

Las plantas como fuente de compuestos antineoplásicos. Revisión

Elisa Vega-Ávila,* Rodolfo Velasco-Lezama,* Manuel Jiménez-Estrada**

RESUMEN

Los compuestos anticancerosos obtenidos de plantas se han descubierto por serendipia (vincristina y vinblastina), al azar (camptotecina), o mediante estudios sistemáticos (taxol). Algunos de estos compuestos también se han aislado de plantas empleadas por diversas culturas para el tratamiento de enfermedades con sintomatología cancerosa. En los Estados Unidos de América, los agentes antineoplásicos derivados de plantas que se emplean en la clínica son, en orden cronológico: vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), vinorelbina (Navelbine®), vindesina (Eldisine®), etopósido (VP-16®), tenipósido (VM-26®), paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®), topotecan (Hycamtin®) e irinotecan (Camptostar®). En China y Francia emplean la 10-hidroxicamptotecina, homoharringtonina y eliptinium. Existen otras sustancias que se encuentran en estudios clínicos basándose en la selectividad contra un determinado tipo de cáncer y sus mecanismos moleculares de acción, como es el caso del agente antiangiogénico fosfato de combretastatina A4. Además, se ha renovado el interés por sustancias como la bruceantina cuyos estudios clínicos se habían suspendido. En el presente trabajo se enfatiza la importancia de las plantas consideradas como medicinales en la obtención de fármacos anticancerosos.

Palabras clave: Cáncer, quimioterapia, mecanismos de acción, etnobotánica.

ABSTRACT

Plants anticancer compounds obtained have been discovered by serendipity (vincristine and vinblastine), random (camptothecin), or by systematic studies (taxol). Some of these compounds have also been isolated from plants used by different cultures to treat illnesses with cancer symptomatology. In the United States of America, the antineoplastic agents derived from plants that are clinically used as anticancer drugs, in chronological order are: vinblastine (Velban®), vincristine (Oncovin®), vinorelbine (Navelbine®), vindesine (Eldisine®), etoposide (VP-16®), teniposide (VM-26®), paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®), topotecan (Hycamtin®) and irinotecan (Camptosar®). China and France also include 10-hydroxycamptothecin homoharringtonine and eliptinium. There are other substances involved in clinical studies based on selective activity against cancer type as just like related molecular mechanism over their acts, how is the case of angiogenic agent combretastatin A4 phosphate. Moreover, the interest has been renewed for substances as bruceantin which clinical studies had been suspended. In the present work we emphasized the importance of plants considered as medicinal resource to obtain anticancer drugs.

Key words: Cancer, chemotherapy, mechanism of action, ethnobotany.

INTRODUCCIÓN

Desde hace 3,500 años el hombre ha empleado las plantas para el tratamiento del cáncer¹ y son más de 3,000 especies de plantas las que se han reportado para el tratamiento de esta enfermedad.² Las plantas

son una fuente importante de sustancias anticancerosas y es significativo que de los 141 medicamentos contra el cáncer que existen en el mercado de Estados Unidos de América (EUA) aproximadamente el 67% de éstos son de origen natural.³ Estos medicamentos se han clasificado como: productos de origen

* Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa.

** Instituto de Química. Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia:

Dra. Elisa Vega Ávila.

Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana. Av. San Rafael Atlixco 186. Col Vicentina Apartado Postal 55-535. México, D. F. 09340 e-mail: evegavila@yahoo.com.mx

Recibido: 17-06-2005

Aceptado: 12-06-2006

natural, productos semisintéticos derivados de un producto natural o productos sintéticos que han empleado como modelo un producto de origen natural.⁴ Se consideran como productos naturales a los producidos por bacterias (bleomicina), a los materiales obtenidos de organismos marinos o de plantas.⁵

El periodo de investigación científica al respecto es mucho más reciente, ya que es en 1958 cuando se aisló la vinblastina,⁶ y como resultado de ello, el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América (NCI) inició diversas investigaciones acerca de las plantas con actividad anticancerosa, lo que condujo al aislamiento y conocimiento del mecanismo de acción de sustancias como las podofiloxinas, taxanos y camptotecinas.⁷ Posteriormente se han aislado de plantas compuestos que se encuentran en fase clínica como es el caso de la combretastatina A-4.⁸

Debido a la gran cantidad y variedad de compuestos de origen vegetal con actividad antineoplásica, en este trabajo se describen los agentes quimioterapéuticos obtenidos de plantas, así como sus mecanismos de acción por grupo químico, enfatizándose la importancia de las plantas consideradas como medicinales en la obtención de fármacos anticancerosos.

Alcaloides Vinca

Los primeros compuestos anticancerosos obtenidos de las plantas fueron la vincristina (*Figura 1.1*) (Oncovin[®]) y vinblastina (*Figura 1.2*) (Velban[®]), aislados de *Catharanthus roseus*, planta empleada por varias culturas para el tratamiento de la diabetes.⁷ Las modificaciones químicas que se realizaron a la vincristina y vinblastina condujeron a la obtención de los compuestos semisintéticos vinorelbina (*Figura 1.3*) (navelbine[®]) y vindesina (*Figura 1.4*) (eldisine[®]), aprobados en Europa para el tratamiento del cáncer.⁵

La vincristina es administrada en combinación con otros medicamentos anticancerosos en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda en niños, cáncer cervicouterino, de colon, de mama y otros carcinomas,⁹ mientras que la vinblastina se emplea para el tratamiento de linfoma de Hodgkin,¹⁰ carioepitelioma y cáncer de ovario.¹¹ La vinorelbina se emplea en el tratamiento de cáncer avanzado de ovario.¹¹ La vindesina se emplea en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas¹² y pequeñas.¹³ Estos compuestos son alcaloides que se unen a la tubulina impidiendo la polimerización de los dímeros de tubulina e interrumpen la formación de los microtúbulos,^{10,14} que son críticos para la formación del huso en las células que se están preparando para la mitosis.

También tienen la función de mantener la forma de la célula, la adherencia, motilidad y el transporte celular.¹⁰ Cuando el complejo tubulina-alcaloide se une a los microtúbulos trae como consecuencia que la célula sea detenida en la fase M del ciclo celular.¹⁰

Lignanos derivados de la epipodofilotoxina

El etopósido (*Figura 2.5*) (VP-16) y tenipósido (*Figura 2.6*) (VM-26) son dos glucósidos semisintéticos derivados de la epipodofilotoxina (*Figura 2.7*),^{5,15} la cual es un isómero de la podofilotoxina que se ha aislado de las raíces de *Podophyllum emodi* y *Podophyllum peltatum*, plantas empleadas en la cultura asiática y entre los indios americanos para tratar el cáncer de piel y verrugas respectivamente.^{7,16} Aunque la podofilotoxina fue investigada por el NCI, no se continuó el estudio debido a que provocaba toxicidad. Posteriormente en el laboratorio Sandoz (antes de fusionarse con Ciba-Geigy) se continuó el trabajo y produjeron el etopósido

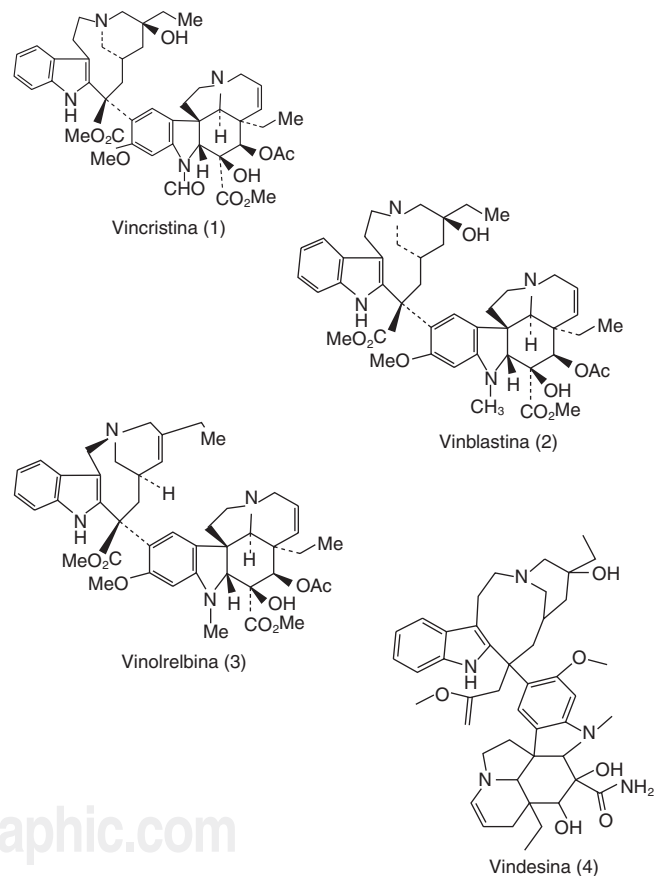


Figura 1. Alcaloides Vinca empleados en el tratamiento del cáncer.

do y tenipósido, los que se emplean en la clínica desde 1996. La investigación también continuó en el Japón, dando origen al NK-611 (*Figura 2.8*), derivado del etopósido, soluble en agua.⁵ El etopósido y tenipósido se utilizan en el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas,¹³ cáncer testicular, tumores en niños y linfomas malignos.¹⁵ El NK-611 se emplea en el tratamiento del cáncer de pulmón.¹⁷

A pesar de que la podofilotoxina se une a la tubulina e inhibe la polimerización de los microtúbulos,¹⁵ el etopósido, tenipósido y NK-611 no lo hacen, sino que inhiben a la enzima topoisomerasa II,^{15,17,18} al formar un complejo con esta enzima después de rompimiento

de la cadena doble del ADN e inhiben la unión de las dos hebras del mismo.¹⁹ Esto conduce a la inhibición de la replicación y la fragmentación de las cadenas del ADN.¹⁵ La topoisomerasa II es una enzima esencial para la replicación y transcripción del ADN, así como para la recombinación y segregación cromosómica.¹⁵

Alcaloides análogos de la camptotecina

La camptotecina (*Figura 3.9*) es un alcaloide de tipo indólico que inicialmente se aisló de *Camptotheca acuminata* ("Xi Shu" o árbol de la alegría). Este ár-

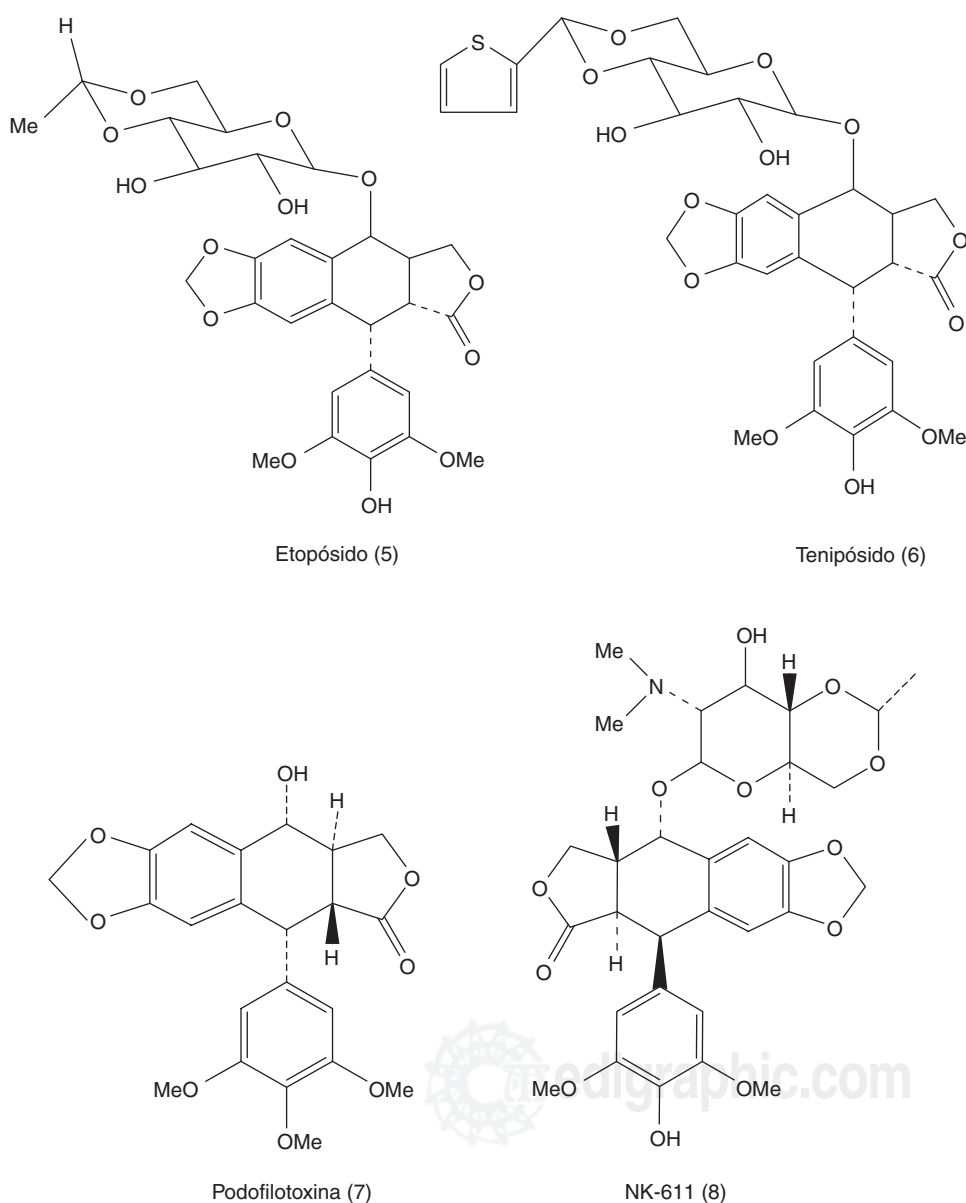


Figura 2. Estructuras químicas de la epipodofilotoxina y sus derivados.

bol es nativo del Tíbet y China y se emplea en la medicina tradicional china.²⁰ Los extractos de *C. acuminata* se investigaron en la década de 1950 como fuente de saponinas esteroidales para su conversión posterior en cortisona y fue al azar que se decidió evaluar la actividad antitumoral.⁷ El primer reporte de actividad antitumoral fue generado por el NCI, y el principio activo resultó ser la camptotecina.^{21,22} En los estudios preclínicos, la camptotecina mostró su eficacia contra tumores de colon y de origen gástrico. Debido a que la camptotecina es poco soluble en agua se decidió emplearla en forma de sal sódica y para obtener dicha sal se abrió el anillo lactona, obteniendo así la sal soluble en agua, misma que resultó ser menos eficaz y al mismo tiempo produjo en los pacientes cistitis hemorrágica y mielotoxicidad, por lo que se suspendieron los estudios clínicos.²³

Alrededor de 1985 se revivió el interés debido al novedoso mecanismo de acción que involucra a la enzima topoisomerasa I.^{24,25} A partir de estos estudios se realizaron modificaciones químicas a la camptotecina, obteniendo el topotecan (*Figura 3.10*) (Hycamtin[®]) el cual se aprobó en los Estados Unidos de América (EUA) en 1996 para el tratamiento de cáncer de ovario.¹⁷ Otras modificaciones básicas a la camptotecina produjeron el irinotecan (*Figura 3.11*) (Camptosar[®]), clínicamente investigado como CPT-11,¹⁸ la 9-amino-camptotecina (*Figura 3.12*) y 9-nitro-camptotecina (Rubitecan[®]) (*Figura 3.13*). El uso del irinotecan se inició en 1994 en Japón y en 1996 fue aprobado en los EUA para el tratamiento del cáncer colorrectal, ovario, y pulmón.^{17,22} La 9-amino-camptotecina (9-AC) es un agente muy potente, pero su aplicación en la clínica se retrasó debido a los problemas

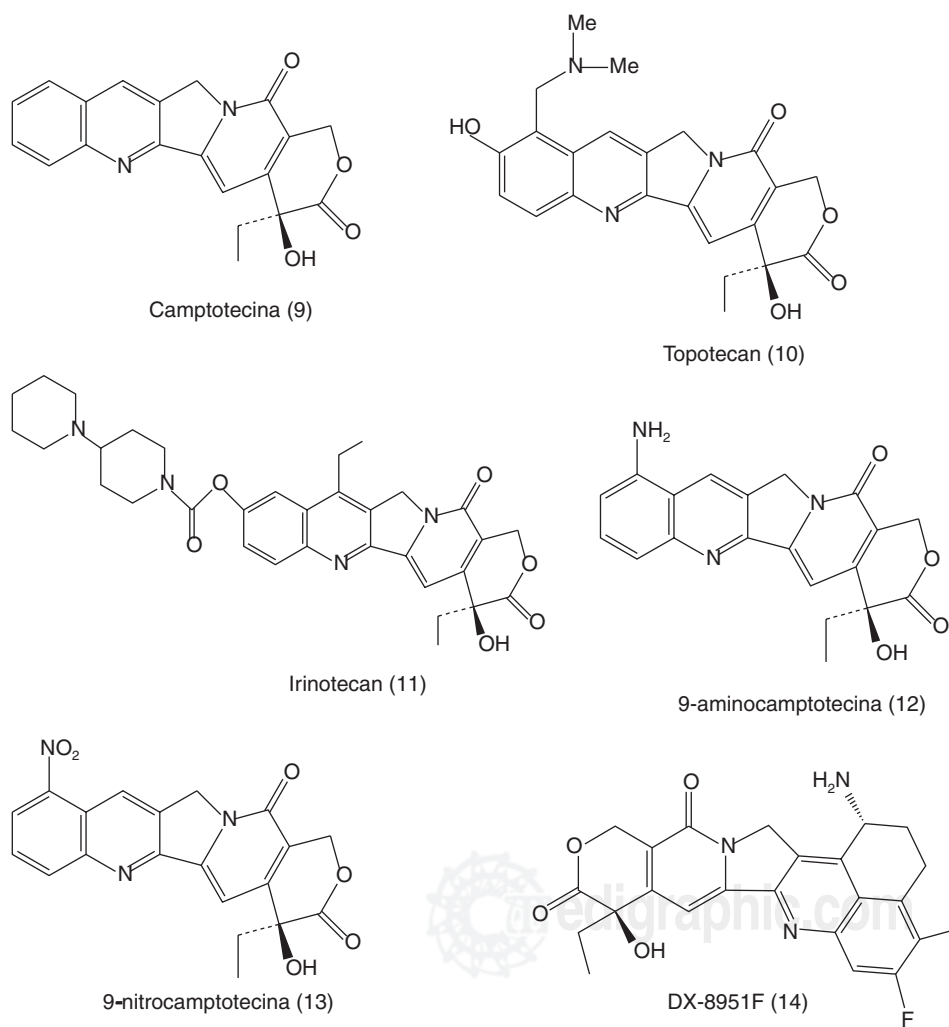


Figura 3. Estructuras químicas de la camptotecina y sus derivados.

de solubilidad, mismos que ya se resolvieron y actualmente la 9-AC está en fase III.^{5,15,22} Otro de los derivados de la camptotecina es el DX-8915F (Exetecan[®]) (Figura 3.14) el cual se encuentra en fase II en pacientes con cáncer gástrico metastático,²⁶ tiene potencia mayor que irinotecan y topotecan y también actúa sobre la topoisomerasa I.¹⁷

La topoisomerasa I es una enzima que tiene la capacidad de relajar el ADN muy enrollado durante la transcripción o replicación,¹⁵ y es un blanco terapéutico muy atractivo ya que se ha encontrado que los niveles de esta enzima son más altos en los tumores malignos que en los tumores benignos o tejidos normales.²⁷

La camptotecina y sus análogos (CPTs) actúan al unirse con los aductos ADN-Topo I, lo que estabiliza al complejo divisible ADN-Topo I, evitando la liberación del ADN y provocando la acumulación de complejos divisibles estabilizados. La formación del complejo ternario entre la CPTs-Topo I-ADN provoca la inhibición de la síntesis del ADN y ARN y la exposición prolongada a CPTs causa un daño irreparable en el ADN y por tanto, la muerte celular.²⁸ Los estudios *in vitro* muestran que el topotecan es secuestrado por la mitocondria.²⁰

Las células en fase S son muy sensibles a las CPTs, posiblemente porque la replicación del ADN requiere de la actividad de la topoisomerasa I que se asocia con la separación de las bandas del ADN y la conversión en la doble banda. La eficacia de la camptotecina y sus derivados como agentes anticancerosos se puede relacionar con el hecho de que la estabilización de estos complejos es más tóxica en la fase S que en las fases G1 o G2.²⁰ Recientemente los investigadores del NCI evaluaron el efecto de 2,000 compuestos sobre la inhibición del factor inducible de hipoxia 1 (HIF-1, regulador maestro de la capacidad que presentan las células cancerosas para sobrevivir bajo condiciones de privación de oxígeno y participa en el proceso de la angiogénesis), y encontraron que sólo 4 compuestos mostraron dicha actividad inhibitoria, siendo tres de ellos derivados de la camptotecina,²² por lo que se deduce que estas CPTs pueden presentar actividades sobre tumores sólidos que sean independientes de la actividad sobre la topoisomerasa I.

El número de análogos de la camptotecina es grande y muchos de ellos se encuentran en diversas etapas de desarrollo como se muestra en el cuadro I.^{22,25}

Cuadro I. Análogos de la camptotecina que inhiben la topoisomerasa I y su estado de desarrollo en la clínica.

Fase	Nombre genérico	Marca comercial	Fuente
Aprobado	SN-38	----	DN
Aprobado	CPT-11	Cloruro de Irinotecan	DN
Aprobado	Topotecan	Hycamtin	DN
Pre-registro	Rubitecan	Orathecin	DN
Fase III	9-aminocamptotecina	-----	DN
Fase II	DX-8951F	Exatecan	DN
Fase II	NX211	Lurtotecan	DN
Fase II	CKD-602	-----	DN
Fase II	BNP-1350	Karenitecina	DN
Fase II	PEG-camptotecina	Prothecan	N
Fase II	Diflomotecan	-----	DN
Fase II	PGcamptotecina	-----	N
Fase I/II	LE-SN38	-----	DN
Fase I	DRF-1042	-----	DN
Preclínica	CZ-112	-----	DN
Preclínico	10-HCPT	-----	DN
Preclínico	CZ-48	-----	DN
Preclínico	DB-67	-----	DN
Preclínico	BN-80927	-----	DN
Preclínico	9-ACG	-----	DN
Preclínico	DB-174	-----	DN
Preclínico	DB-202	-----	DN
Preclínico	DB-148	-----	DN
Preclínico	DB-158	-----	DN
Preclínico	---	Camposomes	N

N: obtenido de una fuente natural. DN: derivado del compuesto natural

Taxanos

El Taxol® (Paclitaxel), es un diterpeno que inicialmente se aisló de la corteza de *Taxus brevifolia*, colectado en 1962 en el estado de Washington por el botánico Arthur Barclay, del Departamento de Agricultura de EUA, como parte de un programa de colecta al azar del Departamento de Agricultura del NCI.⁷ Aunque el interés por el Taxol (Figura 4.15) se inició en la década de 1960, las propiedades médicas de este árbol llamado “del tejo” se han conocido desde hace varios siglos. Al árbol de tejo se le conocía como “árbol de la muerte” por sus características venenosas que están documentadas en registros griegos y latinos. Julio César escribió al respecto, en el séptimo libro de la colección titulada “Sobre las guerras Gálicas” publicada en el año 51 a.C., sobre la muerte de Catuvolcus (caudillo de la tribu Celta de los Eburones), quien decidió suicidarse, bebiendo el té preparado con la corteza del tejo en lugar de rendirse a los romanos.^{29, 30} Las tribus Quinault, Multnomah y Nez Percé, nativas del noreste de Norteamérica utilizaron la corteza del tejo como desinfectante, para inducir el aborto así como en el tratamiento del cáncer de piel.³⁰

El taxol junto con otros precursores claves (bacatinas) se encuentra presente en las hojas y los frutos de *Taxus baccata*, árbol que se ha empleado en la medicina tradicional de la India (Ayurvédica),⁴ existien-

do un reporte sobre el uso de *T. baccata*, en India, para el tratamiento del cáncer.³¹

En 1964 en el NCI se descubrió que un extracto de la corteza de *Taxus brevifolia* era tóxico para los cultivos de células leucémicas. El aislamiento del compuesto responsable de la actividad citotóxica se realizó en los laboratorios de Monroe Wall³² y en 1966 Mansukh C. Wani y Monroe E. Wall y lo bautizaron con el nombre de taxol, dado que comparte similitudes químicas con la familia de taxanos, además de que se aisló de una planta del género *Taxus*.²²

Las bacatinas, se pueden transformar a través de síntesis químicas en el paclitaxel (Taxol®) y docetaxel (Figura 4.16) (Taxotere®). El paclitaxel se lanzó al mercado en 1993 para el tratamiento de cáncer de ovario, de pulmón, sarcoma de Kaposi, cáncer de mama y de colon; mientras que el docetaxel se aprobó en los EUA en 1996 para el tratamiento del cáncer de mama.¹⁷ El taxol, doxetacel y los derivados de la camptotecina abarcan una tercera parte de las ventas globales de los agentes antineoplásicos.²²

Los taxanos (paclitaxel y docetaxel) se unen a los microtúbulos,³³ que son estructuras flexibles que participan dinámicamente en el proceso de la división celular, y los convierten en estructuras estáticas, lo que impide la división celular y de esta manera mata a las células^{15,34} en el punto G2/M del ciclo celular.³⁵

Las células cancerosas se dividen con más frecuencia que las células normales, así que estos medicamentos primero atacan a las células tumorales. Pero también existen células normales que presentan una tasa de proliferación elevada, por ejemplo los linfocitos y las células del cabello, que con frecuencia son afectadas. Así que los efectos colaterales de los taxanos son la depresión del sistema inmune, retraso de las sensaciones nerviosas, náuseas y pérdida del cabello.¹⁵

Homoharringtonina y harringtonina

Los alcaloides homoharringtonina (Figura 5.17) (HHT) y harringtonina (Figura 5.18) (HT) se aislaron de las semillas del árbol chino *Cephalotaxus harringtonia* var *drupacea*.⁷ La actividad antitumoral de ambos alcaloides se detectó dentro del programa de análisis sistemático efectuado por el NCI.³⁶ *Cephalotaxus hainanensis*, es otro árbol que crece en China, y de él también se han aislado la HHT y HT, compuestos que se emplean dentro de la clínica china para el tratamiento de la leucemia.^{8,37}

Debido a que las especies de género *Cephalotaxus* son escasas y su crecimiento es lento, el NCI patrocinó las investigaciones para realizar la síntesis de cefalo-

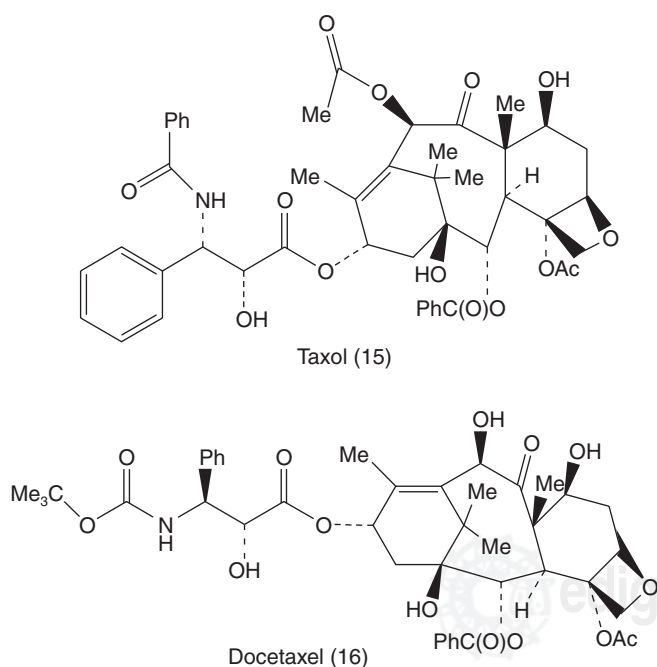


Figura 4. Estructuras químicas del taxol y docetaxel.

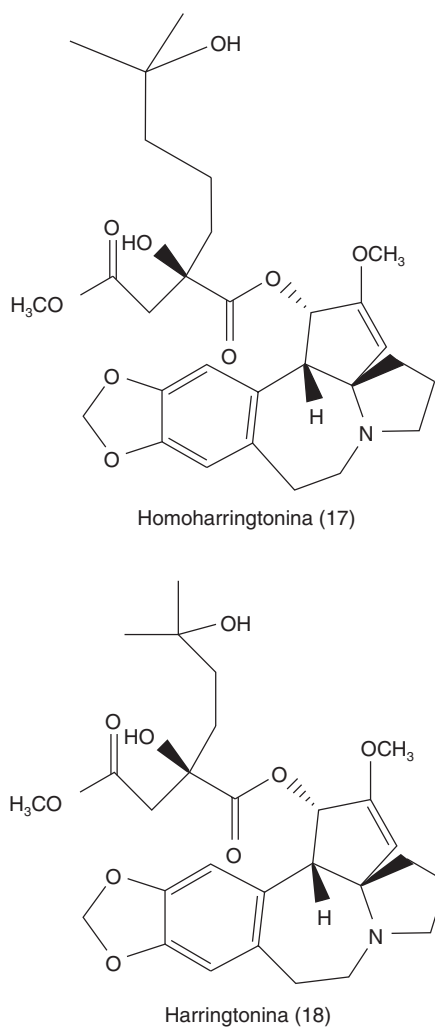


Figura 5. Estructuras químicas de la homoharringtonina y harringtonina.

toxina para emplearla como precursor de HHT. Con este propósito se sintetizó el núcleo de la cefalotoxina, se esterificó el ácido y se unió a dos unidades. En este sentido también trabajaron investigadores de China, los que reportaron la síntesis de la HT y HHT.³⁸

El más activo de estos dos alcaloides es la HHT¹⁰ y se emplea en China en el tratamiento de leucemia aguda no linfoblástica y leucemia mieloide crónica.³⁹ Probablemente, la HHT sea el agente quimioterapéutico más prometedor para el tratamiento de leucemia mieloide aguda refractaria al tratamiento con medicamentos estándar, ya que se ha reportado que produce remisión hematológica completa en pacientes con leucemia mieloide crónica.⁸ La Oficina de Patentes y Comercio de Estados Unidos de Norteamérica (*US Patent and Trade Office*) concedió el 17 de junio de 2003 a *Oncopharm Corporation* la patente de análogos de HHT de segunda generación,⁴⁰ y el 2 de sep-

tiembre de 2004, la Comisión Europea (*Stragen France SAS*) aprobó el uso de la HHT (EU/37/04/224) para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.⁴¹

La HHT ejerce su efecto tóxico en las fases G1 y G2 del ciclo celular,¹⁰ donde es más activa la síntesis de proteínas, ya que detiene la elongación de la cadena polipeptídica por inhibición competitiva de la enzima peptidil transferasa, misma que cataliza la formación del enlace peptídico.⁴² Existen evidencias de que la HHT interrumpe la síntesis de proteínas de diversas formas como son: despegando los ribosomas de retículo endoplásmico, degradando los ribosomas, así como inhibiendo la glicolisación de las proteínas terminadas.⁴² La HHT también disminuye los niveles intracelulares de algunas proteínas de los centrómeros, probablemente al inhibir el ARNm de los genes correspondientes.⁴³ A través de estos mecanismos la HHT puede inducir la apoptosis y la diferenciación de las células del cáncer.¹⁰

Elíptica y compuestos relacionados

La elíptica (*Figura 6.19*), (5,11-dimetil-6-H-pirido [4,3-b] carboxol), es un alcaloide con estructura plana que fue aislado en 1957 por Goodwin, Smith y Horning de las hojas del árbol *Ochrosia elliptica* (Apocinacea) que crece de manera silvestre en Oceanía,⁴⁴ pero fue hasta 1967 que Dalton⁴⁵ reportó la actividad antineoplásica de la elíptica, 9-metoxielíptica y otros de sus derivados.

El eliptinum (9-metoxielíptica, *Celiptium*®), es un derivado de la elíptica, que se ha aislado de especies pertenecientes a la familia de las apocináceas, como es el caso de *Bleekeria vitensis*, planta empleada en Fidji para el tratamiento del cáncer.⁴⁶ A partir del reporte de Dalton, varios grupos de investigación estudiaron la relación estructura-actividad de este tipo de compuestos y para 1998 dentro del programa del NCI se habían probado 112 derivados de la elíptica.⁴⁴

La elíptica, 9-metoxielíptica (*Figura 6.20*) y 9-hidroxielíptica (*Figura 6.21*) muestran actividad sobre las células de leucemia L1210, P388 y P1534, mieloma X5563 y linfosarcoma de Gardner,³⁸ además inhiben el desarrollo de carcinoma en hígado de rata inducido experimentalmente. La elíptica incrementa la producción del citocromo P450.⁴⁷ También se ha encontrado que algunos derivados de la elíptica, especialmente los elípticinios presentan citotoxicidad selectiva sobre líneas celulares cancerosas derivadas del sistema nervioso central.⁴⁸

La elíptica y sus análogos se intercalan en el ADN, inhiben a la topoisomerasa II,¹⁷ introducen grupos alquilo en las macromoléculas y generan radicales

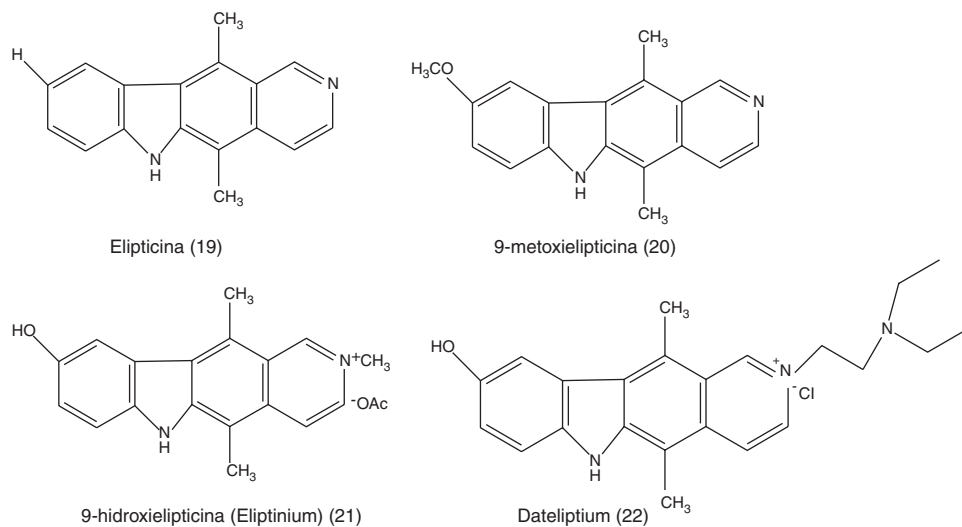


Figura 6. Estructuras químicas de la elipticina y sus derivados.

libres citotóxicos.⁴⁴ Debido a que la elipticina produce toxicidad cardiovascular y hemólisis, se detuvieron los estudios preclínicos y el interés se orientó hacia las 9-hidroxielipticina, 9-metoxielipticina y eliptinium,⁴⁴ siendo este último compuesto el que se emplea en Francia para el tratamiento de cáncer de mama.⁸

La 9-hidroxi-2 metilelipticina se empleó en un estudio clínico en un grupo de 135 pacientes con cáncer de mama con metástasis ósea y se reportó que dicho compuesto no presentó toxicidad medular, propiedad de gran valía en lesiones óseas, donde frecuentemente está involucrada la médula y en donde es difícil utilizar fármacos convencionales. Los efectos colaterales provocados por este compuesto fueron la inhibición de la secreción de saliva, que a su vez causó micosis en la lengua y como consecuencia anorexia y astenia. Los desórdenes inmunológicos no fueron frecuentes y sólo cuatro pacientes (4/135) desarrollaron insuficiencia renal severa.⁴⁹ Otro análogo de la elipticina es el dateliptium (Figura 6.22), que actualmente se encuentra en estudios clínicos de fase II.¹⁷

El interés por la elipticina y sus derivados sigue vigente, ya que se ha observado que algunos de estos compuestos restablecen la función del gen supresor p53,^{44,50} inducen a los genes que responden a p53 (p21WAF1, MDM2) y activan el receptor luciferasa de p53.⁵⁰ Esta propiedad puede contribuir en la selección de los derivados de la elipticina para el tratamiento de tumores cuyas células expresen mutaciones en el gen p-53.

Bruceantina

A pesar de que en la actualidad se cuenta con una gran variedad de medicamentos anticáncer,³ se conti-

núa empleando la medicina herbolaria,⁵¹ como es el caso de la medicina china que emplea plantas que han demostrado ser útiles en este tratamiento.⁵² Dentro de estas plantas se encuentra *Brucea javanica*, de la cual se aislaron los quasinoides citotóxicos conocidos como bruceosidos.⁵³ Un compuesto relacionado es la bruceantina (Figura 7.23) que se aisló de *Brucea antidysenterica*, árbol usado en Etiopía en el tratamiento del cáncer.⁵³

La bruceantina avanzó en los estudios clínicos de fase I y II y se suspendieron en la fase III ya que este compuesto no logró la remisión del tumor. Actualmente ha resurgido el interés por la bruceantina, ya que ha mostrado tener actividad citotóxica sobre células de leucemia, linfoma y mieloma. En estos estudios se observó que la bruceantina indujo la diferenciación celular, bajó la regulación del oncogene c-MYC y la apoptosis a través de la vía de las caspasas. Con respecto a los estudios con modelos animales se encontró que la bruceantina indujo la regresión de tumores tempranos y avanzados y además de que estas respuestas se llevaron en ausencia de efectos tóxicos.⁵³ Es probable que al igual que en algunos de los compuestos descritos en esta revisión, se retomem los estudios clínicos de la bruceantina y se evalúe su eficacia contra enfermedades hematológicas.

Purinas trisustituidas

La olomucina (Figura 8.24) y la roscovitina (CYC202) (Figura 9.25) son purinas trisustituidas que inhiben a las cinasas dependientes de ciclina (CDKs).⁵⁴ La olo-

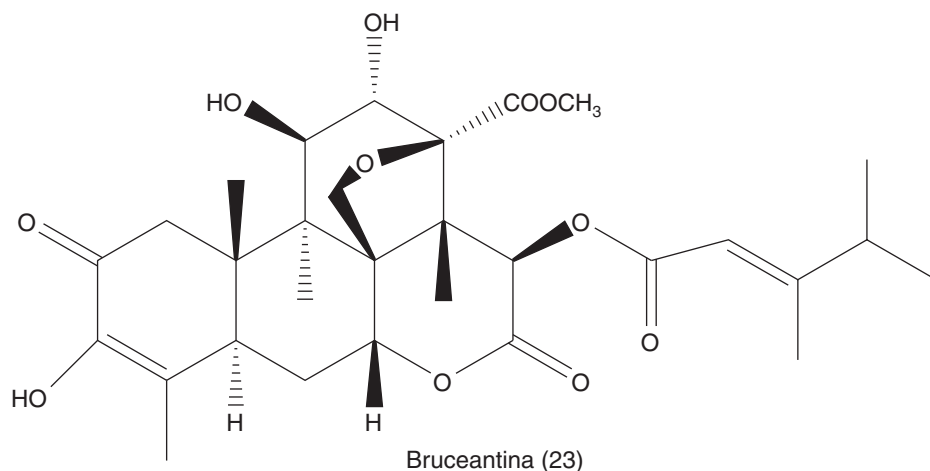


Figura 7. Estructura química de la bruceantina.

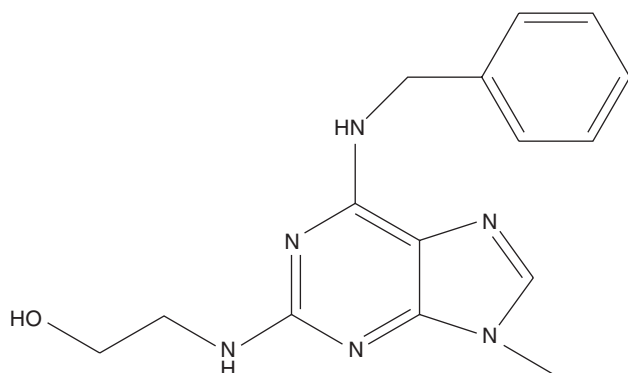
mucina se aisló de los cotiledones de rábano, *Raphanus sativus* y las modificaciones químicas de la olomucina produjeron a la roscovitina.⁸ En estudios realizados con la línea celular MCF-7 (carcinoma de mama) se encontró que la olomucina inhibe la transición de la fase S a G2 incrementando el número de células en la fase S del ciclo celular mientras que la roscovitina las detiene en la fase G2/M, por suprarregulación de p53.⁵⁵ Las CDKs son serina/treonina cinasas que regulan el progreso del ciclo celular y los compuestos cuyo blanco son los receptores CDK4/6 detienen a las células en la fase G1 del ciclo celular, mientras que los inhibidores selectivos de CDK1/2 lo hacen en las fases G1/S y G2/M.⁵⁵ Las CDKs juegan un papel importante al regular la transcripción de la ARN polimerasa II. Las células cancerosas presentan aberraciones en la regulación de su ciclo celular para ganar ventajas sobre la proliferación y al parecer tienen una dependencia elevada sobre la transcripción de la ARN polimerasa II, lo que les permite mantener las actividades antiapoptótica y de sobrevivencia.⁵⁶ La roscovitina se encuentra en fase clínica de su estudio como agente terapéutico potencial.^{8,54,56}

Ácidos triterpénicos

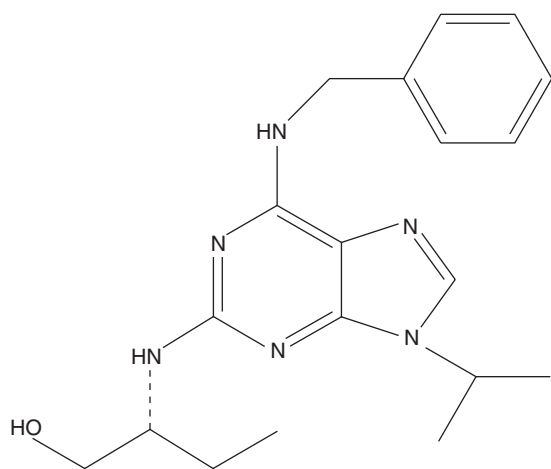
El ácido betulínico (*Figura 9.26*) es un triterpeno pentacíclico que se ha aislado de plantas de *Betula spp* (betulaceae)⁸ y *Syzygium claviflorum*.³⁹ Este ácido es citotóxico para las células de tumores neuroectodermales, incluyendo al neuroblastoma, meduloblastoma, glioblastoma y células de sarcoma de Ewing, que representan los tipos de tumores sólidos que se presentan con más frecuencia en la niñez.⁵⁷ También induce la muerte a las células de melanoma e induce

la diferenciación y muerte de queratinocitos humanos normales⁵⁸ y provoca la muerte a células de diversas líneas celulares de leucemia humana, mas no así en 9/10 de las líneas celulares del panel del linfoma de Burkitt.⁵⁹ El ácido betulínico induce la apoptosis (muerte celular programada) independiente de la proteína nativa p53 y la acumulación de sistemas receptor/ligando inductores de muerte, como es el caso de CD95.⁵⁷ Afecta directamente a la mitocondria, haciendo que libere en el citosol factores apoptogénicos solubles como el citocromo c o AIF, siendo éstos los inductores de la activación de las caspasas.⁵⁷ En las últimas 2 décadas ha sido claro el papel de la apoptosis en la citotoxicidad de los compuestos con potencial anticanceroso. Los defectos en la regulación de la apoptosis hacen una contribución importante en la patogénesis y progreso en la mayoría de tumores sólidos y leucemias. Los defectos en la apoptosis también tienen un papel clave en la resistencia de la célula cancerosa a la quimioterapia.⁶⁰ El ácido betulínico está en desarrollo preclínico y actúa directamente al permeabilizar la mitocondria⁶⁰ y actualmente NCI apoya el desarrollo de formulaciones tópicas y sistémicas para ser empleada en los estudios clínicos.⁸

Los ácidos ursólico (*Figura 9.27*) y oleanólico (*Figura 9.28*) también se encuentran en las plantas.⁸ El ácido ursólico inhibe el crecimiento de células de cáncer de endometrio poco diferenciadas (HEC108), activa la caspasa 3, rompe la poli(ADP-ribosa), induce la liberación del citocromo c y disminuye los niveles de la proteína antiapoptótica Bcl-2.⁶¹ Se consideran los ácidos ursólico^{62,63} y betulínico⁶³ como agentes quimiopreventivos que revierten la quimio y la radiorresistencia en pacientes que están bajo tratamiento anticáncer. Además de esta actividad, los ácidos ursólico y oleanólico tienen efectos hepatopro-



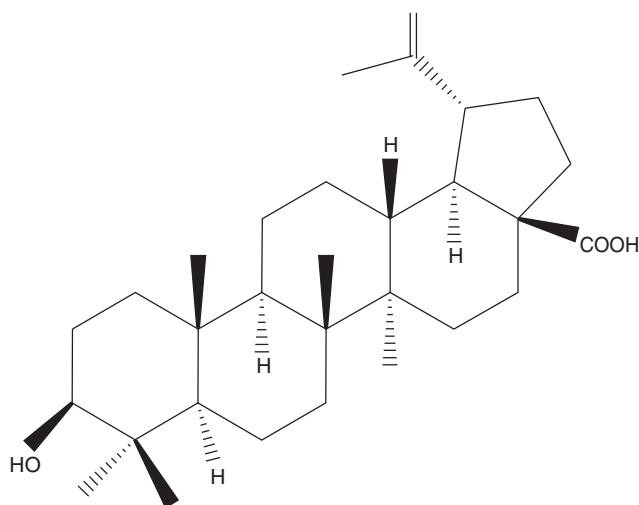
Olomucina (24)



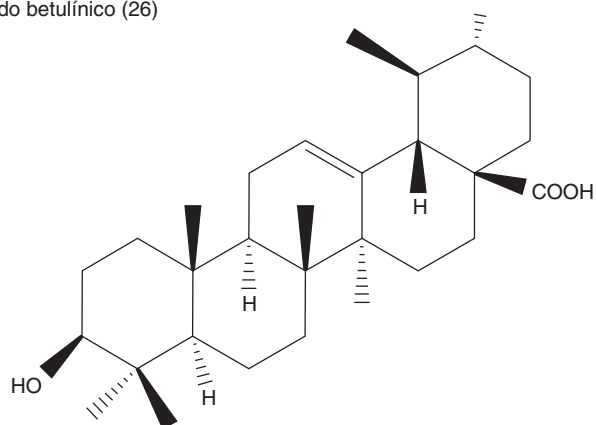
Roscovitina (CYC202) (25)

Figura 8. Estructuras químicas de la olomucina y roscovitina (CYC202).

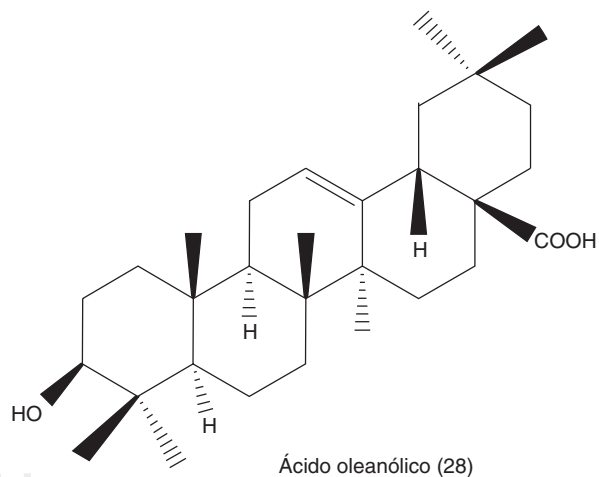
tectores e inhibitorios sobre las isoformas de citocromo P450.⁶⁴ Las modificaciones químicas que se han realizado en el ácido oleanólico produjeron análogos más potentes como el ácido 2-ciano-3,12-dioxolean-1,9-dien-28-oico (CDDO), el éster metílico de CDDO (CDDO-Me) y el 2-ciano-3,12-dioxolean-1,9-dien-28-imidazólido (CDDO-Im). El CDDO-Me induce apoptosis en líneas celulares de leucemia linfocítica aguda, la fosforilación de p38 en células U937 (leucemia linfocítica humana) lo que sugiere que CDDO-Me puede ser efectivo para el tratamiento de este tipo de leucemia.⁶⁵ El CDDO-Im antagoniza el crecimiento de las células de cáncer de páncreas, induciendo la apoptosis en concentraciones nanomolares. El CDDO-Im depleta, de manera selectiva, el glutatión mitocondrial, lo que conduce a la acumulación de especies de oxígeno reactivas, a la oxidación de la poza de glutatión celular, a la pérdida del potencial de membrana mitocondrial y a



Ácido betulínico (26)

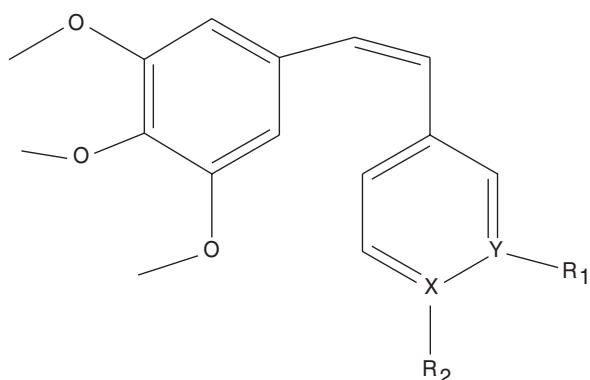


Ácido ursólico (27)



Ácido oleanólico (28)

Figura 9. Estructuras químicas de los ácidos betulínico, ursólico y oleanólico.



- 29: X=Y=C; R₁=OH; R₂=OCH₃
 30: X=Y=C; R₁=PO₄; R₂=OCH₃
 31: X=Y=C; R₁=NH₂; R₂=OCH₃
 32: X=Y=C; R₁=NHCO-L-Ser; R₂=OCH₃
 33: X=(C=O); Y=N; R₁=CH₃
 34: X=N; Y=C; R₁=OCH₃

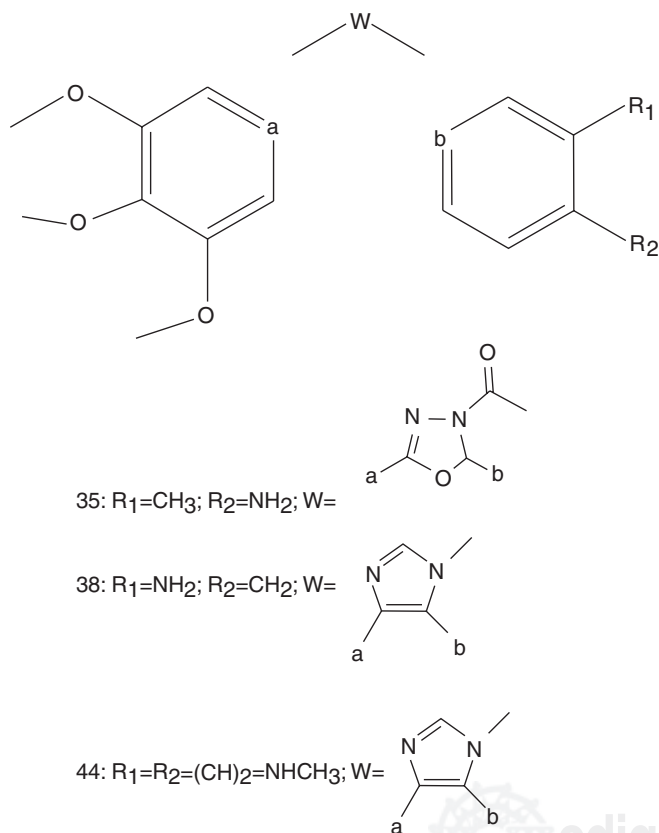


Figura 10. Estructuras químicas de la combretastatina A4 y sus derivados.

la externalización de la fosfatidilserina.⁶⁶ El CDDO y CDDO-Me también disminuyen al glutatión de la membrana, este efecto es mediado por el núcleo triterpenoide de estos compuestos, por lo que el CDDO y sus derivados pueden ofrecer un beneficio clínico para el tratamiento del cáncer de páncreas.⁶⁶ Los 3-oxo derivados del ácido oleanólico inhiben el crecimiento de células derivadas de cánceres procedentes de diferentes tejidos así como *in vivo* sobre melanoma.⁶⁷ El CDDO presenta actividad contra líneas celulares del epitelio de carcinoma ovárico (ECO), incluyendo a líneas resistentes a fármacos como el cisplatino. El ECO es una de las principales causas de muerte por cáncer ginecológico, por lo que se ha propuesto continuar evaluado el efecto de CDDO sobre este tipo de cánceres.⁸

Combretastatinas

Las combretastatinas se aislaron en 1982 de la madera del árbol de Sudáfrica *Combretum caffrum* siendo la combretastatina A-4 (Figura 10.29) la más potente.⁶⁸ Las combretastatinas (CA) son sustancias que se unen con la β -tubulina en el sitio de unión de la colchicina, deteniendo a la célula en la fase M del ciclo celular.²⁵ La solubilidad en agua es un problema que presentan las CA, por lo que se han preparado derivados semisintéticos como es el caso del fosfato de combretastatina A-4 (CA4P) (Figura 10.30) que se encuentra en fase clínica II en EUA y el Reino Unido.⁶⁸ Las CA se han investigado como agentes anticáncer porque presentan actividad antiangiogénica⁶⁹ y su blanco son las células endoteliales (mas no las células de músculo liso), induce la regresión de los nuevos vasos formados por el tumor al romper rápidamente la unión que forma la célula endotelial con la molécula caderina del endotelio vascular (VE-caderina).⁷⁰ La CA4P incrementa la permeabilidad de las células endoteliales, inhibe la migración de las células endoteliales y la formación de tubos capilares al romper el ciclo de señales VE-caderina/ β -catenina/Akt, lo que conduce al colapso vascular y a la necrosis del tumor.⁷⁰

En agosto de 2003 existían 2,255 ensayos de tipo clínico contra el cáncer, 173 de ellos incluían al paclitaxel, 115 al doxetacel, 22 a diversos taxanos, 74 al irinotecan, 32 al topotecan y 12 con análogos diversos de la camptotecina y 15 con combretastatinas.²⁵ En el cuadro II se muestra la fase clínica en la que se encuentran la combretastatina y sus derivados.²⁵ Las estructuras químicas de la combretastatina A4 y sus derivados se muestran en las figuras 10 y 10a con los números 28-44.

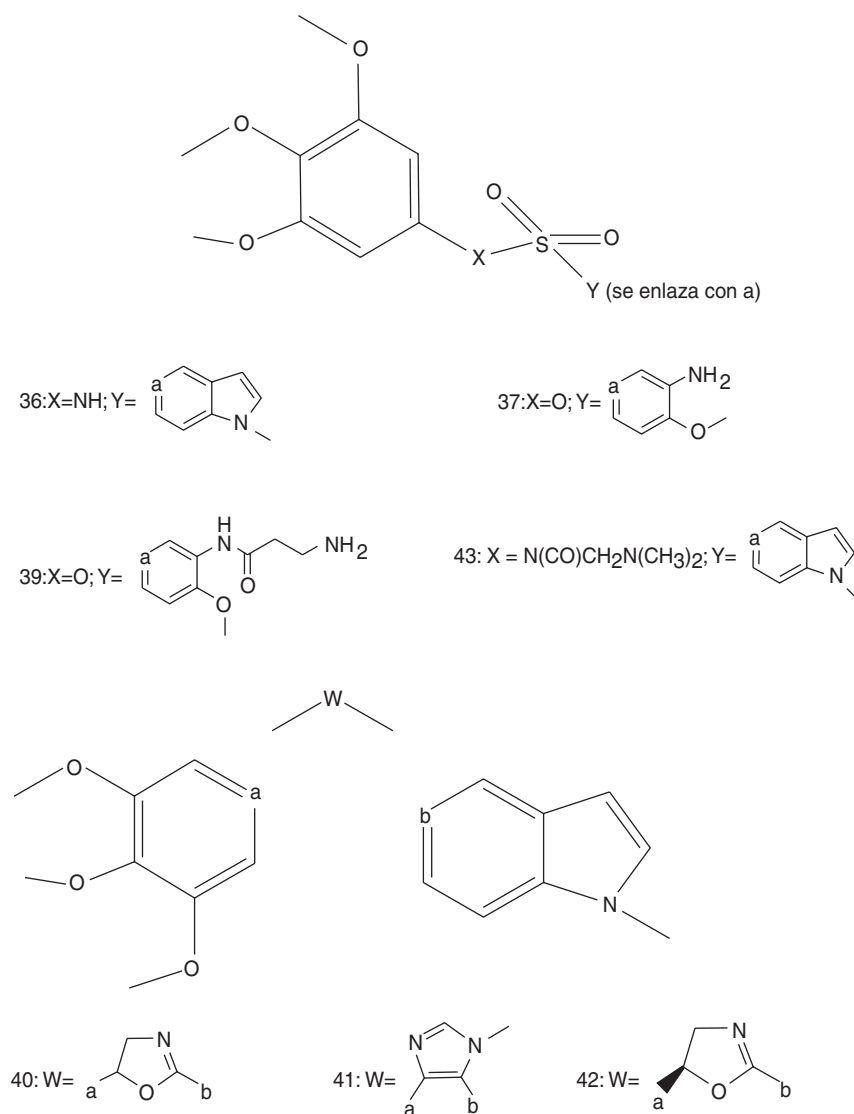


Figura 10a. Estructuras químicas de la combretastatina A4 y sus derivados.

La etnobotánica en el descubrimiento de fármacos

Con base en el número de especies de plantas conocidas (3,000,000-500,000), éstas representan la segunda fuente de biodiversidad.⁷¹ Hasta el mes de mayo de 2005, la base de datos NAPRALERT (*Natural Products ALERT* de la Universidad de Illinois en Chicago) contenía la información de 14,317 especies empleadas en la etnomedicina, donde el 58% de estas especies no se han examinado con respecto a su composición química o actividad biológica.⁷² Los reportes etnomédicos son de gran valor en el descubrimiento de fármacos y como ejemplos están el estudio del escrito *Gerald's Herball*, publicado en 1597, donde se

registran plantas de las que posteriormente han producido 16 fármacos de prescripción frecuente,⁷³ y otro es el estudio realizado por Fabricant y Farnsworth (2001) quienes reportan que de 94 especies de plantas se han obtenido 122 compuestos de estructura química definida, mismos que de manera general se emplean como fármacos y el 80% de estos compuestos muestran correlación entre el uso etnomédico de la planta con el compuesto obtenido.⁷⁴

El número de plantas que quedan por evaluar es grande, y si pensamos en el tiempo y los recursos necesarios para realizar los estudios requeridos, es imperativo contar con estrategias que nos permitan elegir las, obtener los extractos, evaluar la actividad de los extractos, aislar los compuestos activos, realizar

Cuadro II. Etapa preclínica y clínica de la combretastatina A y sus derivados.²⁵

Estructura	Fase	Nombre genérico	Fuente	Estructura química
29	I/II	Combretastatin A4	N	Tetrametoxi-estilbeno
30	II	Combretastatin A-4PO ₄	D	Análogo de CA4
31	I	AVE-8063A	D	Análogo de CA4
32	I	AVE-80624	D	Análogo de CA4
33	Preclínica	No proporcionado	D	Análogo de CA4
34	Preclínica	No proporcionado	D	Análogo de CA4
35	Preclínica	A-105972	D	Análogo de CA4
36	Preclínica	A-293620	D	Análogo de CA4
37	Preclínica	No proporcionado	D	Análogo de CA4
38	Preclínica	No proporcionado	D	Análogo de CA4
39	Preclínica	No proporcionado	D	Análogo de CA4
40	Preclínica	A-259745	D	Análogo de CA4
41	Preclínica	A-305754	D	Análogo de CA4
42	Preclínica	A-289099	D	Análogo de CA4
43	Preclínica	A-318815	D	Análogo de CA4
44	Preclínica	No proporcionado	D	Análogo de CA4

N: obtenido de una fuente natural. DN: derivado del compuesto natural

las pruebas preclínicas y clínicas, así como modificaciones químicas antes de comercializar el producto. Se estima que este proceso lleva de 10 a 20 años⁷⁴ por lo que es imperativo contar con nuevos métodos y estrategias que permitan obtener fármacos seguros en tiempos más cortos y con menos recursos. Si consideramos que el 58% de las plantas empleadas en la medicina tradicional no han sido estudiadas, éstas representan al material inicial que puede conducir al descubrimiento de nuevos compuestos con actividad potencial anticancerosa.

De acuerdo a lo anterior, se concluye que las plantas han sido una fuente importante de medicamentos que de manera efectiva se emplean para el tratamiento del cáncer. Si bien, algunos compuestos aislados no se han empleado en la clínica, ya sea por problemas de solubilidad, toxicidad severa o porque no logran la remisión del tumor, han servido como moléculas base, con modificaciones químicas, para la obtención de compuestos menos tóxicos y más potentes. El avance en los métodos empleados para identificar los mecanismos de acción de las sustancias anticancerosas han conducido al desarrollo de sustancias que actúan de manera selectiva sobre diferentes tipos de cánceres. En la actualidad, ha adquirido importancia el tratamiento con fármacos que inhiban la angiogénesis y posiblemente la combretastatina A4 y sus derivados podrían ser fármacos de gran utilidad en la lucha contra el cáncer.

REFERENCIAS

- Hartwell J. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia* 1967; 30: 379-436.
- Graham JG, Quinn ML, Fabricant DS, Farnsworth NR. Plants used against cancer – an extension of the work of Jonathan Hartwell. *J Ethnopharmacol* 2000; 73: 347-377.
- Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. *J Nat Prod* 2003; 66: 1022-1037.
- Cragg GM, Newman DJ, Snader KM. Natural products in drug discovery and development. *J Nat Prod* 1997; 60: 52-60.
- Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. The influence of natural products upon drug discovery. *Nat Prod Rep* 2000; 17: 215-234.
- Kuboyama T, Yokoshima S, Tokuyama H, Fukuyama T. Stereocontrolled total synthesis of (+)-vincristine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 11966-11970.
- Cragg GG, Boyd MR, Cardellina II JH, Newman DJ, Snader KM, McCloud TG. Ethnobotany and drug discovery: the experience of the US National Cancer Institute. In: Chadwick DJ, Marsh J. (eds). *Ethnobotany and the search for new drugs*. Ciba Foundation Symposium 185. Chichester, UK: Wiley & Sons; 1994: 178-196.
- Cragg GM, Newman DJ. Plants as a source of anti-cancer agents. *J Ethnopharmacol* 2005; 100: 72-79.
- Moura MD, Silva JS, Oliveira RAG, Diniz MFFM, Barbosa-Filho JM. Natural products reported as potential inhibitors of uterine cervical neoplasia. *Acta Farm Bonaerense* 2002; 21: 67-74.
- Warber S. Models of action at target sites. In: Kaudman P, Cseke LJ, Warber S, Duke J A, Brielmann HL. (eds). *Natural products from plants*. USA: CRC Press; 1999: 158-181.
- Silva JS, Moura MD, Oliveira RAG, Diniz MFF, Barbosa-Filho JM. Natural product inhibitors of ovarian neoplasia. *Phytomedicine* 2003; 10: 221-232.

12. Imaizumi M. Postoperative adjuvant cisplatin, vindesine, plus uracil-tegafur chemotherapy increased survival of patients with completely resected p-stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 49: 85-94.
13. Bonn O, Schmidt-Wolf G, Risse F, Glasmacher A, Kleinschmidt R, Schmidt-Wolf IGH. Vindesine and etopósido: a practical and well-tolerated therapy for elderly patients or patients in reduced clinical condition with extensive-stage small-cell lung cancer (SCLC). *Med Sci Monit* 2005; 11: 19-21.
14. Espinosa E, Zamora P, Feliu J, González BM. Classification of anticancer drugs-a new system based on therapeutic targets. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 515-523.
15. Moore MJ, Erlichman C. *Pharmacology of anticancer drugs*. In: Tannock IF, Hill RP. (eds). The basic science of oncology. 3rd ed. New Baskerville, USA: The McGraw-Hill Companies, Inc; 1998: 370-391.
16. Hartwell J. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia* 1968; 31:71-170.
17. Shu YZ. Recent natural products based drug development: a pharmaceutical industry perspective. *J Nat Prod* 1998; 61: 1053-1071.
18. Vann Mannen JM, Retel J, de Vries J, Pinedo HM. Mechanism of action of antitumor drug etoposide. A review. *J Nat Cancer Inst* 1988; 80: 1526-1533.
19. Pommier Y. DNA topoisomerases I & II in cancer chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 32: 103-112.
20. Lorence A, Nessler CL. Molecules of interest. Camptothecin, over four decades of surprising findings. *Phytochemistry* 2004; 65: 2735-2749.
21. Wall ME, Wani MC, Cook CE, Palmer KH, McPhail AT, Sim, GA. Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *J Am Chem Soc* 1966; 88: 3888-3890.
22. Oberlies NH, Kroll DJ. Camptothecin and Taxol: historic achievements in natural products research. *J Nat Prod* 2004; 67: 129-135.
23. Pizzolato JF, Saltz LB. The camptothecins. *Lancet* 2003; 362: 2235-2242.
24. Hsiang YH, Hertzberg R, Hecht S, Liu LF. Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. *J Biol Chem* 1985; 260: 14873-14878.
25. Cragg GM, Newman DJ. A tale of two tumor targets: topoisomerase I and tubulin. The Wall and Wani contribution to cancer chemotherapy. *J Nat Prod* 2004; 67: 232-244.
26. Ajani JA, Takimoto C, Becerra CR, Silva A, Baez L, Cohn A et al. A phase II clinical and pharmacokinetic study of intravenous exatecan mesylate (DX-8951f) in patients with untreated metastatic gastric cancer. *Inv New Drugs* 2005; 23: 479-484.
27. Husain I, Mohler JL, Seigler HF, Besterman JM. Evaluation of topoisomerase I messenger RNA, protein, and catalytic activity in human tumours: demonstration of tumor-type specificity and implications for cancer chemotherapy. *Cancer Res* 1994; 54: 539-546.
28. Fan Y, Weinstein JN, Kohn KW, Shi LM, Pommier Y. Molecular modeling studies of the DNA-topoisomerase I ternary cleavable complex with camptothecin. *J Med Chem* 1998; 41: 2216-2226.
29. Appendino G. Taxol (paclitaxel): historical and ecological aspects. *Fitoterapia* 1993; 64:5-26.
30. Nicolaou KC, Guy RK, Potier P. Taxoids: new weapons against cancer. *Sci Am* 1996; 274: 84-88.
31. Hartwell J. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia* 1971; 34: 204-310.
32. Lenaz L, De Furia MD. Taxol®: a novel natural product with significant anticancer activity. *Fitoterapia*. 1993. 64: 27-35.
33. Horwitz SB. Personal recollections on the early development of taxol. *J Nat Prod* 2004; 67: 136-138.
34. Rowinsky EK, Donehower RD. Paclitaxel. *N Engl J Med* 1995; 443: 1004-1014.
35. Gibbs JB. Mechanism-based target identification and drug discovery in cancer research. *Science* 2000; 287: 1969-72.
36. Powell RG, Weisleder D, Smith CR Jr. Antitumor alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia*. Structure and activity. *J Pharm Sci* 1972; 61: 1227-1230.
37. Han R. Highlight on the studies of anticancer drugs derived from plants in China. *Stem Cells* 1994; 12: 53-63.
38. Blaskó G, Cordell GA. Recent developments in the chemistry of plant-derived anticancer agents. In: *Economic and medicine plants research*. USA: Academic Press. 1988; 2: 119-191.
39. Lee KH. Current developments in the discovery and design of new drug candidates from plant natural product leads. *J Nat Prod* 2004; 67: 273-283.
40. Oncopharm Corporation. 2003. Available from: URL: <http://www.oncopharm.com/>.
41. European Medicines Agency. 2004. Available from: URL: <http://www.emea.eu.int>.
42. Zhou DC, Zittoun R, Marie JP. Homoharringtonine: an effective new natural product in cancer chemotherapy. *Bull Cancer* 1995; 82: 987-995.
43. Liang QJ, Liang SH, Peng A, Wang YC, Zhang HX, Li YZ, et al. Effects of anti-leukemia drug harringtonine on the levels of centromere proteins and gene expression of CenpB in L1210 cells. *Yi Chuan Xue Bao* 2003; 30: 521-527.
44. Shi LM, Myers TG, Fan Y, O'Connor PM, Paull KD, Friend SH, et al. Mining the National Cancer Institute anticancer drug discovery database: cluster analysis of Ellipticine analogs with p53-inverse and central nervous system-selective patterns of activity. *Mol Pharm* 1998; 53: 241-251.
45. Dalton LK, Demerac S, Elmes BC, Lord JW, Swan JM, Teitel T. Synthesis of the tumor-inhibitory alkaloids, ellipticine, 9-metoxyllipticine, and related pyrido[4,3-b]carbazoles. *Aust J Chem* 1967; 20: 2715-2727.
46. Cragg GM, Newman DJ, Weiss RB. Coral reefs, forests, and thermal vents: the worldwide exploration on nature for novel antitumor agents. *Semin Oncol* 1997; 24: 156-163.
47. Cordell GA. Recent experimental and clinical data concerning antitumor and cytotoxic agents from plants. In: Wagner H, Wolff P (eds). *Proceedings in life sciences. New natural products and plants drugs with pharmacological, biological and therapeutical activity*. USA: Springer Verlag. 1977: 54-81.
48. Acton EM, Narayanan VL, Risbood PA, Shoemaker RH, Vistica DT, Boyd MR. Anticancer specificity of some ellipticinium salts against human tumors *in vitro*. *J Med Chem* 1994; 37: 2185-2189.
49. Juret P, Heron JF, Couette JE, Delozier T, Le Talayer JY. Hydroxy-9-methyl-2-ellipticinium for osseous metastases from breast cancer: a 5 years experience. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 1909-1916.
50. Yanhua P, Changgong L, Lihong C, Said S, Jiandong C. Rescue of mutant p53 transcription function by ellipticine. *Oncogene* 2003; 22: 4478-4487.
51. Kim, H-S. Do not put too much value on conventional medicines. *J Ethnopharmacol* 2005; 100: 3-4.
52. Wong R, Sagar CM, Sagar SM. Integration of Chinese medicine into supportive cancer care: a modern role for an ancient tradition. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 235-246.

53. Cuendet M, Pezzuto JM. Antitumor activity of bruceantin: an old drug with new promise. *J Nat Prod* 2004; 67: 269-272.
54. Monaco EA 3rd, Beaman-Hall CM, Mathur A, Vallano ML. Roscovitine, olomoucine, purvalanol: inducers of apoptosis in maturing cerebellar granule neurons. *Biochem Pharmacol* 2004; 67: 1947-1964.
55. Wesierska-Gadek J, Gueorguieva M, Wojciechowski J, Horky M. Cell cycle arrest induced in human breast cancer cells by cyclin-dependent kinase inhibitors: a comparison of the effects exerted by roscovitine and olomoucine. *Polish J Pharmacol* 2004; 56: 635-641.
56. Fisher PM, Gianella-Borradori A. Recent progress in the discovery and development of cyclin-dependent kinase inhibitors. *Expert Opin Investing Drugs* 2005; 14: 457-477.
57. Fulda S, Jeremias I, Pietsch T, Debatin KM. Betulinic acid: a new chemotherapeutic agent in the treatment of neuroectodermal tumors. *Klin Pedriatic* 1999; 211: 319-322.
58. Galgon T, Wohlrab W, Drager B. Betulinic acid induces apoptosis in skin cancer cells and differentiation in normal human keratinocytes. *Exp Dermatol* 2005; 14: 736-743.
59. Karpova MB, Sanmun D, Henter JI, Smirnov AF, Fadeel B. Betulinic acid, a natural cytotoxic agent, fails to trigger apoptosis in human Burkitt lymphoma-derived B-cell lines. *Int J Cancer* 2006; 118: 246-252.
60. Andre N, Rome A, Carre M. Antimitochondrial agents: a new class of anticancer agents. *Arch Pediatr* 2006; 13: 69-75.
61. Achiwa Y, Hasegawa K, Udagawa Y. Molecular mechanism of ursolic acid induced apoptosis in poorly differentiated endometrial cancer HEC108 cells. *Oncol Rep* 2005; 14: 507-12.
62. Dorai T, Aggarwal BB. Role of chemopreventive agents in cancer therapy. *Cancer Lett* 2004; 215: 129-40.
63. Garg AK, Buchholz TA, Aggarwal BB. Chemosensitization and radiosensitization of tumors by plant polyphenols. *Antioxid Redox Signal* 2005; 11: 1630-1647.
64. Kim KA, Lee JS, Park HJ, Kim JW, Kim CJ, Shim IS, et al. Inhibition of cytochrome P450 activities by oleanolic acid and ursolic acid in human liver microsomes. *Life Sci* 2004; 74: 2769-2779.
65. Kopleva M, Contractor R, Kurinna SM, Chen W, Andreeff M, Ruvolo PP. The novel triterpenoid CDDO-Me suppresses MAPK pathways and promotes p38 activation in acute myeloid leukemia cells. *Leukemia* 2005; 19: 1350-1354.
66. Samudio I, Konopleva M, Hail N Jr, Shi YX, McQueen T, Hsu T, et al. 2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9-dien-28-imidazolide (CDDO-Im) directly targets mitochondrial glutathione to induce apoptotic in pancreatic cancer. *J Biol Chem* 2005; 280: 36273-36282.
67. Huang D, Ding Y, Li Y, Zhang W, Fang W, Chen X. Antitumor activity of a 3-oxo derivative of oleanolic acid. *Cancer Lett* 2006; 233: 289-296.
68. Srivastava V, Singh NA, Kumar JK, Gupta MM, Khanuja SPS. Plant-based anticancer molecules: a chemical and biological profile of some important leads. *Bioorg Med Chem* 2005; 13: 5892-5908.
69. Bilenker JH, Flaherty KT, Rosen M, Davis L, Gallagher M, Stevenson JP, et al. Phase I trial of combretastatin A-4 phosphate with carboplatin. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1527-1533.
70. Vincent L, Kermani P, Young LM, Cheng J, Zhang F, Shido K, et al. Combretastatin A4 phosphate induces rapid regression of tumor neovessels and growth through interference with vascular endothelial-cadherin signaling. *J Clin Invest* 2005; 115: 2992-3006.
71. Soejarto DD, Fong HHS, Tan GT, Zhang HJ, Zhang HJ, Ma CY, et al. Ethnobotany/ethnopharmacology and mass bioprospecting: issues on intellectual property and benefit-sharing. *J Ethnopharmacol* 2005; 100: 15-22.
72. Cordell GA, Colvard MD. Some thoughts on the futures of ethnopharmacology. *J Ethnopharmacol* 2005; 100: 5-14.
73. Cox PA. The promise of Gerard's Herball: new drugs from old books. *Endeavor* 1998; 22: 51-53.
74. Fabricant DS, Farnsworth NR. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 69-75.