

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Karilyn Martínez Ariza

Puerto Colombia, **octubre 2023**

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

Yo, **KARILYN MARTÍNEZ ARIZA**, identificado(a) con **C.C. No. 1.001.938.522.** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **MECANISMOS MOLECULARES ASOCIADOS A LA ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA DE LAS ACETOGENINAS DE *Annona cherimola* mill. (CHIRIMOYA) EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA** presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICA FARMACÉUTICA**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,



KARILYN MARTINEZ ARIZA

C.C. No. 1.001.938.522. de BARRANQUILLA

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Silvana Patricia Tapia Martínez

Puerto Colombia, **octubre 2023**

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

Yo, **SILVANA PATRICIA TAPIA MARTÍNEZ**, identificado(a) con **C.C. No. 1.193.546.026** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **MECANISMOS MOLECULARES ASOCIADOS A LA ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA DE LAS ACETOGENINAS DE *Annona cherimola* mill (CHIRIMOYA) EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA** presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICA FARMACÉUTICA**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,



SILVANA PATRICIA TAPIA MARTÍNEZ

C.C. No. 1.193.546.026 de BARRANQUILLA.

DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO

Puerto Colombia, **octubre 2023**

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Bibliotecas** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

Título del trabajo académico:	MECANISMOS MOLECULARES ASOCIADOS A LA ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA DE LAS ACETOGENINAS DE <i>Annona cherimola</i> mill (CHIRIMOYA) EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
Programa académico:	FARMACIA

Firma de Autor 1:							
Nombres y Apellidos:	KARILYN MARTÍNEZ ARIZA						
Documento de Identificación:	CC	X	CE	PA	Número:	1.001.938.522	
Nacionalidad:	COLOMBIANA			Lugar de residencia:	BARRANQUILLA		
Dirección de residencia:	CALLE 31 #15C-33						
Teléfono:	3398104			Celular:	3052273201		

Firma de Autor 2:							
Nombres y Apellidos:	SILVANA PATRICIA TAPIA MARTINEZ						
Documento de Identificación:	CC	X	CE	PA	Número:	1193546026	
Nacionalidad:	COLOMBIANA			Lugar de residencia:	BARRANQUILLA		
Dirección de residencia:	CALLE 131#9-125						
Teléfono:	3016374			Celular:	3046798882		

FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE GRADO

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO	MECANISMOS MOLECULARES ASOCIADOS A LA ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA DE LAS ACETOGENINAS DE <i>Annona cherimola</i> mill (CHIRIMOYA) EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
AUTOR(A) (ES)	KARILYN MARTÍNEZ ARIZA Y SILVANA PATRICIA TAPIA MARTÍNEZ
DIRECTOR (A)	ÓSCAR IVÁN CAMACHO ROMERO
DIRECTOR (A)	SAMIR JOSÉ BOLÍVAR GONZÁLEZ
JURADOS	WALTER MARTÍNEZ Y GREGORIO TORRES
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE	QUÍMICA FARMACÉUTICA
PROGRAMA	FARMACIA
PREGRADO / POSTGRADO	PROFESIONAL
FACULTAD	QUÍMICA Y FARMACIA
SEDE INSTITUCIONAL	CIUDADELA UNIVERSITARIA
AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO	2023
NÚMERO DE PÁGINAS	102
TIPO DE ILUSTRACIONES	Figuras y tablas
MATERIAL ANEXO (VÍDEO, AUDIO, MULTIMEDIA O PRODUCCIÓN ELECTRÓNICA)	No aplica
PREMIO O RECONOCIMIENTO	No Aplica



**MECANISMOS MOLECULARES ASOCIADOS A LA ACTIVIDAD
ANTICANCERÍGENA DE LAS ACETOGENINAS DE *Annona cherimola* mill
(CHIRIMOYA) EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

**KARILYN MARTÍNEZ ARIZA
SILVANA PATRICIA TAPIA MARTÍNEZ**

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICA
FARMACÉUTICA**

**PROGRAMA DE FARMACIA
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
PUERTO COLOMBIA
OCTUBRE, 2023**



**MECANISMOS MOLECULARES ASOCIADOS A LA ACTIVIDAD
ANTICANCERÍGENA DE LAS ACETOGENINAS DE *Annona cherimola* mill
(CHIRIMOYA) EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

**KARILYN MARTÍNEZ ARIZA
SILVANA PATRICIA TAPIA MARTÍNEZ**

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICA
FARMACÉUTICA**

SAMIR JOSÉ BOLÍVAR GONZÁLEZ

QUÍMICO FARMACÉUTICO, DOCTOR EN FARMACOLOGÍA

ÓSCAR IVÁN CAMACHO ROMERO

QUÍMICO FARMACÉUTICO, MAGÍSTER EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

**PROGRAMA DE FARMACIA
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
PUERTO COLOMBIA
OCTUBRE, 2023**

NOTA DE ACEPTACIÓN

DIRECTOR(A)

JURADO(A)S

Octubre, Barranquilla

DEDICATORIA

A mi amada madre, Divina Ariza, quien ha sido mi guía y mi mayor fuente de inspiración desde que tengo memoria. Su inquebrantable apoyo y el deseo que sembró en mí por la educación son el cimiento de este logro.

Karilyn Martínez

A nosotras, Kary y yo, por haber superado tantos obstáculos juntas y haber aprendido tanto a lo largo de este camino, por haberlo hecho posible incluso cuando creíamos rendirnos. A mis pulguitas, Juan David, Camilo y Blacky, quienes, sin saberlo, han sido mi inspiración y motivación para alcanzar este logro. A mi mamá, por su apoyo incondicional a lo largo de este recorrido, ella y sus palabras de aliento me dieron fuerzas para continuar. A mi mejor amigo, Harold, por creer en nosotras en todo momento y acompañarnos durante todo el proceso. Todo mi amor para ellos.

Silvana Tapia

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, deseo expresar mi profundo agradecimiento a Dios, cuya gracia y bondad han guiado cada paso de mi camino al rodearme de personas maravillosas. Quiero dedicar un reconocimiento especial a mis padres, Divina y Osvaldo, por su apoyo inquebrantable. Han estado a mi lado desde las madrugadas tempranas hasta los momentos más desafiantes mostrándome su amor incondicional. A mis queridos hermanos, Osvaldo, Kevin y Keilly, les agradezco por su constante motivación y cariño. Son ejemplos a seguir en mi vida, y sus propios logros me llenan de orgullo. Asimismo, a mi amor, Joel, gracias por compartir mis sueños, por ser mi compañero constante y por alentarme en cada desafío. Gracias por siempre creer en mí.

Mi gratitud se extiende a la Universidad del Atlántico, que ha proporcionado la base para mi formación académica. A mis compañeras de estudio, quienes han hecho más llevaderos los momentos difíciles, y al cuerpo docente, quienes han compartido sus conocimientos y sabiduría. Quiero destacar a los profesores Oscar y Samir, por aceptar el papel de directores de este proyecto, por sus valiosos consejos, instrucciones y paciencia a lo largo de esta travesía académica. Por último, pero no menos importante, agradezco a Silvana, por ser mi compañera de "chocoaventuras" y brindarme su valiosa amistad. Gracias por hacer más amenas las noches de estudio con sus anécdotas y risas.

Karilyn Martínez Ariza.

Agradezco primeramente a Dios, fuente de fortaleza y guía en cada paso de este camino académico. También quiero expresar mi profunda gratitud a mi mamá y a mis pulguitas, cuyo apoyo incondicional y amor constante han sido el pilar fundamental de mi vida. A mis amistades, con quienes he compartido risas, aprendizajes y valiosos momentos que son anécdotas para el futuro, les agradezco su presencia y apoyo en cada etapa. En especial, a mi compañera de proyecto, Karilyn, con quien he compartido durante toda la carrera muchas "chocoaventuras" que han fortalecido nuestra amistad, juntas hemos superado desafíos y hemos aprendido de ellos, gracias por ser una compañera maravillosa en esta travesía académica. A mis profesores, quienes nos brindaron sus conocimientos y nos dieron las herramientas para nuestro desarrollo académico y personal. Principalmente, total agradecimiento a los profesores Oscar y Samir, por asumir la responsabilidad de ser nuestros directores, por brindar orientación valiosa, consejos y por toda la paciencia a lo largo de este proyecto. Sin ustedes, este logro no habría sido posible. Gracias de todo corazón.

Silvana Tapia Martínez.

GLOSARIO

Cáncer: se le denomina cáncer al crecimiento anormal de células, estos pueden surgir de cualquier órgano o estructura corporal y están compuestos por células que no pueden dejar de crecer, donde el sistema inmunitario se vuelve incapaz de identificar y destruir las células cancerosas recién formadas [1]

Cáncer hematológico: grupo de enfermedades que provienen de la expansión clonal de células hematopoyéticas, determinando el estado de diferenciación de la transformación celular del fenotipo de la enfermedad [2]. Entre los ejemplos de cáncer hematológico están la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple. También se llama cáncer de la sangre [3]

Cariotipo: proviene del griego *karyon*, que significa nuez y hace referencia a la célula, y a *typos*, que significa modelo o carácter grabado. El cariotipo es el tamaño, número y apariencia de los cromosomas de una célula eucariota [4]

Cromatografía Líquida con Espectrometría de Masas (LC-MS) de alta resolución: técnica de separación que utiliza una fase móvil líquida, para hacer pasar el disolvente por una fase estacionaria, que se encuentra dentro de una columna tubular abierta o sobre un soporte sólido. Uno de los detectores más empleados debido a su sensibilidad para la cuantificación de los componentes separados es el espectrómetro de masas, encargado de proporcionar información cualitativa y cuantitativa de los iones seleccionados [5]

Cromosoma: largas hebras de ADN que contienen y almacenan la información genómica de todos los eucariotas, procariontes y virus. La organización del ADN cromosómico es particularmente importante en la mitosis. La mayoría de las personas tienen 46 cromosomas en cada célula—23 de la madre y 23 del padre. Las alteraciones de estos pueden generar mutaciones durante su desarrollo y pueden llegar a causar daños en el organismo [6].

Diferenciación celular: transformación de una célula no especializada en una especializada. Las células precursoras que se dividen y dan origen a células que luego se diferenciarán se las conoce como células madre. Cada tipo celular posee una estructura y función específica distinta de la de su célula precursora (ancestros). Un ejemplo de ello son los distintos linajes de células sanguíneas que se originan en las mismas células precursoras no especializadas de la médula ósea roja, o mediante la diferenciación, un solo óvulo fecundado humano (ovum)

se transforma en forma sucesiva en un embrión, un feto, un bebé, un niño y por último en un adulto [7].

ELISA: también conocido como ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas, es un método analítico cuantitativo para moléculas de muy baja concentración como péptidos/proteínas, hormonas, vitaminas y fármacos que muestran un alto nivel de especificidad contra anticuerpos o antígenos desarrollados para ellos. La determinación ocurre a través de reacciones antígeno-anticuerpo que provocan un cambio de color mediante el uso de un conjugado ligado a enzimas y un sustrato enzimático y que sirven para identificar la presencia y concentración de moléculas en fluidos biológicos [8]

Fagocitosis: proceso celular de absorción y digestión de material extracelular > 0,5 micrones de tamaño, incluidas otras células. Cada segundo de la vida humana, alrededor de dos millones de glóbulos rojos senescentes y un millón de glóbulos blancos apoptóticos son eliminados por fagocitosis, así como innumerables células huésped muertas o moribundas, microbios patógenos, células infectadas, células cancerosas, exceso de sinapsis y desechos celulares son engullidos y digeridos de manera similar [9].

Gen: segmentos de ADN capaces de ser transcritos –es decir, copiados– a una molécula de ARN (ácido ribonucleico) con igual secuencia que el gen. Estos hacen parte del genoma, el cual es el conjunto de todo el ADN de una célula de una especie y los genes que éste contiene, comprendiendo el ADN del núcleo y el mitocondrial [10].

Ligando: amplio grupo de moléculas pequeñas que pueden ser de diferente naturaleza, desde hormonas, neurotransmisores, fármacos o compuestos aislados a partir de diferentes fuentes naturales (como las acetogeninas presentes en extractos de plantas). Estos se unen a su blanco correspondiente (son generalmente moléculas grandes como ácidos nucleicos (DNA/RNA) o proteínas) lo que puede tener una actividad biológica de inhibición o activación [11].

Mecanismo catabólico: fase del metabolismo (conjunto de todas las reacciones que suceden en una célula), que consiste en la degradación de moléculas orgánicas complejas, y al romperse los enlaces entre sus componentes, liberan energía química que es transferida al adenosintrifosfato (ATP), el cual actúa como molécula intermediaria, almacenando la energía química temporariamente y cediéndole con facilidad ante las necesidades energéticas de la célula [12, 13].

Mecanismo molecular: proceso por el cual la célula responde a sustancias del medio mediante moléculas de señalización que están en la superficie de la célula o dentro de ella, con el objetivo principal de contribuir al funcionamiento de tejidos, órganos e individuos [14, 15]. Cada mecanismo se construye por una interacción de diversas moléculas con estructuras y funciones particulares, las propiedades de sus reacciones se encuentran definidas por los grupos funcionales que contienen, pudiendo ser porciones que se pierden o anexas en la reacción [16]. La mayoría de las moléculas que participan en la señalización celular son sustancias químicas, como hormonas, neurotransmisores y factores de crecimiento que se unen a proteínas específicas llamadas receptores (moléculas de señalización), cuyas señales pasan de una molécula a otra en el interior de la célula, lo que produce una respuesta celular específica [14]. Sin embargo, los mecanismos moleculares pueden verse afectados por mutaciones, alterando el correcto funcionamiento de estos, lo que puede impactar en el estado de salud del individuo [17, 18]

Membrana mitocondrial: la luz mitocondrial (llamada "matriz", que es el sitio donde ocurre el ciclo de Krebs, la replicación del ADN mitocondrial, la biosíntesis de proteínas) está rodeada por dos membranas: la membrana mitocondrial externa (MME) y la membrana mitocondrial interna (MMI). La MME actúa como una barrera de difusión y también media la transducción de señales dentro y fuera de las mitocondrias. El MMI incluye dos subcompartimentos principales: la membrana límite interna MLI (IBM) y las crestas mitocondriales. La MLI corre paralelo a la MME y alberga varios transportadores de canales que transportan iones, ATP, ADP y pequeños metabolitos entre el citoplasma y la matriz. Asimismo, presenta crestas mitocondriales, que son invaginaciones de la membrana que sirven como sitios para la fosforilación oxidativa, mantenimiento del ADN mitocondrial y biogénesis de grupos de hierro y azufre. Las crestas están conectadas a la MLI a través de uniones de crestas, que son hendiduras estrechas que cierran las crestas y, por lo tanto, evitan que el contenido de las crestas se libere en el espacio entre membranas [19].

Metabolito secundario: compuesto derivado del metabolismo secundario que realizan las plantas, el cual permite producir y acumular compuestos de naturaleza química diversa. Estos se distribuyen diferencialmente entre grupos taxonómicos, y presentan propiedades biológicas, ecológicas y se caracterizan por sus usos y aplicaciones terapéuticas, insecticidas, herbicidas, perfumería o colorantes, entre otros [20].

Mitocondria: orgánulo intracelular con una membrana externa, una membrana interna que forma crestas en el interior de la mitocondria y una matriz en la que se

encuentra sobre todo el ADNmt. Desempeña un papel fundamental en el metabolismo energético, y en muchas reacciones metabólicas como la apoptosis. La función esencial de la mitocondria es la síntesis de ATP mediante el ciclo de Krebs. [21]

Proliferación celular: aumento del número de células cancerosas por medio de la copia de ADN y división en dos células, causando la multiplicación celular. Si las células cancerosas se están dividiendo más rápidamente, esto significa que el crecimiento del cáncer es más rápido o más agresivo [22].

Receptor: estructuras macromoleculares de naturaleza proteica, asociadas a veces a radicales lipídicos o hidrocarbonados, que se encuentran localizados en gran número en las membranas externas de las células, en el citoplasma y en el núcleo celular. La interacción fármaco-receptor genera cambio en la actividad de la célula (modificación en el movimiento de iones, cambios en la actividad de múltiples enzimas, modificaciones en la producción y/o estructura de diversas proteínas) ya sea en el sentido de estimulación o inhibición [23].

Resonancia Magnética Nuclear (RMN): absorción física y la reemisión de radiación electromagnética, que se produce a una frecuencia de resonancia característica y específica (típicamente 40-1000 MHz y, por lo tanto, en el rango de radiofrecuencia) propia de la naturaleza magnética de un núcleo atómico particular, y de la intensidad del campo magnético aplicado. La técnica de espectroscopia de RMN permite estudiar las perspectivas estructurales y dinámicas de los sistemas biomoleculares en entornos fisiológicos cercanos con detalle atómico [24, 25].

Selectividad: propiedad de un fármaco para unirse de forma preferente a una estructura biológica. La mayor parte de los fármacos pueden unirse y estimular o inhibir más de un sistema. Por ello es interesante que sean selectivos para la estructura sobre la que se pretende actuar y que con las dosis empleadas no ejerzan efectos sobre otras que pueden producir reacciones adversas [26].

Signo: manifestaciones objetivas, físicas (exantemas, dilatación cardíaca, modificaciones del pulso, etc.) o químicas (albuminuria, hiperglucemia) que se reconocen al examinar al enfermo [27].

Síntoma: trastornos subjetivos (molestias, dolor, etc.) que el paciente experimenta y el médico no suele percibir o le es difícil comprobar, y a cuyo conocimiento llega sobre todo por medio del interrogatorio [27].

Remisión: disminución o desaparición de los signos y síntomas de cáncer. En el caso de la remisión parcial, algunos signos y síntomas de cáncer han desaparecido, pero no todos ellos. En el caso de la remisión completa, todos los signos y síntomas de cáncer han desaparecido, pero el cáncer todavía puede estar en el cuerpo [28]. Cuando se da la desaparición de todos los signos del cáncer en respuesta al tratamiento. Esto no siempre significa que el cáncer se haya curado recibe el nombre de remisión o respuesta completa [29].

Tasa de supervivencia: también conocida como tasa de respuesta general, es el porcentaje de personas en un estudio o grupo de tratamiento que están vivas durante un determinado período de tiempo después del diagnóstico o el tratamiento; por lo general, se mide cinco años después del diagnóstico o el tratamiento [30].

Taxonomía: ciencia encargada de describir, identificar y clasificar a los organismos en un sistema jerarquizado e inclusivo. Cada nivel de este sistema se denomina categoría taxonómica y las diferentes categorías se incluyen unas dentro de otras, desde la categoría fundamental como la especie (cuenta con una estricta nomenclatura que establece las normas para asignar un nombre único y universal: el nombre científico) hasta otras de mayor rango como género, familia, orden, clase, phylum (filo o división) y reino [31].

Tinción de anexina V/PI: la superficie de las células sanas está compuesta por lípidos que se distribuyen asimétricamente en las láminas internas y externas de la membrana plasmática. Uno de estos lípidos, la fosfatidilserina (PS), normalmente está restringido a la capa interna de la membrana plasmática y, por lo tanto, solo está expuesto al citoplasma celular. Sin embargo, durante la apoptosis se pierde la asimetría de los lípidos y la PS queda expuesta en la capa exterior de la membrana plasmática. La anexina V, una proteína fijadora de calcio de 36 kDa, se une a la PS; por lo tanto, la anexina V marcada con fluorescencia puede usarse para detectar PS que está expuesta en el exterior de las células apoptóticas. La anexina V también puede teñir las células necróticas porque estas células tienen membranas rotas que permiten que la anexina V acceda a toda la membrana plasmática. Sin embargo, las células apoptóticas se pueden distinguir de las células necróticas mediante tinción conjunta con yoduro de propidio (PI) porque el PI ingresa a las células necróticas, pero se excluye de las células apoptóticas [32].

Transcripción: durante el desarrollo de un organismo, se expresan genes específicos en distintas células para establecer diferentes tipos de células. Esto requiere una intrincada regulación de la expresión génica, que ocurre en gran medida durante la transcripción de genes en ARN. La transcripción se lleva a cabo

mediante enzimas ARN polimerasa, que catalizan la síntesis de ARN dependiente de ADN. Para iniciar la transcripción, el ARN polimerasa reconoce la región promotora al comienzo del gen. Luego, la enzima abre el dúplex de ADN, comienza a sintetizar ARN y escapa del promotor. El complejo de elongación resultante extiende la cadena de ARN hasta que alcanza una señal de terminación y libera ADN y ARN [33].

Translocación cromosómica: anormalidad cromosómica mediante la cual hay una ruptura en un cromosoma en particular, y ese cromosoma a continuación, se unirá en un cromosoma diferente, dando lugar a un producto de fusión. Esto se puede evidenciar en la LMA en la translocación 8;21, donde una parte del cromosoma 8 se fusionará con una parte del cromosoma 21, dando lugar a un gen de fusión RUNX1-RUNX1T1, la cual es una mutación de riesgo alto debido a que altera la diferenciación celular y la apoptosis [34].

Western Blot: técnica que permite reconocer anticuerpos por antígenos que se absorben en una membrana. Estos antígenos son previamente separados en geles de poliacrilamida-dodecil sulfato de sodio y luego transferidos a papel de nitrocelulosa. La unión antígeno-anticuerpo se detecta mediante la adición de un anticuerpo que reconoce la fracción constante de la inmunoglobulina humana, la cual está acoplada a una enzima. La unión se revela con la adición de un sustrato-cromogénico soluble el cual se precipita en el sitio en donde se encuentra el complejo antígeno-anticuerpo evidenciándose en forma de bandas coloreadas [35].

CONTENIDO

	Pág.
GLOSARIO	7
SIGLAS Y ABREVIATURAS	20
INTRODUCCIÓN	21
1. OBJETIVOS	23
1.1. Objetivo general.....	23
1.2. Objetivos específicos.....	23
2. METODOLOGÍA	24
2.1. Búsqueda bibliográfica y fuentes de consulta (Bases de datos, palabras claves).....	24
2.2. Criterios de selección.....	24
2.3. Recopilación, organización de la información, y redacción de la monografía.....	25
3. DESARROLLO TEMÁTICO	26
3.1. <i>Annona cherimola</i> (Chirimoya) y acetogeninas.....	26
3.1.1. Origen y distribución.....	26
3.1.2. Botánica.....	27
3.1.3. Propiedades y usos.....	28
3.1.3.1. Valor medicinal y metabolitos.....	29
3.1.3.1.1. Acetogeninas mono-THF.....	30
3.1.3.1.2. Acetogeninas bis-THF.....	30
3.1.3.1.3. Acetogeninas Tri-THF.....	31
3.1.3.1.4. Acetogeninas Lineales.....	31
3.1.3.1.5. Epoxiacetogeninas.....	31
3.1.3.1.6. Acetogeninas Tetrahidropiránicas (THP).....	32
3.2. Leucemia.....	33
3.2.1. Tipos de leucemia.....	34
3.2.1.1. Leucemia Linfóide Crónica (LLC).....	34
3.2.1.2. Leucemia Linfóide Aguda (LLA).....	34
3.2.1.3. Leucemia mieloide crónica (LMC).....	34
3.2.1.4. Leucemia mieloide aguda.....	35
3.2.2. Fisiopatología Molecular de la Leucemia Mieloide Aguda.....	35
3.2.2.1. Clasificación.....	36
3.2.2.2. Mutaciones.....	37
3.2.2.2.1. Mecanismos de señalización.....	38
3.2.2.2.2. Metilación del ADN.....	39
3.2.2.2.3. Modificadores de cromatina.....	41

3.2.2.2.4. Nucleofosmina.....	42
3.2.2.2.5. Factores de transcripción mieloide.....	42
3.2.2.2.6. Factores de transcripción.....	43
3.2.2.2.7. Supresores de tumores.....	44
3.2.2.2.8. Complejo de espliceosoma.....	45
3.2.2.2.9. Complejo de cohesina.....	45
3.2.2.3 Factores de riesgo.....	47
3.2.2.4. Síntomas.....	47
3.2.3. Diagnóstico.....	48
3.2.3.1. Alteraciones en la sangre y médula ósea.....	48
3.2.3.2. Inmunofenotipado.....	49
3.2.3.3. Anomalías cromosómicas.....	49
3.2.4. Tratamiento.....	50
3.2.4.1. Terapia de inducción intensiva.....	50
3.2.4.1.1. Quimioterapia convencional.....	50
3.2.4.1.2. CPX-351.....	51
3.2.4.2. Terapia no intensiva.....	51
3.2.4.2.1. Agentes hipometilantes (AHM).....	52
3.2.4.2.2. Venetoclax.....	52
3.2.4.2.3. Glasdegib.....	53
3.2.4.3. Trasplante de células hematopoyéticas.....	53
3.2.4.4. Nuevas terapias.....	53
3.2.4.4.1. Inhibidor PD-1.....	53
3.2.4.4.2. TP53.....	54
3.2.4.4.3. CD47.....	55
3.2.4.4.4. Inhibidor FLT3.....	55
3.2.4.4.5. Inhibidor IDH1 e IDH2.....	56
3.2.4.4.6. Tratamientos basados en anticuerpos.....	56
3.2.4.4.7. TIM-3.....	57
3.2.4.4.8. Células CAR T.....	57
3.2.4.5. Terapias de mantenimiento.....	58
3.3. DESCRIPCIÓN DE ESTUDIOS REPORTADOS EN LA LITERATURA.....	59
3.4. POSIBLES MECANISMOS MOLECULARES.....	66
3.4.1. Complejo I mitocondrial.....	66
3.4.1.1. Cadena de transporte de electrones.....	66
3.4.1.2. Quimiosmosis.....	68
3.4.2.3 Relación entre las ACG y el complejo I mitocondrial.....	68
3.4.2. Transportadores de glucosa y factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1).70	

3.4.2.1. Relación entre las ACG y los transportadores de glucosa con HIF-1.....	71
3.4.3. Apoptosis.....	72
3.4.3.1. Vía intrínseca o mitocondrial.....	72
3.4.3.2. Vía extrínseca de apoptosis.....	73
3.4.3.3. Relación entre las ACG y la apoptosis.....	75
3.5. PROYECCIÓN INVESTIGATIVA.....	76
4. CONCLUSIONES.....	77
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Familia de la LMA con anomalías genéticas definitorias.....	37
Tabla 2. Clasificación del tipo de riesgo.....	37
Tabla 3. Mutaciones relacionadas con mecanismos de señalización.....	38
Tabla 4. Mutaciones relacionadas con la metilación del ADN.....	40
Tabla 5. Mutaciones relacionadas con los modificadores de cromatina.....	41
Tabla 6. Mutaciones relacionadas con los factores de transcripción mieloide.....	42
Tabla 7. Mutaciones relacionadas con los factores de transcripción.....	43
Tabla 8. Mutaciones relacionadas con los supresores de tumores.....	44
Tabla 9. Mutaciones relacionadas con el complejo de espliceosoma.....	45
Tabla 10. Mutaciones relacionadas con el complejo de cohesina.....	46
Tabla 11. Estudios revisados sobre el efecto de las ACG sobre líneas celulares cancerígenas.....	62

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Flujograma de la aplicación de los criterios de selección para la obtención de la información.....	25
Figura 2. <i>A. cherimola</i> en Colombia, región biogeográfica y departamentos	27
Figura 3. <i>A. cherimola</i> mill.....	28
Figura 4. Descripción general de la estructura ACG anonácea.....	29
Figura 5. Estructura general de las acetogeninas mono-THF.....	30
Figura 6. Configuración estereoquímica treo/trans/treo/trans/eritro	30
Figura 7. Estructura general de las acetogeninas bis-THF.....	31
Figura 8. Estructura general de las acetogeninas tri-THF.....	31
Figura 9. Estructura general de las acetogeninas lineales.....	31
Figura 10. Estructura general de las epoxiacetogeninas	32
Figura 11. Estructura general de las acetogeninas THP.....	32
Figura 12. Hematopoyesis.....	33
Figura 13. Proliferación de líneas celulares de LMA y CMN a variadas concentraciones durante 24 h y 48 h.....	60
Figura 14. Proliferación de líneas celulares de LMA a variadas concentraciones durante 24 h, 48 h y 72 h.....	60
Figura 15. Porcentaje de proliferación celular, concentración vs tiempo.....	61
Figura 16. Cadena mitocondrial de transporte de electrones.....	67
Figura 17. Representación general del lugar y proceso de la respiración celular en la mitocondria.....	69
Figura 18. Representación del sitio de unión de las acetogeninas al complejo I...69	69
Figura 19. Vía de señalización de transportadores de glucosa e HIF-1.....	71
Figura 20. Mecanismos de apoptosis.....	74
Figura 21. Generación de ROS a partir del complejo mitocondrial.....	75

MECANISMOS MOLECULARES ASOCIADOS A LA ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA DE LAS ACETOGENINAS DE *Annona cherimola* mill (CHIRIMOYA) EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

RESUMEN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad que se caracteriza por la proliferación excesiva de mieloblastos inmaduros en la médula ósea. Esta enfermedad tiene un gran impacto económico afectando los sistemas de salud de cada país y disminuyendo la calidad de vida de millones de personas, por ello se buscan alternativas de terapias con productos naturales que tengan mayor accesibilidad, selectividad y efectividad. Dentro de estas alternativas se encuentra la *Annona cherimola* mill., una planta de la familia Annonaceae caracterizada por presentar diversos metabolitos secundarios que le confieren bioactividad; su metabolito principal son las acetogeninas (ACGs), las cuales poseen un marcado efecto anticancerígeno; por lo que, se realizó una búsqueda bibliográfica en artículos científicos, revisiones, tesis y libros de los últimos veinte (20) años, para la comprensión del efecto y los posibles mecanismos de acción de las ACGs en el tratamiento de la LMA. Se encontraron diversos estudios que han demostrado que la actividad anticancerígena de estos metabolitos está relacionada con su estructura y que el efecto de los extractos de ACGs es dependiente de concentración, dosis y tiempo. Además, se ha probado su acción sobre el complejo I mitocondrial y las posibles reacciones que desencadena, dando lugar a su efecto anticancerígeno, y a su relación con la inducción de la apoptosis y la inhibición de la vía del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1).

PALABRAS CLAVE: annonaceae, complejo I mitocondrial, apoptosis, HIF-1, anillo tetrahydrofuránico.

ABSTRACT

Acute myeloid leukemia (AML) is a disease characterized by excessive proliferation of immature myeloblasts in the bone marrow. This disease has a great economic impact, affecting the health systems of each country and reducing the quality of life of millions of people, which is why alternative therapies with natural products that have greater accessibility, selectivity and effectiveness are sought. Among these alternatives, is the *Annona cherimola* mill, a plant of the Annonaceae family characterized by the presence of various secondary metabolites that derive bioactivity from it; acetogenins (ACG) are its primary metabolite, having a marked anti-cancer effect; Therefore, a bibliographic search was carried out in scientific articles, reviews, thesis and books from the last twenty (20) years, to understand the effect and possible mechanisms of action of ACG in the treatment of AML.

Several studies have shown that the anticancer activity of these metabolites is related to their structure and that the effect of ACG extracts is dependent on concentration, dose, and time. In addition, its action on mitochondrial complex I and the possible reactions that it triggers have been tested, giving rise to its anticancer effect and its relationship with the induction of apoptosis and the inhibition of the hypoxia-inducible factor 1 pathway (HIF- 1)

KEY WORDS: annonaceae, mitochondrial complex I, apoptosis, HIF-1, tetrahydrofuranic ring.

SIGLAS Y ABREVIATURAS

<i>A. cherimola</i>	<i>Annona cherimola</i> mill.
ACG	acetogenina.
APAF1	factor activador de la proteasa apoptótica 1.
ATP	adenosín trifosfato.
CMS	células mesenquimales normales.
ELISA	enzimoinmunoanálisis de adsorción.
FIH	factor inhibidor del factor inducible por hipoxia.
GC/MS	análisis cromatográfico de gases acoplado a espectrometría de masas.
GLUT	transportadores de difusión facilitada de glucosa.
HIF	factor 1 inducible por hipoxia.
HK2	hexoquinasa 2.
LC-MS	cromatografía líquida con espectrometría de masas.
LLA	leucemia linfoide aguda.
LLC	leucemia linfoide crónica.
LMA	leucemia mieloide aguda.
LMC	leucemia mieloide crónica.
MDR1	gen con multiresistencia a drogas.
O₂	oxígeno molecular.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OPS/OMS	Oficina Panamericana de la Salud de la Organización Mundial de la Salud.
PI	ioduro de propidio.
RMN	resonancia magnética nuclear.
ROS	especies reactivas de oxígeno.
RTK	receptores de tirosina quinasas.
SGLT	familia de los co-transportadores de sodio/glucosa.
THF	anillos tetrahidrofuránicos.
THP	acetogeninas tetrahidropiránicas.
TNF	factor de necrosis tumoral.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte alrededor del mundo, impactando en la salud de millones de personas, disminuyendo su calidad de vida y afectando los sistemas de salud de cada país [36]. Según estadísticas del *Global Cancer Observatory*, un estudio realizado a nivel global, se estimó que en el 2020 se produjo 19,3 millones de nuevos casos de cáncer y casi 10,0 millones de muertes [37]. Además, se anticipa que, en el 2040 el número de casos nuevos de cáncer por año aumentará a 29,5 millones y el número de muertes por cáncer a 16,4 millones [38]. En Colombia, 33 mil personas al año fallecen por esta enfermedad, de los cuales los cánceres más comunes son cáncer de mama, pulmón, bronquios, próstata, colon y recto, tiroides y leucemia [39]; esta última, al ser un tipo de cáncer hematológico, está caracterizada por poseer la capacidad innata de migración e invasión [40].

Además, entre el 2020 y el 2021, en la población adulta, la leucemia mieloide aguda estuvo entre los 11 tipos de cánceres priorizados por el Ministerio de Salud representando el 0,61% de los casos nuevos en ambos sexos y todas las edades [41]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó sobre la tardanza y falta de acceso a servicios, diagnósticos y tratamientos para alcanzar una menor letalidad en la población con estas patologías, ya que, el cáncer además de ser una amenaza a la salud tiene un gran impacto económico. Debido a estas limitaciones, se buscan alternativas de terapias con productos naturales que tengan mayor accesibilidad, selectividad y efectividad, ya que, según la Oficina Regional de la OMS para las Américas, la población ha demostrado tener una mayor inclinación hacia las plantas medicinales para el tratamiento de patologías, incluyendo la leucemia [36].

El campo de la quimioprevención del cáncer con extractos derivados de plantas ha aumentado drásticamente en importancia, debido a la presencia de compuestos que alcanzan el efecto terapéutico deseado con una toxicidad generalmente menor en comparación con los medicamentos regulares [42]. Entre las familias de plantas medicinales con efectos anticancerosos, se destaca la Annonaceae, la cual es la familia más grande del orden de los Magnoliales, con alrededor de 135 géneros y 2500 especies, siendo algunas de las especies más características de la flora nativa de Colombia *Annona muricata* (guanábana) y *Annona cherimola* mill (chirimoya) [43]. Esta familia se caracteriza por la presencia de metabolitos secundarios como las acetogeninas, las cuales han sido una fuente representativa en la obtención de agentes terapéuticos con posibles usos para el tratamiento del cáncer, con una gran contribución en el descubrimiento de nuevas moléculas citotóxicas con variados mecanismos de acción para tratar esta patología [44]. Cabe resaltar que, de estas especies, la *Annona cherimola* es la única altamente

adaptada a condiciones tropicales y subtropicales, las demás especies sólo pueden lograr un crecimiento más eficiente en condiciones tropicales [43].

Además, se han realizado estudios para investigar los mecanismos moleculares detrás de la actividad de estos fitoquímicos en líneas celulares cancerígenas, encontrando que poseen un alto potencial anticancerígeno, promoviendo la inhibición de la proliferación dependiente de la dosis y el tiempo, así como, la fragmentación del ADN y la apoptosis [44, 45]. Por lo anterior, se plantea realizar una recopilación de información sobre los posibles mecanismos moleculares a partir de estudios realizados en ensayos *in vitro*, relacionando las características de las acetogeninas presentes en la *Annona cherimola* mill (chirimoya) con su potencial terapéutico para su uso en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y para la realización de investigaciones futuras.

1. OBJETIVOS

1.1. Objetivo general

Describir los posibles mecanismos moleculares de las diversas acetogeninas presentes en la *Annona cherimola* mill (chirimoya) y su relación asociada a la actividad anticancerígena en ensayos *in vitro* como potenciales compuestos para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda.

1.2. Objetivos específicos

1.2.1. Describir las características botánicas y taxonómicas de la *Annona cherimola* mill (chirimoya) y los metabolitos secundarios asociados a la especie, entre ellos las acetogeninas.

1.2.2. Definir la fisiopatología molecular de la leucemia mieloide aguda como un cáncer hematológico, su clasificación y tipos de tratamiento.

1.2.3 Describir los estudios existentes *in vitro* que demuestran la actividad anticancerígena de los metabolitos de la *Annona cherimola* mill (chirimoya).

1.2.4. Analizar y relacionar los posibles mecanismos moleculares *in vitro* reportados en la literatura referentes a la actividad anticancerígena de las diversas acetogeninas presentes en la *Annona cherimola* mill (chirimoya) para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda.

2. METODOLOGÍA

Se realizó una investigación de tipo descriptiva que permitió identificar las fuentes de información; recolección y análisis de datos, y de corte transversal debido que la búsqueda se realizó en un solo tiempo.

2.1. Búsqueda bibliográfica y fuentes de consulta (Bases de datos, palabras claves).

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de artículos científicos, revisiones, tesis y libros a partir de las palabras claves relacionadas al tema, como “annonaceae”, “chirimoya”, “*annona cherimola*”, “*A. cherimola*”, “acetogeninas”, “cáncer”, “acetogenins”, “cancer”, “ACGs”, “leucemia”, “acute myeloid leukemia”, “LMA”, “AML”, “mutación”, “mutation”, “apoptosis”, “complejo mitocondrial”, “mitochondrial complex”. Se recurrirá a bases de datos reconocidas como Scopus, ScienceDirect, Scielo, PubMed y MEDLINE y el metabuscador Google académico para la compilación de estudios publicados acerca los efectos de las acetogeninas de *Annona cherimola* (Chirimoya) en leucemia de la desde el 2003 hasta la actualidad.

2.2. Criterios de selección

Para la selección de la información, se usó como criterio que los documentos sean de artículos científicos, revisiones, libros y tesis. La ventana de observación empleada fue de los últimos 20 años (2003-2023), se seleccionó este rango amplio debido a la escasa información con respecto a los temas del proyecto. Se tomaron en cuenta los idiomas español e inglés, siendo este último el más predominante. Para el caso de los artículos científicos y de revisión, estos estaban publicados en las bases de datos certificadas como las anteriormente mencionadas.

Las fuentes primarias son los artículos científicos y de revisión, los cuales son una fuente de información actualizada y confiable. Las fuentes secundarias son los libros y tesis, ya que presentan información relevante, pero quizás menos actualizada que los artículos científicos. Por otro lado, los criterios de exclusión del estudio incluyó aquellos artículos científicos, revisiones, tesis y libros que presentaron: duplicidad de información, carencia de fundamentos teóricos, sin referencias consistentes e incongruencias en la metodología.

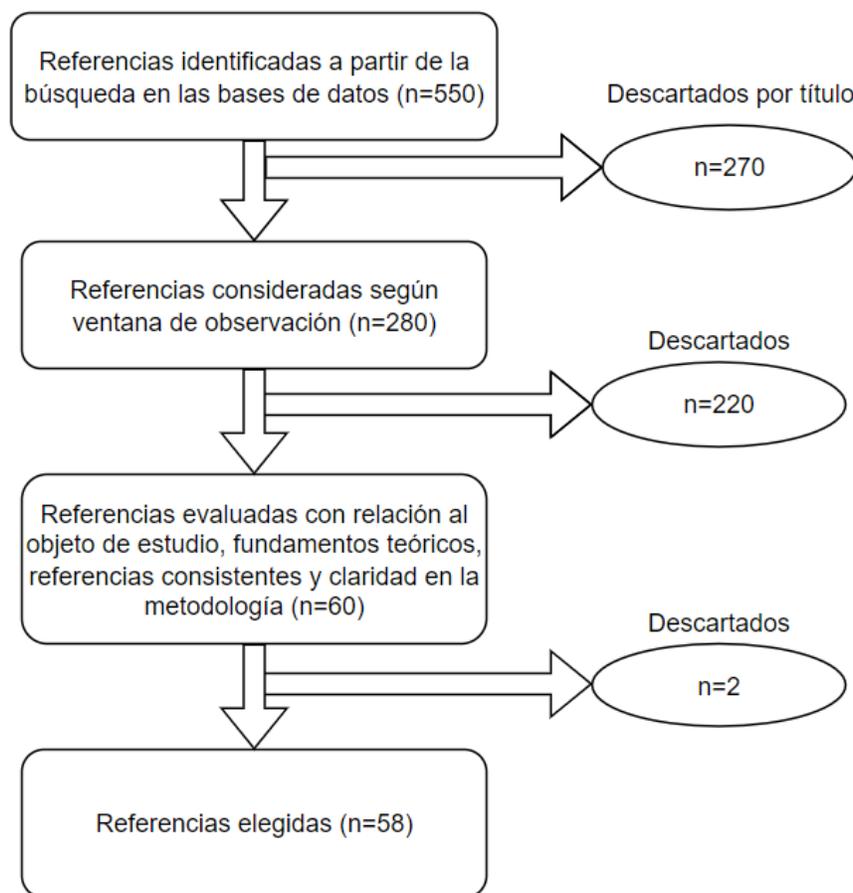


Figura 1. Flujograma de la aplicación de los criterios de selección para la obtención de la información.

2.3. Recopilación, organización de la información, y redacción de la monografía.

Los artículos y documentos obtenidos después de la revisión bibliográfica fueron analizados, clasificados y empleados en la elaboración del trabajo. La monografía se organizó en diferentes capítulos que abarcan el tema a tratar, estableciéndose de la siguiente manera:

1. *Annona cherimola* (Chirimoya) y acetogeninas.
2. Leucemia.
3. Posibles mecanismos moleculares
4. Descripción de estudios reportados en la literatura.
5. Proyección Investigativa.

3. DESARROLLO TEMÁTICO

3.1. *Annona cherimola* (Chirimoya) y acetogeninas.

La familia Annonaceae comprende cerca de 2.500 especies agrupadas taxonómicamente entre 130 y 140 géneros. Es una de las familias más grandes de las angiospermas [43]. Las plantas pertenecientes a esta familia están distribuidas a través de áreas subtropicales y tropicales; en América (900 especies), África (450 especies) y Asia (1200 especies). Las especies de este género pueden ser muy similares entre sí, causando confusión en la identificación popular, principalmente debido a las denominaciones regionales [46]. Dentro de las especies más cultivadas se encuentran la *Annona cherimola miller*, *Annona squamosa*, *Annona muricata* y *Annona reticulata*. Entre estas, la *Annona cherimola miller* (*A. cherimola*) también conocida como “chirimoya”, “anón”, “anón de monte”, “casima”, “casimana”, “chirimoya de monte”, “chirimoyo”, “mocuya” [47], es la única especie altamente adaptada a condiciones tropicales y subtropicales, el resto solo puede lograr un crecimiento más eficiente en condiciones tropicales.

3.1.1. Origen y distribución.

El nombre de esta planta es proveniente del quechua (chiri «frío, fría», muya «semillas» puesto que germina a elevadas altitudes). Su origen se remonta a los Andes peruanos, las montañas de Ecuador, y las zonas andinas de Chile y Colombia, para luego extenderse por el resto de América del Sur en el siglo XVI. Cuando los españoles llegaron a América y descubrieron esta planta, la denominaron «manjar blanco», por lo que, en el siglo XVIII, las semillas de la chirimoya llegaron a España y Portugal, para luego pasar a Italia, Egipto y Palestina, y finalmente al resto del mundo [46]. Actualmente, en Colombia la planta se encuentra presente en la región biogeográfica de los Andes, Islas Caribeñas, Valle del Magdalena, específicamente en los departamentos de Antioquia, Caldas, Cauca, Cundinamarca, Quindío, San Andrés islas y Valle [48].



Figura 2. *A. cherimola* en Colombia, región biogeográfica (azul) y departamentos (rojo) [48].

3.1.2. Botánica.

La *A. cherimola* es un árbol caducifolio que hace parte del reino vegetal; de la división “Magnoliophyta” (plantas con flores); pertenece a la clase “Magnoliopsida” o “dicotiledóneas”, que incluye plantas cuyas semillas poseen dos cotiledones, cuyas hojas tienen invención reticulada y cuyas flores nacen típicamente en grupos de cinco; pertenece al orden “Magnoliales” caracterizado por tener un floema secundario estratificado, hojas dísticas, testa vascularizada [49]; hace parte de la familia “Annonaceae” caracterizadas por poseer ramas largas y caedizas, donde se sitúan las hojas alternas, simples, pecioladas, enteras y con venación pinnada [50]. Además, hace parte del género *Annona*, uno de los más significativos desde el punto de vista comercial, entre los que se encuentran varias especies como la guanábana, anón, chirimoya, mamón, anona blanca, anona del monte, los cuales, producen frutos comestibles que se distinguen por la susceptibilidad de su piel, y su corto período de duración [51].

La especie *Annona cherimola* mill se caracteriza por ser una planta de crecimiento lento, puede llegar a medir de 7 a 8 m en su madurez, presenta follaje abundante, porte erguido y a veces ramificado [52]; el tallo es cilíndrico, de corteza gruesa; además, su sistema radicular es superficial y ramificado, originando dos o tres pisos a diferentes alturas, pero poco profundo. Las hojas son simples, enteras, de disposición alterna y de forma ovada u ovada-lanceolada; las yemas son compuestas y pueden originar brotes mixtos (vegetativos y florales) [53]. Las flores, son muy aromáticas, hermafroditas, presentan seis pétalos amarillentos jaspeados de púrpura, se encuentran solas o en ramilletes de dos o tres, sobre un corto e inclinado pedúnculo ubicado en las axilas de las hojas, el cáliz consta de tres sépalos de color verde oscuro, pequeños y de forma triangular, la corola está

formada por seis pétalos dispuestos en dos verticilos; los tres pétalos exteriores bien desarrollados son carnosos, miden de 2,5 a 4 cm de longitud y la parte superior tiene forma aquillada o triangular; los tres pétalos internos son rudimentarios, en forma de escama, ovalados o triangulares [54].

La *A. cherimola* destaca por su aroma y el particular sabor de sus frutos, el cual se desarrolla como un fruto compuesto (sincarpo), como resultado de la fusión de los carpelos, alrededor de un receptáculo carnoso de forma alargada y cónica [55]. Cuando la polinización se da de forma inadecuada y solo se fecundan algunos óvulos de manera irregular, los frutos resultantes son asimétricos y deformes; la piel del fruto es fina y delicada, la superficie presenta marcas en forma de U que se corresponden con la zona de unión de los carpelos, pudiendo ser lisa o con pequeñas protuberancias con un color verde oscuro que la caracteriza [56]. En su interior, la fruta es de color blanco, posee una textura carnosa, blanda, cremosa, moderadamente jugosa, con numerosas semillas de color desde marrón oscuro a negro. El peso puede oscilar entre 200 y 800 g [43].



Figura 3. *Annona cherimola* mill [53].

3.1.3. Propiedades y usos.

A nivel de fruto, la especie *A. cherimola* se destaca por la pulpa, que usualmente es utilizada como alimento en forma fresca, y particularmente para la elaboración de productos industriales alimenticios tales como jugos, yogurt, cremas y productos saborizantes. Además, se comercializa en diferentes presentaciones, como: licor de chirimoya, dulces, tortas, preparación de ensaladas, batidos con leche o agua, cocteles, entre otros [57].

La chirimoya es una fruta con un alto valor nutricional y antioxidante; se destaca su contenido de potasio, el cual es un mineral necesario para la transmisión y generación del impulso nervioso y para la actividad muscular normal, interviene en el equilibrio de agua dentro y fuera de la célula; también contiene vitamina C, la

cual tiene una función antioxidante y participa en la formación de colágeno, huesos, dientes y glóbulos rojos, también, favorece la absorción del hierro de los alimentos y la resistencia a las infecciones. Asimismo, se destaca el contenido de proteína cruda y carbohidratos, y de otros minerales como calcio, magnesio, sodio, zinc y manganeso [58, 59]. Además, se caracteriza por la presencia de glucosa y sacarosa y los principales ácidos orgánicos en su composición son el ácido cítrico y el ácido málico. Es una fruta escasa en grasas y proteínas, pero dado su alto contenido de azúcares, su valor calórico se clasifica entre moderado y alto [57].

3.1.3.1. Valor medicinal y metabolitos.

La *A. cherimola* es ampliamente utilizada en la medicina tradicional, se caracteriza por ser una amplia fuente de numerosas sustancias bioactivas (metabolitos secundarios), en hojas, raíz, frutas y semillas [43], tales como: polifenoles, alcaloides, aceites esenciales, terpenos, compuestos aromáticos, y acetogeninas anonáceas (predominantes en esta familia), todos estos le confieren bioactividad asociada a variados efectos como el anticancerígeno, antiparasitario, antileishmaniasis, antimalarial, antibacterial e insecticida [60]. De los metabolitos anteriormente mencionados, las acetogeninas (ACG) son las más destacadas debido a su potente actividad antineoplásica [46].

Las ACG anonáceas son sustancias cerosas formadas por derivados de ácidos grasos de cadena larga, se caracterizan por la presencia de anillos tetrahidrofuránicos (THF). La estructura general de estos compuestos naturales se presenta en la figura 4, se caracteriza por poseer entre 35-37 carbonos y se destaca la presencia de uno, dos, o tres anillos THF 2,5-disustituídos (y muy rara vez 2,3,5-trisustituídos) en la parte central, de los que parten dos cadenas laterales hidrocarbonadas, una de las cuales termina en un residuo 4-metil-γ-lactona. Las cadenas laterales se unen generalmente mediante carbonos hidroxilados y también pueden encontrarse otras funciones oxigenadas (alcoholes, acetatos, cetonas) y menos frecuentemente dobles enlaces a lo largo de las mismas [60]. Algunas de las diferencias en el número, posición de los grupos hidroxilo, y su estereoquímica, son cruciales para su actividad biológica. Se han identificado y aislado un total de 41 ACG de raíces, semillas, tallos y, recientemente, de hojas caducas [46].

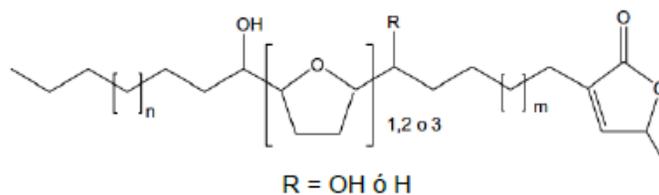


Figura 4. Descripción general de la estructura ACG anonacea [60].

Según la presencia y ubicación de los anillos THF, las ACG anonáceas se clasifican en seis subclases: con anillos mono-THF, con anillos bis-THF adyacentes, con anillos bis-THF no adyacentes, con anillos tetrahidropiránicos, con anillos tri-THF, y sin anillos THF (lineales, con anillo THP y epoxiacetogeninas) [46, 60, 61].

3.1.3.1.1. Acetogeninas mono-THF.

Representan el principal grupo estructural de ACG aislados de *A. cherimola* y se han encontrado principalmente como ACG mono-THF α , α' -dihidroxisados. Se enmarcan en aquellas que poseen un solo anillo THF [60]. La configuración más frecuente de los diastereoisómeros es *treo/trans/treo*, además, poseen un anillo de metil γ -lactona α , β -insaturado. Entre las acetogeninas de esta clasificación se encuentran: *annonacina*, *annonacina-A*, *annosenegalina*, *gigantetrocina*, *jeteina*. [46] Su estructura general es:

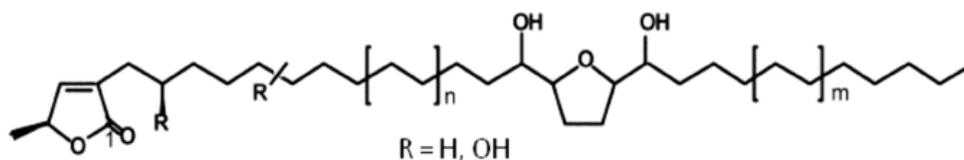


Figura 5. Estructura general de las acetogeninas mono-THF [60].

3.1.3.1.2. Acetogeninas bis-THF.

Son compuestos que poseen 2 anillos THF, adyacentes o no adyacentes [60]. Las acetogeninas adyacentes de Bis-THF constituyen el siguiente grupo más frecuente, este sistema se encuentra flanqueado en las posiciones α y α' por dos grupos hidroxilo, además, y restos de γ -lactona. Casi todas las ACG de esta clase presentan una configuración estereoquímica *treo/trans/treo/trans/eritro*; entre las que se encuentran la *bullatacina*, *molvizarina*, *anonisina*, *squamocin*, *motril*, *bullatacinona*, *isomolvizarin-1*, *isomolvizarin-2*, *laherradurin*, *itrabin*, *guanaconetina*, *salzmanolina*.

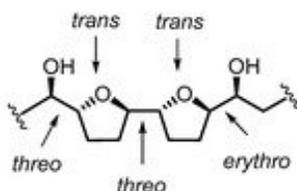


Figura 6. Configuración estereoquímica *treo/trans/treo/trans/eritro*. [61].

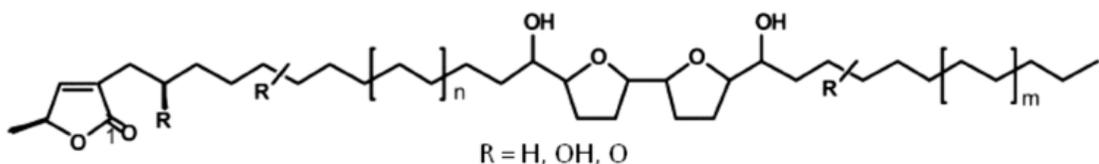


Figura 7. Estructura general de las acetogeninas bis-THF [60].

3.1.3.1.3. Acetogeninas Tri-THF.

Son aquellas que poseen 3 anillos THF. Hasta el momento se conoce la Goniocina aislada de *Goniothalamus giganteus* [60]. Su estructura es:

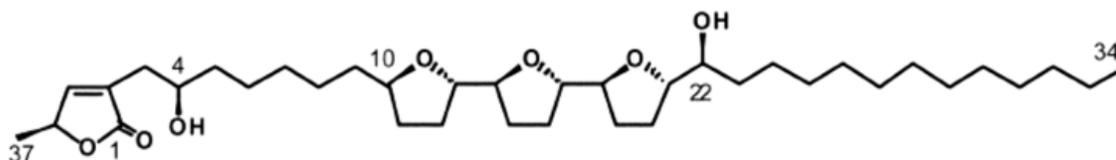


Figura 8. Estructura general de las acetogeninas tri-THF [60].

3.1.3.1.4. Acetogeninas Lineales.

Son precursores de las epoxiacetogeninas y acetogeninas THF. Se diferencian por el grado de insaturación e hidroxilación en la cadena alquílica [60]. Su estructura general es:

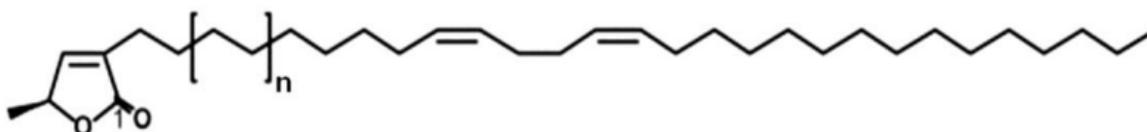


Figura 9. Estructura general de las acetogeninas lineales [60].

3.1.3.1.5. Epoxiacetogeninas.

Las acetogeninas, por lo general poseen uno o dos anillos THF. Cuando este anillo es reemplazado por un grupo epóxido se obtienen las epoxiacetogeninas. Este tipo estructural es considerado como el precursor de las acetogeninas [60]. Su estructura general es:

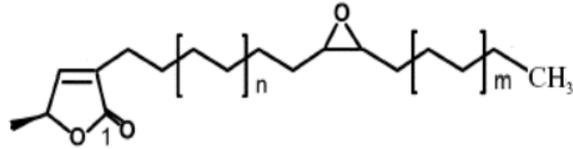


Figura 10. Estructura general de las epoxiacetogeninas [60].

3.1.3.1.6. Acetogeninas Tetrahidropiránicas (THP).

Son aquellas que poseen un anillo tetrahidropirano como sustituyente en la cadena alquílica [60]. Su estructura general es:

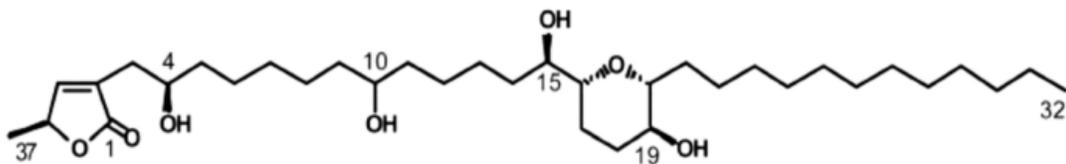


Figura 11. Estructura general de las acetogeninas THP [60]

Los ACG se consideran actualmente entre los compuestos antitumorales más potentes y también son efectivos para el tratamiento de células cancerosas resistentes a los medicamentos [61].

Anteriormente, el cáncer no era una enfermedad tan común; sin embargo, desde las últimas dos décadas, su incidencia ha aumentado de manera alarmante, probablemente debido al estilo de vida, hábitos cambiantes, exposición a agentes carcinógenos y una mayor esperanza de vida. La situación es tan alarmante que una de cada cuatro personas corre el riesgo de padecer cáncer a lo largo de su vida [1], debido a esto, las acetogeninas han tomado mayor relevancia como tratamiento alternativo. Entre los distintos tipos de cánceres se destaca la leucemia, un tipo de cáncer hematológico que ha aumentado de manera progresiva en el mundo en los últimos años, cuyo tratamiento requiere mayor desarrollo debido a la complejidad de la enfermedad.

3.2. Leucemia.

El término leucemia se deriva de las palabras griegas 'leukos', que significa blanco, y 'haima', sangre, alude literalmente al exceso de glóbulos blancos que se observa en el torrente sanguíneo de los pacientes con esta enfermedad [40]. La leucemia, hace referencia a un grupo de cánceres de la médula ósea roja, en los que glóbulos blancos anormales se multiplican sin control alguno, la acumulación de estos glóbulos blancos cancerosos interfiere con la producción de glóbulos rojos, blancos y plaquetas, además, en la mayoría de las leucemias, las células cancerosas se diseminan a los ganglios linfáticos, hígado y bazo, causando el aumento de sus respectivos tamaños [7]. A nivel clínico, la leucemia se puede clasificar en cuatro categorías amplias según el tipo de célula hematológica, como se observa en la figura 12, (linaje mieloide o linfoide) y según la progresión de la enfermedad (aguda o crónica). Teniendo así, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), y leucemia mieloide aguda (LMA).

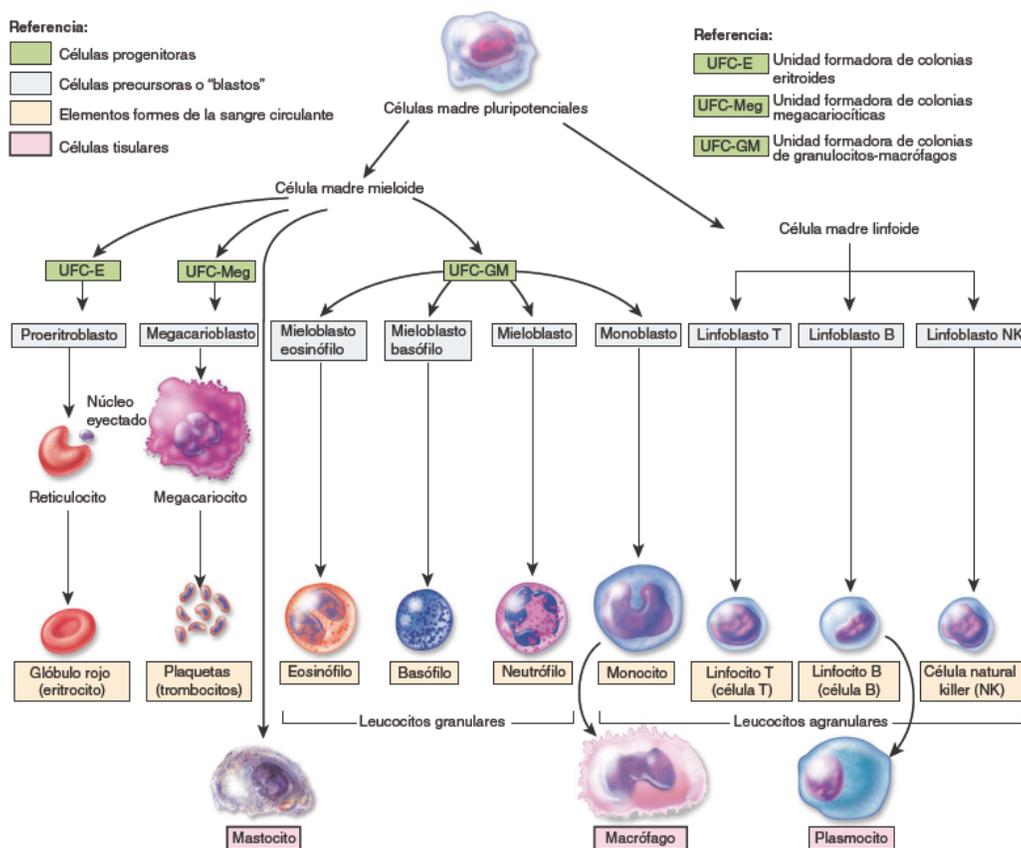


Figura 12. Imagen tomada de Principios de Anatomía y Fisiología Tortora. Hematopoyesis: proceso por el cual los elementos corpusculares sanguíneos se desarrollan, para formar células sanguíneas, las células madre pluripotenciales (stem cells) producen dos tipos de células madre que tienen la capacidad de transformarse en varios tipos celulares. Éstas son las células madre mieloideas y las células madre linfocíticas. Las mieloideas empiezan su desarrollo en la médula ósea roja y dan origen a glóbulos rojos, plaquetas, monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Las

células madre linfoides empiezan su desarrollo en la médula también, pero lo completan en los tejidos linfáticos; ellas dan origen a los linfocitos [7].

3.2.1. Tipos de leucemia.

3.2.1.1. Leucemia Linfoide Crónica (LLC).

La LLC es una enfermedad de larga duración y, por lo general, de progresión lenta, que se caracteriza por la proliferación y acumulación clonal de células B maduras, que típicamente co-expresan los antígenos de superficie CD5-CD23, dentro de la sangre, la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo y otros tejidos [62]. La LLC es la forma más común de leucemia en el mundo occidental, es casi exclusiva de personas mayores de 40 años, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de más de 70 años [63]. El pronóstico de la enfermedad es heterogéneo, una minoría de los pacientes pueden tener un curso indolente, asociado a una supervivencia prolongada entre 10 a 20 años; mientras que, la mayoría de los pacientes presenta un curso clínico agresivo que les otorga una esperanza de vida de aproximadamente 2 años. Generalmente, la fase final de la enfermedad puede ser altamente mórbida, por los efectos directos de la patología y por sus complicaciones [62].

3.2.1.2. Leucemia Linfoide Aguda (LLA).

La LLA es una enfermedad de comienzo súbito y rápida progresión, que se origina por la reproducción excesiva de linfocitos inmaduros, afectando principalmente a los linfocitos B y T [64]. Esta puede ser ocasionada por diferentes mutaciones genéticas, se puede diagnosticar por medio de la evaluación de la presencia de 20% o más linfoblastos en la médula ósea o la sangre periférica [65], además, se necesitan caracterizaciones morfológicas, biológicas, inmunológicas, citogenéticas y genéticas moleculares de los linfoblastos de la leucemia [66]. La LLA suele ser más común en la primera infancia y rara en adultos [63,67], y según estudios referenciados por el Ministerio de Salud Colombiano, su tasa de supervivencia global ha sido estimada entre el 27% y el 39% a 5 años [68].

3.2.1.3. Leucemia mieloide crónica (LMC).

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa de larga duración y, por lo general, de progresión lenta, en la que se produce un cambio a nivel genético en células mieloides inmaduras, que son las encargadas de producir glóbulos rojos, plaquetas, y la mayoría de los tipos de glóbulos blancos (excepto linfocitos) [69]. Este cambio, resulta de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)] que da lugar a un gen anormal llamado BCR-ABL, que convierte la célula en una célula leucémica [70]. Estas crecen, se dividen, se acumulan en la médula

ósea y se propagan a la sangre, durante este tiempo, las células también pueden invadir otras partes del cuerpo, incluyendo el bazo. La leucemia mieloide crónica representa el 15% de las leucemias en los adultos. La incidencia anual es de 1-2 por 100.000. La edad media al diagnóstico son 67 años. [71].

3.2.1.4. Leucemia mieloide aguda.

La LMA es una enfermedad de comienzo súbito y rápida progresión, que se origina por un trastorno de las células madre hematopoyéticas mieloides, caracterizadas por alteraciones genéticas en los precursores de las células sanguíneas, que dan como resultado una sobreproducción de células madre mieloides clonales neoplásicas, también conocido como proliferación clonal [72, 73]. Epidemiológicamente, la LMA se encuentra dentro de los 11 tipos de cánceres priorizados por el Ministerio de Salud de Colombia representando el 0,61% de los casos nuevos en ambos sexos y todas las edades, por lo que, el trabajo se enfoca en esta patología [41].

3.2.2. Fisiopatología Molecular de la Leucemia Mieloide Aguda.

Las células de LMA, como las de otros tipos de cáncer, se caracterizan por anomalías en la proliferación, supervivencia y diferenciación. Estas características celulares son causadas por diversos cambios genéticos y epigenéticos en las células tumorales. Aproximadamente la mitad de todas las LMA tienen cambios citogenéticos estructurales importantes, definidos como eventos que son visibles a nivel cromosómico, incluidas translocaciones equilibradas (no hay pérdidas ni ganancias en el intercambio de material genético) o desequilibradas (hay pérdidas o ganancias en el intercambio de material genético) [74].

El desarrollo de la LMA empieza en la hematopoyesis, normalmente todas las células pluripotentes de la médula ósea proliferan en dos linajes celulares principales: las células mieloides, que incluyen granulocitos, eritrocitos, megacariocitos y monocitos; y las células linfoides, que incluyen los linfocitos B y T [75]. Las células mieloides proliferan en sus células terminales maduras dentro de la médula ósea, sin embargo, la mayoría de las mutaciones de la LMA se localizan en genes que codifican factores de transcripción que son necesarios para la diferenciación normal de la célula mieloide. Esas mutaciones interfieren en la diferenciación de las células mieloides en etapas iniciales y poseen potencial para iniciar la enfermedad [40], dando lugar a la acumulación de precursores mieloides (blastos) en la médula [76] y posteriormente a la propagación de los mismos a través de una cascada de eventos moleculares que implican intravasación, extravasación y colonización de tejidos, y adaptación a microambientes tisulares distintos a los de la célula de origen. Las células leucémicas son móviles y pueden

transitar fácilmente por todo el cuerpo sin la necesidad de adquirir una gran carga mutacional e independencia de anclaje. Por lo tanto, la metástasis de la leucemia es un proceso eficiente y cíclico de localización, colonización y movilización de tejidos de vuelta a la circulación, lo que convierte a la leucemia en una enfermedad compleja [40].

3.2.2.1. Clasificación.

Durante el desarrollo de la enfermedad, pueden darse distintas variaciones que alteran su curso, por lo que se han establecido sistemas de clasificación de subtipos de la LMA. Los dos (2) sistemas más utilizados son el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la clasificación de la Asociación FrancoAmérico-Británica (FAB). La clasificación FAB, se diferencia entre ocho (8) subtipos de leucemia mieloide aguda de acuerdo con las características morfológicas del tipo de células de las que se ha generado la leucemia y la madurez de las mismas [77].

- M0 Leucemia mieloblástica aguda indiferenciada.
- M1 Leucemia mieloblástica aguda con maduración mínima.
- M2 Leucemia mieloblástica aguda con maduración.
- M3 Leucemia promielocítica aguda (LPA).
- M4 Leucemia mielomonocítica aguda.
- M5 Leucemia monocítica aguda.
- M6 Leucemia eritroide aguda.
- M7 Leucemia megacarioblástica aguda.

Por otro lado, la OMS estableció una clasificación cuya última actualización fue en el año 2022, en el cual la LMA se dividió en dos (2) grandes familias. Primero, la LMA definida por diferenciación, en la que se incluyen casos que actualmente carecen de una anomalía genética específica para su clasificación [78].

- LMA con mínima diferenciación (M1).
- LMA sin maduración (M0).
- LMA con maduración (M2).
- Leucemia basófila aguda.
- Leucemia mielomonocítica aguda (M4).
- Leucemia monocítica aguda (M5).
- Leucemia eritroide aguda (M6).
- Leucemia megacarioblástica aguda (M7. Con mayor frecuencia en niños con síndrome de Down, niños sin síndrome de Down y adultos mayores).

Además, se encuentra la familia de la LMA con anomalías genéticas definitorias, en las que se incluyen [78].

Tabla 1. Familia de la LMA con anomalías genéticas definitorias.

Tipo de leucemia	Anomalía genética
Leucemia promielocítica aguda	Fusión PML::RARA (M3)
Leucemia mieloide aguda	Fusión RUNX1::RUNX1T1
	Fusión CBFβ::MYH11
	Fusión DEK::NUP214
	Fusión BCR::ABL1
	Fusión RBM15::MRTFA
	Reordenamiento KMT2A.
	Reordenamiento MECOM.
	Reordenamiento NUP98
	Mutación NPM1.
	Mutación CEBPA.
	Relacionada con mielodisplasia.

3.2.2.2. Mutaciones

La coexistencia de estos cambios genéticos influye en el desarrollo de la enfermedad y ayudan a identificar las vías de dominancia clonal y cambios que pueden guiar las terapias dirigidas. En más del 90 % de los pacientes con LMA se identifican una o más mutaciones somáticas, presentándose con mayor frecuencia (>5%) en FLT3, NPM1, DNMT3A, IDH1, IDH2, TET2, RUNX1, TP53, NRAS, CEBPα y WT1. Además, según el tipo de mutación, se reconocen tres (3) grupos de riesgo citogenético: riesgo favorable, intermedio y alto [79].

Tabla 2. Clasificación del tipo de riesgo [80].

Tipo de riesgo	Mutación
Riesgo alto	Incluye las anomalías inv(3), t(3;3), t(6;9), -5, 5q-, -7, 7q- o cariotipos complejos, y la mutación FLT3-ITD, TP53, RUNX1, ASXL1, NPM1.

<p>Riesgo intermedio Más numeroso, alrededor del 45 % de los pacientes adultos con LMA.</p>	<p>Incluye genes como t(8;21), inv(16), t(16;16) con mutación c-KITa, NPM1, FLT3-ITD, MLL y CEBPα, y alteraciones en los niveles de expresión de BAALC, MN1, ERG y AF1q.</p>
<p>Riesgo bajo o favorable</p>	<p>Incluye las anomalías t(8;21), t(15;17), inv.(16) y t(16;16), la mutación NPM1 en ausencia de FLT3-ITD o mutación CEBPA.</p>

Por otro lado, estos cambios citogenéticos se pueden clasificar en grupos funcionales que afectan distintas actividades celulares, entre los que se encuentran los mecanismos de señalización, la metilación del ADN, los modificadores de cromatina, la nucleofosmina, los factores de transcripción mieloide, los factores de transcripción, los supresores de tumores, el complejo de spliceosoma y el complejo de cohesina [81].

3.2.2.2.1. Mecanismos de señalización.

En la leucemia mieloide aguda (LMA), la transducción de señales aberrantes mejora la supervivencia y proliferación de las células progenitoras hematopoyéticas. La activación de la transducción de señales en la LMA puede ocurrir a través de una variedad de alteraciones genéticas que afectan a diferentes moléculas de señalización, como los receptores de tirosina quinasa (RTK) FLT3 y KIT y miembros de la familia RAS de proteínas de unión a nucleótidos de guanina [82, 83]

Tabla 3. Mutaciones relacionadas con mecanismos de señalización.

Mutación	Función
FLT3	<p>FLT3 es un receptor de tirosina quinasa activado por ligando transmembrana expresado normalmente en células madre hematopoyéticas. Al activarse, promueve la supervivencia, proliferación y diferenciación celular a través de varias vías de señalización. Las mutaciones de FLT3 se encuentran en aproximadamente el 30 % de los casos de LMA recién diagnosticados y ocurren como duplicación interna en tándem (ITD) (\approx 25 %) o mutaciones puntuales en el dominio tirosina quinasa (TKD) (7–10 %). Ambas mutaciones activan constitutivamente la actividad de la quinasa FLT3, lo que</p>

	resulta en la proliferación y supervivencia de la LMA [84].
KIT	KIT es un receptor de tirosina quinasa de tipo III que contribuye a la transducción de señales en ciertas células. En el sistema hematopoyético, KIT se expresa fuertemente en células madre hematopoyéticas y células progenitoras, desempeña un papel importante en la potencia de autorrenovación de las células madre hematopoyéticas y la diferenciación en células mieloides y linfoides. Se observa que la expresión de KIT disminuye con la diferenciación de las células hematopoyéticas, además las mutaciones de KIT se detectan en aproximadamente el 4–6 % de los pacientes adultos con LMA de novo y entre el 20–40 % de los pacientes adultos con CBF-LMA de novo, y se asocian con un pronóstico desfavorable [85].
RAS	Los oncogenes RAS codifican una familia de proteínas asociadas a la membrana que regulan la transducción de señales al unirse a una variedad de receptores de membrana. Desempeñan papeles importantes en los procesos reguladores de proliferación, diferenciación y apoptosis. Hay 3 genes RAS funcionales: NRAS, KRAS y HRAS. Se han observado mutaciones en estos genes en varios tumores sólidos y en neoplasias hematológicas. Las mutaciones en NRAS son las prominentes en pacientes con LMA (11% a 30%), conduciendo a una mayor actividad de la vía RAS, provocando mayor proliferación y una disminución de las tasas de apoptosis [86].

3.2.2.2.2. Metilación del ADN.

La metilación es un proceso químico que inhibe la expresión de un gen en el ámbito de la transcripción. Esta actúa de forma directa añadiendo un grupo metilo en la posición C5 (molécula de citosina), convirtiéndose en 5-metilcitosina (5mC). En el desarrollo tumoral, esto ocurre en múltiples genes supresores de tumores que, en condiciones normales, actúan como freno del proceso carcinogénico y

evitan que las células se dividan descontroladamente, pero que en presencia de esta alteración química se inactivan [87].

Tabla 4. Mutaciones relacionadas con la metilación del ADN.

Mutación	Función
DNMT3A	<p>Pertenece a una familia de ADN metiltransferasas altamente conservadas que catalizan la metilación de la 5-metilcitosina. DNMT3A es importante en la diferenciación de células madre embrionarias y hematopoyéticas (HSC), e interactúa con DNMT3B para regular la función de las células madre. La pérdida de DNMT3A murino provoca una expansión de HSC sin precedentes, dominancia clonal, metilación aberrante del ADN, un programa de células madre no reprimido y, finalmente, neoplasias malignas hematológicas [88].</p>
TET2	<p>El gen TET2, miembro de la familia de enzimas TET, está ubicado en el cromosoma 4q24 y su producto proteico TET2 modula la hidroximetilación del ADN al convertir la 5mC en 5-hidroximetilcitosina (5 hmC) para promover la desmetilación del ADN. Se observa que las mutaciones de TET2 se asocian constantemente con una disminución de 5hmC, que se ha sugerido como un posible biomarcador de diagnóstico y pronóstico para las neoplasias malignas hematopoyéticas, especialmente las neoplasias malignas mieloides [89].</p>
IDH1 - IDH2	<p>Catalizan la descarboxilación oxidativa reversible dependiente de NADP⁺ del isocitrato a αKG. Las enzimas mutantes IDH1 e IDH2 ganan actividad enzimática neoplásica, convirtiendo NADPH y αKG en NADP⁺ y D-2HG. D-2HG actúa como un inhibidor competitivo débil de las dioxigenasas dependientes de αKG. Las dioxigenasas dependientes de αKG están involucradas en varios procesos celulares como la hipoxia, la angiogénesis, la maduración de los colágenos de la matriz</p>

	extracelular y la regulación de la epigenética. El exceso de D-2HG se asocia con un aumento de la metilación de las histonas y del ADN, lo que altera la diferenciación de las células cancerosas [90].
--	---

3.2.2.2.3. Modificadores de cromatina.

Son complejos formados por proteínas cuya función es la de movilizar nucleosomas para dejar al descubierto u ocultar secuencias blanco en el ADN [91]. Incluye mutaciones como MLL, ASXL1 y EZH2.

Tabla 5. Mutaciones relacionadas con los modificadores de cromatina.

Mutación	Función
MLL	El gen MLL está codificado por 37 exones. Es reclutado por promotores de ciertos genes reguladores del ciclo celular, lo que sugiere su papel en el control del ciclo celular [92].
ASXL1	Pertenece a una familia de tres miembros que codifican complejos modificadores de cromatina Polycomb y leucemia de linaje mixto/tritórax. mielofibrosis primaria. ASXL1 representa un nuevo gen supresor de tumores, cuya inactivación puede tener un papel importante en la patogénesis molecular de trastornos mieloides malignos [93].
EZH2	EZH2 es la subunidad enzimática del complejo represivo 2 de Polycomb (PRC2), un complejo que metila la lisina 27 de la histona H3 (H3K27) para promover el silenciamiento transcripcional [94], da origen a una proteína que participa en el control de la actividad de ciertos genes y en la división celular. Las mutaciones (cambios) en el gen EZH2 a veces hacen que la proteína se vuelva hiperactiva, lo que puede causar la multiplicación de células cancerosas. Se han encontrado mutaciones en el gen EZH2 en muchos tipos de cáncer [95].

3.2.2.2.4. Nucleofosmina

La nucleofosmina (NPM1) es codificada por el gen NPM1 humano, ubicado en el cromosoma 5. La NPM1 es una fosfoproteína presente en el núcleo de la mayoría de células, que se desplaza constantemente del núcleo al citoplasma, y se encarga de modular la actividad de la proteína endonucleasa 1 apurínica/apirimidínica (APE1) factor clave en una de las rutas de reparación del ADN conocida como ruta de escisión de bases (BER), que se activa ante daños causados por estrés oxidativo. Sin embargo, la alteración molecular de este gen produce una mutación de clase II con bloqueo en la diferenciación e influye directamente en la actividad de la proteína supresora de tumores TP53 en respuesta al estrés celular [96, 97].

3.2.2.2.5. Factores de transcripción mieloide.

Los factores de transcripción mieloide son fundamentales para la diferenciación hematopoyética normal en el desarrollo y la homeostasis [98]. Una reducción en los niveles del factor de transcripción provoca el desarrollo de LMA. Incluye mutaciones como RUNX1, CEBPA.

Tabla 6. Mutaciones relacionadas con los factores de transcripción mieloide.

Mutación	Función
RUNX1	RUNX1 es un miembro de la familia de factores de transcripción del factor de unión al núcleo y es indispensable para el establecimiento de la hematopoyesis definitiva en vertebrados. RUNX1 es uno de los genes mutados con mayor frecuencia en una variedad de neoplasias malignas hematológicas. Las mutaciones de la línea germinal en RUNX1 causan un trastorno plaquetario familiar con neoplasias malignas mieloides asociadas [99].
CEBPA	Este gen codifica para un factor de transcripción, CCAAT/ enhancer binding proteína alfa (CEBP/α) perteneciente a la familia de los cierras de leucina que juega un rol en la diferenciación de granulocitos (línea mieloide). Estas mutaciones se han descrito en aproximadamente el 10% de los pacientes con LMA [100].

3.2.2.2.6. Factores de transcripción.

Los factores de transcripción son necesarios para la diferenciación de los linfocitos T, la ausencia de estos produce alteraciones y bloqueos en el correcto funcionamiento de los mismos [101]. Incluye mutaciones como PML- RARA, MYH11-CBFB.

Tabla 7. Mutaciones relacionadas con los factores de transcripción.

Mutación	Función
PML- RARA	Involucra el gen del receptor de ácido retinoico alfa (RARA) en el cromosoma 17 y el gen de la leucemia promielocítica (PML) en el cromosoma 15 que da como resultado un gen de fusión PML-RARA. Se ha demostrado que este gen de fusión es responsable de la transformación celular, y confiere una sensibilidad particular al tratamiento con agentes diferenciadores como el ácido todo-trans-retinoico más quimioterapia o trióxido de arsénico, convirtiendo la leucemia en una enfermedad altamente curable tanto para pacientes pediátricos como adultos (tasas de curación de aproximadamente el 90 %) [102].
MYH11-CBFB	La inversión del cromosoma 16 se asocia con leucemia aguda mielomonocítica (subtipo de LMA). Este reordenamiento cromosómico da como resultado la fusión de los genes CBFB y MYH11, dando lugar a CBFB-MYH11, el cual inhibe la diferenciación de las células hematopoyéticas, inhibe la transactivación mediada por CBF (factor de transcripción), retrasa la progresión del ciclo celular y retrasa la respuesta apoptótica a los agentes que dañan el ADN [103].
RUNX1-RUNX1T1	Es el gen de fusión más común que se encuentra en la LMA, conduce a la interrupción de la función normal del factor de unión al núcleo, es decir, su papel en la diferenciación y maduración hematopoyética. Las consecuencias de esta alteración incluyen el reclutamiento de represores de la transcripción, bloqueando así la expresión de genes

	implicados en la hematopoyesis y alterando la apoptosis [104].
--	--

3.2.2.2.7. Supresores de tumores.

ASXL1 representa un nuevo gen supresor de tumores, cuya inactivación puede tener un papel importante en la patogénesis molecular de trastornos mieloides malignos.

Tabla 8. Mutaciones relacionadas con los supresores de tumores.

Mutación	Función
TP53	TP53 se encuentra en el cromosoma 17p13 y es esencial para el control del ciclo celular y la respuesta al daño del ADN, generan un efecto negativo dominante y generalmente ocurren en la fundación de clones que se expanden después del estrés citotóxico. Además, está asociada con quimiorresistencia y alto riesgo de recaída [105].
WT1	El gen del tumor de Wilms 1 (WT1) funciona como un potente regulador transcripcional de genes involucrados en el crecimiento y el metabolismo celular, como componentes de la matriz extracelular, factores de crecimiento y otros factores de transcripción. Aunque su papel en la hematopoyesis aún no está aclarado, actualmente se considera que la interrupción de la función de WT1 promueve la proliferación de células madre y dificulta la diferenciación celular [106].
PHF6	Es un regulador transcripcional epigenético asociado al neurodesarrollo y la hematopoyesis y funciona como una proteína supresora de tumores. Tiende a aparecer de manera tardía en las neoplasias malignas mieloides, con frecuencia se acompaña de mutaciones de RUNX1 y, a menudo, se asocian con la progresión de la enfermedad [107].

3.2.2.2.8. Complejo de espliceosoma.

El complejo de espliceosoma se encarga de remodelar la estructura de la cromatina en diferentes procesos celulares esenciales tales como, segregación cromosómica durante la división celular en mitosis y meiosis, formación de heterocromatina, reparación de DNA, iniciación de la replicación del DNA y regulación de la expresión génica [108]. Incluye mutaciones como SRSF2 y U2AF1.

Tabla 9. Mutaciones relacionadas con el complejo de espliceosoma.

Mutación	Función
SRSF2	Es un miembro de la familia rica en serina (S) y arginina (R) de factores de corte y empalme de pre-ARNm. La proteína SRSF2 regula diversos procesos relacionados con el ARN. Clínicamente, los pacientes con LMA que portan mutaciones en la cromatina del espliceosoma tienen un mal pronóstico. Además, la coexistencia de mutaciones de TP53 en este grupo de pacientes empeora aún más su pronóstico [108].
U2AF1	El factor auxiliar 1 de ARN nuclear pequeño U2 (U2AF1) es uno de los genes de empalme de ARN más importantes involucrados en la regulación del empalme alternativo de pre-ARNm. Esta mutación ocurre con frecuencia en las neoplasias malignas mieloides y puede afectar gravemente la hematopoyesis, impulsar la progresión del tumor, afectar negativamente el pronóstico de la enfermedad y promover la transformación leucémica. [109]

3.2.2.2.9. Complejo de cohesina.

La cohesina es un complejo proteico que está conformado por múltiples subunidades; es responsable de mantener la unión de las dos copias cromosómicas hasta que las células hijas se separan al final del proceso de división celular; participa en la arquitectura del genoma y en la organización espacial del ADN. Las mutaciones en STAG2 están presentes en aproximadamente el 10 % de los síndromes mielodisplásicos y en ocasiones se asocian con mutaciones en RUNX1. Mutaciones sin sentido y de corrimiento del

marco de lectura ocurren en diferentes subunidades del complejo, las cuales actúan como coactivadores transcripcionales [110].

Tabla 10. Mutaciones relacionadas con el complejo de cohesina.

Mutación	Función
STAG2	El gen del antígeno estromal 2 (STAG2), ubicado en el cromosoma Xq25, es un componente central del complejo de cohesina que funciona en la organización de la cromatina, la regulación transcripcional y la reparación postreplicativa del ADN. La elevada expresión de STAG2 se asocia a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad [111].
RAD21	Es un gen esencial que hace parte del complejo de cohesina, se encarga de codificar una proteína de reparación de ruptura de doble cadena del ADN, lo cual es necesario para la segregación cromosómica adecuada, la reparación del ADN posterior a la replicación, la prevención de la recombinación inapropiada entre regiones repetitivas y actúa en el control de la expresión génica. Además, está vinculado a las vías apoptóticas. Debido a todo esto, las mutaciones somáticas y la amplificación de RAD21 se asocian a tumores sólidos y hematopoyéticos humanos [112].
SMC1	El SMC1 (Mantenimiento estructural de la proteína 1 de los cromosomas) tiene entre sus funciones la dinámica cromosómica, el punto de control del ciclo celular, la reparación de daños en el ADN y la estabilidad del genoma. Al ensamblarse correctamente como parte de la cohesina, SMC1 puede fosforilarse mediante ATM y mediar en la reparación del daño del ADN. Su mutación puede causar un defecto en esta vía de reparación, por lo que se ha asociado fuertemente con la tumorigénesis [113].
SMC3	Esta codifica una subunidad del complejo de cohesina que tiene funciones

	asociadas a la regulación de la segregación de cromátidas hermanas durante la mitosis y la meiosis. Los niveles reducidos de SMC3 están asociados con anomalías cromosómicas numéricas, cariotipos complejos y resultados en LMA [114].
--	---

3.2.2.3 Factores de riesgo.

Los factores de riesgo o predisponentes para la aparición de LMA son muy variados, los más relevantes son los aspectos genéticos, como la anemia de Fanconi, el síndrome de Kostman, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la ataxia telangiectasia, el síndrome de Down, el síndrome de Klinefelter y el síndrome de Patau. Por otro lado, el efecto a largo plazo después de tratamientos con fármacos alquilantes, inhibidores de topoisomerasa II, fenilbutazona, cloroquina, metoxipsoralenos, cloranfenicol y otros quimioterapéuticos, pueden provocar el desarrollo de LMA; también puede darse por alteraciones hematológicas, entre las que se encuentran el síndrome mielodisplásico, la leucemia mieloide crónica, la policitemia vera, la trombocitemia esencial, la mielofibrosis, la hemoglobinuria nocturna paroxística y la anemia aplásica. Además, la edad avanzada, es otro factor a tener en cuenta, ya que la LMA se presenta con mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años; por último, los factores ambientales como la exposición a la radiación, a bencenos, tintes, herbicidas, pesticidas, obesidad, cigarrillo y alcohol, pueden afectar el organismo aumentando las probabilidades de padecer la enfermedad [77, 115, 116].

3.2.2.4. Síntomas.

La LMA puede causar muchos signos y síntomas diferentes e inespecíficos, algunos de estos son más comunes en ciertos subtipos de LMA. A nivel general, los pacientes con LMA pueden presentar pérdida de peso, fatiga, fiebre, sudores nocturnos, y pérdida de apetito. Asimismo, la disminución de células sanguíneas normales (causado por el aumento de células leucémicas en sangre) provoca la aparición de diversos síntomas. Con respecto a los glóbulos rojos, se puede producir un recuento bajo de estos (anemia) generando síntomas como el cansancio (fatiga), debilidad, escalofríos, mareo, dolor de cabeza, palidez en la piel y dificultad para respirar. Por otro lado, la disminución de glóbulos blancos normales (leucopenia), especialmente de neutrófilos (neutropenia), ocasiona que el organismo se encuentre más susceptible para contraer infecciones; aunque, se debe tener en cuenta que las personas con LMA pueden tener recuentos elevados de glóbulos blancos debido al exceso de células leucémicas, pero estas células no protegen contra las infecciones como lo hacen los glóbulos blancos normales. Además, el bajo nivel de plaquetas en la sangre (trombocitopenia) puede provocar

moretones en la piel y exceso de sangrado (nasales, gingivales, menstruales) [117].

Por otra parte, las células cancerosas en la LMA (blastos) tienen un tamaño mayor que los glóbulos blancos normales, presentando mayor dificultad para atravesar los vasos sanguíneos pequeños, lo que puede ocasionar la obstrucción de estos, impidiendo que los glóbulos rojos normales (y el oxígeno) lleguen a los tejidos (leucostasis) generando síntomas como debilidad en un lado del cuerpo, dificultad en el habla, confusión y somnolencia, visión borrosa o incluso pérdida de la visión [118].

Otros de los síntomas característicos son las anormalidades electrolíticas, como el síndrome de lisis tumoral, el cual se presenta en los casos de LMA [119] con una carga tumoral muy alta o en el inicio del tratamiento, donde se produce una súbita liberación de elementos intracelulares con la destrucción del tumor [120], y las manifestaciones clínicas aparecen al exceder la capacidad renal de excreción de varios iones y cationes, entre ellos, potasio (hiperkalemia), calcio (hipercalcemia), ácido úrico (hiperuricemia), magnesio y fósforo (hiperfosfatemia) [121], produciendo así acidosis metabólica [119].

Dentro de los síntomas menos comunes, se pueden encontrar síntomas como dolor de huesos o articulaciones, problemas con el sangrado y la coagulación de la sangre (principalmente en pacientes con LPA), hinchazón en el abdomen producto de la acumulación de células en el hígado (hepatomegalia) y el bazo (esplenomegalia); propagación a otros órganos (llegando a generar incluso convulsiones, entumecimiento facial, vértigo); y ganglios linfáticos agrandados (linfadenopatía) [122].

Cabe resaltar que, cualquiera de los síntomas y signos previamente mencionados pueden ser causados por LMA, pero también se pueden presentar por otras condiciones. Estos son indispensables para lograr un diagnóstico temprano, lo que es preferible al momento de establecer el tratamiento para la enfermedad.

3.2.3. Diagnóstico.

Teniendo en cuenta que la LMA es una enfermedad compleja y variada, se deben considerar diversos aspectos para su diagnóstico, entre estos se encuentran las alteraciones en la sangre y médula ósea, el inmunofenotipado, y las anomalías cromosómicas [123].

3.2.3.1. Alteraciones en la sangre y médula ósea.

Es indispensable realizar el aspirado de médula ósea (muestra líquida) para facilitar las pruebas citogenéticas y moleculares. La LMA se caracteriza por cambios cuantitativos en alguno de los tres linajes celulares (eritrocitos, neutrófilos y plaquetas). Además, la presencia de $\geq 20\%$ de mieloblastos en sangre periférica o médula ósea es prueba de una leucemia aguda (aunque un nivel más bajo de mieloblastos no exceptúa este diagnóstico). Otras células neoplásicas con diferentes morfologías pueden ser: promielocitos anormales en el caso de LPA; monoblastos y promonocitos neoplásicos en casos de leucemia mielomonocítica o monocítica; y megacarioblastos atípicos en casos de leucemia megacariocítica aguda. Por otro lado, la presencia de los bastones de Auer (estructuras alargadas que se forman por la fusión de la granulación mielóide) en el citoplasma de los mieloblastos suelen ser indicativos de LMA [124].

3.2.3.2. Inmunofenotipado.

La caracterización inmunofenotípica de sangre total y aspirados de médula ósea son relevantes para la especificación del linaje y la facilitación de la subclasificación en los diferentes subtipos de LMA. Primero, se debe realizar una identificación inmunofenotípica del amplio linaje mielóide seguido por la identificación precisa del subtipo. La LMA se confirma si se detectan al menos dos de los siguientes marcadores en o sobre los mieloblastos: mieloperoxidasa (MPO), CD13, CD33, CDw65 y CD117. El marcador que tiene la mayor especificidad para el linaje mielóide es el MPO; los marcadores CD13, CD33 y CDw65 están presentes en $>95\%$ de los pacientes con LMA (aunque los tres sólo se detectan juntos en la mitad de los pacientes). Los antígenos linfoides son detectables en aproximadamente el 25% de los individuos con LMA [125].

Por otro lado, se puede presentar el antígeno de células T CD7, el cual se expresa entre el 10 a 30% de los pacientes, y el antígeno de células B CD19 que se expresa de manera anormal en $\sim 3\%$ de los pacientes. También, se puede encontrar la expresión sincrónica de antígenos mieloides y linfoides que pueden surgir de una célula madre leucémica inmadura, que es pluripotente para linajes tanto mieloides como linfáticos. Además, se debe tener en cuenta la presencia de una o más mutaciones previamente mencionadas en el ítem 2.2.2. [126].

3.2.3.3. Anomalías cromosómicas.

Asimismo, el análisis citogenético es necesario para el diagnóstico, el pronóstico y la selección del tratamiento. El enfoque más utilizado para obtener estos datos es el cariotipo, debido a que, las células no malignas generalmente tienen un cariotipo normal (46,XX o 46,XY), mientras que el cariotipo leucémico puede

mostrar aberraciones cromosómicas numéricas o estructurales adquiridas. Esta técnica de detección de todo el genoma se realiza en cromosomas en metafase obtenidos de células en proliferación en aspirados de médula ósea y se tiñen con bandas que permiten identificar todas las anomalías cromosómicas numéricas y estructurales microscópicamente detectables. A menudo esta técnica se complementa con hibridación fluorescente in situ (FISH), la cual utiliza sondas de ADN marcadas con fluorocromos que son complementarias a secuencias genómicas específicas para detectar anomalías seleccionadas en núcleos en interfase y/o cromosomas en metafase [127].

3.2.4. Tratamiento.

El tratamiento de la LMA implica una terapia de inducción inicial y una terapia posterior a la remisión [128]. La elección de la terapia para la LMA depende de varios factores del paciente como la edad, comorbilidades, reserva de médula ósea, estado funcional, características citogenéticas y moleculares, y dosis acumulada de tratamientos previos. El objetivo de la terapia de inducción es lograr la remisión completa (RC) preferiblemente sin enfermedad residual medible (MRD) [129].

3.2.4.1. Terapia de inducción intensiva.

En este tipo de terapias hace referencia a los tratamientos que se administran primeramente durante la enfermedad. Incluye:

3.2.4.1.1. Quimioterapia convencional.

En los pacientes que se consideran aptos, el tratamiento inicial para la LMA consiste en la inducción intensiva con un régimen de quimioterapia combinada, de citarabina (7 días) + antraciclina (3 días), por medio de una infusión continua, aunque pueden darse variaciones en la dosis o la duración de la administración de cada medicamento [115]. Con respecto a la citarabina, esta es un antimetabolito antineoplásico de administración intravenosa, que actúa a través del daño directo del ADN y la incorporación al ADN, su actividad citotóxica es específica de la fase del ciclo celular, atacando principalmente a las células que experimentan la síntesis de ADN (fase S) y, bajo ciertas condiciones, bloqueando la progresión de las células de la fase G1 a la fase S [130]. Por otro lado, las antraciclinas son sustancias coloreadas producidas por el hongo *Streptomyces*, su mecanismo de acción consiste en intercalar entre las bases del ADN, producir alteraciones de la replicación y la transcripción proteica, además, inhibe la topoisomerasa tipo II (enzima que mantiene la estructura terciaria del ADN), provocando la ruptura del ADN y la alteración de los procesos de reparación (muerte celular), por último, producen una alteración de la membrana celular uniéndose a proteínas específicas, como la cardiolipina, la cual ocasiona la producción de radicales

libres, causantes de la cardiotoxicidad de estos compuestos [131]. La exposición previa a antraciclinas y el riesgo de cardiotoxicidad limitan el uso de quimioterapias de inducción convencionales basadas en antraciclinas, por lo tanto, la función cardíaca y las dosis acumuladas de antraciclinas anteriores deben evaluarse cuidadosamente en esta población de pacientes [115]. Sin embargo, hay alternativas como el régimen FLAG-IDA (FL: fludarabina, A: citarabina, G: factores estimulantes de colonias, IDA: idarrubicina). La fludarabina inhibe la ADN polimerasa y la ribonucleótido reductasa, produciendo una activación de la apoptosis, como efectos secundarios puede provocar mielosupresión e inmunosupresión, astenia y fiebre [132]; la citarabina (Ara-C); los factores estimulantes de colonias regulan la producción por la médula ósea de hematíes, leucocitos y plaquetas circulantes [133]; y el fármaco idarrubicina es un antibiótico de tipo antraciclina que bloquea enzima encargada de la multiplicación celular y la reparación del ADN, e inhibe la topoisomerasa [134]. Otra opción de tratamiento es la clofarabina, un análogo de nucleósido de purina de segunda generación, que actúa incorporándose a la cadena de ADN impidiendo su síntesis y reparación, inhibe la ribonucleótido reductasa, e induce de manera directa la apoptosis al alterar la membrana mitocondrial [135], este tratamiento se puede usar en combinación con citarabina, y se denomina CLARA [115].

3.2.4.1.2. CPX-351.

CPX-351 es una encapsulación liposomal de dos fármacos, daunorrubicina y citarabina, que ofrecen un sinergismo farmacológico preferentemente a las células leucémicas [115]. La daunorrubicina (DNR) es un antibiótico citotóxico o antraciclina de administración intravenosa que actúa por medio de varios mecanismos, uno de estos es la intercalación entre los pares de bases, la inhibición de las enzimas topoisomerasa II y polimerasa, afecta la regulación de la expresión génica y produce daño de radicales libres en el ADN. Aunque la DNR es tóxica en la fase S, el fármaco no es específico de esta fase del ciclo. Este medicamento, en conjunto con la citarabina, ha sido aprobado para el tratamiento de LMA por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU (FDA) y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [115,136]. Este sistema de entrega liposomal permite una duración prolongada y mayor biodisponibilidad del fármaco. Aunque, su perfil de toxicidad es similar al observado con la quimioterapia estándar, con la excepción de los efectos secundarios de neutropenia y trombocitopenia [137].

3.2.4.2. Terapia no intensiva.

Las terapias de menor intensidad se recomiendan en pacientes con comorbilidades y mala condición física general, no aptos para iniciar con terapia

de inducción intensiva. Los regímenes que se han evaluado en pacientes con LMA incluyen agentes hipometilantes (azacitidina, decitabina), venetoclax solo o en combinación con azacitidina o citarabina en dosis bajas (LDAC), y glasdegib más LDAC [115].

3.2.4.2.1. Agentes hipometilantes (AHM).

La metilación del ADN, que agrega un grupo metilo a la base de citosina en el contexto de un dinucleótido CpG por parte de las ADN metiltransferasas (DNMT), es una modificación epigenética crucial que regula la expresión génica en el desarrollo normal de tejidos, el envejecimiento y las enfermedades). En muchos tipos de cáncer, la metilación del ADN en las islas CpG por parte de las DNMT, está asociada con la represión génica, la patogénesis y la progresión de la enfermedad [138]. Se ha demostrado que los AHM como la decitabina y la azacitidina revierten este proceso e inducen una proliferación celular normal [139].

Las actividades anticancerígenas de los AHM se ejecutan al inducir la expresión de genes supresores de tumores, estimular las respuestas inmunitarias y reducir la expresión de oncogenes y la angiogénesis, lo que da como resultado la diferenciación y muerte celular, así como, la inhibición de la proliferación celular y el nicho de células madre [138]. Sin embargo, casi todos los pacientes de edad avanzada se vuelven refractarios o recaen después de una terapia no intensiva. Si bien el tratamiento con AHM, como la azacitidina, ha mejorado el resultado clínico de esta población de pacientes, solo unos pocos pacientes pueden curarse con estos regímenes, por lo que la FDA aprobó recientemente dos nuevas sustancias (venetoclax con AHM o LDAC, y glasdegib con LDAC) para pacientes de edad avanzada con LMA recién diagnosticados [137]

3.2.4.2.2. Venetoclax.

Venetoclax es un inhibidor selectivo biodisponible por vía oral de BCL-2, miembro de la familia BCL-2 de proteínas anti y proapoptóticas. La expresión de BCL-2 en la LMA se ha asociado con una menor sensibilidad a la quimioterapia citotóxica y una mayor tasa de recaída. El Venetoclax promueve la activación de la vía apoptótica intrínseca, provocando la permeabilidad de la membrana externa mitocondrial a través de la disociación del secuestro mediado por BCL-2 de las proteínas BH3 BIM y BID y las proteínas efectoras BAX y BAK [129].

Los primeros estudios que utilizaron Venetoclax como monoterapia en la LMA demostraron solo una eficacia modesta en pacientes con LMA refractaria de alto riesgo con una tasa de respuesta general del 38 % y remisión completa/remisión completa con recuperación hematológica incompleta del 19%. Las respuestas fueron de corta duración, con una tasa de supervivencia de solo 4,7 meses. Por

otro lado, la combinación de Venetoclax con AHM o LDAC mostraron resultados prometedores de dos grandes ensayos de Fase 1b/II en pacientes mayores con LMA no tratados [129].

3.2.4.2.3. Glasdegib.

Glasdegib es un inhibidor oral potente y selectivo de la señalización de Hedgehog, esta vía de señalización juega un papel clave en el desarrollo embrionario y normalmente se silencia en los adultos. La señalización aberrante de Hedgehog se ha relacionado con las neoplasias malignas hematológicas y es fundamental para la supervivencia y expansión de las células madre de la leucemia. Se observó sobreexpresión de los componentes de la vía de Hedgehog en células de leucemia mieloide resistentes a la quimioterapia. En estudios preclínicos, glasdegib produjo una regresión tumoral rápida y completa como agente único o en combinación con quimioterapia, redujo la expresión de los reguladores clave de las células madre de la leucemia y disminuyó las poblaciones de células madre de la leucemia en LMA derivadas de pacientes [140]. En un estudio de fase II con pacientes de edad avanzada con LMA de alto riesgo, se realizó una terapia combinada de glasdegib y LDAC de manera aleatoria en 88 pacientes versus LDAC solo (44 pacientes). La mediana de supervivencia general fue de 8,8 meses con el tratamiento combinado y de 4,9 meses con LDAC sólo [137].

3.2.4.3. Trasplante de células hematopoyéticas.

Este tratamiento consiste en la infusión de estas células obtenidas de la médula ósea, la sangre periférica, el cordón umbilical o el hígado fetal, a un paciente que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto [141]. Puede permitir que algunos pacientes logren una desaparición completa de los signos y síntomas de LMA a largo plazo, y por mejora significativamente la tasa de supervivencia en comparación con otros tipos de tratamientos; sin embargo, debido a la citogenética de bajo riesgo y las aberraciones moleculares, el estado funcional deficiente, la edad avanzada, la presencia de comorbilidades (incluida la recurrencia de tumores malignos primarios), o la previa elección del tratamiento de inducción puede tener impacto en los pacientes, dado que pueden tener un alto riesgo de recaída o seguir teniendo resultados deficientes posterior al trasplante [115].

3.2.4.4. Nuevas terapias.

3.2.4.4.1. Inhibidor PD-1.

Los puntos de control inmunitarios se consideran como un tipo de inmunoterapia pasiva, que facilita y mejora la respuesta inmunitaria existente del cuerpo. El linfocito T estimulado frente a un antígeno expresa en su superficie una molécula PD (glicoproteína de membrana conocida como receptor de muerte programada, que se expresa en varios tipos celulares implicados en el sistema inmune, como

linfocitos T activos, linfocitos B y células natural killer [142], que evita una sobreactivación del sistema inmunológico, es decir, impide que la respuesta inmunitaria sea tan fuerte que destruya las células sanas en el cuerpo [143]. La señal de desactivación se produce tras la unión del receptor a su ligando PDL1 o PDL2 expresados habitualmente por células dendríticas o macrófagos. Sin embargo, este mecanismo es empleado por múltiples tumores que expresan en su superficie grandes cantidades de PD-L1 o PD-L2, lo que les permite continuar con su proliferación. Los inhibidores de PD-1/2 (nivolumab y pembrolizumab) [115] o inhibidores de PD-L1/2 (atezolizumab, avelumab y durvalumab) actúan sobre las células T, siendo capaces de estimular la respuesta inmune frente a las células tumorales [144].

3.2.4.4.2. TP53.

El gen TP53, ubicado en el cromosoma 17p13, es uno de los genes más mutados en tumores malignos humanos y se asocia con un mal pronóstico de la enfermedad [129], debido a que, es complejo su tratamiento, las tasas de respuesta a la quimioterapia citotóxica tradicional son bajas y la supervivencia a largo plazo después del trasplante de células madre hematopoyéticas es extraña; la terapia con agentes hipometilantes ha dado como resultado una mejora en los resultados con respecto a la quimioterapia intensiva, pero rara vez se observan respuestas duraderas, por lo que, dada la resistencia intrínseca a las quimioterapias estándar, se requieren otras alternativas [145]. Para tratar esta mutación, uno de los fármacos aprobados es el Venetoclax, dado que en un estudio realizado en el 2014 por AbbVie (empresa farmacéutica) y Genentech (empresa de biotecnología) en conjunto con varias universidades de Estados Unidos [146], se mostró una actividad prometedora en pacientes de edad avanzada que no eran aptos para la quimioterapia de inducción al tratarse con este medicamento [137], con un 67 % de pacientes que alcanzaron una tasa de remisión completa y una tasa de supervivencia de 17,5 meses, de los cuales, el 25% de la población del estudio tenía mutaciones en TP53 (aunque estos pacientes tuvieron resultados inferiores en comparación con la población del estudio en su conjunto), por lo que, se justifica un mayor estudio en esta alternativa. Por otro lado, se ha demostrado que las estatinas, inducen la degradación de la proteína p53 anormal, inhiben el crecimiento tumoral en células tumorales mutadas en TP53 y funcionan sinérgicamente con agentes quimioterapéuticos, lo que representa un posible agente novedoso que podría agregarse a los medicamentos convencionales y de investigación a terapias [147]. Por último, el agente más prometedor hasta el momento es el Eprenetapot (APR-246) el cual es un inhibidor de molécula pequeña [115] que funciona para restaurar la conformación y la actividad de p53 de tipo salvaje [147], induce selectivamente la apoptosis en células cancerosas con mutación TP53 [115] a través de la activación de la caspasa y la inducción selectiva de la apoptosis en las células cancerosas mutadas en TP53, al mismo tiempo que demuestra sinergia

con los agentes quimioterapéuticos tradicionales; libera espontáneamente la especie de fármaco activo, metileno quinuclidinona (MQ), que forma un enlace covalente con los residuos de cisteína en p53 [145], lo que conduce a la estabilización termodinámica de la proteína TP53 [129] y cambiando el equilibrio dinámico lejos del estado desplegado/mal plegado hacia la conformación de tipo salvaje, lo que conduce a la reactivación [115]. Asimismo, se siguen realizando estudios con distintos fármacos para evaluar su efectividad hasta encontrar el tratamiento más adecuado para esta compleja mutación.

3.2.4.4.3. CD47.

Es un anticuerpo monoclonal, reconocido como punto de control asociado con la fagocitosis tumoral, cuya expresión es considerablemente elevada en numerosas neoplasias malignas hematológicas y se asocia con un mal pronóstico. Este punto de control inhibe la actividad fagocítica de los macrófagos mediante la unión a la proteína SIRP α (proteína reguladora de señal α) expresada en los macrófagos, por lo que se ha demostrado que el bloqueo de CD47/SIRP α mejora las actividades antitumorales [148]. Un anticuerpo monoclonal que bloquea la señalización de CD47 es el Magrolimab [115], el cual puede inducir la fagocitosis tumoral y promueve la eliminación de las células madre de la leucemia por parte de los macrófagos, además, se está estudiando su efecto en conjunto con azacitidina, la cual es un análogo químico de la citidina que produce efectos citotóxicos en las células hematopoyéticas de la médula ósea disminuyendo de la actividad del aceptor de ARN de transferencia, inhibiendo la síntesis de proteínas; e inhibiendo la ADN metiltransferasa [149]. Este estudio, realizado por Gilead Sciences (compañía biofarmacéutica) en conjunto con varias universidades de Estados Unidos, se realizó en 52 pacientes con LMA no tratada previamente que no eran aptos para quimioterapia intensiva [115]; y mostró tasas de respuesta muy altas en pacientes con una tasa de respuesta del 91 % y una tasa de remisión completa del 42%. Asimismo, se siguen realizando estudios con distintos fármacos para evaluar su efectividad hasta encontrar el tratamiento más adecuado para el bloqueo de CD47/SIRP α [150-152].

3.2.4.4.4. Inhibidor FLT3.

Las mutaciones FLT3-ITD y FLT3-TKD son mutaciones comunes en la LMA y son un fuerte marcador de pronóstico adverso en el momento de la recaída ya que solo una minoría de los pacientes con FLT3-ITD positivo pueden curarse en el momento de la recaída a pesar de la terapia de rescate agresiva [153]. Debido a esto, se han desarrollado varios inhibidores de la tirosinasa con actividad frente a FLT3 [154]. Los TKI de primera generación (p. ej., sorafenib, midostaurina) son inhibidores multiobjetivos que funcionan de manera relativamente no selectiva contra FLT3. Por el contrario, los TKI de próxima generación (gilteritinib, quizartinib) tienen una mayor selectividad por FLT3 [65]. Debido a los resultados positivos en el ensayo RATIFY, la FDA y la EMA han aprobado la midostaurina

para la LMA con mutación FLT3 como tratamiento de primera línea en combinación con quimioterapia intensiva. Ahora es el tratamiento estándar para pacientes con LMA con mutación FLT3 recién diagnosticada en combinación con terapia intensiva [155]. Sin embargo, la midostaurina y el sorafenib tienen poca actividad como monoterapia en pacientes en recaída [156, 157]. Sin embargo, los inhibidores de la tirosina quinasa de próxima generación han mostrado actividad antileucémica como agente único en los primeros ensayos clínicos, por lo que siguen avanzando los estudios con estos agentes [154].

3.2.4.4.5. Inhibidor IDH1 e IDH2.

IDH1 e IDH2 son enzimas críticas para la carboxilación oxidativa del isocitrato. Una mutación en uno de estos genes da como resultado una mayor concentración de 2-hidroxisuccinato (2-HG), el cual provoca la hipermetilación del ADN y las histonas, lo que conduce a un bloqueo de la diferenciación celular y la tumorigénesis. Las mutaciones en IDH1 e IDH2 están presentes en 5% a 15% y 10% a 15% de los pacientes con LMA recién diagnosticada, respectivamente. Se han desarrollado inhibidores orales de molécula pequeña para IDH1 mutante (ivosidenib) e IDH2 (enasidenib). En LMA refractaria, el uso de ivosidenib como agente único produjo respuestas prometedoras para las mutaciones correspondientes con una tasa de respuesta general del 41,6%, remisión completa del 21,6%, con una mediana de supervivencia general de 8,8 meses, mientras que, el enasidenib tuvo una tasa de respuesta general del 40,3%, remisión completa del 20,6%, y con mediana de supervivencia general de 9,3 meses [129].

3.2.4.4.6. Tratamientos basados en anticuerpos.

Las terapias basadas en anticuerpos en la leucemia mieloide se han limitado a Gemtuzumab ozogamicina (GO) [129], conjugado de anticuerpo y fármaco (ADC) que consta de un anticuerpo dirigido contra el CD33 humano (gemtuzumab) unido a un componente citotóxico (ozogamicina). El receptor de superficie transmembrana, CD33, es un objetivo atractivo para la LMA, ya que se expresa de manera casi ubicua en células hematopoyéticas de linaje mieloide y mieloblastos en >80% de los pacientes con LMA. Este agente se diseñó teóricamente para mejorar la eficacia anti-leucémica dirigida con menos toxicidad no específica contra los tejidos normales. Gemtuzumab es un anticuerpo kappa IgG4 humanizado recombinante con alta afinidad por el receptor CD33 sin actividad anti leucémica intrínseca. Este anticuerpo se une mediante un conector específico al derivado citotóxico de la caliqueamicina. Una vez unido a CD33, el ADC se internaliza. Después de la internalización, GO se transporta desde los endosomas a los lisosomas donde se produce la escisión del enlazador en el entorno ácido del lisosoma. El derivado de caliqueamicina libre ahora viaja al núcleo, donde se une al ADN e induce roturas de doble cadena, lo que lleva a la detención del ciclo celular y la apoptosis. En teoría, las células madre pluripotentes y las células no

hematopoyéticas no se ven afectadas por GO, ya que carecen de expresión de CD33 [158].

Otro anticuerpo en desarrollo para la LMA, es el JNJ-67571244, anticuerpo bioespecífico humano capaz de unirse al dominio C2 de CD33 y a CD3, capaz de inducir el reclutamiento de células T y la citotoxicidad de células tumorales CD33+. JNJ-67571244 demostró una buena citotoxicidad in vitro de las líneas celulares de LMA CD33+ y también exhibió una actividad antitumoral significativa in vivo en modelos de ratón de LMA humana [129].

3.2.4.4.7. TIM-3.

TIM-3 es una molécula transmembrana única (TM) cuya cola extracelular contiene un dominio IgV N-terminal. Este dominio es seguido posteriormente por un dominio de mucina con sitios de glicosilación, lo que explica de dónde proviene su nombre. Después del dominio de mucina, hay un péptido de enlace con sitios de glicosilación unidos a N y luego el dominio TM seguido de la cola citoplásmica en el extremo C-terminal [159]. Estudios recientes han confirmado que TIM-3 participa en múltiples receptores co-inhibidores y contribuye a las células T disfuncionales o "agotadas" en infecciones virales crónicas y cáncer. Además, el bloqueo conjunto de TIM-3 y PD-1 puede mejorar las respuestas de las células T anticancerígenas en pacientes con cánceres avanzados. También, TIM-3 se ha identificado como un antígeno en las células madre de LMA que también está presente en los blastos leucémicos pero no en las células madre hematopoyéticas normales [129].

El MBG453 (Sabatolimab) es un anticuerpo anti-TIM-3 IgG4 humanizado de alta afinidad, bloqueador de ligandos, que bloquea la unión de TIM-3 a la fosfatidilserina (PtdSer). Recientemente se presentó un estudio de fase Ib del MBG453 en combinación con decitabina en pacientes con LMA. La combinación fue tolerable y no se observaron muertes relacionadas con el tratamiento del estudio. Se ha observado eficacia clínica con MBG453 en combinación con decitabina, 4 de 14 (29 %) pacientes con LMA recién diagnosticada habían logrado una remisión parcial o completa (2 respuestas parciales, y 2 respuestas completas). La mediana de aparición de la respuesta entre todos los pacientes fue de 2,0 meses. Estos hallazgos validan a TIM-3 como un objetivo terapéutico prometedor en LMA [129].

3.2.4.4.8. Células CAR T.

En las respuestas inmunitarias mediadas por células, los linfocitos T desempeñan un papel fundamental en la vigilancia y eliminación de células tumorales o células premalignas. Si se impide la actividad de las células T, se puede desarrollar cáncer. Dado que muchos tipos de cáncer adquieren la capacidad de silenciar las respuestas inmunitarias contra el cáncer, se han desarrollado estrategias para

contraatacar con inmunoterapia, basadas en estimular el propio sistema inmunitario del paciente para atacar las células cancerosas. La inmunoterapia adaptativa basada en células T es un enfoque para modificar y redirigir las células T contra las células cancerosas. Como parte de esto, la terapia de células T con CAR es una opción de tratamiento relativamente nueva, basada en la reprogramación de las propias células T de un paciente con una construcción CAR y devolviéndolas a la sangre del paciente, donde comienzan a atacar las células cancerosas [160].

La principal limitación para el uso de una terapia de células T con CAR en la LMA es la ausencia de un antígeno objetivo, ya que muchos antígenos mieloides también se expresan en células madre y progenitoras hematopoyéticas sanas (HSPC), lo que conduce a la destrucción de la médula ósea. Por lo tanto, los objetivos deben elegirse cuidadosamente mientras se logran toxicidades menores y tolerables para los pacientes. En la actualidad, se encuentran realizando más de veinte ensayos clínicos y están inscribiendo y reclutando pacientes para la terapia de células T con CAR en la LMA dirigida principalmente a CD123, CD33 y CLL-1. En el caso de CD123 y CD33, estos se expresan principalmente en blastos de LMA; sin embargo, también se pueden encontrar en células madre hematopoyéticas de pacientes sanos; CLL-1 se expresa altamente en LMA pero también en monocitos y otras células no hematológicas. Dado que las tasas de respuesta son limitadas hasta el momento, se buscan objetivos combinatorios en la terapia de células T con CAR [160].

3.2.4.5. Terapias de mantenimiento.

La recaída de la enfermedad se ha mantenido como el problema principal para el tratamiento de la LMA e incluso después del trasplante de células madres (TCM). En las terapias de mantenimiento se pueden emplear inhibidores de FLT3, midostaurina, sorafenib (el cual reduce el riesgo de recaída y muerte después de TCM para LMA con FLT3-ITD-positivo). Además, se encuentra en marcha el ensayo fase III MORPHO para evaluar gilteritinib como mantenimiento después de TCM en pacientes con LMA con mutación FLT3 positiva. Además, el tratamiento con inhibidores de IDH1/2 continuará incluso después de alcanzar una respuesta beneficiosa, e incluso se podría considerar el TCM terapia de mantenimiento de alguna manera. Cabe resaltar que, la azacitidina oral, CC-486, se convirtió en el primer fármaco aprobado por la FDA específicamente como tratamiento de mantenimiento para pacientes con LMA en remisión completa según los resultados positivos de supervivencia del ensayo de mantenimiento QUAZAR LMA-001 [129].

3.3. DESCRIPCIÓN DE ESTUDIOS REPORTADOS EN LA LITERATURA.

Los extractos de frutos de la familia Annonaceae, han sido utilizados durante mucho tiempo como medicinas herbarias tradicionales por los pueblos nativos de las zonas tropicales [161] y se encuentran entre los productos botánicos que han demostrado un valor medicinal prometedor. Principalmente, los estudios han relacionado los compuestos derivados de *A. muricata* a una variedad de efectos anticancerígenos que incluyen citotoxicidad, inducción de apoptosis, necrosis e inhibición de la proliferación en una variedad de líneas celulares de cáncer, entre estas, la leucemia. Lo que ha contribuido a la investigación de otras especies subutilizadas de esta familia, entre ellas la *A. cherimola*, con un alto contenido en acetogeninas [162]. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones realizadas sobre las hojas y semillas de *A. cherimola* se han centrado en su actividad hipoglucemiante y antiprotzoaria, con pocas investigaciones realizadas para evaluar su actividad anticancerígena [61].

En los últimos años, el Departamento de Ciencias Naturales de la Universidad Libanesa Americana, se ha dedicado a estudiar diversos extractos de *A. cherimola* para evaluar su efecto anticancerígeno en líneas celulares de LMA, el primer extracto que se evaluó fue en el año 2019, donde Haykal y colaboradores, iniciaron un estudio *In vitro* de un extracto etanólico de semillas de *Annona cherimola* de concentración de 3800 µg/mL sobre líneas celulares de LMA, KG-1, Monomac-1, U937 y células mesenquimales normales (CMN). Para la evaluación de la actividad apoptótica se emplearon los métodos de tinción con anexina V/ioduro de propidio (PI), biomarcador apoptótico y necrótico respectivamente [163], y enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA), [164], encontrando que el extracto promueve una inhibición dependiente de la dosis y el tiempo de la proliferación de las líneas celulares de LMA estudiadas, con niveles variables de IC50 de 57 µg/ml, 107 µg/mL y 100 µg/mL, respectivamente, aunque, no hubo variación en las CMN (figura 13), además, mediante la técnica Western Blot se realizó el análisis de expresión de varias proteínas, donde se confirmó la muerte celular al aumentar la expresión de proteínas proapoptóticas que controlan las vías intrínseca y extrínseca de la apoptosis. Por otro lado, el análisis cromatográfico de gases acoplado a espectrometría de masas (GC/MS) reveló la presencia de fitoesteroles, además de otros compuestos bioactivos que también participaban en el efecto anticancerígeno del extracto [45].

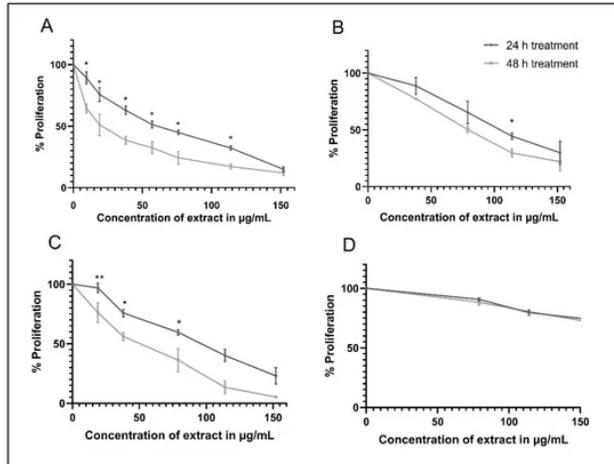


Figura 13. Proliferación de líneas celulares de LMA y CMN a variadas concentraciones durante 24 h y 48 h. (A) KG-1, (B) U937, (C) Monomac-1 y (D) CMN [45].

En otro estudio complementario Haykal y colaboradores en 2019, evaluaron el extracto etanólico de hoja de la planta a una concentración de 8650 µg/mL en líneas celulares de LMA previamente utilizadas (Monomac-1 y KG-1), donde se confirmó el efecto inhibitorio del extracto dependiente de la dosis y el tiempo sobre la proliferación de ambas líneas celulares, con una IC50 de 333,4 µg/mL y 254,5 µg/mL respectivamente (figura 14) a las 24 h, sin efectos tóxicos sobre las CMN aisladas de la médula ósea humana. También se realizó el análisis para confirmar la muerte celular al aumentar la expresión de proteínas proapoptóticas, empleando ELISA, tinción dual de anexina V/PI, Western Blot, y GC-MS para determinar la composición del extracto, siendo el principal compuesto identificado el terpenolene [165].

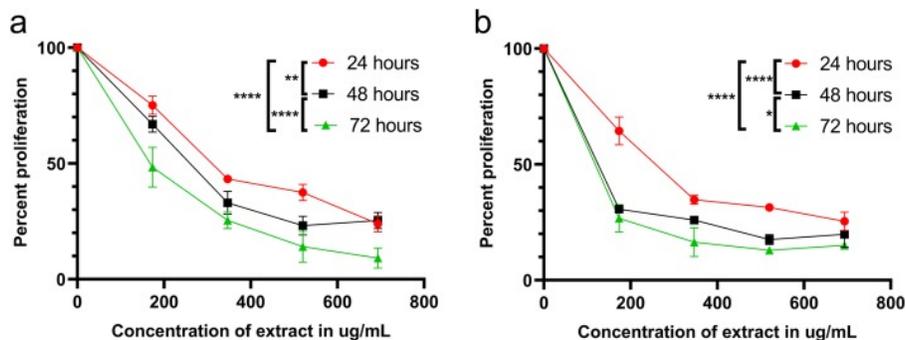


Figura 14. Proliferación de líneas celulares de LMA a variadas concentraciones durante 24 h, 48 h y 72 h. (A) Monomac-1, (B) KG-1 [165]

En el año 2021, Haykal y colaboradores, realizaron un estudio sobre la actividad anticancerígena del extracto/infusión acuosa de la hoja de *A. cherimola* en líneas celulares de LMA previamente utilizadas (Monomac-1 y KG-1), ya que se consideró que los estudios previos fueron realizados con extractos etanólicos, pero el consumo de hojas en la dieta humana se realiza principalmente a través de

preparaciones de té que son extractos acuosos de hojas. En este estudio se emplearon varias concentraciones del extracto desde el 1% al 8% volumen/volumen; los resultados obtenidos mostraron un aumento significativo de la muerte celular apoptótica con la detención del ciclo celular dependiente de dosis y tiempo, encontrándose que el IC50 es del 5,03% a las 24 h para KG-1% y del 3,25% a las 48 h para Monomac-1, además, se comparó el porcentaje de proliferación de las CMN con las células de LMA, y la diferencia fue significativa, evidenciando que el extracto es selectivo hacia las células leucémicas (figura 15). Para analizar la composición del extracto, se empleó la cromatografía líquida con espectrometría de masas (LC-MS) de alta resolución. Adicionalmente, se realizaron diversas pruebas para evaluar la expresión de proteínas relacionadas a la muerte celular mediante Western Blot, ensayo de proliferación celular, análisis del ciclo celular, la tinción de anexina V/PI, la cuantificación de la muerte celular por ELISA, la detección del nivel de ROS [42].

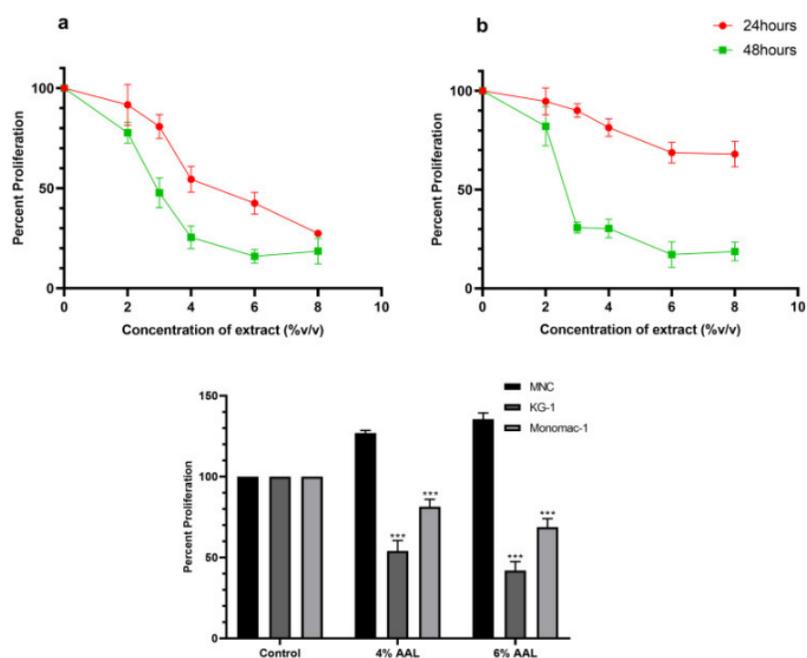


Figura 15. Porcentaje de proliferación celular, concentración vs tiempo.
 (a) KG-1; (b) Monomac-1; (c) Comparación de las líneas celulares. [42]

En estudios previamente revisados, se identificaron varios compuestos como ácidos grasos, terpenos, fenoles, ácidos cinámicos y flavonoides que podrían contribuir a los efectos antioxidantes y anticancerígenos de este extracto. Sin embargo, para el aislamiento y la identificación de las ACG se requiere de una purificación cromatográfica seguida de un análisis de LCMS/MS y resonancia magnética nuclear (RMN) para su elucidación estructural [45], por lo cual, solo se han realizado pocos estudios *In vitro* del efecto de acetogeninas aisladas de *Annona cherimola* en células cancerígenas, pero ninguno en específico sobre líneas celulares leucémicas [61]. Dichos estudios se han realizado con

acetogeninas aisladas o presentes en extractos de distintas plantas, y han sido evaluadas en otras líneas celulares de otros tipos de cánceres, los cuales se muestran a continuación.

Tabla 11. Estudios revisados sobre el efecto de las ACG sobre líneas celulares cancerígenas.

ACG aislada o extracto/ Planta utilizada/ Órgano	Tipo de cáncer/ línea celular	Metodología/Resultados	Cita
Anonacina/ <i>Annona reticulata</i> / Semilla	Adenocarcinoma colorrectal / T24	Las células de cáncer de vejiga T24 en la fase S fueron vulnerables a la citotoxicidad de la anonacina, provocando la muerte celular apoptótica en las células T24. Lo que sugiere que la anonacina es un compuesto anticancerígeno prometedor.	[166]
Tucumanin, asimicin, laherradurin, rolliniastatin-2, itrabin, molvizarin/ <i>Annona cherimola</i> / Semilla	N/A	Se midió la potencia inhibitoria de las ACG como inhibidores del complejo I mitocondrial utilizando partículas submitocondriales de corazón de res. Los resultados mostraron que todas las ACG poseen inhibición selectiva del complejo mitocondrial I en el rango de concentraciones de 0,18 - 1.55 nM.	[167]
<i>Extracto de Annona cherimola</i> / semillas	Adenocarcinoma de mama humano/MCF-7; carcinoma epidermoide de cérvix/ME-180; leucemia mieloide crónica/K562.	Las líneas celulares, fueron expuestas a cuatro concentraciones del extracto etanólico de semillas de <i>A. cherimola</i> , y a diferentes concentraciones de 5-fluorouracilo y Cisplatino como controles positivos. Se hallaron los porcentajes de crecimiento en 48 horas, concentración inhibitoria de crecimiento 50. Los extractos mostraron actividad citotóxica frente a las líneas MCF-7, K562 y ME-180, superando al cisplatino y 5-fluorouracilo. Además, la citotoxicidad fue menor para la línea 3T3 (fibroblastos murinos normales), comparada con el 5-fluorouracilo y el Cisplatino	[168]
Escuamostatina A, escuamostatina E, 4-desoxianoreticuina, desacetilivaricina, bulatacina/ <i>Annona squamosa</i> /	Sarcoma de ratón/ S180; Cáncer de hígado/ HepS	Se investigaron las actividades antitumorales de tres tipos principales de ACG utilizando xenoinjertos S180 y HepS que portaban ratones simultáneamente. Los resultados revelaron que las ACG seleccionadas	[169]

semillas		suprimieron el crecimiento tumoral de forma dependiente de la dosis. Los ACG probados mostraron una actividad antitumoral más selectiva contra HepS.	
Escuamocina y bulatacina/ <i>Annona squamosa</i> / semillas	Leucemia linfocítica/L1210; cáncer de mama/4T1; mastocitoma/ P815	En este estudio se sintetizaron diecinueve (19) derivados de escuamocina/bulatacina biotinilados por medio de una reacción orgánica para la administración dirigida a células tumorales sobreexpresadas con el receptor de biotina, estos mostraron una citotoxicidad in vitro similar contra las células L1210 no sobreexpresadas del receptor de biotina, mientras que contra las células tumorales 4T1 y P815 sobreexpresadas del receptor de biotina tuvieron mayor potencia y mejor selectividad.	[170]
Quince (15) ACG representativas de las clases principales: bis-THF adyacente, bis-THF no adyacente y mono-THF/ <i>Annona squamosa</i> L/ Semilla	A549/Taxol	Se demostró que las ACG actúan significativamente hacia las células A549/Taxol (línea celular resistente a tratamientos tradicionales) encontrando que las ACG de bis-THF no adyacentes presentan mayor potencia entre tres clases de ACG, entre estas la Squamostatin-D y la 12,15-cis-Squamostatin-A.	[171]
Extractos de ramas de <i>Asimina triloba</i> / acetogeninas 10-hidroxi-glaucanetina, anonacina y anonacina A	T47D	En este estudio se evaluó un suplemento dietético que contenía extractos de ramas de <i>Asimina triloba</i> , el cual se extrajo con diclorometano. Como resultado, se pudo observar que las ACG inhibieron las vías de señalización hipóxica mediadas por el factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1) en las células tumorales en un 93 % a 0,5 µg/mL.	[172]
Molvizarin, cherimolin-1, motrilin, annonacin y annonisin / hojas caducas de <i>A. cherimola</i>	IGROV-1 (carcinoma de ovario humano), HeLa (carcinoma de cuello uterino humano), y HEK-293 (riñón embrionario humano 293)	Los experimentos de citotoxicidad in vitro mostraron una fuerte toxicidad frente a las líneas celulares tumorales HeLa e IGROV-1. En especial, anonacina que resultó ser cuatro y dos veces más potente respectivamente que en células de riñón embrionario humano no tumoral (HEK-293) a 50 µM.	[173]
Extracto etanólico de <i>A. cherimola</i> /	Cáncer de mama / MDA-MB-231 y	Se encontró que el efecto antiproliferativo del extracto es	[174]

hojas	MCF-7	selectivo en la línea celular de cáncer de mama quimiorresistente (MDA-MB-231) de manera dependiente del tiempo y la dosis con un IC50 de 390.2 µg/mL a las 48 h, sin efectos citotóxicos sobre las células madre mesenquimales murinas normales. El efecto pro-apoptótico fue confirmado por el aumento de la fragmentación celular y del ADN, el cambio de la fracción de fosfatidilserina a la hoja externa y el aumento de la unión de la anexina V. Por otro lado, en la línea celular MCF-7 se encontró que hubo un efecto muy mínimo.	
Extracto de <i>Annona cherimola</i> / hojas	Melanoma epitelial/ A2058	Se investigaron las propiedades antioxidantes y anticancerígenas de extractos etanólico, metanólico y acuoso de hoja de <i>A. cherimola</i> sobre las células A2058. Mostrando que el extracto etanólico presentó una mayor actividad anticancerígena (IC 50 = 5,6 ± 0,8 ng/mL), junto con una muy baja actividad sobre las células normales. Este efecto se da por bloquear el proceso de migración de las células de melanoma e inducir desorganización del citoesqueleto, desencadenando la apoptosis celular.	[175]
Anonacina y extracto acetato de etilo de corteza de <i>Annona muricata</i> (EAB)	Carcinoma de próstata/ DU-145	El extracto de anonacina y EAB mostró una citotoxicidad selectiva y potente contra las células DU-145 con IC 50 de 0,1 ± 0,07 µM y 55,501 ± 0,55 µg/ml respectivamente, sin afectar a las células prostáticas normales RWPE-1. Además, provocó muerte celular sin incitar ROS, inhibiendo los marcadores de angiogénesis y mejorando la quimioterapia con docetaxel en las células DU-145. Lo que sugiere el potencial de la anonacina y EAB como agentes citotóxicos selectivos.	[176]
Anonacina/ Semillas de <i>Annona muricata</i>	Carcinoma de endometrio/ ECC-1 y HEC-1A	Anonacin exhibió efectos antiproliferativos en líneas celulares EC (ECC-1 y HEC-1A) con valores IC50 que oscilan entre 4,62 y 4,92 µg/ml. Las células EC se mostraron detenidas en la fase G2/M después de tratarlas con 4 µg/ml de anonacina durante 72 h. Esto condujo a un	[177]

		aumento significativo en la muerte celular apoptótica, la cual se asoció con un aumento en la escisión de caspasa-3 y la fragmentación del ADN. Además, se acompañó de una regulación a la baja de la expresión de la proteína de supervivencia de la quinasa regulada por señales extracelulares y de la inducción de la detención del ciclo celular G2/M.	
Bullatacina/ Annona atemoya/semillas	La línea celular de carcinoma epidermoide humano KB y KBv200 que sobreexpresa ABCB1 (glicoproteína que está relacionada con la resistencia a fármacos)	Las líneas celulares estuvieron en tratamiento con bullatacina durante 48 horas. Se observó una IC50 similar de bullatacina en células KB y KBv200 ($2,5 \pm 1,2$ nmol/L frente a $2,7 \pm 1,3$ nmol/L, $P > 0,05$), lo que sugiere que la bullatacina se caracteriza por una citotoxicidad similar a las dos líneas celulares, ya que inhibió significativamente la proliferación celular e indujo la apoptosis.	[178]

En los estudios previamente mencionados, por medio de las metodologías empleadas y resultados obtenidos, se pudo observar el efecto anticancerígeno debido a la presencia de las acetogeninas, principalmente en aquellos estudios que emplearon ACG aisladas, debido a que, se realizaron comparaciones entre ellas y se determinó la relación entre la estructura y la potencia del efecto, donde se evidencio que las ACG que exhiben mayor potencia son aquellas con mayor cantidad de carbonos entre el anillo de THF y la lactona c-insaturada, las que presenten menos grupos hidroxilo en la cadena y aquellas con disposición estereoquímica de eritro y configuración de anillo de THF de cis [171].

3.4. POSIBLES MECANISMOS MOLECULARES

En diversos estudios se ha evidenciado el efecto anticancerígeno de las ACG sobre líneas celulares cancerígenas por medio de mecanismos como la inhibición de la captación de glucosa (son potentes moduladores de los transportadores de glucosa), el factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1), y la inhibición del complejo I (NADH-ubiquinona oxidorreductasa) de los sistemas de transporte de electrones mitocondriales relacionado con la apoptosis, con respecto a este último, los estudios han observado que ciertas ACG conducen a la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelulares y pueden desencadenar la muerte celular a través de una vía apoptótica de caspasa-3. Además, se ha evidenciado que la actividad biológica está influenciada por el número y la estereoquímica de los anillos de THF y el número de átomos de carbono entre el núcleo polar y la lactona γ -insaturada de las ACGs [44].

3.4.1. Complejo I mitocondrial.

El complejo I (NADH: ubiquinona oxidoreductasa) mitocondrial, es uno de los conjuntos de proteínas de membrana más grandes conocidos y posee un papel importante en la producción de energía por parte de la cadena respiratoria mitocondrial, proporcionando alrededor del 40% de la fuerza motriz de protones necesaria para la síntesis de ATP¹, mediante el proceso de fosforilación oxidativa [37]. Además, se especula que debido a la rápida proliferación de las células cancerosas, éstas requieren de niveles altos de energía, por lo que pudieran ser más sensibles a su descenso y presentar cambios fisiológicos importantes [179]. La fosforilación oxidativa es un proceso de producción de energía celular que depende de etapas previas para su desarrollo, uno de estos es la glucólisis, donde la glucosa se convierte a piruvato que luego se convierte en Acetil-CoA, el cual ingresa al ciclo del Krebs para formar NADH, FADH y GTP, que son relevantes a nivel energético durante la fosforilación oxidativa. Este proceso está conformado por dos componentes: la cadena de transporte de electrones y la quimiosmosis.

3.4.1.1. Cadena de transporte de electrones.

La cadena de transporte de electrones es una cadena de cuatro (4) complejos unidos a la membrana mitocondrial interna, en la cual los electrones del NADH y FADH, a través de reacciones redox, liberan energía utilizada para bombear protones al espacio intermembrana, generando acidez o gradiente electroquímico, el cual es positivo en el espacio intermembrana y negativo en la matriz mitocondrial [180].

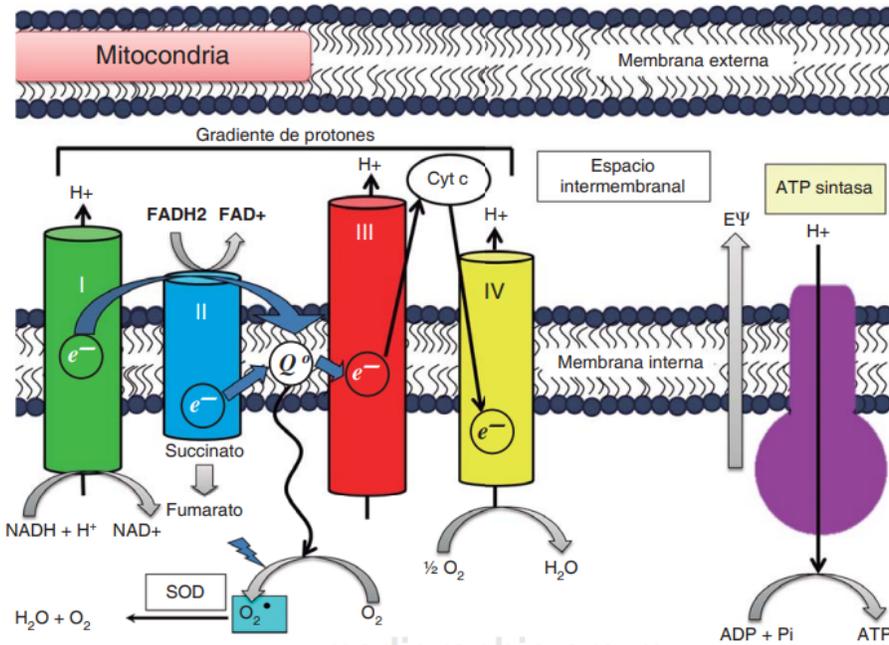


Figura 16. Cadena mitocondrial de transporte de electrones [181].

El complejo I, también conocido como NADH deshidrogenasa o NADH ubiquinona oxidoreductasa es el complejo de cadena respiratoria más grande, posee 7 subunidades codificadas por el genoma mitocondrial (ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5, ND6) [182], este recibe dos electrones provenientes de cada NADH proveniente de la glucólisis o el ciclo de Krebs, debido a esta transferencia, el complejo moviliza cuatro protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana generando un gradiente electroquímico; el complejo II, también conocido como succinato deshidrogenasa, recibe únicamente dos electrones del FADH, a diferencia del complejo I, este complejo no funciona como una bomba de protones por lo que, no puede movilizar protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana [183]. Una vez que el complejo I y el complejo II captan estos electrones, los transfieren a la coenzima Q o ubiquinona, al llegar los electrones a la ubiquinona esta se va a reducir a ubiquinol, molécula encargada de transferir los electrones al complejo III, desplazándose por la membrana mitocondrial interna [184]. Una vez que llegan los electrones al complejo III, está moviliza cuatro (4) protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana. Posterior a esto, estos electrones serán transferidos al complejo IV por medio de la molécula citocromo c reductasa. Por último, el complejo IV o también conocido como citocromo c oxidasa, que está compuesto por átomos de hierro y cobre, que al estar reducidos, tienen la capacidad de dividir el oxígeno molecular en dos átomos de oxígeno, que recibirán las cargas provenientes del FADH y del NADH para atraer protones del medio y producir agua, a su vez, el complejo IV deja pasar dos (2) protones al espacio intermembrana [180, 185].

3.4.1.2. Quimiosmosis.

Luego de este proceso, se da la quimiosmosis, donde sucederá la síntesis de ATP, donde se aprovecha el gradiente de protones generado previamente. Para que los protones regresen al espacio intermembrana necesitan de la enzima ATP sintasa o complejo V, la cual se mueve con el flujo de protones y mientras, va sintetizando ATP (por cada cuatro (4) protones, se forma un ATP) [186]. Los electrones de una molécula de NADH al pasar por los complejos, promueven el desplazamiento de diez (10) protones hacia el espacio intermembrana (cuatro protones en el complejo I, 4 protones en el complejo III y 2 protones en el complejo IV), por lo que, debido a que estos protones del espacio intermembrana van a regresar a la matriz mitocondrial se van a formar aproximadamente 2.5 ATP por cada molécula de NADH. Por otro lado, el FADH promueve el desplazamiento de seis (6) protones (cuatro (4) protones en el complejo III y dos (2) protones en el complejo IV), por lo que, debido a que estos protones del espacio intermembrana van a regresar a la matriz mitocondrial se van a formar aproximadamente 1.5 ATP por cada molécula de FADH [187].

3.4.2.3 Relación entre las ACG y el complejo I mitocondrial.

Las ACGs actúan a nivel del complejo de respiración mitocondrial I, al intervenir en la transferencia de electrones mostrado en la figura 17 donde se proponen un modelo en el que el anillo THF y el de γ -lactona se acoplan simultáneamente a dos sitios importantes de unión con una distancia inferior a 13 carbonos del complejo I de la cadena de respiración, en ND1 una de las siete subunidades del complejo I mitocondrial figura 18, evitando la continuación de la cascada de protones. Lo que indica que la presencia de un anillo de THF es suficiente para realizar el bloqueo en la respiración celular, y en caso de presentar dos anillos de THF funciona como espaciador para dar mayor estabilidad a la unión, por lo que, la configuración en la clasificación THF es un factor estructural relevante para una potente inhibición de este complejo [188].

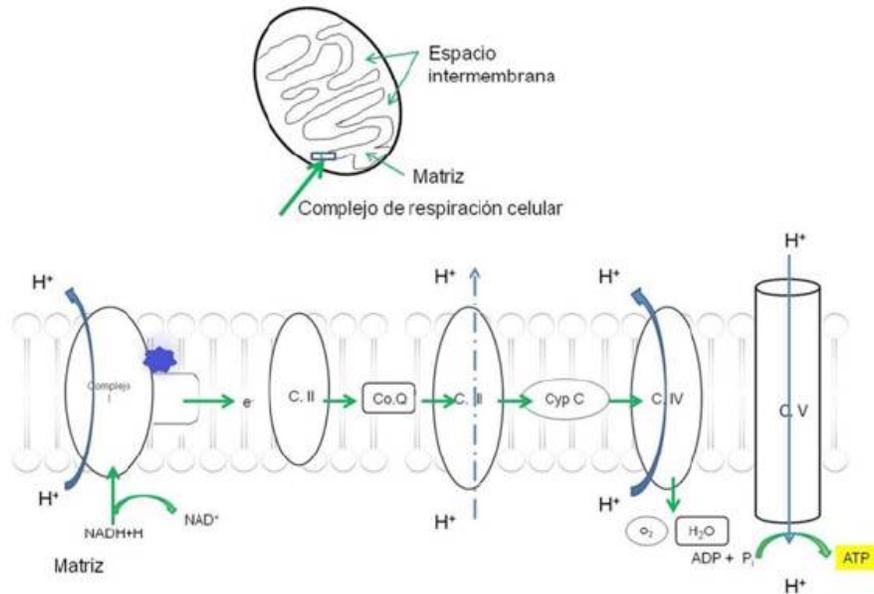


Figura 17. Representación general del lugar y proceso de la respiración celular en la mitocondria. La estrella azul indica el complejo que es afectado por las acetogeninas [188].

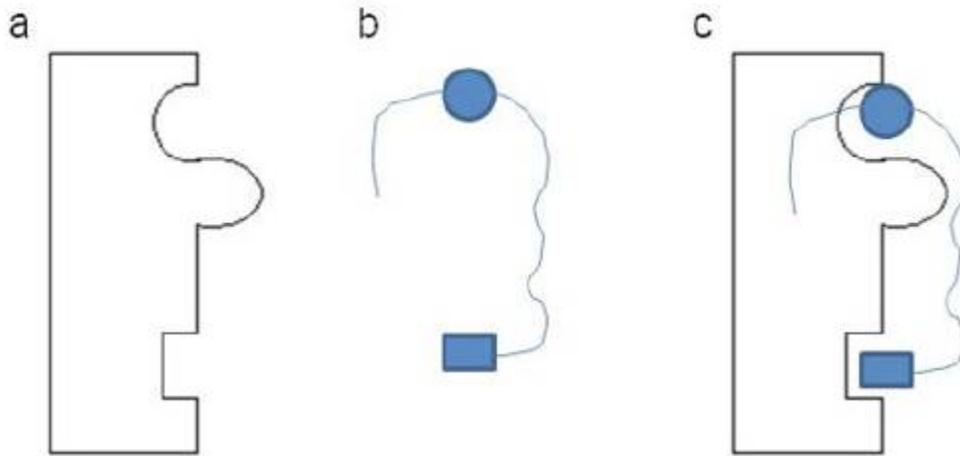


Figura 18. Representación del sitio de unión de las acetogeninas al complejo I. a. Subunidad ND1 del complejo I mitocondrial. b. Esquema de una ACGs mono-THF y c. Unión de la ACG a la subunidad. El círculo azul representa el anillo de THF, el rectángulo azul representa la lactona [188].

Por otro lado, las ACG poseen la capacidad de inhibir el crecimiento de líneas celulares que presentan el gen con multiresistencia a drogas (MDR1), uniéndose a la subunidad ND2 del complejo I mitocondrial, de esta forma se bloquea la transferencia de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial, y luego la fosforilación oxidativa se inhibe seguida por la disminución de los niveles de ATP, que se requiere para energizar la bomba de salida de la glicoproteína P (P-gp), la cual es una bomba de flujo de salida dependiente de ATP codificada por el gen

MDR1 en humanos, conocida por mediar la resistencia a múltiples fármacos de las células neoplásicas a la terapia contra el cáncer [189-193]

3.4.2. Transportadores de glucosa y factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1).

En condiciones normales, la célula obtiene energía mediante dos mecanismos catabólicos acoplados. En primer lugar, se encuentra la glucólisis, que es el proceso por el cual la glucosa se descompone dentro del citoplasma de una célula para formar piruvato. En condiciones aeróbicas, el piruvato puede difundirse en las mitocondrias, donde ingresa al ciclo de Krebs y genera equivalentes reductores en forma de NADH y FADH₂. Estos equivalentes reductores luego ingresan a la cadena de transporte de electrones, lo que lleva a la producción de 32 ATP por molécula de glucosa [194]. Mediante estos mecanismos se obtiene alrededor de 90% de la energía necesaria para el funcionamiento de las células normales en presencia de oxígeno [195]. Para dar inicio a este proceso, la célula emplea los transportadores de glucosa, dentro de los que se encuentran dos superfamilias, la familia de los co-transportadores de sodio/glucosa (SGLT), y la de los transportadores de difusión facilitada (GLUT), la más usada es la GLUT1, que presenta una alta afinidad por la glucosa y se encuentra principalmente en la barrera hematoencefálica y en la superficie de los glóbulos rojos [196 -198].

Por otro lado, cuando los niveles de oxígeno se encuentran alterados, se expresa un factor de transcripción denominado HIF-1, el cual es de naturaleza proteínica y de constitución heterodimérica que contiene una subunidad alfa sensible al oxígeno (HIF- α) y una subunidad constitutiva beta (HIF- β) que facilita su adaptación a la carencia de oxígeno [199]. Normalmente, el gen HIF-1 α se encuentra expresado en proporción considerable en las células que se encuentran bajo condiciones de hipoxia, y su presencia incrementa la transcripción de muchos genes como los involucrados en promover la glucólisis y el transporte de esta, como el GLUT-1, GLUT-3 y la hexoquinasa 2 (HK2), que es la enzima que impide la salida de la glucosa de la célula, además, el HIF-1 α suprime la fosforilación oxidativa [200].

En cuanto a las células cancerígenas, estas prefieren usar la vía de la fermentación de la glucosa para obtener la energía necesaria para la proliferación celular. Esta vía se da en condiciones anaeróbicas, en ella el piruvato no ingresa a las mitocondrias, en cambio, la enzima citosólica lactato deshidrogenasa convierte el piruvato en lactato [201]. Aunque la célula no utiliza el lactato como fuente directa de energía, esta reacción también permite la regeneración de NAD⁺ a partir de NADH, que es necesario para mantener el flujo de glucosa a través de la glucólisis, la cual produce 2 ATP por molécula de glucosa y, por lo tanto, proporciona un medio directo para producir energía en ausencia de oxígeno [194].

La secreción de ácido láctico le confiere a las células tumorales propiedades invasivas como: el aumento en la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular y de su receptor (VEGF/VEGFR), encargado de la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes (angiogénesis) [202]; aumento en la expresión de HIF-1 producida por los oncogenes AKT y mTOR, lo que lleva a la transcripción persistente de las enzimas que impulsan la glucólisis y la producción de lactato. Asimismo, se activan otros oncogenes como MYC y RAS, y se produce la desactivación de genes supresores de tumores como TP53, lo que a su vez aumenta directamente GLUT y HK2 [203]. También, la desactivación de TP53 conduce indirectamente a un aumento de la glucólisis. Sin la expresión de TP53 y TIGAR, una proteína que provoca el desvío de la glucosa a la vía de las pentosas fosfato (PPP), ya no se regula al alza, lo que da como resultado un mayor flujo de glucosa a través de la vía glucolítica, necesaria para el crecimiento y proliferación de las células tumorales [204].

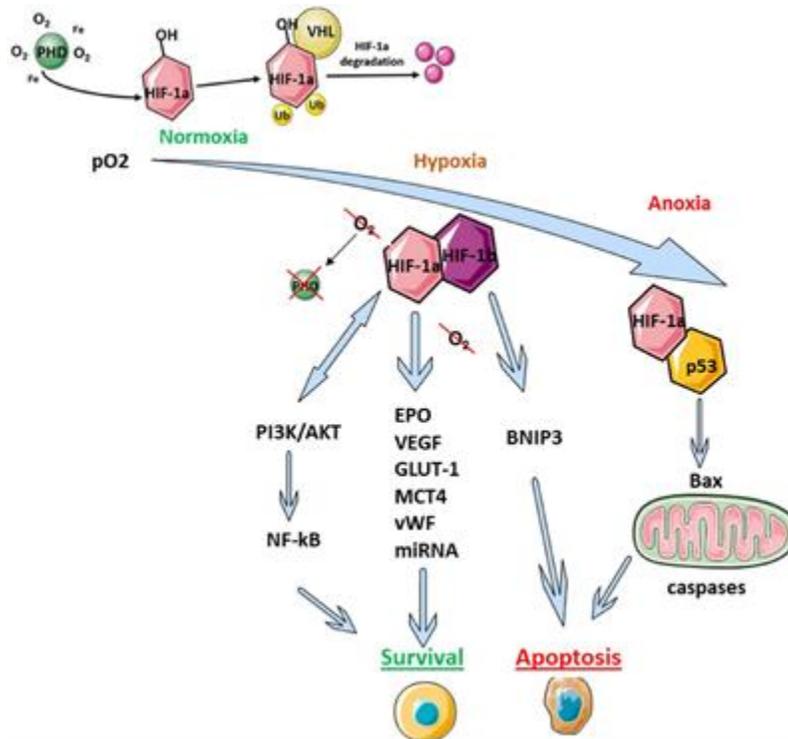


Figura 19. Vía de señalización de transportadores de glucosa e HIF-1. [205]

3.4.2.1. Relación entre las ACG y los transportadores de glucosa con HIF-1.

Las ACGs inhiben las vías de señalización hipóxica mediadas por HIF-1, mecanismo desencadenado por la regulación de las vías de señalización mediadas por el complejo mitocondrial, debido a que, al estar inactivado se da la

disminución de la tasa de consumo de oxígeno molecular (O₂) aunque se mantiene presente a nivel celular, por lo que, se mantiene activo el factor inhibidor del HIF-1 (FIH-1) que hidroxila el HIF-1 α en presencia de O₂, lo que conlleva a la supresión de los genes diana de HIF-1: VEGF y GLUT-1, bloqueando así, la actividad estimulante de la angiogénesis de las células hipóxicas y disminuyendo su potencial metastásico [206-208].

3.4.3. Apoptosis.

Otro de los mecanismos en los que participan las ACG, es en la inducción selectiva de apoptosis en células cancerígenas. La apoptosis es un mecanismo de muerte celular programada, que involucra una serie de etapas a nivel intracelular que finalizan en la muerte de la misma. El inicio de la apoptosis depende de la activación de una serie de cisteína-aspártico proteasas conocidas como caspasas, las que se pueden dividir en dos (2) categorías, las caspasas iniciadoras y las caspasas ejecutoras [209]. La activación de las caspasas ejecutoras inicia una cascada de eventos que comienza con la fragmentación del núcleo y destrucción del material genético por parte de las endonucleasas, luego, la desintegración del citoesqueleto por parte de las proteasas, lo que conduce a la disminución del tamaño y la formación de las vesículas citoplasmáticas que luego se dividen y se denominan cuerpos apoptóticos, los cuales expresan receptores celulares fagocíticos en su membrana superficial que permite su reconocimiento y fagocitosis mediada principalmente por macrófagos [210]. La apoptosis puede darse por causas fisiológicas, como la embriogénesis o la menopausia, o por causas patológicas, como el daño del ADN por la exposición a los rayos ultravioletas, infecciones, hipoxia, especies reactivas de oxígeno, y una variedad de agentes tóxicos. Sin embargo, la inhibición de la apoptosis puede dar lugar al desarrollo de enfermedades como el cáncer que puede provocar la muerte del organismo, mientras que un nivel excesivo de muerte celular puede dar lugar a enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson o la artritis reumatoide. La apoptosis puede iniciar por medio de dos (2) vías, la intrínseca y la extrínseca [211].

3.4.3.1. Vía intrínseca o mitocondrial.

En la vía intrínseca o mitocondrial, la propia célula detecta daño a través de una serie de sensores intracelulares como la liberación del citocromo c hacia el citoplasma, el cual es un componente que normalmente se encuentra dentro de la mitocondria y que estructuralmente forma parte de lo que es la cadena de transporte de electrones previamente mencionada, sin embargo, cuando se presenta algún daño, este se libera al citoplasma y desencadena la muerte celular por apoptosis [209]. La liberación del citocromo c depende de la concentración de proteínas denominadas proapoptóticas (BAX y BAK) que contribuyen a la liberación del citocromo C y antiapoptóticas (BCL2, BCLX, y MCL1) que

contribuyen a que este permanezca dentro de la mitocondria. La liberación de dichas proteínas está mediada por unos sensores (BIM, BID, BAM, Noxa y Puma, conocidos a nivel general como BH3) que detectan el daño celular e inducen apoptosis. Las células sanas normalmente reciben diversas señales de supervivencia (por ejemplo, factores de crecimiento, hormonas, citoquinas, entre otros) que permiten una mayor expresión de BCL2 (antiapoptótica), por lo que no se va a inducir la muerte celular [210]. Por el contrario, cuando los sensores BH3 detectan la ausencia de señales de supervivencia o daño en el ADN, provocan el aumento del gen P53 (gen supresor de tumores), encargado de regular el punto de control inducido por el daño del ADN a través de la transactivación de varios genes inhibidores del crecimiento o apoptóticos, como la proteína p21 que interviene en la detención del crecimiento de la fase G1 del ciclo celular o el aumento de la expresión de las proteínas proapoptóticas (BAX y BAK), las que producen un poro en la membrana de la mitocondria, denominado poro de transición de la permeabilidad mitocondrial, que permite que el citocromo c salga hacia el citoplasma y forme un complejo llamado apoptosoma con el factor activador de la proteasa apoptótica 1 (APAF1) y la procaspasa 9. Este complejo escinde la procaspasa-9 en caspasa 9 que luego escinde y activa las caspasas ejecutoras, como caspasa-3, -6, y -7 las cuales inducen la apoptosis celular eventualmente [212].

3.4.3.2. Vía extrínseca de apoptosis.

Por otro lado, la vía extrínseca de apoptosis o también conocida como la vía del receptor de muerte de la apoptosis, puede resultar de la interacción entre una célula del sistema inmunológico (macrófagos o células natural killer) y una célula dañada. Entre los receptores de muerte se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el receptor FAS que también se le denomina CD95, los cuales, en la superficie celular, interactúan con sus ligandos específicos, luego, recluta a las proteínas adaptadoras, la proteína asociada a FAS con el dominio de la muerte (FADD), la proteína del dominio de la muerte asociada al receptor del factor de necrosis tumoral tipo 1 (TRADD), posteriormente, se une la procaspasa 10 [213]. Este reclutamiento finalmente conduce a la activación de caspasa-10, la cual iniciará la apoptosis al dividir y activar las caspasas ejecutoras 3, 6 y 7. Los ligandos mejor caracterizados y los correspondientes receptores de muerte son CD95/FASR, TNF- α /TNF-R1 (caracterizado por la presencia de un dominio extracelular rico en cisteína y un dominio citoplasmático o dominio de muerte), Apo2L/DR4 y Apo2L/DR5 [209].

Indistintamente de la vía que inicie la apoptosis, estas producirán la activación de las caspasas iniciadoras (9 o 10) y de las ejecutoras (3, 6 y 7), encargadas de producir daño a nivel intracelular, incluyendo la activación de endonucleasas y proteasas. Ambas vías funcionan de manera sinérgica para garantizar que los

organismos multicelulares permanezcan saludables y que las células defectuosas se eliminen del cuerpo. La desregulación de la apoptosis por mecanismos, genética o medioambientalmente inducidos, conduce a una variedad de patologías, ya sea como proapoptosis o pérdida celular excesiva (enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas), o por antiapoptosis o acumulación celular exagerada (cáncer) [214].

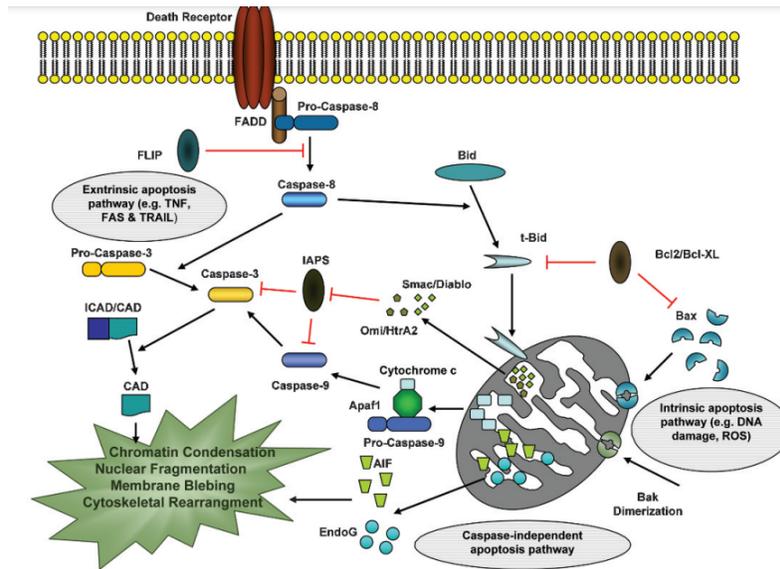


Figura 20. Mecanismos de apoptosis [215].

El mal funcionamiento de la apoptosis juega un papel importante en la patogénesis de los tumores. La supervivencia de las células tumorales se podría inducir mediante la inactivación de la señalización proapoptótica o la activación de vías antiapoptóticas. Hay dos formas principales que podrían regular a la baja la apoptosis de las células cancerosas: mutaciones somáticas y no somáticas y pérdida de expresión de moléculas proapoptóticas; y la sobreexpresión de moléculas inhibitoras de la apoptosis [216]. En la LMA algunas de estas mutaciones alteran la diferenciación celular y la apoptosis, incluyendo aquellas relacionadas con el factor de transcripción (PML-RARA, CBF-MYH11), factor de transcripción mielóide (RUNX1-RUNX1T1, CEBP), modificador de cromatina (MLL) y nucleofosfomida (NPM1). Además, otras mutaciones promueven distintas modificaciones epigenéticas como la mutación relacionada con la metilación del ADN (DNMT3, TET2, IDH1, IDH2), modificador de cromatina (ASXL1) y las supresoras de tumores (WT1). Asimismo, hay mutaciones que conceden ventajas proliferativas o de supervivencia a las células, dentro de estas se encuentran las relacionadas con los mecanismos de señalización (FLT3, KIT, RAS) previamente mencionadas [217]. Estas mutaciones estimulan la proliferación celular, suprimiendo la apoptosis, alterando el metabolismo celular, cambiando la motilidad e invasión celular y modulando el microambiente tumoral [218].

3.4.3.3. Relación entre las ACG y la apoptosis.

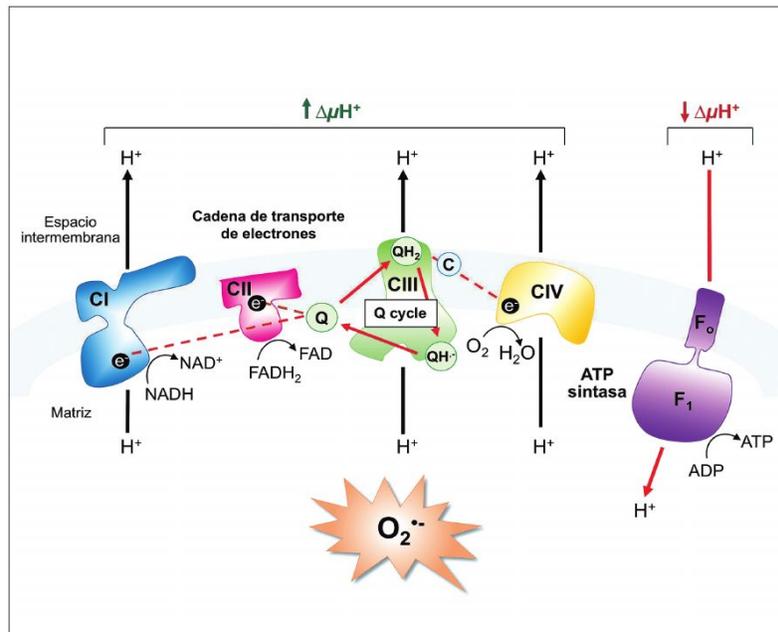


Figura 21. Generación de ROS a partir del complejo mitocondrial [219].

La apoptosis también es provocada por la acción de las ACGs en el complejo I mitocondrial, debido a que, cuando este se encuentra inactivo, se presentan alteraciones como la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) como los radicales superóxidos, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo, los cuales suelen presentarse en un valor máximo del 2% en condiciones normales a nivel mitocondrial, dado por el complejo I y complejo III, mediante una transferencia de electrones al oxígeno molecular; sin embargo, la inactivación del complejo y la disminución en el uso del oxígeno molecular (molécula inestable), incrementa la producción de ROS, lo que da lugar a la activación de los sensores de daño (BH3) que da lugar a la vía de la apoptosis mitocondrial, regulando el incremento significativo de p21, induciendo la regulación positiva de la proteína BAX (proapoptótica) y la regulación negativa de la proteína BCL-2 (antiapoptótica). La inserción de proteínas BAX en la membrana mitocondrial aumenta su permeabilidad, lo que conlleva a la liberación de citocromo c, seguido de una cascada de activación de proteínas como la caspasa 3 que conduce a la muerte celular apoptótica, incluyendo daño y fragmentación del ADN [219-222].

3.5. PROYECCIÓN INVESTIGATIVA

Las perspectivas de los estudios con ACG son diversas y atrayentes, desde su importancia para la comprensión de los mecanismos de transferencia energética en el complejo I mitocondrial hasta el desarrollo de fármacos oncológicos. Para definir su utilidad en el tratamiento contra la LMA, es imprescindible incrementar los estudios del efecto anticancerígeno de las ACGs de la *A. cherimola* para proponer una nueva alternativa terapéutica en la que se garantice su seguridad, eficacia y calidad [223].

Para esto se requieren más estudios con ACGs aisladas, donde se caractericen estas moléculas, lo que necesita una purificación cromatográfica seguida de un análisis de LCMS/MS y RMN, con el fin de evaluar el efecto individual de cada una de ellas. También, se precisan pruebas empleando las ACGs en conjunto con otros compuestos, para valorar el posible efecto sinérgico, tal como en el estudio mencionado en el capítulo 3 sobre las ACGs combinadas con biotina que le confieren mayor selectividad a la molécula sobre las células cancerígenas, y nanotransportadores que permiten disminuir el periodo de latencia. Por otro lado, se debe pensar en alternativas para la extracción de ACGs de la *A. cherimola* para reducir el impacto ambiental, una de estas es la síntesis química de las mismas, por lo que es necesario crear proyectos relacionados con este aspecto [171].

Además, se deben realizar estudios testeando estos efectos in vivo, empezando con experimentación en animales y posteriormente a nivel clínico en pacientes donde se examine cualquier efecto de absorción, biodisponibilidad y toxicidad de las ACGs extraídas de la *A. cherimola*. Asimismo, se requiere evaluar específicamente la tasa de supervivencia y remisión de los pacientes que padecen LMA empleando las ACGs durante su tratamiento, esto se puede realizar seleccionando pacientes que presenten el mismo desarrollo de la enfermedad (incluyendo mutaciones, si aplica) organizándose en grupos (control, tratamiento con medicamentos oncológicos, tratamiento con ACGs) y comparando los resultados que estos presenten.

Por último, dado que la mayoría de los estudios se han realizado a partir de extractos etanólicos, y en la medicina tradicional se emplean extractos acuosos de ACGs, se requieren más investigaciones que hagan comparativas entre los efectos de las ACGs de la *A. cherimola* en la LMA con las extracciones provenientes de ambos medios (acuoso y etanólico) [163]. Sería interesante que futuros estudios continúen evaluando las propiedades de la *A. cherimola* y los otros compuestos de sus diferentes órganos, los cuales poseen un gran potencial como fuente de nuevas sustancias anticancerígenas para tratar la LMA y otros tipos de cáncer [168].

4. CONCLUSIONES

- La *Annona cherimola* mill (chirimoya) es una planta perteneciente a la familia Annonaceae, se usa de forma tradicional en el tratamiento de distintas enfermedades debido a su efecto anticancerígeno, antiparasitario, antileishmaniasis, antimalarial, antibacterial e insecticida, dados por la presencia de metabolitos secundarios en sus distintos órganos, como los polifenoles, alcaloides, aceites esenciales, terpenos, compuestos aromáticos, y acetogeninas. Estas últimas son las que se encuentran en mayor abundancia en la planta y son las responsables de la actividad anticancerígena *In Vitro* de la *A. cherimola*, debido a su estructura particular, compuesta de anillo(s) de tetrahidrofurano, dos cadenas laterales hidrocarbonadas, y una lactona en C-4.
- La LMA es un tipo de cáncer hematológico caracterizado por una proliferación excesiva de mieloblastos inmaduros en la médula ósea, durante el desarrollo de la enfermedad se presentan anomalías o mutaciones que dictaminan su evolución, tasa de supervivencia, recaídas, y la terapia a emplear, sin embargo, el tratamiento sigue siendo complejo debido a todas las variaciones que esta presenta, por lo que, las ACGs se convierten en un tratamiento alternativo prometedor debido a su potente actividad anticancerígena selectiva, teniendo en cuenta que a mayor cantidad de carbonos, y menor cantidad de grupos hidroxilo en las cadenas laterales, le confiere mayor potencia, y que según la cantidad de anillos, le confieren una mayor estabilidad a la unión ligando-receptor.
- Los extractos etanólicos y acuosos de *Annona cherimola* mill y otras especies de la familia Annonaceae demostraron una potente actividad anticancerígena dependientes de las variables concentración, dosis y tiempo en líneas celulares de cáncer, demostrando que a mayor concentración del extracto por un período prolongado de tiempo, se potencia el efecto. Sin embargo, hay escasez de información con respecto a ensayos *In vitro* de ACGs aisladas de *A. cherimola* en LMA.
- La principal diana de las ACGs para su efecto anticancerígeno es el complejo mitocondrial I, el cual es el conjunto de proteínas de la membrana mitocondrial involucradas en la síntesis de ATP, donde el anillo THF y la γ -lactona de la ACG se acoplan simultáneamente a dos sitios de unión con una distancia inferior a 13 carbonos en la subunidad ND1. La inhibición del complejo I conduce a la inhibición del HIF-1 y de los transportadores de glucosa, moléculas involucradas en el crecimiento y diseminación del cáncer, lo que finalmente activaría el mecanismo intrínseco de apoptosis, influenciado por la producción de ROS, provocando fragmentación del núcleo, destrucción del material genético, desintegración del citoesqueleto y la formación de cuerpos apoptóticos que luego serán reconocidos por macrófagos para su degradación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- [1] Roy, P. S., & Saikia, B. J. (2016). Cancer and cure: A critical analysis. In Indian Journal of Cancer (Vol. 53, Issue 3).
- [2] Rodríguez Díaz-Regañón I. Neoplasias hematológicas. Libro de neoplasias hematológicas para el diagnóstico de leucemias agudas. 2002;65.
- [3] Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de cáncer del NCI - Cáncer Hematológico. NIH. 2020.
- [4] Altinordu F, Peruzzi L, Yu Y, He X. A tool for the analysis of chromosomes: KaryoType. Taxon. 2016;65(3).
- [5] Harris DC. Quantitative Chemical Analysis 8th Ed., W. H. Freeman and Company, New York. Vol. 58, W. H. Freeman and Company. 2010.
- [6] Yatskevich S, Rhodes J, Nasmyth K. Organization of Chromosomal DNA by SMC Complexes. Vol. 53, Annual Review of Genetics. 2019.
- [7] Tortora GJ, Derrickson B. Principios de Anatomía y Fisiología 15a edición. Panamericana. 2018;
- [8] Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. Peptides (NY). 2015;72.
- [9] Cockram TOJ, Dundee JM, Popescu AS, Brown GC. The Phagocytic Code Regulating Phagocytosis of Mammalian Cells. Vol. 12, Frontiers in Immunology. 2021.
- [10] Kornblihtt A. Genoma humano. 2017.
- [11] Ballón Paucara WG, Grados Torrez RE. Acoplamiento molecular: criterios prácticos para la selección de ligandos biológicamente activos e identificación de nuevos blancos terapéuticos. Revista CON-CIENCIA. 2019;7(2).
- [12] Rosas C, Carrillo O. Principales rutas metabólicas, utilización de la energía. Researchgate.Net. 2006.
- [13] Universidad Nacional del Litoral. Biología Conceptos Básicos. Universidad Nacional del Litoral. 2015;

- [14] Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de cáncer del NCI - Señalización Celular. NIH. 2020.
- [15] Raff H, Michael L. Fisiología Médica, Un enfoque por aparatos y sistemas. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2013.
- [16] Sánchez-Ramírez JD, Uribe-Velásquez LF. Mecanismos intracelulares involucrados en el aprendizaje y la memoria del miedo. Biosalud. 2010;9(1).
- [17] Meza-Junco J, Montaña-Loza A, Aguayo-González Á. Bases moleculares del cáncer. Revista de Investigación Clínica. 2006;58(1).
- [18] Costas MA, Micenmacher S, Rubio MF, Fernández Larrosa PN. Mecanismos moleculares involucrados en el control de la expresión génica y el desarrollo tumoral. Oncología Clínica. 2010;15:158–63.
- [19] Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, Scorrano L. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. Vol. 21, Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2020.
- [20] Ávalos García A, Pérez-Urria Carril E. Metabolismo secundario de plantas. Reduca (Biología) Serie Fisiología Vegetal. 2009;2(3).
- [21] F. Feillet, E. Schmitt, R. Gherardi, C. Bonnemains. Enfermedades mitocondriales. EMC - Pediatría. Volume 49, Issue 2. 2014.
- [22] American Cancer Society. Ploidía y proliferación celular en el cáncer de seno. American Cancer Society. 2019.
- [23] Vauquelin G, Packeu A. Ligands, their receptors and ... plasma membranes. Vol. 311, Molecular and Cellular Endocrinology. 2009.
- [24] New Methods in Biomolecular Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Vols. 138–139, Methods. 2018.
- [25] Faghihi R, Zeinali-Rafsanjani B, Mosleh-Shirazi MA, Saeedi-Moghadam M, Lotfi M, Jalli R, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy and its Clinical Applications: A Review. Vol. 48, Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences. 2017.
- [26] Morales-Olivas FJ. Clinical relevance of the selectivity of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Med Clin (Barc). 2016;147.

[27] Surós A, Surós J. Semiología médica y técnica exploratoria. Elsevier Masson. 2015.

[28] Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de cáncer del NCI - Remisión. NIH. 2020.

[29] Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de cáncer del NCI - Remisión completa. NIH. 2020.

[30] Instituto Nacional de Cancerología. Tasa de supervivencia general. ESE. 2020.

[31] Arijá CM. Taxonomía , Sistemática y Nomenclatura , herramientas esenciales en Zoología y Veterinaria - Taxonomy , Systematics and Nomenclature , essential tools in Zoology and Veterinary. REDVET Revista Electrónica de Veterinaria. 2012;7.

[32] Crowley LC, Marfell BJ, Scott AP, Waterhouse NJ. Quantitation of apoptosis and necrosis by annexin V binding, propidium iodide uptake, and flow cytometry. Cold Spring Harb Protoc. 2016;2016(11).

[33] Cramer P. Organization and regulation of gene transcription. Vol. 573, Nature. 2019.

[34] National Human Genome Research Institute. Translocación. 2023.

[35] Davelois K, Escalante H, Jara C. Rendimiento diagnóstico del Western Blot para detectar simultáneamente anticuerpos en pacientes con cisticercosis, hidatidosis y fascioliasis humana. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2016;33(4).

[36] World Health Organization. Cancer. 2022.

[37] Efremov RG, Baradaran R, Sazanov LA. The architecture of respiratory complex I. Nature. 2010;465(7297).

[38] Instituto Nacional del Cáncer. Estadísticas del cáncer. NIH. 2020.

[39] Ministerio de Salud y Protección Social. Incidencia del cáncer se redujo en los últimos 3 años. 2021.

[40] Whiteley AE, Price TT, Cantelli G, Sipkins DA. Leukaemia: a model metastatic disease. Vol. 21, Nature Reviews Cancer. 2021.

[41] Cuenta de Alto Costo. Leucemias en Colombia, ¿cuál es el panorama de la enfermedad en la población adulta?. 2021.

[42] Haykal T, Younes M, El Khoury M, Ammoury C, Tannous S, Hodroj MH, et al. The pro-apoptotic properties of a phytonutrient rich infusion of *A. cherimola* leaf extract on AML cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021;140.

[43] González Vega ME, María DC, Vega EG. Chirimoya (*Annona cherimola* Miller), frutal tropical y sub-tropical de valores promisorios. *Cultivos Tropicales*. 2013;34(3).

[44] Lima NN das C, Faustino DC, Allahdadi KJ, França LS de A, Pinto LC. Acetogenins from Annonaceae plants: potent antitumor and neurotoxic compounds. Vol. 20, *PharmaNutrition*. 2022.

[45] Haykal T, Nasr P, Hodroj MH, Taleb RI, Sarkis R, Moujabber MN El, et al. *Annona cherimola* seed extract activates extrinsic and intrinsic apoptotic pathways in leukemic cells. *Toxins (Basel)*. 2019;11(9).

[46] Neske A, Ruiz Hidalgo J, Cabedo N, Cortes D. Acetogenins from Annonaceae family. Their potential biological applications. Vol. 174, *Phytochemistry*. 2020.

[47] Chirimoya. (*Annona cherimola*) en Bernal, R., G. Galeano, A. Rodríguez, H. Sarmiento y M. Gutiérrez. 2012. *Nombres Comunes de las Plantas de Colombia*.

[48] Murillo-A., J. 2023-5-06. *Annona cherimola* Mill. En Bernal, R., S.R. Gradstein & M. Celis (eds.). 2015. *Catálogo de plantas y líquenes de Colombia*. Instituto de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

[49] Schmid R, Judd WS, Campbell CS, Kellogg EA, Stevens PF, Donoghue MJ, et al. *Plant Systematics: A Phylogenetic Approach*. *Taxon*. 2007;56(4)

[50] Salas J. Extracción, Purificación y Actividad Biológica del Isoespintanol, de *Oxandra Xylopioides* (annonaceae). *Konstruksi Pemberitaan Stigma Anti-China pada Kasus Covid-19 di Kompas.com*. 2020;68(1).

[51] Triana, José J. 2019-28-10. *Annona cherimola* Mill. *Catálogo de plantas y líquenes de Colombia*. Instituto de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

[52] Haag GO. Obtención de extractos y fracciones bioactivas de “chirimoya”, *Annona cherimola* Mill. (Annonaceae): Determinación de parámetros fisicoquímicos, cromatográficos y actividad con nanopartículas biodegradables con

anticuerpos monoclonales en su superficie (penetran células de LLC-B) como una nueva posibilidad terapéutica. Universidad Nacional de La Plata; 2021.

[53] Rosell P, Galán V, Hernández P. Cultivo del chirimoyo en canarias. Gobierno de Canarias. 2022

[54] Pimienta-Barrios E, Robles-Murguía C, Martínez-Chávez CC. Respuesta ecofisiológica de árboles jóvenes nativos y exóticos a sequía y lluvia. Revista Fitotecnia Mexicana. 2012;35(Especial 5).

[55] Hermenejildo A, Lenin E. Estudio comparativo de polifenoles totales y actividad antioxidante de la cáscara de chirimoya (*Annona cherimola* mill) y guanábana (*Annona muricata* L). Repositorio Universidad de Guayaquil. 2019.

[56] Morales A, Vanessa R. Acopio de chirimoya Cumbe cultivado en el Callejón de Conchucos (Región Ancash) para exportación en fresco y merma para agroindustria peruana: plan de negocios para la ampliación del portafolio de productos de la empresa Geoagro S.A.C. [Perú]: Universidad ESAN; 2019.

[57] Guato Masaquiza ER. Utilización de la chirimoya (*Annona Cherimola*) en un tipo de bebida alcohólica bajo un proceso de maceración como alternativa en el área de mixiología, Riobamba 2014 (Tesis de Licenciatura, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo).

[58] López Martínez CR. Atributos nutricionales, nutraceuticos y citotóxicos de tres especies de anonáceas: guanábana (*Annona muricata* L.), chirimoya (*Annona cherimola* MILL.) y chincuya (*Annona purpurea* Moc. et Sess). 2021.

[59] Arribasplata Carrasco R. Efecto de la aplicación foliar de calcio, en precosecha, en la calidad de fruta del cultivo de chirimoya (*Annona cherimola* Mill).

[60] León, G, Pájaro, N, & Granados, C. (2020). Annonaceae squamosa una fuente de acetogeninas en la actualidad Annonaceae squamosa a source of acetogenins today. Ciencia y Salud Virtual, 12(2).

[61] Durán, A. G., Gutiérrez, M. T., Mejías, F. J. R., Molinillo, J. M. G., & Macías, F. A. (2021). An overview of the chemical characteristics, bioactivity and achievements regarding the therapeutic usage of acetogenins from *annona cherimola* mill. In *Molecules* (Vol. 26, Issue 10).

[62] Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica. Bogota; 2022.

- [63] Juliusson G, Hough R. Tumors in Adolescents and Young Adults. *Leukemia*. 2016;43:87–100.
- [64] Rodríguez MJM, Salinas KD la PA, Cepeda KAS, Revelo MER. Leucemia linfoblástica aguda diagnostico. *RECIMUNDO*. 2020;4(2).
- [65] Nieto Gutiérrez WC, Timana-Ruiz R, Goicochea-Lugo S, Taype-Rondan A. Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Seguro Social del Perú (EsSalud). *ACTA MÉDICA PERUANA*. 2021;38(1).
- [66] Marinescu C, Vlădăreanu AM, Mihai F. Acute Lymphocytic Leukemia in Adults. Pathologic Features and Prognosis. Vol. 53, *Romanian journal of internal medicine*. *Revue roumaine de médecine interne*. 2015.
- [67] Ignacio C, Diaz E. Leucemia linfoblástica aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes. *Avft*. 2019;38(6).
- [68] Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Instituto Nacional de Cancerología. Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloides en población mayor de 18 años. Bogotá; 2017
- [69] Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020;18(10).
- [70] Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(3).
- [71] Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Instituto Nacional de Cancerología-ESE. Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloides en población mayor de 18 años. Bogotá; 2017.
- [72] Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Instituto Nacional de Cancerología-ESE, Gobierno de Colombia. Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloides en población mayor de 18 años. Bogotá; 2017.

- [73] Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. *R I Med J* (2013). 2020;103(3).
- [74] Khwaja A, Bjorkholm M, Gale RE, Levine RL, Jordan CT, Ehninger G, et al. Acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2. doi:10.1038/nrdp.2016.10
- [75] Rose-Inman H, Kuehl D. Acute Leukemia. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32:579–96.
- [76] Kumar Vinay, Abbas A, Aster J. Robbins. *Patología humana - 10th Edition*. Elsevier. 2018.
- [77] Cruz L. Leucemia Mieloide Aguda. *Revista De Hematología*. 2018;19(1).
- [78] Hwang SM. Classification of acute myeloid leukemia. Vol. 55, *Blood Research*. 2020.
- [79] Prada-Arismendy J, Arroyave JC, Röthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. Vol. 31, *Blood Reviews*. 2017.
- [80] Kantarjian HM, Kadia TM, DiNardo CD, Welch MA, Ravandi F. Acute myeloid leukemia: Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach. Vol. 127, *Cancer*. 2021.
- [81] Di Nardo CD, Cortes JE. Mutations in AML: Prognostic and therapeutic implications. *Hematology*. 2016;2016(1).
- [82] Rodrigues ACB da C, Costa RGA, Silva SLR, Dias IRSB, Dias RB, Bezerra DP. Cell signaling pathways as molecular targets to eliminate AML stem cells. Vol. 160, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2021.
- [83] Scholl C, Gilliland DG, Fröhling S. Deregulation of Signaling Pathways in Acute Myeloid Leukemia. *Semin Oncol*. 2008;35(4).
- [84] Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. Vol. 33, *Leukemia*. 2019.
- [85] Katagiri S, Chi S, Minami Y, Fukushima K, Shibayama H, Hosono N, et al. Mutated KIT Tyrosine Kinase as a Novel Molecular Target in Acute Myeloid Leukemia. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. 2022.
- [86] Bacher U, Haferlach T, Schoch C, Kern W, Schnittger S. Implications of NRAS mutations in AML: A study of 2502 patients. *Blood*. 2006;107(10).

- [87] Esteban González JL. MethylExplorer: buscador de estudios de metilación de ADN. [Catalunya]: Universitat Oberta de Catalunya; 2017.
- [88] Yang L, Rau R, Goodell MA. DNMT3A in hematological malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(3).
- [89] Feng Y, Li X, Cassady K, Zou Z, Zhang X. TET2 functions in hematopoietic malignancies, immune regulation, and DNA repair. *Front Oncol*. 2019;9(APR).
- [90] Mondesir J, Willekens C, Touat M, de Botton S. IDH1 and IDH2 mutations as novel therapeutic targets: Current perspectives. Vol. 7, *Journal of Blood Medicine*. 2016.
- [91] Delgado-Coello BA. ¿Qué es Epigenética? *Ciencias*. 2011;1.
- [92] Najfeld V. Conventional and Molecular Cytogenomic Basis of Hematologic Malignancies. En: *Hematology: Basic Principles and Practice*. 2017.
- [93] Boulwood J, Perry J, Pellagatti A, Fernandez-Mercado M, Fernandez-Santamaria C, Calasanz MJ, et al. Frequent mutation of the polycomb-associated gene ASXL1 in the myelodysplastic syndromes and in acute myeloid leukemia. Vol. 24, *Leukemia*. 2010.
- [94] Kim KH, Roberts CWM. Targeting EZH2 in cancer. Vol. 22, *Nature Medicine*. 2016
- [95] Sbirkov Y, Kwok C, Bhamra A, Thompson AJ, Gil V, Zelent A, et al. Semi-quantitative mass spectrometry in AML cells identifies new non-genomic targets of the EZH2 methyltransferase. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7).
- [96] Hindley A, Catherwood MA, McMullin MF, Mills KI. Significance of nrm1 gene mutations in AML. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. 2021.
- [97] Constanza Martins M, Del Pilar Nuñez A, Alonso C, Rubio P, Orellano L, Beatriz Alonso M. Aplicación de un método de screening para la detección de mutaciones en el exón 12 del gen de la nucleofosmina (NPM1) en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda. *Revista Bioquímica Y Patología Clínica*. el 1 de septiembre de 2020;83(3):12–5.
- [98] Ebralidze AK, Guibal FC, Steidl U, Zhang P, Lee S, Bartholdy B, et al. PU.1 expression is modulated by the balance of functional sense and antisense RNAs regulated by a shared cis-regulatory element. *Genes Dev*. 2008;22(15).

- [99] Sood R, Kamikubo Y, Liu P. Role of RUNX1 in hematological malignancies. Vol. 129, Blood. 2017.
- [100] Su L, Shi YY, Liu ZY, Gao SJ. Acute Myeloid Leukemia With CEBPA Mutations: Current Progress and Future Directions. Vol. 12, Frontiers in Oncology. 2022.
- [101] Sánchez García IJ, Cobaleda Hernández C, Abollo Jiménez F. Identificación y caracterización funcional de nuevos factores de transcripción implicados en la progresión leucémica y la hematopoyesis. [Salamanca]: Universidad de Salamanca; 2011.
- [102] Liquori A, Ibañez M, Sargas C, Sanz MÁ, Barragán E, Cervera J. Acute promyelocytic leukemia: A constellation of molecular events around a single PML-RARA fusion gene. Vol. 12, Cancers. 2020.
- [103] Kundu M, Liu PP. Function of the inv(16) fusion gene CBFB-MYH11. Vol. 8, Current Opinion in Hematology. 2001.
- [104] Al-Harbi S, Aljurf M, Mohty M, Almohareb F, Ahmed SOA. An update on the molecular pathogenesis and potential therapeutic targeting of AML with t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1. Blood Adv. 2020;4(1).
- [105] Grob T, Al Hinai ASA, Sanders MA, Kavelaars FG, Rijken M, Gradowska PL, et al. Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. Blood. 2022;139(15).
- [106] Gaidzik VI, Schlenk RF, Moschny S, Becker A, Bullinger L, Corbacioglu A, et al. Prognostic impact of WT1 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: A study of the German-Austrian AML Study Group. Blood. 2009;113(19).
- [107] Kurzer JH, Weinberg OK. PHF6 Mutations in Hematologic Malignancies. Vol. 11, Frontiers in Oncology. 2021
- [108] Zhou J, Chng WJ. Aberrant RNA splicing and mutations in spliceosome complex in acute myeloid leukemia. Vol. 2017, Stem Cell Investigation. 2017.
- [109] Zhao Y, Cai W, Hua Y, Yang X, Zhou J. The Biological and Clinical Consequences of RNA Splicing Factor U2AF1 Mutation in Myeloid Malignancies. Vol. 14, Cancers. 2022.

- [110] Sánchez KL, García SG. Cytogenetic and molecular aspects in myelodysplastic syndromes. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2022;38(2).
- [111] Aquila L, Ohm J, Woloszynska-Read A. The role of STAG2 in bladder cancer. *Vol. 131, Pharmacological Research*. 2018.
- [112] Cheng H, Zhang N, Pati D. Cohesin subunit RAD21: From biology to disease. *Vol. 758, Gene*. 2020.
- [113] Nonomura A, Minato H, Kurumaya H. Angiomyolipoma predominantly composed of smooth muscle cells: Problems in histological diagnosis. *Histopathology*. 1998;33(1).
- [114] Kraft B, Lombard J, Kirsch M, Wuchter P, Bugert P, Hielscher T, et al. SMC3 protein levels impact on karyotype and outcome in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019;33(3).
- [115] Strickland SA, Vey N. Diagnosis and treatment of therapy-related acute myeloid leukemia. *Vol. 171, Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2022.
- [116] Tamamyán G, Kadia T, Ravandi F, Borthakur G, Cortes J, Jabbour E, et al. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Vol. 110, Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017.
- [117] Appelbaum FR. Chapter 98: Acute leukemias in adults. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Dorshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa. Elsevier: 2014.
- [118] Kebriaei P, de Lima M, Estey EH, Champlin R. Chapter 107: Management of Acute Leukemias. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
- [119] American Cancer Society. Signos y síntomas de la leucemia mieloide aguda. *Detección Temprana, Diagnóstico Y Tipos*. 2016;
- [120] Meza Huamán A, Cieza Zevallos JA. Frecuencia y características de las alteraciones electrolíticas en pacientes hospitalizados en servicios de Medicina en un hospital general. *Revista Medica Herediana*. 2017;27(4).

- [121] Rovelo-Lima JE, García-Rodríguez FM, Alvarado-Silva C, Jiménez-Villanueva X, Aboharp-Hassan Z, Sosa-Duran EE. Síndrome de lisis tumoral. Vol. 9, Gaceta Mexicana de Oncología. 2010
- [122] Schiffer CA, Anastasi J. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute myeloid leukemia. Uptodate. 2016;
- [123] Hong WJ, Medeiros BC. Unfavorable-risk cytogenetics in acute myeloid leukemia. Vol. 4, Expert Review of Hematology. 2011.
- [124] Davis AS, Viera AJ, Mead MD. Leukemia: An overview for primary care. Am Fam Physician. 2014;89(9)
- [125] Legrand O, Perrot JY, Baudard M, Cordier A, Lautier R, Simonin G, et al. The immunophenotype of 177 adults with acute myeloid leukemia: Proposal of a prognostic score. Blood. 2000;96(3).
- [126] Bradstock K, Matthews J, Benson E, Page F, Bishop J. Prognostic value of immunophenotyping in acute myeloid leukemia. Australian Leukaemia Study Group. Blood. 1994;84(4).
- [127] Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies in human leukemia. ii. chronic granulocytic leukemia. J Natl Cancer Inst. 1961;27(5).
- [128] A P, R N. Acute Myeloid Leukemia: A Review. R I Med J (2013). 2020;103(3).
- [129] Liu H. Emerging agents and regimens for AML. Vol. 14, Journal of Hematology and Oncology. 2021.
- [130] Murphy T, Yee KWL. Cytarabine and daunorubicin for the treatment of acute myeloid leukemia. Expert Opin Pharmacother. 2017;18(16).
- [131] Benedi J, Gómez MÁ. Fármacos antineoplásicos (I). Farmacia Profesional. 2006;20(2).
- [132] Domínguez Senín L, Rodríguez Rodríguez JN, Garrido Martínez MT, Sánchez Argáiz M, Martín Chacón E. Efectividad y seguridad del régimen FLAG-IDA en leucemias agudas resistentes o recidivantes. Farmacia Hospitalaria. 2012;36(4).
- [133] Abello V, Rosales C, Pedraza E, Linares A, Esguerra H, Rosales M, et al. Effects Of Changes In Conditioning Regimen And Supportive Care On Outcomes In Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) After Allogeneic Stem Cell

Transplantation (Allo-SCT). *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(2).

[134] Instituto Nacional del Cáncer. Clorhidrato de idarrubicina. NIH. 2021

[135] Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Rousselot P, Vey N, Pigneux A, et al. Clofarabine for the treatment of adult acute lymphoid leukemia: The Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia intergroup. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(4).

[136] Krogh-Madsen M, Bender B, Jensen MK, Nielsen OJ, Friberg LE, Honoré PH. Population pharmacokinetics of cytarabine, etoposide, and daunorubicin in the treatment for acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(5).

[137] Thol F, Ganser A. Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia. Vol. 21, *Current Treatment Options in Oncology*. 2020.

[138] Zhao G, Wang Q, Li S, Wang X. Resistance to Hypomethylating Agents in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia From Clinical Data and Molecular Mechanism. Vol. 11, *Frontiers in Oncology*. 2021.

[139] Richardson DR, Green SD, Foster MC, Zeidner JF. Secondary AML Emerging After Therapy with Hypomethylating Agents: Outcomes, Prognostic Factors, and Treatment Options. Vol. 16, *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2021.

[140] Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, Fiedler W, Smith BD, Robak T, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without Glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019;33(2).

[141] Jaime Fagundo JC, Dorticós Balea E, Pavón Morán V, Cortina Rosales L. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2004;20(2).

[142] Cárdenas-Oyarzo AM, Bocchieri-Oyarce PA, Méndez-Laport CR, Zolezzi JM, Ríos JA. La inhibición de los puntos de control inmunológico, una terapia en evolución: remembranza del Premio Nobel de Medicina 2018. *Rev Med Chile*. 2022;150(1).

[143] Instituto Nacional del Cáncer. Inhibidores de puntos de control inmunitario. NIH. 2022

[144] Molinero, M, Zamora MD, Martínez JM. Efectividad y seguridad de inhibidores de puntos de control inmunitario en pacientes excluidos de ensayos clínicos. Rev. OFIL·ILAPHAR. 2020.

[145] Hunter AM, Sallman DA. Current status and new treatment approaches in TP53 mutated AML. Vol. 32, Best Practice and Research: Clinical Haematology. 2019.

[146] NCT02203773. Study of ABT-199 (GDC-0199) in Combination With Azacitidine or Decitabine (Chemo Combo) in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). National Library of Medicine. 2014;

[147] DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2019;133(1).

[148] Li W, Wang F, Guo R, Bian Z, Song Y. Targeting macrophages in hematological malignancies: recent advances and future directions. Vol. 15, Journal of Hematology and Oncology. 2022.

[149] Liu S, Tan J. DNA methyltransferase inhibitors (DNMTis) as sensitizing agents to overcome chemoresistance. En: Epigenetic Regulation in Overcoming Chemoresistance. 2021.

[150] Gilead Sciences. Magrolimab Monotherapy or Magrolimab in Combination With Azacitidine in Participants With Hematological Malignancies. U.S. National Library of Medicine. 2017.

[151] Thol F, Heuser M. Treatment for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. Vol. 5, HemaSphere. 2021.

[152] Kayser S, Levis MJ. Updates on targeted therapies for acute myeloid leukemia. Vol. 196, British Journal of Haematology. 2022.

[153] Wagner K, Damm F, Thol F, Göhring G, Görlich K, Heuser M, et al. FLT3-internal tandem duplication and age are the major prognostic factors in patients with relapsed acute myeloid leukemia with normal karyotype. Haematologica. 2011;96(5).

[154] Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. Vol. 33, Leukemia. 2019.

- [155] Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5).
- [156] Fischer T, Stone RM, DeAngelo DJ, Galinsky I, Estey E, Lanza C, et al. Phase IIB trial of oral midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(28).
- [157] Stone RM, DeAngelo DJ, Klimek V, Galinsky I, Estey E, Nimer SD, et al. Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. *Blood*. 2005;105(1).
- [158] Baron J, Wang ES. Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(6).
- [159] Smith CM, Li A, Krishnamurthy N, Lemmon MA. Phosphatidylserine binding directly regulates TIM-3 function. *Biochemical Journal*. 2021;478(17).
- [160] Haslauer T, Greil R, Zaborsky N, Geisberger R. CAR T-Cell Therapy in Hematological Malignancies. National Center for Biotechnology Information. 2021
- [161] Quílez AM, Fernández-Arche MA, García-Giménez MD, De la Puerta R. Potential therapeutic applications of the genus *Annona*: Local and traditional uses and pharmacology. Vol. 225, *Journal of Ethnopharmacology*. 2018.
- [162] Rady I, Bloch MB, Chamcheu RCN, Banang Mbeumi S, Anwar MR, Mohamed H, et al. Anticancer Properties of *Graviola* (*Annona muricata*): A Comprehensive Mechanistic Review. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018.
- [163] Martínez Salazar M. Técnicas para la detección de apoptosis y senescencia celular in vitro y su importancia en biotecnología de la salud. *Rev Colomb Biotecnol*. 2009;11(2).
- [164] Rodríguez-Ulloa C, Rivera-Jacinto M. ELISA y técnica de sedimentación espontánea para el diagnóstico de infección por *Giardia lamblia* en muestras fecales de niños de Perú. *Salud Publica Mex*. 2011;53(6).
- [165] Ammouy C, Younes M, El Khoury M, Hodroj MH, Haykal T, Nasr P, et al. The pro-apoptotic effect of a Terpene-rich *Annona cherimola* leaf extract on leukemic cell lines. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1).

- [166] Yuan SSF, Chang HL, Chen HW, Yeh YT, Kao YH, Lin KH, et al. Annonacin, a mono-tetrahydrofuran acetogenin, arrests cancer cells at the G1 phase and causes cytotoxicity in a Bax- and caspase-3-related pathway. *Life Sci.* 2003;72(25).
- [167] Kojima N. Systematic synthesis of antitumor annonaceous acetogenins. Vol. 124, *Yakugaku Zasshi.* 2004.
- [168] Quispe A, Callacondo D, Rojas J, Zavala D, Posso M, Vaisberg A. Efecto citotóxico de las semillas de *Annona cherimola* en cultivos de cáncer de cérvix, mama y leucemia mieloide crónica. *Acta méd. peruana* 26(3): 156-161. 2019.
- [169] Chen Y, Chen JW, Xu SS, Wang Y, Li X, Cai BC, et al. Antitumor activity of annonaceous acetogenins in HepS and S180 xenografts bearing mice. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22(8).
- [170] Shi JF, Wu P, Jiang ZH, Wei XY. Synthesis and tumor cell growth inhibitory activity of biotinylated annonaceous acetogenins. *Eur J Med Chem.* 2014;71.
- [171] Yuan F, Bai G, Chen Y, Miao Y, Chen J, Li X. Structure-activity relationships of diverse ACGs against multidrug resistant human lung cancer cell line A549/Taxol. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015;25(4).
- [172] Coothankandaswamy V, Liu Y, Mao SC, Morgan JB, Mahdi F, Jekabsons MB, et al. The alternative medicine pawpaw and its acetogenin constituents suppress tumor angiogenesis via the HIF-1/VEGF pathway. *J Nat Prod.* 2010;73(5).
- [173] Teresa Gutiérrez M, Durán AG, Mejías FJR, Molinillo JMG, Megias D, Valdivia MM, et al. Bio-guided isolation of acetogenins from *annona cherimola* deciduous leaves: Production of nanocarriers to boost the bioavailability properties. *Molecules.* 2020;25(20).
- [174] Younes M, Ammoury C, Haykal T, Nasr L, Sarkis R, Rizk S. The selective anti-proliferative and pro-apoptotic effect of *A. cherimola* on MDA-MB-231 breast cancer cell line. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1).
- [175] Iacopetta D, Fazio A, La Torre C, Barbarossa A, Ceramella J, Francomano F, et al. *Annona cherimola* Mill. Leaf Extracts Affect Melanoma Cells Growth and Progression. *Foods.* 2022;11(16).
- [176] Foster K, Oyenih O, Rademan S, Erhabor J, Matsabisa M, Barker J, et al. Selective cytotoxic and anti-metastatic activity in DU-145 prostate cancer cells induced by *Annona muricata* L. bark extract and phytochemical, annonacin. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1).

- [177] Yap C, Subramaniam K, Khor S, Chung I. Annonacin exerts antitumor activity through induction of apoptosis and extracellular signal-regulated kinase inhibition. *Pharmacognosy Res.* 2017;9(4).
- [178] Fu LW, Liang YJ, Zhang X, Dai CL, Zhang JY, Yan YY, et al. Bullatacin triggered ABCB1-overexpressing cell apoptosis via the mitochondrial-dependent pathway. *J Biomed Biotechnol.* 2009;2009.
- [179] Schlie M, González A, Luna L. Las acetogeninas de Annonaceae: efecto antiproliferativo en líneas celulares neoplásicas. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas.* 2009.
- [180] Brandt U. Energy converting NADH:quinone oxidoreductase (complex I). Vol. 75, *Annual Review of Biochemistry.* 2006.
- [181] Luna-Ortiz P, Flores-Chávez PL, Guarner-Lans V, Machado-Diaz AM, Olivares-Sanromán ME, Martínez-Rosas M. La memoria metabólica y las complicaciones cardiovasculares en el paciente diabetic. *Revista Mexicana de Anestesiología.* 2015;38(4).
- [182] Pagniez-Mammeri H, Loublier S, Legrand A, Bénit P, Rustin P, Slama A. Mitochondrial complex I deficiency of nuclear origin. I. Structural genes. Vol. 105, *Molecular Genetics and Metabolism.* 2012.
- [183] Nolfi-Donagan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. Vol. 37, *Redox Biology.* 2020.
- [184] Guo R, Gu J, Zong S, Wu M, Yang M. Structure and mechanism of mitochondrial electron transport chain. Vol. 41, *Biomedical Journal.* 2018.
- [185] Fernie AR, Carrari F, Sweetlove LJ. Respiratory metabolism: Glycolysis, the TCA cycle and mitochondrial electron transport. Vol. 7, *Current Opinion in Plant Biology.* 2004.
- [186] Nirrody JA, Budin I, Rangamani P. ATP synthase: Evolution, energetics, and membrane interactions. *Journal of General Physiology.* 2020;152(11).
- [187] Papa S, Martino PL, Capitanio G, Gaballo A, De Rasmio D, Signorile A, et al. The oxidative phosphorylation system in mammalian mitochondria. *Adv Exp Med Biol.* 2012;942.

- [188] Gaviria Calle MM, Posada Arias S, Mira Hernández J. Acetogeninas, alternativa en el tratamiento de cáncer en caninos. CES Medicina Veterinaria y Zootecnia. 2018;13(2).
- [189] Silva R, Vilas-Boas V, Carmo H, Dinis-Oliveira RJ, Carvalho F, De Lourdes Bastos M, et al. Modulation of P-glycoprotein efflux pump: Induction and activation as a therapeutic strategy. Vol. 149, Pharmacology and Therapeutics. 2015.
- [190] Tejerizo-García A, Hernández-Hernández L, Henríquez A, González-Rodríguez SP, Ruiz MA, Alcántara R, et al. Enfermedades mitocondriales y gestación. Clin Invest Ginecol Obstet. 2005;32(2).
- [191] Barrachina I, Neske A, Granell S, Bermejo A, Chahboune N, El Aouad N, et al. Tucumanin, a beta-hydroxy-gamma-lactone bistetrahydrofuranic acetogenin from *Annona cherimola*, is a potent inhibitor of mitochondrial complex I. Planta Med. 2004;70(9):866–8.
- [192] Dulucq S, Bouchet S, Turcq B, Lippert E, Etienne G, Reiffers J, et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms are associated with major molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. Blood. 2008;112(5).
- [193] Ni LN, Li JY, Miao KR, Qiao C, Zhang SJ, Qiu HR, et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms correlate with imatinib response in chronic myeloid leukemia. Medical Oncology. 2011;28(1).
- [194] Melkonian EA, Schury MP. Biochemistry, Anaerobic Glycolysis. StatPearls. 2019.
- [195] Herrera González E, Martínez García F, Mejía-Jiménez E. El efecto Warburg: la mano derecha en el desarrollo del cáncer. Rev Esp Méd Quir. 2015;20.
- [196] Dra Machado Olano Keidys Teresa, Dr. Cárdenas Rodríguez1 Alexander Eusebio, Dra. Elina Navarro López1. Transportadores de glucosa: características genéticas, moleculares y fisiopatológicas. Revista del Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”. 2019;13(4).
- [197] Koch H, Weber YG. The glucose transporter type 1 (Glut1) syndromes. Vol. 91, Epilepsy and Behavior. 2019.
- [198] Díaz Hernández DP, Burgos Herrera LC. ¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular? Iatreia. 2002;

- [199] Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). Vol. 70, *Molecular Pharmacology*. 2006.
- [200] Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. Vol. 3, *Nature Reviews Cancer*. 2003.
- [201] Nagao A, Kobayashi M, Koyasu S, Chow CCT, Harada H. HIF-1-dependent reprogramming of glucose metabolic pathway of cancer cells and its therapeutic significance. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. 2019.
- [202] Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, Chu T, Rhebergen AM, Jairam V, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature*. 2014;513(7519).
- [203] Courtney R, Ngo DC, Malik N, Ververis K, Tortorella SM, Karagiannis TC. Cancer metabolism and the Warburg effect: the role of HIF-1 and PI3K. Vol. 42, *Molecular biology reports*. 2015.
- [204] Geng J, Yuan X, Wei M, Wu J, Qin ZH. The diverse role of TIGAR in cellular homeostasis and cancer. Vol. 52, *Free Radical Research*. 2018.
- [205] Mitroshina E V., Savyuk MO, Ponimaskin E, Vedunova M V. Hypoxia-Inducible Factor (HIF) in Ischemic Stroke and Neurodegenerative Disease. Vol. 9, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021.
- [206] Infantino V, Santarsiero A, Convertini P, Todisco S, Iacobazzi V. Cancer cell metabolism in hypoxia: Role of HIF-1 as key regulator and therapeutic target. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. 2021.
- [207] Albadari N, Deng S, Li W. The transcriptional factors HIF-1 and HIF-2 and their novel inhibitors in cancer therapy. Vol. 14, *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2019.
- [208] Chenna S, Koopman WJH, Prehn JHM, Connolly NMC. Mechanisms and mathematical modeling of ROS production by the mitochondrial electron transport chain. Vol. 323, *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2022.
- [209] Kashyap D, Garg VK, Goel N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis. En: *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 2021.
- [210] D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. Vol. 43, *Cell Biology International*. 2019.

- [211] Wong RSY. Apoptosis in cancer: From pathogenesis to treatment. Vol. 30, Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2011.
- [212] Brentnall M, Rodriguez-Menocal L, De Guevara RL, Cepero E, Boise LH. Caspase-9, caspase-3 and caspase-7 have distinct roles during intrinsic apoptosis. BMC Cell Biol. 2013;14(1).
- [213] Yamada A, Arakaki R, Saito M, Kudo Y, Ishimaru N. Dual role of Fas/FasL-mediated signal in peripheral immune tolerance. Vol. 8, Frontiers in Immunology. 2017.
- [214] Harguindey S. Apoptosis y antiapoptosis en cáncer, Alzheimer y procesos neurodegenerativos: ¿Una dialéctica de contrarios? Nuevo abanico de posibilidades terapéuticas y peligros potenciales. Vol. 21, Geriatrika. 2005
- [215] Ghavami S, Hashemi M, Ande SR, Yeganeh B, Xiao W, Eshraghi M, et al. Apoptosis and cancer: Mutations within caspase genes. Vol. 46, Journal of Medical Genetics. 2009.
- [216] Kim C, Kim B. Anti-cancer natural products and their bioactive compounds inducing ER stress-mediated apoptosis: A review. Vol. 10, Nutrients. 2018.
- [217] Lagunas-Rangel FA. Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. Vol. 15, Gaceta Mexicana de Oncología. 2016.
- [218] Ferreira A, Pereira F, Reis C, Oliveira MJ, Sousa MJ, Preto A. Crucial Role of Oncogenic KRAS Mutations in Apoptosis and Autophagy Regulation: Therapeutic Implications. Vol. 11, Cells. 2022.
- [219] Calderón A, Aspajo Villalaz C, Sevillano OP. Estrés oxidativo y especies reactivas. Revista de Investigación Científica REBIOL. 2018;38(2)
- [220] Carvajal-Carvajal C. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. Revista medicina legal de Costa Rica. 2019;36(1).
- [221] Zalba G, San José G, Moreno MU, Díez J. Papel del anión superóxido en la fisiopatología de las enfermedades vasculares. Nefrología. 2003;23(SUPPL.4).
- [222] Yuan SSF, Chang HL, Chen HW, Yeh YT, Kao YH, Lin KH, et al. Annonacin, a mono-tetrahydrofuran acetogenin, arrests cancer cells at the G1 phase and causes cytotoxicity in a Bax- and caspase-3-related pathway. Life Sci. 2003;72(25).

[223] Chan WJJ, McLachlan AJ, Hanrahan JR, Harnett JE. The safety and tolerability of *Annona muricata* leaf extract: a systematic review. Vol. 72, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2020.