

Cáncer de páncreas: actividad de productos derivados de plantas sobre el fenómeno de resistencia a drogas

Gloria Perazzoli^{1,*}, Francisco Quiñonero², Cristina Mesas², Kevin Doello³

¹ Departamento de Enfermería, Fisioterapia y Medicina. Universidad de Almería, 04120, Almería.

² Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Universidad de Granada, 18016 Granada, España

³ Servicio de Oncología Médica, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, 18014 Granada, España

*Autor de Correspondencia: Dra. Gloria Perazzoli. gperazzoli@ ugr.es. Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM) 18100 Granada, Spain.

Resumen

El desarrollo de multirresistencia (MDR) en cáncer de páncreas frente a fármacos citotóxicos es una de las principales causas de fracaso del tratamiento. Este fenómeno está mediado por muy diversos mecanismos, aunque poseen en común el evitar que la droga pueda tener actividad en las células tumorales. Hasta la fecha, los inhibidores de estos mecanismos de resistencia no han sido efectivos. No obstante, algunos productos de origen vegetal pueden modificar la resistencia a los fármacos proponiéndose como un tratamiento adyuvante al tratamiento clásico no generando, además, efectos secundarios. El objetivo de este trabajo es resumir los estudios más recientes en relación a derivados de origen vegetal que modulen la resistencia a fármacos antitumorales en cáncer de páncreas.

Palabras clave: Cáncer de páncreas, multirresistencia, compuestos bioactivos, plantas.

Abstract

The development of multidrug resistance (MDR) in pancreatic cancer against cytotoxic drugs is one of the main causes of treatment failure. This phenomenon is mediated by very diverse mechanisms, although they have in common preventing the drug from having activity in tumor cells. To date, inhibitors of these resistance mechanisms have not been effective. However, some products of plant origin can modify drug resistance, being proposed as an adjuvant treatment to the classic treatment, without also generating side effects. The objective of this work is to summarize the most recent studies in relation to derivatives of plant origin that modulate resistance to antitumor drugs in pancreatic cancer.

Key words: Pancreatic cancer, multidrug resistance, bioactive compounds, plants.

Introducción

Actualmente, el cáncer representa uno de los mayores desafíos en términos de salud pública a

nivel mundial. Esta enfermedad se desarrolla cuando ciertas células evaden la apoptosis y continúan multiplicándose sin control (Hausman,

2019). En las últimas estimaciones para el año 2020 se han producido 19,3 millones de nuevos casos y alrededor de 10 millones de muertes provocadas por esta enfermedad, llegando a 30,2 millones de casos para el año 2040 (Sung et al., 2021a). Los tumores gastrointestinales se encuentran entre más frecuentes y con mayor mortalidad (Bordry et al., 2021). De entre ellos, el cáncer de colon y el cáncer de estómago se encuentran entre los cinco primeros en incidencia y mortalidad. El primero de ellos, el cáncer de colon con una incidencia de alrededor de 2 millones de casos se encuentra en el tercer lugar en cuando a incidencia mientras que el cáncer de estómago se encuentra en quinto lugar con una incidencia de un millón de casos. En cuanto a la mortalidad, el cáncer de colon se encuentra en segundo lugar con casi un millón de muertes y el cáncer de estómago en el cuarto lugar con 800 mil muertes (Sung et al., 2021a).

Debido en gran parte a los fenómenos de multiresistencia a fármacos los diversos tratamientos llevados a cabo en estos tipos tumorales como son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia no son capaces de disminuir las cifras de incidencia y mortalidad. (Stem et al., 2019). El uso de productos naturales surge como una nueva estrategia de tratamiento de los tumores gástricos para superar este fenotipo de multiresistencia (X.-M. Huang et al., 2019). Por ello, el objetivo de este capítulo es revisar los principales productos naturales que modulan la multiresistencia en tumores gastrointestinales tanto in vitro como in vivo.

Mecanismos de resistencia

Aunque en la última década se han producido múltiples avances en el tratamiento del cáncer, la quimioterapia sigue siendo la opción más importante, especialmente en tumores que presentan metástasis o se encuentran en estadios avanzados. El fracaso de este tratamiento viene determinado principalmente por los mecanismos de resistencia que presentan las células tumorales, que pueden ser intrínsecos o adquiridos (Rebucci & Michiels, 2013). La quimioterapia no es capaz de acabar con todas las células tumorales presentes en el tumor, estas células que escapan al tratamiento son las que continúan creciendo y desarrollan la resistencia al tratamiento. Es por esto que se utiliza una combinación de distintos fármacos antitumorales para intentar vencer esta resistencia con el fin de erradicar todas las células tumorales presentes en el tumor (Bayat Mokhtari et al., 2017). Estas células que sobreviven al tratamiento y desarrollan multiresistencia son, en mayor medida, células madre (Garcia-Mayea et al., 2020).

Esta resistencia a múltiples fármacos se puede dividir en mecanismos que expulsan el fármaco del citoplasma hacia el exterior de la célula y mecanismos que evitan que el fármaco destruya la célula tumoral (Minko et al., 2013). Dentro del primer grupo, los mecanismos de resistencia más comunes son la expresión de glicoproteína p y MRP, una familia de proteínas asociadas a la resistencia a múltiples fármacos (N. Chen et al., 2019; P. Yu et al., 2014). Estos mecanismos dependen de bombas de expulsión que se encuentran adheridas a la membrana de las células

tumorales, que son las que permiten la expulsión del fármaco del citoplasma de la célula.

En el segundo grupo se encuentran aquellos mecanismos implicados en evitar la muerte celular. Algunas de estas estrategias por parte de la célula tumoral son el uso de antiapoptóticos o antioxidantes, la inactivación o degradación de fármacos o la reparación del ADN (Roos et al., 2016). . Ya que diversos fármacos antitumorales centran su actividad en inducir daño a nivel del ADN celular existen varios mecanismos desarrollados por la célula tumoral para reparar el ADN y así sobrevivir al tratamiento. Las enzimas de la familia de las glutatión s-transferasa están involucradas en la inactivación de fármacos, las cuales son responsables de degradar el fármaco directa o indirectamente al inhibir la vía RAS-MAPK (Mansoori et al., 2017). Además, se conoce la participación de BCL2 como una de las proteínas antiapoptóticas más importantes ya que su ausencia es capaz de aumentar sustancialmente el efecto citotóxico de los fármacos antitumorales (García-Aranda et al., 2018).

Cancer de páncreas y productos naturales

El cáncer de páncreas (CP) es la cuarta causa de muerte por cáncer en los países occidentales. Su incidencia ha aumentado en los últimos años y su mortalidad es superior al 90% 5 años tras el diagnóstico. Esto se debe al diagnóstico tardío de la enfermedad, la ausencia de biomarcadores séricos que permitan diagnosticarla prematuramente y la alta resistencia a la quimioterapia y radioterapia (Zeng et al., 2019). Las

terapias más extendidas actualmente en pacientes en estadios avanzados (generalmente metastásicos) son FOLFIRINOX (mezcla de varios fármacos) y Gemcitabina (GEM). El desarrollo de multiresistencia a la GEM hace que sea necesario el desarrollo de nuevos fármacos que reduzcan esta quimiorresistencia para intentar aumentar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes (Torphy et al., 2020). Una de las vías de investigación más prometedoras en el cáncer de páncreas es el uso de productos naturales. Los mecanismos antitumorales de estos compuestos suelen dividirse en cuatro categorías: inhibidores de la metástasis y la angiogénesis, fármacos proapoptóticos e inhibidores de la farmacorresistencia (Kim et al., 2021). Nos vamos a centrar en estudiar compuestos naturales que se han utilizado para evadir la resistencia de las células PC (Figura 1).

La curcumina se destaca en la literatura como uno de los productos naturales más ampliamente empleados como tratamiento antitumoral. Un estudio determinó que la curcumina podía producir una disminución en la proliferación de varias líneas tumorales de páncreas (BxPC3, PANC-1, MPanc-96 y MIA PaCa-2) y además era capaz de sinergizar su efecto con GEM, reduciendo la resistencia a este fármaco antitumoral en tumores pancreáticos. Este efecto se estudió tanto en condiciones in vitro como in vivo, determinando que la curcumina era capaz de suprimir la expresión del factor de transcripción nuclear (NF- κ B), implicado en la proliferación, supervivencia, angiogénesis y quimiorresistencia (Kunnumakkara et al., 2007). Otros estudios han

demostrado que la capacidad de la curcumina para inhibir la proteína de resistencia MRP5 está implicada con la resistencia producida por el fármaco 5-FU. Cotratamientos de 5-FU y curcumina han presentado disminuciones estadísticamente significativas de la IC50 en las líneas PANC-1 y Mia PaCa-2 (Y. Li et al., 2011). Esta sensibilización viene mediada por la inhibición de la subunidad EZH2 de PRC2, presente en el eje PRC2-PVT1-c-Myc. Este complejo está relacionado con la expresión de varios lncRNAs que modulan la transición epitelio-mesenquimatoso, fenómenos asociados a la resistencia a fármacos.

La curcumina además puede ser asociada a otros fármacos como la GEM, con la que se ha demostrado que su tratamiento combinado es capaz de sensibilizar a células BxPC3 resistentes a este fármaco. En esta línea celular además, disminuye la formación de esferoides y es capaz de inhibir el crecimiento en tumores de ratones inmunodeprimidos GEM resistentes (Yoshida et al., 2017). Dada la visible eficacia del cotratamiento con GEM y curcumina, se intentó encapsular ambos fármacos en liposomas PEGilados sensibles al pH para intentar mejorar el efecto citotóxico

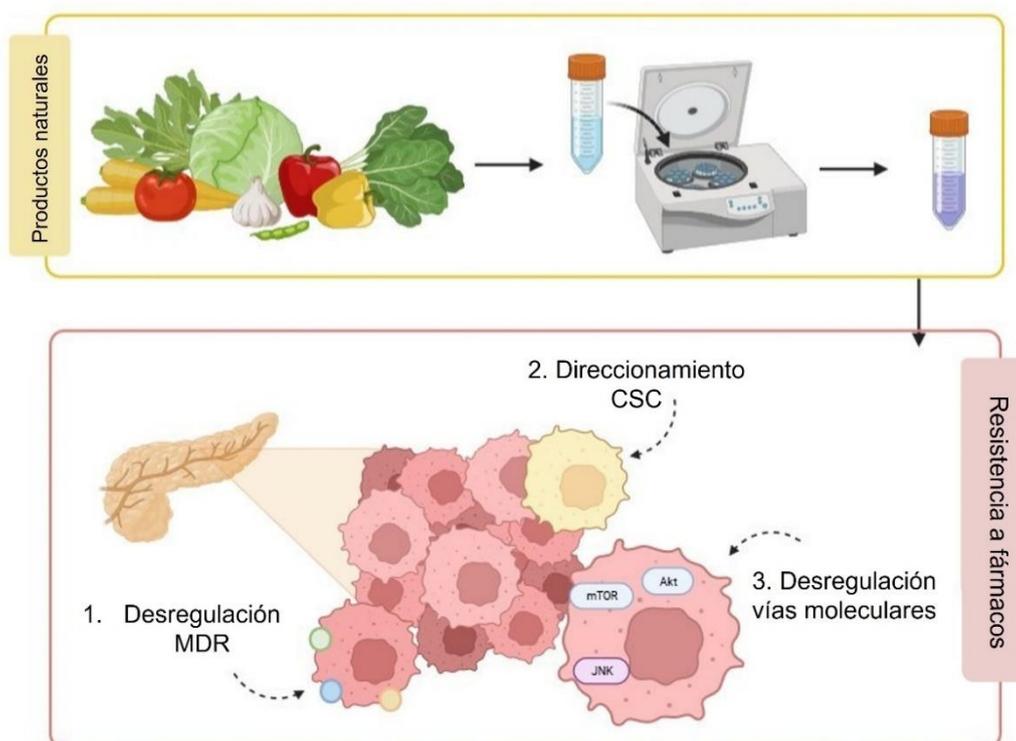


Figura 1. Evasión de resistencia a fármacos por compuestos naturales en cáncer de páncreas. Se ha demostrado que los compuestos naturales extraídos principalmente de plantas son efectivos contra la farmacorresistencia en CP a través de tres vías principales: 1) desregulación de proteínas multirresistentes (MDR), 2) tratamiento selectivo contra células madre tumorales (CSC) pancreáticas y 3) desregulación de diferentes vías moleculares que se han asociado con farmacorresistencia en CP, generalmente Gemcitabina.

ejercido. Los resultados mostraron que el tratamiento simultáneo aumentó la acumulación intracelular de GEM, y se observó un efecto citotóxico sinérgico en la línea tumoral MIA PaCa-2, especialmente elevado cuando ambos fármacos estaban encapsulados en el mismo liposoma (Xu et al., 2021).

Los terpenos también se han estudiado en los últimos años por su actividad antitumoral. Uno de ellos es la ericalyxina b, un ent-kaurano diterpenoide aislado de *Isodon eriocalyx* que ha mostrado un efecto sinérgico en varias líneas pancreáticas junto con el fármaco GEM, disminuyendo la resistencia de SW1990, Capan-1, Panc-1 y Capan-2 a este tratamiento citotóxico. Esta sinergia se debe a que este terpeno activa la cascada de caspasas apoptóticas y regula el eje PDK1/AKT1/caspasas y la señalización celular JNK, promoviendo la apoptosis y facilitando la muerte celular inducida por el fármaco GEM (Li et al., 2018). Además, se aislaron varios diterpenos de jatrofano de extractos alcohólicos y se demostró que dos compuestos (apoxiwelwitschene y Esolatin M) son capaces de inducir la apoptosis mediante la activación de la caspasa 3. Además, interactúan con la proteína transmembrana involucrada en la resistencia a los medicamentos ABCB1 y permitió la sensibilización de las células PC frente a la doxorubicina (Reis et al., 2016). Los monoterpenos como el terpinen-4-ol también han sido probados demostrando efecto sinérgico en combinación con GEM en líneas de PC como MIA PaCa-2, Colo357 y Panc-1. Además, este efecto sinérgico también se observa con oxaliplatino y 5-FU en líneas tumorales colorrectales (Shapira et al.,

2016). Por otro lado, se evaluaron 28 triterpenoides extraídos de *Momordica balsamina* en la línea celular PC EPP85-181 y dos variantes farmacorresistentes de la misma. En este estudio, se observó que dos de los compuestos extraídos (Balsaminol F y Karavoate A) fueron bastante efectivos contra las líneas resistentes a los medicamentos (Ramalhetete et al., 2018a). Finalmente, se encapsuló en nanopartículas un triterpenoide denominado Nimbolide y se observó su efecto inhibitorio frente a células madre tumorales (CSC) derivadas de la línea celular MIA PaCa-2 por su capacidad de inhibir las vías AKT y mTOR. Esta inhibición desencadenó una transición mesénquima-epitelial de las CSC pancreáticas, perdiendo su resistencia a múltiples fármacos y sus propiedades de autorrenovación (Singh et al., 2022).

A pesar de que la curcumina y los terpenos han sido las familias más estudiadas no han sido las únicas ya que otros compuestos naturales como zumo de melón amargo o semillas de gramíneas entre otros, han sido probados con éxito en CP. Tras analizar el comportamiento de las células resistentes a GEM se comprobó que estas presentan un aumento en la producción de ATP, el consumo de oxígeno y una mayor expresión de los transportadores de glucosa. Frente a esto, el tratamiento de líneas celulares PANC-1 y MIA-PaCa2 con zumo de melón amargo produjo una disminución en la fosforilación de Akt y ERK1/2, proteínas que se habían encontrado sobreexpresadas en líneas celulares resistentes. Esta desregulación generó una disminución en su viabilidad, demostrando que este zumo natural era

capaz de actuar como una terapia efectiva contra las células resistentes (Somasagara et al., 2015). Además, un extracto etanólico de salvado de avena (OBE) mostró eficacia en células tumorales pancreáticas resistentes a GEM debido a que produce una reducción de la expresión de RRM1/2. Cuando se puso en contacto a las células de las líneas de CP MIA PaCa-2 y PANC-1 este produjo toxicidad celular mediante la activación de AMPK y regulando a la baja JNK (M. Kim et al., 2019).

Así mismo, las semillas de gramíneas de la familia Coix se han utilizado en PC para aumentar la sensibilidad de las células tumorales al fármaco GEM. Se ha comprobado que una emulsión preparada a partir de estas semillas presenta un efecto sinérgico con el fármaco GEM, disminuyendo su IC50 en las líneas celulares BxPC-3, PANC-1 y AsPC-1. La administración simultánea del fármaco y las semillas aumentó la expresión de marcadores proapoptóticos como Bax y disminuyó la de marcadores antiapoptóticos (COX-2, survivina y Bcl-2). Estos estudios se realizaron también in vivo donde los resultados obtenidos fueron muy prometedores ya que fue capaz de disminuir significativamente el tamaño del tumor cuando se compara con los tratamientos aplicados de forma individual (Y. Qian et al., 2016). En otros estudios moleculares, los extractos de estas semillas incrementaron el efecto antitumoral del fármaco GEM, demostrando que podían disminuir la sobreexpresión de las proteínas de resistencia a fármacos ABCB1 y ABCG2 producidas por el fármaco GEM en las líneas celulares tumorales PANC-1 y BxPC3. Este efecto también se demostró en tumores derivados de BxPC3 inducidos en

ratones, donde se observó que la combinación de GEM y el extracto es capaz de inhibir significativamente la proliferación (Qian et al., 2019)

La emodina es una antraquinona aislada de las raíces de las hojas de palma reumática que actualmente se usa como tratamiento laxante. Este compuesto natural administrado en cotratamiento con el fármaco antitumoral GEM frente a cultivos celulares de CP de la línea PANC-1 da como resultado una inhibición estadísticamente significativa comparada con el fármaco libre, efecto que también se observó en un ensayo in vivo de tumores generado en ratones de la misma línea celular. Este efecto está relacionado con la capacidad de la emodina para inhibir la expresión de tres marcadores de proteínas de membrana implicados en la resistencia a fármacos: MRP1, MRP5 y MDR1, observándose que el cotratamiento con este compuesto y GEM produce la mayor disminución en la expresión de estas proteínas transmembrana (Guo et al., 2020).

Otra proteína que se ha implicado en la resistencia es la proteína de choque térmico 27 (HSP27). Un estudio con extracto de espárragos tratados con enzimas (ETAS) determinó que este extracto reducía la expresión de la proteína HSP27, tanto en su versión basal como fosforilada, en una línea de tumor pancreático resistente a GEM (KLM1-R). Por tanto, el uso de este extracto podría mejorar el efecto de GEM debido a la disminución de la expresión de vías moleculares que le confieren resistencia (Shimada et al., 2018).

El potencial antitumoral del ginsenósido Rg3 aislado de *Panax ginseng* ha sido demostrado

en varios tumores. Rg3 ha sido caracterizado en dos líneas tumorales resistentes a la GEM Panc-1/GEM y SW1990/GEM. Este compuesto es capaz de suprimir el crecimiento en estas líneas celulares mediante el aumento de la expresión de un lncRNA (CASC2) y del gen PTEN. Esto también es la causa de que se suprima el crecimiento tumoral in vivo observado en un estudio en ratones con la línea Panc-1/GEM (Zou et al., 2020). Otro compuesto natural extraído de *Garcinia yunnanensis*, Oblongifolin C (OC), ha demostrado ser efectivo para sensibilizar las células PC a GEM. Para hacer esto, OC desencadena la degradación de la proteína Src mediada por proteasoma y regula negativamente la vía MAPK. Esta desregulación de Src, una proteína relacionada con los fenómenos de resistencia, permite que GEM tenga un mayor efecto sobre las líneas celulares resistentes a MIA PaCa-2 y Capan-1 GEM. Un ensayo in vivo con tumores generados a partir de MIA PaCa-2-GEM resistente confirmó que la combinación de OC y GEM disminuyó el peso y el volumen del tumor generado (Li et al., 2018).

Por otro lado, un compuesto aislado del hongo *Chaetomium* sp. denominada quetoepirolactona, es capaz de sensibilizar a las líneas celulares de CP frente a la terapia TRAIL (ligando relacionado con el factor de necrosis tumoral) en líneas tumorales PANC-1 y AsPC-1, mostrando una disminución de la proliferación celular y migración de las líneas y un aumento de la apoptosis. Además, las pruebas in vivo en ratones demostraron que la combinación del compuesto con la terapia TRAIL disminuyó el tamaño de los tumores generados (Hu et al., 2018).

Además de todos estos compuestos naturales extraídos habitualmente de plantas, se ha demostrado que el Qingyihuaji (QYHJ), una fórmula médica utilizada en China para el tratamiento del cáncer de páncreas, también es eficaz contra la resistencia a GEM. Esta formulación se genera a partir de cinco hierbas de origen chino: *Herba Scutellariae barbatae*, *Herba Hedyotis*, *Rhizoma Arisaematis erubescens*, *Herba seu Radix Gynostemmatis pentaphylli* y *Fructus Amomi Rotundus*. Este extracto ha sido estudiado tanto in vitro en la línea CFPAC-1 resistente a GEM como in vivo en tumores de la línea inducidos en ratones inmunocompetentes, siendo capaz en ambos casos de inhibir la proliferación tumoral. Se observaron diferencias significativas con respecto a los tratamientos individuales de la combinación GEM+QYHJ tanto en volumen como en peso tumoral. Además, esta combinación redujo la expresión de Ki-67 en los tumores extirpados (Chen et al., 2019).

Otro enfoque para evadir la resistencia es centrar la terapia en matar las células madre cancerosas. Dos extractos de plantas, derivados de la planta *Pao Pereira* y *Rauwolfia vomitoria*, inhibieron la proliferación de células madre cancerosas in vitro e in vivo, una población celular que generalmente está relacionada con la resistencia a los medicamentos. Este efecto se pudo observar cuando se redujo la viabilidad de estas células madre en cultivos in vitro y posteriormente se redujo la tumorigenicidad de un tumor derivado de células madre PANC-1 inducido en ratones (Dong et al., 2018a, 2018b). Otro compuesto que ha demostrado ser eficaz contra las

células madre cancerosas es la quercetina, un flavonol presente en frutas y verduras. Un estudio revela que este compuesto suprimió la proliferación, la invasividad y la expresión de los marcadores de membrana de CSC a través de la regulación de la expresión de β -catenina en CSC derivadas de las líneas PANC-1 y HPAC. Por tanto, la combinación de Quercetina junto con GEM permitió la inhibición de estas células con características “stem” que están involucradas en procesos de resistencia tumoral (Cao et al., 2015).

En consecuencia, se observa que la mayoría de las terapias basadas en compuestos naturales que han demostrado efectividad en el tratamiento del cáncer de páncreas están involucradas en la sensibilización de las células tumorales a la gemcitabina (GEM) o en el abordaje de las células madre cancerosas, las cuales son

responsables, en parte, de la alta resistencia a los medicamentos observada en los tumores pancreáticos. Estos hallazgos se presentan de forma resumida en la Tabla 1.

Patentes relacionadas con productos naturales y resistencia a drogas

Aunque queda mucho por hacer en términos de traslación clínica de compuestos naturales para superar el MDR, el desarrollo de estos productos se está expandiendo continuamente como lo demuestra la publicación de una gran cantidad de patentes relacionadas en los últimos años. En este sentido, si bien los productos obtenidos directamente de la naturaleza no son patentables, sí pueden patentarse cuando, para ser utilizados como medicamento o alimento, estos productos naturales requieran una

Tabla 1. Clasificación de compuestos con mecanismos de evasión de resistencia a fármacos en cánceres de páncreas

Referencia	Extracto	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	Efecto
Zou et al., 2020	Ginsenósido Rg3	PANC-1/GEM SW1990/GEM	Tumores PANC-1/GEM en ratones BALB/c	↑ lncRNA CAS2 y PTEN
Guo et al., 2020	Emodina	PANC-1	Tumores PANC-1 en ratones BALB/c	↓MRP1, MRP5 y MDR1
Chen et al., 2019	Qingyihuaji	CFPAC-1	Tumores CFPAC-1 en ratones BALB/c	↑lncRNA y ↓R373, EphB2 y NANOG
Yafang Qian et al., 2019	Extracto de semillas de <i>Coix</i>	PANC-1 BXP-3	Tumores PANC-1 en ratones BALB/c	↓de ABCB1 y ABCG2
M. Kim et al., 2019	Extracto etanólico de salvado de avena	PANC-1 MIA PaCa-2	-	↓RRM1/2
Hu et al., 2018	Quetoespilactona	PANC-1 AsPC-1	Tumores AsPC-1 en ratones BALB/c	↑DR4 y ↓ EZH2
Dong et al., 2018a	Extracto de <i>Pao Pereira</i>	PANC-1, AsPC-1 HPAF-II	Tumores PANC-1 en ratones BALB/c	↓ruta de señalización Wnt/ β -catenina
Dong et al., 2018b	Extracto de <i>Rauwolfia vomitoria</i>	BxPC-3 MIA PaCa-2	Tumores PANC-1 en ratones BALB/c	↓ruta de señalización Wnt/ β -catenina
Yang Li et al., 2018	Ericalyxina b	SW1990, CAPAN-1,	-	Regula PDK1/AKT1/caspasas

		PANC-1 CAPAN-2		
Shimada et al., 2018	Extracto de espárrago	KLM1-R	-	↓HSP27
Yafang Qian et al., 2016	Extracto de semillas de <i>Coix</i>	BXPC-3, PANC-1 AsPC-1	Tumores BXPC-3 en ratones BALB/c	↑Bax y ↓ COX-2 y BCL-2
Cao et al., 2015	Quercetina	PANC-1 HPAC	-	↑β-catenin
Somasagara et al., 2015	Zumo de melón amargo	PANC-1 MIA PaCa-2		↓Akt y ↑ fosforilación de ERK1/2

manipulación o tratamiento específico, o cuando pueda asociarse una nueva actividad o utilidad con ellos (San Feliciano-Martín, 2012).

En los últimos diez años se han desarrollado numerosas patentes relacionadas con productos naturales y su actividad para revertir la MDR (Tabla 2). La mayoría de las patentes actualmente activas son de origen chino y están relacionadas con compuestos naturales y plantas de la medicina tradicional china, como lo describen Yu y Ronghua (CN102908405A). Algunas de las

patentes de la lista se centran en proteger el método de extracción utilizado para obtener un extracto funcional. Por ejemplo, Seong-gyu et al. son los inventores de múltiples patentes donde se describen extractos derivados de diversas plantas (*Trichosanthes kirilowii* Maxim, *Dictamnus dasycarpus* Turcz. y *Morus alba* L.) como inhibidores de MDR (KR20120124151A; KR20120124142A; KR101283562B1; WO2021187905A1). De igual forma, la patente CN111000876A describía la aplicación del extracto

Tabla 2. Patentes publicadas en los últimos 11 años sobre el uso de productos naturales en la superación de MDRs

Referencia	Contenido de la Patente	Número de patente	Año
Seong-gyu, 2021	Extracto de <i>Trichosanthes kirilowii</i> Maxim, <i>Dictamnus dasycarpus</i> Turcz. y <i>Morus alba</i> L.	WO2021187905A1	2021
Q. Huang et al., 2021	Diterpenoides pseudolefanicos extraídos del tubérculo <i>Kansui</i> y su aplicación	CN112479889A	2021
Y. Li et al., 2021	Meroterpenoide monocíclico de <i>Hypericum monogynum</i>	CN113149820A	2021
Jianmin et al., 2020	Lipopéptido cíclico esquelético de una planta de la familia <i>Neem</i>	CN111689923A	2020
Kang et al., 2020	Extracto de <i>Tubeufia rubra</i>	CN111000876A	2020
Ren et al., 2020	Nanoformulación cargada con curcumina	CN111568882A	2020
X. Chen et al., 2020	Dicoumarol	CN112121043A	2020
Ma et al., 2019	Salfa-epoxialantolactona aislada y purificada a partir de extracto metanólico de <i>Compositae</i>	CN110327337A	2019
Aisa & Rui, 2018	Diterpenoides macrocíclicos aislados del fruto de <i>Euphorbia sororia</i>	CN107827752A	2018
Shen et al., 2018	Extracto triterpénico de <i>Poria Cocos</i>	CN108125993A	2018
Z. Cheng & Wu, 2017	Derivados de latirano hidroxilados de <i>Euphorbia lathyris</i> L	CN107164421A	2017

Seong-gyu et al., 2013	Extracto de <i>Trichosanthes kirilowii Maxim</i>	KR101283562B1	2013
Yang et al., 2013	Nanoformulación cargada de paclitaxel y resveratrol	CN103142481A	2013
C. Yu & Ronghua, 2013	Composición de la medicina tradicional china	CN102908405A	2013
Seong-gyu, Cheol, et al., 2012	Extracto de <i>Dictamnus dasycarpus Turcz</i>	KR20120124142A	2012
Seong-gyu, Yang, et al., 2012	Extracto de <i>Morus alba L.</i>	KR20120124151A	2012
Maitra & Pramanik, 2012	Nanoformulación cargada de curcumina	WO2012078831A3	2012
Y. Sun et al., 2012	Nanoformulación cargada de epirubicina y quercetina	CN102697795A	2012

de la bacteria *Tubeufia rubra* como fuente de metabolitos para revertir la MDR. Otras razones que hicieron posible estas patentes fueron, por un lado, dar un nuevo uso a los productos naturales, como es el caso del ácido salvianólico A (CN103690519A), o, por otro lado, proponer de aislamiento y preparación de compuestos, como en el ejemplo de dicumarol (CN112121043A), 5alfa-epoxilantolactona del extracto de metanol de *Compositae* (CN110051663A), nuevo lipopéptido cíclico esquelético de la familia de plantas *Neem* (CN111689923A) y terpenoides aislados del tubérculo *kansui* (CN112479889A), de *Hypericum monogynum L.* (CN113149820A), de extracto de *Poria Cocos* (CN108125993A) y de *Euphorbia soria* (CN107827752A). También se han patentado derivados de otra especie de *Euphorbia* para preparar fármacos antitumorales (CN107164421A).

Además, los buenos resultados experimentales han hecho también patentable la aplicación de nanoformulaciones cargadas de productos naturales contra MDRs. Estas patentes

incluyen diversos compuestos naturales como la curcumina, la quercetina o el resveratrol cargados en nanoportadores para mejorar la modulación de la MDR. Tanto la patente WO2012078831A3 como la CN111568882A se centraron en desarrollar la actividad inhibidora de la MDR de la curcumina mediada por nanoformulaciones. Considerando que CN111568882A preparó un compuesto de nanopartículas de curcumina, que disminuye el metabolismo de la curcumina a través de la piperina y utiliza los inhibidores de P-gp como materiales auxiliares, lo que da como resultado una mayor eficacia antitumoral de la curcumina y la reversión de MDR; WO2012078831A3 describió nanopartículas poliméricas encapsuladas con curcumina y uno o más agentes quimioterapéuticos. De la misma manera, la patente CN102697795A describe cómo la epirubicina y la quercetina ambas encapsulada en las mismas nanopartículas pueden revertir las células resistentes a los medicamentos de leucemia K562/A02. De manera similar, la patente CN103142481A expuso un liposoma que contenía

paclitaxel y resveratrol, capaz de inhibir la MDR en células quimiorresistentes. Aunque se han logrado avances significativos en el desarrollo de productos naturales que superan la resistencia múltiple a medicamentos (MDR), es importante destacar que aún queda mucho por explorar en este campo. A pesar de que existen varias patentes relacionadas con productos naturales que muestran efectividad contra el MDR, es crucial continuar investigando y ampliando nuestro conocimiento en esta área y la aplicación clínica de productos naturales ya patentados.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por el Proyecto DTS17/00081 y PI19/01478 (Instituto de Salud Carlos III) y en parte por RTC2019-006870-1 (Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España) y P18-TP-1420, P20_00540, A-CTS-666-UGR20 (Consejería Salud, JA) , B-CTS-122-UGR20, PYC20 RE 035 UGR (Junta de Andalucía) Programa FEDER.

Conflicto de interes

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCIAS

Aisa, A., & Rui, H. (2018). Macrocyclic diterpene compounds in fruit of euphorbia sororia A. schrenk as well as preparation method of macrocyclic diterpene compounds and use of macrocyclic diterpene compounds in reversion of multidrug resistance (Patent N.o CN107827752A).

Bayat Mokhtari, R., Homayouni, T. S., Baluch, N., Morgatskaya, E., Kumar, S., Das, B., & Yeger, H. (2017). Combination therapy in combating cancer. *Oncotarget*, 8(23), 38022-38043.

<https://doi.org/10.18632/oncotarget.1672>

Bordry, N., Astaras, C., Ongaro, M., Goossens, N., Frossard, J. L., & Koessler, T. (2021). Recent advances in gastrointestinal cancers. *World Journal of Gastroenterology*, 27(28), 4493-4503.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i28.4493>

Cao, C., Sun, L., Mo, W., Sun, L., Luo, J., Yang, Z., & Ran, Y. (2015). Quercetin mediates β -catenin in pancreatic cancer stem-like cells. *Pancreas*, 44(8), 1334-1339.

<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000400>

Chen, N., Kong, Y., Wu, Y., Gao, Q., Fu, J., Sun, X., & Geng, Q. (2019). CAC1 knockdown reverses drug resistance through the downregulation of P-gp and MRP-1 expression in colorectal cancer. *PLoS ONE*, 14(9), e0222035.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222035>

Chen, P., Wang, M., & Wang, C. (2019). Qingyihuaji formula reverses gemcitabine resistant human pancreatic cancer through regulate lncRNA AB209630/miR-373/EphB2-NANOG signals. *Bioscience Reports*, 39(6), BSR2019061.

<https://doi.org/10.1042/BSR20190610>

Chen, X., Zhang, Y., & Wang, X. (2020). Application of dicoumarol in tumor resistance (Patent N.o CN112121043A).

- Cheng, Z., & Wu, Y. (2017). Conversion method of hydroxylated lathyrane derivatives and application of hydroxylated lathyrane derivatives to preparation of anti-tumor drugs (Patent N.o CN107164421A).
- Dong, R., Chen, P., & Chen, Q. (2018a). Extract of the Medicinal Plant Pao Pereira Inhibits Pancreatic Cancer Stem-Like Cell In Vitro and In Vivo. *Integrative Cancer Therapies*, 17(4), 1204-1215.
<https://doi.org/10.1177/1534735418786027>
- Dong, R., Chen, P., & Chen, Q. (2018b). Inhibition of pancreatic cancer stem cells by Rauwolfia vomitoria extract. *Oncology Reports*, 40(6), 3144-3154.
<https://doi.org/10.3892/or.2018.6713>
- García-Aranda, M., Pérez-Ruiz, E., & Redondo, M. (2018). Bcl-2 Inhibition to Overcome Resistance to Chemo- and Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12), 3950.
<https://doi.org/10.3390/ijms19123950>
- Garcia-Mayea, Y., Mir, C., Masson, F., Paciucci, R., & Lleonart, M. E. (2020). Insights into new mechanisms and models of cancer stem cell multidrug resistance. *Seminars in Cancer Biology*, 60, 166-180.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.07.022>
- Guo, H., Liu, F., Yang, S., & Xue, T. (2020). Emodin alleviates gemcitabine resistance in pancreatic cancer by inhibiting MDR1/P-glycoprotein and MRPs expression. *Oncology Letters*, 20(5), 167.
<https://doi.org/10.3892/OL.2020.12030>
- Hausman, D. M. (2019). What Is Cancer? *Perspectives in Biology and Medicine*, 62(4), 778-784.
<https://doi.org/10.1353/pbm.2019.0046>
- Hu, W., Jia, X., Gao, Y., & Zhang, Q. (2018). Chaetospinolactone reverses the apoptotic resistance towards TRAIL in pancreatic cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 495(1), 621-628.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.144>
- Huang, Q., Zhang, L., Zhan, Z., Ma, L., & Shan, W. (2021). Canarium album alkane diterpenoids and extraction method and application thereof (Patent N.o CN112479889A).
- Huang, X.-M., Yang, Z.-J., Xie, Q., Zhang, Z.-K., Zhang, H., & Ma, J.-Y. (2019). Natural products for treating colorectal cancer: A mechanistic review. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 117, 109142.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109142>
- Jianmin, Y., Liguang, L., Cuiping, L., Chengying, X., Kailong, J., & Jinxin, Z. (2020). Novel skeleton cyclic lipopeptide compound with activity of reversing multidrug resistance of tumor as well as preparation method and application of same (Patent N.o CN111689923A).
- Kang, J., Chen, L., Qian, Y., Lu, Y., Fan, C., & Wang, L. (2020). Application of tubeufia rubra in preparation of drugs for reversing tumor multidrug resistance to sensitivity (Patent N.o CN111000876A).

- Kim, A., Ha, J., Kim, J., Cho, Y., Ahn, J., Cheon, C., Kim, S. H., Ko, S. G., & Kim, B. (2021). Natural products for pancreatic cancer treatment: From traditional medicine to modern drug discovery. *Nutrients*, 13(11), 1-38. <https://doi.org/10.3390/nu13113801>
- Kim, M., Mun, J. G., Lee, H. J., Son, S. R., Lee, M. J., & Kee, J. Y. (2019). Inhibitory effect of oat bran ethanol extract on survival and gemcitabine resistance of pancreatic cancer cells. *Molecules*, 24(21), 3829. <https://doi.org/10.3390/molecules24213829>
- Kunnumakkara, A. B., Guha, S., Krishnan, S., Diagaradjane, P., Gelovani, J., & Aggarwal, B. B. (2007). Curcumin potentiates antitumor activity of gemcitabine in an orthotopic model of pancreatic cancer through suppression of proliferation, angiogenesis, and inhibition of nuclear factor- κ B-regulated gene products. *Cancer Research*, 67(8), 3853-3861. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-4257>
- Li, Y., Revalde, J. L., Reid, G., & Paxton, J. W. (2011). Modulatory effects of curcumin on multidrug resistance-associated protein 5 in pancreatic cancer cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 68(3), 603-610. <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1515-6>
- Li, Y., Shen, P., Yuan, C., Yang, J., Zeng, Y., & Li, Y. (2021). Monocyclic meroterpenoid structure compound and preparation method and application thereof (Patent N.o CN113149820A).
- Li, Y., Xi, Z., Chen, X., Cai, S., Liang, C., Wang, Z., Li, Y., Tan, H., Lao, Y., & Xu, H. (2018). Natural compound Oblongifolin C confers gemcitabine resistance in pancreatic cancer by downregulating Src/MAPK/ERK pathways article. *Cell Death and Disease*, 9(5), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0574-1>
- Ma, Y., Xie, C., Guo, H., & Yang, W. (2019). Application of 5 α -epoxyalantolactone in resisting multidrug resistant tumors (Patent N.o CN110051663A).
- Maitra, A., & Pramanik, D. (2012). Smart polymeric nanoparticles which overcome multidrug resistance to cancer therapeutics and treatment-related systemic toxicity (Patent N.o WO2012078831A3).
- Mansoori, B., Mohammadi, A., Davudian, S., Shirjang, S., & Baradaran, B. (2017). The Different Mechanisms of Cancer Drug Resistance: A Brief Review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 7(3), 339-348. <https://doi.org/10.15171/apb.2017.041>
- Minko, T., Rodriguez-Rodriguez, L., & Pozharov, V. (2013). Nanotechnology approaches for personalized treatment of multidrug resistant cancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(13), 1880-1895. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.09.017>
- Qian, Y., Xiong, Y., Feng, D., Wu, Y., Zhang, X., Chen, L., & Gu, M. (2019). Coix seed extract enhances the anti-pancreatic cancer efficacy of gemcitabine through regulating abcb1- and ABCG2-mediated drug efflux: A bioluminescent pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *International*

- Journal of Molecular Sciences, 20(21), 5250.
<https://doi.org/10.3390/ijms20215250>
- Qian, Y., Yang, B., Xiong, Y., & Gu, M. (2016). Coix seed emulsion synergistically enhances the antitumor activity of gemcitabine in pancreatic cancer through abrogation of NF- κ B signaling. *Oncology Reports*, 36(3), 1517-1525. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4958>
- Ramalhete, C., Mulhovo, S., Lage, H., & Ferreira, M. J. U. (2018a). Triterpenoids from *Momordica balsamina* with a Collateral Sensitivity Effect for Tackling Multidrug Resistance in Cancer Cells. *Planta Medica*, 84(18), 1372-1379. <https://doi.org/10.1055/a-0651-8141>
- Rebucci, M., & Michiels, C. (2013). Molecular aspects of cancer cell resistance to chemotherapy. *Biochemical Pharmacology*, 85(9), 1219-1226. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.02.017>
- Reis, M. A., Ahmed, O. B., Spengler, G., Molnár, J., Lage, H., & Ferreira, M. J. U. (2016). Jatrophone diterpenes and cancer multidrug resistance—ABCB1 efflux modulation and selective cell death induction. *Phytomedicine*, 23(9), 968-978. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.05.007>
- Ren, J., Xie, N., Shen, Y., Gu, S., & Tang, K. (2020). Compound curcumin nanoparticle, and preparation method and application thereof (Patent N.o CN111568882A).
- Roos, W. P., Thomas, A. D., & Kaina, B. (2016). DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology. *Nature Reviews. Cancer*, 16(1), 20-33. <https://doi.org/10.1038/nrc.2015.2>
- San Feliciano-Martín, A. (2012). La patentabilidad de compuestos naturales y derivados. En *Actual Biol* (Vol. 34, Número 96, pp. 113-132).
- Seong-gyu, G. (2021). Pharmaceutical composition for cancer and resistant cancer comprising *trichosanthes kirilowii maxim*, *dictamnus dasycarpus turcz* and *morus alba l.* (Patent N.o WO2021187905A1).
- Seong-gyu, G., Cheol, S. H., Sun, L. H., & Choi, H. (2012). Composition for inhibition of multidrug resistance containing an extract of *Dictamnus dasycarpus Turcz.* (Patent N.o KR20120124142A).
- Seong-gyu, G., Yang, Y. J., Sun, L. H., & Choi, H. (2012). Composition for inhibition of multidrug resistance containing an extract of *Morus alba L.* (Patent N.o KR20120124151A).
- Seong-gyu, G., Yang, Y. J., Sun, L. H., & Choi, H. (2013). Composition for inhibition of multidrug resistance containing an extract of *Trichosanthes kirilowii maxim* (Patent N.o KR101283562B1).
- Shapira, S., Pleban, S., Kazanov, D., Tirosh, P., & Arber, N. (2016). Terpinen-4-ol: A novel and promising therapeutic agent for human gastrointestinal cancers. *PLoS ONE*, 11(6), e0156540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156540>
- Shen, Y., Li, X., & Zhan, W. (2018). Preparation of *poria cocos* extract capable of reversing

- tumor multi-drug drug resistance (Patent N.o CN108125993A).
- Shimada, T., Nanimoto, Y., Baron, B., Kitagawa, T., Tokuda, K., & Kuramitsu, Y. (2018). Enzyme-treated asparagus extract down-regulates heat shock protein 27 of pancreatic cancer cells. *In Vivo*, 32(4), 759-763. <https://doi.org/10.21873/invivo.11305>
- Singh, D., Mohapatra, P., Kumar, S., Behera, S., Dixit, A., & Sahoo, S. K. (2022). Nimbolide-encapsulated PLGA nanoparticles induces Mesenchymal-to-Epithelial Transition by dual inhibition of AKT and mTOR in pancreatic cancer stem cells. *Toxicology in Vitro*, 79, 105293. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2021.105293>
- Somasagara, R. R., Deep, G., Shrotriya, S., Patel, M., Agarwal, C., & Agarwal, R. (2015). Bitter melon juice targets molecular mechanisms underlying gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells. *International Journal of Oncology*, 46(4), 1849-1857. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2885>
- Stem, J., Flickinger, J. C., Merlino, D., Caparosa, E. M., Snook, A. E., & Waldman, S. A. (2019). Therapeutic targeting of gastrointestinal cancer stem cells. *Regenerative Medicine*, 14(4), 331-343. <https://doi.org/10.2217/rme-2018-0146>
- Sun, Y., Zhong, L., Lin, D., & Yin, J. (2012). Anti-tumor combined medicament (Patent N.o CN102697795A).
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021a). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Torphy, R. J., Fujiwara, Y., & Schulick, R. D. (2020). Pancreatic cancer treatment: Better, but a long way to go. *Surgery Today*, 50(10), 1117-1125. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02028-0>
- Wang, X., Wang, C., Lu, G., Meng, Q., Zhu, F., Zhang, L., Zhang, Z., Niu, H., Huang, J., Xi, H., & Sheng, H. (2014). Application of salvianolic acid A in preparation of medicine for treating tumour multi-drug resistance (Patent N.o CN103690519A).
- Xu, H., Li, Y., Paxton, J. W., & Wu, Z. (2021). Co-Delivery Using pH-Sensitive Liposomes to Pancreatic Cancer Cells: The Effects of Curcumin on Cellular Concentration and Pharmacokinetics of Gemcitabine. *Pharmaceutical Research*, 38(7), 1209-1219. <https://doi.org/10.1007/s11095-021-03072-2>
- Yang, X., Meng, J., & Wang, C. (2013). Drug-loaded liposome overcoming tumor drug resistance, preparation method and application thereof (Patent N.o CN103142481A).
- Yu, C., & Ronghua, Z. (2013). Traditional Chinese medicine composition of reversing tumor multi-drug resistance (MDR) and preparation method thereof (Patent N.o CN102908405A).
- Yu, P., Du, Y., Yang, L., Fan, S., Wu, J., & Zheng, S. (2014). Significance of multidrug resistance

gene-related proteins in the postoperative chemotherapy of gastric cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 7(11), 7945-7950.

Zou, J., Su, H., Zou, C., Liang, X., & Fei, Z. (2020). Ginsenoside Rg3 suppresses the growth of gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells by upregulating lncRNA-CASC2 and activating PTEN signaling. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 34(6), e22480. <https://doi.org/10.1002/jbt.22480>