

## Modulación selectiva de TGF- $\beta$ por *Ruellia lactea* en linfocitos: una vía para la reparación tisular

### Selective modulation of TGF- $\beta$ by *Ruellia lactea* in lymphocytes: a pathway to tissue repair

Diana Templos-Mejía <sup>a</sup>, Pablo Octavio-Aguilar <sup>b</sup>

---

#### Abstract:

Inflammatory processes are regulated by the expression of genes such as IFIT1 and TGF- $\beta$  in lymphoid cells. If this process persists, cells may initiate apoptosis through p53-mediated pathways. Although many plant extracts exhibit anti-inflammatory activity, the specific mechanisms—whether through tissue repair or the regulation of pro-inflammatory secretions like IL-3, IL-6, IL-12, and IFIT1—remain poorly analyzed. The objective of this study was to evaluate the effect of ethanolic extracts from *Ruellia lactea* on the expression of pro-inflammatory genes IFIT1 and TGF- $\beta$ , and the pro-apoptotic gene p53 in human lymphocyte cultures, given the reported anti-inflammatory activity within the Acanthaceae family. The results show an increase in the expression of the TGF- $\beta$  gene, a mediator of tissue repair and a promoter of fibroblast proliferation. However, no changes were observed in the expression of IFIT1 and p53, contrasting with the presumed inflammatory modulation of these plants. These findings demonstrate that the *R. lactea* extract acts as a selective immunomodulator, as it significantly induces TGF- $\beta$  expression (a key mediator in inflammation resolution and tissue repair) without suppressing the IFIT1-mediated antiviral response or activating the p53 pro-apoptotic pathway. This suggests that the plant promotes immune homeostasis oriented toward wound healing.

#### Keywords:

Apoptosis, IFIT1, inflammation, p53, TGF- $\beta$ , wound healing

---

#### Resumen:

Los procesos inflamatorios son regulados por la expresión de genes como IFIT1 y TGF- $\beta$  en células linfoides. Si este proceso persiste, las células podrían iniciar procesos de apoptosis mediados por la expresión de p53. Muchos extractos de plantas tienen actividad antiinflamatoria, pero las vías de acción, ya sea por reparación tisular o por regulación de secreciones proinflamatorias como IL3, IL6, IL12 e IFIT1, han sido poco analizadas. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de extractos etanólicos de *Ruellia lactea* sobre la expresión de los genes proinflamatorios IFIT1 y TGF- $\beta$ , y proapoptótico p53 en cultivos de linfocitos humanos, ya que se ha reportado actividad antiinflamatoria en la familia Acanthaceae. Los resultados muestran un aumento en la expresión del gen TGF- $\beta$ , mediador de la reparación tisular y promotor de la proliferación de fibroblastos. Sin embargo, no se observan cambios en la expresión de IFIT1 y p53, lo que contrasta con la supuesta modulación inflamatoria de estas plantas. Los resultados demuestran que el extracto de *R. lactea* actúa como un inmunomodulador selectivo, ya que induce significativamente la expresión de TGF- $\beta$  (mediador clave en la resolución de la inflamación y reparación tisular) sin suprimir la respuesta antiviral mediada por IFIT1 ni activar la vía pro-apoptótica de p53. Esto sugiere que la planta favorece la homeostasis inmunológica orientada a la cicatrización.

#### Palabras Clave:

Apoptosis, IFIT1, inflamación, p53, TGF- $\beta$ , cicatrización.

---

<sup>a</sup> Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería | Mineral de la Reforma -Hidalgo | México, <https://orcid.org/0009-0005-3731-063X>, Email: [te376797@uaeh.edu.mx](mailto:te376797@uaeh.edu.mx)

<sup>b</sup> Autor de Correspondencia, Área Académica de Biología, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería | Mineral de la Reforma -Hidalgo | México, Email: <https://orcid.org/0000-0002-4636-9773>, [pablo\\_aguilar9900@uaeh.edu.mx](mailto:pablo_aguilar9900@uaeh.edu.mx)

Fecha de recepción: 20/08/2025, Fecha de aceptación: 25/04/2026, Fecha de publicación: 05/06/2026

DOI: <https://doi.org/10.29057/icsa.v14i28.15734>



## Introducción

Las enfermedades inflamatorias representan un desafío para la salud pública debido a su naturaleza multifactorial, tratamientos efectivos limitados y el uso común de terapias con esteroides que tienen numerosos efectos adversos. Enfermedades como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis múltiple ocurren cuando el sistema inmunológico ataca erróneamente los propios tejidos del cuerpo, lo que lleva a inflamación crónica y daño tisular. Por lo tanto, aunque la inflamación es un mecanismo biológico importante para las defensas del cuerpo contra infecciones y lesiones, cuando se vuelve crónica, puede conducir al desarrollo de enfermedades. En estos trastornos, genes clave como IFIT1, TGF- $\beta$  y p53 desempeñan un papel esencial en la regulación de la inflamación y la muerte celular; su expresión alterada afecta el comportamiento de los linfocitos y contribuye a la progresión de estas enfermedades; por lo que este grupo de células son el mejor modelo de estudio para cualquier tratamiento antiinflamatorio. [1, 2, 3, 4]

A lo largo de la historia, diversas plantas se han utilizado en la medicina tradicional por sus propiedades curativas. Una de ellas es *Ruellia tuberosa*, una especie de la familia Acanthaceae, conocida por sus efectos antiinflamatorios, antifúngicos, antinociceptivos y cicatrizantes. [5] Por lo que, la evaluación de productos naturales como agentes inmunomoduladores es fundamental para el desarrollo de terapias que regulen la respuesta biológica sin los efectos adversos de los fármacos convencionales. [1, 2]

Investigaciones recientes demuestran que ciertas plantas del género *Ruellia* regulan los procesos inflamatorios gracias a sus flavonoides, glucósidos, alcaloides y triterpenoides, que poseen efectos antiinflamatorios y antioxidantes. En particular, el género se ha destacado por sus efectos beneficiosos en la reducción de la inflamación y el estrés oxidativo. En modelos animales, *Ruellia tuberosa* previno la formación de edema, lo que indica un efecto modulador de la inflamación. Las plantas de este género contienen compuestos que modulan diversas vías de señalización implicadas en la inflamación crónica, por lo que otras especies del género, como *R. lactea*, *R. brevifolia*, *R. simplex* y *R. nudiflora*, ampliamente distribuidas en México, tienen un potencial farmacéutico aún no explorado. Estos compuestos influyen en la expresión de genes clave, como IFIT1, TGF- $\beta$  y p53, regulando así la respuesta inmunitaria, promoviendo la apoptosis de células defectuosas y reduciendo los niveles de citocinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$  e IL-6. [1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]

Estos extractos pueden regular la expresión del gen p53, promoviendo la eliminación de células defectuosas y disminuyendo la inflamación crónica al acelerar la formación de tejido cicatricial. Las dosis y la duración de la exposición a los extractos de esta planta influyen en la regulación de los genes proinflamatorios, lo que refuerza su potencial como opción de tratamiento. El efecto antiinflamatorio de los extractos de *R. tuberosa* se deben probablemente a la acción combinada de inhibidores enzimáticos, eliminación de radicales libres o efectos similares a los corticosteroides. [1, 7, 12]. No obstante, la modulación específica en células linfoides no se ha estudiado.

Es crucial distinguir entre la inmunosupresión y la inmunomodulación; mientras que la primera implica una inhibición general de las defensas, la inmunomodulación busca restaurar el equilibrio celular ante estímulos patológicos. En este trabajo, se empleó un modelo in vitro de linfocitos humanos para evaluar directamente la maquinaria transcripcional humana, evitando las variaciones interespecíficas propias de los modelos animales, cuya cicatrización ocurre primordialmente por contracción. [3, 16]

Este estudio tiene como objetivo evaluar el efecto del extracto de *Ruellia lactea* sobre la expresión de IFIT1, TGF- $\beta$  y p53 en linfocitos humanos in vitro, proporcionando una base científica para el desarrollo de nuevas terapias antiinflamatorias y cicatrizantes. La inclusión de IFIT1 y p53 permitió determinar si el extracto de *Ruellia lactea* influye en la respuesta antiviral o induce procesos de apoptosis, garantizando así una evaluación de la seguridad biológica del tratamiento. [4, 7]

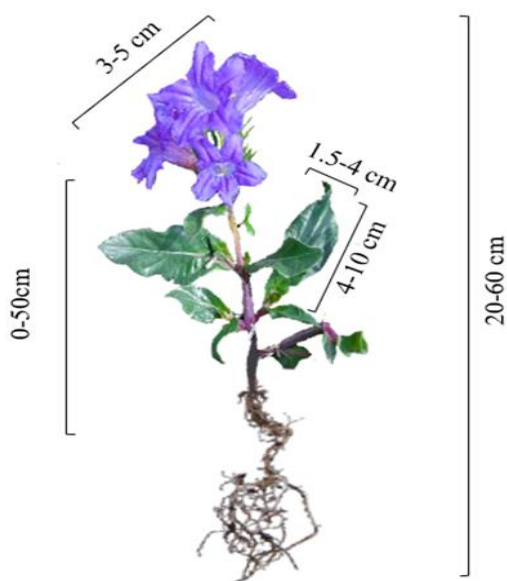
## Materiales y métodos

### Especie de estudio

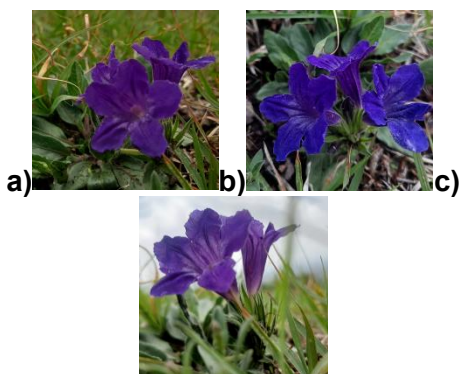
*Ruellia lactea* (Acanthaceae) es una planta herbácea de hasta 50 cm, con flores azul-purpúreas y hojas lanceoladas (Figura 1). Tiene un tallo normalmente corto, pubescente con pelos multicelulares, lámina foliar elíptica de 4-10 cm de largo y de 1.5 a 4 cm de ancho con un aproximado de 5 pares de nervaduras; flores sésiles, aglomeradas en las axilas de las hojas. Las flores tienen entre 3 y 4 cm de largo, las capsulas poseen entre 8 y 10 semillas y son ausentes de pelos. [13]

La producción y concentración de metabolitos secundarios fluctúa a lo largo del ciclo de vida de la planta debido al impacto directo de los factores ambientales en la síntesis y acumulación de compuestos bioactivos. En el caso de *Ruellia lactea*, una planta perenne, su máxima

floración ocurre entre mayo y septiembre (Figura 2). Las plantas se recolectaron el 23 de junio de 2023 en un matorral xerófilo que también enfrenta perturbaciones ambientales causadas por actividades humanas, como la construcción de un complejo de viviendas. Es importante destacar que muchas plantas, al ser estresadas por cambios humanos y ambientales, aumentan su producción de metabolitos secundarios. Estas condiciones pueden influir en la fenología de la especie, afectando tanto la intensidad de la floración como la acumulación de metabolitos secundarios, que son cruciales para optimizar la cosecha y la extracción de compuestos con propiedades medicinales.



**Figura 1:** Lámina ilustrativa de *Ruellia lactea*. La composición incluye detalles morfológicos clave de la planta, destacando sus flores de color lila, hojas lanceoladas y estructura general, representados con precisión para fines botánicos y educativos (Elaborada por: Diana Templos Mejía).

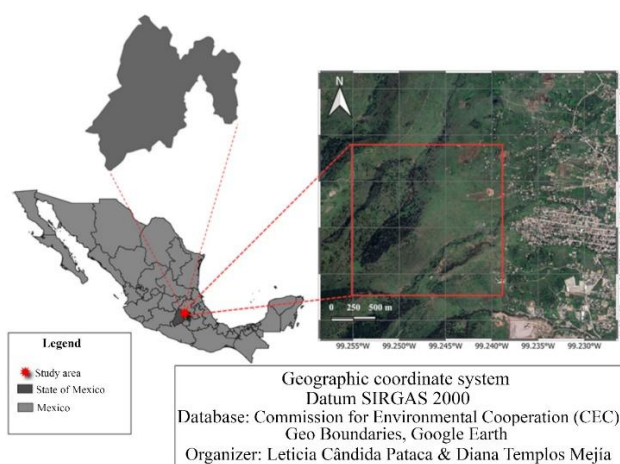


**Figura 2.** Fotografías de *Ruellia lactea*. Las imágenes ilustran características relevantes de la especie, como los vibrantes tonos lilas de las flores (a), las hojas lanceoladas de la planta (a, b), su hábito de crecimiento en climas cálidos y la estructura tubular de sus flores (c) (Fotografías por:

Diana Templos Mejía).

### Colecta y extracción

Se recolectaron 3.31 kg de *R. lactea* en Coyotepec, Estado de México (19° 46'25" N, 99° 14'16" O, 2400 m), en una zona de clima templado subhúmedo caracterizada por bosques predominantemente de encino y pino y vegetación xerófila (Figura 3). Las plantas se lavaron, se secaron a la sombra y se molieron. El extracto etanólico se preparó utilizando 200 g de material seco y etanol al 70 % en un baño ultrasónico durante 1 hora a 53 kHz, y el resto se extrajo por maceración durante 31 días. El etanol se evaporó en un rotavapor, obteniendo sólidos concentrados. [14, 15]



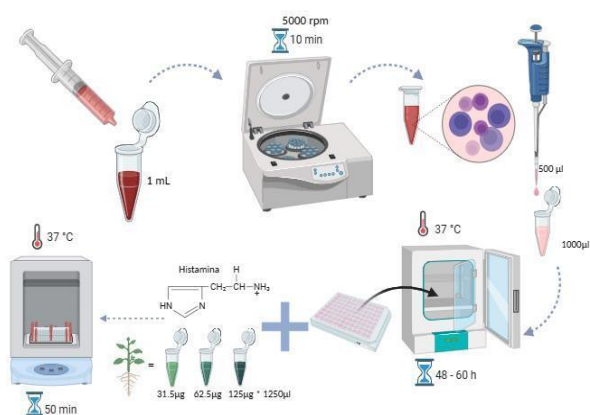
**Figura 3.** Sitios de recolección de material vegetal. Los individuos fueron transportados al laboratorio de genética, donde se secó y procesó el material.

### Estimulación de Cultivos de Linfocitos Humanos

Se extrajo sangre (10 ml) de 10 donantes sanos, de entre 18 y 23 años, considerando ambos sexos, sin antecedentes de infección reciente (últimos diez días) ni otros padecimientos crónicos. Todos firmaron consentimiento informado. De cada muestra se aisló el suero y se eligió para cultivo solo aquellos pacientes con indicadores hemáticos normales (Figura 4). Los linfocitos se cultivaron en medio McCoy con fitohemaglutinina y antibióticos según el protocolo previamente probado por Salinas-Solis y Octavio-Aguilar [16]. Se aplicaron concentraciones de extracto (31,5, 62,5 y 125 µg/1500 µl) y un control positivo con histamina (0,5 µg/µl) para evaluar la respuesta inflamatoria inducida como control positivo y combinaciones de histamina con las tres diluciones, menores al 50% (1/3) de la dosis previamente reportada para *R. tuberosa*. [5]. Respecto al diseño experimental, las concentraciones del extracto (31.5 a 125 µg) se establecieron bajo el criterio de horméesis farmacológica, con el fin de identificar el rango donde se

optimiza la respuesta celular sin comprometer la viabilidad biológica [1]. Todos los ensayos se hicieron por triplicado.

El protocolo de obtención de muestras sanguíneas contó con la firma de un consentimiento informado por parte de los donantes, siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki. El proyecto fue sometido ante el Comité de Ética e Investigación del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería (ICBI), perteneciente al Área Académica de Biología. El manejo de muestras biológicas humanas y su disposición final se ajustó a la normativa vigente NOM-253-SSA-2012. [17, 18]. Los detalles sobre el cultivo linfocito se presentan en la Figura 4.



**Figura 4.** Esquema general del proceso de recolección de sangre, cultivo celular y estimulación de linfocitos humanos (Creado en BioRender por Diana Templos Mejía).

### Retrotranscripción

Tras los tratamientos, se extrajo el ARN total, y el ADNc se amplificó por PCR para evaluar la expresión génica, con algunas optimizaciones para la recuperación de material genético. Los cebadores para TGF- $\beta$  (F CACGGCGTCCCTCAG, R GCAGTCCTCTCCATCTTT), IFIT1 (F AGGCTCTGTGGATAAAGCTC, R ATTTGTTGTGCCTTGCCTTT) y p53 (F CCAGATGAAGCTCCCAGAAT, R AAAAAGGGAGAAGGAGGGGA) se diseñaron utilizando Primer-Blast, con alineamientos a 57 °C para llevar a cabo la RT-PCR multiplex. El ARN se trató para eliminar las hibridaciones no específicas incubándolo con cebadores y agua ultrapura a 70 °C. A continuación, se añadieron la transcriptasa inversa y los dNTPs para la reacción de transcripción inversa (RT-PCR multiplex) a 57 °C durante 60 minutos. El ADNc se cuantificó mediante nanoespectrofotometría utilizando la proporción 260/280 Ab y se amplificó con el ciclo térmico:

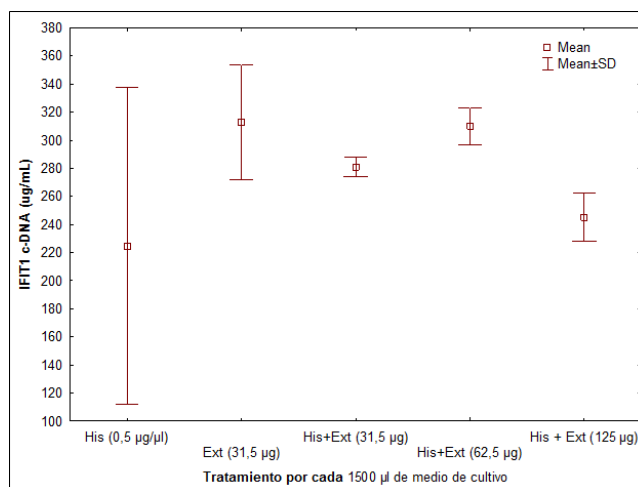
57 °C durante 60 min, 85 °C durante 5 min, 57 °C durante 10 min, 72 °C durante 5 min y, finalmente, 4 °C. Los productos se visualizaron en geles de acrilamida, se cuantificaron y se midió la densidad de las bandas amplificadas con GelAnalyzer. [19, 20, 21, 22].

Se realizaron pruebas de bondad de ajuste de Shapiro-Wilks, considerando que se contaba con menos de treinta datos por tratamiento, lo que mostró que estos no se distribuían de manera normal. Por lo tanto, se optó por una ANOVA no paramétrica de Kruskal-Wallis para determinar las diferencias entre la cantidad de ADNc de los grupos experimentales (Control positivo histamina, control negativo extracto en la menor concentración, combinación de extracto en diferentes concentraciones más histamina). Posteriormente, se aplicó la prueba de comparación pareada de Mann-Whitney para identificar específicamente qué tratamientos presentaban diferencias significativas respecto a los controles ( $p < 0.05$ ). Todo el procesamiento estadístico se llevó a cabo con el software PAST. [23]

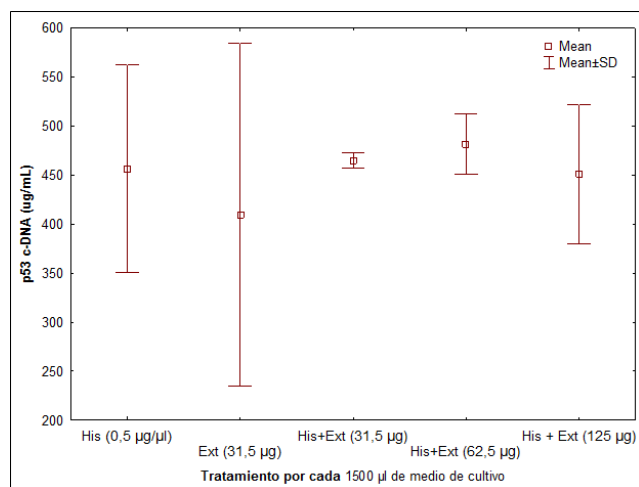
### Resultados

Se obtuvieron transcripciones inversas específicas de los genes IFIT1, p53 y TGF- $\beta$  en linfocitos tratados con histamina y/o extracto etanólico de *Ruellia lactea* en las dosis de tratamiento establecidas, lo que confirmó la expresión de estos marcadores en diferentes condiciones experimentales. Se cuantificaron los niveles de expresión en controles con y sin histamina, en linfocitos expuestos únicamente al extracto a las concentraciones de prueba y en tratamientos combinados con histamina y el extracto.

La cuantificación del ADNc mostró que la exposición al extracto con histamina no produjo cambios significativos en la expresión de IFIT1 y p53 en comparación con los controles (Figura 5 y 6 respectivamente).

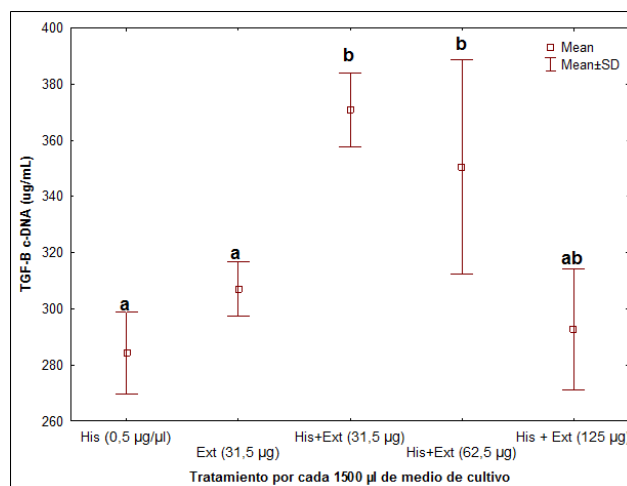


**Figura 5.** Niveles de transcripción de IFIT1 en respuesta al tratamiento con *Ruellia lactea*. Se muestran las medianas y la dispersión de los datos para cada grupo experimental.



**Figura 6.** Niveles de transcripción de p53 en respuesta al tratamiento con *Ruellia lactea*. Se muestran las medianas y la dispersión de los datos para cada grupo experimental.

Sin embargo, la expresión de TGF- $\beta$  aumentó en los grupos tratados con el extracto con histamina a concentraciones inferiores a 125  $\mu\text{g}/1500 \mu\text{l}$ , lo que indica una posible activación de esta vía en ciertas condiciones a dosis bajas. El análisis de ANOVA no mostró diferencias significativas en la expresión de p53 entre los tratamientos ( $F = 0,9103$ ,  $p = 0,9231$ ) ni en la expresión de IFIT1 ( $p = 0,2744$ ). Sin embargo, se observó un aumento en la expresión de TGF- $\beta$  en comparación con el control positivo a histamina, especialmente en los grupos tratados con extracto al 31,5 y 62,5  $\mu\text{g}/1500 \mu\text{l}$  ( $F = 9,013$ ,  $p = 0,06078$ ). Las pruebas de pareadas confirmaron que la expresión de TGF- $\beta$  en estos grupos fue mayor que en el control positivo solo con histamina y con el extracto solo, mientras que no se observó una tendencia clara a concentraciones del 125  $\mu\text{g}/1500 \mu\text{l}$  (Figura 7).



**Figura 7.** Niveles de transcripción de TGF- $\beta$  en respuesta al tratamiento con *Ruellia lactea*. Se muestran las medianas y la dispersión de los datos para cada grupo experimental.

## Discusión

Los resultados obtenidos permitieron evaluar el efecto del extracto etanólico de *Ruellia lactea* sobre la expresión de genes proinflamatorios en cultivos de linfocitos humanos in vitro. Sin embargo, la hipótesis inicial, que proponía que el extracto modularía la expresión de genes relacionados con la inflamación y promovería la regeneración celular, solo se confirmó parcialmente. No se observaron cambios significativos en la expresión de p53 ni de IFIT1, mientras que el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) mostró un aumento sustancial en presencia de histamina, pero solo a concentraciones  $\leq 5\%$ . Esto sugiere que el extracto podría estar involucrado en la regeneración celular y la reparación tisular, más que en la modulación de la inflamación inducida por histamina. [24] No obstante, varias otras metodologías encaminadas a la modificación específica de TGF- $\beta$  y sus interacciones moleculares como son los receptores I y II así como la interleucina 10, podrían corroborar nuestros resultados. [25]

Se obtuvieron transcripciones inversas específicas de todos los genes, lo que confirmó la expresión y especificidad de estos marcadores, validando su diseño para la identificación y cuantificación. Este resultado constituye un avance ya que abre la puerta a una herramienta molecular con usos potenciales para el diagnóstico directo sobre muestras de sangre periférica. En cuanto al resultado concreto de expresión diferencial, TGF- $\beta$  es un regulador crítico de la regeneración tisular, controlando la proliferación celular, la diferenciación y la remodelación de la matriz extracelular. Su activación está vinculada al cambio de los macrófagos de un estado

proinflamatorio (M1) a un estado reparador (M2), que favorece la cicatrización y la regeneración tisular. Estudios previos han demostrado que otras especies de plantas, como *Centella asiatica*, pueden estimular la proliferación y migración celular en heridas modulando TGF- $\beta$  y la producción de colágeno tipo I y III. De manera similar, se ha demostrado que los extractos de *Aloe vera* tienen efectos de cicatrización de heridas activando fibroblastos y produciendo factores de crecimiento como TGF- $\beta$  y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Los resultados obtenidos con *Ruellia lactea* sugieren un mecanismo de acción similar en la regeneración tisular. [26, 27, 28]. No obstante, el incremento en la expresión de TGF- $\beta$  solo se presenta en concentraciones moderadas ( $\leq 5\%$ ). Este comportamiento es consistente con lo que se conoce como hormesis y se ha observado a bajas concentraciones de plasma enriquecido como tratamiento para la cicatrización, actuando precisamente sobre TGF- $\beta$ , VEGF y otros factores cicatrizantes. [29]

Por otro lado, la estabilidad observada en los niveles de IFIT1 sugiere que el mecanismo de esta especie no se vincula a la supresión de citocinas inflamatorias clásicas, sino a una especificidad funcional orientada a la reparación tisular. [30]. Asimismo, la ausencia de cambios en p53 confirma que el extracto posee un perfil de seguridad adecuado, al no activar rutas proapoptóticas en las dosis evaluadas. [24, 26, 30]

El hecho de que *Ruellia lactea* no modulara la expresión de p53 ni de IFIT1, demuestra que su mecanismo de acción no está directamente relacionado con la regulación de la inflamación inducida por histamina. Este hallazgo difiere del de otras plantas medicinales, como la *Curcuma longa*, que han demostrado poseer efectos antiinflamatorios mediante la inhibición del TNF- $\alpha$  y otras citocinas proinflamatorias. Estos resultados sugieren que los compuestos bioactivos de *R. lactea* podrían actuar a través de vías alternativas, centrándose en la proliferación celular y la regeneración tisular en lugar de modular la inflamación. Sus efectos podrían evaluarse mediante la activación de fibroblastos y la remodelación de la matriz extracelular, en lugar de inhibir los mediadores inflamatorios clásicos. Para verificar esta hipótesis, se necesitan estudios como la resonancia magnética nuclear para identificar posibles dianas generadoras de transcripción. Uno de los principales mecanismos de la regeneración tisular es la activación del VEGF, que promueve la angiogénesis y restablece el flujo sanguíneo a los tejidos lesionados. Se ha demostrado que los flavonoides como la quercetina y el kaempferol, que se encuentran en otras especies del género *Ruellia*, modulan la expresión de VEGF, promoviendo el crecimiento y la migración de las células

endoteliales. [30, 31, 32]

No obstante, como perspectiva fundamental derivada de estudios en el género *Ruellia*, se propone realizar en fases futuras una cromatografía en capa fina (TLC). Esta técnica permitirá identificar si la actividad biológica reportada se debe a la sinergia del extracto total o a compuestos específicos como la quercetina o el kaempferol, metabolitos conocidos por modular las vías de señalización SMAD y VEGF durante la angiogénesis. [24, 26, 32]

Aunque *Ruellia lactea* podría compartir estos efectos, su impacto sobre el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) no pudo evaluarse en este estudio, ya que el modelo biológico utilizado (cultivo de linfocitos) no produce este factor. Por consiguiente, es necesario realizar investigaciones futuras con modelos celulares más adecuados, como fibroblastos o células epiteliales, para evaluar los posibles efectos angiogénicos y la síntesis de matriz extracelular mediante la vía de las proteínas SMAD. [27, 32]

## Conclusiones

La presente investigación aporta evidencia significativa sobre el potencial bioactivo de *Ruellia lactea*, permitiendo establecer las siguientes conclusiones derivadas del análisis de expresión génica en linfocitos humanos:

Se identificó que el extracto etanólico de *R. lactea* actúa como un modulador positivo de la expresión de TGF- $\beta$  bajo condiciones proinflamatorias. El incremento observado en concentraciones  $\leq 5\%$  sugiere la presencia de metabolitos capaces de potenciar la fase de resolución de la inflamación. Dado que el TGF- $\beta$  es el orquestador principal de la diferenciación de miofibroblastos y la síntesis de colágeno, este estudio valida el uso etnobotánico de la especie en la reparación tisular, posicionándola como un candidato viable para el desarrollo de fitofármacos regenerativos. [24, 26]. Aunque destacamos que se requieren más estudios, sobre todo en modelos con actividad de VEGF.

A diferencia de otras Acanthaceae con actividad antiinflamatoria sistémica, los resultados demuestran que *R. lactea* no ejerce su efecto mediante la supresión de IFIT1 ni la modulación de la apoptosis vía p53. Esta ausencia de significancia estadística no representa una falla terapéutica, sino una especificidad funcional: el extracto podría actuar como un remodelador tisular selectivo que no altera los mecanismos de control del ciclo celular ni la respuesta antiviral intrínseca de los linfocitos, lo cual es un indicador crítico de seguridad biológica. [30] La respuesta observada sugiere un

fenómeno de hormesis farmacológica, donde concentraciones moderadas optimizan la respuesta biológica.

Este trabajo establece una línea base para explorar rutas complementarias, como la vía SMAD2/3 o la coestimulación de factores angiogénicos como el VEGF, donde el incremento de TGF- $\beta$  reportado juega un papel iniciador. Se concluye que *R. lactea* posee una firma molecular orientada a la bio-regeneración, cuya eficacia debe ser validada en modelos de interacción célula-matriz y ensayos in vivo para transpolar estos hallazgos al tratamiento de lesiones cutáneas complejas y heridas crónicas que no responden a tratamientos convencionales.

## Referencias

- [1] Ghasemian M, Owlia S, Owlia MB. Review of Anti-Inflammatory Herbal Medicines. *Advances In Pharmacological Sciences* 2016; 9130979: 1-11. <https://doi.org/10.1155/2016/9130979>
- [2] Kumar S, Singh K, Lajpat L. Anti-Inflammatory Activity of Herbal Plants: A Review. *IJAPBC*, 2013; 2(2): 272-281. <http://ijapbc.com/files/03-225.pdf>
- [3] Rossi J, Lu Z, Massart C, Levón K. Dynamic Immune/Inflammation Precision Medicine: The Good and the Bad Inflammation in Infection and Cancer. *Frontiers In Immunology* 2021; 12: 595722. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.595722>
- [4] Zeng Y, Ng JPL, Wang L, Xu X, Law BYK, Chen G, Lo HH, Yang L, Yang J, Zhang L, Qu L, Yun X, Zhong J, Chen R, Zhang D, Wang Y, Luo W, Qiu C, Huang B, Liu W, Liu L, Wong VKW. Mutant p53R211\* ameliorates inflammatory arthritis in AIA rats via inhibition of TBK1-IRF3 innate immune response. *Inflammatory Research* 2023; 72(12): 2199–2219. <https://doi.org/10.1007/s00011-023-01809-w>
- [5] Alam M, Subhan N, Awal MA, Alam M, Sarder M, Nahar L, Sarker SD. Antinociceptive and anti-inflammatory properties of *Ruellia tuberosa*. *Pharmaceutical Biology* 2009; 47(3): 209-214. <https://doi.org/10.1080/13880200802434575>
- [6] Asadullah M, Srihardyastutie A, Aulanni'am A. Effects of *Ruellia tuberosa* L. Root Extract on the Pancreatics of Diabetic Rat. *The Journal of Pure and Applied Chemistry Research* 2018; 7(2): 116-121. doi: <http://dx.doi.org/10.21776/ub.jpacr.2018.007.02.395>
- [7] Azab A, Nassar A, Azab AN. Anti-Inflammatory Activity of Natural Products. *Molecules* 2016; 21(10): 1321. <https://doi.org/10.3390/molecules21101321>
- [8] Cheong BE, Lem FF, Teoh PL, Waslim MZ. Antioxidant and anti-proliferative activities of Sabah *Ruellia tuberosa*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2013; 3(12): 20-24. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2013.31204>
- [9] Pastorello M, Ciangherotti C, Varela M, López-Gramko JT, Orsini G, Stern A. Actividad antiinflamatoria y analgésica del extracto acuoso de la raíz de *Ruellia tuberosa* L. *Revista de la Facultad de Farmacia* 2013; 75(1): 46-50. [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_ff/article/view/4331](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff/article/view/4331)
- [10] Safitri A, Srihardyastutie A, Roosdiana A, Aulanni'am A, Octaviana ENL. Effects of Root Extract of *Ruellia tuberosa* L. on Kidneys of Diabetic Rats. *Journal Of Mathematical And Fundamental Sciences* 2019; 51(2): 127-137. <https://doi.org/10.5614/j.math.fund.sci.2019.51.2.3>
- [11] Tejaswi JKD. Determination of Anti Mitotic and Anti-Ulcer Activity of *Ruellia Tuberosa*. *International Journal For Research In Applied Science And Engineering Technology* 2020; 8(6): 1027-1030. <https://doi.org/10.22214/ijraset.2020.6166>
- [12] Schinella GR, Tournier H, Prieto JM, Buschiazio PM, Ríos JL. Antioxidant activity of anti-inflammatory plant extracts. *Life Sciences* 2002; 70(9): 1023-1033. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01482-5](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01482-5)
- [13] Calderón RG, Rzedowski J. Flora fanerogámica del Valle de México. 2a. Instituto de Ecología, Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. Pátzcuaro, Michoacán, México 2005; 717-718.
- [14] Gobierno de México. Coyotepec. Medio físico. Gobierno Municipal de Coyotepec. 2024;

- <https://www.coyotepec.gob.mx/tu-municipio/medio-fisico>. Consultado el 15 de julio de 2024.
- [15] Manríquez-Torres JDJ, Sánchez-Franco JA, Ramírez-Moreno E, Cruz-Cansino NDS, Ariza-Ortega JA, Torres-Valencia JM. Effect of thermoultrasound on the antioxidant compounds and fatty acid profile of blackberry (*Rubus fruticosus* spp.) juice. *Molecules* 2016; 21(12): 1624. <https://doi.org/10.3390/molecules21121624>
- [16] Salinas-Solis LJ, Gaytán-Oyarzún JC, Octavio-Aguilar P. Detection of mitogenic and genotoxic effects of the Turkey Tail medicinal mushroom (*Trametes versicolor*, Agaricomycetes) extracts from Mexico on human lymphocyte cultures. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 2023; 25(1): 33-41. <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushrooms.2023050464>
- [17] Kapp MB. Ethical and legal issues in research involving human subjects: do you want a piece of me? *Journal of Clinical Pathology* 2005; 59(4): 335-339. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.030957>
- [18] Novelo-Garza B, Duque-Rodríguez J, Mejía-Domínguez A, Rivas-González M, Torres-Torres O. Blood safety in Mexico and a perspective on Latin America. *Transfusion and Apheresis Science* 2019; 58(6): 102661. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.10.003>
- [19] Yockteng R, Almeida AM, Yee S, Andre T, Hill C, Specht CD. A method for extracting high-quality RNA from diverse plants for next-generation sequencing and gene expression analyses. *Applications in Plant Sciences* 2013; 1(12): 1-6. <https://doi.org/10.3732/apps.1300070>
- [20] PROMEGA CORPORATION. M-MLV Reverse Transcriptase Protocol. 2016; [https://worldwide.promega.com/-/media/files/resources/protocols/product-information-sheets/g/m-mlv-reverse-transcriptase-protocol.pdf?rev=9e0bafab791145b9928f4231d4b6eacf&sc\\_lang=en](https://worldwide.promega.com/-/media/files/resources/protocols/product-information-sheets/g/m-mlv-reverse-transcriptase-protocol.pdf?rev=9e0bafab791145b9928f4231d4b6eacf&sc_lang=en)
- [21] Ye J, Coulouris G, Zaretskaya I, Cutcutache I, Rozen S, Madden TL. Primer-BLAST: a tool to design target-specific primers for polymerase chain reaction. *BMC bioinformatics* 2012; 13: 1-11.
- [22] Lazar I, Lazar I. Gel Analyzer 2010a: Freeware 1D gel electrophoresis image analysis software. 2010.
- [23] Hammer O, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological Statistics software package for education and data analysis. *Paleontología Electronica* 2001; 4(1): 9.
- [24] Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *New England Journal of Medicine* 2000; 342(18): 1350-1358. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421807>
- [25] Bonecini-Almeida MG, Ho JL, Boéchat N, Huard RC, Chitale S, Doo H., Geng J, Rego L., Oliveira LLC, Kristski AL, Johnson WDJr, McCaffrey TA, Lapa eSilva JR. Down-Modulation of lung immune responses by interleukin-10 and transforming growth factor (TGF- $\beta$ ) and analysis of TGF- $\beta$  receptors I and II in active tuberculosis. *Infection and Immunity* 2004; 72(5): 2628-2634. <https://doi.org/10.1128/iai.72.5.2628-2634.2004>
- [26] Massagué J. TGF $\beta$  signalling in context. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2012; 13(10): 616-630. <https://doi.org/10.1038/nrm3434>
- [27] Kimura Y, Sumiyoshi M, Samukawa K, Satake N, Sakanaka M. Facilitating action of asiaticoside at low doses on burn wound repair and its mechanism. *European Journal of Pharmacology* 2008; 584(2-3): 415-423. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.01.021>
- [28] Surjushe A, Vasani R, Saple DG. Aloe vera: A short review. *Indian Journal of Dermatology* 2008; 53(4): 163-166. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.44785>
- [29] Calabrese EJ, Kapoor R, Dhawan G, Calabrese V. Hormesis mediates platelet-rich plasma and wound healing. *Wound Repair and Regeneration* 2023; 31(1):56-68. <https://doi.org/10.1111/wrr.13060>
- [30] Huang X, Kojima T, Nishida T. Role of anti-inflammatory cytokines in tissue repair and regeneration. *Inflammation &*

- Allergy-Drug Targets 2013; 12(2): 90-95. Wiener.  
<https://doi.org/10.2174/1871528111312020003>
- [31] Heredia LNL. Actividad cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) en ratones albinos *Mus musculus* cepa Balb/C53 [Tesis de licenciatura, Universidad Norbert Wiener]. 2020; Repositorio Institucional de la Universidad Norbert
- [32] Kim K, Kim IK, Yang JM, Lee E, Koh BI, Song S, Park J, Lee S, Choi C, Kim JW, Kubota Y, Koh GY, Kim I. SoxF transcription factors are positive feedback regulators of VEGF signaling. *Circulation Research* 2016; 119(7): 839-852. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308483>