

Especialización en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA
JUAN N. CORPAS

Educación y Salud de Calidad
con Sentido Social

Trabajo de grado

**EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CITOTÓXICA DEL EXTRACTO,
FRACCIONES Y ACEITE ESENCIAL DE *Nepeta cataria* L. EN LÍNEAS
CELULARES TUMORALES.**

**ORNELLA BONILLA MORA
GLORIA ANGÉLICA RUIZ VIRACACHÁ**

**DIRECTOR TRABAJO DE GRADO
DR. LUIS MIGUEL POMBO OSPINA**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS Y
FARMACOLOGÍA VEGETAL
BOGOTÁ D.C.**

**EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CITOTÓXICA DEL EXTRACTO,
FRACCIONES Y ACEITE ESENCIAL DE *Nepeta cataria* L. EN LÍNEAS
CELULARES TUMORALES.**

**ORNELLA BONILLA MORA
GLORIA ANGÉLICA RUIZ VIRACACHÁ**

**DIRECTOR TRABAJO DE GRADO
DR. LUIS MIGUEL POMBO OSPINA**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS Y
FARMACOLOGÍA VEGETAL**

BOGOTÁ D.C.

2021

AGRADECIMIENTOS

A la Fundación Universitaria Juan N. Corpas, en especial al Dr. Miguel Pombo director de este trabajo por su confianza y apoyo para el desarrollo de este proyecto y a la Dra. Paola Borrego por compartir sus conocimientos y por su disposición y apoyo.

Al personal del Jardín Medicinal Jorge Piñeros Corpas, Sr. Gustavo Muñoz porque su experiencia y pericia permitió el cultivo y recolección del material vegetal en las condiciones ideales para hacer realidad este proyecto.

Al grupo del laboratorio de Ciencias básicas de la Fundación Universitaria, Dr. Oscar Rodríguez por su permanente apoyo y colaboración para la elaboración del extracto vegetal, las fracciones y el aceite esencial de *Nepeta Cataria L.* quien nos permitió vivir esta experiencia de manera muy cercana a pesar de coincidir con los cierres propios del aislamiento que vivimos producto de la pandemia por Covid-19.

Al grupo de trabajo del laboratorio de farmacogenética de cáncer de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, Dr Fabio Aristizabal por hacer posible la realización de las pruebas de citotoxicidad prestando las líneas celulares de tumores sólidos de cáncer humano trabajadas.

A mi compañera de trabajo y amiga Ornella Bonilla Mora, por que su entusiasmo, carisma e interés por *Nepeta* nos condujo a desarrollar este proyecto. A Cesar Rodríguez, por su amor y apoyo durante todo este tiempo, a mi hermana Pilar quien siempre me envía su luz y amor, a todos los seres que han contribuido a la realización de este trabajo.

A mi compañera de trabajo y amiga, Angélica Ruiz Viracacha, por arriesgarse y enamorarse de este bonito sueño, brindado siempre su 100% para sacar el proyecto adelante, al Taita Armando Vizcaino por ser padre y maestro, a la Dra Monique Meziat Restrepo por ser conexión en tiempos de ruptura, a los que este último año partieron de este plano dejando grandes enseñanzas que me hicieron mas fuerte y a Liefde Boom por coincidir.

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
OBJETIVOS	16
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
1.1 <i>Definición del Problema</i>	17
1.2 <i>Justificación</i>	17
2. MARCO TEÓRICO	19
2.1 <i>Nepeta cataria L.</i>	19
2.1.1 Nombre Científico	19
2.1.2 Nombres comunes	19
2.1.3 Sinónimos.....	19
2.1.4 Clasificación Taxonómica (APG IV, 2016).....	20
2.1.5 Distribución geográfica	21
2.1.6 Descripción botánica.....	21
2.1.7 Composición Química	23
2.1.8 Usos etnobotánicos.....	25
2.1.9 Actividades biológicas reportadas	26
2.2 <i>Generalidades cáncer</i>	30
2.2.1 Biología del cáncer	30
2.2.2 Apoptosis	33
2.2.3 Epidemiología del cáncer	35
3. MATERIALES Y MÉTODOS	40
3.1 <i>MATERIALES</i>	40
3.1.1 Material vegetal	40
3.1.2 Extracción	40
3.1.3 Características de líneas celulares	41
3.1.4 Ensayo MTT para determinar la viabilidad celular	42

3.2 Metodología	43
3.2.1 Cultivo y recolección del material vegetal.	43
3.2.2 Elaboración del extracto vegetal de <i>Nepeta cataria</i> L., sus fracciones y el aceite esencial.....	44
3.2.3 <i>Valoración de</i> actividad citotóxica en productos de origen natural	47
3.2.4 Concentraciones Evaluadas	48
3.2.5 Ensayo Actividad Citotóxica de <i>Nepeta cataria</i> L.....	48
4. RESULTADOS.....	49
5. DISCUSIÓN	57
6. CONCLUSIONES.....	60
7. RECOMENDACIONES	61
8. BIBLIOGRAFÍA	62
9. ANEXOS	68
Tabla 5. Resumen de valores CI₅₀:.....

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación taxonómica	20
Tabla 2. Resumen Estadístico de incidencia de Cáncer en Colombia 2020.	36
Tabla 3. Estimación de la Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia 2020.	37
Tabla 4. Características principales de las líneas celulares A549, HT29, PC3, Hela, MDA-MB-231 y MCF-7. (ATCC, 2021)	42
Tabla 5. Valores de CI_{50} ($\mu\text{g/ml}$) obtenidas para el extracto y fracciones de <i>Nepeta cataria</i> sobre las diferentes líneas celulares tumorales.	56
Tabla 6. Resumen de valores CI_{50} :.....	68

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág
Figura 1. Distribución mundial de <i>Nepeta cataria</i> L.	23
Figura 2. Detalle de las hojas de <i>Nepeta cataria</i> L.	24
Figura 3. Detalle de la inflorescencia de <i>N. cataria</i>	24
Figura 4. Estructuras químicas de los estereoisómeros de 2nepetalactona y dihidro nepetalactona.	25
Figura 5. Esquema del ciclo celular (ciclo celular típico somático)	33
Figura 6. Casos nuevos de cáncer en 2020 en Hombres de todas las edades en Colombia.	38
Figura 7. Casos nuevos de cáncer en 2020 en mujeres de todas las edades en Colombia.	38
Figura 8. Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad (mundiales), de los 10 principales tipos de cáncer.	41

Figura 9. Muestras recibidas en el laboratorio Universidad Nacional de Colombia.	43
Figura 10. Semillas de <i>Nepeta Cataria L.</i>	45
Figura11. Cultivo naturalizado <i>Nepeta Cataria L.</i>	45
Figura 12. Recolección <i>Nepeta Cataria L.</i> Jardín Medicinal.	44
Figura 13. Montaje extracto etanólico total.....	47
Figura 14. Montaje de fracción cloroformo.	48
Figura 15. Montaje de fracción hexano.	48
Figura 16. Montaje de fracción de Acetato de etilo.	48
Figura 17. Fracciones concentradas en rotaevaporador.....	48
Figura 18. Hidrodestilación (obtención del aceite esencial).	49

Figura 19. Evaluación citotóxica de las fracciones MeOH, CHCL₃,49
EtOH total, extracto acuoso, fracción acetato y aceite esencial de *Nepeta cataria*
L. sobre células A-549.

Figura 20. Evaluación citotóxica del aceite esencial, las fracciones52
acuosa MeOH, CHCL₃, acetato, extracto EtOH total, extracto acuoso de
Nepeta cataria L. en la línea celular PC-3.

Figura 21. Evaluación citotóxica del aceite esencial, las fracciones acuosa,
MeOH, CHCL₃, acetato, extracto EtOH total, extracto acuoso de *Nepeta*
cataria L. en la línea celular Hela54

Figura 22. Evaluación citotóxica del aceite esencial, las fracciones acuosa,
MeOH, CHCL₃, acetato, extracto EtOH total, extracto acuoso de *Nepeta*
cataria L. en la línea celular MDA-MB 231.55

Figura 23. Evaluación citotóxica del aceite esencial, las fracciones
acuosa, MeOH, CHCL₃, acetato, extracto EtOH total, extracto acuoso de
Nepeta cataria L. en la línea celular MCF 7.56

Figura 24. Evaluación citotóxica del aceite esencial, las fracciones
acuosa, MeOH, CHCL₃, acetato, extracto EtOH total, extracto acuoso de
Nepeta cataria L. en la línea celular HT 29.57

ABREVIATURAS

A549: Línea celular de carcinoma basal alveolar

CHCl₃: Fracción Cloroformo.

EtOH: Extracto etanólico total.

Hela: Línea celular de cáncer cervical.

HT-29: Línea celular de adenocarcinoma colorectal.

CI₅₀: Concentración Inhibitoria 50.

MDA MB 231: Línea celular de adenocarcinoma de mama.

MCF-7: Línea celular de Cáncer de mama con receptores hormonales.

MeOH: Fracción Metanólica

MTT: (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide)

PC3: Línea celular de cáncer de próstata.

RESUMEN

Cursar la Especialización de Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal nos permitió dilucidar en la fitoterapia variadas, seguras y eficaces opciones terapéuticas para tratar enfermedades comunes de nuestro medio, despertando a la vez el interés por aplicar la investigación en esta área. Partiendo de la observación del fenómeno de exposición natural de especies no humanas a las partes aéreas de la planta *Nepeta cataria* L. surgió la inquietud de evaluar los posibles efectos biológicos de la planta en humanos. Los resultados de la búsqueda de información científica sobre sus usos y aplicaciones reportan que en Europa y Asia es una planta ampliamente conocida e investigada en la última década evidenciando actividades biológicas del tipo antiinflamatorio (Lopes Ricc et al, 2013). (Gonzalez García.2017). y anti neoplásicas entre otras (Oncotarget. 2017), (Asiático Pac J Cáncer Prev. 2016; 17 (S3): 125-30), pero en América del Sur sus estudios se limitan a las áreas de veterinaria y zootecnia.

En la búsqueda de opciones terapéuticas para el tratamiento del cáncer, una de las patologías con mayor morbilidad en el mundo, la farmacología vegetal sobresale en los últimos años con investigaciones sobre la potencial acción citotóxica de las plantas como alternativa terapéutica eficaz. Actualmente la mayoría de tratamientos aprobados para el manejo de esta patología son de alto costo a nivel humano por los efectos negativos a corto y largo plazo asociados a las secuelas de la enfermedad y del tratamiento aplicado, generando un grave impacto en la calidad de vida de la personas diagnosticadas con esta patología y a nivel económico sobre el sistema de salud aplicando protocolos de manejo que implican en la mayoría de los casos terapias prolongadas de alto costo.

Con el propósito de obtener suficiente material vegetal fresco de la planta para realizar la obtención del extracto vegetal, las fracciones y el aceite esencial, se realizó el proceso de naturalización de la especie *Nepeta cataria* L. requiriendo previamente la búsqueda y consecución de las semillas fuera del país para su posterior cultivo y recolección en el Jardín Medicinal Jorge Piñeros Corpas. Posteriormente de las partes aéreas de la planta se obtuvo el extracto etanólico total, sus fracciones cloroformo, hexano, acetato de etilo, residuo o extracto acuoso y el aceite esencial, en el laboratorio de ciencias básicas de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

Las pruebas de citotoxicidad se desarrollaron en el laboratorio de Farmacogenética de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, aplicando el ensayo MTT de viabilidad celular en las líneas celulares de tumores sólidos de cáncer DE mama (MDA-MB 231), MCF-7 (cáncer de mama con receptores hormonales ER), cáncer cérvico uterino (Hela), cáncer de próstata (PC3), adenocarcinoma colorrectal (HT29) y adenocarcinoma basal pulmonar (A549), obteniendo como resultado actividad citotóxica de las fracciones metanólica (MeOH), clorofórmica (CHCl₃) y el extracto etanólico total (EtOH Total) en las líneas celulares cancerosas A549, Hela, MDA-MB 231 y HT29.

INTRODUCCIÓN

El uso de las plantas con fines medicinales se remonta al principio de la historia de la humanidad: 3.000 años antes de Cristo se escribió el libro más antiguo sobre plantas medicinales en China; los sumerios, 2.500 años a.C., usaron las plantas con fines curativos; los asirios conocieron un poco más de 250 hierbas medicinales. En nuestro país, esta práctica tiene sus raíces en una riquísima herencia cultural, gracias al legado de diversas culturas (indígenas, africanas y europeas) que han utilizado estas plantas con fines rituales, medicinales y gastronómicos. En Colombia se producen y comercializan unas 156 especies de plantas medicinales y aromáticas empleadas en el manejo de diferentes patologías. (Alarcón Restrepo 2011).

La *Nepeta cataria* L. o Hierba gatera es una especie vegetal que pertenece a la familia Lamiaceae. Es conocida en el mundo por sus múltiples usos en medicina tradicional dado su carácter de planta ancestral originaria de Irán. En América Latina es conocida y empleada fundamentalmente en veterinaria y zootecnia. Se han realizado estudios sobre la afectación comportamental en gatos y como insecticida natural (Collins, 2001). e incluso plaguicida de varios tipos de pulgas que afectan a ovejas y cabras. (Missouri botanical garden. 2007), (González - García. 2017). En países como China, Japón y algunos de Europa Oriental es de uso común en culinaria y en Medicina tradicional China, se han evaluado su actividad broncodilatadora (Gilani, 2009), (Khan y Gilani, 2015), (González - García. 2017), antiinflamatoria (Lopes Ricci *et al*, 2013), (González García. 2017), antioxidante (Satish, 2013), (Gokce, 2010), (González - García. 2017), carminativa (Gilani, 2009), (Loureiro *et al*, 2014), (González - García. 2017), en el déficit cognitivo (Satish, 2013, (González García. 2017), antimicrobiana (Zomorodian *et al*, 2013). (González - García. 2017) y antineoplásico (Oncotarget 2017).

El Cáncer es una enfermedad de gran importancia debido a la alta morbi-mortalidad que reporta La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (International Agency for Research on Cancer): Estimaron en el año 2020 una población mundial total 1.564.286.140 personas, número de casos nuevos: 8.934.818, número de muertes 3'478.767 Número de casos prevalentes (5 años) 28596.819.

El tratamiento de esta enfermedad se basa en el uso de quimioterapéuticos y radioterapia, así como el manejo quirúrgico; sin embargo, estos tratamientos son de elevado costo, prolongada exposición en algunos casos, por otro lado el manejo habitual de esta patología tienen cierta toxicidad en tejidos patológicos y sanos que como consecuencia generan efectos adversos a los pacientes deteriorando su calidad de vida. Por tal motivo se han estudiado nuevas alternativas terapéuticas como lo son los extractos vegetales y aceites esenciales dada la biodiversidad de especies que pueden ser empleados como antineoplásicos. (gco.iarc.fr)

Para el desarrollo del presente trabajo se planteó como objetivo general evaluar la actividad citotóxica del extracto, fracciones y aceite esencial de las partes aéreas de *Nepeta cataria* L. Los resultados finalmente aportarán información importante de esta especie como potencial tratamiento en el manejo de Cáncer.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la actividad citotóxica del extracto vegetal total, fracciones y el aceite esencial de *Nepeta cataria* sobre líneas celulares tumorales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obtener el extracto etanólico total, fracciones de diferentes polaridades y el aceite esencial a partir de partes aéreas de *Nepeta cataria* L.
- Aplicar el ensayo de citotoxicidad MTT en las líneas celulares tumorales y analizar resultados.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la OMS en la Región de las Américas el cáncer es la segunda causa de muerte. Se estima que 4 millones de personas fueron diagnosticadas en 2020 y 1,4 millones murieron por esta enfermedad. Aproximadamente, el 57% de los nuevos casos de cáncer y el 47% de las muertes ocurren en personas menores de 69 años.

En Colombia, el cáncer representa un problema de salud pública; hasta Febrero de 2020 se registraron 275.348 personas diagnosticadas con cáncer.

Durante el periodo comprendido entre el 02 de enero del 2019 y el 01 de enero del 2020 se estimó para el nivel nacional una proporción de casos nuevos reportados (PCNR) ajustada por la edad de 83,94 casos nuevos por 100.000 habitantes. La prevalencia fue de 686,92 casos por cada 100.000 habitantes. La mortalidad general fue de 56,15 defunciones por cada 100.000 habitantes. (Murillo Raul, cols 2020)

1.1 Definición del Problema

A partir de lo mencionado previamente se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe actividad citotóxica del extracto, fracciones y aceite esencial obtenidos de las partes aéreas de *Nepeta cataria* L. sobre las líneas celulares de cáncer de mama, cérvico uterino, gástrico, colorrectal, próstata y pulmonar?

1.2 Justificación

El cáncer es una enfermedad prevalente en el mundo, cada año va en aumento estadístico tanto en morbilidad como en mortalidad, esto implica una importante inversión de recursos para el tratamiento de la población afectada; a pesar de estos esfuerzos hay altos índices de intolerancia ya que la terapéutica anti cáncer genera importantes efectos secundarios en los pacientes expuestos a los quimioterapéuticos y con el limitado acceso a los manejos quirúrgicos, se reducirá una respuesta efectiva acia la remisión de la enfermedad (Sung H, Ferlay. cols 2020).

Debido a esto se hace necesario la búsqueda y el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas de origen natural, que sean eficaces y mejor toleradas empleando recursos de fácil acceso y que se ejecuten con una infraestructura sostenible en el largo plazo en los países en vía de desarrollo. Privilegiando así a la farmacología vegetal a liderar investigaciones científicas que aporten soluciones contundentes (INC 2012).

Destacamos dentro de la revisión de la literatura científica un artículo de investigación donde se evaluó la inhibición del crecimiento e inducción de apoptosis del aceite esencial y extractos de *nepeta cataria L.* en líneas celulares PC3 y DU-145 (cáncer de próstata) y MCF-7 (cáncer de mama), desarrollado por Universidad de ciencias médicas, Mashhad Irán, en (Asiático Pac J Cáncer Prev. 2016; 17 (S3): 125-30 y otro estudio realizado en líneas celulares M549, donde investigaron los efectos citotóxicos de los flavonoides contenidos en la planta *Nepeta cataria L.*, con resultados significativos, además se resalta que esta planta está incluida en la farmacopea de la medicina tradicional china (Oncotarget. 2017 9 de mayo; 8 (19): 31395-31405. doi: 10.18632 / oncotarget.15608)

2. MARCO TEÓRICO

2.1 *Nepeta cataria* L.

El género *Nepeta* forma parte de la familia Lamiaceae y lo integran 255 especies aceptadas, además de numerosas subespecies e híbridos naturales. Se encuentra naturalizada en gran parte del mundo, pero su rango nativo está en Europa, Asia y África.

Cuando hablamos de hierba o menta gatera se hace referencia a la especie *Nepeta cataria*, conocida con ese nombre común por ser muy atractiva para los gatos, sin embargo no es una característica de todas las especies.

Son hierbas perennes con hojas opuestas y simples, a menudo peludas y con glándulas epidérmicas que secretan aceites volátiles, presentan inflorescencias racimosas a partir de Agosto. (Ravindran, 2017).

2.1.1 Nombre Científico

Nepeta cataria L., Sp. Pl. 2: 570 (1753).

2.1.2 Nombres comunes

Hierba gatera (Ravindran, 2017; Duke, 1988; Buczacki, 1996), nébeda (Dike, 1998), menta de gato (Ravindran, 2017), albahaca de gatos, trébol de gatos, hierbabuena de gatos, cura de gatos, nébeda o hierba del asmático.

2.1.3 Sinónimos

Nepeta americana (vitman), *Nepeta ruderalis* (Boiss), (Missouri botanical garden, 2017), *Nepeta cataria* var. *citriodora* (Durmort.) Lej (That plantList.org, 2020), *Nepeta bodinieri* Vaniot, *Nepeta calaminthoides* Benth. (Tropicos.org 2020), *Nepeta Vulgaris* Lam., *Nepeta tomentosa* (Gilib.) (Vitman), *Nepeta mollis* salisb., *Nepeta minor* Mill., *Nepeta macrura* Ledeb. ex. Spreng., *Nepeta laurentii* Sennen, *Nepeta*

citriodora Dumort., *Glechoma macrura* (Ledeb ex. Spreng) Kuntze, *Cataria vulgaris* Gauterau, *Calamintha albiflora* Vaniot (Ravindran, 2017).

2.1.4 Clasificación Taxonómica (APG IV, 2016)

REINO	PLANTAE
SUBREINO	VIRIDIPLANTAE
ORDEN	LAMIALES
FAMILIA	LAMIACEAE
SUBFAMILIA	NEPETOIDEAE
TRIBU	MENTHEA
GÉNERO	NEPETA
ESPECIE	NEPETA CATARIA L.

Tabla 1. Clasificación taxonómica

2.1.5 Distribución geográfica

Nepeta cataria es una especie nativa del sudeste de Europa y del oriente y centro de Asia (Ravindran, 2017). Está ampliamente naturalizada en el norte de Europa, Nueva Zelanda, Asia occidental y Norteamérica y en muchos otros países (Figura 1). Crece en terrenos baldíos, baldíos, taludes, setos, terraplenes y en ruinas de casas viejas. (wikispecies 2020). En Colombia es una especie naturalizada que se encuentra exclusivamente en los Andes, en el departamento de Cundinamarca, entre los 1800 y 2700 m de altitud (Bernal et al., 2015).



Figura 1. Distribución mundial de *Nepeta cataria*. Tomado de DiscoveryLife.org (2020).

2.1.6 Descripción botánica

Hierba perenne con tallos de 40- 150 cm de longitud y pubescencia blanca. **Hojas** opuestas, decusadas, ovadas a triangulares o cordadas, de 2,5 - 7 cm de largo x 2,1 - 4,7 cm de ancho, margen fuertemente crenada o dentada, haz de color verde-amarillo, pubescente y envés con indumento blanquecino, especialmente sobre las venas; **ápice** de la lamina obtuso a acuminado y base cordada o truncada (Figura 2); peciolo fino, de 0,7 - 3 cm de longitud. **Inflorescencias** axilares, en cimas en la base y panículas en el ápice; brácteas y bractéolas subuladas y minutas. **Flores** perfectas, zigomorfas (Figura 3). **Cáliz** tubular con pubescencia blanca, con dientes hirsutos.

Corola blanca con puntos morados a violeta en el labio inferior, y vellos blancos; tubo de la garganta delgado en la base (aprox. 0,3 mm de diámetro), con pubescencia en el interior, y abruptamente amplio en el ápice; labio superior bilobulado, con cerca de 2 x 3 mm y ápice emarginado; la parte media del labio inferior es subcircular, cordado, con el margen fuertemente dentado. Androceo con 4 estambres, didínamos, 2 posteriores y 2 anteriores, los posteriores con el doble de longitud que los anteriores (Figura 2). Ovario súpero. Frutos con cuatro aquenios ovoides, unidos entre sí, con cerca de 1,7 x 1 mm, y dos semillas por carpelo (Ravindran, 2017).



Figura 2. Detalle de las hojas de *N. cataria*. Imagen tomada de Tropicos.org (2020).



Figura 3. Detalle de la inflorescencia de *N. cataria*. Imagen tomada del Jardín Medicinal Jorge Piñeros Corpas.

2.1.7 Composición Química

Esta planta presenta en su composición nepetalactonas compuestos químicos que se han visto responsables de comportamientos particulares en gatos (Ravindran, 2017), en especial atracción a esta especie (Bourrela *et al.*, 1993). Bourrela y colaboradores identificaron los principales componentes de la menta de gato, como 4aa, 7a, 7aa-nepetalactona; 3,4b-dihidro-4a-a, 7a, 7aa-nepetalactona; 4a-a, 7a-a, 7b-nepetalactona; dimetil-3,7 oxa-1 biciclo [3,3,0] oct-2-eno; piperitona, éter timol metil, benzoato de hexenil, óxido de cariofileno y humuleno. Por otra parte, Baranauskiene *et al.* (2003) reportaron que los principales constituyentes de la hierba gatera son el acetato de geranilo, acetato citronelilo, citronelol y el geraniol. Zomorodian *et al.* (2012) encontraron que los mayores componentes del aceite de esta planta son 4a-a, 7a, 7a-b-nepetalactona (55-58%) y 4a-a, 7b, 7a-a-nepetalactona (30-31,2%), en cualquier estado del desarrollo de la planta.

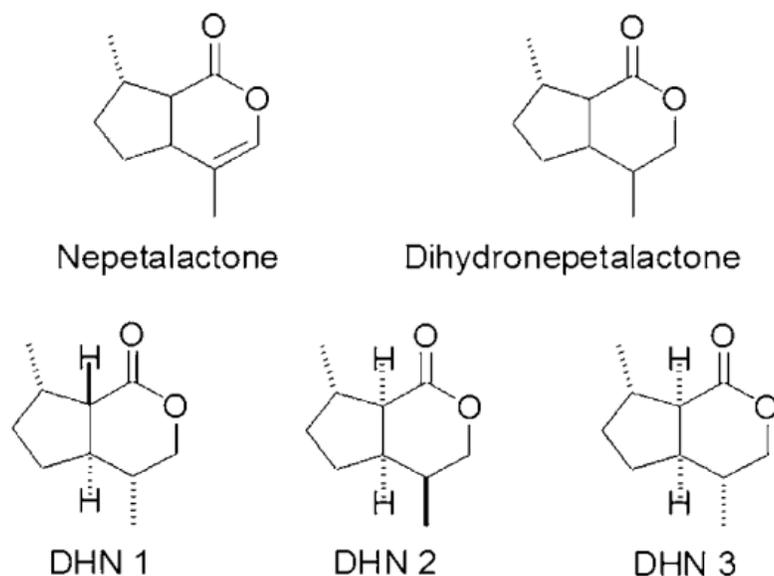


Figura 4. Estructuras químicas de los estereoisómeros de nepetalactona y dihidronepetalactona.

Presenta además Alfa – Humuleno, Beta – Elemene y Beta – Sitosterol cuya actividad se ha estudiado como antitumorales, (cáncer de mama y pulmón) entre otros, (Bourrel, C., Perineau, F., Michel, G., Bessiere, JM 1993), (Zheng, GQ., Kenney, PM y Lam, 1992), el primero el perfumería (Jeffery B. Harborne y H. Baxter, eds, 1983) y al último se ha visto relacionado con actividad androgénica, angiogénica, anoréxica, antibacteriana, antiinflamatoria, espermicida y pesticida, (Internat. J. Crudo, 1990), (Economic and Medicinal Plant research), (Malini, T. y Vanithakumari, G. 1989), (Journal of Ethnopharmacology, 1990).

Se encontraron también compuestos como Aluminio, ácido ascórbico, beta carotenos, calcio y alcanfor de los cuales se han descrito múltiples actividades entre las que están por parte del aluminio efectos como antivaginitico, candidicida, encefalopático y Pesticida. (Duke, 2020), (Nombres comunes (catnip) como se usa GRAS y otras plantas económicas. Boca Ratón).

Para el ácido ascórbico, actividades como, acidulante, (Duke, 2020), analgésico, antiagregante y antidiabético, (Challem, Berkson, Burt y Smith, Melissa Dianne. 2000), (Síndrome X, John Wiley & Sons), anti envejecimiento, anti alérgico, anti artrítico, anti asmático, anti hipertensivo, anti herpético y antidepresivo, (Werbach, 1993). (Harper Collind), antiaterosclerótico, antibacteriano, antioxidante y pesticida, (Davies, S. y Stewart, A. 1990), (Avon Books, Nueva York.), anti menopausia, (Duke, 2020), antimigraña, anti neumónico, (Pizzorno, JE y Murray, MT 1985), antipirético, (Economic and Medicinal Plant Research).

En los Betacarotenos, se han descrito actividades del tipo fagocítico, alergénico, antiacné, anticarcinómico y Antioxidante, (Pizzorno, JE y Murray, MT 1985), antimutagénico: (Economic and Medicinal Plant Research), Colorante (Jeffrey B. Harbone y H. Baxter, eds. 1983) (Diccionario fitoquímico. Un manual de compuestos bioactivos de plantas. Taylor y Frost). Para el calcio, actividades como antialérgico, anti ansiedad, anti arrítmico, antiartrítico, anti hipertensivo, laxante, tranquilizante, (Davies, S y Stewart, A. 1900), (Avon Books), (Werbach, M. 1993). Y el alcanfor

actividades alopáticas, analgésicas, anestésicas, antiacné y anti diarreico, (List, PH y Horhammer), (springer - Verlag, Berlin, 1969 – 1979), (Nigg, HN y Seigler, DS, eds. 1192). Como se puede ver hay una gran variedad de principios.

2.1.8 Usos etnobotánicos

El nombre del género proviene del nombre en latín para ciertas plantas aromáticas que incluían hierbabuena. Puede honrar a la ciudad de Nepeta (conocida hoy como Nepi) ubicada al norte de Roma en Etruria, que era el antiguo país ubicado entre los ríos Arno y Tíber y fue reconocido, antes del surgimiento de Roma, como el centro de la civilización etrusca. Epíteto específico significa perteneciente a los gatos. (Missouri botanical garden. 2007).

Como hierba medicinal, las hojas de hierba gatera se han utilizado (frescas o secas) para hacer un té de hierbas que, según los informes, ayudan a reducir la ansiedad, inducir el sueño, promover la transpiración (fiebre / alivio del resfriado), aliviar el dolor de garganta (supresor de la tos) y aliviar el malestar estomacal. (Missouri botanical garden. 2007). Posee actividad expectorante, analgésica, relajante, antiespasmódica y carminativa (Gonzalez - García, 2017).

Como hierba culinaria, las hojas frescas (sabor a menta) se pueden picar y agregar a sopas, guisos, salsas, vegetales o pastas. (Missouri botanical garden. 2007).

Como planta de jardín, la hierba gatera actúa como repelente para ciertos insectos, incluidos los pulgones y las chinches. La nepetalactona es el ingrediente activo que afecta a la mayoría de los gatos. (Missouri botanical garden. 2007).

Usos en seres humanos: La hierba gatera ha sido utilizada tradicionalmente fumada, masticada o como “té de catnip”, para tratar problemas de nerviosismo, dolores de cabeza, histeria e incluso locura, generalmente porque se asocia a

propiedades sedantes. Fue usada y se comercializa, aún hoy en día, como zumo, tinte, tabletas, extracto de alcohol, polvo, aerosol, infusión y como cataplasmas aplicados en diferentes puntos del cuerpo con distintos fines paliativos (Grognet,1990).

Entre la diversidad de aplicaciones populares se encuentra su uso como ayuda en el cólico infantil y en el parto, antiespasmódico, dietético, remedio para el reumatismo, asma, fiebres, infecciones diversas; analgésico y como remedio para el reumatismo, asma, fiebres, infecciones diversas; analgésicos y como agente refrigerante (diaforético). También se ha comercializado como repelente de mosquitos, publicitado como 27 veces más potente que los sintéticos. La parte de la raíz fue utilizada como estimulante. En los 60 era usada en lugar de marihuana, ya que produce alucinaciones visuales, auditivas y euforia. (Gonzalez - García. 2017).

Usos en felinos: La hierba gatera, se comercializa de varias formas y para distintos usos: las hojas secas o en spray suelen usarse sobre juguetes o dentro de ellos para estimular el juego y la caza (a veces en combinación con otras hierbas), espolvoreada sobre rascadores para inducir su uso, ofrecida directamente como relajante o premio (existen snacks) o bien suele comercializarse en bandejas para cultivarla y que el gato disponga de ella como quiera (se publicita su uso como purgante, inductor del vómito, prevención de formación de bolas de pelo en el intestino, aporte vitamínico y contra el mal aliento). (González- García. 2017).

2.1.9 Actividades bilógicas reportadas

Comportamiento: No se ha podido evidenciar científicamente el efecto relajante sobre los felinos (Bernachon et al, 2015). En un estudio se obtuvieron resultados positivos frente a situaciones de estrés específico en gatos. Sin embargo, el diseño

usado no permite concluir si el beneficio del uso de nepetalactona es aditivo o sinérgico a las feromonas felinas o si es efectiva por sí misma, ya que se compara con la monoterapia de feromonas, pero no se utilizó en ningún momento extracto de nepetalactona sin combinar.

Más aún, incluso se llega a desmentir su uso como ayuda paliativa frente a estereotipias en grandes felinos residentes en zoos (Resende et al, 2011), presentando la canela mayor efecto calmante que la NC, que no pareció ejercer ninguna acción. Sin embargo, existen resultados diametralmente contrarios, que respaldan la respuesta empírica observada en felinos inducida por el olor de la hierba (Ellis y Wells, 2010). De hecho, parece que se está relacionada con el olfato simple y no con la captación de feromonas, como hierba (Ellis y Well, 2010). De hecho, parece ser que está relacionada con el olfato simple y no con la captación de feromonas, como se pensó en un primer momento. A pesar de todo, no se puede encontrar una explicación mecanicista al efecto que ejerce esta planta sobre los gatos. (Gonzalez - García. 2017).

Aparato respiratorio: El aceite esencial es usado experimentalmente In vitro ha demostrado poseer efecto relajante sobre músculo liso respiratorio y por lo tanto, broncodilatador. Dicho efecto es atribuido al bloqueo de los canales de calcio y a la inhibición de la fosfodiesterasa. Por ello los autores sugieren que puede ser usado contra el asma. No obstante, ha de tenerse cuidado con extrapolar los datos a la población debido a que existe una gran dispersión estadística en los resultados obtenidos (Gilian, 2009), (Khan y Gilani, 2015). (González - García, 2017).

Aparato digestivo: El aceite esencial de NC en pruebas in vitro, mostró un efecto espasmolítico, debido al bloqueo de los canales de calcio. De nuevo, entre los datos obtenidos existía una gran dispersión estadística (Gilani, 2009). Estudios in vivo inducen a pensar que en realidad lo que posee la NC es fibra y cuando se vende como efecto preventivo contra los problemas intestinales, es por un aporte extra de fibra en la dieta (Loureiro et al, 2014). (Gonzalez - García. 2017).

Erección: En un inicio se observó una relación entre la ingesta de hojas de hierba gatera y el incremento en la erección peneana en ratas. Se ha sugerido que la nepetalactona es similar a anfetamina y podría tener una actividad dopaminérgica; sin embargo, la hierba no demostró tener relación con la motivación sexual, como se pensó inicialmente (Bernardi et al, 2011). (Gonzalez - García. 2017).

Repelente de insectos: Varios estudios respaldan que la hierba gatero presenta actividad repelente de insectos (Zhu et al, 2009), (Birkett et al, 2011). El mecanismo de acción por el que se produce es nuevamente desconocido, siendo esta la mayor causa por la que se evita su uso comercial como repelente.

En un primer momento se le atribuyó una actividad repelente diez veces mayor al DEET (N,N-Dietil.meta-toluamida, componente mayoritario en repelentes comerciales de insectos), así como actuar sobre el 80% de los insectos (Collins, 2021). Sin embargo, posteriormente se ha demostrado que la potencia es, en el mejor de los casos, mucho menor a la estimada inicialmente. Las especies de insectos picadores y mordedores sobre las que aparentemente es activo son Musca spp, anopheles spp, Culex spp, Aedes spp, así como frente a diferentes ácaros y garrapatas, tales como Dermanyssus o Rhiphicephalus. Sin embargo, no se ha observado efecto sobre las cucarachas. (Gonzalez - García. 2017).

Déficit cognitivo: En un experimento “in vivo” se compararon los efectos del aceite esencial con los de un neuroprotector. Se estudió su efecto en el tiempo en ratones con dosis de 1 mg/kg VO, llegando a la conclusión de que posee actividad anticolinesterásica de manera homogénea en todo el cerebro. El autor sugiere que podría tener efectos beneficiosos, atenuando los síntomas asociados al Alzheimer (Satish, 2013). (González García. 2017).

Antioxidante: Se ha confirmado que el aceite esencial posee sustancias con efecto antioxidante y una sustancia con efecto pro-oxidante, enmascarando las primeras el efecto de la segunda (Satish, 2013), (Gokce, 2010). (Gonzalez - García. 2017).

Propiedades antimicrobianas: Dado que pertenece a la familia de las mentas, tradicionalmente se le ha atribuido como a muchas plantas aromáticas, un efecto antimicrobiano. Esta es la justificación a un estudio realizado in vitro en el que se evaluó el posible uso de los aceites esenciales en las infecciones orales. Se evaluaron rangos de dilución del aceite esencial que oscilaban entre 0.03 - 128 UI/ml sugiriendo que podría utilizarse como colutorio ayudado por sus buenas características organolépticas (Zomorodian et al, 2013). (Gonzalez - García. 2017)

Propiedades antiinflamatorias: El efecto analgésico y antiinflamatorio del aceite esencial de NC ha sido evaluado con un modelo experimental en ratas con ácido acético y carragenina, respectivamente. Los resultados demostraron que cuando se administra una dosis de aceite esencial de 0.0005 ml/kg. También se demuestra que se reduce la respuesta analgésica inducida por el ácido acético. Las pruebas in vitro sugieren que sus acciones farmacológicas posiblemente estén mediadas por receptores opioides μ en lugar de κ y δ y sus acciones analgésicas son comparables a la morfina (Lopes Ricc et al, 2013). (Gonzalez García.2017).

Propiedades antineoplásicos: En la última década se han realizado estudios de citotoxicidad y apoptosis inducida empleando el aceite esencial de *Nepeta cataria*, extractos de metanol, n-hexano, diclorometano, acetato de etilo, n butanol y extractos acuosos obtenidos de las partes aéreas de la planta en líneas cancerígenas celulares PC3, DU - 145 y MCF - 7 en las muestras compararon la viabilidad celular, histogramas de DNA fragmentado teñido con PI en las células.(Asiático Pac J Cáncer Prev. 2016; 17 (S3): 125-30),

Evidenciando que solo el extracto de etilo podría disminuir significativamente la viabilidad celular en células PC3 de una manera directa a la concentración indicando la participación de un proceso apoptótico en la muerte celular inducida por extracto de etilo. En general estudios sugieren que se justifica una mayor elucidación analítica de *Nepeta cataria* con respecto a la búsqueda de nuevas sustancias químicas citotóxicas con actividad tumoral. (Oncotarget. 2017).

2.2. Generalidades cáncer

De forma general podemos decir que el cáncer se produce porque una célula se multiplica de forma anormal y desordenada. La multiplicación celular es un proceso natural y esencial para la vida, algunas destinadas a permanecer es decir si son destruidas no se regeneran como las neuronas o células nerviosas, células estables que mantiene su capacidad de regenerarse pero lo hacen en circunstancias especiales como por ejemplo una herida como las de los músculos o las que conforman los órganos y aquellas células lábiles que están continuamente renovándose a lo largo de la vida del individuo.

La proliferación celular está sometida a un estrecho control para mantener un balance, por lo que existen mecanismos inhibidores que impiden esa multiplicación desordenada y arbitraria y permiten procesos especiales de reparación en caso de ser necesario. La alteración de estos mecanismos es la que se traduce en procesos tumorales en su mayoría malignos.

Durante los últimos años, se han realizado progresos muy importantes en el conocimiento de las bases biológicas, bioquímicas y genéticas del cáncer, lo que ha sido fundamental para la prevención, la detección precoz del mismo y la posibilidad de tratamientos cada vez menos agresivos.

2.2.1 Biología del cáncer

El desarrollo de un cigoto unicelular a un adulto fértil requiere muchas rondas de división celular. Durante cada división, las celdas completan una serie ordenada de eventos que en conjunto forman el "ciclo celular". Este ciclo incluye la duplicación

precisa del genoma durante la fase de síntesis de ADN (fase S), y la segregación de conjuntos completos de cromosomas a cada una de las células hijas en fase M (Figura 5). El ciclo celular somático también contiene fases de Gap, conocidas como G1, que conecta el fin de la fase M con el inicio de la fase S en el siguiente ciclo, y G2, que separa las fases S y M. Dependiendo de las señales ambientales y de desarrollo, las células en G1 pueden abandonar temporal o permanentemente el ciclo celular y entrar en una fase de reposo o parada conocida como G0. Durante el desarrollo, las variaciones de este ciclo típico de división somática se utilizan para cumplir requisitos específicos (Figura 5). Estos incluyen ciclos celulares embrionarios rápidos que carecen de fases G1 y G2, ciclos celulares meióticos que permiten la formación de gametos haploides, y ciclos de endoreduplicación (o "endoreplicación") en los que las fases S no son seguidas por mitosis. (Raymond W. Ruddon, cols 2003)

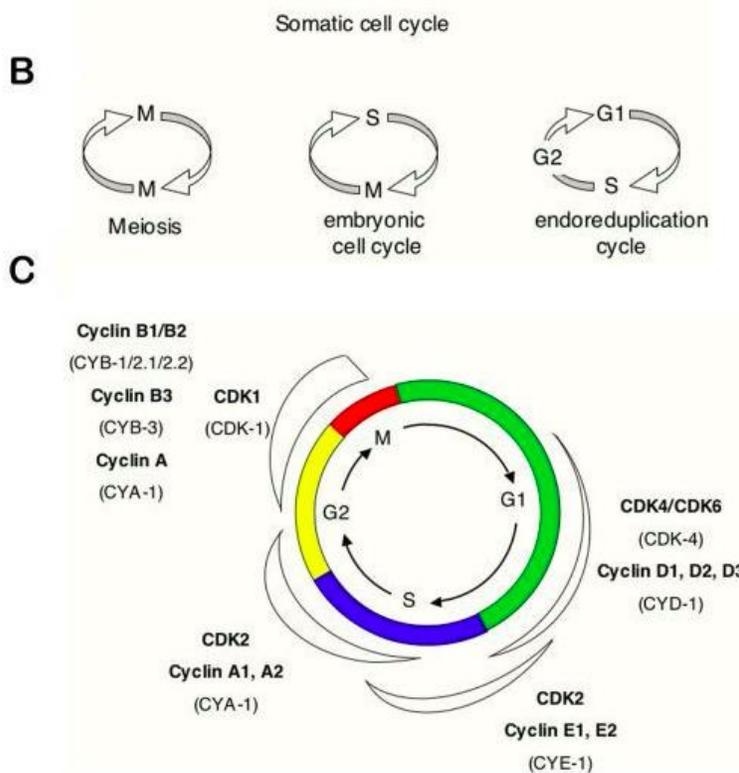


Figura 5. Esquema del ciclo celular (A) un ciclo celular típico (somático), que se puede dividir en cuatro fases secuenciales: G1, S, G2 y M. La fase M consiste en la división nuclear (mitosis) y la división citoplasmática (citocinesis) (B) ciclos celulares variantes en los que se omiten fases específicas. (C) tiempo aproximado de actividad para diferentes combinaciones de ciclinas y CDKs, basado en estudios de ciclinas y CDKs de mamíferos. Los miembros de la familia C. elegans se indican entre corchetes. Las formas fuera del ciclo indican aumento y reducción de la actividad CDK/ciclina correspondiente.

Tanto las señales externas de la célula y la información intrínseca de la célula determinan si las células entran en un ciclo de división. En general, las señales externas afectan esta decisión sólo hasta que las células se comprometen a pasar por todo el ciclo, en un momento en G1 conocido como "START" en la levadura y "punto de restricción" en los mamíferos. A partir de ahí la progresión a través del ciclo celular es controlada intrínsecamente por la maquinaria del ciclo celular. Los componentes básicos de esta maquinaria se conservan en todos los eucariotas. (Raymond W. Ruddon, cols 2003)

La alteración del punto de control G1/S ocurre en muchos cánceres humanos. La amplificación del gen ciclina D1 ocurre en un subconjunto de carcinomas de mama, esófago, vejiga, pulmón y células escamosas. Las ciclinas D2 y D3 están sobreexpresadas en algunos carcinomas colorrectales. Además, las quinasas cdk4 y cdk6 asociadas a la ciclina D están sobreexpresadas o mutadas en algunos cánceres. Se han observado mutaciones o deleciones en el inhibidor cdk4 y cdk6 INK4 en melanomas familiares y en el tracto biliar, esofágico, pancreático, cabeza y cuello, pulmón de células no pequeñas y carcinomas ováricos. Se han observado mutaciones inactivantes de los moduladores inhibidores de cdk4 p15, p16 y p18 en una amplia variedad de cánceres humanos. La ciclina E también se amplifica y sobreexpresa en algunos **carcinomas de mama, colon y leucemias**. (Raymond W. Ruddon, cols 2003)

El gen del retinoblastoma rb cumple un papel importante en el sistema de control G1/S: permite la ejecución de la fosforilación de RB por ciclina por otra parte la quinasa dependiente de libera RB del regulador transcripcional E2F y activa la función E2F. La inactivación del gen retinoblastoma por alteraciones genéticas ocurre en el retinoblastoma y también se observa en otros cánceres humanos, por ejemplo, **carcinomas pulmonares de células pequeñas y sarcomas osteogénicos**. El producto del gen p53 es un importante regulador de puntos de control del ciclo celular tanto en los puntos de control G1/S como G2/M, pero no parece ser importante en el punto de control del huso mitótico porque el nocaout del

gen p53 no altera la mitosis. El gen supresor de tumores p53 es el gen mutado más frecuentemente en el cáncer humano, lo que indica su importante papel en la conservación de la progresión normal del ciclo celular. Una de las funciones esenciales de p53 es detener las células en G1 después del daño genotóxico, para permitir la reparación del ADN antes de la replicación del ADN y la división celular. En respuesta al daño masivo de ADN, p53 desencadena la vía de muerte celular apoptótica.

Los datos de ensayos de destrucción celular a corto plazo, utilizando células normales y mínimamente transformadas, han llevado a la conclusión de que la mutación de p53 confiere resistencia a agentes genotóxicos; sin embargo, los datos de ensayos clonogénicos sugieren que el estado p53 juega poco o ningún papel en la sensibilidad de las células a los efectos letales de los medicamentos contra el cáncer o la radiación. (Raymond W. Ruddon, cols 2003)

2.2.2 Apoptosis

El proceso de muerte celular programada (apoptosis) implica la interacción de varias vías de señalización en la célula, y la presencia de células apoptóticas es una característica de enfermedades como el cáncer, la isquemia y la neurodegeneración. La inducción de apoptosis con quimioterapia o radioterapia es esencial para el tratamiento del cáncer y las imágenes de este proceso se pueden utilizar para vigilar la progresión de la enfermedad o la respuesta de los tumores a diferentes terapias.

La importancia de la vía apoptótica en la progresión del cáncer se observa cuando hay mutaciones que alteran la capacidad de la célula para someterse a la apoptosis y permitir que las células transformadas sigan proliferando en lugar de morir. Tales alteraciones genéticas incluyen la translocación del gen bcl-2 en linfomas que previene la apoptosis y promueve la resistencia a los fármacos citotóxicos. Otros

genes involucrados como jugadores en la etapa de apoptosis incluyen c-myc, p53, c-fos, y el gen de la enzima convertora de interleucina-1 β (ICE). Varios productos oncogénicos pueden suprimir la apoptosis. Estos incluyen la proteína adenovirus E1b, Ras y v-Abl.(Raymond W. Ruddon, cols 2003)

Las mitocondrias juegan un papel fundamental en los eventos de la apoptosis por al menos tres mecanismos: (1) liberación de proteínas, por ejemplo, citocromo c, que desencadena la activación de caspasas; (2) alteración del potencial redox celular; y (3) producción y liberación de especies reactivas de oxígeno después del daño de la membrana mitocondrial.¹⁴⁴ Otro vínculo mitocondrial a la apoptosis está implícito en el hecho de que Bcl-2, el factor antiapoptótico, es una proteína de membrana mitocondrial que parece regular los canales de iones mitocondriales y las bombas de protones. La proteína apoptótica Bax puede interactuar con Bcl-2 en su conformación mitocondrial para alterar la función protectora de Bcl-2.

La apoptosis ocurre en la mayoría, si no en todos, los cánceres sólidos. La isquemia, la infiltración de linfocitos citotóxicos y la liberación de TNF pueden jugar un papel en esto. Sería terapéuticamente ventajoso inclinar la balanza a favor de la apoptosis sobre la mitosis en tumores. Varios medicamentos anticancerígenos inducen apoptosis en las células cancerosas el problema es que suelen hacer esto en las células normales que también proliferan. Por lo tanto, el objetivo debe ser manipular selectivamente los genes implicados en la inducción de la apoptosis en las células tumorales. Entender cómo funcionan estos genes puede ayudar a lograr este objetivo.(Raymond W. Ruddon, cols 2003)

2.2.3 Epidemiología del cáncer.

En Colombia mediante la Resolución 0247 de 2014 se inició el registro de la información de las personas con cáncer atendidas en el marco del sistema general de salud. En esa primera medición se reportaron 139.789 casos en el país, cifra que ha ascendido a 347.745 personas en el 2020 con algún tipo de cáncer. En este mismo periodo, el número de casos nuevos reportados (CNR) fue de 42.893 y se informaron 27.300 fallecimientos. (Pardo C ,cols 2020, Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006 Bogotá, INC 2010).

De los tipos de cáncer priorizados, el de próstata, seguido del cáncer de colon y recto y el de estómago fueron los de mayor frecuencia de casos nuevos reportados (CNR) en hombres. En las mujeres: el cáncer de mama, seguido del cáncer de cérvix y el de colon y recto fueron los tipos de cáncer con más casos nuevos reportados (CNR).

Teniendo en cuenta datos de los Registros de Base Poblacional disponibles para la región de las Américas, Colombia ocupa el sexto puesto en mortalidad por cáncer después de Uruguay, Argentina, Chile y Brasil. (Bautista Nubia 2021).

Según la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (International Agency of Research on Cancer) de la Organización Mundial de la Salud las Estadísticas de Incidencia de Nuevos casos de Cáncer en Colombia para el año 2020 son las siguientes.

Number of new cases in 2020, males, all ages

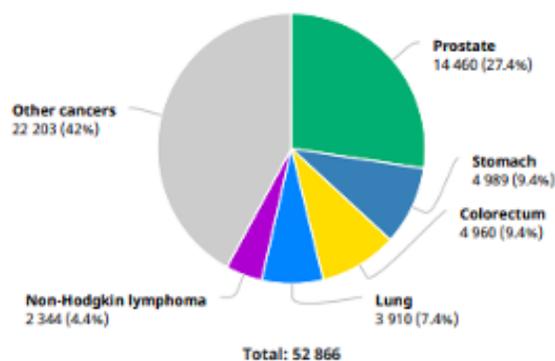


Figura 6. Casos nuevos de cáncer en 2020 en Hombres de todas las edades en Colombia-

Number of new cases in 2020, females, all ages

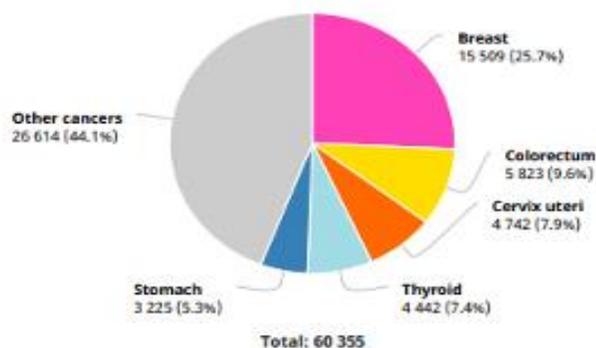


Figura 7. Casos nuevos de cáncer en 2020 en mujeres de todas las edades en Colombia.

Summary statistic 2020

	Males	Females	Both sexes
Population	24 984 564	25 898 320	50 882 884
Number of new cancer cases	52 866	60 355	113 221
Age-standardized incidence rate (World)	184.7	182.6	182.3
Risk of developing cancer before the age of 75 years (%)	19.0	18.0	18.4
Number of cancer deaths	26 862	28 125	54 987
Age-standardized mortality rate (World)	91.1	80.1	84.7
Risk of dying from cancer before the age of 75 years (%)	9.2	8.2	8.7
5-year prevalent cases	132 734	160 790	293 524
Top 5 most frequent cancers excluding non-melanoma skin cancer (ranked by cases)	Prostate Stomach Colorectum Lung Non-Hodgkin lymphoma	Breast Colorectum Cervix uteri Thyroid Stomach	Breast Prostate Colorectum Stomach Lung

Tabla 2. Resumen Estadístico de incidencia de Cáncer en Colombia 2020.

La incidencia de Cáncer en Colombia para el año 2020 evidencia en orden descendente: Cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer de cuello uterino, linfoma no Hodgkin, leucemia y cáncer rectal.

El cáncer de mama y de próstata son las neoplasias más frecuentes y dependientes de hormonas en hombres y mujeres, respectivamente.

Tabla 3. Estimación de la Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia 2020.

Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site										
Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Breast	15 509	1	13.7	5.21	4 411	3	8.0	1.43	52 025	200.88
Prostate	14 460	2	12.8	6.10	3 846	5	7.0	0.96	49 172	196.81
Stomach	8 214	3	7.3	1.45	6 451	1	11.7	1.07	11 611	22.82
Colon	7 579	4	6.7	1.34	4 048	4	7.4	0.64	18 654	36.66
Lung	6 876	5	6.1	1.24	6 090	2	11.1	1.06	7 314	14.37
Thyroid	5 304	6	4.7	0.94	489	21	0.89	0.08	17 523	34.44
Cervix uteri	4 742	7	4.2	1.53	2 490	7	4.5	0.80	12 472	48.16
Non-Hodgkin lymphoma	4 242	8	3.7	0.77	2 004	10	3.6	0.35	11 996	23.58
Leukaemia	3 367	9	3.0	0.53	2 419	8	4.4	0.37	9 661	18.99
Rectum	2 721	10	2.4	0.50	1 265	13	2.3	0.21	7 302	14.35
Pancreas	2 693	11	2.4	0.47	2 639	6	4.8	0.46	2 040	4.01
Corpus uteri	2 635	12	2.3	0.99	576	18	1.0	0.21	8 403	32.45
Kidney	2 466	13	2.2	0.47	932	15	1.7	0.17	6 452	12.68
Ovary	2 391	14	2.1	0.82	1 485	12	2.7	0.51	6 344	24.50
Liver	2 289	15	2.0	0.39	2 220	9	4.0	0.38	2 149	4.22
Bladder	1 995	16	1.8	0.34	699	17	1.3	0.09	5 487	10.78
Brain, central nervous system	1 901	17	1.7	0.33	1 650	11	3.0	0.29	5 154	10.13
Melanoma of skin	1 805	18	1.6	0.31	490	20	0.89	0.08	5 268	10.35
Multiple myeloma	1 376	19	1.2	0.27	1 035	14	1.9	0.20	3 340	6.56
Testis	1 369	20	1.2	0.38	195	25	0.35	0.05	4 895	19.59
Larynx	1 000	21	0.88	0.20	552	19	1.0	0.10	2 893	5.69
Lip, oral cavity	914	22	0.81	0.16	378	23	0.69	0.06	2 495	4.90
Oesophagus	867	23	0.77	0.15	842	16	1.5	0.13	867	1.70
Hodgkin lymphoma	825	24	0.73	0.13	251	24	0.46	0.04	2 739	5.38
Gallbladder	680	25	0.60	0.12	459	22	0.83	0.08	794	1.56
Penis	550	26	0.49	0.19	162	27	0.29	0.06	1 638	6.56
Oropharynx	530	27	0.47	0.09	189	26	0.34	0.03	1 313	2.58
Anus	483	28	0.43	0.09	104	31	0.19	0.02	1 314	2.58
Vulva	447	29	0.39	0.14	134	28	0.24	0.03	1 354	5.23
Salivary glands	436	30	0.39	0.08	108	30	0.20	0.02	1 328	2.61
Kaposi sarcoma	396	31	0.35	0.06	57	33	0.10	0.01	1 130	2.22
Nasopharynx	155	32	0.14	0.03	80	32	0.15	0.01	448	0.88
Vagina	150	33	0.13	0.05	46	34	0.08	0.01	386	1.49
Mesothelioma	144	34	0.13	0.03	126	29	0.23	0.03	175	0.34
Larynopharynx	113	35	0.10	0.02	36	35	0.07	0.01	183	0.36
All cancer sites	113 221	-	-	18.39	54 987	-	-	8.66	293 524	576.9

Información sobre fuente de datos y métodos

Población Total: 50'882.884

Número de casos nuevos: 113.221

Número de muertos: 54.987

Número de casos prevalentes en 5 años: 293.524

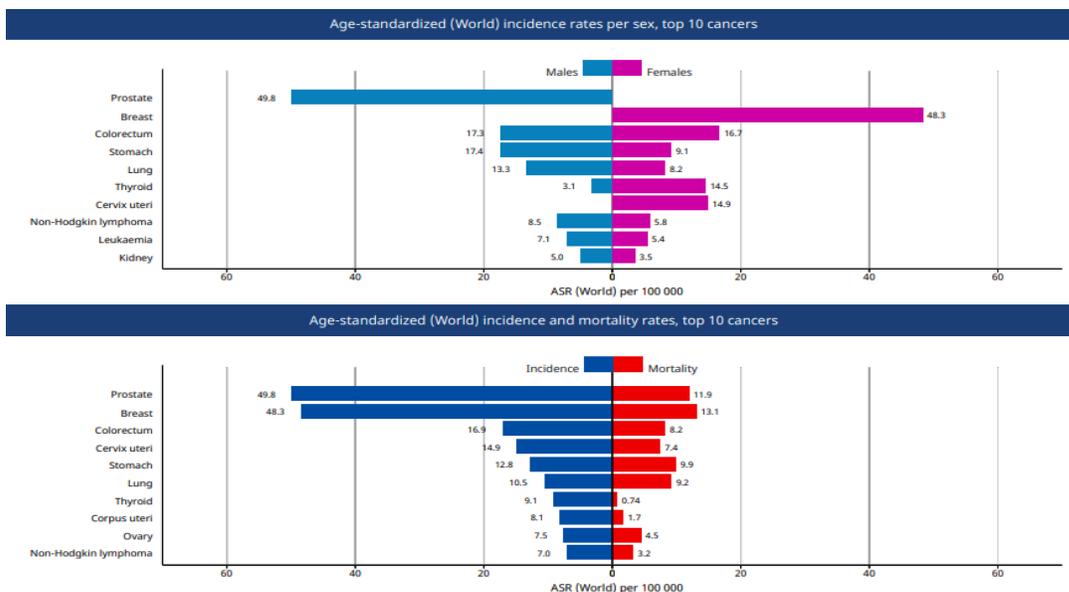
Incidencia: Estimación a partir de la mortalidad utilizando ratios M:I de cuatro registros de cáncer locales, complementada (cuando es necesario) con siete registros de cáncer en Ecuador y Perú. Excepto sarcoma de Kaposi, cánceres de piel, próstata e infantiles no melanoma: tasas de cuatro registros locales aplicadas a la población nacional de 2020. (Fuente local). Método para calcular la incidencia de Cáncer (3a): Estimación a partir de las estimaciones nacionales de mortalidad por modelización, tasas de incidencia derivadas de datos de los registros de cáncer locales (Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN)

Mortalidad: Tasas (2008-2017) proyectadas para 2020 y aplicadas a la población 2020. Fuente de datos local- Nacional (OMS)

El método utilizado para estimar las tasas de mortalidad por cáncer por sexo y edad en Colombia se obtuvo por prioridad (1): Las tasas nacionales de mortalidad nacional observadas en registros se proyectaron mediante modelos para 2020.

Prevalencia: Las estimaciones de la prevalencia para 2020 se calcularon utilizando las tasas de incidencia por sexo, lugar y edad a 1, 3 y 5 años de los países nórdicos para el período 2006-2015. Estas relaciones se ampliaron utilizando las relaciones del Índice de Desarrollo Humano (IDH). La prevalencia está disponible tanto en cifras como en proporciones de la población por cada 100.000 personas (Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN).

Figura 8. Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad (mundiales), los 10 principales tipos de cáncer.



El cáncer de seno es el cáncer más diagnosticado a nivel mundial, tanto en países desarrollados y no desarrollados. En Colombia actualmente es el cáncer más común y según las proyecciones actuales se espera continúe en ascenso. La prevalencia del cáncer de seno varía con respecto a la capacidad de cada país: Primero por las acciones ejecutadas por cada región para su oportuna detección y tratamiento y segundo en razón de su perfil racial étnico, cultural y social.

El cáncer de cervix ocupa una posición relevante en las patologías neoplásicas en Colombia y nivel mundial dado que continuará su incremento durante las próximas décadas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 MATERIALES

3.1.1 Material vegetal

Se obtuvo 700 gr de material vegetal de partes aéreas (tallos y hojas), del cual se usaron 300 gr de material fresco (hojas) para la elaboración del aceite esencial y 400 gr (hojas y tallos) que se enviaron a secar y pulverizar para la posterior obtención del extracto etanólico total y las fracciones cloroformo, hexano, acetato de etilo y residuo acuoso; este proceso se llevó a cabo en el laboratorio de ciencias básicas de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas

3.1.2 Extracción

Para el proceso de extracción de aceite esencial se emplearon 300 gr de material fresco, se obtuvo 0.5 ml de aceite esencial por la técnica de hidrodestilación, por otra parte de 400 gr de material seco se realizó un extracto etanólico total en soxleth, para luego por fraccionamiento líquido/líquido utilizando solventes de polaridad creciente (hexano, cloroformo, acetato de etilo) se obtuvieron las respectivas fracciones, incluyendo la fracción hidroalcohólica, al completar los ciclos correspondientes de cada proceso, se pasó el extracto y fracciones a concentrar en el rotaevaporador a temperatura de 40°C, 60 rpm y presión que depende del solvente a recuperar.

Posteriormente los extractos y el aceite esencial obtenidos se trasladaron al laboratorio de Farmacogenética del Cáncer de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá para realizar las pruebas de citotoxicidad.

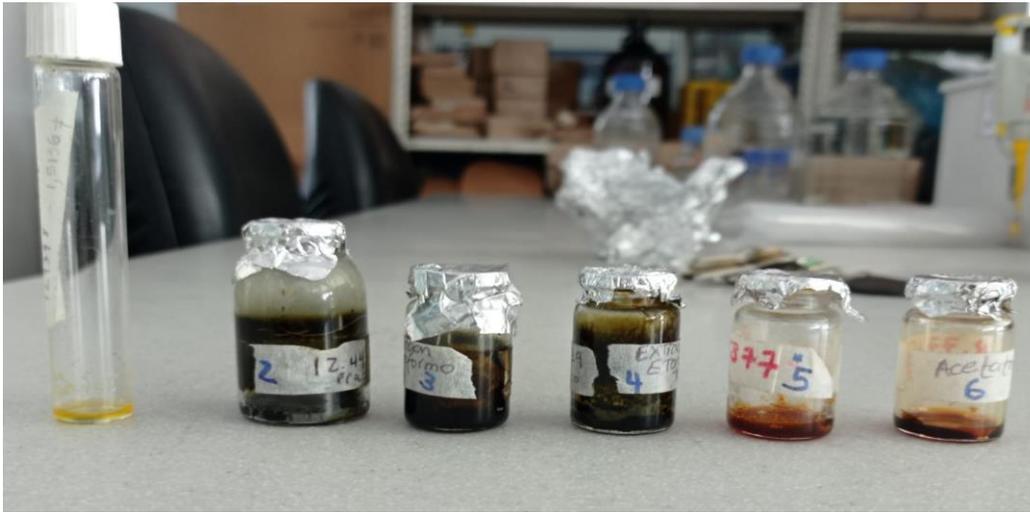


Fig 9. Muestras recibidas en el laboratorio Universidad Nacional de Colombia.

3.1.3 Características de líneas celulares

Para este estudio se emplearon líneas celulares de tumores sólidos de algunos de los cánceres más prevalentes en Colombia: cáncer mamario (MDAMB-231 y MCF-7), cáncer cérvico uterino (Hela), cáncer de próstata (PC3), adenocarcinoma colorrectal (HT29) y adeno carcinoma basal pulmonar (A-549)

Las líneas de células cancerígenas son ampliamente usadas en ensayos *in vitro* donde se utilizan cultivos celulares con características fisiológicas, bioquímicas y genéticas de la línea celular ya establecida. Existen dos tipos de cultivo celular: cultivo en monocapa y cultivo en suspensión. El cultivo en monocapa consiste en el crecimiento de las células adheridas sobre una superficie sólida. El cultivo en suspensión consiste en el crecimiento de las células suspendidas en el medio. (Segretrín, 2010).

Tabla 4. Características principales de las líneas celulares A549, HT29, PC3, Hela, MDA-MB-231 y MCF-7. (ATCC, 2021)

LÍNEA CELULAR	A549	HT29	PC3	Hela	MDA-MB-231	MCF-7
ÓRGANO	Pulmón	Colón	Próstata	Cérvix	Seno	seno
MORFOLOGÍA	Epitelial	Epitelial	Epitelial	Epitelial	Epitelial	Epitelial
CRECIMIENTO	Adherente	Adherente	Adherente	Adherente	Adherente	Adherente

3.1.4 Ensayo MTT para determinar la viabilidad celular

Para determinar el porcentaje de células vivas sometidas a un tratamiento, uno de los factores analizados es la pérdida de la integridad de organelos importantes como la membrana, núcleo y cromatina. Uno de estos ensayos es el MTT, el cual consiste en la captación de las células evaluadas de la sal de (3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazolio bromuro) (color amarillo) y su posterior reducción a cristales insolubles de formazán (color púrpura), así como la reducción del NADH a NAD⁺ gracias a la acción de la enzima mitocondrial succínico-deshidrogenasa. El formazán queda retenido en las células, razón por la cual, es necesario disolverlo para así poder observar el cambio de coloración del MTT y poder cuantificar la cantidad del mismo que se reduce (Salamanca et al; 2008) (Mosmann, 1983). Para cuantificar la viabilidad celular, se utiliza un método espectrofotométrico, a una longitud de onda de 540 – 570 nm. La absorbancia obtenida de los cristales de formazán a dicha longitud es directamente proporcional a la viabilidad celular,

puesto que, a mayor presencia de cristales de formazán, mayor cantidad de células viables. (Carvajal et al., 2013) (Escobar et al., 2010).

3.2 Metodología

3.2.1 Cultivo y recolección del material vegetal.

Las semillas de *Nepeta cataria* L. fueron traídas de Alemania, conseguidas y compradas aproximadamente en Marzo del 2020 y llegaron al país en Julio de ese año, se sembraron 800 semillas en 3 escenarios, un grupo en modo libre en el Bajo Putumayo, otro grupo en Chiquinquirá, Boyacá, unas libres y otras en semillero en invernadero y otras en semillero y libres en invernadero en el jardín medicinal Jorge Piñeros Corpas de las cuales nacieron 8 plantas, el resto de las semillas no progresaron. Se confirmó su viabilidad en Agosto del 2020 y se esperó el tiempo suficiente para obtener la cantidad de material vegetal requerida.



Fig 10. Semillas de *Nepeta Cataria* L.



Fig 11. Cultivo naturalizado *Nepeta Cataria*

La recolección se realizó en febrero del 2021, con un total de 700 gr de material fresco viable para iniciar la elaboración del extracto vegetal y el aceite esencial. Se contó con todas las medidas de cuidado de la planta garantizando el buen estado del material recolectado.



Fig 12. Recolección *Nepeta Cataria* L. Jardín Medicinal Jorge Piñeros Corpas.

3.2.2 Elaboración del extracto vegetal de *Nepeta cataria* L., sus fracciones y el aceite esencial.

Obtención de Aceite esencial a partir de 300 gr de material vegetal fresco (partes aéreas) se empleó la técnica de Hidrodestilación: El material vegetal se dispuso en un recipiente cerrado (balón) al que se le adiciona agua hasta la mitad de la capacidad del recipiente y posteriormente éste se somete a calentamiento durante el proceso de extracción. El agua al llegar al punto de ebullición genera vapor, produce la presión suficiente para vencer la resistencia hidráulica del material vegetal y conforme el vapor entra en contacto con la planta éste extrae los componentes volátiles donde finalmente la mezcla de vapor saturado y aceite

esencial, fluye hacia un condensador, en donde se condensa y enfría hasta la temperatura ambiente. Se destila el aceite por un periodo mínimo de 2 horas.

A la salida se obtuvo una emulsión líquida inestable, debido a la inmiscibilidad del aceite esencial en el agua por lo cual se extrajo el aceite en un solvente orgánico, se usan dos erlenmeyers en uno se recoge la fase acuosa y en otra la fase orgánica, en nuestro caso se utilizó acetato de etilo el cual finalmente se separa del aceite esencial mediante el uso de un rotavapor usando el vacío y disminuir el punto de ebullición del acetato de etilo facilitando su separación del aceite, previo a este último paso, se da la eliminación de agua mediante un desecante, se obtuvo 0.5 ml de aceite esencial de *Nepeta cataria* L.

A partir de 400 gr de material seco se realizó un extracto etanólico total en soxleth, para luego por fraccionamiento líquido/líquido utilizando solventes de polaridad creciente (hexano, cloroformo, acetato de etilo) se obtuvieron las respectivas fracciones, incluyendo la fracción hidroalcohólica, al completar los ciclos correspondientes de cada proceso, se pasó el extracto y fracciones a concentrar en el rotaevaporador a temperatura de 40°C, 60 rpm y presión que depende del solvente a recuperar.



Fig 13. Montaje extracto etanólico total.



Fig 14. Montaje de fracción cloroformo

Fig 15. Montaje de fracción hexano

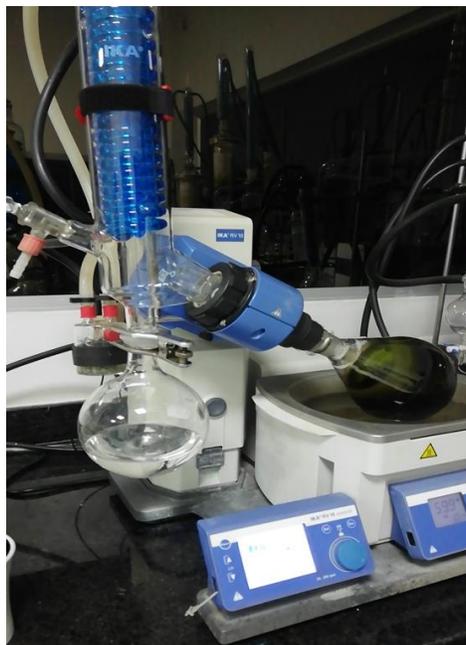


Fig16. Montaje fracción Acetato Etilo Fig 17. Fracciones concentradas en rotaevaporador.



Fig 18. Hidrodestilación (obtención del aceite esencial).

3.2.3 Valoración de actividad citotóxica en productos de origen natural

La valoración *in vitro* de citotoxicidad sobre líneas celulares derivadas de tumores humanos es uno de los modelos más empleados para la selección o tamizaje de moléculas con potencial actividad anti cáncer. En este modelo un número conocido de células, provenientes de un mismo cultivo celular, son tratadas por un periodo de tiempo determinado con diferentes concentraciones del extracto, fracción o compuesto que está en estudio. Transcurrido el tiempo de tratamiento se determina qué porcentaje de células sobreviven frente a cada concentración evaluada. Para la detección de las células viables se pueden emplear métodos colorimétricos tales como el MTT, XTT o sulforodamina o fluorométricos como el ensayo reducción de resazurina. La selección de productos con actividad promisoriosa se realiza teniendo en cuenta el valor de la concentración que causa la muerte al 50 % de las células tratadas (CL_{50}). La actividad citotóxica de un extracto o una fracción se considera promisoriosa cuando la CL_{50} es menor o igual a 100 mg/mL y 50 mg/mL respectivamente y para compuestos sí es menor o igual a 4 mg/mL o 10 mM (Boyd, 1997; Mans et al., 2000; Jantova et al., 2003).

3.2.4 Concentraciones Evaluadas

Las fracciones fueron disueltas en DMSO a una concentración final de 1,25 µg/ml. Para realizar los ensayos se evaluaron 4 concentraciones 1,25, 12,5 125 y 250 µg/ml Las diluciones se prepararon en medio de cultivo, partiendo de la solución stock.

3.2.5 Ensayo Actividad Citotóxica de *Nepeta cataria* L.

Para estas valoraciones se emplearon las líneas celulares de origen tumoral humano: HELA (cáncer cervical), PC3 (cáncer de próstata), MDA-MB 231 (adenocarcinoma de seno), MCF-7 (carcinoma de mama con receptores hormonales ER), HT-29 (adenocarcinoma de colon), A-549 (carcinoma de pulmón). Las líneas se cultivaron en frascos de 75 cm² de área, con medio DMEM LOW GLUCOSE, suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS) y gentamicina 50 mg/mL. Se incubaron a 37°C, en atmósfera de 5% de CO₂ y 100% de humedad relativa.

Las células fueron sembradas en placas de 96 pozos y tratadas durante 72 h con las 3 concentraciones de cada fracción. Como control positivo de actividad se empleó taxol y se evaluó el efecto del vehículo (DMSO), el cual fue usado al 0.1%, para evitar su interferencia en los resultados. Cada concentración se evaluó por triplicado y se realizaron al menos dos ensayos en semanas diferentes.

Para determinar la actividad citotóxica, las células tumorales descritas fueron tratadas con el extracto y las fracciones obtenidas de las partes aéreas de *Nepeta cataria*, con concentraciones de 1,25, 12,5 125 y 250 µg/ml. Uno de los parámetros empleados para comparar la citotoxicidad entre los diferentes extractos y fracciones es la concentración inhibitoria 50 (CI₅₀) que corresponde a la inhibición del 50% del crecimiento de las células tumorales.

4. RESULTADOS

Las líneas celulares fueron analizadas a las 72 horas post-tratamiento con el ensayo de Resazurina para determinar el efecto citotóxico o citostático de la Solanina. Se realizaron las lecturas en el espectrofluorómetro TECAN GENIUS a una medida de fluorescencia de 535 nm_{ex} -595 nm_{em}, con el fin de determinar el efecto de la Solanina a partir de las curvas de log concentración Vs. porcentaje de supervivencia. Después de calcular los porcentajes de supervivencia celular, relativos a las células control (tratadas sólo con medio), se construyeron curvas dosis-respuesta y se calcularon las concentraciones inhibitorias 50 (IC₅₀) de cada tratamiento, para cada línea celular, empleando una regresión no lineal en el programa estadístico GraphPad-Prism 6[®] (GraphPad Software, USA).

Para cada línea celular del tratamiento con solanina se realizaron al menos dos experimentos independientes con resultados consistentes, en semanas diferentes y fueron expuestas al aceite esencial y fracciones a concentraciones de 1.5, 12.5, 125 y 250 µg/ml.

Como control positivo de actividad se empleó taxol y se evaluó el efecto del vehículo (DMSO), el cual fue usado al 0.1%, para evitar su interferencia en los resultados. La significancia estadística fue evaluada por ANOVA y con respecto al control por medio de la prueba de Tukey. * $p < 0.05$.

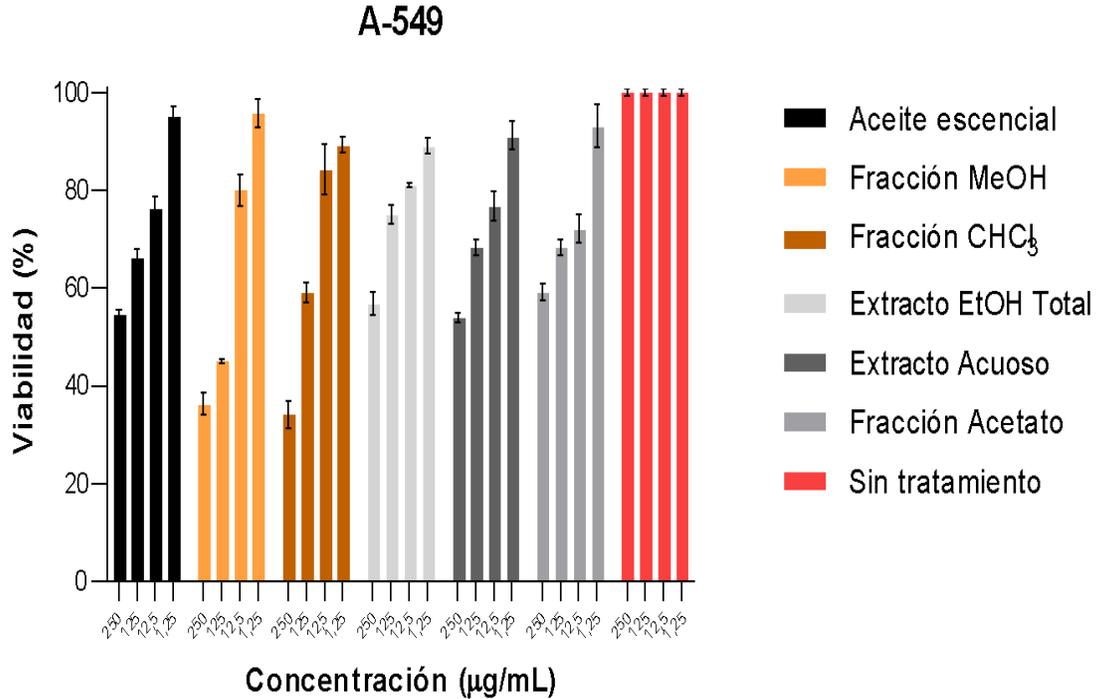


Figura 19. Evaluación citotóxica del aceite esencial, las fracciones acuosa, MeOH, CHCl₃, acetato, extracto, extracto EtOH total, extracto acuoso de *Nepeta cataria* en la línea celular A-A549.

Las fracciones MeOH y CHCl₃ obtenidas a partir de *Nepeta cataria* presentaron actividad citotóxica dosis dependiente en las células A-549. La fracción MeOH presentó un porcentaje de viabilidad de 36.32% y del 45.17% en concentraciones de 250 µg/ml y 125 µg/ml /mL respectivamente. La fracción CHCl₃ a concentración de 250 µg/ml presentó un porcentaje de 34.2%.

El extracto acuoso, EtOH total, fracción acetato y el aceite esencial de *Nepeta cataria* no presentaron efecto citotóxico sobre las células A-549 expuestas a las diferentes concentraciones: 1.5, 12.5, 125 y 250 µg/ml. (Figura 19)

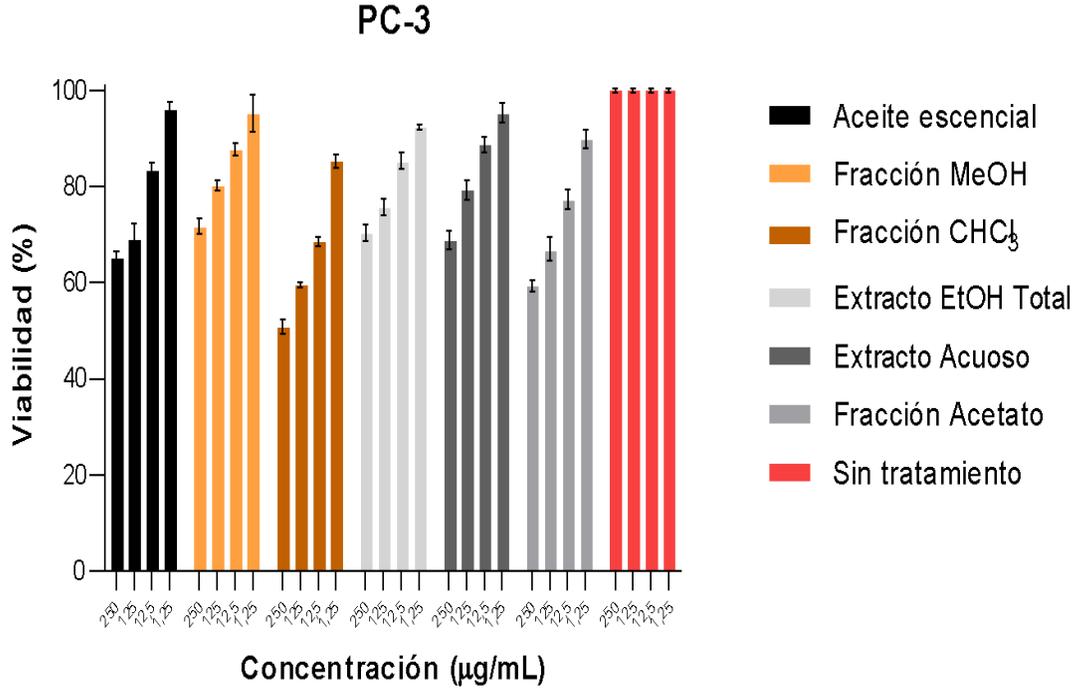


Figura 20. Evaluación citotóxica del aceite esencial, las fracciones acuosa, MeOH, CHCl₃, acetato, extracto EtOH total, extracto acuoso de *Nepeta cataria* en la línea celular PC-3.

Las fracciones acetato, MeOH, CHCl₃, los extractos EtOH total, acuoso y el aceite esencial de *Nepeta cataria* L. no presentaron actividad citotóxica sobre la línea celular PC3 expuestas a las diferentes concentraciones: 1.5, 12.5, 125 y 250 µg/ml (Figura 20).

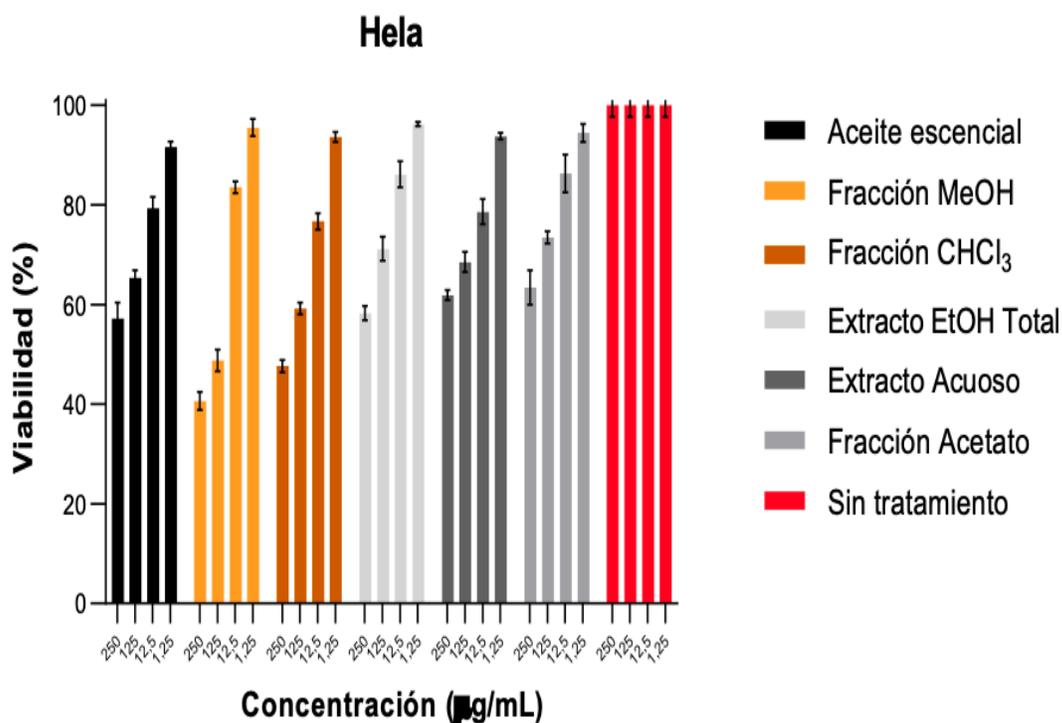


Figura 21.. Evaluación citotóxica del aceite esencial, las fracciones acuosa, MeOH, CHCl₃ acetato, extracto EtOH total, extracto acuoso de *Nepeta cataria* en la línea celular Hela.

El extracto acuoso, EtOH total, la fracción acetato y el aceite esencial de *Nepeta cataria L.* no presentaron efecto citotóxico sobre células Hela expuestas a las diferentes concentraciones: 1.5, 12.5 , 125 y 250 µg/ml.

Las fracción MeOH presentó actividad citotóxica en las células Hela a las dos primeras concentraciones 250 y 125 µg/ml, con un porcentaje de viabilidad celular de 40.65% y 48.77% respectivamente. La fracción CHCl₃ tiene efecto citotóxico con un porcentaje de viabilidad celular de 47.66 % de células a la mayor concentración 250µg/ml (Figura 21).

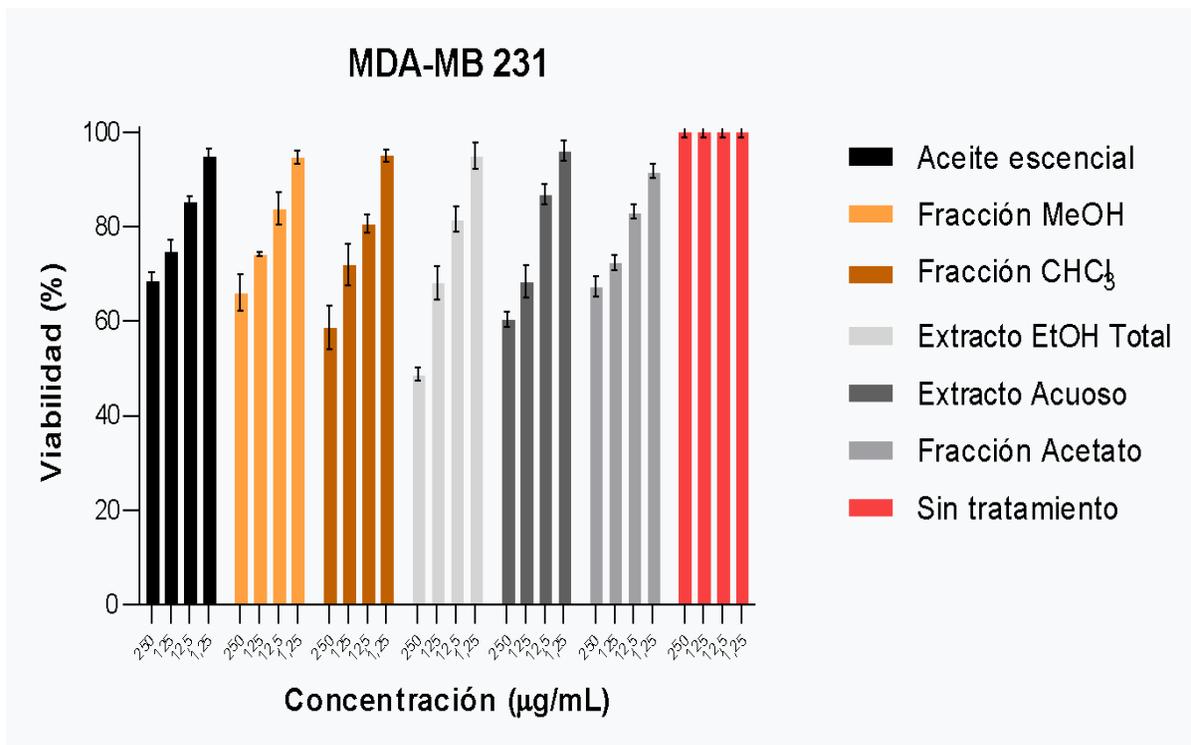


Figura 22. Evaluación citotóxica del aceite esencial, las fracciones acuosa, MeOH,CHCl₃, acetato, extracto EtOH total, extracto acuoso de *Nepeta cataria* en la línea celular MDA-MB 231.

El extracto acuoso, las fracciones MeOH, CHCl₃, acetato y el aceite esencial de *Nepeta cataria L.* no presentaron efecto citotóxico sobre las células MDA MB 231 expuestas a las diferentes concentraciones: 1.5, 12.5 , 125 y 250 µg/ml.

El extracto EtOH total presentó efecto citotóxico en las células MDA MB 231 a las concentraciones 250 µg/ml con un porcentaje de viabilidad celular de 48.8% (Figura 22).

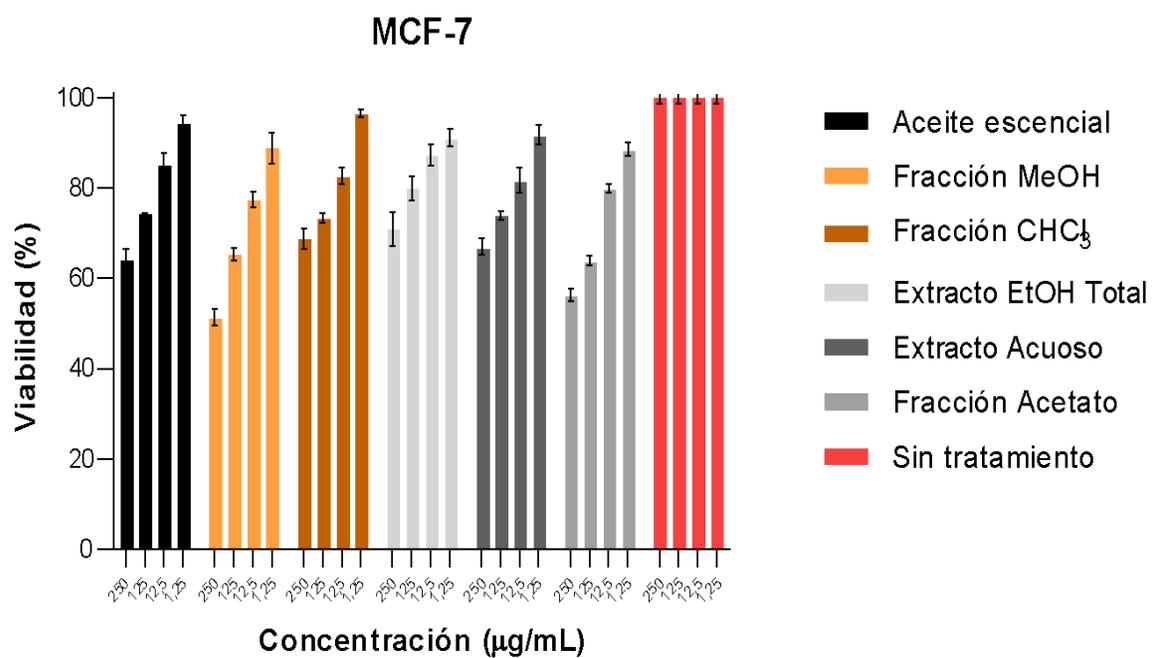


Figura 23. Evaluación citotóxica del aceite esencial, las fracciones acuosa, MeOH, CHCl₃, acetato, extracto EtOH total, extracto acuoso de *Nepeta cataria* en la línea celular MCF-7.

Las fracciones MeOH, CHCl₃, acetato, los extractos EtOH, acuoso y el aceite esencial de *Nepeta cataria* L. no presentaron efecto citotóxico sobre las células MCF-7 expuestas a las diferentes concentraciones: 1, 5, 12.5, y 250 µg/ml.

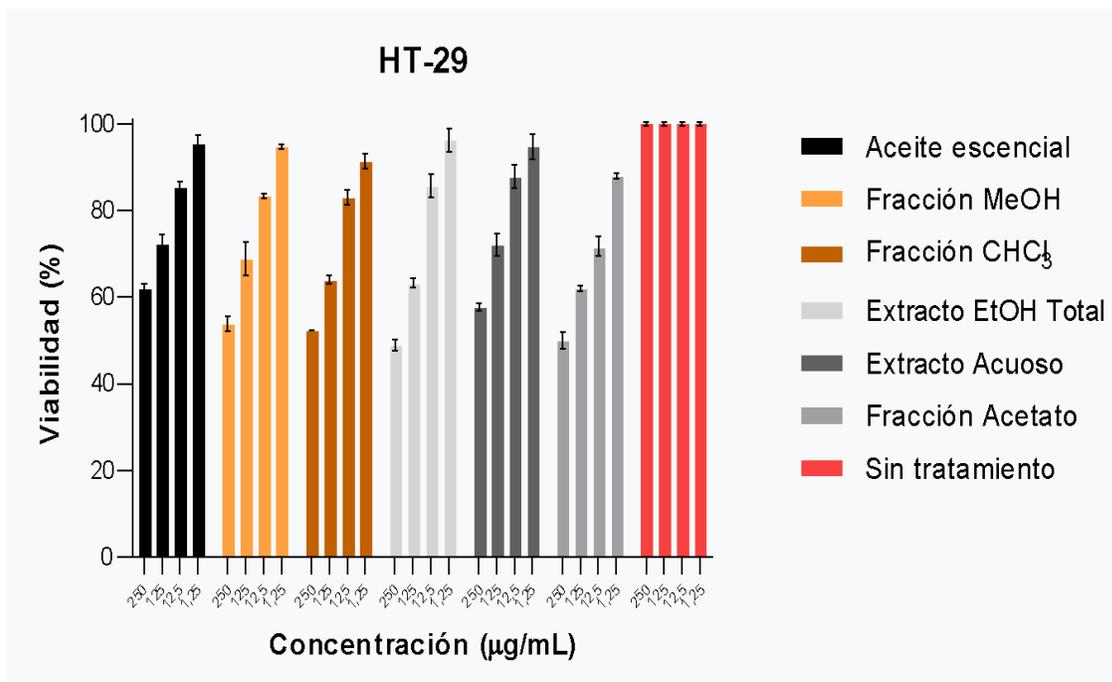


Figura 24. Evaluación citotóxica del aceite esencial, las fracciones acuosa, MeOH, CHCl₃, acetato, extracto EtOH total, extracto acuoso de *Nepeta cataria* en la línea celular HT-29.

El extracto EtOH total de la *Nepeta cataria*, generó una disminución de la viabilidad celular en las células HT-29 al ser expuestas a las concentraciones de 250 µg/ml con un promedio de viabilidad celular del 48.96%.

Las fracciones MeOH, CHCl₃, acetato, el extracto acuoso y el aceite esencial de *Nepeta cataria* no presentaron efecto citotóxico sobre células HT-29 expuestas a las diferentes concentraciones: 1.5, 12.5, 125 y 250 µg/ml

Se observa que la fracción de MeOH presentó actividad citotóxica estadísticamente significativa sobre la línea celular A-549 con un valor CI₅₀: 108.8 µg/mL y en la línea celular Hela con un valor de CI₅₀: 132.9 µg/mL.

La fracción CHCl₃ presentó actividad citotóxica estadísticamente significativa sobre la línea celular A-549 con un valor CI₅₀: 146.4 µg/mL y en la línea celular Hela con un con un valor de CI₅₀: 186.6 µg/mL

Tabla 5. Valores de CI_{50} ($\mu\text{g/ml}$) obtenidas para el extracto y fracciones de *Nepeta cataria* sobre las diferentes líneas celulares tumorales.

	TRATAMIENTO			LÍNEAS	CELULARES		I
		A-549	PC-3	Hela	MDA-MB 231	MCF-7	HT-29
	Aceite esencial	254.50	361.90	268.30	453.60	396.40	358.20
CI_{50}	Fracción MeOH	108.80	569.10	132.90	415.40	231.40	271.50
$\mu\text{g/ml}$	Fracción CHCl_3	146.40	192.70	186.60	322.00	437.70	236.00
	Extracto EtOH Total	327.80	489.00	320.40	236.90	549.60	219.10
	Extracto Acuoso	261.80	509.50	322.80	320.50	420.10	323.40
	Fracción Acetato	292.60	290.60	383.00	413.10	323.40	203.70

5. DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio dos fracciones (**MeOH**, **CHCl₃**) obtenidas de las partes aéreas de *Nepeta Cataria L.* presentaron la mejor actividad citotóxica.

La fracción de **MeOH** presentó actividad citotóxica estadísticamente significativa sobre la línea celular A-549 con un valor IC₅₀: 108.8 µg/mL y en la línea celular Hela con un valor de CI₅₀: 132.9 µg/mL.

Estos resultados están asociados a la presencia de compuestos de tipo polifenol (flavonoides), dado que el metanol es un disolvente de alta polaridad que extrae este tipo de compuestos.

Diversos estudios han reportado que los flavonoides tienen importante actividad citotóxica y concuerdan con los reportados para la especie *Nepeta cataria L.*, además de evidenciar que la citotoxicidad en la línea celular cancerígena se manifiesta principalmente debido a los compuestos flavonoides que no afectan a las células normales. La apigenina y la luteolina pertenecen a la subclase de flavonoides, flavonas que tienen la capacidad de regular la función de los macrófagos en la eliminación de células cancerosas y actúan como un inhibidor potencial de la proliferación celular. Los estudios epidemiológicos también confirmaron que la ingesta de flavonoides en la dieta reduce una condición de riesgo en el cáncer.

Al comparar nuestros resultados con los artículos revisados destacamos este estudio sobre el mecanismo de modulación a través de la vía PI3K-AKT del extracto de *Nepeta cataria L.* en cáncer de pulmón de células no pequeñas. En el cual se investigó el efecto de los flavonoides totales extraídos de la planta a través de la línea celular de cáncer de pulmón humano A549 y con el que se

determinó que si hay alteración en las vías que cumplen con el efecto anticancerígeno. Y sugieren su uso como un nuevo agente terapéutico en el futuro cercano.

Otra investigación realizada por Jiaxin Fan y cols 2017 quienes valoraron el efecto de los flavonoides totales de la *Nepeta cataria* L, a través de la línea de cáncer pulmonar humano A-549, de acuerdo a los resultados obtenidos en esta investigación pueden ser comparables a los obtenidos en en este estudio asociado a la presencia de flavonoides.

También se reportó actividad citotóxica de la fracción **CHCl₃** sobre la línea celular A-549 con un valor IC₅₀: 146.4 µg/mL y en la línea celular Hela con un con un valor de CI₅₀: 186.6 µg/mL

Asociamos estos hallazgos a la presencia de terpenos ya que el Cloroformo (CHCl₃), por su polaridad (media a baja) puede extraer compuestos terpenos y sesquiterpenos los cuales están relacionados con el efecto citotóxico de la fracción. El principal terpeno aislado en la *Nepeta cataria* L.: Nepetalactona a la cual se le atribuyen las principales características químicas y efectos biológicos en especies animales y en humanos, otros terpenos aislados con potencial citotóxico: 1,8-cineol, linalol, β-cariofileno, germacreno D, parnapimaro, β-amirina, ácido oleanólico, ácido ursólico. Los terpenoides son la clase más grande de productos naturales, la mayoría de los cuales se derivan de plantas. Entre sus numerosas propiedades biológicas, sus efectos antitumorales son de interés ya que son diversos e incluyen actividades anti-proliferativas, apoptóticas, anti-angiogénicas y anti-metastásicas. Recientemente, varios estudios in vitro e in vivo se han dedicado a comprender el fenómeno de la autofagia inducida por terpenoides en las células cancerosas (El Baba, Chirine. Cols 2021).

En la revisión de literatura científica encontramos un artículo que muestran, por primera vez, el efecto del d-limoneno (terpeno) el cual potenció la actividad antitumoral del docetaxel contra la CPRH in vitro sin ninguna citotoxicidad para las

células epiteliales sanas de la próstata. Esto podría lograrse en parte, mediante la regulación a la baja de la expresión de Bcl-xL inducida por docetaxel e induciendo la apoptosis mediada por caspasa. Estos hallazgos justifican profundizar la investigación utilizando modelos in vivo con la aplicación de terpenos. Los resultados positivos de tal estudio in vivo podrían formar una base sólida para el uso de este terpeno como un nuevo agente adyuvante para mejorar la quimioterapia con docetaxel del cáncer de próstata humano. (Thangaiyan Rabi, cols 2009)

También llama la atención los promisorios resultados reportados por Emami Seyed y cols en el 2016, quienes aplicaron el ensayo de citotoxicidad MTT del aceite esencial y extractos de *Nepeta cataria* L. con el fin de evaluar inhibición del crecimiento e inducción de apoptosis en líneas celulares PC3, DU-145 y MCF-7. En ese estudio los valores de IC₅₀ reportaron que las células PC3 fueron más sensibles a los efectos citotóxicos en comparación con las células DU-145. Además reportaron que solo la fracción de acetato de etilo disminuyó significativamente la viabilidad celular en las células PC3.

Estos hallazgos difieren con los reportados en nuestro estudio dado que ninguna de las fracciones estudiadas, el extracto acuoso y el aceite esencial de *Nepeta cataria* no presentaron efecto citotóxico sobre las células PC3 a ninguna concentración. Valdría la pena determinar la causa de estas diferencias.

6. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos del ensayo de citotoxicidad indican que las fracciones **MeOH**, **CHCl₃** y **EtOH total** derivadas del extracto completo de las partes aéreas de la *Nepeta cataria* L. presentan actividad citotóxica frente a las líneas celulares tumorales A549, Hela, MDA- MB 231 y HT-29.

Las fracciones **MeOH** y **CHCl₃** presentaron la mejor mayor actividad citotóxica específicamente sobre la línea celular **A549** . posiblemente por la presencia de compuestos de tipo flavonoides y terpenoides respectivamente.

La fracción CHCl₃ presentó la mayor citotoxicidad sobre la línea celular tumoral A549 posiblemente por la presencia de compuestos terpenoides.

Estos resultados concuerdan con reportes en la literatura para la especie estudiada *Nepeta cataria* L por lo tanto sugieren que son los compuestos contenidos en estas fracciones los responsables de la actividad.

El aceite esencial, el extracto acuoso y la fracción acetato no presentaron efecto citotóxico en ninguna de las líneas celulares.

Las líneas celulares PC3 y MCF-7 no presentaron inhibición a ninguna concentración.

7. RECOMENDACIONES

Determinar por técnicas espectroscópicas la composición química de la fracción de metanol (MeOH), cloroformo (CHCl_3) y etanólico total (EtOH total), las cuales presentaron mayor actividad citotóxica sobre las diferentes líneas celulares tumorales.

Continuar con estudios que permitan establecer el tipo de muerte celular inducida (apoptosis Vs necrosis) por las fracciones MeOH, CHCl_3 EtOH total sobre las líneas tumorales evaluadas, los efectos a largo plazo sobre cultivos de líneas celulares (ensayo de clonogenicidad) y de acuerdo a estos resultados plantear la posibilidad de realizar experimentos en animales para determinar la actividad antitumoral.

8. BIBLIOGRAFÍA

Aislamiento de componentes bioactivos de las frutas *Vaccinium myrtillus* (Bilberry) y cultivos celulares. *Plant Sci.*, 131 (1): 95 -103.

Alarcón Restrepo Jhon Jairo I.A.M Sc Director técnico de sanidad vegetal ICA. (2011)

APG IV. 2016. *An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV.* *Botanical Journal of the Linnean Society*, 2016, 181, 1–20.

Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol17, Cancer Control in Western Asia Special Issue, 2016

Asiático Pac J Cáncer Prev. 2016; 17 (S3): 125-30.

Baranauskiene, R., Rimantas P., Venskutonis, J.C., Demyttenaere, R. 2003. *Sensory and Instrumental Evaluation of Catnip (*Nepeta cataria* L.) Aroma.* *J. Agric. Food Chem.* 2003, 51, 13, 3840-3848.

Base de datos fitoquímicos y etnobotánicos del Dr Duke. 2020. Disponible en: <https://phytochem.nal.usda.gov/phytochem/search/list>. Acceso: 27 de Febrero 2020

Bernal, R., S.R. Gradstein & M. Celis (eds.). 2015. *Catálogo de plantas y líquenes de Colombia*. Instituto de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. Disponible en: <http://catalogoplantasdecolombia.unal.edu.co>.

Bernardi, M., Kirsten, T., Lago, J., Marisis, T., Massoco, C. 2011. *Nepeta cataria L. var. citriodora (Becker) increases penile erection in rats. Journal of Ethnopharmacology*. V 137(3), pp. 1318-1322.

Biosci Rep.2019 7 de Agosto; 39 (8). pii: BSR20190697. doi: 10.1042 / BSR20190697. 2019 30 de agosto.

Borrego, Paola. (2017) ESTUDIO FITOQUÍMICO Y SCREENING DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS ESPECIES *Conyza trihecatactis* y *Ageratina vacciniaefolia*. Pontificia Universidad Javeriana.

Bourrel, C., Perineau, F., Michel, G., Bessiere, JM 1993. Catnip (*Nepeta cataria L*) Aceite esencial: análisis de constituyentes y propiedades fungísticas. *J. Ess. Oil res.*, 5: 159-167.

Buczacki, S. 1996. *Hierbas de jardín*. Tursen S.A. Hermann Blume Ediciones, pp. 80.

Challem, J., Berkson, Burt y Smith, Melissa Dianne. 2000.

Davies, S. y Stewart, A. 1990. *Medicina nutricional*, Avon Books, Nueva York. 509 pp.

Dr. Duke, J.A. 1998. *La farmacia natural*. Rodale, pp. 134.

Economic and Medicinal Plant research, 5: 363 Pesticida, Espermicida: Malini, T. y Vanithakumari, G. 1989.

El Baba, Chirine & Baassiri, Amro & Kiriako, Georges & Dia, Batoul & Fadlallah, Sukayna & Moodad, Sara & Darwiche, Nadine. (2021). Terpenoids' anti-cancer effects: focus on autophagy. Apoptosis. 26. 10.1007/s10495-021-01684-y.

Estudios de toxicidad en ratas con B - sitosterol. Journal of Ethnopharmacology, 28: 221 - 231, 1990.

<https://www.intechopen.com/chapters/56200>, 23 de agosto de 2017

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/981-very-high-hdi-factsheets.pdf>

Internat. J. Crudo Drug Res. 28 (1,2,3,4): 1990, página 155.

González García, A, et al.. Revista Complutense de Ciencias Veterinarias 11 (especial) 2017: 12-17

<https://cuentadealtocosto.org/site/cancer/>

Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition. 2003 What Makes a Cancer Cell a Cancer Cell? . Raymond W. Ruddon, MD, PhD. Donald W Kufe, MD, Raphael E Pollock, MD, PhD, Ralph R Weichselbaum, MD, Robert C Bast, Jr, MD, Ted S Gansler, MD, MBA, James F Holland, MD, ScD (hc), and Emil Frei, III, MD1

Jeffery B. Harborne y H. Baxter, eds. 1983. Diccionario fitoquímico. Un manual de compuestos bioactivos de plantas. Taylor & Frost, Londres. 791 pp.

J Ethnopharmacol. 30 de enero de 2009; 121 (3): 405-11. doi: 10.1016 / j.jep.2008.11.004. Epub 2008 8 de noviembre

La farmacología de las hierbas chinas. CRC Press, Boca Ratón, FL 388 pp.

List, PH y Horhammer, I., hager´s Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, vols. 2-6, springer - Verlag, Berlin, 1969 - 1979.

Madhavi, DL, Bomser, J., Smith, M., Singletary, K. 1998

Med Vet Entomol. Septiembre de 2009; 23 (3): 209-16. doi: 10.1111 / j.1365-2915.2009.00809.x.

Missouri botanical garden. 2007. Disponible en: [http://Missouri botanical garden 2007 PlantFinder/PlantFinderDetails.aspx?kempercode=e433](http://Missouri%20botanical%20garden%202007%20PlantFinder/PlantFinderDetails.aspx?kempercode=e433). Acceso: 27 de Febrero de 2020

Murillo Moreno Raul Hernando, Subdirector de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención. Plan Nacional para El Control de Cáncer Colombia 2012-2020, Instituto Nacional de Cancerología.

Nigg, HN y Seigler, DS, eds. 1192.

Nombres comunes (catnip) como se usa GRAS y otras plantas económicas. Boca Ratón, FL. CRC Press.

Oncotarget. 2017 9 de mayo; 8 (19): 31395-31405. doi: 10.18632 / oncotarget.15608.

(Pardo C, Cendales R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia, Bogotá, INC 2010-2020).

Pizzorno, JE y Murray, MT 1985. Un libro de texto de medicina natural. Publicaciones de John Bastyr College, Seattle, Washington (hojas sueltas)

Plantas Aromáticas y Medicinales, Enfermedades de Importancia y su Uso Terapéutico.

Plantas medicinales y venenosas de los trópicos. Leeuwenberg, AJM, ed. Pudoc, Wageningen. 1987.

Plenum Press, Nueva York. 445 pp.

Pombo, Miguel. (2008). Valoración de la actividad antitumoral de los extractos y fracciones obtenidas de *Caesalpinia spinosa* Molina Kuntze sobre diferentes líneas celulares tumorales. Pontificia Universidad Javeriana.

Procesos de comportamiento. Septiembre de 2017; 142: 110-115. doi: 10.1016 / j.beproc.2017.06.008. Epub 2017 8 de julio.

Ravindran, P.N. 2017. The Encyclopedia of Herbs & Spices. CABI. Boston, pp. 222-223.

Recursos fitoquímicos para medicina y agricultura. Plenum Press, Nueva York, 445 pp

Riqueza de la India. Antidisenteria y antiemético: Huang, KC 1993.

Sci Rep.2019 6 de febrero; 9 (1): 1524. doi: 10.1038 / s41598-018-36814-1.

Síndrome X: el programa nutricional completo para prevenir y reservar resistencia a la insulina. John Wiley & Sons, Nueva York. 272 pp.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338

Thangaiyan Rabi, Anupam Bishayee. 2009. Department of Pharmaceutical Sciences, Northeastern Ohio Universities Colleges of Medicine and Pharmacy, 4209 State Route 44, Rootstown, OH 44272, USA

ThePlantList. 2020. Disponible en: <http://www.theplantlist.org/>. Acceso: 3 de marzo de 2020.

The genus *Nepeta*: Traditional uses, phytochemicals and pharmacological properties By: Sharma, Ajay; Cooper, Raymond; Bhardwaj, Garima; Cannoo, Damanjit Singh *Journal of Ethnopharmacology* (2021), 268, 113679 | Language: English, Database: Caplus and MEDLINE

Trópicos. 2020. Disponible en: <https://www.tropicos.org/home>. Acceso: 3 de marzo de 2020.

Werbach, M 1993. *Sanando con comida*. Harper Collind, Nueva York, 443 pp.

Wikiespecies. 2020. Disponible en: https://species.wikimedia.org/wiki/Nepeta_cataria. Acceso: 27 de Febrero de 2020

WormBook: The Online Review of *C. elegans* Biology [Internet].

Pasadena (CA): WormBook; 2005-2018.

WormBook. 2005 Sep 21;1-16. doi: 10.1895/wormbook.1.28.1.

Zomorodian, K., Saharkhiz, M. Shariati, S., Pakshir, K., Rahimi, M., Khashei, R. 2012. *Chemical Composition and Antimicrobial Activities of Essential Oils from Nepeta cataria L. against Common Causes of Food-Borne Infections*. International Scholarly Research Network. V 2012, Article ID 591953, 6 pp.

Zheng, GQ., Kenney, PM y Lam, LKT Sesquiterpenos de clavo (*Eugenia caryophyllata*) como anticancerígenos potenciales. *Journal of Natural Products* 55 (7): 999-1003,1992.

9. ANEXOS

Tabla 6. Resumen de valores CI₅₀:

Extracto	Concentración (mg/ml)	% Viabilidad celular ext 1			% Viabilidad celular ext 2			% Viabilidad celular ext 3			% Viabilidad celular ext 4			% Viabilidad celular ext 5			% Viabilidad celular ext 6		
A-549	250	54.43	53.81	55.54	34.50	35.65	38.82	30.92	35.78	35.88	54.29	58.78	57.79	54.09	53.04	54.86	61.07	57.56	59.02
A-549	125	65.23	68.27	65.40	44.66	45.32	45.51	59.52	56.90	60.93	72.76	76.08	76.25	69.56	66.45	68.95	68.72	69.76	66.61
A-549	12.5	77.68	77.70	73.50	81.74	82.16	76.37	87.49	87.02	78.39	80.53	81.40	81.09	78.69	78.40	73.44	74.12	73.55	68.99
A-549	1.25	94.28	97.44	94.03	97.94	92.37	96.92	88.42	91.11	88.20	89.73	90.33	87.15	93.68	88.16	91.88	96.25	95.40	88.19
PC-3	250	66.60	64.81	63.96	73.59	70.67	70.87	49.37	50.78	52.38	71.33	71.36	68.47	66.69	69.21	70.50	60.48	58.00	59.53
PC-3	125	72.60	66.14	68.46	81.00	80.75	79.11	59.76	59.98	59.00	76.90	76.60	73.81	78.65	77.59	81.61	69.77	64.96	66.32
PC-3	12.5	84.89	81.61	83.76	88.59	86.29	88.46	69.24	68.94	67.43	87.20	84.84	83.86	88.66	87.11	90.43	78.40	74.99	78.61
PC-3	1.25	97.73	95.22	94.96	99.68	92.85	93.00	83.84	85.65	86.49	91.75	92.58	92.79	97.39	93.27	95.24	88.18	89.49	91.89
Hela	250	53.80	57.69	60.12	41.47	41.94	38.54	48.96	47.41	46.60	59.80	58.19	56.94	60.93	61.80	62.99	67.35	61.89	60.99
Hela	125	66.06	66.36	63.52	46.95	48.12	51.22	58.97	60.48	58.15	73.84	69.19	70.58	70.61	68.41	66.65	74.84	73.14	72.48
Hela	12.5	81.94	78.10	77.95	84.82	82.48	83.31	78.54	75.95	75.57	88.92	85.74	83.79	81.26	78.52	76.18	90.63	84.47	83.77
Hela	1.25	91.85	90.48	92.64	95.16	97.38	93.96	92.59	93.79	94.54	96.48	95.74	96.48	93.04	94.05	94.36	96.48	93.80	93.04
MDA-MB 231	250	66.66	69.54	69.67	61.69	67.91	68.70	61.17	53.30	61.58	50.31	48.22	47.86	61.93	60.59	58.76	65.47	67.04	69.67
MDA-MB 231	125	77.28	72.41	74.38	74.58	73.69	74.39	67.88	71.33	76.77	72.18	65.45	67.03	72.35	67.44	65.71	71.05	74.14	72.04
MDA-MB 231	12.5	84.69	85.08	86.51	87.81	81.98	81.76	82.00	81.54	78.43	84.56	79.39	81.04	89.46	85.79	85.43	83.95	84.13	81.53
MDA-MB 231	1.25	95.94	95.86	93.19	95.80	94.88	93.15	96.04	95.41	93.69	98.16	93.06	93.68	98.39	95.56	94.27	90.55	91.21	93.40
MCF-7	250	62.98	62.73	66.82	53.37	49.97	50.65	67.94	71.28	66.91	66.71	73.61	72.62	69.03	65.44	66.55	54.80	56.99	57.24
MCF-7	125	74.12	74.32	74.56	66.43	65.92	63.63	73.31	72.28	74.45	82.86	77.53	79.37	74.32	72.78	74.68	62.77	64.52	64.59
MCF-7	12.5	88.11	84.04	83.08	79.38	76.83	76.17	84.73	81.68	81.34	86.77	89.81	85.20	84.80	79.39	81.14	80.94	79.11	79.52
MCF-7	1.25	96.39	93.66	93.25	90.92	90.82	84.96	95.83	97.28	96.37	93.16	90.84	89.45	94.17	91.44	89.81	90.31	87.34	87.98
HT-29	250	60.47	62.10	63.06	53.43	52.50	55.79	52.35	52.30	52.34	49.87	47.60	49.40	58.73	57.30	57.17	48.34	49.74	52.08
HT-29	125	73.63	70.09	73.39	64.45	71.28	70.81	64.74	64.21	62.85	62.82	62.59	64.49	73.63	73.60	69.08	61.57	62.81	61.78
HT-29	12.5	86.69	83.83	85.44	83.78	83.29	82.85	80.95	84.11	83.77	83.49	84.84	88.66	84.86	88.59	89.90	69.14	73.27	72.66
HT-29	1.25	95.90	93.01	97.03	94.92	95.11	94.20	89.57	91.65	92.88	99.30	94.83	94.45	97.97	92.82	93.36	87.33	87.80	88.63