

Los efectos anticancerígenos de extractos de *Rosmarinus officinalis* L.

Rodríguez-Quiñones C.^{1,2,3}, Galván-Valencia M.^{1,3}, Castañeda-Delgado J.E.^{1,4}, González-Curiel I.E.^{1,2}, Lazalde-Ramos B.P.^{1,5}, Cervantes-Villagrana A.R.*^{1,2}.

¹Maestría en Ciencias Biomédicas, Campus Siglo XXI, Carretera Zacatecas- Guadalajara Km. 6, Ejido la Escondida, C.P. 98160, Zacatecas, México.

²Laboratorio de Investigación en Inmunotoxicología y Terapéutica Experimental, Unidad Académica de Ciencias Químicas, Campus Siglo XXI, Carretera Zacatecas- Guadalajara Km. 6, Ejido la Escondida, C.P. 98160, Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México.

³Laboratorio de Investigación en Patologías y Productos Naturales, Unidad Académica de Ciencias Químicas, Campus UAZ siglo XXI, Carretera Zacatecas- Guadalajara Km. 6, Ejido la Escondida, C.P. 98160, Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México.

⁴Cátedra CONACYT, Unidad de Investigación Biomédica de Zacatecas, Instituto Mexicano de Seguro Social, Alameda Centro, 98000, Zacatecas, México.

⁵Laboratorio de Investigación Biomedicina Molecular, Unidad Académica de Ciencias Químicas, Campus Siglo XXI, Carretera Zacatecas- Guadalajara Km. 6, Ejido la Escondida, C.P. 98160, Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México.

*dr.albertocervantes@uaz.edu.mx

RESUMEN

El cáncer es de las principales causas de muerte en todo el mundo. En el 2018 se reportaron 9 555 027 muertes en todo el mundo. Las células cancerosas tienen la capacidad de aumentar su proliferación al mismo tiempo que evaden los procesos de apoptosis. Esto puede ocurrir por varias maneras, alterando o provocando mutaciones en vías de señalización que estimulan la producción y liberación de factores de crecimiento. Compuestos como la vincristina, taxol, paclitaxel, docetaxel, son potentes citotóxicos derivados de plantas y árboles que se han estudiado para su uso como agentes para la prevención y el tratamiento contra el cáncer. *Rosmarinus officinalis* L., mejor conocida como “romero”, es miembro de la familia de las mentas *Lamiaceae*, es nativa de la región mediterránea y tiene muchos usos culinarios y medicinales. Las propiedades biológicas del romero se atribuyen a los compuestos bioactivos; ácidos fenólicos, flavonoides, diterpenoides y triterpenos, responsables del efecto antiproliferativo y apoptótico en líneas tumorales. La presente revisión se centra en recopilar evidencia de la capacidad de *R. officinalis*, y sus fitocompuestos para inducir apoptosis y antiproliferación, así como, los mecanismos y vías de señalización involucradas en dicho efecto.

Palabras clave: *Rosmarinus officinalis* L, extracto de romero, anticancerígeno, apoptosis

ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. In 2018, 9,555,027 deaths were reported worldwide. Cancer cells have the ability to increase their proliferation at the same time as they evade apoptosis processes. This can occur in various ways, altering or causing mutations in signaling pathways that stimulate the production and release of growth factors. Compounds such as vincristine, taxol, paclitaxel, docetaxel, are potent cytotoxic agents derived from plants and trees that have been studied for use as agents for the prevention and treatment of cancer. *Rosmarinus officinalis* L., better known as “rosemary”, is a member of the Lamiaceae mint family, is native to the Mediterranean region and has many culinary and medicinal uses. The biological properties of rosemary are attributed to different bioactive compounds; phenolic acids, flavonoids, diterpenoids and triterpenes, responsible for the antiproliferative and apoptotic effect. This review focuses on compiling evidence of the ability of *R. officinalis* and phytochemicals to induce apoptosis and antiproliferation, as well as the mechanisms and signaling pathways involved.

Keywords: *Rosmarinus officinalis*, Extract, Romero, anticancer, apoptotic

Área: Otros.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es de las principales causas de muerte en todo el mundo. En el 2018 se reportaron 18 078 957 de nuevos casos de cáncer y 9 555 027 de muertes en todo el mundo (World Health Organization). En México, la magnitud de los efectos del cáncer en la salud del país no es muy diferente al panorama mundial, pues es la tercera causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares y diabetes (INFOCÁNCER 2019). Alrededor de un tercio de las muertes por cáncer se debe a los cinco principales factores conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol (OMS 2018).

Algunos de los rasgos fundamentales de las células cancerosas son su mayor capacidad proliferativa y la disminución de las capacidades apoptóticas (Hanahan and Weinberg 2011). Las células normales controlan la producción y liberación de factores de crecimiento, los cuales regulan el crecimiento y proliferación celular, asegurando la homeostasis de la célula. Por el contrario, en las células cancerosas, estas señales se desregulan y, por lo tanto, se interrumpe la homeostasis dentro de la célula (Moore, Yousef et al. 2016). La proliferación de las células cancerosas puede mejorar de varias maneras; se pueden producir factores de crecimiento a los que pueden responder mediante la expresión de receptores afines, así mismo, el nivel de proteínas receptoras que se muestran en la superficie de las células cancerosas también puede elevarse, haciendo que las células sean hiperreactivas a los factores de crecimiento (Moore, Yousef et al. 2016). Alternativamente, las células cancerosas pueden señalar a las células vecinas normales dando como resultado mutaciones o alteraciones en las vías de señalización, y estas alteraciones estimulan la liberación de factores de crecimiento que regresan a las células cancerosas, lo que aumenta su proliferación (Moore, Yousef et al.).

El papel de los productos naturales como fuente de remedios ha sido reconocido desde la antigüedad, y a pesar del gran progreso científico y tecnológico de la química combinatoria, los medicamentos derivados de productos naturales todavía hacen una enorme contribución al descubrimiento de medicamentos en la actualidad (da Rocha, Lopes et al.). Las plantas se han utilizado para una gran variedad de propósitos, como en medicina, nutrición, en saborizantes, bebidas, tinturas, repelentes, fragancias, cosméticos, usos industriales, etc. (Kontogianni, Tomic et al.). Se han descubierto muchos agentes farmacéuticos seleccionando productos naturales de plantas. Algunos de estos medicamentos, como el etopósido quimioterapéutico, aislado de la planta de mandrágora y el paclitaxel y el docetaxel, aislados de la madera y la corteza del árbol *Nyssaceae*, se emplean actualmente con éxito en el tratamiento del cáncer (da Rocha, Lopes et al.). Las plantas de *Lamiaceae* ahora se cultivan en todo el mundo, principalmente para su uso como hierbas culinarias y medicinales, y se estudian ampliamente como fuentes de antioxidantes naturales, ya que están enriquecidas en polifenoles. Además, su potente bioactividad y su toxicidad relativamente baja los han convertido en ingredientes útiles en la medicina alternativa complementaria y como suplementos nutricionales (Kontogianni, Tomic et al.).

MATERIALES Y MÉTODOS

EL presente artículo de revisión se realizó mediante la búsqueda de palabras clave de extracto de *R. officinalis* y cáncer en la base de datos PUBMED, tomando en cuenta los artículos en revistas indizadas que mostrarán evidencia contundente de efectos anticancerígenos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Rosmarinas Officinalis L., es una planta perenne y aromática, en forma de arbusto con ramas llenas de hojas, que tiene una altura de hasta dos metros y hojas verdes que exudan una fragancia característica. *R. officinalis* puede usarse como especia en la cocina, como conservante natural en la industria alimentaria y como planta

ornamental y medicinal (de Oliveira, Camargo et al. 2019). Las propiedades biológicas del romero se le atribuyen a los diferentes compuestos bioactivos que pertenecen principalmente a los ácidos fenólicos, flavonoides, diterpenoides y triterpenos (Darie-Nita, Vasile et al. 2018). Estos compuestos se han identificado por mostrar efectos; hepatoprotectores (Sotelo-Felix, Martinez-Fong et al. 2002), antimicrobianos (Del Campo, Amiot et al. 2000, Bozin, Mimica-Dukic et al. 2007), antitrombóticos (Yamamoto, Yamada et al. 2005), diuréticos (Haloui, Louedec et al. 2000), antidiabéticos (Bakirel, Bakirel et al. 2008), antiinflamatorios (Altinier, Sosa et al. 2007), antioxidantes (Perez-Fons, Garzon et al. 2010) y anticancerígenas (Dorrie, Sapala et al. 2001, Visanji, Thompson et al. 2006). Este último, recientemente ha tomado relevancia por inducir efectos inhibitorios sobre el crecimiento de las células de cáncer de mama, hígado, próstata, pulmón y leucemia (Yesil-Celiktas, Sevimli et al. 2010, Johnson 2011). **Tabla 1.** Los Fitocompuestos obtenidos de aceites esenciales de *R. officinalis* más reportados y que se encuentran en mayor proporción en un extracto de romero incluyen, ácido cafeico, ácido carnósico, ácido clorogénico, ácido oleanólico, ácido rosmarínico, ácido ursólico, alfa-pineno, alcanfor, carnosol y rosmanol (de Oliveira, Camargo et al.), (**Figura 1**).

La presente revisión se centra en recopilar evidencia de los estudios que han utilizado extractos de romero, y cuyos fitocompuestos muestran efecto anticancerígeno, así como los mecanismos de acción que han sido reportados, lo cual puede contribuir a futuras investigaciones para el desarrollo de fármacos efectivos contra dicha enfermedad.

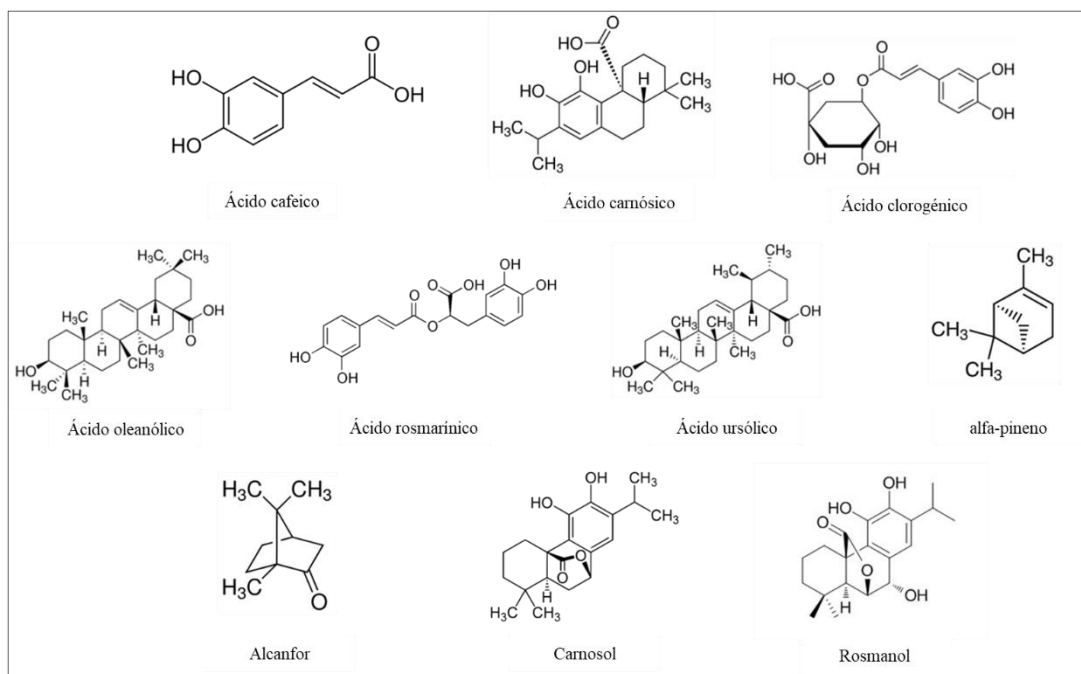


Figura 1. Principales fitocompuestos de *R. officinalis* (de Oliveira, Camargo et al.).

Efectos anticancerígenos de los principales compuestos del extracto de romero

El romero es una fuente rica en di- y tri terpenoides, ácidos fenólicos y flavonoides. El ácido carnósico, el carnosol, el ácido rosmarínico, el ácido cafeico y el rosmanol son los principales compuestos antioxidantes presentes en ellos (Kontogianni, Tomic et al. 2013).

Ácido rosmarínico

El ácido rosmarínico (RA) es un éster fenólico abundante que se encuentra en *R. officinalis*. Muchos estudios han informado una variedad de efectos biológicos para RA, como actividades antiinflamatorias, antidiabéticas y anticancerígenas (Amoah, Sandjo et al. 2016), como se muestra en la **Tabla 2**, los principales efectos que tiene el ácido rosmarínico en el cáncer colorrectal, de próstata, gástrico y de mama, son al aumentar los procesos de apoptosis y disminuir la viabilidad celular, mediando las vías de señalización ERK, AMPK y EGFR, regulando la producción de ROS, IL-6, aumentando Caspasa 3 y disminuyendo Bcl-2, lo cual conlleva a la muerte celular programa de las líneas celulares evaluadas.

Ácido carnósico

El ácido carnósico es un diterpeno fenólico y uno de los componentes del romero, en donde se encuentra localizado principalmente en las hojas. Posee efectos neuroprotectores tanto *in vivo* como *in vitro* (Satoh, Kosaka et al. 2008), y como se muestra en la **Tabla 3**, tiene efecto antitumoral en cáncer colorrectal, de mama, de piel, de próstata, cáncer cerebral y cáncer de hígado, por diferentes mecanismos; aumentando ROS, caspasas 3 y 9, p21, p38, y LC3-II, y disminuyendo ciclina A, E2F, p-Akt, p-mTOR, Bcl-2, y p-ERK, lo que conlleva a un aumento en la proliferación celular y apoptosis y disminución de la viabilidad celular.

Ácido cafeico

El éster fenólico del ácido cafeico (CAPE) se ha informado que posee efectos antioxidantes, antiinflamatorios y anticancerígenos (Sulaiman, Al-Amiery et al. 2014, Firat, Senol et al. 2015), así como se muestra en la **Tabla 4**, tiene efecto antitumoral disminuyendo la viabilidad celular y aumentando la apoptosis de algunas líneas celulares del cáncer colorrectal y cáncer de mama, modulando la expresión de p53, p21 y Mcl-1, aumentando ROS, lo que ocasiona que aumente el nivel de estrés oxidativo en las células tumorales y de esta manera induce apoptosis, y aumentando la acumulación de células en la fase Sub-G1 del ciclo celular, con lo cual se detiene el ciclo celular en esta fase, de manera que las células detienen su crecimiento, lo que es un indicador de apoptosis.

Ácido Clorogénico

El ácido clorogénico (CGA), el éster formado entre el ácido cafeico y el ácido quínico, es un compuesto fenólico ampliamente encontrado en la dieta humana. Posee muchas propiedades promotoras de la salud, como propiedades antioxidantes, antiinflamatorias (Santana-Galvez, Cisneros-Zevallos et al. 2017) y anticancerígenas, como se muestra en la **Tabla 5**, disminuye la formación de colonias, y la viabilidad y migración celular del cáncer de esófago, de hígado y de pulmón de células pequeñas, disminuyendo BMI1 y SOX2, y aumentando p21 y SUMO1.

Tabla 1. Efectos anticancerígenos del extracto crudo de romero en varios tipos de cáncer.

Tipo de Cáncer	Línea celular	Dosis	Efecto	Tipo de extracto	Mecanismo	Ref.
Cáncer colorrectal	CaCo-2	0.1-30 $\mu\text{g/mL}$ (24 h)	↓ Formación de colonias ↓ Actividad genotóxica del H_2O_2 y azul de metileno excitado con luz visible.	Etanólico	↓ Rotura de la cadena de ADN inducida por H_2O_2 y el daño oxidativo. ↓ Daño oxidativo inducido por la luz visible	(Slameno va, Kuboskova et al. 2002)
	SW-480	31.25-500 $\mu\text{g/mL}$ (48 h)	↑ Inhibición del crecimiento celular	Metanólico		(Yi and Wetzstein 2011)
	HT-29	1.95–62.5 $\mu\text{g/mL}$	↓ Proliferación celular	Solubles en aceite estandarizados en ácido carnósico		(Sonja Đilas and etkovic' 2012)
	SW620	0-120 $\mu\text{g/mL}$ (48 h)	↓ Viabilidad celular ↑ Apoptosis	Fluidos supercríticos (SFRE)	Modulación de TYMS y TK1 ↑ Escisión de PARP	(Gonzalez-Vallinas, Molina et al. 2013)
	SW620	20-120 $\mu\text{g/mL}$ (48 h)	↓ Viabilidad celular	Fluidos supercríticos	↑ Escisión de PARP ↑ GCNT3 ↓ expresión del gen miR-15b	(Gonzalez-Vallinas, Molina et al. 2014)
	CaCo-2	0-25 $\mu\text{g/mL}$ (48 h)	↓ Viabilidad celular	Metanólico	↓ G1, G2 y M	(Amar, Meddah et al. 2017)
	HGUE-C-1	20-40 $\mu\text{g/mL}$ (48 h)	↓ Proliferación celular ↓ Migración celular ↑ Necrosis	Fluidos supercríticos	↑ ROS Regulación del gen Nrf2	(Perez-Sanchez, Barrajon-Catalan et al. 2019)
Cáncer cervical	HeLa	23.31-100 $\mu\text{g/mL}$ (48 h)	↓ Proliferación celular	Extracto de Acetona		(Berrington and Lall 2012)

HeLa	1.95–62.5 µg/mL	↓ Proliferación celular	Solubles en aceite estandarizados en ácido carnósico	(Sonja Đilas and etkovic´ 2012)
HeLa	250-2000 µg/mL (24 h)	↓ Viabilidad celular ↑ Apoptosis	Aceites esenciales obtenidos por hidrodestilación	(Santos, Avanco et al. 2016)
HeLa	0.004-1.1 µg/mL (24 h)	↓ Viabilidad y migración celular	Aceites esenciales obtenidos por hidrodestilación	(Jardak, Elloumi- Mseddi et al. 2017)

Tabla 1. Efectos anticancerígenos del extracto de romero en varios tipos de cáncer. (Continuación)

Tipo de Cáncer	Línea celular	Dosis	Efecto	Tipo de extracto	Mecanismo	Ref.
Cáncer de mama	MCF-7	6.25-100 µg/mL (48 h)	↓ Viabilidad celular	Metanólico		(Yesil- Celiktaş, Sevimli et al. 2010)
	MCF-7	1.95–62.5 µg/mL	↓ Proliferación celular	Aceites esenciales obtenidos por hidrodestilación		(Sonja Đilas and etkovic´ 2012)
	MCF-7	0.004-1.1 µg/mL (24 h)	↓ Proliferación celular	Aceites esenciales obtenidos por hidrodestilación		(Jardak, Elloumi- Mseddi et al.)
Cáncer de hígado	Hep-3B	6.25-100 µg/mL (48 h)	↓ Viabilidad celular	Metanólico		(Yesil- Celiktaş, Sevimli et al. 2010)
	Hep-3B	0.01-5.0 µg/mL	↓ Viabilidad celular	Fluidos supercríticos	↑ TNFα	(Peng, Su et al. 2007)
Cáncer de próstata	DU-145	6.25-100 µg/mL (48 h)	↓ Viabilidad celular	Metanólico		(Yesil- Celiktaş, Sevimli et al. 2010)
	LNCaP	10-50 µg/mL (24 h)	↓ Viabilidad celular ↑ Apoptosis		↑ CHOP ↑ Bax ↓ PSA	(Petiwala , Berhe et al. 2014)

Cáncer cerebral	U87-MG	1/75 (v/v)	↓ Viabilidad celular			(Ozdemir and Gokturk 2018)
Cáncer de esófago	KYSE30	100-1000 µg/mL (24-72 h)	↓ Viabilidad celular	Metanólico	↓ G2/M	(Karimi, Rashedi et al. 2017)
Cáncer de ovario	A2780	1/400-1/1200 diluciones (48 h)	↓ Proliferación celular ↑ Apoptosis	Etanólico	↑ gen citocromo C ↑ gen HSP70 ↓ Bcl-2	(Tai, Cheung et al. 2012)
Cáncer de páncreas	MIA-PaCa-2	20-120 µg/mL (48 h)	↓ Viabilidad celular	Fluidos supercríticos	↑ Escisión de PARP	(Gonzalez-Vallinas, Molina et al. 2014)
Cáncer de piel	A375	1:120-1:240 diluciones (72 h)	↓ Proliferación celular ↑ Apoptosis	Hidroalcohólico	↓ GANAB, LMNA, PDIA3, PCBP1 y PCBP2	(Cattaneo, Cicconi et al. 2015)
Cáncer de pulmón	A549	2.5-200 µg/mL (72 h)	↓ Proliferación celular ↓ Viabilidad celular	Metanólico	↑ Escisión de PARP ↓ p-Akt ↓ p-mTOR ↓ p-P70S6K	(Moore, Megaly et al. 2016)

Tabla 2. Efectos anticancerígenos del ácido rosmarínico en varios tipos de cáncer

Tipo de Cáncer	Línea celular	Dosis	Efecto	Mecanismo	Ref.
Cáncer colorrectal	HCT15	10-100 µM	↑ Apoptosis	↓ p-ERK	(Xavier, Lima et al. 2009)
	Ls174-T	25-300 µg/mL 0-80 µg/mL	↓ Viabilidad celular ↓ Migración celular	↓ ROS ↓ EGFR ↓ p-ERK	(Xu, Xu et al. 2010)
	CT26	0-200 µM (24-96 h)	↓ Viabilidad celular ↑ Apoptosis	↑ AMPK	(Han, Kee et al. 2018)
Cáncer de próstata	DU-145	25-300 µM (48 h)	↓ Viabilidad celular ↓ Formación de colonias	↓ HDAC2 ↓ PCNA	(Jang, Hwang et al. 2018)

Cáncer gástrico	MKN45	0-600 μ M (24 h)	↓ Viabilidad celular	↓ Absorción de glucosa ↓ IL-6/STAT3	(Han, Yang et al. 2015)
	SGC-7901	0-160 μ mol/L (24-48h) 0-40 μ mol/L	↓ Viabilidad celular ↓ Formación de colonias ↑ Apoptosis	↑ Caspasa 3 ↑ BAX ↓ Bcl-2 ↓ EGFR	(Li, Li et al. 2019)
Cáncer de mama	MCF-7	1.5, 15 o 50 μ M	↓ Proliferación celular	↑ ZEB1 ↓ MDM2	(Juskowiak, Bogacz et al. 2018)

Tabla 3. Efectos anticancerígenos del ácido carnósico en varios tipos de cáncer

Tipo de Cáncer	Línea celular	Dosis	Efecto	Mecanismo	Ref.
Cáncer colorrectal	HCT116	5-100 μ M (24-72 h) 20-100 μ M (24 h)	↓ Viabilidad celular ↑ Apoptosis	↓ STAT3 ↑ ROS ↑ Caspasa 3 y 9	(Kim, Park et al. 2016)
	Caco-2	0-388 μ M (24 h)	↓ Viabilidad celular ↑ Apoptosis	↓ Expresión COX-2	(Barni, Carlini et al. 2012)
	Caco-2	1-50 (21 h)	↓ Proliferación celular	↓ Ciclina A	(Visanji, Thompson et al. 2006)
	HT-29	2.5 μ g/mL (24-72 h)	↓ Proliferación celular Detención del ciclo celular en la fase G1	↓ E2F ↑ UPR ↑ ROS	(Alberto Valdés and García-Cañas 2015)
Cáncer de mama	MCF-7	0-30 μ g/mL	↓ Proliferación celular	↑ CYP4F3, GCLC, SLC7A11	(Einbond, Wu et al. 2012)
	MCF-7	6.25-50 μ g/mL (48 h)	↓ Viabilidad celular		(Yesil-Celiktas,

					Sevimli et al. 2010)
Cáncer de piel	B16F10	1-25 μ M (24 h)	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Proliferación celular ↓ Viabilidad celular ↓ Migración celular 	↑ p21	(Lin, Lin et al. 2018)
Cáncer de próstata	PC-3	20-100 μ M (24-72 h)	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Viabilidad celular ↑ Apoptosis 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Akt/IKK/NF-κB ↓ Casp 8, Casp 9, Bcl-2 ↑ PP2A, Casp 3, Casp 7 	(Kar, Palit et al. 2012)
	DU-145	6.25-50 μ g/mL (48 h)	↓ Viabilidad celular		(Yesil-Celikta s, Sevimli et al. 2010)
Cáncer cerebral	IMR-32	5-40 μ M (24 h)	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Viabilidad celular ↑ Apoptosis 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Casp 3, Casp 9, p-p38 ↓ p-ERK 	(Tsai, Lin et al. 2011)
Cáncer de hígado	HepG2	20-100 μ M (12-48 h)	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Proliferación celular Induce muerte celular autofágica 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ p-Akt, p-mTOR ↑ LC3-II 	(Gao, Liu et al. 2015)
	Hep-3B	6.25-50 μ g/mL (48 h)	↓ Viabilidad celular		(Yesil-Celikta s, Sevimli et al. 2010)

Tabla 4. Efectos anticancerígenos del ácido cafeico en varios tipos de cáncer

Tipo de Cáncer	Línea celular	Dosis	Efecto	Mecanismo	Ref.
Cáncer colorrectal	HCT 15	100-2500 μ M (48 h)	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Viabilidad celular ↑ Apoptosis 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ ROS ↑ Sub-G1 	(Jaganathan 2012)
	HT-29	10-80 μ M	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Viabilidad celular ↑ Apoptosis 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ VEGF ↑ p53 	(Tang, Yao et al. 2017)

Cáncer de mama	MDA-MB-231	10-100 μ M (24-48 h)	↓ Viabilidad celular		(Kabala-Dzik, Rzepecka-Stojko et al. 2017)
	MCF-7	50-200 μ g/mL (48-72 h)	↓ Viabilidad celular ↑ Apoptosis	Modula expresión de p53, p21 y Mcl-1	(Rezaei-Seresht, Cheshomi et al. 2019)

Tabla 5. Efectos anticancerígenos del ácido clorogénico en varios tipos de cáncer

Tipo de Cáncer	Línea celular	Dosis	Efecto	Mecanismo	Ref.
Cáncer de esófago	KYSE30	25-200 μ M	↓ Formación de colonias ↓ Migración celular	↓ BMI1 ↓ SOX2	(Zhan, Li et al. 2020)
Cáncer de hígado	Huh7	25 o 50 μ M	↓ Viabilidad celular ↓ Migración celular	↑ SUMO1 ↑ p21	(Huang, Wang et al. 2019)
Cáncer de pulmón (células pequeñas)	H446	25 o 50 μ M	↓ Viabilidad celular ↓ Migración celular	↑ SUMO1 ↑ p21	(Huang, Wang et al. 2019)

El extracto de romero y sus principales fitocompuestos, los ácidos rosmarínico, carnósico, cafeico y clorogénico pueden usarse para modular estas vías de señalización que pueden conducir, principalmente, a la inducción de la apoptosis, disminución de la supervivencia celular y disminución de la proliferación celular. El aumento de la escisión de PARP (Gonzalez-Vallinas, Molina et al. 2013, Gonzalez-Vallinas, Molina et al. 2014, Moore, Megaly et al. 2016), aumento de ROS (Slamenova, Kuboskova et al. 2002, Xu, Xu et al. 2010, Jaganathan 2012, Kim, Park et al. 2016, Perez-Sanchez, Barrajon-Catalan et al. 2019), de las caspasas 3 y 9 (Tsai, Lin et al. 2011, Kar, Palit et al. 2012, Kim, Park et al. 2016, Li, Li et al. 2019) y TNF α (Peng, Su et al. 2007), y la regulación de los genes Nrf2 (Perez-Sanchez, Barrajon-Catalan et al. 2019), p21 (Lin, Lin et al. 2018, Huang, Wang et al. 2019, Rezaei-Seresht, Cheshomi et al. 2019), p53 (Tang, Yao et al. 2017, Rezaei-Seresht, Cheshomi et al. 2019), Bcl-2 (Kar, Palit et al. 2012, Tai, Cheung et al. 2012, Li, Li et al. 2019), son los mecanismos principales con los cuales se induce apoptosis, y la disminución de la expresión de Akt/mTOR/p70S6K (Kar, Palit et al. 2012, Gao, Liu et al. 2015, Moore, Megaly et al. 2016), es la vía de señalización más común por el cual disminuye la proliferación y viabilidad celular. Esto indica que, mediante estas vías de señalización de los fitocompuestos del extracto tienen un efecto anticancerígeno en la mayoría de los tipos de cáncer recopilados en esta revisión.

Además, el ER y sus fitocompuestos han comenzado a evaluarse en combinación con quimioterapia citotóxica convencional para mejorar sus efectos anticancerígenos, lo cual en futuros estudios podría convertirse en una alternativa viable con la finalidad de incrementar la eficacia anticancerígena y tumoral. Sin embargo, aún es necesario describir a mayor detalle los mecanismos moleculares y vías de señalización individual y en

combinación de los compuestos fitoquímicos obtenidos del ER.

CONCLUSIÓN

Los fitocompuestos extraídos de *Rosmarinus officinalis*; ácido rosmarínico, carnósico, cafeico y clorogénico inducen apoptosis y disminuyen la proliferación celular en líneas tumorales de mama, próstata, colon, piel, pulmón, ovario, hígado, estómago y esófago.

BIBLIOGRAFÍA

- Alberto Valdés, G. S., Elena Ibáñez, Alejandro Cifuentes, and V. García-Cañas (2015). "Rosemary polyphenols induce unfolded protein response and changes in cholesterol metabolism in colon cancer cells." Journal of Functional Foods **15**: 429-439.
- Altinier, G., S. Sosa, R. P. Aquino, T. Mencherini, R. Della Loggia and A. Tubaro (2007). "Characterization of topical antiinflammatory compounds in *Rosmarinus officinalis* L." J Agric Food Chem **55**(5): 1718-1723.
- Amar, Y., B. Meddah, I. Bonacorsi, G. Costa, G. Pezzino, A. Saija, M. Cristani, S. Boussahel, G. Ferlazzo and A. T. Meddah (2017). "Phytochemicals, Antioxidant and Antiproliferative Properties of *Rosmarinus officinalis* L on U937 and CaCo-2 Cells." Iran J Pharm Res **16**(1): 315-327.
- Amoah, S. K., L. P. Sandjo, J. M. Kratz and M. W. Biavatti (2016). "Rosmarinic Acid--Pharmaceutical and Clinical Aspects." Planta Med **82**(5): 388-406.
- Bakirel, T., U. Bakirel, O. U. Keles, S. G. Ulgen and H. Yardibi (2008). "In vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits." J Ethnopharmacol **116**(1): 64-73.
- Barni, M. V., M. J. Carlini, E. G. Cafferata, L. Puricelli and S. Moreno (2012). "Carnosic acid inhibits the proliferation and migration capacity of human colorectal cancer cells." Oncol Rep **27**(4): 1041-1048.
- Berrington, D. and N. Lall (2012). "Anticancer Activity of Certain Herbs and Spices on the Cervical Epithelial Carcinoma (HeLa) Cell Line." Evid Based Complement Alternat Med **2012**: 564927.
- Bozin, B., N. Mimica-Dukic, I. Samojlik and E. Jovin (2007). "Antimicrobial and antioxidant properties of rosemary and sage (*Rosmarinus officinalis* L. and *Salvia officinalis* L., Lamiaceae) essential oils." J Agric Food Chem **55**(19): 7879-7885.
- Cattaneo, L., R. Cicconi, G. Mignogna, A. Giorgi, M. Mattei, G. Graziani, R. Ferracane, A. Grosso, P. Aducci, M. E. Schinina and M. Marra (2015). "Anti-Proliferative Effect of *Rosmarinus officinalis* L. Extract on Human Melanoma A375 Cells." PLoS One **10**(7): e0132439.
- da Rocha, A. B., R. M. Lopes and G. Schwartzmann (2001). "Natural products in anticancer therapy." Curr Opin Pharmacol **1**(4): 364-369.
- Darie-Nita, R. N., C. Vasile, E. Stoleru, D. Pamfil, T. Zaharescu, L. Tartau, N. Tudorachi, M. A. Brebu, G. M. Pricope, R. P. Dumitriu and K. Leluk (2018). "Evaluation of the Rosemary Extract Effect on the Properties of Polylactic Acid-Based Materials." Materials (Basel) **11**(10).
- de Oliveira, J. R., S. E. A. Camargo and L. D. de Oliveira (2019). "*Rosmarinus officinalis* L. (rosemary) as therapeutic and prophylactic agent." J Biomed Sci **26**(1): 5.
- Del Campo, J., M. J. Amiot and C. Nguyen-The (2000). "Antimicrobial effect of rosemary extracts." J Food Prot **63**(10): 1359-1368.

- Dorrie, J., K. Sapala and S. J. Zunino (2001). "Carnosol-induced apoptosis and downregulation of Bcl-2 in B-lineage leukemia cells." Cancer Lett **170**(1): 33-39.
- Einbond, L. S., H. A. Wu, R. Kashiwazaki, K. He, M. Roller, T. Su, X. Wang and S. Goldsberry (2012). "Carnosic acid inhibits the growth of ER-negative human breast cancer cells and synergizes with curcumin." Fitoterapia **83**(7): 1160-1168.
- Firat, U., S. Senol, I. Gelincik, M. Kapan, O. Tokgoz, R. Tekin, O. Evliyaoglu, A. Onder and H. Alp (2015). "The effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on bacterial translocation and inflammatory response in an experimental intestinal obstruction model in rats." Eur Rev Med Pharmacol Sci **19**(10): 1907-1914.
- Gao, Q., H. Liu, Y. Yao, L. Geng, X. Zhang, L. Jiang, B. Shi and F. Yang (2015). "Carnosic acid induces autophagic cell death through inhibition of the Akt/mTOR pathway in human hepatoma cells." J Appl Toxicol **35**(5): 485-492.
- Gonzalez-Vallinas, M., S. Molina, G. Vicente, A. de la Cueva, T. Vargas, S. Santoyo, M. R. Garcia-Risco, T. Fornari, G. Reglero and A. Ramirez de Molina (2013). "Antitumor effect of 5-fluorouracil is enhanced by rosemary extract in both drug sensitive and resistant colon cancer cells." Pharmacol Res **72**: 61-68.
- Gonzalez-Vallinas, M., S. Molina, G. Vicente, V. Zarza, R. Martin-Hernandez, M. R. Garcia-Risco, T. Fornari, G. Reglero and A. Ramirez de Molina (2014). "Expression of microRNA-15b and the glycosyltransferase GCNT3 correlates with antitumor efficacy of Rosemary diterpenes in colon and pancreatic cancer." PLoS One **9**(6): e98556.
- Haloui, M., L. Louedec, J. B. Michel and B. Lyoussi (2000). "Experimental diuretic effects of Rosmarinus officinalis and Centaurium erythraea." J Ethnopharmacol **71**(3): 465-472.
- Han, S., S. Yang, Z. Cai, D. Pan, Z. Li, Z. Huang, P. Zhang, H. Zhu, L. Lei and W. Wang (2015). "Anti-Warburg effect of rosmarinic acid via miR-155 in gastric cancer cells." Drug Des Devel Ther **9**: 2695-2703.
- Han, Y. H., J. Y. Kee and S. H. Hong (2018). "Rosmarinic Acid Activates AMPK to Inhibit Metastasis of Colorectal Cancer." Front Pharmacol **9**: 68.
- Hanahan, D. and R. A. Weinberg (2011). "Hallmarks of cancer: the next generation." Cell **144**(5): 646-674.
- Huang, S., L. L. Wang, N. N. Xue, C. Li, H. H. Guo, T. K. Ren, Y. Zhan, W. B. Li, J. Zhang, X. G. Chen, Y. X. Han, J. L. Zhang and J. D. Jiang (2019). "Chlorogenic acid effectively treats cancers through induction of cancer cell differentiation." Theranostics **9**(23): 6745-6763.
- INFOCÁNCER. (2019). "El cáncer en el mundo y México." from <https://www.infocancer.org.mx/?c=conocer-el-cancer&a=estadisticas-mundiales-y-locales>.
- Jaganathan, S. K. (2012). "Growth inhibition by caffeic acid, one of the phenolic constituents of honey, in HCT 15 colon cancer cells." ScientificWorldJournal **2012**: 372345.
- Jang, Y. G., K. A. Hwang and K. C. Choi (2018). "Rosmarinic Acid, a Component of Rosemary Tea, Induced the Cell Cycle Arrest and Apoptosis through Modulation of HDAC2 Expression in Prostate Cancer Cell Lines." Nutrients **10**(11).
- Jardak, M., J. Elloumi-Mseddi, S. Aifa and S. Mnif (2017). "Chemical composition, anti-biofilm activity and potential cytotoxic effect on cancer cells of Rosmarinus officinalis L. essential oil from Tunisia." Lipids Health Dis **16**(1): 190.
- Johnson, J. J. (2011). "Carnosol: a promising anti-cancer and anti-inflammatory agent." Cancer Lett **305**(1): 1-7.

- Juskowiak, B., A. Bogacz, M. Wolek, A. Kaminski, I. Uzar, A. Seremak-Mrozikiewicz and B. Czerny (2018). "Expression profiling of genes modulated by rosmarinic acid (RA) in MCF-7 breast cancer cells." *Ginekol Pol* **89**(10): 541-545.
- Kabala-Dzik, A., A. Rzepecka-Stojko, R. Kubina, Z. Jastrzebska-Stojko, R. Stojko, R. D. Wojtyczka and J. Stojko (2017). "Comparison of Two Components of Propolis: Caffeic Acid (CA) and Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) Induce Apoptosis and Cell Cycle Arrest of Breast Cancer Cells MDA-MB-231." *Molecules* **22**(9).
- Kar, S., S. Palit, W. B. Ball and P. K. Das (2012). "Carnosic acid modulates Akt/IKK/NF-kappaB signaling by PP2A and induces intrinsic and extrinsic pathway mediated apoptosis in human prostate carcinoma PC-3 cells." *Apoptosis* **17**(7): 735-747.
- Karimi, N., J. Rashedi, B. Mahdavi Poor, S. Arabi, M. Ghorbani, N. Tahmasebpour and M. Asgharzadeh (2017). "Cytotoxic effect of rosemary extract on gastric adenocarcinoma (AGS) and esophageal squamous cell carcinoma (KYSE30) cell lines." *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* **10**(2): 102-107.
- Kim, D. H., K. W. Park, I. G. Chae, J. Kundu, E. H. Kim, J. K. Kundu and K. S. Chun (2016). "Carnosic acid inhibits STAT3 signaling and induces apoptosis through generation of ROS in human colon cancer HCT116 cells." *Mol Carcinog* **55**(6): 1096-1110.
- Kontogianni, V. G., G. Tomic, I. Nikolic, A. A. Nerantzaki, N. Sayyad, S. Stosic-Grujicic, I. Stojanovic, I. P. Gerothanassis and A. G. Tzakos (2013). "Phytochemical profile of Rosmarinus officinalis and Salvia officinalis extracts and correlation to their antioxidant and anti-proliferative activity." *Food Chem* **136**(1): 120-129.
- Li, W., Q. Li, L. Wei, X. Pan, D. Huang, J. Gan and S. Tang (2019). "Rosmarinic Acid Analogue-11 Induces Apoptosis of Human Gastric Cancer SGC-7901 Cells via the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)/Akt/Nuclear Factor kappa B (NF-kappaB) Pathway." *Med Sci Monit Basic Res* **25**: 63-75.
- Lin, K. I., C. C. Lin, S. M. Kuo, J. C. Lai, Y. Q. Wang, H. L. You, M. L. Hsu, C. H. Chen and L. Y. Shiu (2018). "Carnosic acid impedes cell growth and enhances anticancer effects of carmustine and lomustine in melanoma." *Biosci Rep* **38**(4).
- Moore, J., M. Megaly, A. J. MacNeil, P. Klentrou and E. Tsiani (2016). "Rosemary extract reduces Akt/mTOR/p70S6K activation and inhibits proliferation and survival of A549 human lung cancer cells." *Biomed Pharmacother* **83**: 725-732.
- Moore, J., M. Yousef and E. Tsiani (2016). "Anticancer Effects of Rosemary (Rosmarinus officinalis L.) Extract and Rosemary Extract Polyphenols." *Nutrients* **8**(11).
- OMS. (2018). "Cáncer. Datos y Cifras." from <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- Ozdemir, M. D. and D. Gokturk (2018). "The Effect of Rosmarinus Officinalis and Chemotherapeutic Etoposide on Glioblastoma (U87 MG) Cell Culture." *Turk Neurosurg* **28**(6): 853-857.
- Peng, C. H., J. D. Su, C. C. Chyau, T. Y. Sung, S. S. Ho, C. C. Peng and R. Y. Peng (2007). "Supercritical fluid extracts of rosemary leaves exhibit potent anti-inflammation and anti-tumor effects." *Biosci Biotechnol Biochem* **71**(9): 2223-2232.
- Perez-Fons, L., M. T. Garzon and V. Micol (2010). "Relationship between the antioxidant capacity and effect of rosemary (Rosmarinus officinalis L.) polyphenols on membrane phospholipid order." *J Agric Food Chem* **58**(1): 161-171.
- Perez-Sanchez, A., E. Barrajon-Catalan, V. Ruiz-Torres, L. Agullo-Chazarra, M. Herranz-Lopez, A. Valdes, A. Cifuentes and V. Micol (2019). "Rosemary (Rosmarinus officinalis) extract causes ROS-induced necrotic cell death and inhibits tumor growth in vivo." *Sci Rep* **9**(1): 808.

- Petiwala, S. M., S. Berhe, G. Li, A. G. Puthenveetil, O. Rahman, L. Nonn and J. J. Johnson (2014). "Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) extract modulates CHOP/GADD153 to promote androgen receptor degradation and decreases xenograft tumor growth." PLoS One **9**(3): e89772.
- Rezaei-Seresht, H., H. Cheshomi, F. Falanji, F. Movahedi-Motlagh, M. Hashemian and E. Mireskandari (2019). "Cytotoxic activity of caffeic acid and gallic acid against MCF-7 human breast cancer cells: An in silico and in vitro study." Avicenna J Phytomed **9**(6): 574-586.
- Santana-Galvez, J., L. Cisneros-Zevallos and D. A. Jacobo-Velazquez (2017). "Chlorogenic Acid: Recent Advances on Its Dual Role as a Food Additive and a Nutraceutical against Metabolic Syndrome." Molecules **22**(3).
- Santos, P. A., G. B. Avanco, S. B. Nerilo, R. I. Marcelino, V. Janeiro, M. C. Valadares and M. Machinski (2016). "Assessment of Cytotoxic Activity of Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.), Turmeric (*Curcuma longa* L.), and Ginger (*Zingiber officinale* R.) Essential Oils in Cervical Cancer Cells (HeLa)." ScientificWorldJournal **2016**: 9273078.
- Satoh, T., K. Kosaka, K. Itoh, A. Kobayashi, M. Yamamoto, Y. Shimojo, C. Kitajima, J. Cui, J. Kamins, S. Okamoto, M. Izumi, T. Shirasawa and S. A. Lipton (2008). "Carnosic acid, a catechol-type electrophilic compound, protects neurons both in vitro and in vivo through activation of the Keap1/Nrf2 pathway via S-alkylation of targeted cysteines on Keap1." J Neurochem **104**(4): 1116-1131.
- Slamenova, D., K. Kuboskova, E. Horvathova and S. Robichova (2002). "Rosemary-stimulated reduction of DNA strand breaks and FPG-sensitive sites in mammalian cells treated with H₂O₂ or visible light-excited Methylene Blue." Cancer Lett **177**(2): 145-153.
- Sonja Đilas, Z. e. K., Dragana Četojević-Simin, Vesna Tumbas,* Mojca Škerget, Jasna Čukanović and B. G. C. etković (2012). "In vitro antioxidant and antiproliferative activity of three rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract formulations." International Journal of Food Science and Technology **2012**.
- Sotelo-Felix, J. I., D. Martinez-Fong, P. Muriel, R. L. Santillan, D. Castillo and P. Yahuaca (2002). "Evaluation of the effectiveness of *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae) in the alleviation of carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in the rat." J Ethnopharmacol **81**(2): 145-154.
- Sulaiman, G. M., A. A. Al-Amiery and R. Bagnati (2014). "Theoretical, antioxidant and cytotoxic activities of caffeic acid phenethyl ester and chrysin." Int J Food Sci Nutr **65**(1): 101-105.
- Tai, J., S. Cheung, M. Wu and D. Hasman (2012). "Antiproliferation effect of Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) on human ovarian cancer cells in vitro." Phytomedicine **19**(5): 436-443.
- Tang, H., X. Yao, C. Yao, X. Zhao, H. Zuo and Z. Li (2017). "Anti-colon cancer effect of caffeic acid p-nitro-phenethyl ester in vitro and in vivo and detection of its metabolites." Sci Rep **7**(1): 7599.
- Tsai, C. W., C. Y. Lin, H. H. Lin and J. H. Chen (2011). "Carnosic acid, a rosemary phenolic compound, induces apoptosis through reactive oxygen species-mediated p38 activation in human neuroblastoma IMR-32 cells." Neurochem Res **36**(12): 2442-2451.
- Visanji, J. M., D. G. Thompson and P. J. Padfield (2006). "Induction of G2/M phase cell cycle arrest by carnosol and carnosic acid is associated with alteration of cyclin A and cyclin B1 levels." Cancer Lett **237**(1): 130-136.
- World Health Organization, G. (2019). "All cancers." from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>.
- Xavier, C. P., C. F. Lima, M. Fernandes-Ferreira and C. Pereira-Wilson (2009). "Salvia fruticosa, Salvia officinalis, and rosmarinic acid induce apoptosis and inhibit proliferation of human colorectal cell lines: the role in MAPK/ERK pathway." Nutr Cancer **61**(4): 564-571.

- Xu, Y., G. Xu, L. Liu, D. Xu and J. Liu (2010). "Anti-invasion effect of rosmarinic acid via the extracellular signal-regulated kinase and oxidation-reduction pathway in Ls174-T cells." J Cell Biochem **111**(2): 370-379.
- Yamamoto, J., K. Yamada, A. Naemura, T. Yamashita and R. Arai (2005). "Testing various herbs for antithrombotic effect." Nutrition **21**(5): 580-587.
- Yesil-Celiktas, O., C. Sevimli, E. Bedir and F. Vardar-Sukan (2010). "Inhibitory effects of rosemary extracts, carnosic acid and rosmarinic acid on the growth of various human cancer cell lines." Plant Foods Hum Nutr **65**(2): 158-163.
- Yi, W. and H. Y. Wetzstein (2011). "Anti-tumorigenic activity of five culinary and medicinal herbs grown under greenhouse conditions and their combination effects." J Sci Food Agric **91**(10): 1849-1854.
- Zhan, Y., R. Li, C. Feng, X. Li, S. Huang, L. Wang, Z. Liu, J. Jiang and Y. Han (2020). "Chlorogenic acid inhibits esophageal squamous cell carcinoma growth in vitro and in vivo by downregulating the expression of BMI1 and SOX2." Biomed Pharmacother **121**: 109602.