

Los triterpenos como aliados en la lucha contra el cáncer

Giovanny Aguilera-Durán^{1*} y Ma del Refugio Cuevas-Flores¹

¹ Unidad Académica de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas

* Dirección para correspondencia: giovanny.aguilera@uaz.edu.mx

El cáncer es una de las enfermedades con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial. En 2018 se reportaron aproximadamente 18.1 millones de nuevos casos y 9.5 millones de muertes, situándose como la segunda causa de defunción global después de las enfermedades cardiovasculares (Malekinejad *et al.*, 2022). En esta enfermedad, las células normales pierden la capacidad de controlar su división celular, generando problemas en la salud de los pacientes. Existen diferentes tipos de cáncer, pero algunos destacan por su agresividad. Entre los más relevantes se encuentran el cáncer de pulmón, mama, cervicouterino, colorrectal y el melanoma, siendo este último uno de los de peor pronóstico. La alta incidencia, su elevada mortalidad y la complejidad de los mecanismos que permiten a las células tumorales evadir la apoptosis, un mecanismo de la propia célula para destruirse de manera controlada cuando hay daño o errores, y desarrollar resistencia terapéutica hacen del cáncer uno de los principales retos de la medicina contemporánea.

Dentro de este panorama, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés Non-Small Cell Lung Cancer) constituye aproximadamente el 85 % de los casos diagnosticados de cáncer pulmonar. Se trata

de la forma más prevalente de esta enfermedad y presenta una tasa de supervivencia a 5 años de apenas 8 % en la etapa III y 2 % en la etapa IV.

El tratamiento para el cáncer suele concentrarse en quimioterapia y radioterapia y, dependiendo del tipo de cáncer se necesitan diferentes concentraciones del tratamiento. En el cáncer de pulmón, a pesar de los avances en quimioterapia, como el desarrollo de inhibidores de tirosina cinasa (TKI, por sus siglas en inglés) e inmunoterapia, la mayoría de los pacientes presenta resistencia a los tratamientos, lo que limita su eficacia clínica y favorece la progresión tumoral y metástasis, que es el resultado de la migración de células tumorales a diferentes tejidos del cuerpo (Ko *et al.*, 2018).

Por otro lado, el cáncer de mama es la principal causa de muerte en mujeres, con una prevalencia de 24.2 % y una mortalidad cercana al 15 % a escala mundial (Malekinejad *et al.*, 2022). Este tipo de cáncer se puede clasificar en tres tipos principales debido a la presencia de receptores (proteínas presentes dentro de la célula) en las células cancerígenas, que son aprovechados por las células para dividirse y sobrevivir, pero que en el diagnóstico nos permite identificar el tipo de cáncer y proponer tratamientos dirigidos:

1. Cáncer de mama dependiente de estrógenos o progesterona y negativo para HER-2, que corresponde a cerca del 70 % de los casos.
2. Cáncer de mama positivo para HER-2, presente en 15–20 % de los pacientes.
3. Cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés Triple-Negative Breast Cancer), que carece de los tres marcadores principales

(receptores hormonales y HER-2) y representa alrededor del 15 % de los casos (Malekinejad *et al*, 2022).

El TNBC es especialmente complicado de tratar, pues al no expresar alguna de las proteínas antes mencionadas, dificulta un tratamiento dirigido y eficaz. Esto deja a la quimioterapia no dirigida como la única opción viable, con el consiguiente impacto negativo en la supervivencia del paciente (Guerra *et al.*, 2020).

Tanto en cáncer de pulmón como en cáncer de mama, existen ciertas vías de señalización, una red de comunicaciones que se activa como una cascada cuando se activa la proteína inicial (puede ser un receptor de membrana o citosólico) se promoverá la participación de otras proteínas que derivarán en la expresión de genes y síntesis de proteínas, que son activadas por diversos ligandos (moléculas pequeñas o proteínas) promoviendo la proliferación de las células cancerígenas, metástasis e inhibición de la actividad del sistema inmune. Entre las vías de señalización que se sobreactivan en estos dos cánceres, está la vía del receptor al factor de crecimiento epitelial (EGFR) promoviendo proliferación y metástasis. Inhibir estas vías de señalización ha permitido el estudio de nuevas moléculas que puedan ser de utilidad en el tratamiento del cáncer, un ejemplo de esto son los triterpenos.

Triterpenos pentacíclicos como alternativa terapéutica

La búsqueda de nuevas moléculas que contribuyan al tratamiento del cáncer de pulmón y de mama es prioritaria para mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. En este contexto, los productos naturales han emergido como una fuente de compuestos bioactivos con propiedades anticancerígenas. Entre ellos, los triterpenos han cobrado creciente interés por su capacidad de modular múltiples vías de señalización asociadas a proliferación, apoptosis, inflamación y metástasis.

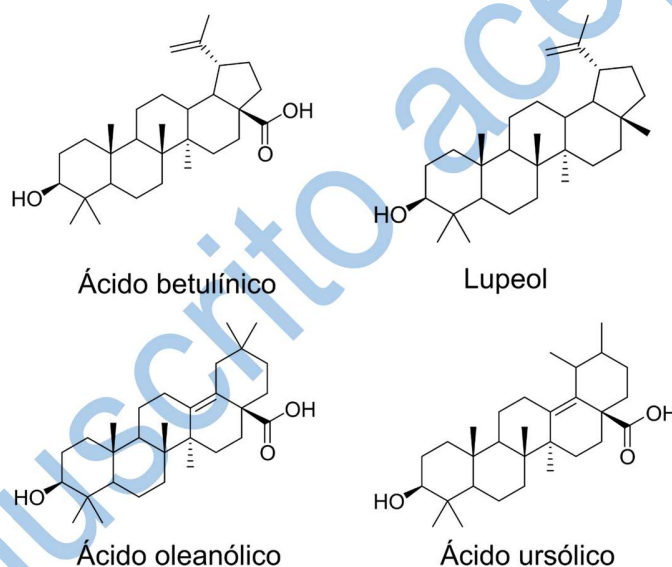


Figura 1. Estructura de algunos triterpenos pentacíclicos con actividad anticancerígena.

Los triterpenos son metabolitos secundarios de origen vegetal, derivados del escualeno, cuya estructura química se compone de seis unidades de isopreno, formando un esqueleto de 30 carbonos. Los triterpenos pentacíclicos, caracterizados por la presencia de cinco anillos en su estructura, destacan por su

versatilidad biológica. Su núcleo estructural les permite interactuar con diversas proteínas y desplegar actividades antiinflamatorias, antidiabéticas, antioxidantes, antivirales, hepatoprotectoras y antitumorales (Furtado *et al.*, 2017). Algunos de los más relevantes se muestran en la Figura 1.

Evidencia reciente de actividad anticancerígena

Diversos estudios han documentado la acción de los triterpenos en distintos modelos de cáncer. Por ejemplo:

- El ácido betulínico ha sido reportado como modulador de la apoptosis en células de cáncer de pulmón resistentes a inhibidores de EGFR, promoviendo la activación de caspasas (proteínas relacionadas con la apoptosis) y la inhibición de proteínas antiapoptóticas (Ko *et al.*, 2018).
- El lupeol ha mostrado la capacidad de suprimir la actividad de EGFR y STAT3 (proteína que participa en la vía de señalización del EGFR), lo que conduce a la inhibición del crecimiento celular y a la inducción de apoptosis en células de cáncer de pulmón de células no pequeñas (Min *et al.*, 2019). Adicionalmente, el lupeol potencia la acción de la doxorubicina, fármaco intercalante del ADN, en células de cáncer de mama, lo que indica que este tipo de combinaciones podría explorarse también en cáncer de pulmón como estrategia para mejorar la eficacia y reducir la resistencia a la quimioterapia (Malekinejad, 2022).

- Finalmente, tanto el ácido betulínico como el ácido ursólico han demostrado actividad antiproliferativa en células de cáncer de mama triple negativo, sin afectar a células normales (Guerra *et al.*, 2020).

Estos datos sugieren que los triterpenos pueden intervenir directamente en mecanismos moleculares clave en la resistencia farmacológica y la progresión tumoral.

Aunque estas estructuras de origen vegetal sean prometedoras, es necesario reconocer que presentan algunas limitaciones: por su estructura química tan grande e hidrofóbica, son poco solubles en agua (prefieren aglomerarse que disolverse en agua), su extracción y purificación de las plantas que los contienen suele ser complicada, lo que eleva costos para la adquisición de estos compuestos. Sin embargo, su potencial se ha explorado en diversos estudios y las modificaciones estructurales que pueden tener se han ampliado a lo largo de los años.

Conclusión

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en el mundo, en donde la resistencia terapéutica se presenta como un obstáculo necesario a superar. Los triterpenos se perfilan como compuestos de gran interés gracias a su capacidad de intervenir en vías de señalización necesarias para la proliferación y metástasis de las células cancerígenas como la vía de señalización de EGFR.

Los estudios sobre estas estructuras demuestran la versatilidad para actuar como tratamiento individual o integrarse en estrategias combinadas de tratamiento, pero es necesario profundizar en estudios experimentales que permitan establecer la eficacia y seguridad de estas estructuras, ya que los principales problemas que presentan son la poca solubilidad en agua y dificultad de obtención y purificación. Sin embargo, la versatilidad farmacológica y la riqueza estructural de su núcleo pentacíclico convierten a los triterpenos en un punto de partida relevante para la optimización estructural y el diseño de nuevas moléculas bioactivas orientadas al tratamiento del cáncer.

Referencias

Furtado NAJC, Pirson L, Edelberg H *et al.* (2017). Pentacyclic triterpene bioavailability: An overview of in vitro and in vivo studies. *Molecules* 22(3):400. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules22030400>.

Guerra ÁR, Paulino AF, Castro MM *et al.* (2020). Triple negative breast cancer and breast epithelial cells differentially reprogram glucose and lipid metabolism upon treatment with triterpenic acids. *Biomolecules* 10:1163. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10081163>.

Ko JL, Lin CH, Chen HC *et al.* (2018). Effects and mechanisms of betulinic acid on improving EGFR TKI-resistance of lung cancer cells. *Environmental Toxicology* 33:1039–1045. DOI: <https://doi.org/10.1002/tox.22621>.

Malekinejad F, Kheradmand F, Khadem-Ansari MH and Malekinejad H (2022). Lupeol synergizes with doxorubicin to induce anti-proliferative and apoptotic effects on breast cancer cells. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 30:103–115. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40199-022-00436-w>.

Min TR, Park HJ, Ha KT *et al.* (2019). Suppression of EGFR/STAT3 activity by lupeol contributes to the induction of the apoptosis of human non-small cell lung cancer cells. *International Journal of Oncology* 55:320–330. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4799>.

Odarenko KV, Zenkova MA and Markov AV (2023). The nexus of inflammation-induced epithelial-mesenchymal transition and lung cancer progression: A roadmap to pentacyclic triterpenoid-based therapies. *International Journal of Molecular Sciences* 24:17325. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242417325>.

Manuscripto aceptado