

# *S* JOURNAL OF MEDICAL *Sciences*

A journal serving the international community of Medical Scientists

VOLUME 6, NUMBER 2, MARCH-APRIL, 2006

308, Lasani Town, Sargodha Road, Faisalabad, Pakistan  
Tel: 0092-412001145-46 Fax: 0092-215206036, E-mail: support@ansimail.org

*JMS (ISSN 1682-4474) es una revista científica internacional, con dirección editorial que publica artículos originales en medicina experimental y clínica y las disciplinas relacionadas tales como biología molecular, bioquímica genética, biofísica, bio-y tecnología médica. JMS se publica seis veces por año en papel y en formato electrónico.*

*Para información adicional sobre este artículo ó si usted necesita reimpresiones, por favor entre en contacto con:*

Dr. Manuel Aregullin,  
Molecular Biology and Genetics,  
245 Biotechnology Bldg.,  
Cornell University,  
Ithaca, NY 14853-2703, USA

Tel: 1-607-255-6378  
Fax: 1-607-255-5407

### **Actividad antioxidante e inhibición de las células de cáncer humanas por el producto herbario, ARCOMIG.**

<sup>1</sup>Manuel Aregullin, <sup>2</sup>John P. Berry y <sup>3</sup>Linson Cadena

Para determinar la eficacia potencial de este producto, investigamos dos actividades biológicas relevantes de la preparación ARCOMIG. Específicamente, ARCOMIG fue evaluado para la inhibición de una representación de las variedades de células humanas del cáncer, incluyendo colon (HT29), ovárico (SK-OV-3), mamario (SK-BR-3), renal (A498) y adenocarcinoma del pulmón, así como glioblastoma (U251) y leucemia linfocítica (CEM). Además, ARCOMIG fue evaluado por técnicas espectrofotométricas para actividad antioxidante *in vitro*, usando específicamente el radical libre modelo, 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH) y para la inhibición de la especie reactiva intracelular de oxígeno (ROs), usando específicamente el indicador fluorescente, 2',7'-dichlorofluorecina (DCFH). Los resultados de estos análisis demuestran que ARCOMIG inhibió moderadamente todas las clases de cancer en las que fue probado y fué particularmente activo con respecto a una línea de leucemia linfocítica. Por otra parte, en las concentraciones en las cuales la citotoxicidad fue observada, ARCOMIG rápidamente y potentemente redujo el radical libre, DPPH, así como inhibió la producción intracelular de ROs en células humanas del colon. Cuando se le comparó con el antioxidante dietético bien-reconocido, resveratrol, los resultados sugieren que la actividad antioxidante de ARCOMIG puede igualar o aún sobrepasar la actividad de este compuesto. Tomados en conjunto estos resultados son consistentes con la eficacia clínica pretendida de ARCOMIG, sin embargo, otros estudios son claramente necesarios para elucidar los supuestos beneficios de salud de este producto herbario.

**Palabras claves:** Suplemento herbario, anticáncer, antioxidante, dietético,

<sup>1</sup>Molecular Biology and Genetics, 245 Biotechnology Bldg., Cornell University, Ithaca, NY 14853-2703, USA

<sup>2</sup>Division of Marine Biology and Fisheries, Rosenstiel School of Marine and Atmospheric Science, University of Miami, Miami, FL, USA

<sup>3</sup>Arcomig Natural Herbs and Teas, Huntington Park, CA, USA

## INTRODUCCIÓN

La preparación herbaria, ARCOMIG, se comercializa y se utiliza clínicamente a través de América Latina como un suplemento y tratamiento dietético para enfermedades crónicas y degenerativas, incluyendo el cáncer, diabetes, artritis, tensión arterial y colesterol alto. Se incluyen entre ingredientes botánicos y otros ingredientes naturales la manzanilla, la angélica, la cola de caballo, la alfalfa y el ajo que se ha documentado contienen compuestos con una variedad de actividades farmacológicas (O'Hara *et al.*, 1998; Hernandez-Ceruelos *et al.*, 2002; Kimura, 2005; Sarkar and Nahar, 2004; Banerjee *et al.*, 2003; Khanum *et al.*, 2004; Tattelman, 2005). En particular, un número de éstos se ha sugerido tienen eficacia como antioxidantes y potencial en el tratamiento a la prevención del cáncer.

A la fecha ningún informe publicado ha detallado la actividad biológica de ARCOMIG a pesar de su amplio uso. Aquí reportamos específicamente sobre la citotoxicidad de ARCOMIG hacia células de cáncer humanas, y su actividad antioxidante intracelular *in vitro*.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Preparación de ARCOMIG:** Para la evaluación de la actividad biológica, ARCOMIG fue preparado como "té" (extracto del agua) según lo descrito para la administración oral. El té sin diluirse fue pasado por un filtro de jeringa (0.2 µm tamaños del poro) para esterilizar y para quitar cualquier sedimento de la preparación. Alícuotas de la preparación filtrada fueron liofilizadas a una concentración aproximada (peso/volumen), específicamente de 95.4 mg de material extraído por mL de té, fue determinada. Los datos por lo tanto se expresan como concentración (peso/volumen) basada en esta determinación, o alternativamente por dilución (es decir, x-veces) del té sin diluirse.

**Inhibición de las células de cáncer:** La citotoxicidad fue evaluada para las variedades de células humanas del cáncer, específicamente incluyendo el glioblastoma (U251), el adenocarcinoma del pulmón (H460), el adenocarcinoma de colon (HT29), el adenocarcinoma ovárico (SK-OV-3), el melanoma (SK-MEL-28), el adenocarcinoma renal (A498), la leucemia linfocítica (CEM) y el adenocarcinoma mamario (SKBR3). Todas las variedades de células fueron obtenidas de la división nacional del instituto del cáncer de USA del depósito del tumores tratamiento y diagnosis de cancer (Frederick, MD), excepto SKBR3 que fue proveído por el Dr. Maria Laux del departamento de ciencias clínicas en el Colegio de Medicina Veterinaria en la Universidad de Cornell (Ithaca, NY). Las células fueron cultivadas en medio de RPMI 1640 con el L-glutamine (Cambrex Bio Science Walkersville, Inc., Walkersville, MD),

suplidas con 10% de suero vacuno fetal o de vaquilla recién nacida y antibióticos/antimicóticos (Sigma-Aldrich, St. Louis, MES) y sub-cultivadas dos veces semanalmente por triptinización (excepto CEM no-aderente).

La citotoxicidad fue evaluada hacia células crecidas en placas de 96-pocitos y tratadas con diluciones seriadas de ARCOMIG. La inhibición de la viabilidad de las células fue determinada cualitativamente basada en la reducción del indicador colorimétrico, alamarBlue, como se ha descrito previamente (Berry *et al.*, 2002, 2004; Wagner *et al.*, 1999). Las concentraciones inhibitorias mínimas (MICs) de ARCOMIG, como medida de citotoxicidad relativa, fueron determinadas para cada variedad de célula basada en el cambio del color azul a rojo como resultado de la reducción del indicador por las células viables. Como fue debido, el porcentaje de inhibición fue determinado en base a la fluorescencia (EX 530 nm, EM 590 nm) del indicador reducido en relación a un control no tratado, según lo descrito previamente (Berry *et al.*, 2002, 2004). La fluorescencia fue medida usando BioTek®Synergy™Ht Multi detection Microplate Reader. La concentración inhibitoria media (IC50), cuando se determinó, fue calculada por el "método de mínimos cuadrados" para los ajustes lineales ( $R^2 \geq 0.90$ ) entre el porcentaje de inhibición de (relativo al control no tratado) y el logaritmo de la concentración según lo descrito previamente (Berry *et al.*, 2004).

**Actividad antioxidante *in vitro*:** La actividad antioxidante de ARCOMIG fue medida en base a la capacidad de la preparación de atrapar el radical libre, 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH), como se ha descrito previamente (Miller *et al.*, 2001; Koleva *et al.*, 2002; Tarozzi *et al.*, 2004). Brevemente, alícuotas de 50 µL de diluciones seriadas de ARCOMIG (en agua), así como el control negativo de agua sola, fueron mezcladas con 200 µL de 100 µM DPPH (en 80% MeOH en agua) en una placa de 96-pocitos. La absorbancia a 515nm fue medida cada minuto durante 30 minutos, usando BioTek®Synergy™HT Multi detection Microplate Reader (Bio-Tek instruments, inc., Winooski, VT), como medida de la reducción de DPPH. La actividad antioxidante fue calculada como la reducción del porcentaje de DPPH en relación al control del agua. Un "blanco" de la preparación sin DPPH (es decir, el 80% MeOH solamente) fue utilizado para restar la absorbancia de fondo debido al color de la preparación. El antioxidante extensivamente descrito (Aggarwal *et al.*, 2004; Bhat *et al.*, 2001) resveratrol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MES), así como el control del solvente apropiado (por ejemplo, metanol) fue probado como control positivo para la actividad antioxidante. La concentración eficaz media (EC<sub>50</sub>, es decir la dilución en el cual DPPH es reducido el 50%) fue calculada

para ARCOMIG usando el " método de minimos

cuadrados".

**Actividad antioxidante intracelular:** La capacidad de ARCOMIG de inhibir la especies reactivas de oxígeno intracelular (ROSs) fue evaluada usando 2', diacetate de los 7'-dichlorofluorecina (DCFH-DA) según un método previamente desarrollado (Wang y Joseph, 1999). DCFH-DA cruza las membranas de la células y entra las células donde es convertida por esterasas intracelulares a DCFH. En la presencia de ROSs, DCFH se oxida al dichlorofluorecina fluorescente (DCF). Los ROSs intracelulares se miden como fluorescencia de células después del tratamiento con un agente oxidante (Wang y Joseph, 1999).

*Específicamente, la inhibición intracelular de ROSs fue medida usando las células de colon (HT29). Las células HT29 fueron crecidas en una placa de 96-pocitos, según lo descrito anteriormente, hasta que estuvieron totalmente deferenciadas. Las células fueron tratadas durante 24 h con ARCOMIG diluido en serie, ó resveratrol (como control positivo), por debajo de concentraciones que se encontraron ser citotóxicas (según lo discutido anteriormente). Subsecuentemente, las células fueron lavadas con una solución salina en bufer de fosfato (PBS) e incubadas con 5 µM DCFH-DA por 30 minutos. Posteriormente seguidas de un lavado con PBS, las células fueron incubadas durante 1 h con peróxido de tert-butilo (t-BuOOH) que induce un stress oxidativo. La fluorescencia de DCF en las células (EX 485 nm, EM 528 nm) fue medida con BioTek® Synergy™ Ht Multi detection Microplate Reader. Las células tratadas idénticamente, pero sin DCFH-DA, fueron utilizadas como blanco para restar la fluorescencia del fondo. La inhibición de la formación de ROSs fue medida como la fluorescencia ajustada de las células tratadas (Fx) en relación a la de los controles no tratados (Fo), específicamente con la fórmula  $1 - (Fx/Fo) \times 100\%$ . La concentración inhibitoria media (IC<sub>50</sub>) fue calculada en base a la relación entre el porcentaje de la inhibición y el logaritmo de la concentración.*

### RESULTADOS

La inhibición más alta fue observada para la línea de leucemia linfocítica (CEM) que fue inhibida en concentraciones tan bajas como 1.5 mg mL<sup>-1</sup>, equivalente a una dilución de 64-veces del té no diluido (Table 1). La citotoxicidad para otras líneas probadas fué relativamente modesta. En contraste las líneas renales (A498) y ováricas (SK-OV-3) por ejemplo, fueron inhibidos solamente en las diluciones tan altas como 4-veces, o aproximadamente 23.9 mg mL<sup>-1</sup> (Tabla 1).

Por otra parte, ARCOMIG se encontró ser un antioxidante relativamente potente. Por ejemplo, el

té redujo rápidamente el radical libre, DPPH, como medida de actividad antioxidante. La EC<sub>50</sub> de ARCOMIG después de 30 minutos fué calculada ser 90.8 µg mL<sup>-1</sup>, equivalentes a una dilución de 1052-veces del té no diluido (Table.1). El índice de la reducción fué dependiente de la concentración. En una concentración de ARCOMIG que se aproxima a su EC<sub>50</sub>.

Tabla 1: Citotoxicidad de ARCOMIG contra líneas de células humanas de cáncer. La inhibición de las células basadas en viabilidad reducida, fue determinada colorimétricamente por el método del alamarBlue. Se dan las concentraciones (MICs) inhibitorias mínimas del "té preparado."

Cell Line	Cell Type	Histology	MIC (mg mL <sup>-1</sup> )
SK-BR-3	Mamario	Adenocarcinoma	11.9
SK-OV-3	Ovario	Adenocarcinoma	23.9
NCI-H460	Pulmón	Carcinoma célula grande	6.0
U251	CNS	Glioblastoma	11.9
HT29	Colon	Adenocarcinoma, GIII	11.9
A498	Renal	Adenocarcinoma	23.9
SK-MEL-28	Melanoma	Melanoma maligno	6.0
CEM	Leucemia	Linfoblástica aguda	1.5

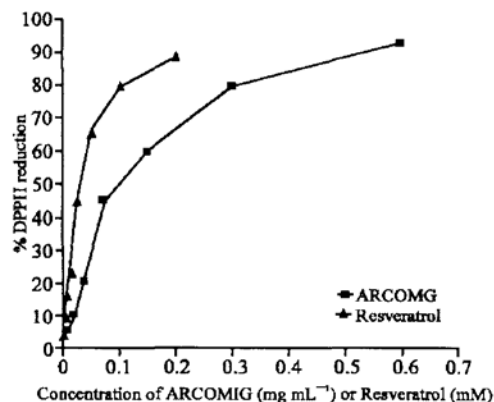


Fig 1: Por ciento de reducción del radical libre, modelo, DPPH, como medida de actividad antioxidante, en relación a la concentración de ARCOMIG o de resveratrol, después de 30 min. La concentración de ARCOMIG se da como peso seco (mg) del extracto crudo por mL, mientras que la concentración del resveratrol puro se da aquí en mM. La reducción de DPPH fue medida colorimétricamente en base a la absorbancia (515nm) según métodos previamente descritos (Materiales y Métodos).

(es decir, una dilución de 1/1280-veces, o 74.5 µg mL<sup>-1</sup>), DPPH fue reducido aproximadamente 14% en el plazo de cinco minutos de incubación alcanzandose una inhibición máxima de casi 45% en 30 minutos a la misma concentración (Fig.2). Eso dicho, a concentraciones más altas, la actividad antioxidante es

mucho más rápida. Por ejemplo, una concentración de  $1.2 \text{ mg mL}^{-1}$  (es decir, la dilución 1/80-veces) que está por abajo del MIC más bajo para la citotoxicidad (es decir,  $1.5 \text{ mg mL}^{-1}$  para CEM, discutido anteriormente), DPPH se reduce aproximadamente el 63% en 1 minuto y el hasta 94% en 30 minutos (Fig. 2).

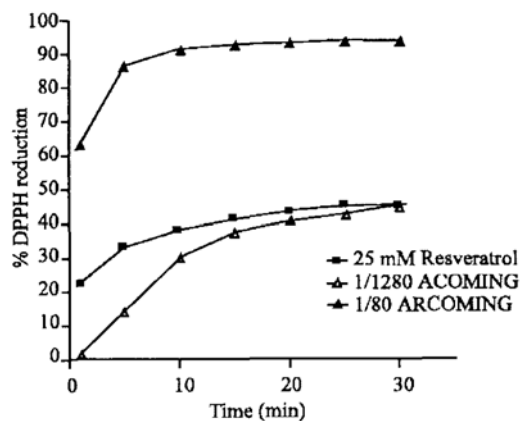


Fig. 2: Por ciento de reducción de DPPH, como medida de actividad antioxidante, en relación al tiempo de incubación. La reducción fue medida cada minuto durante 30 minutos; los datos mostrados corresponden solamente a incrementos de 5 minutos para propósito de claridad. Se demuestra el índice de la reducción para las concentraciones (es decir, dilución de 1/1280-dobles y  $25 \mu\text{M}$ , respectivamente) que más se aproxima a la  $\text{IC}_{50}$  calculada (después de 30 minutos) para ARCOMIG (es decir,  $90.8 \text{ mg mL}^{-1}$ , ó dilución de 1052-dobles) y resveratrol ( $27.3 \mu\text{M}$ ). También se muestra el índice de reducción a la concentración más alta de ARCOMIG probado por abajo del valor más bajo de MIC para la citotoxicidad.

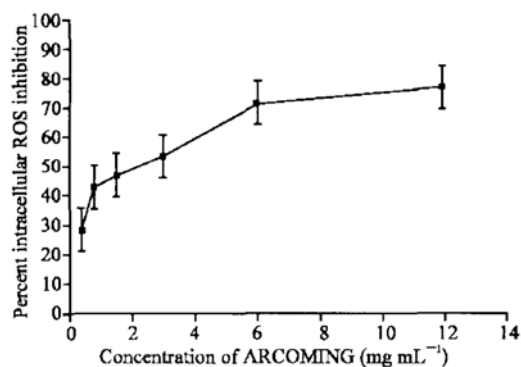


Fig. 3: Inhibición de ROSs intracelulares en colon, en respuesta al oxidante, *t*-BuOOH, por el tratamiento previo con ARCOMIG. Los ROSs intracelulares fueron medidos específicamente para las células de

La actividad antioxidante de ARCOMIG fue comparada al antioxidante ampliamente descrito, resveratrol (Aggarwal *et al.*, 2004; Bhat *et al.*, 2001). Se encontró que resveratrol reduce DPPH después de 30 minutos, con una  $\text{EC}_{50}$  de aproximadamente

colon (HT29) usando el indicador fluorescente, DCF (los materiales y los métodos), según un método previamente descrito (Wang and Joseph, 1999), después de 1 hora de exposición al *t*-BuOOH.

$27.38 \mu\text{M}$  (Fig.1), o cerca de  $6.2 \mu\text{g mL}^{-1}$ . La actividad de captura de radicales libre *in vitro* del resveratrol observada en este estudio es comparable a la reportada previamente por Wang *et al.* (1999) quien midió, con el mismo método, una reducción de aproximadamente el 30% de DPPH en una concentración del resveratrol de  $20 \mu\text{M}$ . A una concentración (es decir, el 45%) de DPPH fue observado para el resveratrol y ARCOMIG, probado igualmente en una concentración muy cercana a la  $\text{EC}_{50}$  (es decir, dilución 1/1280-veces, o  $74.5 \text{ mg mL}^{-1}$ ; Fig2).

Además de atrapar radicales libres *in vitro*, ARCOMIG inhibió la producción intracelular de ROSs (Fig.3) en respuesta al oxidante, *t*-BuOOH. El efecto de ARCOMIG en ROSs intracelular fue probado específicamente usando la línea del adenocarcinoma de colon (HT29) a concentraciones menores ó iguales a la MIC determinada (es decir,  $11.9 \text{ mg mL}^{-1}$ ) para esta línea. La citotoxicidad (es decir, porcentaje de inhibición de) hacia células a esta concentración más alta fué menor del 20% y generalmente insignificante. La inhibición de ROSs intracelular fué dependiente a la dosis con una  $\text{IC}_{50}$  de aproximadamente  $1.7 \text{ mg mL}^{-1}$ , sin embargo, una inhibición aproximadamente hasta del 77% fué observada para la concentración más alta probada (es decir, el  $11.9 \text{ mg mL}^{-1}$ , ó una dilución de ocho dobles). Esta actividad fue comparada de nuevo con resveratrol como antioxidante conocido. Sin embargo, la inhibición de ROSs intracelular solamente se observó para las concentraciones más altas del resveratrol (es decir,  $200$  y  $100 \mu\text{M}$ ) probadas, con una  $\text{IC}_{50}$  aproximada de  $174 \mu\text{M}$ .

### DISCUSIÓN

*El producto herbario, ARCOMIG, se vende y se utiliza extensamente como suplemento dietético natural, particularmente en partes de America del Sur y Central en donde se receta clinicamente para una diversidad de propósitos preventivos y curativos. Los beneficios de salud aparentes incluyen la prevención e incluso el tratamiento terapéutico, de enfermedades crónicas y degenerativas incluyendo varias formas de cáncer, de diabetes y de artritis, así como mantenimiento de la salud sistémica y celular general incluyendo la actividad del inmunestimulación, antiolesterolemia y antioxidante. Preparado de varias hierbas, no hay*

*planta o compuesto derivado que haya sido identificado como el componente activo y los beneficios de salud del té se consideran generalmente ser relacionados con la contribución acumulativa de varios componentes en esta mezcla compleja. Dicho esto, en los estudios químicos preliminares (datos inéditos) se han identificado compuestos, incluyendo bisabolol, zingerona y herniarina, con actividad farmacológica aparente consistente con supuestos beneficios a la salud.*

Específicamente, evaluamos la citotoxicidad de ARCOMIG en contra de varias líneas de células humanas del cáncer. Según lo demostrado en la Tabla 1, ARCOMIG fué por lo menos marginalmente citotóxico a las ocho líneas probadas. Estas líneas fueron elegidas específicamente, ya que representan las células-tipo (específicamente 8 de los 9 tipos del cáncer) utilizadas en forma rutinaria por el Instituto Nacional del Cancer en USA para la evaluación de drogas anticáncer potenciales (Shoemaker et al., 1988). La inhibición más alta fue observada para la variedad de células de leucemia linfocítica, CEM. Esto es particularmente relevante, pues ARCOMIG, ha sido recomendado de hecho por los médicos como tratamiento natural para la leucemia (Dr. Carlos Ibarra de la Toba, comunicación personal). Por otra parte, la citotoxicidad a la mayoría de las otras líneas probadas fué generalmente mínima, aunque estos resultados representan una exposición aguda, a corto plazo (es decir, 24-48 h) de las células de cáncer al té crudo. Para entender en forma más completa los efectos posibles de la administración de ARCOMIG en cáncer, otros estudios serían requeridos obviamente, incluyendo estudios *in vivo* a largo plazo, particularmente con respecto a la evaluación de los metabolitos individuales que se pueden acumular después de la administración de la mezcla.

Por otra parte, una actividad antioxidante considerable fue demostrada para ARCOMIG, *in vitro* y en un sistema basado en células (Fig.1-3). ARCOMIG atrapó con eficacia el radical libre, DPPH modelo, a concentraciones tan bajas como  $5 \mu\text{g mL}^{-1}$  (Fig.1) en 30 minutos y en 1 minuto en concentraciones por abajo de los niveles en los cuales fué citotóxico a las células (Fig.2). Además, fue demostrado que ARCOMIG inhibe la formación de ROSs en células de colon expuestas al oxidante, t-BuOOH, hasta en un 77% y a concentraciones tan bajas como  $47 \mu\text{g mL}^{-1}$  (Fig.3). Mientras que estas concentraciones están, de hecho, por abajo del MIC citotóxico determinadas para todas las variedades de células, se sugiere que estos efectos podrían ocurrir *in vivo* sin la presentación de toxicidad adicional a las células.

La actividad antioxidante de ARCOMIG fué comparada al antioxidante conocido, resveratrol, al que se le considera generalmente ser responsable de los beneficios a la salud observadas (e.g., anticáncer, cardioprotectivo) asociadas con el consumo del vino rojo, varios alimentos, y suplementos dietéticos (Aggarwal et al., 2004; Bhat et al., 2001). La comparación de este compuesto puro a la mezcla compleja de ARCOMIG no es posible en base "a una concentración", sin embargo, los resultados sugieren

*farmacológica conocida (Isaac, 1979; Silvan et al., 1996; Cavaliere et al., 2004; Kabuto et al., 2005; Kuo et al., 2005). Hasta la fecha, sin embargo, ningún estudio de laboratorio publicados ha descrito alguna actividad biológica relacionada con beneficios de ARCOMIG a la salud. Este estudio es el primer informe de una evaluación de la actividad*

que el potencial antioxidante (hasta la fecha) del principio(s) activo no identificado de ARCOMIG es/son por lo menos tan potente como el resveratrol. En términos de la concentración activa, el  $EC_{50}$  para la reducción de DPPH de ARCOMIG fué medido ser  $90.8 \mu\text{g mL}^{-1}$ , comparados con una  $EC_{50}$  de  $27.3 \mu\text{M}$ , ó aproximadamente  $6.2 \text{ mg mL}^{-1}$ , para el resveratrol después de 30 minutos (Fig.1). Si se asume que el componente antioxidante de ARCOMIG representa no más el de 7% de la mezcla cruda, la actividad de captura del radical libre sería por lo menos igual a la del resveratrol. Considerando que un solo compuesto representa generalmente mucho menos de 1% de cualquier extracto crudo tal como este, es concebible que el potencial antioxidante el principio activo puede, de hecho, ser de uno o más ordenes de magnitud mayor que resveratrol. Así mismo, aunque la comparación de la velocidad de atrapamiento del radical libre por ARCOMIG era inicialmente más baja que el resveratrol, específicamente cuando se midió a concentraciones que aproximan a la  $EC_{50}$ , el porcentaje de la reducción fué casi igual después de 30 minutos (Fig.2). Además, en concentraciones por debajo de la MIC citotóxica para HT29, se observó una reducción semejantemente rápida del indicador. Por ejemplo, a concentraciones de  $0.6 \text{ mL}^{-1}$  (ó dilución de 160-veces) de ARCOMIG, una reducción de aproximadamente el 44% fue observada en 1 minuto, casi el doble de la reducción (es decir, 22.5% en 1 minuto) a la  $EC_{50}$  de resveratrol. Una vez más, considerando esta una comparación de una mezcla cruda con un compuesto puro, es muy probable que el componente activo de ARCOMIG sea tan activo como, o quizás incluso considerablemente más activo que resveratrol.

Similarmente, cuando la capacidad de ARCOMIG de inhibir ROSs intracelulares fué comparada al resveratrol, el  $IC_{50}$  calculado (w/v) era significativamente menor para este último. Sin embargo, ajustando según la contribución presunta del principio activo a la composición total del extracto crudo, es muy probable que la actividad antioxidante del principio purificado pueda ser por lo menos igual, ó probablemente mayor que, la de resveratrol. Específicamente, la  $IC_{50}$  de ARCOMIG fué aproximadamente 43-veces mayor que la calculada para resveratrol (es decir,  $1.7 \text{ mg mL}^{-1}$  para ARCOMIG vs  $0.04 \text{ mg mL}^{-1}$  para el resveratrol). Si el principio activo es igual o menor del 2.3% del extracto crudo total, esto se traduciría a, cuando menos, en una actividad antioxidante equipotente en relación a resveratrol. Una vez más, típicamente cualquier compuesto individualmente contribuye considerablemente menos del 1% a la mayoría de los extractos crudos, sugiriendo que la actividad

antioxidante pueda muy posiblemente sobrepasar a la del resveratrol.

En conclusión, aunque los niveles de la citotoxicidad de ARCOMIG a las células de cáncer en este estudio fueron encontrados para ser relativamente modestos, otros estudios son claramente necesarios para elucidar cualquier eficacia posible en relación a

sus beneficios anticáncerigenos supuestos. Por otra parte, está claro que ARCOMIG es un antioxidante aparentemente potente. Una vez más, sin embargo, otros estudios que se centren particularmente en componentes aislados del producto herbario crudo, son necesarios para caracterizar en forma definitiva esta actividad y los beneficios de salud asociados.

## REFERENCIAS

- Aggarwal, B.B., A. Bhardwaj, R.S. Aggarwal, N.P. Seeram, S. Shishodia and Y. Takada, 2004. Papel del resveratrol en la prevención y terapia del cáncer: Preclinical y estudios clínicos. *Anticancer Res.*, 24:2783-2840.
- Banerjee, S.K., P.K. Mukherjee and S.K. Maulik, 2003. Ajo como antioxidante: El bueno, el malo y el feo. *Phytother. Res.*, 17:97-106.
- Berry, J.P., M.T. Laux and E. Rodriguez, 2002. Inhibición de la actividad del kinase del tyrosine de la proteína e inducción del apoptosis en células epiteliales por los alcaloides del oxindole del tomentosa del uncaria. *J. Med. Sci.*, 2:110-114.
- Berry, J.P., M. Gantar, R.E. Gawley, M. Wang and K.S. Rein, 2004. Farmacología y toxicología del pahayokolide A, [un metabolito bioactivo](#) de una especie de agua dulce del lyngbya aislada de la Florida Everglades. *Comp. Biochem. Physiol., Part C*, 139:231-238.
- Bhat, K.P.L, J.W. Kosmeder and J.M. Pezzuto, 2001. Efectos biológicos del resveratrol. *Antioxid. Redox Signal.*, 3: 1041-1064.
- Cavaliere, E., S. Mariotto, C. Fabrizi, A.C. de Prati, R. Gottardo, S. Leone, L.V. Berra, G.M. Lauro, A.R. Ciampa y H. Suzuki, 2004. La Alfa-bisabolol, un compuesto natural no tóxico, induce fuertemente apoptosis en células de la glioma. *Bioquímica. Biophys. Res. Commun.*, 315:589-594
- Hernandez-Cerulos, A., E. Madrigal-Bujaidar and C. de la Cruz, 2002. Efecto inhibitorio del aceite esencial del chamomile en los intercambios del cromatid de la hermana inducidos por daunorubicin y el methanesulfonate metílico en médula del ratón. *Toxicol. Lett.* m 135:103-110.
- Isaac, O., 1979. Investigaciones farmacológicas con los compuestos del chamomile, I. En la farmacología (-) de los óxidos de la alfa-bisabolol y del bisabolol. *Planta Med.*, 35: 118-124.
- Kabuto, H., M. Nishizawa, M. Tada, C. Higashio, T. Shishibori and M. Kohno, 2005. Zingerone [ 4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone ] previene la depresión inducida por 6-hydroxydopamine- de la dopamina en striatum del ratón y aumenta actividad del barrido del superóxido en suero. *Neurochem. Res.*, 30:325-332.
- Khanum, F., K.R. Anilakumar and K.R. Viswanathan, 2004. Características de Anticarcinogenic del ajo: Una revisión. 44: 479-488.
- Kimura, Y., 2005. Agentes Anticáncer Nuevos: Evaluación *In vitro* e *In vivo* de las acciones antitumor y antimetastatic de los varios compuestos aislados de las plantas medicinales. *In vivo*, 19:37-6
- Koleva, I.I., T.A. van Beek, J.P.H. Linssen, A. de Groot and L.N. Evstatieva, 2002. Investigación de los extractos de la planta para la actividad antioxidante: Un estudio comparativo en tres métodos de prueba. *Phytochem. Anal.* m 13:8-17.
- Kuo, P.C., A.G. Damu, C.Y. Cheng, J.F. Jeng, C.M. Tent, E.J. Lee and T.S. Wu, 2005. Aislamiento de un antioxidante natural, del dehydrozingerone del officinale del zingiber y de la síntesis de sus análogos para el reconocimiento de los agentes eficaces del antioxidante y del antityrosine. *Arch. Pharm. Res.*, 28:518-528.
- Miller, M.J.S., F.M. Angeles, B.K. Reuter, P. Bobrowski y M. Sandoval, 2001. Los antioxidantes dietéticos protegen las células epiteliales de la tripa contra apoptosis oxidante-inducido. *BMC Complem. Altern. Med.* m1:11-21
- O'Hara, M., D. Kiefer, K. Farrell and K. Kemper, 1998. Una revisión de 12 hierbas medicinales comúnmente usadas. *Arch. Fam. Med.*, 7:523-536.
- Sarker, S.D. y L. Nahar, 2004. Medicina natural: El género angélica. *Curr. Med. Chem.*, 11: 1479-1500.
- Shoemaker, R.H., A. Monks y M.C. Alley, 1988. Desarrollo de la línea humana paneles de la célula del tumor para el uso en la investigación Enfermedad-Orientada de la droga. En: *Predicción de la respuesta a la quimioterapia del cancer* (Ed. Hall, T.) Allan R. Liss, New York, pp: 265-286.
- Silvan, A.M., M.J. Abad, P. Bermejo, M. Solhuber and A. Villar, 1996. Actividad antiinflamatoria de Coumarins del oblongifolia de Santolina. *J. Nat. Prod.*, 59:1183-1185.
- Tarozzi, A., A. Marchesi, G. Cantelli-Forti y P. Hrelia, 2004. El Fri'o-Almacenaje afecta características antioxidantes de manzanas en las células Caco-2. *J. Nutr.*, 134:1105-1109.
- Tattleman, E., 2005. Efectos de salud del ajo. *Am. Fam. Physician*, 72:103-106.
- Wagner, M.M., D.C. Paul, C. Shih, M.A. Jordan, L. Wilson y D.C. Williams, 1999. *In vitro* pharmacology of cryptophycin 52 in human tumor cell-lines. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 43:115-125.
- Wang, H. and J.A. Joseph, 1999. Cuantificando la tensión oxidativa celular por el dichlorofluorescein prueba con el lector del microplate. *Free Rad. Biol. Med.*, 27:612-616.
- Wang, M., Y. Jin y C.T. Ho, 1999. Evaluación de los derivados del resveratrol como antioxidantes potenciales e identificación de un producto de la reacción del resveratrol y del radical 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl. *J. Agric. Food Chem.*, 47:3974-3977.