

## Compuestos del garambullo (*Myrtillocactus geometrizans*) y su efecto terapéutico sobre el cáncer de hígado

### Garambullo compounds (*Myrtillocactus geometrizans*) and their therapeutic effect on liver cancer

Ma. Isabel Sánchez-Crisóstomo <sup>a</sup>

---

#### Abstract:

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a national and worldwide disease which frequently produces high mortality and metastasis rates. There is a scarce drug offer to treat HCC, with low efficiency, high cost, and very aggressive effect to the human organism; thus, it is an urgent duty to search for natural chemopreventive alternatives. Hence, the “garambullo” fruit may be a promising option due to the anti-inflammatory and cytotoxic properties from the sterols and betalains content found out during in vitro experimentations. Therefore, the objective of this work is to collect information about the components of the plant and understand its mechanism of anticancer action.

#### Keywords:

Cancer, liver, garambullo, sterols

---

#### Resumen:

El hepatocarcinoma celular (HCC) es un cáncer muy frecuente a nivel nacional y mundial, con tasas altas de mortalidad y metástasis. Los fármacos para el tratamiento son limitados, poco efectivos, costosos, y muy agresivos; por ello, es necesario buscar alternativas naturales quimiopreventivas. El garambullo podría ser una opción, debido a que contiene esteroides y betalainas con propiedades antiinflamatorias y citotóxicas evidenciadas en estudios in vitro. Por ello, el objetivo de este trabajo es recopilar información acerca de los componentes de la planta y conocer su mecanismo de acción anticancerígena.

#### Palabras Clave:

Cáncer, hígado, garambullo, esteroides.

---

## Introducción

El cáncer es una enfermedad en la que un grupo de células anormales crecen incontrolablemente pasando por alto los principios de la división celular. Las células normales están sujetas constantemente a señales que determinan si la célula debe dividirse, diferenciarse o morir. Las células cancerosas desarrollan un grado de autonomía de esas señales resultando en crecimiento incontrolado y proliferación. Si esta proliferación permite el paso a la diseminación, el resultado en la mayoría de los casos puede ser fatal (Figura 1). Casi el 90% de las muertes relacionadas con cáncer son debidas a la diseminación de los tumores, un proceso llamado

metástasis [Alberts et al., 2008]. En nuestro país el cáncer ocupa el tercer lugar como causa de mortalidad de acuerdo a datos aportados por el INEGI [2015].

La acumulación excesiva de grasa en el hígado es el denominador común subyacente a las dos causas más comunes y emergentes de enfermedad hepática crónica, la enfermedad hepática alcohólica (ALD) y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), que están surgiendo como problemas de salud pública a nivel mundial. Las infecciones por los virus de la hepatitis B y C, el consumo de alcohol, el tabaquismo, la diabetes y el síndrome metabólico pueden provocar daños persistentes en el hígado y provocar la presencia de esteatosis,

---

<sup>a</sup> Ma Isabel Sánchez Crisóstomo, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0009-0000-5018-1944>, Email:

Isabel\_sanchez@uaeh.edu.mx

colestasis, hepatitis y necrosis, que a su vez pueden progresar a cirrosis y cáncer de hígado.

Por otra parte, y de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define a la fitoterapia como la “Ciencia que estudia la utilización de los productos de origen vegetal, con fines terapéuticos, ya sea para prevenir, atenuar, o curar un estado patológico”. Sin embargo, limita el uso de productos vegetales a la administración por vía oral o tópica y de ninguna manera se autoriza el uso de éstos por vía parenteral, debiendo ser utilizado solamente en caso de afecciones leves a moderadas y en algunos casos de enfermedades crónicas [Torres Camacho, y Castro 2014]

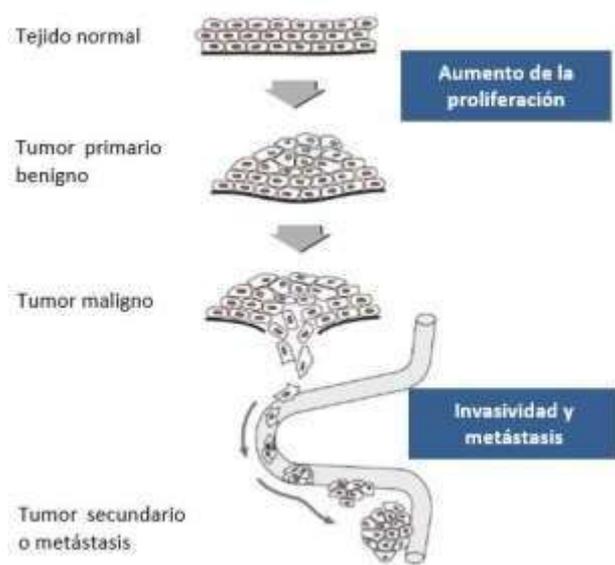


Figura 1. Fases de la aparición de un cáncer. I) Formación de un tumor primario benigno debido a un aumento en la proliferación y II) posterior malignización de éste con formación de tumores secundarios en sitios distantes como consecuencia de la adquisición de invasividad y de capacidad metastásica. Tomada y modificada de Muñoz [1997].

## El carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (HCC) es uno de los tipos más comunes y agresivos alrededor del mundo. Los pacientes con HCC usualmente sobreviven menos de un año después del diagnóstico. México ocupa el 3er y 4to lugar en mortalidad en mujeres y hombres respectivamente (Figura 2), con un índice de fatalidad (IF) de 0.99, es decir, casi el 100% de los pacientes muere a causa de este padecimiento al año [OPS, 2014]. Una variedad de factores de riesgo puede causar HCC. Las enfermedades crónicas del hígado son consideradas el factor predisponente más fuerte para el desarrollo de HCC [El-

Serag y Rudolph, 2007]. Como causa importante del HCC se encuentra la hepatitis de origen viral, infección que desencadena en el hospedero una respuesta inmunitaria, continuada en una expresión de citocinas y reclutamiento de células linfomononucleares que a su vez contribuye a la secreción de citocinas, quimocinas y lisis de células infectadas en el hígado, lo cual afecta muchas rutas celulares y finalmente resulta en fibrosis, cirrosis y HCC [Anzola, 2004]

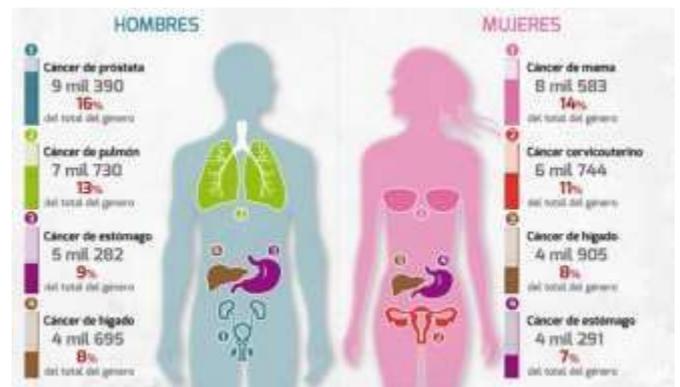


Figura 2. Mortalidad por hepatocarcinoma. Tomada de OPS [2015].

## Factores de riesgo del hepatocarcinoma celular

El HCC es una neoplasia maligna compleja y heterogénea causada por una serie de factores de riesgo. El principal origen del desarrollo de HCC es la hepatitis viral causada por el virus de la hepatitis B (VHB) y el VHC (Marrero y Marrero 2007; Schütte et al. 2009; Gao et al. 2012). Otros factores de riesgo no virales incluyen el abuso de alcohol, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la diabetes mellitus tipo 2 y la hemocromatosis (El-Serag et al. 2006; Blonski et al. 2010). La evidencia acumulada mostró que la obesidad está relacionada tanto con la incidencia como con la mortalidad por HCC y representa un factor de riesgo independiente para HCC en pacientes con cirrosis alcohólica y criptogénica (Nair et al. 2002; Larsson y Wolk 2007; Gregor y Hotamisligil 2011). Se conocen carcinógenos ambientales y dietéticos, como la aflatoxina B1 (AFB1, una micotoxina presente en el maíz, la soya y el maní) y las nitrosaminas (presentes en el humo del tabaco, cosméticos, gasolina y diversos alimentos procesados, incluidas las carnes curadas, el salami y el pescado frito) que pueden causar HCC (Bartsch y Montesano 1984; El-Serag y Rudolph 2007). Dichos agentes pueden actuar como iniciadores o como promotores tumorales. La exposición a agentes iniciadores (mutagénicos) ocasiona en la célula daño a nivel del ADN que provoca cáncer si además existe la presencia de manera repetida de un agente promotor (no mutagénico). Los promotores tumorales inducen una

respuesta inflamatoria y generan un ambiente local que altera la expresión génica, estimula la proliferación celular y aumenta la producción de células mutantes generadas por el iniciador [Alberts et al., 2008].

### Tratamiento alternativo del hepatocarcinoma celular

Las plantas han sido y seguirán siendo una alternativa posible para la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos que servirán de base en el desarrollo de nuevos fármacos. Existe una necesidad de encontrar nuevos tratamientos activos y bien tolerados para mejorar la supervivencia en pacientes con HCC avanzado y para aumentar la remisión duradera después de tratamientos curativos mismos que están perdiendo efectividad, especificidad y son altamente tóxicos [Li y Martin, 2011]. En este sentido México posee una fuente de recursos naturales importante, muchos de ellos son utilizados como alimentos y se ha demostrado que poseen compuestos con actividad antioxidante, antiinflamatoria y anticancerígena, lo cual hace posible su uso en terapias alternativas en algunas enfermedades crónicas entre ellas el HCC [Doll y Peto, 1981]. Una especie que ha sido investigada y que se ha demostrado que posee propiedades prometedoras para el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con el metabolismo como es el caso de las enfermedades del hígado como la cirrosis o el cáncer es: *Myrtillocactus geometrizans*, cactácea endémica del estado de Hidalgo y otros estados del país.

### *Myrtillocactus geometrizans* (Garambullo)

El garambullo pertenece a la familia *Cactaceae*. Debido a su metabolismo ácido crasuláceo (la fotosíntesis se realiza en dos fases separadas, una fotótrofa (lumínica) durante el día y la sintética (oscura) durante la noche), es capaz de crecer en tierras altas áridas y semiáridas de México, donde las condiciones de sequía son frecuentes. Se han identificado y reportado en la literatura 4 especies de *Myrtillocactus*: *M. geometrizans* (Figura 3A) y *M. schenckii* (Figura 3B), los cuales crecen en zonas áridas y semiáridas de México; *M. eichlamii*, una especie endémica de Guatemala (Figura 3C) y *M. cochal*, que crece en la bahía Todos Santos, Baja California, México [Hernández-López et al., 2008] (Figure 3D).

Las 4 especies difieren en la forma, color y otras características fenotípicas. La especie predominante en México es *M. geometrizans*, la cual también es reportada como prevalente en regiones áridas y semiáridas de los estados de Guanajuato, Hidalgo, Querétaro y San Luis Potosí México y en áreas restringidas de Chihuahua, Jalisco, Michoacán. Oaxaca, Puebla y Tlaxcala [Hernández-López et al., 2008].



Figura 3. Especies de *Myrtillocactus*. A) *Myrtillocactus geometrizans*, B) *Myrtillocactus schenckii* C) *Myrtillocactus eichlamii* y D) *Myrtillocactus cochal*. Tomada de Hernández-López et al. [2008].

### Usos tradicionales de *Myrtillocactus geometrizans* (Garambullo)

Villavicencio [2003] reportó que *Myrtillocactus* se ha utilizado en el estado de Hidalgo de maneras diversas, entre ellas destacan el uso de las flores y frutos como ingredientes alimentarios, el uso medicinal para el tratamiento de nubes en los ojos aplicado por extrusión del fruto de manera local, y su utilización como combustible, plaguicida y como agente veterinario.

### Descripción de los frutos de *Myrtillocactus geometrizans* (Garambullo)

Los frutos de las especies *Myrtillocactus* son de forma globular, y por lo general de color morado oscuro a un color azulado en la madurez (Figura 4). Los frutos más grandes de *Myrtillocactus geometrizans* alcanzan un promedio de 1.5 cm de diámetro. La cáscara es delgada y la pulpa, que tiene un color vino rojo brillante, tiene una estructura similar a un gel. El fruto contiene numerosas semillas negras pequeñas (<1 mm) propagadas en todo el volumen de la fruta [Esquivel, 2004].

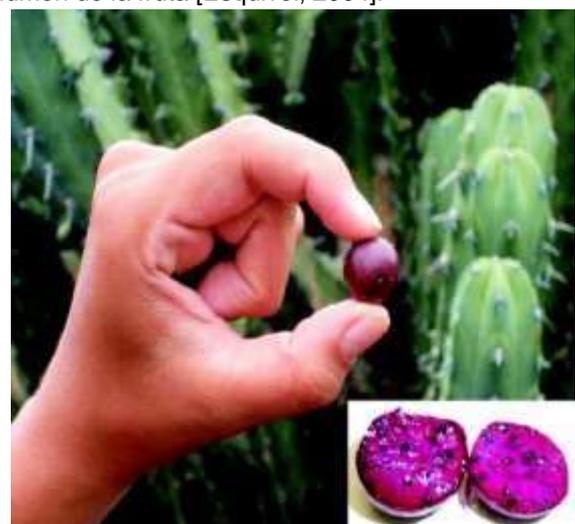


Figura 4. Aspectos internos y externos del fruto de *Myrtillocactus*. Tomada de Hernández-López, et al.

[2008].

### Caracterización físico-química del fruto de garambullo

La caracterización físico-química completa del fruto no ha sido publicada, la mayoría de las investigaciones se han centrado en los pigmentos rojos solubles en agua [Guzman-Maldonado et al., 2010], a pesar de que la fruta presenta otras características físico-químicas interesantes. Por ejemplo, como en otras especies de Cactaceae como *Opuntia ficus-indica*, el mucílago y jugo aparecen muy útiles por sus propiedades reológicas y como fuentes de fibra dietética [Medina-Torres et al., 2000; Esquivel, 2004].

Los pigmentos solubles en agua de *Myrtillocactus* son betalainas, su contenido reportado es de 2.3 mg/100 g [Reynoso et al., 1997], de betacianinas de 40 mg/100 g [Vaillant et al., 2005]. El análisis del jugo por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) muestra betaxantinas (18.7%), betaninas (71.60%), isobetaninas (3.09%) y un compuesto no identificado (6.61%) [Reynoso et al., 1997]. Los autores sugieren que puede corresponder a filolactina una betacianina encontrada únicamente en los frutos y flores del cactus. En contraste a la pitahaya, el pigmento amarillo betaxantina está presente en el jugo de *Myrtillocactus* [Piateli y Minali, 1997].

Además, Carl Djerassi encontró la presencia de 3 fitoesteros (peniocerol, chichipegénina y macdougallina) en las partes aéreas de diferentes especies de cactáceas, entre ellas *Myrtillocactus geometrizans* [Djerassi et al., 1957; Sandoval et al., 1957; Djerassi et al., 1963; Djerassi et al., 1965].

### Fitoesteros

Los esteroides vegetales o fitoesteros (PS) son moléculas derivadas de isoprenoides estructuralmente similares al colesterol; ambos tienen un núcleo de esteroides, el ciclohexano perhidrofenantreno y un grupo hidroxilo en C-3. La estructura tiene un doble enlace entre C-5 y C-6 que los hace reactivos, por lo que pueden ser oxidados fácilmente. El colesterol y los PS son simplemente diferentes en la cadena lateral posicionada en C-17. En comparación con el colesterol, los PS tienen diferentes grupos funcionales en C-24 [Hovenkamp et al., 2008], lo que les proporciona diferentes efectos biológicos (Figura 5).

### Los fitoesteros y el cáncer

En diversos estudios se han evidenciado las propiedades benéficas de los fitoesteros contra afecciones como la inflamación y el cáncer. Salazar et al. [2011] mencionan que los esteroides y triterpenos son componentes naturales con actividad antiinflamatoria y citotóxica prometedora contra varias líneas celulares de cáncer humano.

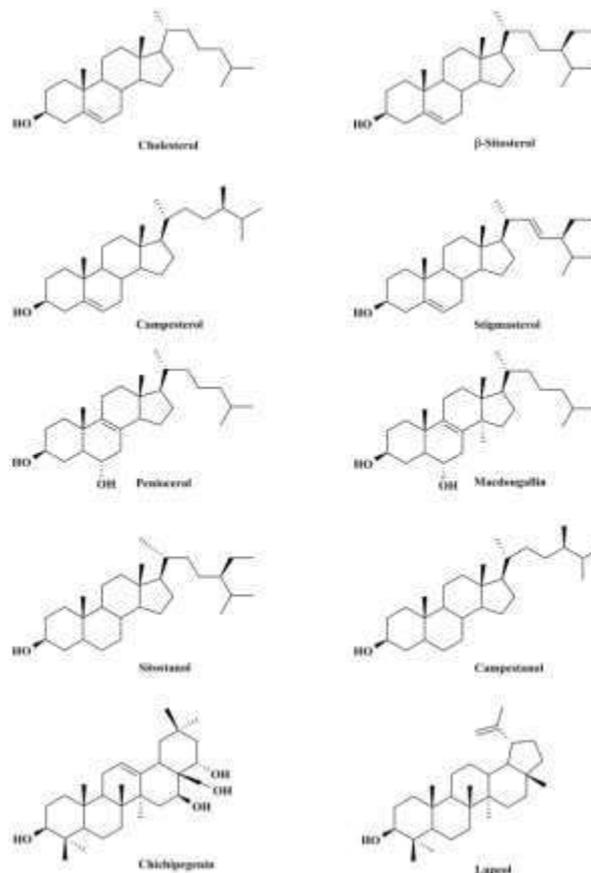


Figura 5. Estructuras químicas de esteroides y fitoesteros. Tomada de Sánchez-Crisóstomo, et al. [2019].

Algunos autores reportan actividad citotóxica de los fitoesteros contra varias líneas celulares de cáncer como MDA-MB-231 cuyo crecimiento es inhibido 70% con respecto al grupo control, además de inducir el arresto del ciclo celular en la fase G2/M [Awad et al., 2001; Woyengo et al., 2009]. En otro estudio se comparó el efecto de los fitoesteros contra el colesterol sobre el crecimiento y metástasis de la línea celular de cáncer humano MCF-7. Los resultados mostraron que los animales alimentados con fitoesteros tuvieron tumores de entre 40 y 43% más pequeños que aquellos alimentados con una dieta rica en colesterol [Awad et al., 2001]. Liu et al, [2004] reportaron que el lupano induce apoptosis en un modelo de HCC y de carcinoma epidermoide humanos. Otro estudio, en el que se indujo daño a los hepatocitos con 7,12-dimetilbenz[a]antraceno (DMBA) en ratas albinas, se administró lupeol extraído de pulpa de mango y se demostró la inducción de la proteína reguladora de la apoptosis Bcl-2 y la supresión de Bax y caspasa 3, además de una reducción de la fragmentación nuclear del ADN, lo cual inhibe el inicio de la apoptosis en la inducción por el agente de daño utilizado [Prasad et al., 2007]. De



## Referencias

- Alberts, B., Johnson, A., Walter, P., Lewis, J., Raff, M., & Roberts, K. (2008). *Molecular Cell*.
- Anzola, M. (2004). Hepatocellular carcinoma: role of hepatitis B and hepatitis C viruses proteins in hepatocarcinogenesis. *Journal of Viral Hepatitis*, 11(5), 383-393.
- Awad, A. B., Fink, C. S., Williams, H., & Kim, U. (2001). In vitro and in vivo (SCID mice) effects of phytosterols on the growth and dissemination of human prostate cancer PC-3 cells. *European Journal of Cancer Prevention*, 10(6), 507-513.
- Bartsch, H., & Montesano, R. (1984). Relevance of nitrosamines to human cancer. *Carcinogenesis*, 5(11), 1381-1393.
- Bobadilla-Lugo, R. A. (2019). Phytosterols and Triterpenoids for Prevention and Treatment of Metabolic-related Liver Diseases and Hepatocellular Carcinoma. *Current PHarmaceutical Biotechnology*, 20(3), 197-214.
- Capasso, F., Grandolini, G., & Izzo, A. A. (2006). *Fitoterapia: impiego razionale delle droghe vegetali*. Springer Science & Business Media.
- Djerassi, C., Burstein, S., Estrada, H., Lemin, A. J., Lippman, A. E., Manjarrez, A., & Monsimer, H. G. (1957). Terpenoids. XXVIII. 1 The Triterpene Composition of the Genus *Myrtillocactus*. 2. *Journal of the American Chemical Society*, 79(13), 3525-3528.
- Djerassi, C., Knight, J. C., & Wilkinson, D. I. (1963). The Structure of the Cactus Sterol Macdougallin (14 $\alpha$ -Methyl-[UNK]-Cholestene-3 $\beta$ , 6 $\alpha$ -Diol)--A Novel Link in Sterol Biogenesis. *Journal of the American Chemical Society*, 85(6), 835-835.
- Djerassi, C., Murray, R. D. H., & Villotti, R. (1965). The structure of the cactus sterol, peniocerol (cholest-8-ene-3 $\beta$ , 6 $\alpha$ -diol). *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 11601165.
- Doll, R., & Peto, R. (1981). The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 66(6), 11921308.
- El-Serag, H. B., Hampel, H., & Javadi, F. (2006). The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4(3), 369-380.
- El-Serag, H. B., & Rudolph, K. L. (2007). Hepatocellular carcinoma: epidemiology molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 132(7), 2557-2576.
- Esquivel, P. (2004). Los frutos de las cactáceas y su potencial como materia prima. *Agronomía Mesoamericana*, 15(2), 215-219.
- Gao, J., Xie, L., Yang, W. S., Zhang, W., Gao, S., Wang, J., & Xiang, Y. B. (2012). Risk factors of hepatocellular carcinoma--current status and perspectives. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(3), 743-52.
- Gregor, M. F., & Hotamisligil, G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology*, 29, 415-445.
- Guzmán-Maldonado, S. H., Herrera-Hernández, G., Hernández-López, D., Reynoso Camacho, R., Guzmán-Tovar, A., Vaillant, F., & Brat, P. (2010). PHysicochemical nutritional and functional characteristics of two underutilised fruit cactus species (*Myrtillocactus*) produced in central Mexico. *Food Chemistry*, 121(2), 381-386.
- Hernández-López, D., Vaillant, F., Reynoso-Camacho, R., & Guzman-Maldonado, S. H. (2008). *Myrtillocactus* (cactaceae): botanical, agronomic, physicochemical and chemical characteristics of fruits. *Fruits*, 63(05), 269-276.
- Hovenkamp, E., Demonty, I., Plat, J., Lütjohann, D., Mensink, R. P., & Trautwein, E. A. (2008). Biological effects of oxidized phytosterols: a review of the current knowledge. *Progress in Lipid Research*, 47(1), 37-49.
- Kim, Y. S., Li, X. F., Kang, K. H., Ryu, B., & Kim, S. K. (2014). Stigmasterol isolated from marine microalgae *Navicula incerta* induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells. *BMB Reports*, 47(8), 433.
- Larsson, S. C., & Wolk, A. (2007). Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *British Journal of Cancer*, 97(7), 1005.
- Li, Y., & Martin, R. C. (2011). Herbal medicine and hepatocellular carcinoma: applications and challenges. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011.
- Liu, W. K., Ho, J. C., Cheung, F. W., Liu, B. P., Ye, W. C., & Che, C. T. (2004). Apoptotic activity of betulinic acid derivatives on murine melanoma B16 cell line. *European Journal of PHarmacology*, 498(1-3), 71-78.
- Marrero, C. R., & Marrero, J. A. (2007). Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Archives of Medical Research*, 38(6), 612-620.
- Medina-Torres, L., Brito-De La Fuente, E., Torrestiana-Sanchez, B., & Katthain, R. (2000). Rheological properties of the mucilage gum (*Opuntia ficus indica*). *Food Hydrocolloids*, 14(5), 417-424.
- Nair, S., Mason, A., Eason, J., Loss, G., & Perrillo, R. P. (2002). Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis?. *Hepatology*, 36(1), 150-155.
- Organización Panamericana de la Salud. *Cáncer en las Américas. Perfiles de país, 2013*. Washington, D.C.: 2013.
- Piattelli, M., & Minale, L. (1964). Pigments of centrospermae—II.: Distribution of betacyanins. *Phytochemistry*, 3(5), 547-557.
- Prasad, S., Kalra, N., & Shukla, Y. (2007). Hepatoprotective effects of lupeol and mango Pulp extract of carcinogen induced alteration in Swiss albino mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(3), 352-359.
- Salazar, J. R., Martínez-Vazquez, M., Cespedes, C. L., Ramírez-Apan, T., Nieto-Camacho, A., Rodríguez-Silverio, J., & Flores-Murrieta, F. (2011). Anti-inflammatory and cytotoxic activities of chichipegenin, peniocerol, and macdougallin isolated from *Myrtillocactus geometrizans* (Mart. ex Pfeiff.) Con. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 66(1-2), 24-30.
- Sánchez-Crisóstomo, I., Fernández-Martínez, E., Cariño-Cortés, R., Betanzos-Cabrera, G., &

31. Sandoval, A., Manjarrez, A., Leeming, P. R., Thomas, G. H., & Djerassi, C. (1957). Terpenoids. XXX. 1 The Structure of the Cactus Triterpene Chichihegenin. *Journal of the American Chemical Society*, 79(16), 4468-4472.
32. Schütte, K., Bornschein, J., & Malfertheiner, P. (2009). Hepatocellular carcinoma—epidemiological trends and risk factors. *Digestive Diseases*, 27(2), 80-92.
33. Stein, C. J., & Colditz, G. A. (2004). Modifiable risk factors for cancer. *British Journal of Cancer*, 90(2), 299.
34. Torres Camacho, V., & Castro Cañaviri, A. E. (2014). Fitoterapia. *Revista de Actualización Clínica Investiga*, 42, 2185.
35. Ugarriza Hierro, L. (2022). Intervención en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) y síndrome metabólico a través de dieta y actividad física personalizadas y valoración de su evolución.
36. Villavicencio-Nieto, M. A., Pérez-Escandón, B. E., Ramírez-Aguirre, A. (2003). Plantas útiles del estado de Hidalgo. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
37. Woyengo, T. A., Ramprasath, V. R., & Jones, P. J. H. (2009). Anticancer effects of phytosterols. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63(7), 813.