo, los extractos de *R. africanum* (con la excepción del extracto de acetona) promovió la lisis de los glóbulos rojos en concentraciones más bajas. Hossain et al. 2014 evaluaron los extractos etanólico, hexánico y acetato etilo de hojas de *Spilanthes paniculata* encontrando valores de inhibición de 27.406, 46.034 y 30.72 % respectivamente, a la concentración de 1 mg/mL.

### 3.5.3.2. Actividad inhibitoria de lipoxigenasa (LOX)

El efecto inhibición del extracto y fracciones del fruto de *R. echinocarpa* sobre la enzima lipoxigenasa con la IC50 menor fue para el extracto metanólico (IC50 =  $123.66 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$ ), en contraste a lo reportado para ibuprofeno (IC50 =  $2.29 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ ), quercetina (IC50 =  $1.10 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ ) y ácido cafeico (IC50 =  $1.5 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$ ) es un valor alto (Paun et al. 2017), son superiores a lo reportado por Shah et al. 2011 al evaluar los extractos metanólicos de las plantas *Embliba ribes*, *Terminala chubela*, *Symplocos ramacena* y *Rosa demacena*, encontrando IC50 de 0.66, 0.41, 0.23 y 0.48 mg/mL, respectivamente. Similares a otro estudio de Mogana et al. 2013 al evaluar extractos de hojas y frutos de diferente polaridad, encontrando que los extractos hexánico y clorofórmico de hojas presentaban IC50 de 206 y 104.69  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente y el extracto metanólico del fruto IC50 = 110.07  $\mu\text{g/mL}$ , e inferiores a lo reportado Puan et al. 2017 al evaluar extractos y fracciones ricos en polifenos de las plantas *Implanties noli-tangere* y *Stachys officinalis*, entre los cuales se identificaron flavonoides y ácidos fenólicos. La lipoxigenasa cataliza la hidroperoxidación de ácido araquidónico mediante la inserción de una molécula de oxígeno en la posición 15 para formar 15-HPETE, así como la inserción de oxígeno en otros ácidos grasos poliinsaturados y fosfolípidos (Brash 1999). El ácido araquidónico se metaboliza en ácido araquidónico 5-hidroperóxido y sus mediadores proinflamatorios como lipoxinas, leucotrienos y quimiocinas por acción de la enzima. Una forma eficaz de reducir las consecuencias negativas de la inflamación es inhibir las enzimas asociadas a esta (Rekha *et al.* 2020). Estos resultados apoyan el efecto inhibitorio del extracto y fracciones fruto de *R. echinocarpa* sobre la enzima lipoxigenasa, lo cual podría ayudar a disminuir las consecuencias provocadas por el proceso inflamatorio provocado por compuestos intermedarios proinflamatorios asociados a esta.

### **3.5.4. Actividad antiinflamatoria *in vivo***

#### **3.5.4.1. Edema auricular inducido por TPA en ratón (EATPA)**

En el presente estudio se valuó el efecto antiinflamatorio producido por el extracto metanólico y las fracciones del fruto de papache (*R. echinocarpa*) sobre el edema inducido por TPA, encontrando que la FAc fue la más activa, nuestros resultados revelan que la aplicación tópica del extracto y las fracciones inhiben el edema en un modelo de inflamación aguda. Este modelo parece involucrar o depender de la liberación y metabolismo del ácido araquidónico, así como la interacción de dicho agente flogístico con la proteinquinasa C (Fernández *et. al* 2001). Se ha reportado que TPA aumenta la concentración de eicosanoides por dos vías principales, activa la lipoproteína PLA2 y expresión de las enzimas COX-2 y 5-OL (Werz *et al.* 2001; Sánchez & Moreno 1999a; Nam *et al.* 1990). La actividad del extracto y fracciones del fruto *R. echinocarpa*, con respecto a las especies del género *Randia*, no se pueden contrastar debido a que no se han registrado evaluaciones por este modelo, los resultados de la presente investigación son similares a los extractos metanólico, acuoso y acetónico de hojas de *Sella villosa*, mostraron inhibición del  $10.90 \pm 2.88$ ,  $23.42 \pm 5.78$  y  $57.96 \pm 5.21$  a la concentración de 2 mg, respectivamente. Siendo el extracto acetónico el único que presentó diferencia estadística significativa contra indometacina (Susunaga – Notario *et al.* 2014). Los extractos de metanol/acetonitrilo y hexánico de hojas *Critonia aromatisans*, a dosis de 200 mg / kg exhibieron una alta actividad antiinflamatoria en el ensayo de inhibición de edema de la oreja inducido por TPA con una reducción de la inflamación del 90 y 80 % respectivamente (Villa – De la Torre *et al.* 2017). Bralley *et al.* 2008 evaluaron el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de raíces de *Polygonum cuspidatum* sobre el modelo edema auricular por TPA a las dosis de 0.0075, 0.015, 0.3, 1.25 y 2.5 mg/oreja a las 4 y 24 h. Observaron reducción significativa del edema a todas las concentraciones evaluadas por el extracto comparado con el control de TPA. La respuesta antiinflamatoria con el extracto fue dosis dependiente. A la concentración de 2.5 mg se observó una menor actividad de la mieloperoxidasa que se midió como índice de infiltración de neutrófilos, presentado diferencia significativa con el control

indometacina. Arana-Argáez et al. 2020 llevaron a cabo el ensayo TPA, evaluaron el extracto etanólico de las partes aéreas de *Senna septemtrinoalis* (2 mg/oreja) disminuyó el edema del oído en un 40 %. Los ratones tratados con 2 mg/oreja de indometacina redujo la inflamación en un 58 %.

#### 3.5.4.2. Edema de pata inducido por carragenina

La inflamación aguda inducida por carragenina es uno de los procedimientos más adecuados para para identificar agentes antiinflamatorios no esteroides, este modelo usa inhibidores específicos para COX (Morris 2003). La carragenina promueve una respuesta bifásica. La primera fase de la inflamación se produce dentro de la primera hora de inyección de la carragenina, es en parte debido al trauma de la inyección y liberación de histamina serotonina y quininas. En la segunda fase se relaciona a la producción de especies reactivas de oxígeno, infiltración de neutrófilos, óxido nítrico, aumento de la expresión de la enzima COX-2, por ende, la acumulación de prostaglandinas (Chakraborty et al. 2004; Handy & Moore 1997; Seibert et al. 1994; Crunkhorn et al. 1971). Como se muestra en el Cuadro 5 hubo una inhibición significativa de todos los tratamientos con respecto al control-carragenina a todos los tiempos de medición, en cuanto a la actividad al tratamiento con el fármaco de referencia (Ind) los tratamientos presentaron, diferencias significativas a diferentes tiempos y concentraciones de los mismos. En contraste con el efecto antiinflamatorio de extractos/fracciones de *R. echinocarpa*, el extracto metanólico de hojas de *R. hebecarpa* no redujo la inflamación inducida por carragenina (Nazari et al. 2006). Nuestros resultados son similares a lo reportado para extractos y fracciones de hojas, frutos y partes aéreas de diferente polaridad de plantas de diferentes géneros. El extracto acuoso de las hojas de *Mirabilis jalapa* Linn. al ser evaluados a las concentraciones de 200 y 400 mg/kg, presentado porcentajes de inhibición del 37.5 % y 43 % a las 4 h, respectivamente, sugieren que la actividad antiinflamatoria era dosis-dependiente. Bag et al. 2013 evaluaron el efecto del extracto hidroalcohólico del fruto *Terminalia chebula* a las concentraciones de 50, 100, 250 y 500 mg / kg p.o. sobre el edema de pata por carragenina en ratas, encontrando que el extracto estandarizado a la concentración de 250 mg/kg provocó una reducción de la inflamación del 69.96 % del edema de la

pata de las ratas. Arana-Argáez *et al.* 2020 realizaron el ensayo edema en pata, en el cual evaluaron el extracto etanólico de las partes aéreas de *Senna septemtrinoalis* observando un efecto dosis-dependiente, hasta el sexto hora, y una inhibición significativa de la  $\lambda$ -carragenina. A las 6 h después del tratamiento del extracto a las dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg mostraron el máximo porcentaje de inhibición 46.8 % y 58.3 %, respectivamente. La dosis 200 mg/kg mostró un efecto comparable efecto con el mostrado por 10 mg/kg de indometacina (61.5 %). El ED50 El valor calculado para SEE en esta prueba fue 137.8 mg/kg. Nuestros resultados sugieren que la aplicación vía intraperitoneal del extracto y las fracciones de *R. echinocarpa* inhiben el edema en un modelo de inflamación aguda, el cual está relacionado con la inhibición de la enzima COX-2, lo cual es la base de acción de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (Vane & Botting, 1995).

La actividad de la FH podría atribuirse a sinergia de los compuestos identificados en esta fracción por Cano-Campos *et al.* 2011 al realizar un ensayo biodirigido y mediante CG-MS y TLC, identificaron los compuestos ácido palmítico, ácido linoleico, pentadecanal, hexadecanal, octadecanal, squealeno, campesterol, stigmasterol y  $\beta$ -sitosterol, de los cuales la mayoría se han reportado propiedades antiinflamatorias de los compuestos purificados o de extractos de plantas donde se han evaluado. Aita *et al.* 2019 evaluaron la actividad antiinflamatoria del aceite esencial de *Jatropha pelargonifolia* Courb. En el modelo edema en pata por carragenina encontrando un 59.12% de inhibición a la dosis de 240  $\mu$ g/kg, analizando por CG-MS los compuestos ácido palmítico y ácido linolénico eran de los compuestos mayoritarios del aceite. Cárdeno *et al.* 2015 evaluaron la respuesta antiinflamatoria del escualeno mediada por polisacáridos en macrófagos, mastocitos y neutrófilos humanos. Observaron que redujo los niveles intracelulares de ROS, nitritos, citosinas y enzimas proinflamatorias. Yuan *et al.* 2019 evaluaron el efecto antiinflamatorio de ergosterol,  $\beta$ -sitosterol, estigmasterol, campesterol y acetato de ergosterol sobre macrófagos RAW 264.7 inducidos por lipopolisacárido, observaron que estos disminuían la reacción inflamatoria inducida por lipopolisacárido, células fagocíticas, producción de óxido nítrico, liberación del factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , la expresión y actividad del mediador proinflamatorio

de la ciclooxigenasa-2 y la expresión de óxido nítrico sintetasa inducible fueron inhibidas. Souiei et al. 2017 evaluaron el aceite esencial de los tallos de *Ailanthus altissima* (Mill), encontrando que la fracción F1 presentaban alta actividad inhibitoria de la enzima 5-lipoxigenasa, en el análisis por CG-MS en la F1 se encontraron los compuestos pentadecanal y hexadecanal. Así como la actividad de la FAQ de acuerdo Cano-Campos *et al.* 2011 podrían corresponder a la presencia de los compuestos flavonoides, taninos y derivados antraquinonicos libres identificados mediante un análisis fotoquímico del fruto de *R. echinocarpa*. Se ha reportado que los compuestos flavonoides inhiben la enzima COX-2 y LOX-5, que son los principales catalizadores de los procesos inflamatorios para la promoción y progresión de los tumores (Chahar *et al.* 2011). Los taninos pueden disminuir el óxido nítrico inducido por polisacárido, disminuir la inflamación producida del aceite de crotón en el modelo edema auricular (Park *et al.* 2014; Liu *et al.* 2015).

### **3.5.5. Evaluación histopatológica del tejido cutáneo**

Los resultados de la evaluación histológica nos permitieron observar los cambios en el tejido en los modelos edema evaluados, se ha reportado que los cambios a nivel histológico que se presenta por la aplicación en el modelo edema auricular por inducción de TPA son agregación plaquetaria, neutrófilos y eosinófilos, migración a la dermis y degranulación de mastocitos e infiltración de leucocitos (Gómez-Estrada, González-Ruiz & Domingo-Medina 2011; Sánchez & Moreno 1999b), la muestra del pabellón control de la inflamación TPA (**Fig. 1B**), presentan cambios histológicos esperados, las muestras con los tratamientos EM, FAC, FH e Ind más TPA (**Figs. 1 C, D, E y F**) se observa menor edema, congestión moderada (sólo FH-TPA), con menor infiltración inflamatoria, presentan cambios histológicos esperados, pudiendo determinar que el tratamiento con el EMC, FAC y FH permite el mantenimiento de la integridad del epitelio, disminuyendo la congestión y vasodilatación en pequeños vasos y el edema en el tejido conectivo, además de reducir la respuesta inflamatoria del tejido.

## **3.6 CONCLUSIONES**

El presente estudio representa la primera investigación sobre la actividad antiinflamatoria *in vitro* e *in vivo* del extracto y fracciones del fruto de *R. echinocarpa*. Los resultados del estudio sustentan la actividad antiinflamatoria *in vitro* e *in vivo* del extracto y fracciones del fruto de *R. echinocarpa*, el cual podría ser una buena fuente de agentes antiinflamatorio naturales.

### 3.7 LITERATURA CITADA

Aati H, El-Gamal A, Kayser O. 2019. Chemical composition and biological activity of the essential oil from the root of *Jatropha pelargoniifolia* Courb. native to Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal* **27**: 8-95. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.sps.2018.09.001>

- Alarcón-Aguilara FJ, Roman-Ramos R, Pérez-Gutiérrez S, Aguilar-Contreras A, Contreras-Weber CC, Flores-Sáenz JL. 1998. Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. *Journal of Ethnopharmacology* **61**: 101-110. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(98\)00020-8](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(98)00020-8)
- Arana-Ergáez VE, Domínguez F, Moreno DA, Isiordia-Espinosa MA, Lara-Riegos JC, Ceballos-Góngora E, Zapata-Morales JR, Franco- de la Torre L, Sánchez-Enríquez S, Alonso-Castro AJ. 2020. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of an ethanol extract from *Senna septemtrionalis*. *Inflammopharmacology* **28**: 541–549. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00657-7>
- Ayinke BA, Morakinyo AM, Olalekan MI, Philp OT, Miriam OO, Oluokun OO. 2015. In vitro Evaluation of Membrane Stabilizing Potential of Selected Bryophyte Species. *European Journal of Medicinal Plants* **6**: 181–190. DOI: <http://doi.org/10.9734/EJMP/2015/7629>
- Bag A, Bhattacharyya SK, Pal NK, Chattopadhyay. 2013. Anti-inflammatory, anti-lipid peroxidative, antioxidant and membrane stabilizing activities of hydroalcoholic extract of *Terminalia chebula* fruits. *Pharmaceutical Biology* **51**: 1515–1520. DOI: <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.799709>
- Bouarroudja, K., Tamendjaria, A., Larbatb, R., 2016. Quality, composition and antioxidant activity of Algerian wild olive (*Olea europaea* L. subsp. *oleaster*) oil. *Industrial Crops Products* **69**: 21–28. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.12.081>
- Bralley EE, Greespan P, Hargrove JL, Wicker L, Hartle DK. 2008. Topical anti-inflammatory activity of *Polygonum cuspidatum* extract in the TPA model of mouse ear inflammation. *Journal of Inflammation* **5**:1. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-9255-5-1>
- Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. 1995. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT - Food Science and Technology* **28**: 25–30. DOI: [https://www.doi.org/10.1016/S0023-6438\(95\)80008-5](https://www.doi.org/10.1016/S0023-6438(95)80008-5)
- Brash AR. 1999. Lipoxygenases: occurrence, functions, catalysis, and acquisition of substrate. *Journal of Biological Chemistry* **274**: 23679-23682. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.274.34.23679>.



- Brooks P, Emery P, Evans JF, Fenner H, Hawkey CJ, Patrono C, Smolen J, Breedveld F, Day R, Dougados, Ehrich EW, Gijon-Baños J, Kvien TK, Van Rijswijk, Warner T, Zeidler H. 1999. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology* **38**: 779-788. DOI: <https://doi.org/10.10193/rheumatology/38.8.779.7>
- Bye R, Linares E, Mata R, Albor C, Casteñeda PC, Delgado G. 1991. Ethnobotanical and phytochemical investigation of *Randia echinocarpa* (Rubiaceae). *Anales del Instituto de Biología Serie Botánica* **62**: 87-106. ISSN: 0374-5511
- Cano-Campos MC, Díaz-Camacho SP, Uribe-Beltrán Md. J, López-Angulo G, Montes-Avila J, Paredes-López O, Delgado-Vargas F. 2011. Bio-guided fractionation of the antimutagenic activity of methanolic extract from the fruit of *Randia echinocarpa* (Sessé et Mociño) against 1-nitropyrene. *Food Research International* **44**: 3087-3093. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.08.006>
- Cardeno A, Aparicio-Soto M, Monserrat-de la Paz S, Bermudez B, Muriana FJG, Alarcón-de-la-Lastra C. Squalene targets pro- and anti-inflammatory mediators and pathways to modulate over-activation of neutrophils, monocytes and macrophages. *Journal of Functional Foods* **14**: 779-790. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jff.2015.03.009>
- Chakraborty K, Joy M, Raola VK. 2021. Anti-inflammatory  $\beta$ -sitosterols from the Asiatic loop-root mangrove *Rhizophora mucronata* attenuate 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 enzymes. *Steroids* **172**: 108860. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.steroids.2021.108860>
- Chakraborty A, Devi R, Rita S, Sharatchandra K, Singh T. 2004. Preliminary studies on anti-inflammatory and analgesic activities of *Spilanthes acmella* in experimental animal models. *Indian Journal of Pharmacology* **36**: 148-150. <https://www.ijp-online.com/text.asp?2004/36/3/148/6867> (accesado: 20 de diciembre, 2022)
- Crunkhorn P, Meacock SCR. 1971. Mediators of the inflammation induced in the rat paw by carrageenin. *British Journal of Pharmacology* **42**: 392-402. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1971.tb07124.x>

Cuevas-Juárez E, Yuriar-Arredondo KY, Pío-León JF, Montes-Avila J, López-Angulo G, Díaz-Camacho SP, Delgado-Vargas F. 2014. Antioxidant and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory properties of soluble melanins from the fruits of *Vitex mollis* Kunth, *Randia echinocarpa* Sessé et Mociño and *Crescentia alata* Kunth. *Journal of Functional Foods* **9**: 78-88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ff.2014.04.016>

García-Candela JLE, Pariona-Velarde CD, Lodoñe-Bailon RP. 2017. Actividad antiinflamatoria in vitro de los polisacáridos sulfatados de *Patallus mollis* extraídos mediante digestión enzimática *Revista Peruana de Medicina Integrativa* **2**: 759-764. ISBN: 2415-2692.

Gil-Avilés Md. R, Montes-Avila J, Díaz-Camacho SP, Picos-Salas MA, López-Angulo G, Reynoso-Soto EA, Osuna-Martinez LU, Delgado-Vargas F. 2019. Soluble melanins of the *Randia echinocarpa* fruit – Structural characteristics and toxicity. *Journal of Food Biochemistry* **43**: e13077. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13077>

Ginwala R, Bhavsar R, Chigbu DGI, Jain P, Khan ZK. 2019. Potential Role of Flavonoids in Treating Chronic Inflammatory Diseases with a Special Focus on the Anti-Inflammatory Activity of Apigenin. *Antioxidants* **8**: 1-28. DOI: <http://doi.org/10.3390/antiox8020035>

Gómez-Estrada HA, González-Ruiz KN, Domingo-Medina J. 2011. Actividad antiinflamatoria de productos naturales. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de las Plantas Medicinales y Aromáticas* **10**: 182-217. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85618379003> (accesado: 20 de diciembre, 2022).

Handy RLC, Moore PK. 1998. Effects of selective inhibitors of neuronal nitric oxide synthase on carrageenan-induced mechanical and thermal hyperalgesia. *Neuropharmacology* **37**: 37-43. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(97\)00201-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(97)00201-3)

Hossain MM, Ahamed SK, Dewan SMR, Hassan MM, Istiaq A, Islam MS, Moghal MR. 2014. In vivo antipyretic, antiemetic, in vitro membrane stabilization, antimicrobial, and cytotoxic activities of different extracts from *Spilanthes paniculata* leaves. *Biological Research* **47**:45. DOI: <http://doi.org/10.1186/0717-6287-47-45>

Kolar MJ, Konduri S, Chang T, Wang H, McNerlin C, Ohlsson L, Härröd M, Siegel D, Saghatelian A. 2019. Linoleic acid esters of hydroxy linoleic acids are anti-inflammatory lipids found in plants and mammals *Journal Biological Chemistry* 294: 10698-10707. DOI: <https://www.doi.org/10.1074/jbc.RA118.006956>

Liu L, Sun Y, Laura T, Liang X, Ye H, Zeng X. 2009. Determination of polyphenolic content and antioxidant activity of kudingcha made from *Ilex kudingcha* C.J. Tseng *Food Chemistry* 112: 35-41. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.05.038>

Mogana R, Teng-Jin K, Wiart C. 2013. The Medicinal Timber *Canarium patentinervium* Miq (Burseraceae Kunth.) Is an Anti-Inflammatory Bioresource of Dual Inhibitors of Cyclooxygenase (COX) and 5-Lipoxygenase (5-LOX). *Handawi* 2013: 1-9. DOI: <http://doi.org/10.5402/2013/986361>

Montes-Avila J, Ojeda-Ayala M, López-Angulo G, Pío-León JF, Díaz-Camacho SP, Ochoa-Terán A, Delgado-Vargas F. 2018. Physicochemical properties and biological activities of melanins from the black-edible fruits *Vitex mollis* and *Randia echinocarpa*. *Journal of Food Measurement and Characterization* 12: 1972-1980. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11694-018-9812-6>

Morris CJ. 2003. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse. *Methods in Molecular Biology* 225: 115-121. DOI: <https://doi.org/10.1385/1-59259-374-7:115>.

Naczki M, Shahidi F. 2004. Extraction and analysis of phenolics in food. *Journal of Chromatography A* 1054: 95-111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2004.08.059>

Nam KY, Morino A, Kimura S, Fujiki H, Hinamishi Y. 1990. Modulation of phospholipase A2 activity of the tumour promoters phorbol esters and teleocidin. *Biochemical Journal* 268: 169-173. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj2680169>

Nazari AS, Dias SA, da Costa WF, Bersani-Amado CA, Vidotti GJ, de Sousa MC, Sarragiotto MH. 2006. Anti-inflammatory and antioxidant activities of *Randia hebecarpa* and major constituents. *Pharmaceutical Biology* 44: 7-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880200500496504>

OMS. 2002. Programa sobre medicina tradicional. Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional. Organización

Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67719> (accesado: Diciembre 1, 2022).

Paun G, Neagu E, Moroeanu V, Albu C, Ursu TM, Zanfirescu A, Negres S, Chirita C, Radu GL. 2017. Anti-inflammatory and antioxidant activities of the *Impatiens noli-tangere* and *Stachys officinalis* polyphenolic-rich extracts. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 28: 57-64. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bjp.2017.10.008>

Prasath KG, Alexpandi R, Parasuraman R, Pavithra M, Ravi AV, Pandian SK. 2021. Anti-inflammatory potential of myristic acid and palmitic acid synergism against systemic candidiasis in *Danio rerio* (Zebrafish) *Biomedicine & Pharmacotherapy* 133: 111043. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111043>

Rekha MJ, Bettadaiah BK, Sindhu-Kanya TC, Govindaraju K. 2020. A feasible method for isolation of pongamol from karanja (*Pongamia pinnata*) seed and its anti-inflammatory activity. *Industrial Crops Products*. 154: 1-11. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112720>

Sánchez T, Moreno JJ. 1999a. Role of prostaglandin-H synthase isoforms in murine ear edema induced by phorbol ester application on skin. *Prostaglandin and other Lipids Mediators* 57: 119-131. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0090-6980\(98\)00078-1](https://doi.org/10.1016/s0090-6980(98)00078-1).

Sánchez T, Moreno JJ. 1999b. Role of leucocyte influx in tissue prostaglandin H synthase-2 overexpression induced by phorbol ester and arachidonic acid in skin. *Biochemical Pharmacology* 58: 887-889. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(99\)00169-0](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00169-0).

Santos-Cervantes ME, Ibarra-Zazueta ME, Loarca-Pina G, Paredes-López O, Delgado-Vargas F. 2007. Antioxidant and antimutagenic activities of *Randia echinocarpa* fruit. *Plant Foods for Human Nutrition* 62: 71-77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11130-007-0044-x>

Seibert K, Zhang Y, Leahy K, Hauser S, Masferrer J, Perkins W, Lee L, Isakson P. 1994. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proceeding of the National Academy of the Sciences United States of America* 91: 12013-12017. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.91.25.12013>

Souiei S, Ayeb-Zakhama AE, Belkacem MA, Flamini G, Jannet HB. 2017. Isolation of essential oil from *Ailanthus altissima* (Mill) stems: Chemical composition, separation and biological activities. *Journal of the Tunisian Chemical Society* 19: 303-311. ISSN:

Susunaga-Notario ADC, Pérez-Gutiérrez S, Zavala-Sánchez MA, Almanza-Pérez JC, Gutiérrez-Carrillo A, Arrieta-Báez D, López-López AL, Román-Ramos R, Flores-Sáenz JLE, Alarcón-Aguilar FJ. 2014. Bioassay-Guided Chemical Study of the Anti-Inflammatory Effect of *Senna villosa* (Miller) H.S. Irwin & Barneby (Leguminosae) in TPA-Induced Ear Edema. *Molecules* 19: 10261–10278. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules190710261>

Taesotikul T, Panthong A, Kanjanapoth D, Vepoorte R, Scheffer JJC. 2003. Anti-inflammatory, antipyretic and antinociceptive activities of *Tabernaemontana pandacaqui* Poir. *Journal of Ethnopharmacology* 84: 31–35. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-8471\(02\)00264-7](https://doi.org/10.1016/s0378-8471(02)00264-7)

Vane JR, Botting RM. 1995. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflammation Reserach* 44: 1-10. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01630479>

Villa – De la Torre F, Puebla-Pérez AM, Arana-Argaez VE, Ortiz-Andrade R, Carballo-Uicab G, Méndez-González M, Cáceres-Farfán M, Borges-Argáez R. 2017. Anti-inflammatory activity of *Critonia aromatisans* and *Montanoa grandiflora* leaves extracts, plants used in Mayan Traditional Medicine to treat inflammation. *Polibotánica* 43: 285–319. DOI: <http://doi.org/10.18387/polibotanica.43.13>

Wall, M. E., Wani, M. C., Brown, D. M., Fullas, F., Olwald, J. B., Josephson, F. F. 1996. Effect of tannins on screening of plant extracts for enzyme inhibitory activity and techniques for their removal. *Phytomedicine*, 3: 281–285. DOI: [http://www.doi.org/10.1016S0944-7113\(96\)80067-5](http://www.doi.org/10.1016S0944-7113(96)80067-5)

Werz O, Klemm J, Samuelsson B, Radmark O. 2001. Phorbol ester up-regulates capacities for nuclear translocation and phosphorylation of 5-lipoxygenase in Mono Mac 6 cells and human polymorphonuclear leukocytes. *Blood* 97: 2487-2495. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.v97.8.2487>.

Winter CA, Risley EA, Nuss GW. 1962. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 111:544–547. DOI: <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>

Yuan L, Zhang F, Shen M, Jia S, Xie J. 2019. Phytosterols Suppress Phagocytosis and Inhibit Inflammatory Mediators via ERK Pathway on LPS-Triggered Inflammatory Responses in RAW264.7 Macrophages and the Correlation with Their Structure. Foods 8: 1-22. DOI: <http://doi.org/10.3390/foods811052>

## **CAPÍTULO 4. ACTIVIDAD ANTIRUMORAL DE FRACCIONES Y COMPUESTOS DEL FRUTO DE PAPACHE (*Randia echinocarpa*).**

### **4.1. RESUMEN**

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Los diagnósticos actuales son tardíos y los tratamientos convencionales presentan efectos secundarios, por lo cual ha surgido la necesidad de la búsqueda de tratamientos con menos efectos secundarios, por lo cual se ha recurrido al estudio de las plantas medicinales, las cuales han sido y siguen siendo una fuente importante para la producción o son la base de diversos agentes terapéuticos. *Randia echinocarpa* es una planta para la que se han demostrado diversas actividades biológicas, destacando la actividad antimutagénica de extractos y fracciones del fruto. Lo que sugiere su potencial antitumoral y anticarcinogénico. Sin embargo, la actividad antitumoral del fruto de papache no ha sido evaluada. Por lo tanto, en la presente investigación se evaluó la actividad antitumoral y los niveles

de especies reactivas de oxígeno (ROS) en las líneas celulares MCF-7, HEK293, U-251, PC3, DU-145, HELA, SK-LU-1 y HCT-115 tratadas con la fracción acuosa (FAc), fracción hexánica (FH) y Mezcla de ácidos grasos y  $\beta$ -sitosterol (MAB). La FAc presentó las mejores IC<sub>50</sub> para las líneas celulares PC-3 y DU-145 (80.06 y 95.59 mg/mL, respectivamente). La FH presentó las mejores IC<sub>50</sub> para diferentes líneas celulares MCF-7 y HCT-115 (220.04 y 212.1  $\mu$ g/mL, respectivamente), así como MAB presentó las IC<sub>50</sub> más altas para las líneas celulares U-251 y Hela (12.99 y 12.96  $\mu$ g/mL, respectivamente). Las HEK293 no presentaron aumento significativo en la concentración de ERO, en cambio a lo observado en las células cancerosas se vió un aumento significativo de las ERO, a excepción de las ERO presentadas para línea celular PC-3 al ser tratada con la MAB, la concentración de ERO disminuyó. Las fracciones y compuestos del fruto de *Randia echinocarpa* presentan actividad antitumoral.

**Palabras clave:** Cáncer, medicina herbolaria, línea celular, ROS, *Rubiaceae* y *R. echinocarpa*.

#### 4.2. INTRODUCCIÓN

El estrés oxidativo es inducido por especies reactivas de oxígeno (ROS), óxido nítrico (NO) y otros radicales, los cuales juegan un papel importante en el desarrollo de varias enfermedades como la cirrosis hepática, la aterosclerosis y cáncer (Lobo *et al.* 2010). El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo y uno de los mayores desafíos en salud pública (Bray *et al.* 2018). La OMS estima que cada año mueren de cáncer 8.8 millones de personas debido a diagnósticos tardíos, decesos que ocurren en su mayoría en los países de ingresos bajos y medianos (OMS 2017). La etiología del cáncer es multifactorial y su tratarlo se aplica una combinación de estrategias que incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y terapia hormonal entre otros. Sin embargo, el principal problema de los tratamientos contra el cáncer es que presentan efectos secundarios, al no poder distinguir entre células normales y cancerosas (Gelmon *et al.* 1999; Gibbs *et*

*al.* 2000; Turriziani *et al.* 2005). Por lo cual se ha hecho énfasis en la búsqueda de nuevos tratamientos.

Las plantas medicinales tienen importantes aplicaciones en la medicina moderna, ya que son fuente directa de agentes terapéuticos y/o son la base para el desarrollo de nuevos medicamentos (Akerlele 1993). Plantas medicinales de la familia *Rubiaceae* presentan actividad antioxidante, antiinflamatoria y antitumoral (Thomas *et al.* 2017; Azevedo *et al.* 2018; Kaennakam *et al.* 2018). El género *Randia* pertenece a esta familia e incluye especies con diversas actividades biológicas (*e.g.*, antioxidante, antimutagénica, antifúngica, antibacteriana, antiinflamatoria) (Ojeda-Ayala *et al.* 2022). *R. echinocarpa* es la especie más estudiada. Santos-Cervantes *et al.* (2007) y Cano-Campos *et al.* (2011) demostraron la actividad antimutagénica de extractos y fracciones del fruto, sin embargo, no se ha evaluado su actividad antitumoral. Por ello el objetivo del presente estudio fue evaluar la actividad antitumoral de las fracciones y compuestos del fruto de papache (*R. echinocarpa*).

### **4.3. MATERIALES y MÉTODOS**

#### **4.3.1. Reactivos**

Los reactivos y solventes usados en este estudio fueron grado analítico y adquiridos en Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA) and Fisher Scientific, (Pittsburg, PA, USA).

#### **4.3.2. Material biológico**

##### **4.3.2.1. Cultivo celular**

La actividad antitumoral se evaluó en diferentes líneas celulares: HCT-115 derivada de carcinoma de colon humano; SK-LU-1 derivada de adenocarcinoma de pulmón humano; MCF-7 de carcinoma humano de mama; PC3 derivada de un adenocarcinoma de próstata humano; U-251 derivada de un linfoma histiocítico de cerebro; DU-145 de próstata humano; HeLa de células de adenocarcinoma cervical humano; mientras que como control negativo se utilizaron células embrionarias de riñón humano 293 (HEK293) obtenidas de la American Type Culture Collection



(ATCC, Manassas, VA, USA). Las células HCT-115, SK-LU-1, PC3, U-251 y DU-145 se cultivaron en medio RPMI-1640 y las células MCF-7, HeLa y HEK293 en medio DMEM a 37 °C, en atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5% y 95% de humedad relativa, fueron suplementadas con 10% de suero bovino fetal, 1% de aminoácidos no esenciales, 1 mM de piruvato sódico, 2 mM de L-glutamina y 50 µg/mL de penicilina/estreptomicina. Las células se mantuvieron hasta confluencia en frascos de plástico de 75 cm<sup>2</sup> estériles.

### **4.3.3. Actividad antitumoral *in vitro***

#### **4.3.3.1 Ensayo de viabilidad MTT**

El efecto inhibitor del crecimiento de la fracción/MBA en líneas celulares (MCF-7, HEK293, U-251, PC3, DU-145, HELA, SK-LU-1 Y HCT-115) se determinó midiendo la viabilidad de las células con el colorante MTT. Las células se sembraron en microplacas de 96 pocillos con una densidad de 5000 – 10000 células/ pocillo. Después del tratamiento con diferentes concentraciones de la fracción acuosa (1, 10, 25, 50 y 100 mg/mL), fracción hexánica (50, 100, 250, 500 y 1000 µg/mL) y MAB (5, 10, 25, 50 Y 100 µg/mL) durante 24 h, se añadió MTT a cada pocillo a una concentración final de 0.4 mg / mL y se incubo durante 3 h a 37°C. La solución de MTT en medio se eliminó. Los cristales de formazan formados por las células viables se disolvieron con 100 µL de dimetil sulfóxido (DMSO) en cada pocillo. La absorbancia se midió a 540 nm en un lector de microplacas ELISA (ASYS Hitech GmbH, Austria). Los resultados se expresaron como porcentaje de proliferación en relación al control de crecimiento. El valor de IC<sub>50</sub> se expresó como el valor de concentración de la fracción que inhibió el crecimiento de células en un 50% (Zhao *et al.* 2013).

#### **4.3.4.2. Determinación de las especies reactivas de oxígeno (ROS)**

Tasas de producción de especies reactivas de oxígeno de las células (HEK293, U-251, HCT-115, PC3, SK-LU, HELA y MCF-7) tratadas con su respectiva IC<sub>50</sub> de la FH y MAB durante 24 h se midieron usando el kit de ensayo de peroxidasa/peróxido de hidrógeno Amplex® Red (Zhou *et al.* 1997) en un lector Multi-Modal de microplacas Synergy HT, Biotek (VT, EE. UU.). Formación de peróxido de hidrógeno se determinó mediante la fluorescencia del compuesto resorufina como en (Drose *et al.* 2006). Reacción mezcla: manitol 0.6 M, MES 5 mM (pH 6,8), KCl 20 mM, 10

mM fosfato, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 µM Amplex Red (Invitrogen, Molecular Probes, Eugene, OR, EE. UU.), 0,1 unidades / ml de peroxidasa de rábano picante y 100 unidades / ml de superóxido dismutasa y 0.5 mM de NADH o 10 mM piruvato más malato 10 mM como sustratos. Las células HEK293, U-251, HCT-115, PC3, SK-LU, HELA y MCF-7 eran añadidas a una concentración final de 5000 / pocillo en 100 µL en una microplaca de 96 pocillos. Posteriormente, el contenido de ROS celular de tres experimentos por triplicado se midió a partir de la curva estándar de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (100000-1000 nM / mL), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los resultados se expresaron como nM de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

#### **4.3.4. Análisis estadístico**

Se realizó análisis de varianza de una vía, comparación múltiple de medias mediante la prueba de Fisher empleando el software estadístico Statgraphics. Se realizó al menos tres corridas por experimento y se consideró diferencias significativas a un nivel de significancia del 5%. Todos los ensayos se realizaron por triplicado.

### **4. 4. RESULTADOS y DISCUSIÓN**

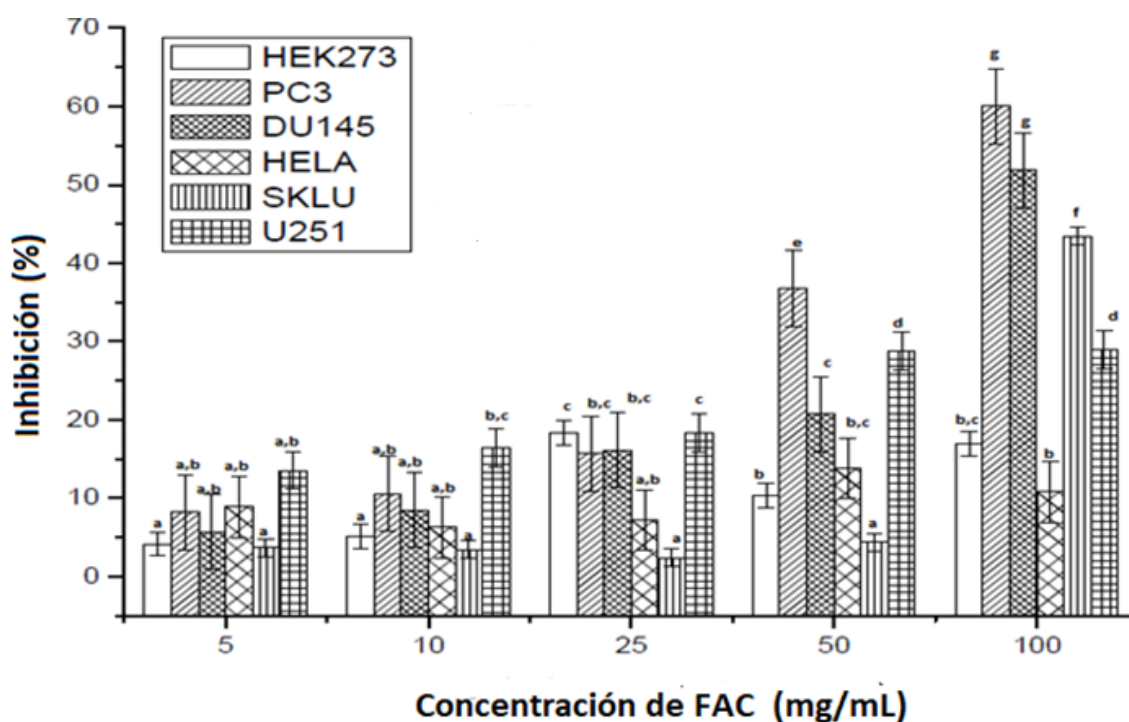
#### **4.4.1. Ensayo de viabilidad MTT**

El cáncer es una de las principales causas de muerte en muchos países. Durante las últimas décadas, los científicos han prestado más atención en el descubrimiento de nuevos medicamentos contra el cáncer. Actualmente existen diferentes tratamientos para dicha enfermedad, entre los más usados son los medicamentos citotóxicos (Pucci *et al.* 2019). Estos presentan alta toxicidad y efectos secundarios, por lo cual ha crecido el interés por encontrar agentes citotóxicos naturales (Pereira *et al.* 2011). Las fracciones y compuestos del fruto *R. echinocarpa* se les evaluó la actividad citotóxica contra las líneas celulares PC-3, SK-LU, HCT-122, U-251, DU-145, MCF-7, HELA y HEK-293 por el método de MTT. Los cuales se probaron a diferentes concentraciones: FAC (5, 10, 25, 50 y 100 mg/mL), FH (50, 100, 250, 500 y 1000 µg/mL) y MAB (5.76, 28.82, 57.65 y 115.3 µg/mL). Mostrando actividad significativa a las 24 h, en la inhibición del crecimiento de las células cancerosa en más del 50% a diferentes concentraciones dependiendo de la fracción y compuestos, FAC (100 mg/mL), FH (500 y 1000 µg/mL) y MAB (57.65 y 115.3 µg/mL). Las células normales no alcanzaron el 50% de inhibición del crecimiento,






con excepción de la FH a la concentración más alta que se evaluó (1000 µg/mL). Para todas las líneas celulares tumorales y no tumorales la viabilidad celular disminuyó en función de la concentración (**Figura 7, 8 y 9**).

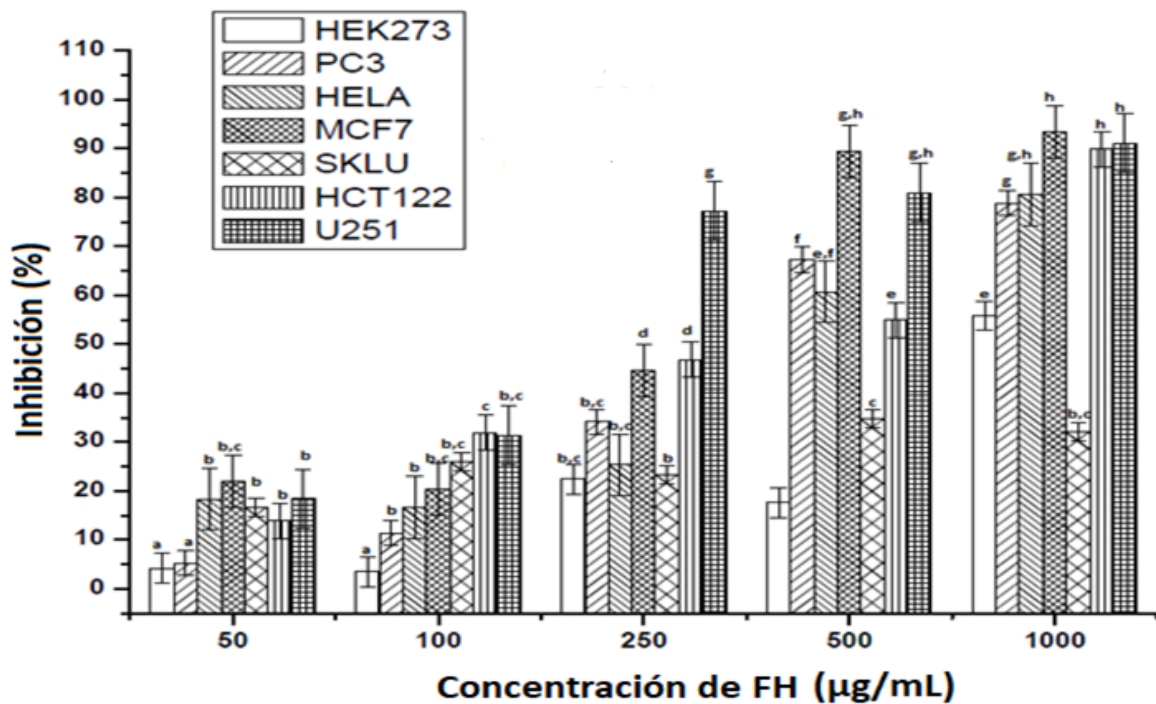
La FAC presentó IC<sub>50</sub> más bajas para las líneas celulares PC-3 y DU-145 (80.06 y 95.59 mg/ml, respectivamente), considerando las concentraciones inactivas aquellas que no alcanzaron el 50% de inhibición. La FH presentó IC<sub>50</sub> para diferentes líneas celulares, así como MAB presentó las IC<sub>50</sub> más altas para las diferentes líneas celulares evaluadas (**Cuadro 16**).







Estos valores son superiores a los reportados para el extracto acuoso de hojas de *Allophylus cobbe* encontraron IC<sub>50</sub> = 36.21 y 43.11 mg/mL para PC-3 y DU-145, respectivamente (Chagane *et al.* 2017). Se ha demostrado la actividad anticáncer de los extractos metanólico-acuoso y hexánico de las hojas de *Morus nigra* sobre las células de cáncer HELA, determinando IC<sub>50</sub> para metanólico-acuoso (185.9 ±

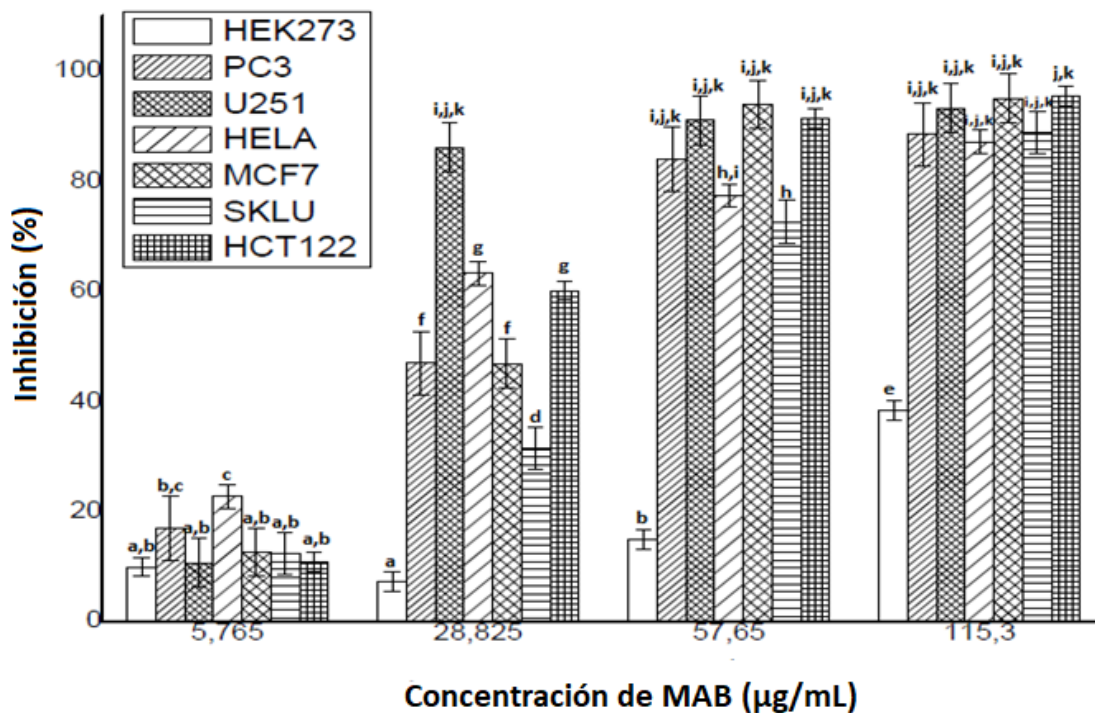


**Figura 7.** Actividad antitumoral de la fracción acuosa (FAQ) de *Randia echinocarpa*. La barra verticales indican LSD, HEK-273 (1.53), PC-3 (4.8081), DU-145 (4.8), HELA (3.879), SK-LU (1.1298) y U-251 (2.4302). Donde: □ HEK273, células

embrionarias de riñón humano 293,  PC3 células de próstata humano; derivadas del sitio metastásico: hueso,  DU145 células de próstata humano; derivadas del sitio metastásico: cerebro,  HELA células de cáncer cervical humano,  SKLU células de cáncer pulmón humano y  U251 células de cáncer cerebro humano; derivadas de astrocitoma de glioblastoma.



**Figura 8.** Actividad antitumoral de la fracción hexánica (FH) de *Randia echinocarpa*. La barra verticales indican LSD, HEK-273 (3.0428), PC-3 (2.5997), MCF-7 (5.3684), HELA (6.3324), SK-LU (1.8708) y U-251 (6.0006). Donde:  HEK273, células embrionarias de riñón humano 293,  PC3 células de próstata humano; derivadas del sitio metastásico: hueso,  MCF7 células de cáncer de mama humano,  HELA células de cáncer cervical humano,  SKLU células de cáncer pulmón humano y  U251 células de cáncer cerebro humano; derivadas de astrocitoma de glioblastoma.



**Figura 9.** Actividad antitumoral de la mezcla de ácidos grasos y  $\beta$ -sitosterol (MAB) de *Randia echinocarpa*. La barra verticales indican LSD, HEK-273 (1.7669), PC-3 (5.8338), MCF-7 (4.38), HELA (2.1448), SK-LU (3.8579) y U-251 (4.5142). Dónde:  $\square$  HEK273, células embrionarias de riñón humano 293,  $\text{▨}$  PC3 células de próstata humano; derivadas del sitio metastásico: hueso,  $\text{▩}$  MCF7 células de cáncer de mama humano,  $\text{▧}$  HELA células de cáncer cervical humano,  $\text{▬}$  SKLU células de cáncer pulmón humano y  $\text{▦}$  U251 células de cáncer cerebro humano; derivadas de astrocitoma de glioblastoma.

**Cuadro 16.** Concentración inhibitoria media de las fracciones acuosa, hexánica y mezcla de ácidos grasos del fruto de papache (*Randia echinocarpa*).<sup>1</sup>

Fracción	Línea celular IC <sub>50</sub>						
	PC-3	DU-145	HELA	U-251	MCF-7	HCT-115	SK-LU
Acuosa <sup>2</sup>	80.06±14.33 <sup>a</sup>	95.59±12.17	>100	>100	>100	>100	>100
Hexánica <sup>3</sup>	301.55±57.49 <sup>b</sup>	-----	324.35±78.42 <sup>a</sup>	271.4±26.59 <sup>c</sup>	220.4±31.82 <sup>a</sup>	212.1±0.57 <sup>a</sup>	>1000
MAB <sup>3</sup>	31.075±1.308 <sup>c</sup>	-----	12.96±0.283 <sup>b</sup>	12.99±2.16 <sup>b</sup>	19.595±0.163 <sup>b</sup>	20.91±1.202 <sup>b</sup>	35.075±1.958

<sup>1</sup>Los resultados son el promedio de al menos 3 experimentos independientes; superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas (P≤0.05).

<sup>2</sup>Concentración inhibitoria media (IC<sub>50</sub>= mg/mL).

<sup>3</sup>Concentración inhibitoria media (IC<sub>50</sub>= µg/mL).

<sup>4</sup>(-----) Línea celular no evaluada por la fracción o mezcla

8.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) y hexánico ( $56 \pm 1.7 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) (Qadir *et al.* 2014). Tundis *et al.* 2008 evaluaron fracciones de *Salsola oppositifolia* Desf., encontrando que las fracciones no polares hexánica y diclorometano presentaron  $\text{IC}_{50} >100 \mu\text{g}/\text{mL}$  para la línea celular MCF-7, que coincide con la fracción no polar del presente estudio. Syed *et al.* 2016 demostraron la actividad antiproliferativa del extracto acuoso crudo de las hojas de *Annona muricata* sobre las líneas celulares tumorales MCF-7, MDA-MB-231, A T1 y MCF-10A (no tumorales). Donde se probaron 19 muestras del extracto acuoso, encontrando que la muestra B1 mostró la  $\text{IC}_{50}$  más baja (MCF-7 =  $212.67 \pm 1.67 \mu\text{g}/\text{mL}$ , MDA-MB-231 =  $350 \pm 5.77 \mu\text{g}/\text{mL}$  y 4T1 =  $250.67 \pm 6.01 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) y para las muestras R2 las  $\text{IC}_{50}$  (MCF-7 =  $799.67 \pm 0.88 \mu\text{g}/\text{mL}$ , MDA-MB-231 =  $769.33 \pm 7.06 \mu\text{g}/\text{mL}$  4T1 =  $605 \pm 5 \mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivamente).

Del extracto metanólico y fracciones de la planta *Artemisia armeniaca* se demostró actividad anti-proliferativa sobre las líneas celulares de leucemia k562 y HL-60, y de fibroblastos J774 (control). Se probaron a diferentes concentraciones del extracto y fracciones (6.25 - 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Encontraron que el extracto y las fracciones afectación de la viabilidad celular dependía de la concentración. Mostrando  $\text{IC}_{50}$  del extracto metanólico y las fracciones no polares hexánica y diclorometano para HL-60 (309.1, 160.9, 74.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivamente) y K562 (285.5, 155.4 y 130.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivamente) (Mojarrab *et al.* 2013).

Las grasas están negativamente implicadas en la etiología de muchos tipos de cáncer. Sin embargo, en las últimas décadas se ha acumulado evidencia de que ciertos ácidos grasos tienen potencial actividad anticancerígena (Field y Schley 2004). El ácido linoleico se ha demostrado que presenta efectos inhibitorios sobre diferentes tipos de células cancerosas, sitios y modelos animales (mama, piel, colon, próstata y estómago) en ratas, humanos, ratones y hamsters. En contraste con los compuestos fitoquímicos que presentan propiedades anticancerígenas (Scimeca 1999), el ácido linoleico se encuentra en altas cantidades en productos alimenticios derivados de rumiantes y aceites vegetales, y es seguro a niveles dietéticos (Belury 2002; Sauer *et al.* 2007). Se ha reportado que a una dosis alta (160  $\mu\text{M}/\text{mL}$ ) presenta inhibición de la proliferación sobre la línea celular de cáncer de colon Caco-2 (Dommels *et al.* 2002).



En el aceite de *Prunus dulcis* presenta propiedades anticáncer sobre líneas celulares de cáncer de colon Colo-320 y Colo-741. Se evaluaron a diferentes concentraciones y observaron la inhibición del crecimiento es dependiente de la concentración y el tiempo, al realizarlo por el método MTT a las 24 y 48 h. Los cuales atribuyen a dicha actividad de los principales compuestos identificados en el aceite de *P. dulcis* que fueron ácido oleico, ácido linoleico y ácido palmítico (Merikli *et al.* 2017).

En un estudio realizado por Cao *et al.* 2019 evaluaron el efecto del  $\beta$ -sitosterol solo y combinado con gemcitabina, sobre las líneas celulares MIA-PaCa-2 y BXPC-3, encontrando que el  $\beta$ -sitosterol por si solo inhibió la proliferación de las líneas celulares ( $IC_{50}$  248.6 $\pm$ 3.96 mM, 210.1 $\pm$ 1.33 mM, y 127.6 $\pm$ 0.61 mM para las células Miapaca-2, valores de 434.2 $\pm$ 4.17 mM, 218.3 $\pm$ 1.37 mM, y 126.2 $\pm$ 0.71 mM en células BXPC-3), inducción de arresto de la fase  $G_0/G_1$ , apoptosis, suprimió el factor nuclear kappa B (FN-kB), aumentó la expresión de la proteína Bax y disminución de Bcl-2. En combinación con gemcitabina mostró un efecto sinérgico significativo sobre las líneas celulares de cáncer de páncreas evaluadas. Así como Alam *et al.* 2018 evaluaron tres especies de *Hibiscus*, encontrando que los compuestos principales eran el ácido ursólico,  $\beta$ -sitosterol y lupeol por HPTLC, al determinar su actividad antitumoral por el método de MTT sobre las líneas celulares HepG2 y MCF-7 de diferentes fracciones, la fracción éter-petróleo fue la que mostró mayores  $IC_{50}$  (14.4 y 11.1  $\mu$ M para HepG2 y MCF-7, respectivamente).

Con respecto a otras especies que anteriormente estaban clasificadas en el género *Randia*, se ha reportado la actividad citotóxica del compuesto iridoide 11-metilixoside aislado de la corteza de *Catunaregam spinosa* se evaluó sobre la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231, de melanoma de piel humana SK-MEL-2, de neuroblastoma derivada de medula ósea humana BE(2)C y de glioblastoma neuronal humano U87MG. El mayor efecto citotóxico fue registrado para la línea SK-MEL-2 ( $IC_{50}$  = 63.1  $\mu$ g/mL) (Jangwan *et al.* 2013).

El compuesto triterpeno  $\alpha$ -L-arabinosyl (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -galactopyranosyl (1 $\rightarrow$ 3)-3- $\beta$ -hidroxiolean-12-en-28-methyloate aislado y purificado de la corteza de *Catunaregam*

*spinosa* mostró actividad citotóxica contra la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231, de melanoma de piel humana SK-MEL-2, de neuroblastoma derivada de medula ósea humana BE(2)C y de glioblastoma neuronal humano U87MG. El mayor efecto citotóxico fue registrado para la línea SK-MEL-2 ( $IC_{50} = 99.33 \mu\text{g/mL}$ ) (Jangwan y Singh 2014).

Los compuestos 1-octacosonal y  $\beta$ -sitosterol fueron aislados de la fracción acetato de etilo de *Benkara fasciculata* mostraron actividad citotóxica contra la línea celular de cáncer de pulmón A459 y cáncer cervicouterino Hela. El compuesto 1-octacosonal presentó  $IC_{50}$  de 58.47 y 67.94  $\mu\text{g/mL}$  y  $\beta$ -sitosterol 52.46 y 74.56  $\mu\text{g/mL}$  para Hela y A459, respectivamente (Shanthamani y Ulagi 2018).

#### **4.4.2. Especies reactivas de oxígeno (ERO)**

Diversas investigaciones han permitido afirmar que el papel del estrés oxidativo en la biología del cáncer es de un comportamiento dual, caracterizado por un predominio de actividad prooxidante o antioxidante en la célula tumoral, que es dependiente de la etapa de progresión de la enfermedad. Es por ello, que gran parte de las terapias se han enfocado a direccionar el potencial tratamiento de acuerdo a si se encuentra en etapas tempranas o en un estadio más avanzado, apuntando a modular el efecto de las ERO en la proliferación celular y la inducción de apoptosis, respectivamente (Assi 2017). En este contexto, es necesario mencionar a la terapia antioxidante, la cual ha sido un importante pilar en el manejo temprano del cáncer durante las últimas décadas, por el efecto de las ERO en la promoción de la tumorigenesis (Yang *et al.* 2013). Las fracciones y compuestos del fruto *R. echinocarpa* se les avaluó las especies reactivas de oxígeno en las líneas celulares PC-3, SK-LU, HCT-115, MCF-7, HELA y HEK-293. Las cuales fueron tratadas con las diferentes  $IC_{50}$  para cada línea celular. Las células normales no presentaron aumento en la concentración de ERO, en cambio lo observado en las células cancerosas se vió un aumento de las ERO, a excepción de las ERO presentadas para PC-3 al ser tratada con la MAB, las ERO disminuyeron (**Cuadro 17**).

Estos valores son similares en cuanto al aumento a la producción de ERO, al ser tratados por compuestos naturales como lo reporta Özenver *et al.* 2018 al extraer

**Cuadro 17.** Especies Reactivas de Oxígeno de las fracciones acuosa, hexánica y mezcla de ácidos grasos del fruto de papache (*Randia echinocarpa*).<sup>1</sup>

Fracción	Línea Celular ERO (nM)					
	HEK-293	SK-LU	HELA	PC3	MCF-7	HCT-115
Control	446.00±16.50 <sup>a</sup>	362.43±46.14 <sup>a</sup>	149.65±31.76 <sup>a</sup>	302.30±25.43 <sup>b</sup>	436.57±19.45 <sup>a</sup>	1280.27±138.97 <sup>a</sup>
Hexánica	432.71±18.76 <sup>a</sup>	-----	292.46±31.48 <sup>b</sup>	387.15±39.18 <sup>c</sup>	495.51±35,22 <sup>a</sup>	1930.91±109.81 <sup>b</sup>
MAB	471.02±47.07 <sup>a</sup>	1047.81±216.49 <sup>b</sup>	266.44±27.23 <sup>b</sup>	110.57±11.84 <sup>a</sup>	564.81±92.39 <sup>b</sup>	1924.72±47.26 <sup>b</sup>

<sup>1</sup>Los resultados son el promedio de al menos 3 experimentos independientes; superíndices diferentes en la misma columna indican diferencias significativas (P≤0.05).

2 (-----) Línea celular no evaluada por la fracción

y purificar el compuesto Aloe-emodina de la planta *Rumex acetosella* y tratar las células CCFR-CEM con la concentración de IC<sub>50</sub> 1, 2, 3 y 4 veces durante una hora. Este compuesto estimuló la producción de ERO de manera dependiente de la concentración. Indujo mayor producción de ERO incluso que la doxorubicina (1 µM) o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (250 µM).

#### **4.5. CONCLUSIONES**

El presente estudio representa la primera investigación sobre la actividad antitumoral de las fracciones y compuestos del fruto de *R. echinocarpa*. Los resultados del estudio sustentan la actividad antitumoral de fracciones y compuestos del fruto de *R. echinocarpa*, el cual podría ser una buena fuente de agentes antitumorales naturales.

#### 4.6. LITERATURA CITADA

- Akerele O. 1993. Las plantas medicinales: un tesoro que no debemos desperdiciar. *Foro mundial de la salud*. 14(4): 390-395.
- Assi M. 2017. The differential role of reactive oxygen species in early and late stages cancer. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 313: 646-653.
- Azevedo BC, de Freitas-Morel LJ, Carmona F, Mattar-Cunha T, Taleb-Contini SH, Giuseppe-Delprete P, Silva-Ramalho F, Crevelin E, Waléria-Bertoni B, de Castro-Franca S, de Carvalho-Borges M, Soares-Pereira AM. 2018. Aqueous extracts from *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) DC. reduce bronchial hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma. *Journal of Ethnopharmacology* 218: 76-89.
- Belury MA. 2002. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. *Journal of Nutrition*. 132:2995–2998.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 68(6): 394-424.
- Cano-Campos MC, Díaz-Camacho SP, Uribe-Beltrán MJ, López-Angulo G, Montes-Avila J, Paredes-López O, Delgado-Vargas F. 2011. Bio-guided fractionation of the antimutagenic activity of methanolic extract from the fruit of *Randia echinocarpa* (Sessé et Mociño) against 1-nitropyrene. *Food Research International* 44(9):3087-3093
- Cao ZQ, Wang XX, Lu L, Xu JW, Li XB, Zhang GR, Ma ZJ, Shi AC, Wang Y, Song YJ. 2019.  $\beta$ -Sitosterol and Gemcitabine Exhibit Synergistic Anti-pancreatic Cancer Activity by Modulating Apoptosis and Inhibiting Epithelial-Mesenchymal Transition by Deactivating Akt/GSK-3 $\beta$  Signaling.
- Chagane SC, Puranik SI, Nerli RB, Hiremath MB. 2017. Evaluation of in vitro antioxidant and anticancer activity of *Allophylus cobbe* leaf extracts on DU-145 and PC-3 human prostate cancer cell lines. *Cytotechnology*. 69(1): 167-177.
- Dommels YE, Haring MM, Kestra NG, Alink GM, van Bladeren PJ, van Ommen B. 2003. The role of cyclooxygenase in n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acid mediated effects on cell proliferation, PGE2 synthesis and cytotoxicity in human colorectal carcinoma cell lines. *Carcinogenesis*. 24:385–92.
- Field C, Schey P. 2004. Evidence for potential mechanisms for the effect of conjugated linoleic acid on tumor metabolism and immune function: lessons from n-3 fatty acids. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 79(6): 1190S-1198S.
- Gelmon KA, Eisenhauer EA, Harris AL, Ratain MJ, Workman P. 1999. Anticancer Agents Targeting Signaling Molecules and Cancer Cell Environment: Challenges for Drug Development? *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 91(15):1281-1287.
- Gibbs JB. 2000. Mechanism-Based Target Identification and Drug Discovery in Cancer Research. *Science* 287(5460):1969-1973.
- Jangwan J, Singh R. 2014. *In vitro* cytotoxic activity of triterpene isolated from bark of *Randia Dumetorum Lamk*. *Journal Current Chemical Pharmaceutical Sciences* 4(1): 1-9. *Herba polonica*. 59(1): 44-52.

- Jangwan JS, Aquino RP, Mencherini T, Sing R. 2013. Isolation and in vitro cytotoxic activity of 11-methylxoside isolated from bark of *Randia dumetorum* Lamk.
- Kaennakam S, Aree T, Yahuafai J, Siripong P, Tip-pyang S. 2018. Erythrosaponins A-J, triterpene saponins from the roots and stem bark of *Gardenia erythroclada*. *Phytochemistry*. 152: 36-44.
- Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra K. 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*. 4(8): 118-126.
- Merikli F, Becer E, Kabadayi H, Hanaglu A, Hanaglu DY, Ozkum YD, Ozek Y, Vatansever S. 2017. Fatty acid composition and anticancer activity in colon carcinoma cell lines of *Prunus dulcis* seed oil. *Pharmaceutical biology*. 55(1): 1239-1248.
- Mojarrab M, Marjan SL, Ahmad SE, Asili J, Tayarini NZ. 2013. *In vitro* anti-proliferative and apoptotic activity of different fractions of *Artemisia armeniaca*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 23(5): 783-788.
- Ojeda-Ayala M., Gaxiola-Camacho SM, Delgado-Vargas F. 2022. Phytochemical composition and biological activities of the plants of the genus *Randia*. *Botanical Sciences*. 100(4): 779-796.
- [OMS] Organización Mundial de la Salud. 2017. El diagnóstico temprano del cáncer salva vidas y reduce los costos de tratamiento. Acceso: <https://www.who.int/es/news/item/03-02-2017-early-cancer-diagnosis-saves-lives-cuts-treatment-costs> Consultado: 9 de junio 2023.
- Özenver N, Saeed M, Demirezer LO, Efferth T. 2018. Aloe-emodin as drug candidate for cancer therapy. *Oncotarget*. 9: 17770-17796.
- Pereira DM, Cheel J, Areche C, San-Martin A, Rovirosa J, Silva LR, Valentao P, Andrade PB. 2011. Antiproliferative activity of Meroditerpenoids isolated from the Brown alga *Styopodium flabelliforme* against Several Cancer Cell Lines. *Mar Drugs*. 9(5): 852-862.
- Pucci C, Martinelli C, Ciofani G. 2019. Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges. *ecancermedicalsecience*. 13: 961.
- Qadir MI, Ali M, Ibrahim Z. 2002. Anticancer Activity of *Morus Nigra* Leaves Extract. *Bangladesh Journal of Pharmacology*. 9 (4): 496-497.
- Sauer LA, Blask DE, Dauchy RT. 2007. Dietary factors and growth and metabolism in experimental tumors. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 18(10): 637-649.
- Scimeca JA. 1999. Cancer inhibition in animals. In: (Ed. M. P. Yurawecz, M. M. Mossoba, J.K. G. Kramer, M. W. Pariza and G. J. Nelson). *Advances in Conjugated Linoleic Acid Research*. Vol. I. AOCS Press, Champaign, IL, pp. 420-443.
- Santos-Cervantes ME, Ibarra-Zazueta M, Loarca-Piña G, Paredes-López O, Delgado-Vargas F. 2007. Antioxidant and antimutagenic activities of *Randia echinocarpa* Fruit. *Plant Foods for Human Nutrition* (Formerly *Qualitas Plantarum*). 62(2):71-77.
- Sayed N, Magzoub M, Elnema EI. 2007. Efficacy of *Randia nilótica* metanol extract against *Schistosoma mansoni* infection in mice. *Sudan Journal of Medical Sciences* 1.

- Shanthamani M, Ulagi R. 2019. Isolation of Steroid Compounds from *Randia malabarica* (Triveng) and their Biological Activity. *Asian Journal of Chemistry* 31: 135-138
- Tundis R, Loizzo RM, Bonesi M, Menichini F, Statti AG, Menechini F. 2008. *In vitro* Cytotoxic Activity of *Salsola oppositifolia* Desf. (Amaranthaceae) in a Panel of Tumour Cell Lines. *Zeitschrift für Naturforschung C*. 63: 347
- Turriziani A, Mattiucci GC, Montoro C, Ferro M, Maurizi F, Smaniotto D, Cellini N. 2005. Radiotherapy-related fatigue: incidence and predictive factors. *Rays* 30(2):197-203.
- Yang Y, Bazhin AV, Werner J, Karakhanova S. 2013. Reactive oxygen species in the immune system. *International Reviews of Immunology*. 32(3): 249-270.
- Zhao R, Gao X, Cai Y, Shao X, Jia G, Huang Y, Qin X, Wang J, Zheng X. 2013. Antitumor activity of *Portulaca oleracea* L. polysaccharides against cervical carcinoma in vitro and in vivo. *Carbohydr Polym*. 96(2): 376-383.

## **CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES GENERALES**

Las plantas del género *Randia* son originarias del continente americano y están altamente devirificadas en México. La especie del género más estudiada es *R.*

*echinocarpa*, la cual han determinado diferentes actividades biológicas e identificación de compuestos presentes en el fruto.

El extracto metanólico y fracción acuosa del fruto de *R. echinocarpa* presenta alta actividad antioxidante *in vitro*.

El extracto y fracciones del fruto de *R. echinocarpa* presentan reducción de los parámetros comunes de la inflamación aguda, los cuales son la formación de edema e infiltración inflamatoria, en los modelos edema auricular y edema en pata.

Los resultados de los ensayos antiinflamatorios *in vivo*, se sustentan en el análisis histológico realizado en los tejidos del pabellón de la oreja y el cojinete plantar, donde se observa menor formación de edema e infiltración inflamatoria.

El fruto de *R. echinocarpa* podría ser una buena fuente de agentes inflamatorios naturales, para la prevención y/o tratamiento de enfermedades crónicas como el cáncer, la diabetes, cardiovasculares, autoinmunes y trastornos neurodegenerativos.

Los resultados de la actividad antioxidante, antiinflamatoria y antitumoral sustentan el potencial anticarcinogénico del fruto de papache.

## **CAPÍTULO 6. LITERATURA CITADA**

Abbah J, Amos S, Chindo B, Ngazi I, Vongtau HO, Adzu B, Farida T, Odutola AA, Wanbebe C, Gamaniel KS. 2010. Pharmacological evidence favouring the use of *Nauclea latifolia* in malaria ethnopharmacy: effects against nociception, inflammation, and pyrexia in rats and mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 127(1): 85-90.



- Adams JM, Cory S. 2007. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene* 26(9):1324-1337.
- Adzu B, Amizan MB, Okhale SE. 2014. Evaluation of antinociceptive and anti-inflammatory activities of standardised rootbark extract of *Xeromphis nilotica*. *Journal of Ethnopharmacology*. 158 Pt A: 271-275
- Aguilar JL, Rojas P, Marcelo A, Plaza A, Bauer R, Reininger E, Klaas CA, Merfort I. 2002. Anti-inflammatory activity of two different extracts of *Uncaria tomentosa* (*Rubiaceae*). *Journal of Ethnopharmacology*. 81(2): 271-276.
- Ahmed D, Fatima K, Saeed, R. 2014. Analysis of Phenolic and Flavonoid Contents and the Anti-Oxidative Potential and Lipid Peroxidation Inhibitory Activity of Methanolic Extract of *Carissa opaca* Roots and Its Fractions in Different Solvents. *Antioxidants*. 3: 671-683.
- Alam P, Al-Yousef HM, Siddiqui NA, Alhowiriny TA, Alqasoumi SI, Amina M, Baed HSH, Abdelaziz S, Abdalla RH. 2018. Anticancer activity and concurrent analysis of ursolic acid,  $\beta$ -sitosterol and lupeol in three different Hibiscus species (aerial parts) by validated HPTLC method. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 26(7): 1060-1067.
- Amaral S, Mira L, Nogueira JMF, Pereira-da Silva A, Florenci MH. 2009. Plant extracts with anti-inflammatory properties--a new approach for characterization of their bioactive compounds and establishment of structure-antioxidant activity relationships. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 17(5): 1876-1883.
- Annan K, Houghton PJ. 2008. Antibacterial, antioxidant and fibroblast growth stimulation of aqueous extracts of *Ficus asperifolia* Miq. and *Gossypium arboreum* L., wound-healing plants of Ghana. *Journal of Ethnopharmacology* 119(1):141-144.
- Azevedo BC, de Freitas-Morel LJ, Carmona F, Mattar-Cunha T, Taleb-Contini SH, Giuseppe-Delprete P, Silva-Ramalho F, Crevelin E, Waléria-Bertoni B, de Castro-Franca S, de Carvalho-Borges M, Soares-Pereira AM. 2018. Aqueous extracts from *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) DC. reduce bronchial hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma. *Journal of Ethnopharmacology* 218: 76-89.
- Bajpai VK, Alam MdB, Quan KT, Choi HJ, An H, Ju MK, Lee SH, Huh YS, Han YK, Na M. 2018. Cytotoxic properties of the anthraquinone derivatives isolated from the roots of *Rubia philippinensis*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 18(1): 200.
- Balandrin MF, Kinghorn AD, Farnsworth NR. 1993. Plant-Derived Natural Products in Drug Discovery and Development. *Human Medicinal Agents from Plants*. American Chemical Society. p. 2-12.
- Baldé ES, Megalizzi V, Traoré MS, Cos P, Maes L, Decaestecker C, Pieters L, Baldé AM. 2010. *In vitro* antiprotozoal, antimicrobial and antitumor activity of *Pavetta crassipes* K. Schum leaf extracts. *Journal of Ethnopharmacology*. 130(3): 529-535.
- Barcellos-Hoff MH, Park C, Wright EG. 2005. Radiation and the microenvironment - tumorigenesis and therapy. *Nat Rev Cancer* 5(11):867-875.
- Barthelson RA, Sundareshan RA, Galbraith RA, Woosley RA. 2006. Development of a Comprehensive Detection Method for Medicinal and Toxic Plant Species. *American Journal of Botany*. 93(4): 566-574.

Baskar AA, Ignacimuthu S, Michael GP, Al Numair KS. 2011. Cancer chemopreventive potential of luteolin-7-O-glucoside isolated from *Ophiorrhiza mungos* Linn. *Nutr Cancer* 63(1):130-138.

Baeriswyl V, Christofori G. 2009. The angiogenic switch in carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology* 19(5):329-337.

Becker W, Kleinsmith L. 2007. *El mundo de la célula*. 6ª ed. México DF. Pearson Edison Wesley.

Belury MA. 2002. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. *Journal of Nutrition*. 132:2995–2998.

Benzie IFF, Strain JJ. 1996. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: the FRAP assay. *Analytical Biochemistry* 239:70-76

Bermúdez A, Oliveira-Miranda MA, Velázquez D. 2005. La Investigación etnobotánica sobre plantas medicinales: Una revisión de sus objetivos y enfoques actuales. *Interciencia* 30:453-459.

Berx G, van Roy F. 2009. Involvement of Members of the Cadherin Superfamily in Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 1(6):a003129.

Bird RP. 1987. Observation and quantification of aberrant crypts in the murine colon treated with a colon carcinogen: Preliminary findings. *Cancer Letters* 37(2):147-151.

Bolívar P, Cruz-Paredes C, Hernández LR, Juárez NZ, Sánchez-Arreola E, Av-Gay Y, Bach H. 2011. Antimicrobial, anti-inflammatory, antiparasitic, and cytotoxic activities of *Galium mexicanum*. *Journal of Ethnopharmacology* 137(1): 141-147.

Borhidi A, Diego-Pérez N, Saynes A. 2006. Estudios sobre Rubiáceas Mexicanas, IX. Tres especies nuevas en el género *Randia* L. (*Gardenieae*) en Guerrero y Oaxaca. *Acta Botanica Hungarica*. 48(1-2): 47-50.

Bye R, Linares E, Mata R, Albor C, Castañeda PC, Delgado G. 1991. Ethnobotanical and phytochemical investigation of *Randia echinocarpa* (Rubiaceae). *Anales del Instituto de Biología Serie Botánica* 62(1):87-106.

Cabrera LA. 2000. Caracterización Físicoquímica y Nutricional del Fruto de Papache (*Randia echinocarpa*). [Tesis de Licenciatura] Culiacán, Sin.: Universidad Autónoma de Sinaloa. 77 p. Disponible de: Facultad de Ciencias Químico Biológicas.

Cano-Campos MC, Díaz-Camacho SP, Uribe-Beltrán MJ, López-Angulo G, Montes-Avila J, Paredes-López O, Delgado-Vargas F. 2011. Bio-guided fractionation of the antimutagenic activity of methanolic extract from the fruit of *Randia echinocarpa* (Sessé et Mociño) against 1-nitropyrene. *Food Research International* 44(9):3087-3093.

Cao ZQ, Wang XX, Lu L, Xu JW, Li XB, Zhang GR, Ma ZJ, Shi AC, Wang Y, Song YJ. 2019.  $\beta$ -Sitosterol and Gemcitabine Exhibit Synergistic Anti-pancreatic Cancer Activity by Modulating Apoptosis and Inhibiting Epithelial-Mesenchymal Transition by Deactivating Akt/GSK-3 $\beta$  Signaling. *Frontiers in*

Ciani F, Tafuri S, Troiano A, Cimmino A, Saveira-Fiorreto B, Guarino AM, Pollice A, Vivo M, Evidente A, Carotenuto D, Calabrò V. 2018. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of *Uncaria tomentosa* aqueous extract in squamous carcinoma cells. *Journal of Ethnopharmacology*. 211: 285-294.

Collins AR. 2001. Carotenoids and genomic stability. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 475(1–2):21-28.

Croteau R, Kutchan H.K, Lewis N.G. 2000. Natural products (Secondary Metabolites) Chapter 24 from Biochemistry and Molecular Biology of Plants. B. Buchanan, W. Gruissen, R. Jones. (Eds.) American Society of Plant Physiologists;312-948 p.

Cuevas-Juárez E, Yurjar-Arredondo KY, Pío-León JF, Montes-Ávila J, López-Angulo G, Díaz-Camacho SP, Delgado-Vargas F. 2014. Antioxidant and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory properties of soluble melanins from the fruits of *Vitex mollis* Kunth, *Randia echinocarpa* Sessé et Mociño and *Crescentia alata* Kunth. *Journal of Functional Foods* 9: 78-88.

Danjuma N, Abdu-Aguye I, Anuka JA, Hussaini IM, Zezi AU. 2009. Evaluation of anticonvulsant activity of the hydroalcoholic stem bark extract of *Randia nilotica* Stapf. in mice and chicks. *Nigerian Journal Pharmaceutical Sciences* 8: 36-45.

Danjuma N, Chindo BA, Abdu-Aguye I, Anuka JA, Hussaini IM. 2014. Psychopharmacological properties of saponins from *Randia nilotica* stem bark. *Pharmaceutical Biology* 52(1): 1-7.

Davioud E, Bailleul F. 1988. Iridoids of *Randia ruiziana*. *Planta Medica*. 54(1): 87.

Dharmishtha A, Mishra SH, Falguni PG. 2009. Antioxidant studies of methanolic extract of *randia dumetorum* lam. *Pharmacologyonline* 1: 22-34.

Dharmishtha M, Falguni G. 2009. Antibacterial activity of methanolic fruit extract of *randia dumetorum* lamk. *International Journal of PharmTech Research* 1(3): 679-681.

Darnell J, Havey L, Baltimore D.1993. Biología molecular de la célula. 2ª ed. Nueva York. Scientific American Books.

De Flora S. 1998. Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 402(1-2):151-158.

DeBerardinis R J, Thompson C B. 2012. Cellular metabolism and disease: what do metabolic outliers teach us? *Cell*. 148: 1132-1144

Deguchi T, Ohba R, Ueda S. 2000. Radical Scavenging Activity of a Purple Pigment, Hordeumin, from Uncooked Barley Bran-Fermented Broth. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 48(8):3198-3201.

[DOF]Diario Oficial de la Federación. 2011. NORMA Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. Acceso: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5194157&fecha=09/06/2011](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5194157&fecha=09/06/2011) Consultado: 30 de mayo de 2020.

[DOF]Diario Oficial de la Federación. 2007. Modificación a Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. Acceso:[http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=4989200&fecha=31/05/2007](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4989200&fecha=31/05/2007) Consultado: 30 de mayo de 2020.

[DOF]Diario Oficial de la Federación. 2001. NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Acceso: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=762506&fecha=22/08/2001](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=762506&fecha=22/08/2001) Consultado: 30 de mayo de 2020.

- Dolai N, Karmakar I, Kumar RBS, Kar B, Bala A, Haldar PK. 2012. Evaluation of antitumor activity and *in vivo* antioxidant status of *Anthocephalus cadamba* on *Ehrlich ascites* carcinoma treated mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 142(3): 865-870.
- Dongmo AB, Kamanyi A, Dzikouk G, Ghungag-Anye NB, Tan PV, Nguenefack T, Nole T, Bopelet M, Wagner H . 2003. Anti-inflammatory and analgesic properties of the stem bark extract of *Mitragyna ciliata* (*Rubiaceae*) Aubrév. & Pellegr. *Journal of Ethnopharmacology*. 84(1): 17-21.
- Dreikorn K. 2005. Complementary and alternative medicine in urology. *BJU International* 96(8):1177-1184.
- Dubois MA, Benze S, Wagner H. 1990. New biologically active triterpene-saponins from *Randia dumetorum*. *Planta Medica* 56(5): 451-455.
- Dubuisson D, Dennis SG. 1977. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain*. 4:161–174.
- Dumaro CA, Etim E, Ahmadu AA. 2017. Anti-Inflammatory constituents of *Randia hispidia* K.Schum (*Rubiaceae*). *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 9(2):160-164.
- Dommels YE, Haring MM, Keestra NG, Alink GM, van Bladeren PJ, van Ommen B. 2003. The role of cyclooxygenase in n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acid mediated effects on cell proliferation, PGE2 synthesis and cytotoxicity in human colorectal carcinoma cell lines. *Carcinogenesis*. 24:385–92.
- Dussosoy E, Brat P, Bony E, Boudard F, Poucheret P, Mertz C, Giaimis J, Michel A. 2011. Characterization, anti-oxidative and anti-inflammatory effects of Costa Rican noni juice (*Morinda citrifolia* L.). *Journal of Ethnopharmacology*. 133(1): 108-115.
- Ebodi A, Ahmed M. 2017. Toxicity of *Randia nilotica* fruit extract on *Schistosoma mansoni*, *Biomphalaria pfeifferi* and *Bulinus truncatus*. *Cell Biology and Development* 1: 23-30.
- Farnsworth NR, Akerele O, Bingel AS, Soejarto DD, Guo Z. 1985. Medicinal plants in therapy. *Bulletin of the World Health Organization* 63(6):965-981.
- Ferguson LR. 1998. Inhibitors of topoisomerase II enzymes: a unique group of environmental mutagens and carcinogens. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 400(1–2):271-278.
- Ferguson LR. 2001. Role of plant polyphenols in genomic stability. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 475(1–2):89-111.
- Ford, R.I. 1978. *Ethnobotany: historical diversity and synthesis*. En: Ford, R.I., University of Michigan, editors. *The nature and status of ethnobotany*. Ann Arbor: University of Michigan, Museum of Anthropology.
- Ganthe MH, Bhusari KP, Duragkar NJ, Jain NS, Warokar AS. 2012. Bronchorelaxant, Mast Cell, Stabilizing, Anti-inflammatory and Antioxidant Activity of *Randia dumetorum* (Retz.) Lamk. Extracts. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*. 69(3):465-474.

Gandhimathi G, Bai GVS. 2013. *In vitro* antioxidant activity of *Randia dumetorum* Lam leaf extract. *International Journal Herbal Medicine* 1: 107-111. DOI: <https://doi.org/>

Ghaisas M, Ninave PB, Ganu GP, Zope VS, Tanwar MB, Deshpande AD. 2008. Effect of *Randia dumetorum* Lam on clonidine and haloperidol-induced catalepsy in mice. *Pharmacologyonline* 2: 42-50. DOI: <https://doi.org/>

Gelmon KA, Eisenhauer EA, Harris AL, Ratain MJ, Workman P. 1999. Anticancer Agents Targeting Signaling Molecules and Cancer Cell Environment: Challenges for Drug Development? *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 91(15):1281-1287.

Gibbs JB. 2000. Mechanism-Based Target Identification and Drug Discovery in Cancer Research. *Science* 287(5460):1969-1973.

Gomez-Beloz A. 2002. Plant Use Knowledge of the Winikina Warao: The Case for Questionnaires in Ethnobotany. *Economic Botany* 56(3):231-241.

Guesry, P. R. 2005. Impact of 'functional food'. *Forum Nutr* 73-83.

Gulnaz AR, Kapfo W, Bala CJ. 2014. In vitro anthelmintic and anti-inflammatory activity of ethanolic extract of *Randia uliginosa* DC Leaf. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 3(9):793-799

Gupta S, Zhang D, Yi J, Shao J. 2004. Anticancer activities of *Oldenlandia diffusa*. *J Herb Pharmacother* 4(1):21-33.

Gustafsson C. 2000. Three new species of South American *Randia* (*Gardenieae*, *Rubiaceae*). *Novon* 10: 201-208.

Gustafsson CGR. 1998. The neotropical *Rosenbergiodendron* (*Rubiaceae*, *Gardenieae*). *Brittonia* 50(4): 452-466.

Hamerski L, Furlan M, Silva DH, Calvaheiro AJ, Eberlin MN, Tomazela DM, da Silva Bolzani V. 2003. Iridoid glucosides from *Randia spinosa* (*Rubiaceae*). *Phytochemistry* 63(4): 397-400.

Hanahan D, Weinberg R A. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell*. 100, 57-70.

Hanahan D, Weinberg Robert A. Hallmarks of Cancer: 2011. The Next Generation. *Cell* 144(5):646-674.

Hanahan D, Folkman J. 1996. Patterns and Emerging Mechanisms of the Angiogenic Switch during Tumorigenesis. *Cell* 86(3):353-364.

Hardikar S, Mohinddin M. 1937. Chemical and Pharma-cological Examination of *Randia dumetorum*. *NO Rubiaceae. Ind. Jour. Med. Res* 25: 131.

Hedberg I, Hedberg O, Madati PJ, Mshigeni KE, Mshiu EN, Samuelsson G. 1983. Inventory of plants used in traditional medicine in Tanzania. part iii. plants of the families Papilionaceae-vitaceae. *Journal Ethnopharmacology* 9(2): 237-260.

Heldin CH. 2004. Platelet-derived growth factor. An introduction. *Cytokine Growth Factor Rev* .15: 195-6.

Holzel M, Bovier A, Tuting T. 2013. Plasticity of tumour and immune cells: a source of heterogeneity and a cause for therapy resistance? *Nat Rev Cancer*. 13:365-376.

Hossain MDS, Al-Amin MD, Hossain MDA, Rana MDS. 2016. Phytochemical, Antimicrobial, Anthelmintic and Antidiarrheal Activity of Traditional Plant *Randia uliginosa* Retz. *Nat Prod Chem Res*. 4(6): 245.

[INAFED] Instituto Nacional para el Federalismo y el Desarrollo Municipal. 2005. Enciclopedia de los Municipios de México. Medio Físico. Gobierno del estado de Sinaloa. <http://www.elocal.gob.mx/work/templates/enciclo/sinaloa/medi.htm>.

Consultado el 26 de Abril de 2020.

[INEGI] Instituto Nacional de Estadística y Geografía. 2014. Estadística de mortalidad. Acceso:

[http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2016/cancer2016\\_0.pdf](http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2016/cancer2016_0.pdf).

Consultado: 30 de mayo de 2020.

[IARC] International Agency for Research on Cancer. 2012. Cancer fact sheets: all cancers excluding non-melanoma skin cancer. Acceso:

<http://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets29.pdf>

Consultado: el 30 de mayo de 2020.

Jafarian A, Emami SA, Saeidi M, Sadeghi H. 2004. Cytotoxicologic studies of the extract of *iranian juniperus sabina* and *platycladus orientalis* on cancer cells. *Journal of Research Medical Sciences*. 9:7–11.

Jangwan J, Singh R. 2014. *In vitro* cytotoxic activity of triterpene isolated from bark of *Randia Dumetorum Lamk*. *Journal Current Chemical Pharmaceutical Sciences* 4(1): 1-9.

Jansakul C, Intarit K, Itharat A, Phadungcharoen T, Ruangrunsi N, Merica A, Lange GL. 1999. Biological activity of crude extract and saponin pseudoginsenoside-RT1 derived from the fruit of *Randia siamensis*. *Pharmaceutical Biology* 37(1): 42-45. DOI:

Jansakul C. 1999. Constituents of the fruit of *Randia siamensis*, biological activity of saponin pseudoginsenoside-RT1. *Studies in Plant Science*. C.-R. Yang and O. Tanaka, Elsevier. 6: 163-167.

Jeong GS, Dong-Sung L, Dong-Chun K, Yurngdong J, Jong-Keun S, Seung-Ho L, Youn-Chul K. 2011. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of mollugin via up-regulation of heme oxygenase-1 in mouse hippocampal and microglial cells. *European Journal of Pharmacology*. 654(3): 226-234.

Jeong SG, Kim S, Kim HG, Kim E, Jeong D, Kim JH, Yang WS, Oh J, Sung GH, Hossain MA, Lee J, Kim JH, Cho JY. 2019. *Mycetia cauliflora* methanol extract exerts anti-inflammatory activity by directly targeting PDK1 in the NF- $\kappa$ B pathway. *Journal of Ethnopharmacology*. 231: 1-9.

Jordán J. 2003. Apoptosis: muerte celular programada. *Offarm* 22(6):100-106.

Juárez-Trujillo N, Monribo-Villanueva JL, Alvarado-Olivarez M, Luna-Solano G, Guerrero-Analco JA, Jiménez-Fernández M. 2018. Phenolic profile and antioxidative properties of pulp and seeds of *Randia monantha Benth*. *Industrial Crops and Products*. 124: 53-58.

Kaennakam S, Aree T, Yahuafai J, Siripong P, Tip-pyang S. 2018. Erythrosaponins A-J, triterpene saponins from the roots and stem bark of *Gardenia erythroclada*. *Phytochemistry*. 152: 36-44.

Kaiser S, Ramos-Carvalho A, Pittol V, Dietrich F, Manica F, Mansur-Machado M, Souza de Olivera LF, Oliveira-Battastini AM, Gonzalez-Ortega G . 2016. Genotoxicity and cytotoxicity of oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa* (cat's claw): Chemotype relevance. *Journal of Ethnopharmacology*. 189: 90-98.

Kamiya K, Hamabe W, Tokuyama S, Hirano K, Satake T, Kumamoto-Yonezawa Y, Yoshida H, Mizushina Y. 2010. Inhibitory effect of anthraquinones isolated from the Noni (*Morinda citrifolia*) root on animal A-, B- and Y-families of DNA polymerases and human cancer cell proliferation. *Food Chemistry*. 118(3): 725-730.

Kandimalla R, Kalita S, Saikia B, Choudhury B, Singh YP, Kalita K, Dash S, Kotoky J. 2016. Antioxidant and Hepatoprotective Potentiality of *Randia dumetorum* Lam. Leaf and Bark via Inhibition of Oxidative Stress and Inflammatory Cytokines. *Frontiers in Pharmacology*. 7:205.

Karima R, Matsumoto S, Higashi H, Matsushima K. 1999. The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. *Molecular Medicinal Today*. 5(3): 123 - 132.

Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. 2010. Matrix Metalloproteinases: Regulators of the Tumor Microenvironment. *Cell* 141(1):52-67.

Khwanchuea R, Jansakul C, Mulvany MJ, Queiroz EF, Hostettmann K. 2007. Cardiovascular effects of an n-butanol extract from fresh fruits of *Randia siamensis*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 30(1): 96-104.

Kośmider A, Czepielewska E, Kuras M, Gulewicz K, Pietrzak W, Nowak R, Nowicka G. 2017. *Uncaria tomentosa* Leaves Decoction Modulates Differently ROS Production in Cancer and Normal Cells, and Effects Cisplatin Cytotoxicity. *Molecules* 22(4).

Kumar D, Mudgade SC, Bhat ZA, Bhujbal SS, Rub R. 2011. Anti allergic and anti-inflammatory effects of the fruits of *Randia dumetorum* Lamk. *Orient Pharm Exp Med*. 11:161-167.

Lapikanon P, Tovivich P, Woo, WS, Choi JS. 1983. Phytochemical study on *Randia siamensis*. *Archives of Pharmacal Research* 6(1): 29-33.

Lemmich E, Tovivich P, Woo WS, Choi JS. 1995. Molluscicidal saponins from *Catunaregam nilotica*. *Phytochemistry* 39(1): 63-68.

Le-Sage F, Meilhac O, Gonthier MP. 2017. Anti-inflammatory and antioxidant effects of polyphenols extracted from *Antirhea borbonica* medicinal plant on adipocytes exposed to *Porphyromonas gingivalis* and *Escherichia coli* lipopolysaccharides. *Pharmacological Research*. 119: 303-312.

Liu L, Sun Y, Laura T, Liang X, Ye H, Zeng X. 2009. Determination of polyphenolic content and antioxidant activity of kudingcha made from *Ilex kudingcha* C.J. Tseng. *Food Chemistry* 112(1):35-41.

Liang Z, He M, Fong W, Jiang Z, Zhao Z. 2008. A comparable, chemical and pharmacological analysis of the traditional Chinese medicinal herbs *Oldenlandia diffusa* and *O. corymbosa* and a new valuation of their biological potential. *Phytomedicine*. 15(4): 259-267.

Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra K. 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*. 4(8): 118-126.

Lodish H, Berk A, Zipusky S. 2005. *Biología celular y molecular*. 3ª ed. Buenos Aires. Medica Panamericana.

Lopez-Aroche U, Salinas SDO, Mendoza de Gives P, Lopez AME, Liebano HE, Valladares CG, Arias ADM, Hernandez VV. 2008. In vitro nematicidal effects of medicinal plants from the Sierra de Huautla, Biosphere Reserve, Morelos, Mexico against *Haemonchus contortus* infective larvae. *Journal of Helminthology*. 82:25-31.

- Lorraine S, Mendoza-Espinoza JA. 2010. Las plantas medicinales en la lucha contra el cáncer, relevancia para México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 41(4):18-27.
- Lorence D, Dwyer JD. 1987. New taxa and a new name in Mexican and Central American *Randia* (*Rubiaceae*, *Gardenieae*). *Boletín de la Sociedad Botánica de México* 47: 37-48.
- Lorence DH. 1998. New species and combinations in Mesoamerican *Randia* (*Rubiaceae*: *Gardenieae*). *Novon*: 247-251.
- Lorence DH, Nee M. 1987. *Randia retroflexa* (*Rubiaceae*), a new species from Southern Mexico. *Brittonia* 39(3): 371-375.
- Lu H, Ouyang W, Huang C. 2006. Inflammation, a key event in cancer development. *Molecular Cancer Research* 4(4): 221-33.
- Ma C, Wei Y, Lui Q, Xin Y, Cao G, Wang X, Yang P. 2019. Polysaccharides from *Hedyotis diffusa* enhance the antitumor activities of cytokine-induced killer cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 117: 109167.
- Mahabaleshwara K, rasekhar N, Melappa G. 2016. Phytochemical Investigations of Methanol Leaf Extracts of *Randia spinosa* Using Column Chromatography, HPTLC and GC-MS. 4.
- Maoka T, Mochida K, Kozuka M, Ito Y, Fujiwara Y, Hashimoto K, Enjo F, Ogata M, Nobukuni Y, Tokuda H, Nishino H. Cancer chemopreventive activity of carotenoids in the fruits of red paprika *Capsicum annum* L. *Cancer Letters* 172(2):103-109.
- Martinez P, Blasco M A. 2011. Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nat Rev Cancer*. 11:161-176.
- Maryam S, Rashid-Khan M, Afzal-Sahah S, Zahra Z, Batool R, Ahmed-Zai J. 2019. Evaluation of anti-inflammatory potential of the leaves of *Wendlandia heynei* (Schult.) Santapau & Merchant in Sprague Dawley rat. *Journal of Ethnopharmacology* 238: 111849.
- Mas OJ. 2004. Diagnósticos moleculares en medicina. 1ª ed. México DF. Manual Moderno.
- Medina RP, de Moura VG, da Silva CC, de Olivera CMA, Kato L, Pomini AM, de Carvalho JE, Ruiz TGAL, Bersani-Amado CA, Santin MOS. 2018. Anti-inflammatory and antiproliferative activities of *Ixora brevifolia* Benth. (*Rubiaceae*). *Natural Product Research*. 32(11): 1357-1360.
- Merikli F, Becer E, Kabadayi H, Hanaglu A, Hanaglu DY, Ozkum YD, Ozek Y, Vatansever S. 2017. Fatty acid composition and anticancer activity in colon carcinoma cell lines of *Prunus dulcis* seed oil. *Pharmaceutical biology*. 55(1): 1239-1248.
- Mesa V, Lomanto L, Ortiz O. 2003. El ciclo celular. *Med. UNAB*. 16: 21-29.
- Mitrus I, Bryndza E, Sochanik A, Szala S. 2003. Evolving models of tumor origin and progression. *Tumour Biol*. 33: 911-917.
- Mizushima Y, Kobayashi M. 1968. Interaction of anti-inflammatory drugs with serum proteins, especially with some biologically active proteins. *J Pharm Pharmacol*. 20:169-73.



Mojarrab M, Marjan SL, Ahmad SE, Asili J, Tayarini NZ. 2013. *In vitro* anti-proliferative and apoptotic activity of different fractions of *Artemisia armeniaca*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 23(5): 783-788.

Montes-Avila J, Ojeda-Ayala M, López-Angulo G, Pío-León JF, Díaz-Camacho SP, Ochoa-Terán A, Delgado-Vargas F. 2018. Physicochemical properties and biological activities of melanins from the black-edible fruits *Vitex mollis* and *Randia echinocarpa*." *Journal of Food Measurement and Characterization* 12.

Moreira-Borges R, Valença SS, Lopes AA, dos Santos-Barbi N, Ribeiro-da Silva AJ. 2013. Saponins from the roots of *Chiococca alba* and their *in vitro* anti-inflammatory activity. *Phytochemistry Letters*. 6(1): 96-100.

Muller AJ, Scherle P. 2006. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecules inhibitors. *Nature Review*. 6: 611-25.

Murty YLN, Jairaj MA, Sree A. 1989. Triterpenoids from *Randia dumetorum*. *Phytochemistry* 28(1): 276-277.

Nacz M, Shahidi F. 2004. Extraction and analysis of phenolics in food. *Journal of Chromatography A*. 1054(1-2):95–111.

Nathan CF. 1987. Neutrophil activation on biological surfaces. Massive secretion of hydrogen peroxide in response to products of macrophages and lymphocytes. *The Journal of Clinical Investigation*. 80(6): 1550 - 1560.

Nazari AS, Dias SA, da Costa WF, Bersani-Amado CA, Vidotti GJ, de Souza MC, Sarragiotto MH. 2006. Anti-inflammatory and Antioxidant Activities of *Randia hebecarpa* and Major Constituents. *Pharmaceutical Biology*. 44(1):7-9.

Nelson NA. 1974. Prostaglandin nomenclature. *Journal of Medicinal Chemistry*. 17(9): 911 - 918.

[OMS] Organización Mundial de la Salud. 2018. Cáncer. Nota descriptiva N°297. Acceso: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>. Consultado el 30 de mayo de 2020.

[OMS] Organización Mundial de la Salud. 2002. Informe sobre la salud el mundo 2002.Reducir los riesgos y promover una vida sana. Acceso: [http://www.who.int/whr/2002/en/whr02\\_es.pdf?ua=1](http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_es.pdf?ua=1) Consultado: 30 de mayo de 2020.

[FAO] Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura. 2003. Nutrición Humana en el Mundo en Desarrollo. Departamento de Agricultura. Acceso: <http://www.fao.org/docrep/006/w0073s/w0073s0r.htm> Consultado: 30 de mayo de 2020.

Pages F, Galon A. 2010. A prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene*. 29: 1093-1102.

Pandey A, Kaushik A, Wanjari M, Dey NY, Jaiswal BS, Dhodi A.2017.Antioxidant and anti-inflammatory activities of *Aerva pseudotomentosa* leaves. *Pharmaceutical Biology*. 55(1):1688-1697.

Pereira DM, Cheel J, Areche C, San-Martin A, Roviroso J, Silva LR, Valentao P, Andrade PB. 2011. Antiproliferative activity of Meroditerpenoids isolated from the Brown alga *Styopodium flabelliforme* against Several Cancer Cell Lines. *Mar Drugs*. 9(5): 852-862.

Perez-Gutierrez R, Muñoz-Ramirez A, Gomez Gomez Y, Bautista Ramirez E. 2010. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antiglycation effects of *Byrsonima*

*crassifolia*; fruit and seed in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Plant Foods for Human Nutrition* 65(4):350-357.

Phillipson JD. 2003. 50 Years of Medicinal Plant Research - Every Progress in Methodology is a Progress in Science. *Planta Med* 69(06):491-495.

Pilarski R, Filip B, Wietrzyk J, Kuras M, Gulewicz K. 2010. Anticancer activity of the *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. preparations with different oxindole alkaloid composition. *Phytomedicine* 17(14):1133-1139.

Porter LA, Donoghue DJ. 2003. Cyclin B1 and CDK1: nuclear localization and upstream regulators. *Prog Cell Cycle Res.* 5:335-47.

Qadir MI, Ali M, Ibrahim Z. 2002. Anticancer Activity of *Morus Nigra* Leaves Extract. *Bangladesh Journal of Pharmacology.* 9 (4): 496-497.

Qian B, Pollard JW. 2010. Macrophage Diversity Enhances Tumor Progression and Metastasis. *Cell* 141(1):39-51.

Quershi M, Thakur R. 1977. Chemical constituents of *Randia tetrasperma*. *Planta Medica* 32(07): 229-232.

Rajan PM, Kumar PP, Apanna KP, Panigrahi S. 2012. Antidiabetic and Antihypelipidaemic activity of *Randia dumerorum*. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry.* 2(3):552-559.

Reanmongkol W, Matsumoto K, Itharat A, Watanabe H. 1994. Antinociceptive effects of *Randia siamensis* extract and its constituent, pseudoginsenoside-RP1 in experimental animals. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 17(9): 1206-1209.

Rizo-Ríos P, González-Rivera A, Sánchez-Cervantes F, Murguía-Martínez P. 2015. Trends in cancer mortality in Mexico: 1990–2012. *Revista Médica del Hospital General de México* 78(2):85-94.

Robbrecht, E. 1988. Tropical woody Rubiaceae. Characteristic features and progressions. Contribution to a new subfamilial classification. Meise, Nationale Plantentuin van België III. 272 p.

Robles-Agudo F, Sanz-Segovia F, López-Arrieta JM, Beltrán de la Ascensión M. 2005. Alimentación y cáncer. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 40(3):184-194.

Rojas-Duran R, González-Aspajo G, Ruiz-Martel C, Bourdy G, Doroteo-Ortega VH, Alban-Castillo J, Robert G, Auberger P, Deharo E. 2012. Anti-inflammatory activity of Mitraphylline isolated from *Uncaria tomentosa* bark. *Journal of Ethnopharmacology.* 143(3): 801-804.

Rupachandra S, Sarada DVL. 2013. Anticancer activity of methanol extract of the seeds of *Borreria hispida* and *Momordica dioica*. *Journal of Pharmacy Research.* 6(5): 565-568.

Sahpaz S, Gupta MP, Hostettmann K. 2000. Triterpene saponins from *Randia formosa*. *Phytochemistry* 54(1): 77-84.

Sainty D, Delaveau P, Bailleul F, Moretti C. 1982. 10-cafeyl desacetyldaphylloside nouvel iridoide de *Randia Formosa*. *Journal of Natatural Products* 45(6): 676-678.

Sakat S, Juvekar AR, Gambhire MN. 2010. In vitro antioxidant and anti-inflammatory activity of methanol extract of *Oxalis corniculata* Linn. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2:146–55

Santos-Cervantes ME, Ibarra-Zazueta M, Loarca-Piña G, Paredes-López O, Delgado-Vargas F. 2007. Antioxidant and antimutagenic activities of *Randia*

echinocarpa Fruit. *Plant Foods for Human Nutrition (Formerly Qualitas Plantarum)* 62(2):71-77.

Santos KF, Gutierrez JM, Pillat MM, Rissi VB, dos Santos-Araújo MdC, Bertol G, Dias PBG, Chitonila-Shetinger MR, Morsch VM. 2016. Uncaria tomentosa extract alters the catabolism of adenine nucleotides and expression of ecto-5'-nucleotidase/CD73 and P2X7 and A1 receptors in the MDA-MB-231 cell line. *Journal of Ethnopharmacology*. 194: 108-116.

Sati O, Bahuguna S, Uniyal S, Bhakuni DS. 1989. Triterpenoid saponins from *Randia uliginosa* fruits. *Phytochemistry* 28(2): 575-577.

Sati O, Chaukiyal DC, Nishi M, Miyahara K, Kawasaki T. 1986. An iridoid from *Randia dumetorum*. *Phytochemistry* 25(11): 2658-2660.

Satpute K, Jadhav M, Karodi R, Karate Y, Patil M, Rub R, Bafna A. 2009. Immunomodulatory activity of fruits of *Randia dumetorum* Lamk. *Journal of pharmacognosy and phytotherapy* 1(3): 036-040.

Sayed N, Magzoub M, Elnema EI. 2007. Efficacy of *Randia nilótica* metanol extract against *Schistosoma mansoni* infection in mice. *Sudan Journal of Medical Sciences* 1.

Schreiber R D, Old L J, Smyth M J. 2011. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 331:1565-1570.

Sen A. 2018. Antioxidant and anti-inflammatory activity of fruit, leaf and branch extracts of *Paliurus spina-christi* P. Mill. *Marmara Pharmaceutical Journal* 22: 328-333.

Serrano-Silvas RS. 2013. Extracción, purificación, caracterización químico biológica y evaluación in vitro del efecto inmunomodulador del pigmento de la pulpa de la fruta de papache (*Randia echinocarpa*) [Tesis de licenciatura]. Culiacán, Sin. Universidad Autónoma de Sinaloa. 89 p. Disponible de: Facultad de Ciencias Químico Biológicas.

Setzer WN, Noletto JA, Lawton RO. 2006. Chemical composition of the floral essential oil of *Randia matudae* from Monteverde, Costa Rica. *Flavour and fragrance journal* 21(2): 244-246.

Shanthamani M, Ulagi R. 2019. Isolation of Steroid Compounds from *Randia malabarica* (Triveng) and their Biological Activity. *Asian Journal of Chemistry* 31: 135-138.

Sharma K, Pachuari SD, Khandelwal K, Ahmad H, Arya A, Biala P, Agrawal S, Pandey RR, Srivastava A, Srivastav A, Saxena JK, Dwivedi AK. 2016. Anticancer Effects of Extracts from the Fruit of *Morinda Citrifolia* (Noni) in Breast Cancer Cell Lines. *Drug Research*. 66(3): 141-147.

Sheverson F, Wiggins IL. 1964. *Vegetation and flora of the Sonoran desert*. Stanford: Stanford University Press. 1740 p.

Shin JS, Yun KJ, Chung KS, Seo KH, Park HJ, Cho YW, Baek NI, Jang D, Lee KT. 2013. Monotropein isolated from the roots of *Morinda officinalis* ameliorates proinflammatory mediators in RAW 264.7 macrophages and dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis via NF- $\kappa$ B inactivation. *Food and Chemical Toxicology*. 53: 263-271.

Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. 1996. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenase)-1 and 2. *Journal of Biological Chemistry*. 271(52): 33157 - 33160.

- Sotheeswaran S, Bokel M, Kraus W. 1989. A hemolytic saponin, randianin, from *Randia dumetorum*. *Phytochemistry* 28(5): 1544-1546.
- Stanley PC. 1926. Trees and shrubs of Mexico. Contr. U.S. Natural Herbarium 23:1313-1374.
- Studzinski P. 1995. Cell growth and apoptosis. 1<sup>a</sup> ed. New York. Oxford University Press.
- Su X, Li Y, Jiang M, Zhu J, Zheng C, Chen X, Zhou J, Li Y, Xiao W, Wang Y. 2019. Systems pharmacology uncover the mechanism of anti-non-small cell lung cancer for *Hedyotis diffusa Willd.* *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 109: 969-984.
- Su X, Zhang J, Li F, Li C, Fu J, Li B, Chen R, Kang J. 2019. Anti-inflammatory glycosides isolated from the aerial parts of *Morinda parvifolia*. *Phytochemistry Letters*. 33: 55-60.
- Sulaiman CT, Thushar KV, George S, Balachandran I. 2014. Phenolic characterization of selected Salacia species using phenolic characterisation of selected Salacia species using LC-ESI-MS/MS analysis. *Nat Prod Res*. 28:1021–1024.
- Sun G, Zhang X, Xu X, Yang J, Zhong M, Yuan J. 2012. A new triterpene From *Uncaria macrophylla* and its antitumor activity. *Molecules*. 17(2): 1883-1889.
- Syed NSUF, Muhammad FR, Mujahir H, Noorjahan BA, Nik MANAR. 2016. Anti-cancer effect of *Annona Muricata Linn* Leaves Crude Extract (AMCE) on breast cancer cell line. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 16(1): 311.
- Taesotikul T, Panthong A, Kajanapothi D, Veerpoorte R, Scheffer JJC. 2003. Anti-inflammatory, antipyretic and antinociceptive activities of *Tabernaemontana pandacaqui* Poir. *J Ethnopharmacol*. 84:31–35.
- Tagne RS, Telefo BF, Nyemb JN, Yemele DM, Njina SN, Cheken GSM, Lienou LL, Nwabo KAH, Fewou MP, Dar FA. 2014. Anticancer and antioxidant activities of methanol extracts and fractions of some *Cameroonian* medicinal plants. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 7: 442-447.
- Talmadge JE, Fidler IJ. 2010. AACR Centennial Series: The Biology of Cancer Metastasis: Historical Perspective. *Cancer Research* 70(14):5649-5669.
- Thi-Kim Nguyen Y, Yong-Moon J, Ji-yeon R, Sangmi E, Tran TB, Somi-Kim B. 2019. Methanol Extract of Aerial Parts of *Pavetta indica L.* Enhances the Cytotoxic Effect of Doxorubicin and Induces Radiation Sensitization in MDA-MB-231 Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Molecules*. 24(12).
- Tundis R, Loizzo RM, Bonesi M, Menichini F, Statti AG, Menechini F. 2008. *In vitro* Cytotoxic Activity of *Salsola oppositifolia Desf. (Amaranthaceae)* in a Panel of Tumour Cell Lines. *Zeitschrift für Naturforschung C*. 63: 347.
- Turriziani A, Mattiucci GC, Montoro C, Ferro M, Maurizi F, Smaniotto D, Cellini N. 2005. Radiotherapy-related fatigue: incidence and predictive factors. *Rays* 30(2):197-203.
- Urdanibia I, Michelangeli F, Ruiz MC, Milano B, Taylor P. 2013. Anti-inflammatory and antitumoural effects of *Uncaria guianensis* bark. *Journal of Ethnopharmacology*. 150(3): 1154-1162.
- Uesato S, Ali E, Nishimura H, Kawamura I, Inouye H. 1982. Four iridoids from *Randia canthioides*. *Phytochemistry* 21(2): 353-357.

- Vargas-Solis R, Perez-Gutierrez RM. 2002. Diuretic and urolithiatic activities of the aqueous extract of the fruit of *Randia echinocarpa* on rats. *Journal of Ethnopharmacology* 83(1–2):145-147
- Vega AR, Bojórquez GA y Hernández F. 1989. Flora de Sinaloa. Secretaría de Educación Pública-Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán. 49 p.
- Vesely M D, Kershaw M H, Schreiber R D, Smyth M J. 2011. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 29: 235-271.
- Williams LO. 1972. *Randias* from Central America. *Phytology* 24:159-163.
- Winter CA, Risley EA, Nuss GW. 1962. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs . *Proc Soc Exp Biol Med.* 111:544–547.
- Woo WS, Choi JS, Tovivich P. 1984. A sapogenin of *Randia siamensis*. *Archives of Pharmacal Research* 7(1): 57-60
- Youn UJ, Eun-Jung P, Kondratyuk PT, Sripisut T, Laphookhieo S, Pezzuto MJ, Chang CL. 2016. Anti-inflammatory triterpenes from the apical bud of *Gardenia sootepensis*. *Fitoterapia.* 114: 92-97.
- Yu EY, Hahn WC. 2005. Genetic Alterations in Prostate Cancer. *Clinical Prostate Cancer* 3(4):220-229.
- Zhang L, Ravipati AS, Koyyalamudi SR, Jeong SC, Reddy N, Smith PT, Bartlett J, Shamugam K, Mueh G, Wu MJ. 2011. Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants containing phenolic and flavonoid compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 59:12361-12367.
- Zhang Y, Riu-Fan X, Qun-Gen X, Ran L, Xiao-Li S, Xin-Gen Z. 2014. *Hedyotis diffusa Willd* extract inhibits the growth of human glioblastoma cells by inducing mitochondrial apoptosis via AKT/ERK pathways. *Journal of Ethnopharmacology* 158 Pt A: 404-411.
- Zhao R, Gao X, Cai Y, Shao X, Jia G, Huang Y, Qin X, Wang J, Zheng X. 2013. Antitumor activity of *Portulaca oleracea* L. polysaccharides against cervical carcinoma in vitro and in vivo. *Carbohydr Polym* 96(2):376-383.
- Zhu W, Pang M, Dong L, Huang X, Wang S, Zhuo L. 2012. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of iridoid glycosides from *Paederia scandens* (LOUR.) MERRILL (*Rubiaceae*) on uric acid nephropathy rats. *Life Sciences.* 91(11-12): 369-376.

## **ANEXOS**





## PHYTOCHEMICAL COMPOSITION AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF THE PLANTS OF THE GENUS *RANDIA*

## COMPOSICIÓN FITOQUÍMICA Y ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE LAS PLANTAS DEL GÉNERO *RANDIA*

MANRIQUE OJEDA-AYALA<sup>1</sup>, SOILA MARIBEL GAXIOLA-CAMACHO<sup>1</sup>  
AND FRANCISCO DELGADO-VARGAS<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Parasitología, Doctorado en Ciencias Agrícolas, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Sinaloa (UAS), Culiacán, Sinaloa, México.

<sup>2</sup>Unidad de Investigaciones en Salud Pública "Dra. Kaethe Wilms", Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, UAS, Ciudad Universitaria, Culiacán, Sinaloa, México.

<sup>3</sup>Laboratorio de Química de Productos Naturales, Posgrado en Ciencia y Tecnología de Alimentos, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, UAS, Ciudad Universitaria, Culiacán, Sinaloa, México.

\*Corresponding author: fdelgado@uas.edu.mx

### Abstract

**Background:** The genus *Randia* L. (Rubiaceae) is native to Americas and highly distributed in tropical areas. Some *Randia* species are used in traditional medicine in some countries to treat diverse illnesses/symptoms of kidney, circulatory system, lungs, diabetes, cancer, inflammation, and against the bites/stings of snakes and other poisonous animals.

**Questions:** What are the phytochemical compounds previously identified in *Randia*? What biological activities do they present?

**Data description:** Twenty-eight studies on chemical composition and biological activities of *Randia* were reviewed. Species names were corroborated in Plants of the World Online and World Flora Online.

**The site and studied years:** Studies of *Randia* of Americas from 1991 to 2021.

**Methods:** Database reviewed were PubMed, Scopus, Scielo, BVS, DAOJ, Science Direct, Springer Link, Web of Science, and Google Scholar, employing the keywords *Randia* and its synonym *Basanacantha*.

**Results:** Six species are the most studied (*R. aculeata*, *R. echinocarpa*, *R. ferox*, *R. hebecarpa*, *R. matudae*, and *R. monantha*). Ethnopharmacology information of 12 species was recovered. One hundred compounds in *Randia* have been identified (phenolic acids, terpenes, sterols, and others), and diverse biological activities reported in 24 studies (e.g., antimutagenic, antioxidant, and antivenom) have demonstrated for nine species. **Conclusions:** Biological activities found in some species of *Randia* support their traditional uses, but only the antivenom effect of *Randia aculeata* has been demonstrated. *Randia* species could be a source of bioactive compounds, however, knowledge must be expanded to demonstrate their traditional uses and contribute to the development of strategies for their preservation and rational use.

**Keywords:** Bioactive compounds, ethnopharmacology, herbal medicine, natural compounds, Rubiaceae.

### Resumen

**Antecedentes:** El género *Randia* L. (Rubiaceae) es originario de América y está altamente distribuido en zonas tropicales. Algunas de sus especies son utilizadas en la medicina tradicional de algunos países para tratar diversos padecimientos/síntomas: renales, circulatorios, pulmonares, diabetes, cáncer, inflamación y contra las mordeduras/picaduras de serpientes y animales ponzoñosos.

**Preguntas:** ¿Cuáles son los compuestos fitoquímicos identificados en *Randia*? ¿Qué actividades biológicas presentan?

**Descripción de datos:** Se revisaron 28 estudios sobre composición química y actividades biológicas de *Randia*. La nomenclatura se corroboró en Plants of the World Online y World Flora Online.

**Sitio y años de estudio:** Estudios de *Randia* de América desde 1991 a 2021.

**Métodos:** Las bases de datos revisadas fueron PubMed, Scopus, Scielo, BVS, DAOJ, Science Direct, Springer Link, Web of Science y Google académico, empleando las palabras clave *Randia* y su sinónimo *Basanacantha*.

**Resultados:** Seis especies de *Randia* son las más estudiadas (*R. aculeata*, *R. echinocarpa*, *R. ferox*, *R. hebecarpa*, *R. matudae* y *R. monantha*). Se recuperó información etnofarmacológica de 12 especies. Cien compuestos han sido identificados en *Randia* (ácidos fenólicos, terpenos, esteroides y otros) y demostrado diversas actividades biológicas en 24 estudios (e.g., antimutagénica, antioxidante, antiveneno) para nueve especies. **Conclusiones:** Las actividades biológicas de especies de *Randia* soportan sus usos tradicionales, pero solo está demostrada la actividad antiveneno de *R. aculeata*. Especies de *Randia* podrían ser fuente de compuestos bioactivos, pero su conocimiento debe incrementarse para demostrar sus usos tradicionales y contribuir al desarrollo de estrategias para su preservación y uso racional.

**Palabras clave:** Compuestos bioactivos, compuestos naturales, medicina herbolaria, etnofarmacología, Rubiaceae.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CCBY-NC (4.0) international.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>





The genus *Randia* L. is native to America, belongs to the Gardeniae tribe in the Rubiaceae family. The species of *Randia* are bushy, arboreal, or some lianas (POWO 2019). Three neotropical genera have been related to *Randia*: *Basanacantha*, *Rosenbergiodendron*, and *Glossostipula* (Hooker 1873, Gustafsson 1998, Lorence 1986). *Randia* and *Basanacantha* have been considered synonyms since 1919 (Stranzinger *et al.* 2007); whereas *Rosenbergiodendron* and *Glossostipula* are independent genera (Lorence 1986, 1999). The species of *Randia* grow in wooded areas at 0-3,300 m above sea level, in tropical and subtropical areas (Lorence 1986, Gustafsson 1998, 2000, Borhidi 2006). The morphological and molecular characterization of *Randia* spp. show the following characteristics: some are woody and dioecious, pollen in permanent tetrads, monolocular ovary with two parietal placentas, fruit with abundant seeds in a juicy pulp of black color, and short lateral branches with thorns in the knots. However, some exceptions include monoecious and hermaphrodite species (Lorence & Dwyer 1986, Burger & Taylor 1993, Gustafsson 2000). Analysis of the Gardeniae genera (*i.e.*, vegetative, floral and fruit morphology, anatomy, and palynology) indicates that paleotropical species previously assigned to *Randia* belong to other genera (Keay 1958, Lorence & Nee 1987). The re-classified species are *Randia dumetorum* (*Catunaregam spinosa* (Thunb.) Tirveng.), *Randia spinosa* (*Catunaregam spinosa* (Thunb.) Tirveng.), *Randia formosa* (*Rosenbergiodendron formosum* (Jacq.) Fagerl.), *Randia siamensis* (*Oxyceros horridus* Lour.), *Randia ruiziana* (*Rosenbergiodendron longiflorum* (Ruiz & Pav.) Fagerl.), *Randia tetrasperma* (*Himalrandia tetrasperma* (Wall. ex Roxb.) T. Yamaz.), and *Randia nilotica* (*Catunaregam nilotica* (Stapf) Tirveng.) (POWO 2019, WFO 2021). Thus, *Randia* comprises 106 species distributed in Americas. Mexico is a center of diversity with 62 species (58.5 % of the total) and 44 of them are endemics (41.5 %) (Villaseñor 2016, POWO 2019, WFO 2021). Seven species have been identified since 2012 (Borhidi *et al.* 2013, Jiménez & Cruz 2013, Borhidi & Soto-Núñez 2014, Borhidi & Salas-Morales 2014, Borhidi & Martínez-Salas 2015).

Traditional medicine includes the knowledge and practices based on theories, beliefs, and experiences of indigenous people of different cultures to maintain health and prevent/treat physical and mental diseases, including the traditional use of medicinal plants (OMS 2013). In traditional medicine, the used parts (leaves, stem, root, flower, or seed) depend on the plant, and its activity is associated with the content of secondary metabolites (Balandrin *et al.* 1993). Approximately 80 % of the world's population employs traditional medicine, but most uses are not supported with scientific information (Vides & Alvares 2013). Mexico has a high floristic richness, and Mexican herbal traditional medicine includes a great diversity of phytotherapeutic treatments, including about 4,500 species, representing the second country with more registered medicinal plants globally (Barragán-Solís 2006).

People of different countries in America (*e.g.*, Mexico, Colombia, Panama, and Brasil) use the leaves, stems, and fruit of several species of *Randia* in traditional medicine against a wide range of diseases (*e.g.*, renal, respiratory, circulatory, cancer, malaria, snake bites) and symptoms (*e.g.*, inflammation, pain, diarrhea) (Bye *et al.* 1991, Borhidi & Diego-Pérez 2008, Méndez-Valenzuela & Hernández-Martínez 2009, Urbano & Duarte 2011, Gallardo-Casas *et al.* 2012). In Mexico, ethnobotanical uses of *Randia* are known since 1,777 with records of Tarahumaras Indians that consumed the fruits of *Randia echinocarpa* Moc. & Sessé ex DC. and *R. laevigata* Standl., and scraps of the *R. echinocarpa* husks were used to prepare a sacramental maize beer (batari) (Irigoyen-Rascón & Paredes 2015). Besides, the early twentieth century reports indicate that *R. echinocarpa* preparations were used to treat diarrhea, malaria, and other kidney maladies (Martínez 1939). In this regard, most ethnopharmacological uses of the *Randia* species have not been scientifically demonstrated. However, biological activities of plants are due to their chemical constituents, so phytochemical characterization is essential. On this subject, the chemical studies of *Randia* are scarce despite the ethnobotanical importance of several of its species in America and particularly Mexico, where the genus is widely diversified. This review analyses the published information about ethnobotany, phytochemical characterization, and tested biological activities of *Randia*. The information presented here is useful to support future studies on developing supplemental foods or new phytotherapeutic agents.



## Materials and methods

Systematic searches on the databases PubMed, Scopus, Scielo, Health Virtual Library (BVS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Science Direct, Springer Link, Web of Science, and Google Scholar were conducted, including dates from January 1940 to November 2021. The employed keywords were *Randia* and its synonym *Basanacantha*. The recovered information was classified accordingly to inclusion and exclusion criteria. Inclusion criteria: original papers, reviews, and books including information about ethnobotany, chemical characterization, and biological activities. Exclusion criteria: Original papers, reviews, theses, posters, and books on species originally classified as *Randia* but later reclassified into another genus.

A total of 6,914 results were discriminated as follows: first screening, 423 duplicates were removed; second screening, the titles of documents recovered were analyzed according to the selection criteria, and 6,344 results were eliminated; third screening, 30 results were removed by abstract reading; 147 full papers were reviewed, but 89 were excluded because the studied species were reclassified to other Rubiaceae genera (POWO 2019, WFO 2021). After discrimination, 28 original papers were recovered. Additionally, we included six books and two original papers not retrieved in the searches.

## Results

Our review data included 30 original papers and six books with ethnobotanical, phytochemical, and biological activities studies for 15 of the *Randia* species, 14 % of the total richness of the genus (106 spp.). Scientific studies that validate the traditional uses of *Randia* species and evaluate their phytochemical composition have been conducted in Mexico, Brazil, Panama, and the United States of America. Mexico has the highest number of scientific publications (21), followed by Brazil (5), Panama (1), and the United States of America (1).

**Ethnobotany of *Randia*.** Reports of traditional uses were found for 12 species of *Randia* (e.g., antivenom and to treat dysentery, kidney ailments, and cancer) (Table 1), and scientific studies of biological activities (e.g., antioxidant, antimicrobial, antivenom) were reported for nine of them (8.5 %) (Table 1).

**Phytochemical studies on *Randia*.** Eight species of *Randia* have been studied by qualitative phytochemical screening to establish the presence of families of compounds. *R. armata* (Sw.) DC., *R. echinocarpa*, *R. laevigata*, and *R. nitida* (Kunth) DC are the best studied, and their main families are phenolic acids, flavonoids, terpenes/sterols, and saponins (Table 2). On the other hand, identification of specific compounds has been reported in seven research papers for six species (*R. aculeata* L., *R. echinocarpa*, *R. ferox* (Cham & Schtdel) DC., *R. hebecarpa* Benth, *R. matudae* Lorence & Dwyer, *R. monantha* Benth.) (Table S1, Figure S1). One hundred compounds have been characterized in *Randia*: 32 phenolic acids, 28 terpenes, three sterols, one alkaloid, and 36 others (sugars, fatty acids, aldehydes, alcohols, and ketones). Most compounds were characterized by liquid chromatography or gas chromatography coupled with mass spectrometry (UPLC-MS/MS or GC-MS). However, compounds of *R. echinocarpa* have been purified and characterized by instrumental techniques (e.g., infrared, mass spectrometry, nuclear magnetic resonance). Several identified compounds in *Randia* have shown a range of biological activities (e.g., anticancer, antiinflammatory, antimicrobial) (Table S2) that could support some of their traditional uses.

**Biological activities.** Considering the ethnobotanical uses of *Randia*, fruit was the main employed part reported for 12 species (Table 1, Figure 1). On the other hand, scientific studies of nine species register 14 biological activities, and *Randia echinocarpa* is the most studied (Appendix 1). Seven documents show the antimicrobial and antiparasitic activities of five species; six studies indicate the antioxidant activity of four species; and three papers study the toxicity of three species. On the other hand, compounds identified in *Randia* have antioxidant, antiinflammatory, antimicrobial, and antiobesity properties. Such properties have been associated with chronic-degenerative and infectious diseases; thus, these compounds could be responsible for the ethnobotanical uses and demonstrated biological activities of samples obtained from species of *Randia* (Table S2).

Chemical composition and biological activities of *Randia* species

**Table 1.** Traditional uses and demonstrated biological activities of *Randia* species.

Plant	Part of the plant/ traditional uses	Demonstrated biological activities
<i>Randia aculeata</i> L.	Fruit/ Against the snake's bites <sup>1</sup>	Antinociceptive <sup>2</sup> , antifungal <sup>3</sup> , antivenom <sup>1,4</sup> , nematocide <sup>5</sup> , toxicity <sup>2</sup>
<i>Randia armata</i> (Sw.) DC.	Leaves/ Leaf decoction to sleep better <sup>6</sup>	Antioxidant <sup>8</sup> , antiparasitic <sup>7</sup>
<i>Randia capitata</i> DC.	Not specified/ To treat cough <sup>9</sup>	ND
<i>Randia cinerea</i> (Fernald) Standl.	Fruit and leaves/ To clear the urinary tract (bladder and kidneys) <sup>9</sup>	ND
<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Fruit/ To treat cancer, malaria, diabetes, peptic ulcers, and diseases of kidney, circulatory and lung <sup>10</sup>	Antibacterial <sup>11</sup> , antidiabetic <sup>12,13</sup> , antimutagenic <sup>1,15</sup> , antioxidant <sup>13,14,16</sup> , cicatrizing <sup>17</sup> , diuretic <sup>18</sup> , nematocide <sup>19</sup> , antiproliferative <sup>16</sup> , toxicity <sup>20</sup>
<i>Randia ferox</i> (Cham & Schtdl) DC.	Leaves/ To treat diarrhea, intestinal colic and pneumonia <sup>21</sup>	Antioxidant, cytotoxicity and genotoxicity <sup>22</sup>
<i>Randia hebecarpa</i> Benth.	Stem-roots/ Infusion to treat rheumatism <sup>23</sup>	Antioxidant and antiinflammatory <sup>24</sup>
<i>Randia laevigata</i> Standl.	Fruit/ To treat gastric discomforts and malaria <sup>25</sup>	ND
<i>Randia longiloba</i> Hemsl.	Bark/ Infusion to treat dengue <sup>26</sup>	Antifungal <sup>3</sup> and nematocide <sup>5</sup>
<i>Randia monantha</i> Benth.	Fruit/ Against bites of snakes and other poisonous animals <sup>27</sup>	Antioxidant <sup>28</sup> and toxicity <sup>27</sup>
<i>Randia nitida</i> (Kunth) DC.	Vegetative parts/ To heal wounds, antiinflammatory, and antispasmodic <sup>29,30</sup>	Antifungal <sup>31</sup>
<i>Randia tetraacantha</i> (Cav.) DC.	Fruit/ To treat dysentery <sup>9</sup>	ND

<sup>1</sup>Gallardo-Casas *et al.* 2012, <sup>2</sup>Pérez-Espinosa *et al.* 2015, <sup>3</sup>Gamboa-Angulo *et al.* 2008, <sup>4</sup>Torres-Schwartz *et al.* 2018, <sup>5</sup>Cristóbal-Alejo *et al.* 2006, <sup>6</sup>Zamora-Martínez & Nieto de Pascual-Pola 1992, <sup>7</sup>dos Santos *et al.* 2013, <sup>8</sup>Chaves *et al.* 2015, <sup>9</sup>Borhidi & Diego-Pérez 2008, <sup>10</sup>Bye *et al.* 1991, <sup>11</sup>Salinas-Sánchez *et al.* 2009, <sup>12</sup>Alarcón-Aguilera *et al.* 1998, <sup>13</sup>Cuevas-Juárez *et al.* 2014, <sup>14</sup>Santos-Cervantes *et al.* 2007, <sup>15</sup>Cano-Campos *et al.* 2011, <sup>16</sup>Montes-Avila *et al.* 2018, <sup>17</sup>Pérez *et al.* 1993, <sup>18</sup>Vargas-Solis & Pérez-Gutiérrez 2002, <sup>19</sup>López-Aroche *et al.* 2008, <sup>20</sup>Gil-Avilés *et al.* 2019, <sup>21</sup>Carvalho 2008, <sup>22</sup>Pappis *et al.* 2021, <sup>23</sup>Agra *et al.* 2008, <sup>24</sup>Nazari *et al.* 2006, <sup>25</sup>Irigoyen-Rascón & Paredes 2015, <sup>26</sup>Trejo-Torres *et al.* 2014, <sup>27</sup>Méndez-Valenzuela & Hernández-Martínez 2009, <sup>28</sup>Juárez-Trujillo *et al.* 2018, <sup>29</sup>Erbano & Duarte 2011, <sup>30</sup>Pott & Pott 1994, <sup>31</sup>Cruz-Silva *et al.* 2016, ND: Not determined.

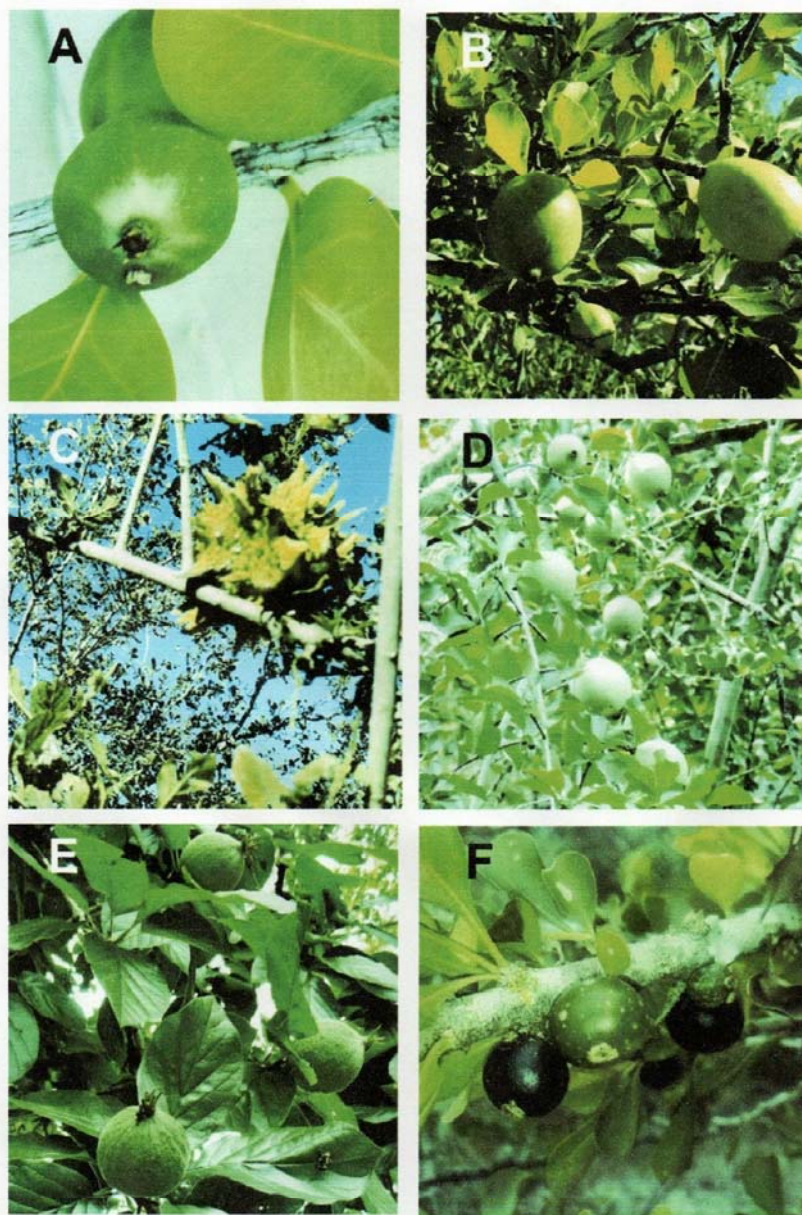
Table 2. Phytochemical screening test in some species of the genus *Randia*.

Species <sup>1</sup>	Extract/ Fraction	Alkaloids	Coumarins	Flavonoids	Tannins	Saponins	Terpenes/ sterols	Free anthra- cenic deriva- tives	Phenolics	Antraqui- nones
<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC. <sup>4a</sup>	ME	-	+	+	+	+++	+	-	ND	ND
	HF	-	+	-	-	++	++	-	ND	ND
	CF	-	-	+	+	+	++	-	ND	ND
	AQF	-	+	+	+	-	-	+	ND	ND
	AEF	-	-	+	+	-	-	++	ND	ND
<i>Randia nitida</i> (Kunth) DC. <sup>3a</sup>	ME	++	++	+++	+++	+	+++	ND	+++	ND
	HF	-	-	+	-	-	+++	ND	-	ND
	DMF	++	++	++	-	-	++	ND	+++	ND
	AEF	++	++	+++	++	+	++	ND	+++	ND
<i>Randia laevigata</i> Standl. <sup>5a</sup>	HE	-	ND	-	+	+	ND	ND	-	-
	DME	-	ND	-	-	+	ND	ND	-	-
	ME	+++	ND	+++	-	+++	ND	ND	+++	+++
<i>Randia aculeata</i> L. <sup>6c</sup>	ME	ND	ND	+	ND	+	ND	ND	ND	ND
<i>Randia mira</i> Dw- ycr <sup>2b</sup>	CE	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Randia altiscandens</i> (Ducke) C.M. Tay- lor <sup>2b</sup>	CE	++	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Randia aculeata</i> L. <sup>2b</sup>	CE	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Randia armata</i> (Sw.) DC. <sup>2b,c</sup>	CE	+++	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Randia lasiantha</i> (Standl.) Standl. <sup>2b</sup>	CE	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

<sup>1</sup>Species with highest diversity of compounds is ordered first. <sup>2</sup>Soto-Sobenis *et al.* 2001; <sup>3</sup>Cruz-Silva *et al.* 2007; <sup>4</sup>Cano-Campos *et al.* 2011; <sup>5</sup>Jiménez-Ortega *et al.* 2020; <sup>6</sup>Martínez-Ceja *et al.* 2022. CE, chloroform extract; CF, chloroform fraction; DME, dichloromethane extract; DMF, dichloromethane fraction; EAF, ethyl acetate fraction; HE, hexane extract; HF, hexane fraction; ME, methanol extract. <sup>a</sup>The relative quantity of metabolite is established as abundant (+++), moderate (++), poor presence (+), and complete absence (-); <sup>b</sup>It is shown the intensity of the orange developed, color ranges from light (+) to very dark (+++); <sup>c</sup>+ indicates presence; - indicates absence; ND, not determined.



Chemical composition and biological activities of *Randia* species



**Figure 1.** Fruit of *Randia* species employed in traditional medicine: (A) *Randia aculeata*, (B) *Randia armata*, (C) *Randia echinocarpa*, (D) *Randia longiloba*, (E) *Randia monantha*, and (F) *Randia obcordata*. Images from iNaturalist.org, credits: (A) Minerva Reyes, (B) Hailen Ugalde, (D) Joaquín Cauich Pool, (E) Alfredo Dorantes Euan, and (F) Lex García.

## Discussion

Mexico has the highest number of species richness, endemism, and publications of *Randia*, parameters that must be associated.

*Ethnobotany of Randia.* This review shows that most *Randia* species have not been studied. However, ethnobotanical reports about traditional medicine uses are indicated for 12 species (Table 1). Bye *et al.* (1991) studied the ethnobotany of *Randia echinocarpa*, through systematical collection of data and plant specimens from markets in Mexico City. Their results show that *R. echinocarpa* is known by different common names depending on the country region: granjel is the most common, and others are kakawari, telocoché, xacua, and papache. The most common traditional use of *R. echinocarpa* is to treat renal diseases, including renal pain, kidney stones, and cystitis. In Mexico, the entire fruit is prepared as infusion or decoction and consumed three times per day or instead of drinking water. Fruit or leaf infusions of *R. echinocarpa* are also used to treat cough, circulatory ailments, diabetes, diarrhea, malaria, and stomach and intestine cancers.

Gallardo-Casas *et al.* (2012) reported the traditional medicinal use of *Randia aculeata* L. in Japama, Veracruz, Mexico, to treat snake bites (Table 1). The plant common names are “crucetillo” or “crucetillo macho”. Fruit is used to prepare drinks, seven fruits (sometimes including the peel) are mixed with 1 L of cherry wine, beer, or cane liquor for one week. This preparation is used orally or topically against the venoms of *Bothrops asper*, *Crotalus* spp., *Micrurus* spp., *Apis* spp., *Latrodectus* spp., and *Centruroides* spp. *Randia monantha* is distributed in Mexico and Central America, where it is employed to treat snakebites (Méndez-Valenzuela & Hernández-Martínez 2009, POWO 2019). In some communities of Veracruz, Mexico, *R. monantha* is commonly known as crucetillo and used against the *Bothrops asper* venom and other poisonous animal bites. The ripe fruit with or without peel is mixed with cane liquor and left to stand. The employed dose depends on the bite or sting of the poisonous animal. This preparation is known since the first settlers’ medicine cabinet of those localities (Méndez-Valenzuela & Hernández-Martínez 2009).

*Randia armata* is distributed in Mexico and South America, where leaves decoction is employed to better sleep (Zamora-Martínez & Nieto de Pascual-Pola 1992, POWO 2019). Chaves *et al.* (2015) studied the chemical composition and antioxidant activity of *R. armata* in four communities in the Buriti dos Montes and Cocal municipalities, Piauí, Brazil; this species is usually consumed as food. The common name of *R. armata* is taturapé, and the fruit pulp is consumed directly. Another study analyzed the use of *R. armata* by the ethnic group Chayahuia from Peru; in its medical system, this plant is commonly known as Kahpari werun, and its leaves are used to treat diarrhea. Leaves are prepared by decocting for 0.5 h to drink three times per day (Odonne *et al.* 2013).

*Randia hebecarpa* is native to South America, where it is employed as traditional medicine in Brazil, Colombia, Guyana, and Paraguay (Nazari *et al.* 2006, POWO 2019). Agra *et al.* (2008) reported that *R. hebecarpa* is used to treat rheumatism in the Northeast region of Brazil, where it is known as “limaozinho”.

*Randia nitida* is distributed in Brazil, Colombia, Ecuador, Guyana, Paraguay, Peru, and Venezuela. Plant preparations have been traditionally used for wound healing and as antiinflammatory and antispasmodic agent. *R. nitida* has several common names: “indigoberry”, “roseta (rosete)”, or “veludo-despinho” (Pott & Pott 1994, Erban & Duarte 2011, POWO 2019).

*Randia ferox* is distributed in Argentina, Brazil, and Paraguay, where it has been traditionally employed to treat diarrhea, intestinal colics, and pneumonia; *R. ferox* is commonly known as “limao-do-mato” or “limoneiro-do-mato” (Carvalho 2008, POWO 2019). The infusion of the leaves is traditionally employed to treat diarrhea, intestinal colics, and pneumonia (Carvalho 2008).

Medicinal uses of other species of *Randia* are reported. *Randia longiloba* Hemsl. is endemic to Southwestern Mexico, and its bark infusion has been traditionally employed to treat dengue (Trejo-Torres *et al.* 2014, POWO 2019). *Randia capitata* DC. to treat cough and is commonly known as “zapote prieto” (Borhidi & Diego-Pérez 2008); *R. tetracantha* (Cav.) DC. to treat dysentery and is known as “cruzetillo” (Borhidi & Diego-Pérez 2008).



*Randia cinerea* (Fernald) Standl. is distributed in Mexico, Guatemala, and Honduras, where is known as “crucetillo”, “crucillo”, “rangel”, or “caporal and used to clean the urinary tract (Borhidi & Diego-Pérez 2008, POWO 2019).

**Phytochemical studies on *Randia*.** Most *Randia* species have not been characterized, but the first chemical studies appeared in the 1990s and were conducted on *R. echinocarpa* (Bye *et al.* 1991). The qualitative phytochemical studies are limited and incomplete for eight species, being flavonoids and tannins the most found (Table 2). Moreover, compounds have been isolated and identified only in six *Randia* species (Table S1 and Figure S1) (Nazari *et al.* 2006, Setzer *et al.* 2006, Cano-Campos *et al.* 2011, Juárez-Trujillo *et al.* 2018, Pappis *et al.* 2021, Martínez-Ceja *et al.* 2022), and many of them have demonstrated biological activities (Table S2). The following paragraphs describe the main compounds identified in *Randia*, and bold numbers in parentheses after the compound name correspond to the respective structure in Figure S1.

**Phenolics.**- The phenolic compounds in *Randia* are numerous and include flavonoids, coumarins, and phenolic acids (*e.g.*, phenylpropanoids) (Table S1 and Figure S1). The seeds of *R. monantha* have the highest phytochemical compound diversity, and the most representatives are the following: flavonoids, *e.g.*, rutin (9); coumarins, *e.g.*, scopoletin (12); phenylpropanoid acids, *e.g.*, chlorogenic acid (16); and phenolic acids, *e.g.*, vanillic acid (22) (Juárez-Trujillo *et al.* 2018). Phenolic acids are the main compounds in flower essential oil of *R. matudae*: benzyl benzoate (25) and trans-methyl isoeugenol (30) (Setzer *et al.* 2006). Kaempferol glycosides (3-6) are abundant in *R. hebecarpa* (Nazari *et al.* 2006). Phenylphosphonic acid (32) is identified in leaves of *R. aculeata* (Martínez-Ceja *et al.* 2022).

**Terpenes.**- The species of *Randia* contain terpenes (Table S1 and Figure S1). In the flowers' essential oil of *R. matudae* the main terpenes are oxygenated monoterpenes (46 %) and sesquiterpenes (2.3 %), highlighting the presence of the monoterpenes  $\alpha$ -terpineol (41) and linalool (47) (Setzer *et al.* 2006). Two triterpene saponins are identified in the ethyl acetate and hydromethanolic fractions of *R. hebecarpa* leaves: cincholic acid 3-O- $\beta$ -D-quinovopyranosyl-28-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (53) and quinovic acid 3-O- $\beta$ -quinovopyranosyl-28-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (54) (Nazari *et al.* 2006). In the ethyl acetate fraction of the *R. echinocarpa* fruit, five triterpenes are identified, being the most abundant quinovic acid (57) and oxoquinovic acid (56) (Bye *et al.* 1991, Cano-Campos *et al.* 2011). In the hexane, dichloromethane, and methanol extracts of *R. aculeata* leaves were identified the diterpene phytol (52) and triterpenes squalene (59) and cycloartenol (60) (Martínez-Ceja *et al.* 2022).

**Sterols.**- *Randia echinocarpa* and *R. aculeata* are the only species where sterols have been reported (Bye *et al.* 1991, Cano-Campos *et al.* 2011, Martínez-Ceja *et al.* 2022). In the hexane fraction of *R. echinocarpa* fruits and the hexane, dichloromethane, and methanol extracts of *R. aculeata* leaves are identified three sterols, and  $\beta$ -sitosterol (61) is the most abundant (Table S1 and Figure S1) (Cano-Campos *et al.* 2011, Martínez-Ceja *et al.* 2022).

**Others.**- Other identified compounds in *Randia* species are sugars, fatty acids, aldehydes, alcohols, and ketones (Table S1 and Figure S1). The main fatty acids in the essential oils of seeds of *R. monantha* are linoleic (69), oleic (71), and palmitic (67) (Juárez-Trujillo *et al.* 2018). The fruit pulp of *R. echinocarpa* contains linoleic (69) and palmitic (67) acids, and the last one is the most abundant (Cano-Campos *et al.* 2011). The main alcohols in flower essential oils of *R. matudae* are *cis*-3-hexenol (78) and *trans*-3-hexenol (79) (Setzer *et al.* 2006). Three aldehydes have been registered for *R. echinocarpa*, being pentadecanal (97) the most abundant (Cano-Campos *et al.* 2011). The mannitol (81) has been identified in *R. echinocarpa* and *R. hebecarpa* (Bye *et al.* 1991, Nazari *et al.* 2006, Cano-Campos *et al.* 2011). The main polyalcohols in the leaves extracts of *R. aculeata* are ribitol (85) and glucitol (86) (Martínez-Ceja *et al.* 2022).

**Biological activities.** Among the biological activities demonstrated for the 12 species of *Randia* used in traditional medicine, the antioxidant activity is reported for five species (Table 1 and Appendix 1). Oxidative stress and inflam-



mation have been associated with the etiopathogenesis of different diseases (*e.g.*, cancer, cardiovascular, metabolic, neurodegenerative), and plant antioxidants can be health protective by preventing lipid oxidation, protein denaturation, DNA damage, and improving the DNA repair and detoxification mechanisms (Munialo *et al.* 2019). Phenolics and flavonoids are common components of *Randia* (Table S1); these compounds have been proposed as an adjuvant therapy to treat inflammation, activity associated with the antioxidant activity and inhibition of enzymes involved in the production of eicosanoids (Hussain *et al.* 2016). Therefore, the antioxidant activity of *Randia* compounds could be relevant in the prevention and treatment of diseases. In general, biological activities demonstrated for *Randia* support some of their traditional uses (Table 1 and Appendix 1). *Randia echinocarpa* has been the most studied species. It is endemic to Mexico, where it has been used to treat cancer, malaria, diabetes, and peptic ulcers, as well as renal, circulatory, and pulmonary diseases (Bye *et al.* 1991). The acetone extracts of stems/leaves of *R. echinocarpa* have low activities against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella enterica* serovar Typhi, and *Candida albicans*; the Minimal Inhibitory Concentrations (MIC) are  $\geq 8$  mg/mL (Salinas-Sánchez *et al.* 2009); besides, the fruit acetone extract shows nematocidal activity against *Haemonchus contortus* L3, inducing up to 37 % death after incubation for 48 h (López-Aroche *et al.* 2008). Moreover, the aqueous extract of *R. echinocarpa* has antimutagenic activity in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium YG1024, acting by desmutagenic (damage prevention) and bioantimutagenic (damage repair) mechanisms. In this regard, a bioguided assay of an antimutagenic methanolic extract of *R. echinocarpa* showed greater activity in its hexane fraction, and the responsible compounds were  $\beta$ -sitosterol, linoleic acid, and palmitic acid (Santos-Cervantes *et al.* 2007, Cano-Campos *et al.* 2011). Aqueous and non-polar extracts of *R. echinocarpa* fruit showed similar antioxidant activities by the  $\beta$ -carotene discoloration method; the aqueous extract has low content of phenolics and authors suggested that synergic effects (*e.g.*, between  $\beta$ -sitosterol and phenolics) are contributing with the antioxidant activity of *R. echinocarpa* (Santos-Cervantes *et al.* 2007). The insoluble melanins of *R. echinocarpa* fruit have high antioxidant activity by the FRAP ( $1,098.41 \pm 11.43$   $\mu\text{mol TE/g}$ , TE means Trolox Equivalents) and ABTS ( $1,333.5 \pm 8.45$   $\mu\text{mol TE/g}$ ) methods. They show cellular antioxidant activity in the *Saccharomyces cerevisiae* BY4741 strain (Montes-Avila *et al.* 2018). A dose-response effect was observed with better results at the two lowest melanin concentrations (0.01 and 0.1 mg/mL) than with ascorbic acid. Melanins are ubiquitous biological pigments produced by oxidation and polymerization of phenolics, and in alive organisms are involved in thermoregulation, chemoprotection, camouflage, sexual attraction, and photoprotection (Bilinska 1996, Krol & Liebler 1998). It must be emphasized that melanin-containing food has been associated with antioxidant and immunostimulatory properties (Pugh *et al.* 2005, Huang *et al.* 2011). In particular, the insoluble melanins of *R. echinocarpa* fruit showed immunomodulatory activity by increasing the splenocyte proliferation, and authors suggested that the immunostimulant effect was due to phenolic structures in melanins (Montes-Avila *et al.* 2018). It was suggested that phenolics induce endogenous enzymes (*e.g.*, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase) and chelate metals (*e.g.*, iron and copper) (Montes-Avila *et al.* 2018).

Soluble melanins (impure and purified) from fruit of *Randia echinocarpa* have shown a higher  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity ( $\alpha$ GI) than acarbose, a drug commonly employed to treat type II diabetes (Cuevas-Juárez *et al.* 2014). Furthermore, the purified melanins showed the highest  $\alpha$ GI, suggesting that the components/structure of soluble melanins are essential for the activity. The  $\alpha$ GI values were not correlated with the content of phenolics or antioxidant activity, albeit these three parameters increase with purification; consequently, sample composition is differentially affecting such parameters (Cuevas-Juárez *et al.* 2014). However, fruit decoction of *R. echinocarpa* did not show anti-hyperglycemic activity in rabbits (Alarcón-Aguilera *et al.* 1998). Thus, *R. echinocarpa* extracts have antioxidant, immunomodulatory, and antimutagenic activities that have been considered essential to treat various diseases, including malaria and cancer (Munialo *et al.* 2019), and support the traditional uses of the species. Supporting the potential of *R. echinocarpa* as a source of phytotherapeutic compounds, toxicity assays in mice showed that soluble melanins from fruit were innocuous, and treated mice showed normal behavior, weight, and healthy organs (Gil-Avilés *et al.* 2019).

*Randia hebecarpa* is traditionally used to treat rheumatism (Nazari *et al.* 2006). The methanol extract of leaves and its fractions have *in vitro* antioxidant activities evaluated by the DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) and lin-



oleic acid peroxidation methods. Activities of the methanol extract, ethyl acetate fraction, and hydroxymethanol fraction were similar to the positive control butylated hydroxytoluene (inhibition percentage of 89.4 %) in linoleic acid peroxidation. In the DPPH method, ethyl acetate fraction shows the best activity ( $IC_{50} = 60.8 \mu\text{g/mL}$ ). In the most active fractions were identified five flavonoids, two triterpenes, and mannitol. Authors suggested that flavonoids are responsible for antioxidant activity (Nazari *et al.* 2006). The methanol extract of *R. hebecarpa* leaves is active against *Mycobacterium tuberculosis* ( $250 < MIC < 500 \mu\text{g/mL}$ ) (Araujo *et al.* 2014) and lacks antiinflammatory activity in the carrageenan or dextran murine models (Nazari *et al.* 2006).

*Randia monantha* is traditionally employed to treat snakebites (Méndez-Valenzuela & Hernández-Martínez 2009). The aqueous, methanol, and ethanol extracts of pulp and seeds of their fruits show high *in vitro* antioxidant activity evaluated by the ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)), DPPH, FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), and reducing power methods; seed extract shows higher DPPH activity than pulp extract, and it is suggested that flavonoids are the active compounds (Juárez-Trujillo *et al.* 2018). By contrast, the aqueous extract of pulp was more active than that of seeds by the FRAP method, proposing that pulp antioxidant activity was due to the synergy of phenolics, vitamin C, and melanins (Juárez-Trujillo *et al.* 2018).

The ethanol extract of *R. aculeata* fruit is effective against the venoms of the *Crotalus simus* and *Bothrops asper* snakes: the extract decreases the tissue damage of skeletal and cardiac muscles and the loss of red blood cells (Gallardo-Casas *et al.* 2012). It is suggested that extract inhibits the proteolytic enzymes involved in the venom hemotoxic effects. The *R. aculeata* ethanol extract was also useful as an adjuvant of the polyvalent drug therapy in mice lung tissue against the *Bothrops asper* venom (Torres-Schwartz *et al.* 2018). Compared with venom-treated mice, mice treated with venom followed by the polyvalent serum had decreased atrophy and bleeding in the lungs. However, those treated with venom, polyvalent serum, and extract did not show these symptoms. Therefore, it was suggested that extract neutralizes the venom toxins. The ethanolic extract of *R. aculeata* was innocuous in mice ( $LD_{50} > 1,000 \text{ mg/kg b.w.}$ ) and was able to reduce the number of acetic acid-induced contortions, thus suggesting that it has an analgesic effect at the visceral level (Pérez-Espinosa *et al.* 2015). Martínez-Ceja *et al.* (2022) evaluated the *in vitro* antiinflammatory, antibacterial, and antioxidant activity of methanol, hexanic, and dichloromethane extracts of *Randia aculeata* leaves. At the tested concentrations, none of the extracts showed activity against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus*-MRSA, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, and *Salmonella Typhimurium*. The methanol extract of *Randia aculeata* showed high *in vitro* antioxidant activity with the following  $IC_{50}$  values:  $92.92 \pm 0.91 \mu\text{g/mL}$  in DPPH and  $14.27 \pm 0.20 \mu\text{g/mL}$  in ABTS. The extracts did not affect the RAW 267.4 cells viability and showed a concentration-dependent inhibition of the nitric oxide (NO) production, being most active the hexane ( $26.25 \pm 2.62 \%$  at  $20 \mu\text{g/mL}$ ) and dichloromethane ( $35.38 \pm 4.35 \%$  at  $40 \mu\text{g/mL}$ ) extracts. It is suggested that *Randia aculeata* may be a promising medicinal resource.

*Randia armata* is traditionally employed to better sleep (Zamora-Martínez & Nieto de Pascual-Pola 1992). An ethanol-water (7:3 v/v) extract of *R. armata* aerial parts shows moderate antiparasitic activity against Larvae of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (75 % efficacy at 40 % extract concentration) (dos Santos *et al.* 2013). In addition, the *in vitro* antioxidant activity of the methanolic extract of *R. armata* has been high due to its elevated concentration of phenolics and carotenes (Chaves *et al.* 2015).

*Randia nitida* is traditionally used for wound healing (Pott & Pott 1994, Erbaro & Duarte 2011). Methanolic extract of leaves and its fractions show antifungal activity against *Colletotrichum truncatum*, *Rhizoctonia solani*, and *Sclerotinia sclerotiorum*. This activity may be related to their main flavonoid, steroid, and triterpene components (Cruz-Silva *et al.* 2016).

*Randia longiloba* has been traditionally employed to treat dengue (Trejo-Torres *et al.* 2014). The ethanol extract of leaves, stems, and roots of *R. longiloba* show nematocidal activity (Cristóbal-Alejo *et al.* 2006).

*Randia obcordata* S. Watson is distributed from Texas to Venezuela, and it has no information on medicinal uses (POWO 2019) nor phytochemical characterization. The ethanol extract of *R. obcordata* leaves inhibits the growth of the fungi *Alternaria tagetica*, *Colletotrichum gloeosporioides*, and *Rhizopus* sp. In contrast, the root extract only inhibits the growth of *Rhizopus* sp. (Gamboa-Angulo *et al.* 2008). In addition, the ethanol extracts of leaves, stem,



and roots of *R. obcordata* were nematocidal against *Meloidogyne incognita* J2, and the highest mortality was obtained with the extract of leaves (60 % at 500 ppm) (Cristóbal-Alejo *et al.* 2006).

*Randia ferox* is traditionally employed to treat diarrhea, intestinal colics, and pneumonia (Carvalho 2008). The aqueous extract of *R. ferox* leaves show high *in vitro* antioxidant DPPH activity ( $IC_{50} = 79.26 \mu\text{g/mL}$ ). The cytotoxicity and genotoxicity of the *R. ferox* extract were evaluated in different cell lines. Peripheral blood mononuclear cells treated for 24 h showed normal cell viability. All evaluated concentrations reduced the Reactive Oxygen Species (ROS) levels without affecting the Nitric Oxide (NO) levels. In addition, most tested concentrations did not affect the release of double-strand DNA (dsDNA). Thus, it is suggested that aqueous extract *R. ferox* is safe and has the potential to treat diverse illnesses/ symptoms (Pappis *et al.* 2021).

Increasing knowledge about phytochemical composition and biological activities is necessary to produce high-value products through modern biotechnological tools. Based on the demonstrated characteristics of *R. echinocarpa*, plant cell tissue culture was employed to produce calli and plantlets toward the *in vitro* production of antioxidants and other bioactive metabolites (Valenzuela-Atondo *et al.* 2020).

#### Acknowledgments

The authors acknowledge the financial support by the National Council for Science and Technology, Mexico (CONACYT A1-S-32946) and "Programa de Fomento y Apoyo a Proyectos de Investigación", Autonomous University of Sinaloa (PROFAPI PRO\_A2\_011), CONACYT-scholarship to Manrique Ojeda-Ayala, and academic advice by Dr. Rito Vega-Aviña, School of Agronomy, Autonomous University of Sinaloa.

#### Supplementary material

Supplemental data for this article can be accessed here: <https://doi.org/10.17129/botsci.3004>

#### Literature cited

- Agra MF, Silva KN, Basilio IJDL, Freitas PF, Barbosa-Filho JM. 2008. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. *Brazilian Journal of Pharmacognosy* **18**: 472-508. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000300023>
- Alarcón-Aguilera FJ, Roman-Ramos R, Pérez-Gutiérrez S, Aguilar-Contreras A, Contreras-Weber CC, Flores-Sáenz JL. 1998. Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. *Journal of the Ethnopharmacology* **61**: 101-110. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(98\)00020-8](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(98)00020-8)
- Araujo RCP, Neves FAR, Formagio ASN, Kassuya CAL, Stefanello MEA, Sousa VV, Pavan FR, Croda J. 2014. Evaluation of the anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and *in vivo* acute toxicity of *Annona sylvatica*. *BMC Complementary and Alternative Medicine* **14**: 209. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-209>
- Balandrin MF, Kinghorn AD, Farnsworth NR. 1993. Plant-Derived Natural Products in Drug Discovery and Development. In: Kinghorn AD, Balandrin MF, eds. *Human Medicinal Agents from Plants*. Illinois, USA: *American Chemical Society*, pp. 2-12. DOI: <http://doi.org/10.1021/bk-1993-0534.ch001>
- Barragán-Solis A. 2006. La práctica de la autoatención por fitoterapia en un grupo de familias mexicanas. *Archivo en Medicina Familiar* **8**: 155-162.
- Bilinska B. 1996. Progress of infrared investigations of melanin structures. *Spectrochimica Acta Part A* **52**: 1157-1162. DOI: [http://doi.org/10.1016/0584-8539\(96\)01691-1](http://doi.org/10.1016/0584-8539(96)01691-1)
- Borhidi A. 2006. Rubiáceas de México. Budapest, Hungría: Akadémiai Kiadó. ISBN: 9789630592246
- Borhidi A, Diego-Pérez A. 2008. Flora de Guerrero. 35. *Coussareae, Gardenieae, Hedyotideae, Mussaendeae, Naudae, Rondeletieae (Rubiaceae)*. Ciudad de México, México: Las prensas de ciencias. ISBN: 9786072000346
- Borhidi A, Martínez-Salas E. 2015. Estudios sobre Rubiáceas de México, LII. Una nueva especie del género *Ran-*

- dia* (*Gardenieae*, *Rubiaceae*) en Chiapas. *Acta Botanica Hungarica* 57: 11-15. DOI: <https://doi.org/10.1556/abot.57.2015.1-2.3>
- Borhidi A, Martínez-Salas E, Salas-Morales S. 2013. Estudios sobre Rubiáceas mexicanas, XLI. Tres nuevas especies del género *Randia* L. *Acta Botanica Hungarica* 55: 17-25. DOI: <https://doi.org/10.1556/abot.55.2013.1-2.2>
- Borhidi A, Salas-Morales S. 2014. Estudios sobre Rubiáceas mexicanas, XLVII. *Randia keniae* (*Rubiaceae*, *Gardenieae*) una nueva especie en Oaxaca. *Acta Botanica Hungarica* 56: 23-26. DOI: <https://doi.org/10.1556/Abot.56.2014.1-2.5>
- Borhidi A, Soto-Núñez JC. 2014. Estudios sobre Rubiáceas mexicanas XLVIII. Una nueva especie del género *Randia* (*Rubiaceae*, *Guettardeae*) en el estado de Michoacán. *Acta Botanica Hungarica* 56: 27-31. DOI: <https://doi.org/10.1556/Abot.56.2015.1-2.6>
- Bye R, Linares E, Mata R, Albor C, Casteñeda PC, Delgado G. 1991. Ethnobotanical and phytochemical investigation of *Randia echinocarpa* (*Rubiaceae*). *Anales del Instituto de Biología Serie Botánica* 62: 87-106.
- Burger W, Taylor CM. 1993. *Flora costaricensis: Family # 202 Rubiaceae*. Chicago, Illinois, USA: Field Museum of Natural History. ISBN: 9994619411
- Cano-Campos MC, Díaz-Camacho SP, Uribe-Beltrán MdJ, López-Angulo G, Montes-Avila J, Paredes-López O, Delgado-Vargas F. 2011. Bio-guided fractionation of the antimutagenic activity of methanolic extract from the fruit of *Randia echinocarpa* (Sessé et Mociño) against 1-nitropyrene. *Food Research International* 44: 3087-3093. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.08.006>
- Carvalho PER. 2008. *Especies arbóreas brasileiras*. Brasília. DF: Embrapa Informacao Tecnológica; Colombo, PR: Embrapa Florestas. ISBN: 978-85-7383-429-1
- Chaves EMF, Silva JN, Lima A, Alburquerque UP, Barros RFM. 2015. Potential of wild food plants from the semi-arid region of Northeast Brasil: chemical approach ethnoguided. *Revista Espacios* 36: 1-10.
- Cristóbal-Alejo J, Tun-Suárez JM, Moguel-Catzin S, Marbán-Mendoza M, Medina-Baizabal L, Simá-Polanco P, Peraza-Sánchez SR, Gamboa-Angulo MM. 2006. *In vitro* sensitivity of *Meloidogyne incognita* to extracts from native Yucatecan plants. *Nematropica* 36: 89-97.
- Cruz-Silva SCBD, Matias R, Bono JAM, Santos KS, Ludwig J. 2016. Antifungal potential of extracts and fractions of *Randia nitida* leaves on soybean pathogens and their phytochemistry. *Revista Caatinga* 29: 594-602. DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-21252016v29n309rc>
- Cuevas-Juárez E, Yurjar-Arredondo KY, Pío-León JF, Montes-Avila J, López-Angulo G, Díaz-Camacho SP, Delgado-Vargas F. 2014. Antioxidant and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory properties of soluble melanins from the fruits of *Vitex mollis* Kunth, *Randia echinocarpa* Sessé et Mociño and *Crescentia alata* Kunth. *Journal of Functional Foods* 9: 78-88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.04.016>
- dos Santos LB, Souza JK, Papassoni B, Lino-Borges DG, Junior GAD, de Sousa JME, Carollo CA, Borges FA. 2013. Efficacy of extracts from plants of the Brazilian Pantanal against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria* 22: 532-538. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-29612013000400013>
- Erbano M, Duarte MR. 2011. Macro and microscopic analysis of the leaf and stem of *Randia armata* (Sw.) DC., *Rubiaceae*. *Latin American Journal of Pharmacy* 30: 1239-1243.
- Gallardo-Casas CA, Guevara-Balcázar G, Morales-Ramos E, Tadeo-Jiménez Y, Gutiérrez-Flores O, Jiménez-Sánchez N, Valadez-Omaña MT, Valenzuela-Vargas MT, Castillo-Hernández MC. 2012. Ethnobotanic study of *Randia aculeata* (*Rubiaceae*) in Jamapa, Veracruz, Mexico, and its anti-snake venom effects on mouse tissue. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases* 18: 287-394. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1678-91992012000300006>
- Gamboa-Angulo MM, Cristóbal-Alejo J, Medina-Baizabal IL, Chi-Romero F, Méndez-González R, Simá-Polanco P, May-Pat F. 2008. Antifungal properties of selected plants from the Yucatan peninsula, Mexico. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 24: 1955-1959. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11274-008-9658-x>
- Gil-Avilés MR, Montes-Avila J, Díaz-Camacho SP, Picos-Salas MA, López-Angulo G, Reynoso-Soto EA, Osuna-Martínez LU, Delgado-Vargas F. 2019. Soluble melanins of the *Randia echinocarpa* fruit - Structural characteristics and toxicity. *Journal of Food Biochemistry* 43: e13077. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13077>



- Gustafsson C. 1998. The neotropical Rosenbergiodendron (Rubiaceae, Gardenieae). *Brittonia* **50**: 452-466. DOI: <https://doi.org/10.2307/2807754>
- Gustafsson C. 2000. Three new species of South American *Randia* (Gardenieae, Rubiaceae). *Novon* **10**: 201-208. DOI: <https://doi.org/10.2307/3393100>
- Hooker JD. 1873. Rubiaceae. In: Bentham G, Hooker JD, eds. *Genera Plantarum: ad exemplaria imprimis in Herbariis Kewensibus servata definita*. London: Spottiswoode & Co. pp. 7-151
- Huang S, Pan Y, Gan D, Ouyang X, Tang S, Ekunwe SIE, Wang H. 2011. Antioxidant activities and UV-protective properties of melanin from the berry of *Cinnamomum burmannii* and *Osmanthus fragrans*. *Medicinal Chemistry Research* **20**: 475-481. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00044-010-9341-2>
- Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MCB, Rahu N. 2016. Oxidative stress and inflammation: What polyphenols can do for us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2016**: 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>
- Irigoyen-Rascón F, Paredes A. 2015. *Tarahumara medicine: ethnobotany and healing among the Rarámuri of Mexico*. Oklahoma, USA: University of Oklahoma Press. ISBN: 978-0806148281
- Jiménez J, Cruz R. 2013. *Randia lorenceana* (Rubiaceae, Gardenieae), una nueva especie del bosque mesófilo de montaña en el estado de Guerrero, México. *Brittonia* **66**: 207-211. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12228-013-9318-9>
- Jiménez-Ortega LA, Barrientos-Ramírez L, Tena-Meza MP. 2020. Caracterización fisicoquímica y fitoquímica de frutos de sapuche (*Randia laevigata* Standl.). *e-Cucba* **13**: 30-39. DOI: <https://doi.org/10.32870/e-cucba.v0i13.147>
- Juárez-Trujillo N, Monribot-Villanueva JL, Alvarado-Olivarez M, Luna-Solano G, Guerrero-Analco JA, Jiménez-Fernández M. 2018. Phenolic profile and antioxidative properties of pulp and seeds of *Randia monantha* Benth. *Industrial Crops and Products* **124**: 53-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.07.052>
- Keay RWJ. 1958. *Randia* and *Gardenia* in West Africa. *Bulletin du Jardin Botanique de l'État* **28**: 15-72. DOI: <https://doi.org/10.2307/3667018>
- Krol ES, Liebler DC. 1998. Photoprotective actions of natural and synthetic melanins. *Chemical Research in Toxicology* **11**: 1434-1440. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx980114c>
- López-Aroche U, Salinas-Sánchez DO, Mendoza de Gives P, López-Arellano ME, Liéban-Hernández E, Valladares-Cisneros G, Arias-Ataide DM, Hernández-Velázquez V. 2008. *In vitro* nematocidal effects of medicinal plants from the Sierra de Huautla, Biosphere Reserve, Morelos, Mexico against *Haemonchus contortus* infective larvae. *Journal of Helminthology* **82**: 25-31. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0022149X07873627>
- Lorence DH. 1986. *Glossostipula* (Rubiaceae), a new genus from Mexico and Guatemala. *Candollea* **41**: 453-461.
- Lorence DH. 1999. *A nomenclator of Mexican and Central American Rubiaceae*. St. Louis Missouri, USA: Missouri Botanical Garden Press. ISBN: 9780915279623
- Lorence DH, Dwyer JD. 1986. New taxa and a new name in Mexican and Central American *Randia* (Rubiaceae, Gardenieae). *Boletín de la Sociedad Botánica de México* **47**: 37-48. DOI: <https://doi.org/10.17129/botsci.1330>
- Lorence DH, Nee M. 1987. *Randia retroflexa* (Rubiaceae), a new species from Southern Mexico. *Brittonia* **39**: 371-375. DOI: <https://doi.org/10.2307/2907136>
- Martínez M. 1939. Las plantas medicinales de México. México. Botas.
- Martínez-Ceja A, Romero-Estrada A, Columba-Palomares MC, Hurtado-Díaz I, Álvarez L, Teta-Talixtacta R, Sánchez-Ramos M, Cruz-Sosa Francisco, Bernabé-Antonio A. 2022. Anti-inflammatory, antibacterial and antioxidant activity of leaf and cell cultures extracts of *Randia aculeata* L. and its chemical components by GC-MS. *South African Journal of Botany* **144**: 206-218. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.08.036>
- Méndez-Valenzuela LM, Hernández-Martínez MR. 2009. Evaluación de la toxicidad del fruto de *Randia monantha* Benth. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*. **9**: 42-45.
- Munialo CD, Naumovski N, Segi D, Stewart, Mellor DD. 2019. Critical evaluation of the extrapolation of data relative to antioxidant function from the laboratory and their implications on food production and human health: a review. *International Journal of Food Science and Technology* **54**: 1448-1459. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijfs.14135>

- Montes-Avila J, Ojeda-Ayala M, López-Angulo G, Pío-León JF, Díaz-Camacho SP, Ochoa-Terán A, Delgado-Vargas F. 2018. Physicochemical properties and biological activities of melanins from the black-edible fruits *Vitex mollis* and *Randia echinocarpa*. *Journal of Food Measurement and Characterization* **12**: 1972-1980. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11694-018-9812-6>
- Nazari AS, Dias SA, da Costa WF, Bersani-Amado CA, Vidotti GJ, de Souza MC, Sarragiotto MH. 2006. Anti-inflammatory and antioxidant activities of *Randia hebecarpa* and major constituents. *Pharmaceutical Biology* **44**: 7-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880200500496504>
- Odonne G, Valadeau C, Alban-Castillo J, Stien D, Sauvain M, Bourdy G. 2013. Medical ethnobotany of the Chayahuaita of the Paranapura basin (Peruvian Amazon). *Journal of Ethnopharmacology* **146**: 127-153. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.12.014>
- OMS. 2013. *Medicina tradicional: definiciones*. Geneva, Switzerland: Organización Mundial de la Salud. [https://www.who.int/topics/traditional\\_medicine/definitions/es/](https://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/) (accessed: September 30, 2020).
- Pappis L, Prates Ramos A, Fontana T, Geraldo Sangoi G, Castro Dornelles R, Bolssoni Dolwitsch C, Rorato Sagrillo M, Cadoná FC, Kolinski Machado A, de Freitas Bauermann L. 2021. *Randia ferox* (Cham & Schltdl) DC. *Natural Product Research* **4**: 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1960522>
- Pérez-Espinosa TP, Castillo-Hernández MdC, Valadez-Omaña MT, Gallardo-Casas CA. 2015. Evaluación toxicológica y efecto antinociceptivo en un modelo de dolor visceral del extracto etanólico de *Randia aculeata* (Crucetillo). *Revista de Toxicología en Línea* **44**: 50-57.
- Pérez GS, Pérez GRM, Pérez-González C, Zavala SMA, Vargas SR. 1993. Cicatrizing activity of *Randia echinocarpa* in gastric ulcers. *Phyton* **54**: 157-162.
- Pott A, Pott VJ. 1994. *Plantas do pantanal*. Brasília, DF: EMBRAPA-CPAP. ISBN: 85-85007-36-2.
- POWO. 2019. Plants of the World Online. St. Louis Missouri, USA: The Royal Botanic Gardens, Kew. <http://www.plantsoftheworldonline.org/> (accessed: September 21, 2020)
- Pugh ND, Balachandra P, Latan H, Dayan FE, Joshi V, Bedir E, Makino T, Moraes R, Khan I, Pasco SP. 2005. Melanin: Dietary mucosal immune modulator from *Echinacea* and other botanical supplements *International Immunopharmacology* **5**: 637-647. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.12.011>
- Salinas-Sánchez D, Arteaga-Najera GL, León-Rivera I, Dorado-Ramírez O, Valladares-Ceniceros Ma. G, Navarro-García VM. 2009. Antimicrobial activity of medicinal plants from the Huautla sierra biosphere reserve in Morelos (México). *Polibotánica* **28**: 213-225.
- Santos-Cervantes ME, Ibarra-Zazueta ME, Loarca-Pina G, Paredes-López O, Delgado-Vargas F. 2007. Antioxidant and antimutagenic activities of *Randia echinocarpa* fruit. *Plant Foods for Human Nutrition* **62**: 71-77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11130-007-0044-x>
- Setzer WN, Noletto JA, Lawton RO. 2006. Chemical composition of the floral essential oil of *Randia matudae* from Monteverde, Costa Rica. *Flavour and Fragrance Journal* **21**: 244-246. DOI: <https://doi.org/10.1002/ffj.1567>
- Soto-Sobenis A, Castillo B, Delgado A, González A, Montenegro R. 2001. Alkaloid screening of herbarium samples of Rubiaceae from Panama. *Pharmaceutical Biology* **39**: 161-169. DOI: <https://doi.org/10.1076/phbi.39.3.161.5925>
- Stranczinger S, Borhidi A, Szentpéteri JL, Jakab F. 2007. The phylogenetic relationships among some *Randia* (Rubiaceae) Taxa. *Acta Biologica Hungarica* **58**: 235-244. DOI: <https://doi.org/10.1556/ABiol.58.2007.2.10>
- Torres-Schwartz JL, Valadez-Omaña MT, Gallardo-Casas CA. 2018. Efecto de la combinación de un antisero y el extracto etanólico de *Randia aculeata* (Crucetillo) contra el daño pulmonar que provoca el veneno de *Bothrops asper*. *Revista de Toxicología en Línea* **56**: 22-31.
- Trejo-Torres JC, Hayden WJ, Pasos-Enriquez RM, Carvajal-Mejia LA, Callaghan JM. 2014. Catálogo de la flora de Kaxil Kiuic. Reporte final del proyecto "Difusión ambiental de la reserva biocultural estatal Puuc". Mérida, Yucatán, México: Kaxil Kiuic A.C. & Programa de pequeñas donaciones-FMAM-México-PNUD. <https://acortar.link/TpbtbR> (accessed: August 19, 2020).
- Valenzuela-Atondo DA, Delgado-Vargas F, López-Angulo G, Calderón-Vázquez CL, Orozco-Cárdenas ML, Cruz-Mendivil A. 2020. Antioxidant activity of *in vitro* plantlets and callus cultures of *Randia echinocarpa*, a medicinal



- plant from northwestern Mexico. *In Vitro Cellular and Development Biology - Plant* **56**: 440-446. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11627-020-10062-3>
- Vargas-Solis R, Pérez-Gutiérrez R. 2002. Diuretic and urolithiatic activities of the aqueous extract of the fruit of *Randia echinocarpa* on rats. *Journal of Ethnopharmacology* **1-2**: 145-147. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(02\)00091-0](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(02)00091-0)
- Vides PA, Alvarez CA. 2013. La medicina tradicional como un modelo de atención integral en salud. *Revista de la Universidad del Valle de Guatemala* **25**: 58-60.
- Villaseñor JL. 2016. Checklist of the native vascular plants of Mexico. *Revista Mexicana de Biodiversidad* **87**: 559-902. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmb.2016.06.017>
- WFO. 2021. Word flora online. <http://www.wordfloraonline.org> (Accessed: September 25, 2021).
- Zamora-Martínez MC, Nieto de Pascual-Pola C. 1992. Medicinal plants used in some rural populations of Oaxaca, Puebla y Veracruz, Mexico. *Journal of Ethnopharmacology* **35**: 229-257. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(92\)90021-J](https://doi.org/10.1016/0378-8741(92)90021-J)

---

**Associate editor:** Arturo de Nova

**Authors' contribution:** MOA, database searching, information analysis, and manuscript preparation; SMGC, manuscript preparation and critical review; FDV, manuscript preparation and critical review

Chemical composition and biological activities of *Randia* species

Appendix 1. Biological activities of extracts and compounds of *Randia* species.

Biological activity	Plant	Part of the plant	Type of extract/Preparation	Model/Method	Result	Reference
Antibacterial	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Leaves and stems	AE	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Salmonella Typhi</i> and <i>Candida albicans</i>	MIC = 8 mg/mL for <i>S. aureus</i> and <i>S. faecalis</i> , MIC > 8 mg/mL for the rest	Salinas-Sánchez <i>et al.</i> 2009
	<i>Randia aculeata</i> L.	Leaves	ME, HE and DME	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> -MRSA, <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> and <i>Salmonella Typhimurium</i>	None of extracts had an inhibitory affect	Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022
	<i>Randia hebecarpa</i> Benth.	Leaves	ME	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	MIC > 250 µg/mL.	Araujo <i>et al.</i> 2014
Antiparasitic	<i>Randia armata</i> (Sw.) DC.	Plant	HEE	Larvae of <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i>	25, 28, and 75 % efficacy at [5], [20] and [40] % of HEE	dos Santos <i>et al.</i> 2013
Antifungal	<i>Randia longiloba</i> Hemsl.	Leaves	EE	<i>Alternaria tagetica</i> , <i>Colletotrichum gloeosporioides</i> , <i>Fusarium oxysporum</i> and <i>Rhizopus</i> sp.	Only active against <i>Rhizopus</i> sp.	Gamboa-Angulo <i>et al.</i> 2008
	<i>Randia obcordata</i> S. Watson	Stems and root	EE	<i>Alternaria tagetica</i> , <i>Colletotrichum gloeosporioides</i> , <i>Fusarium oxysporum</i> , and <i>Rhizopus</i> sp.	Effect against <i>A. tagetica</i> , <i>F. oxysporum</i> and <i>Rhizopus</i> sp.	
	<i>Randia aculeata</i> var. <i>aculeata</i> L.	Leaves and root				
	<i>Randia nitida</i> (Kunth) DC.	Leaves	ME, HF, DMF, and EAF	<i>Colletotrichum truncatum</i> , <i>Rhizoctonia solani</i> Kühn and <i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	Activity order was as follows: EAF>DMF>HF, evaluated at [160 µg/mL]	Cruz-Silva <i>et al.</i> 2016
Nematicide	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Flowers	AE	<i>Haemonchus contortus</i> L3	Effect at [20 mg/mL]. % larval mortality 3.33 ± 1.76, 37 ± 11.83, and 25.33 ± 3.38 after 24, 48, and 72 h respectively	López-Aroche <i>et al.</i> 2008
	<i>Randia longiloba</i> Hemsl.	Leaves, root, and stems	EE	<i>Meloidogyne incognita</i> J2	The EE of leaves induced higher mortality at 72 h: 95% at 500 ppm and 25% at 250 ppm	Cristóbal-Alejo <i>et al.</i> 2006
	<i>Randia obcordata</i> S. Watson			The EE of stems induced higher mortality at 72 h, 63% at 500 ppm		
	<i>Randia aculeata</i> L. var. <i>aculeata</i>			The EE of leaves show higher % mortality of 95 and 8 at [500] and [250] ppm at 72 h		

Biological activity	Plant	Part of the plant	Type of extract/ Preparation	Model/Method	Result	Reference	
Antioxidant	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Fruit	ME, HE, CE, and AQE	$\beta$ -carotene bleaching	AQE showed the highest AA <i>in vitro</i>	Santos-Cervantes <i>et al.</i> 2007	
			Partially purified soluble melanins	ABTS and FRAP	High AA <i>in vitro</i>	Cuevas-Juárez <i>et al.</i> 2014	
			Purified insoluble melanins	FRAP, ABTS and <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	High AA <i>in vitro</i> and showed no dose-response effect on the oxidizing agent H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Montes-Avila <i>et al.</i> 2018	
	<i>Randia ferox</i> (Cham & Schltdl) DC.	Leaves	AQE	DPPH	High AA <i>in vitro</i>	Pappis <i>et al.</i> 2021	
	<i>Randia aculeata</i> L.	Leaves	ME, HE and DME	DPPH and ABTS	High AA <i>in vitro</i>	Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022	
	<i>Randia hebecarpa</i> Benth.	Leaves	ME, AQF, HF and EAF	DPPH and linoleic acid peroxidation	ME, AQF, and EAF showed the same effect as BHT, and EAF had the best IC <sub>50</sub> = 60.8 $\mu$ g/mL	Nazari <i>et al.</i> 2006	
Anti-inflammatory	<i>Randia monantha</i> Benth.	Pulp and seed	ME and EE	FRAP, DPPH, ABTS and reducing power.	High AA <i>in vitro</i>	Juárez-Trujillo <i>et al.</i> 2018	
	<i>Randia armata</i> (Sw.) DC.	Pulp	HME	DPPH and ABTS	High AA <i>in vitro</i>	Chaves <i>et al.</i> 2015	
	<i>Randia hebecarpa</i> Benth.	Leaves	ME	Albino rats	No significant effect on inflammation reduction	Nazari <i>et al.</i> 2006	
	<i>Randia aculeata</i> L.	Leaves	ME, HE and DME	RAW 264.7 cell line	All extracts showed a dose-dependent effect in the inhibition of NO production	Martínez-Ceja <i>et al.</i> 2022	
	Cicatrizing	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Fruit	AQE, CE, and BE	Wistar rats	AQE increased healing and clotting time	Pérez <i>et al.</i> 1993
				Aqueous decoction	Rabbits	Not significant decrease in hypoglycemic peak	Alarcón-Aguilera <i>et al.</i> 1998
Antidiabetic	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Fruit	Partially purified soluble melanins	Inhibition of $\alpha$ -glucosidase	High inhibition of $\alpha$ -glucosidase IC <sub>50</sub> = 1.00 $\pm$ 0.010 and 1.17 $\pm$ 0.069 mg / mL extracted at room and boiling temperature, acarbose IC <sub>50</sub> = 8.38 mg / mL.	Cuevas-Juárez <i>et al.</i> 2014	
			AQE	<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium YG1024	Inhibited the 1-NP mutagenicity by 32 and 56%	Santos-Cervantes <i>et al.</i> 2007	
Antimutagenic	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Fruit	ME, AQF, HF, EAF, and CF	<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium YG1024	The HF was the most active and contains palmitic acid, linoleic acid, and $\beta$ -sitosterol compounds	Cano-Campos <i>et al.</i> 2011	

Chemical composition and biological activities of *Randia* species

Biological activity	Plant	Part of the plant	Type of extract/ Preparation	Model/Method	Result	Reference
Proliferative	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Fruit	Purified insoluble melanins	Splenocytes of BALB/c mice	It showed a significant difference of [25 µg/mL] with respect to LPS and PHA positive controls	Montes-Avila <i>et al.</i> 2018
Diuretic	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Fruit	AQE	Wistar rats	Increased urine volume	Vargas-Solis & Pérez-Gutiérrez 2002
Antinociceptive	<i>Randia aculeata</i> L.	Fruit	EE	Wistar rats	Analgesic effect at visceral level	Pérez-Espinoza <i>et al.</i> 2015
Antivenom	<i>Randia aculeata</i> L.	Fruit	EE	CD1 mice	Decreased atrophy and bleeding in the lungs Decreased tissue damage and red blood cells	Torres-Schwartz <i>et al.</i> 2018 Gallardo-Casas <i>et al.</i> 2012
Toxicity	<i>Randia monantha</i> Benth.	Fruit, leaves, and stems	EE	<i>Artemia salina</i> L.	No toxicity up to 1 mg/mL	Méndez-Valenzuela & Hernández-Martínez 2009
	<i>Randia aculeata</i> L.	Fruit	EE	Mice	No toxicity up to 1000 mg/kg b.w.	Pérez-Espinoza <i>et al.</i> 2015
	<i>Randia echinocarpa</i> Moc. & Sessé ex DC.	Fruit	Partially purified soluble melanins	BALB/c mice	No toxicity up to 5 g/kg b.w.	Gil-Avilés <i>et al.</i> 2019
Cytotoxicity and Genotoxicity	<i>Randia ferox</i> (Cham & Schltdl) DC.	Leaves	AQE	Cell lines Vero, RAW 267.4 HFF-1, and U-87 MG	The extract did not affect cellular proliferation, decreased ROS, and increased NO. Extract concentration did not affect dsDNA release compared to untreated cells	Pappis <i>et al.</i> 2021

AA, antioxidant activity; AE, acetic extract; AQE, aqueous extract; AQF, aqueous fraction; BE, benzene extract; BHT, butylated hydroxy toluene; CE, chloroformic extract; CF, chloroformic fraction; DME, dichloromethane extract; DMF, dichloromethane fraction; dsDNA, double stranded DNA; EAF, ethyl acetate fraction; EE, ethanolic extract; HE, hexanic extract; HEE, hydroethanol extract; HF, hexanic fraction; HME, hydromethanol extract; LPS, lipopolysaccharide; ME, methanol extract; NO, nitric oxide; PHA, phytohemagglutinin; ROS, reactive oxygen species.



1 **Anti-inflammatory and antioxidant activity of the methanolic extract of the papache**  
2 **fruit (*Randia echinocarpa*) and its fractions**

3 **Actividad antiinflamatoria y antioxidante del extracto metanólico del fruto de**  
4 **papache (*Randia echinocarpa*) y de sus fracciones**

5 Manrique Ojeda-Ayala<sup>1</sup>, Francisco Delgado-Vargas<sup>4,5</sup>, Soila Gaxiola-Camacho<sup>2\*</sup>, Gabriela López  
6 Angulo<sup>5</sup>, Idalia Enríquez Verdugo<sup>3</sup>, Natalia Chiquete Félix<sup>6</sup> and Abraham Abimael Rocha García<sup>7</sup>.

7 <sup>1</sup>Laboratorio de parasitología, Doctorado en Ciencias Agropecuarias, Facultad de Medicina  
8 Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Sinaloa (UAS), Culiacán, Sinaloa, México.

9 <sup>2</sup>Laboratorio de parasitología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad  
10 Autónoma de Sinaloa (UAS), Culiacán, Sinaloa, México.

11 <sup>3</sup>Laboratorio de Bacteriología y Micología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia,  
12 Universidad Autónoma de Sinaloa (UAS), Culiacán, Sinaloa, México.

13 <sup>4</sup>Unidad de investigación en Salud Pública "Dra. Kaethe Willms", Facultad de Ciencias Químico-  
14 Biloógicas, UAS, Ciudad Universitaria, Culiacán, Sinaloa, México.

15 <sup>5</sup>Laboratorio de Química de Productos Naturales, Maestría en Ciencia y Tecnología en Alimentos,  
16 Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, UAS, Ciudad Universitaria, Culiacán, Sinaloa, México.

17 <sup>6</sup>Laboratorio de Genética Molecular, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional  
18 Autónoma de México, UNAM, Ciudad Universitaria, Ciudad de México, México.

19 <sup>7</sup>Centro de diagnóstico especializado Culiacán, área de histopatología para el diagnóstico de la  
20 tuberculosis bovina, Unión Ganadera Regional de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México.

21 \*Corresponding author: [soilagaxiola@uas.edu.mx](mailto:soilagaxiola@uas.edu.mx)

22 Continues title: Anti-inflammatory and antioxidant activity of *Randia echinocarpa* fruit.

23 Authors' contribution: Manrique Ojeda-Ayala (<https://orcid.org/0000-0002-9050-3669>),

24 conducted experiments, analyzed the data, and manuscript preparation; Francisco Delgado-Vargas  
25 (<https://orcid.org/0000-0003-3369-5200>), analyzed and interpretation the data, manuscript

## ABREVIACIONES

D.O.	Densidad óptica
µL	Microlitro
mm	milimetro
ml	mililitro
°C	Grados Celcius
MeOH	Metanol
v/v	Volumen/volumen
Uv	Ultravioleta
IR	Infrarrojo
NMR	Resonancia megnetica nuclear
GC-MS	Cromatografía de Gases – Espectrometría de Masas
UPLC-MS	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución – Espectrometría de Masas en Tandém
AA	Actividad antioxidante
AE	Extracto
FAC	Fracción acuosa
FB	Fracción
BTH	Butil hidroxi tolueno
EC	Extracto cloroformico
FC	Fracción clorofórmica
EDM	Extracto diclorometano
FDM	Fracción diclorometano
ADNds	Doble cadena
AND	Doble cadena
FAE	Fracción acetato de etilo
EE	Extracto etanólico
EH	Extracto hexánico
EHE	Extracto hidroetanólico
FH	Fracción hexánica
EHM	Extracto hidrometanólico

LPS Lipopolisácarido  
EM Extracto metanólico  
NO Óxido nítrico  
PHA Fitohemaglutinina  
ROS Especies reactivas de oxígeno  
TLC Cromatografía en capa fina  
CC Cromatografía en Columna  
TPA 13-acetato de 12-tetradecanoilforbol  
LOX Lipooxigenasa  
IC50 Concentración inhibitoria del 50%  
NDGA Ácido nordihidroguaiarético  
COX-2 Ciclooxygenasa