



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

Tesis

**CAPACIDAD ANTIOXIDANTE Y CITOTÓXICA DE EXTRACTOS
METANÓLICOS DE *Jatropha dioica*, *Solanum rostratum* y *Solanum
heterodoxum***

ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

Para obtener el grado de
MAESTRA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DE LA SALUD

Presenta

Bióloga. Fernanda Laila Guzmán Gallardo

Directora de Tesis

Dra. María del Carmen Valadez Vega

Codirector

Dr. José Roberto Villagómez Ibarra

Pachuca de Soto, Hgo. Noviembre 2025



05/11/2025

Asunto: Autorización de impresión

Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado
Directora de Administración Escolar
Presente.

El Comité Tutorial de la **TESIS** del programa educativo de posgrado titulada "**Capacidad antioxidante y citotóxica de extractos metanólicos de *Jatropha dioica*, *Solanum rostratum* y *Solanum heterodoxum***", realizado por la sustentante **Fernanda Laila Guzmán Gallardo**, con número de cuenta 377046 perteneciente al programa de **Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

Por lo que la sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"
Pachuca, Hidalgo a 05 de noviembre del 2025

El Comité Tutorial

Dra. María del Carmen Valadez Vega
Director

Dr. Raúl Velasco Azorsa
Miembro del comité

José Roberto Villagómez Ibarra
Codirector

Dra. Diana Patricia Olivo Ramírez
Miembro del comité



Dr. Gabriel Betanzos Cabrera
Miembro del comité

Circuito ex-Hacienda la Concepción s/n Carretera
Pachuca Actopan, San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo,
México. C.P.42168
Teléfono: 52(771)7172000 Ext. 41556 y 41557
medicina@uaeh.edu.mx

"Amor, Orden y Progreso"

Este trabajo fue posible gracias al apoyo de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), mediante la beca de manutención con número de CVU **130994**.

Durante el periodo del **1 de septiembre de 2023** hasta el **31 de agosto de 2025**, se realizó la investigación en el área académica de medicina en el Instituto de Ciencias de la Salud y en el área académica de química en el Instituto de Ciencias básicas e Ingeniería ambas pertenecientes a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, en Pachuca Hidalgo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al universo por brindarme tantas oportunidades, así mismo, por la culminación de esta tesis ya que, además de representar un logro académico, también significó un proceso de crecimiento personal, aprendizaje y madurez, cada reto superado permitió fortalecerme y valorar aún más la importancia del esfuerzo, la disciplina y la perseverancia.

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, institución que me abrió sus puertas y me brindó las herramientas académicas y humanas necesarias para mi formación.

También agradeceré eternamente el apoyo de mis tíos y de manera muy especial, de mis abuelos Alicia Medina y Felipe Guzmán; ellos fueron un pilar fundamental en mi vida y en mi formación académica, gracias por todo el amor, consejos y ejemplo de vida. Su confianza en mí y sus enseñanzas permanecerán siempre como una guía que me impulsa a seguir superándome, sin ellos, nada de esto hubiera sido posible.

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN	1
2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.....	1
2.1 GENERALIDADES	1
2.1.1 Méjico y el conocimiento herbolario	1
2.1.2 Mecanismo de las infusiones terapéuticas	2
2.1.3 Importancia de los metabolitos secundarios en biomedicina	2
2.1.4 Principales metabolitos con interés biomédico	3
2.2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	4
2.2.1 Cáncer	5
2.2.2 Cáncer cervicouterino	6
2.2.3 Tratamientos convencionales y complementarios para el cáncer.....	6
2.2.4 <i>Jatropha dioica</i>	9
2.2.5 Género <i>Solanum</i>	10
2.2.6 Búsqueda de nuevas terapias contra el cáncer.....	11
2.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
3 JUSTIFICACIÓN	14
4 HIPÓTESIS.....	15
5 OBJETIVOS	15
5.1 OBJETIVO GENERAL	15
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
6 MATERIALES Y MÉTODOS	16
6.1 Estudios fitoquímicos.....	16
6.1.1 Material vegetal	16

6.2	Preparación de la muestra.....	16
6.2.1	Obtención de los extractos	16
6.3	Análisis cualitativos de metabolitos.....	16
6.4	Cuantificación de metabolitos en los extractos	18
6.4.1	Taninos	18
6.4.2	Fenoles totales	19
6.4.3	Flavonoides.....	19
6.4.4	Antocianinas	20
6.5	Capacidad antioxidante	21
6.5.1	Método ABTS• ⁺	21
6.5.2	Método DPPH.....	22
6.6	Análisis de citotoxicidad	22
6.6.1	Línea celular	22
6.6.2	Cultivo celular	23
6.6.3	Actividad citotóxica	23
6.7	Análisis estadísticos	23
7	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
7.1	Análisis cualitativo de metabolitos	25
7.2	Cuantificación de compuestos fenólicos	27
7.2.1	Fenoles totales	27
7.2.2	Flavonoides.....	28
7.2.3	Taninos	30
7.2.4	Antocianinas	31
7.3	Capacidad antioxidante	32

7.3.1	Capacidad antioxidante mediante ABTS• ⁺ y DPPH.....	33
7.3.2	Porcentaje de neutralización de radicales ABTS•+ y DPPH.....	35
7.4	Ensayo de citotoxicidad	37
7.4.1	Efecto citotóxico de los extractos metanólicos de <i>Jatropha dioica</i> , <i>Solanum rostratum</i> y <i>Solanum heterodoxum</i>	37
7.5	Particiones de extracto metanólico de la planta <i>Solanum heterodoxum</i>	44
7.5.1	Capacidad antioxidante	44
7.5.2	Prueba de citotoxicidad en las particiones de <i>S. heterodoxum</i>	45
7.6	Análisis de correlación	49
7.6.1	Correlaciones de las Raíces <i>Jatropha</i>	49
7.6.2	Correlación de Pearson de los Tallos de <i>Jatropha</i>	51
7.6.3	Correlación de Pearson de <i>Solanum rostratum</i>	54
7.6.4	Correlación de Pearson de <i>Solanum heterodoxum</i>	55
8	CONCLUSIONES.....	57
8.1	PERSPECTIVAS A FUTURO.....	58
9	REFERENCIAS.....	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Análisis cualitativo de metabolitos presentes en extractos de <i>Jatropha dioica</i> y especies de <i>Solanum</i>	27
Tabla 2 Compuestos fenólicos presentes en los de extractos de las plantas <i>Jatropha dioica</i> y especies de <i>Solanum</i>	32
Tabla 3 Capacidad antioxidante de extractos de las plantas <i>Jatropha dioica</i> , <i>Solanum rostratum</i> y <i>Solanum heterodoxum</i>	35
Tabla 4 Porcentaje de atrapamiento de los radicales ABTS ^{•+} y DPPH de los extractos de las plantas <i>J. dioica</i> y especies de <i>Solanum</i>	37
Tabla 5 Concentración Inhibitoria Media (CI ₅₀) de extractos de las plantas de estudio en células SiHa,.....	40
Tabla 6 Capacidad antioxidante y porcentaje de atrapamiento de los radicales ABTS ^{•+} y DPPH de las particiones obtenidas del extracto metanólico de <i>Solanum heterodoxum</i>	45
Tabla 7 Concentración inhibitoria media (CI ₅₀) de las particiones de <i>Solanum heterodoxum</i>	46
Tabla 8 Mapa de calor de las correlaciones de Pearson entre metabolitos y la citotoxicidad (CI ₅₀) en el extracto de raíz de <i>Jatropha dioica</i>	50
Tabla 9 Mapa de calor de las correlaciones de Pearson entre metabolitos y la citotoxicidad (CI ₅₀) en el extracto de tallos de <i>Jatropha dioica</i>	52
Tabla 10 Mapa de calor de las correlaciones de Pearson entre metabolitos y la citotoxicidad (CI ₅₀) en el extracto de <i>Solanum rostratum</i>	54
Tabla 11Mapa de calor de las correlaciones de Pearson entre metabolitos y la citotoxicidad (CI ₅₀) en el extracto de <i>Solanum heterodoxum</i>	55

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Estructura química de compuestos fenólicos más comunes en plantas.....	4
Figura 1 Estructuras químicas de metabolitos lipofílicos.....	5
Figura 3 Planta <i>Jatropha dioica</i>	9
Figura 4 Plantas <i>Solanum</i>	10
Figura 5 Viabilidad celular de células SiHa de Sh a 24, 48 y 72 horas	39
Figura 6 Viabilidad celular de células SiHa de Sr a 24, 48 y 72 horas.....	41
Figura 7 Viabilidad celular de células SiHa de RJ a 24, 48 y 72 horas.....	43
Figura 8 Viabilidad celular de células SiHa de TJ a 24, 48 y 72 horas.....	43
Figura 9 Viabilidad celular en células SiHa de SPh.....	46
Figura 10 Viabilidad celular en células SiHa de SPb.....	47

Resumen

Esta investigación evaluó extractos metanólicos de *Jatropha dioica*, *Solanum rostratum* y *Solanum heterodoxum*, para identificar si poseen actividad antioxidante o citotóxica ya que han sido plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana por sus efectos terapéuticos. Los extractos se obtuvieron mediante maceración seguido de reflujo, método que permitió un enriquecimiento de metabolitos presentes; a través de las pruebas de capacidad antioxidante como ABTS•+ y DPPH se demostró los distintos niveles de capacidad antioxidante que posee cada extracto, destacando raíces de *J. dioica* RJ como el más eficiente en la neutralización de radicales libres; por otro lado, en la cuantificación de compuestos fenólicos, RJ presentó mayores niveles de fenoles totales, taninos y antocianinas, mientras que *S. rostratum* y *S. heterodoxum* mostraron un contenido significativo de flavonoides. En cuanto a la actividad citotóxica se utilizó la línea celular SiHa (cáncer cervicouterino), se observó que los extractos exhibieron un efecto dosis-dependiente, reduciendo progresivamente la viabilidad celular, sin embargo, *S. heterodoxum* (Sr) mostró mayor toxicidad en comparación con las otras plantas. Este último se particionó en butanol y hexano, observándose que la partición en hexano presentó mayor citotoxicidad a concentraciones bajas (IC_{50} μ g/mL: 50.34 24h, 34.14 48h, 25.96 72h), sugiriendo que compuestos no polares son los principales responsables de este efecto. Los resultados apoyan la importancia de estas plantas como fuentes de compuestos bioactivos con potencial farmacológico, especialmente en el desarrollo de antioxidantes y agentes antitumorales. Este estudio contribuye al conocimiento de la medicina tradicional mexicana, aunado de generar nuevas perspectivas para el diseño de tratamientos complementarios contra enfermedades como el cáncer cervicouterino, promoviendo la innovación biomédica y el aprovechamiento sustentable de los recursos naturales de México.

1 INTRODUCCIÓN

En el campo de la biomedicina, existe un interés creciente por descubrir metabolitos secundarios sintetizados por las plantas, los cuales incluyen alcaloides, terpenos, compuestos fenólicos, saponinas, polisacáridos bioactivos y quinonas; estas familias de metabolitos han demostrado propiedades medicinales como antioxidantes, antiinflamatorias y anticancerígenas (1–4). Los metabolitos de plantas podrían contribuir al desarrollo de terapias menos invasivas para enfermedades de interés en salud pública, entre ellas el cáncer, considerado una de las tres de mayor prevalencia a nivel mundial (5); en México, el cáncer cervicouterino se posiciona como la segunda causa de muerte por displasias en mujeres (6), aunado a que los tratamientos convencionales, aunque efectivos en algunos casos, suelen ser invasivos, ocasionando efectos adversos en el organismo. Es por esto que, la investigación química de plantas, como *Jatropha dioica* y *Solanum* spp, podrían generar alternativas de tratamientos para enfermedades crónicas, como el cáncer (7, 8).

2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

2.1 GENERALIDADES

2.1.1 México y el conocimiento herbolarío

Registros arqueológicos de las civilizaciones más antiguas alrededor del mundo evidencian la relación intrínseca entre las plantas y los seres humanos, demostrando que a lo largo de la historia se han utilizado con diversos fines, como el medicinal, alimenticio y ornamental (9). Actualmente, México es considerado uno de los países con mayor conocimiento en herbolaria a nivel mundial (10); sin embargo, aún faltan estudios científicos que avalen el uso terapéutico de muchas plantas catalogadas como medicinales. El herbario del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) cuenta con un registro de aproximadamente 4,500 especies con propiedades curativas; no obstante, solo al 5% de ellas se les han realizado análisis fitoquímicos detallados (11), esto se debe a que gran parte del conocimiento sobre medicina tradicional tiene su origen en las culturas prehispánicas (12). El conocimiento herbolarío ancestral se desarrolló mediante la imitación, intuición y repetición de experiencias (13); en la actualidad, estos criterios empíricos han sido complementados y validados mediante análisis científicos, para así respaldar el uso de extractos e infusiones de plantas, que son los métodos más utilizados en esta medicina alternativa (14).

2.1.2 Mecanismo de las infusiones terapéuticas

Los tés o infusiones de plantas se han utilizado como medicina de manera empírica; actualmente, gracias a la ciencia, se sabe que sus efectos en la salud se deben a los compuestos químicos presentes en tallos, hojas y raíces, que pueden ser extraídos a través de procesos químicos y físicos (15). Cuando se preparan infusiones, el agua actúa como solvente polar, permitiendo la disolución de compuestos iónicos y polares mediante enlaces de hidrógeno; este proceso de solubilización es fundamental, ya que muchos compuestos con potencial terapéutico y otros metabolitos secundarios, se disuelven en agua y pueden ser fácilmente absorbidos en el cuerpo humano (16). Nuestro organismo opera en un ambiente acuoso, lo que permite que los compuestos polares presentes en las infusiones se integren de forma efectiva en los fluidos biológicos, mejorando su biodisponibilidad y facilitando su transporte a través de membranas celulares hasta los sitios donde ejercen su acción terapéutica (17). Esta compatibilidad con los medios acuosos del cuerpo humano también favorece su eliminación, reduciendo el riesgo de acumulación tóxica y promoviendo una excreción eficiente (18); por ello, el consumo de infusiones representa un método accesible para aprovechar las propiedades beneficiosas de las plantas medicinales, optimizando la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad de sus compuestos bioactivos.

2.1.3 Importancia de los metabolitos secundarios en biomedicina

Los compuestos derivados del metabolismo secundario de las plantas se producen en respuesta a factores ambientales o al estrés (19); además, han despertado un interés en la biomedicina debido a sus propiedades en la salud humana, mostrando en algunos casos potencial terapéutico, ejemplos de ellos son los taninos, antocianinas, flavonoides, fenoles, alcaloides, terpenos, saponinas, etc., mientras que las propiedades farmacológicas que más se destacan son las antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas y anticancerígenas (20). Debido a estas características, los metabolitos secundarios de plantas representan diversas posibilidades para la creación de nuevos fármacos que ayuden en el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas, como es el cáncer (21). Analizar estos biocompuestos puede ayudar a comprender sus mecanismos de acción y, de esta manera, desarrollar alternativas terapéuticas más seguras y eficaces en comparación con los tratamientos convencionales actuales (22).

2.1.4 Principales metabolitos con interés biomédico

Dentro de los compuestos antioxidantes destacan los compuestos fenólicos las estructuras químicas se pueden apreciar en la Figura 1, los cuales presentan abundantes grupos hidroxilo unidos a estructuras aromáticas, lo que les permite neutralizar radicales libres y reducir el estrés oxidativo (23, 24).

Los taninos son metabolitos con alto peso molecular, gran número de grupos hidroxilo capaces de formar puentes de hidrógeno con proteínas lo que les permite modular respuestas biológicas, investigaciones han reportado actividad antioxidante, antimicrobiana y además de una gran capacidad para unirse a proteínas (25,26).

Los flavonoides presentan tres anillos aromáticos que dependiendo la variación en oxidación o sustitución determina las diferentes clases de flavonoides y sus efectos en el organismo, como la inhibición de enzimas generadoras de radicales libres, o de captura directa de estos, regeneración de otros antioxidantes endógenos o incluso quelación de metales (27).

Los ácidos fenólicos, como el ácido cafeico y el ácido gálico, ejercen su acción antioxidante gracias a la reactividad del grupo hidroxilo (-OH) presente en su anillo aromático; aunque pueden participar en distintos mecanismos, se considera que su mecanismo se basa en la neutralización de radicales libres mediante la donación del electrón, estabilizando a las especies reactivas y previniendo el daño oxidativo celular (27).

Los terpenos, la mayoría son caracterizados por su estructura de unidades de isopreno como se ve en la Figura 2, dándoles la cualidad lipofílica y de bajo peso molecular, que les permite interactuar fácilmente con las membranas celulares, demostrando propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas e incluso anticancerígenas; también, existen otros terpenoides conjugados con grupos polares o azúcares que les confieren cierta polaridad, estos también tienen biodisponibilidad ya que pueden influir en proteínas, enzimas e incluso en las estructuras químicas de los canales de membrana (28).

Los alcaloides son compuestos orgánicos que se caracterizan por su carácter básico atribuido a la presencia de átomos de nitrógeno, generalmente localizados dentro de un anillo heterocíclico, aunque algunos tipos los presentan en cadenas laterales; estas moléculas poseen bajo peso

molecular, son sólidas y su solubilidad varía con el pH. Según su origen biosintético, los alcaloides se clasifican en alcaloides verdaderos, derivados de aminoácidos con nitrógeno dentro del anillo; protoalcaloides que a diferencia con los anteriores, estos poseen el nitrógeno fuera del anillo; y pseudoalcaloides, cuya estructura contiene nitrógeno aunque no provienen de aminoácidos, sino que se forma por transaminación o incorporación posterior. Esta variabilidad estructural determina sus propiedades farmacológicas, ya que los anillos heterocíclicos con nitrógeno les permiten interactuar con enzimas, proteínas y receptores celulares, generando una gama de efectos biológicos; como acciones analgésicas, anestésicas, estimulantes, antiespasmódicas, anticancerígenas o neuroactivas (29).

Las saponinas son un grupo amplio de glucósidos ampliamente distribuidos en las plantas superiores, caracterizados por sus propiedades tensioactivas que las distinguen de otros compuestos del mismo tipo, estas moléculas se disuelven en agua formando soluciones coloidales capaces de generar espuma al ser agitadas. Su estructura general está compuesta por un aglicón de naturaleza esteroideal o triterpenoide y una fracción de azúcares (aglicona) unida por enlaces glicosídicos, lo que les confiere una naturaleza anfipática; esta diversidad estructural se asocia con su amplia gama de actividades biológicas, que incluyen propiedades hemolíticas, moduladoras de membranas y potencial citotóxico selectivo, lo que las convierte en compuestos de alto interés farmacológico y biotecnológico (30).

Todos estos metabolitos secundarios ofrecen funciones en la salud humana, por lo que las plantas pueden ser recursos valiosos en el desarrollo de nuevas terapias.

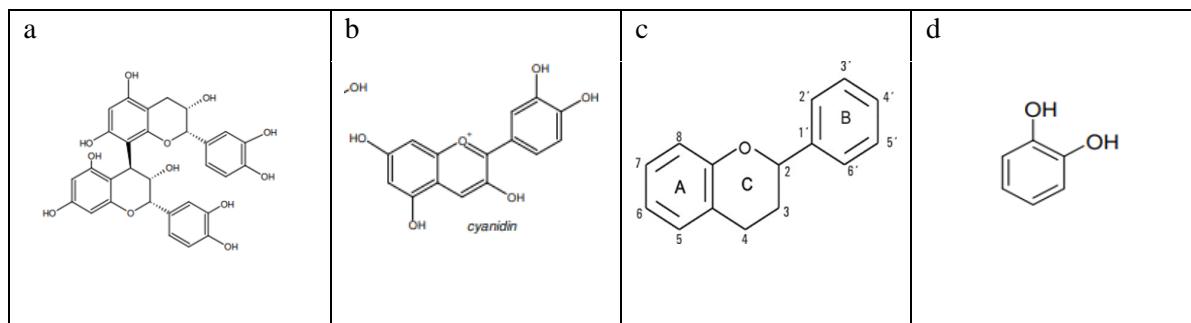
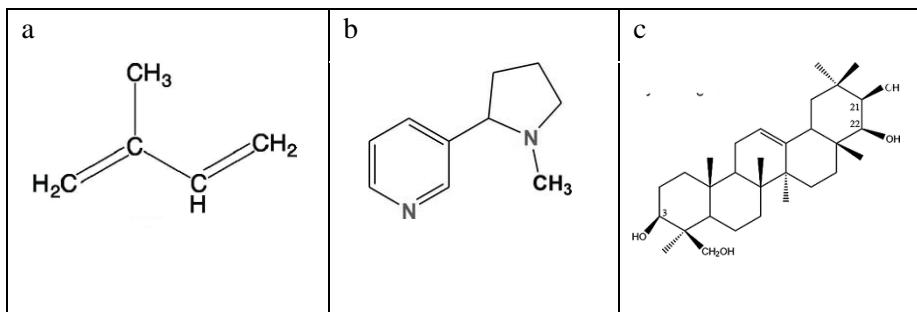


Figura 1 Estructura química de compuestos fenólicos más comunes en plantas a) Taninos
b) Antocianinas c) Flavonoides d) Fenol simple



*Figura 2 Estructuras químicas de metabolitos lipofílicos
a) Terpenos b) Alcaloides c) Saponinas*

2.2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

2.2.1 Cáncer

El crecimiento y la reproducción celular en el cuerpo humano son procesos naturales regulados por la división celular y la apoptosis, que permiten la regeneración y reemplazo de células dañadas (31); sin embargo, cuando este equilibrio se altera, células anómalas comienzan a proliferar descontroladamente, formando tumores que pueden ser benignos o malignos (32) los cuales han mostrado la capacidad de invadir tejidos cercanos y propagarse a otras áreas del cuerpo en un proceso conocido como metástasis, característico del cáncer maligno (33).

El desarrollo del cáncer está asociado con alteraciones genéticas que afectan el crecimiento y la división celular; estas alteraciones pueden surgir por mutaciones heredadas o adquiridas por factores ambientales, como las inducidas por compuestos tóxicos en el humo del tabaco, contaminación ambiental o por la radiación ultravioleta (34). Con la edad, la capacidad del organismo para eliminar células con ADN dañado disminuye, aumentando así el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer (35), además, los factores epigenéticos influyen en la metilación del ADN y la modificación de histonas, lo que también desempeña un papel crucial en la carcinogénesis (36).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cerca de un tercio de las muertes por cáncer están relacionadas con factores de estilo de vida, como el consumo de alcohol, tabaco, sedentarismo, mala alimentación e infecciones virales oncogénicas, como las causadas por los virus de la hepatitis o el papiloma humano, que son responsables de alrededor del 30% de los casos en países de ingresos bajos y medios (37).

En la población femenina de México, el cáncer cervicouterino representa una de las mayores preocupaciones de salud pública, ya que, según las últimas estadísticas, es la segunda causa de muerte por displasias, con una diferencia del 5.8% respecto a la tasa de incidencia del cáncer de mama. Cada año, se registran miles de nuevos casos y muertes relacionadas con esta enfermedad, lo que subraya la importancia de fortalecer los esfuerzos de prevención y tratamiento en el país (6).

2.2.2 Cáncer cervicouterino

El cuello uterino (denominado *cervix*, que en latín significa cuello) es una sección estrecha y cilíndrica del útero, con una longitud promedio de 2 a 4 cm en mujeres adultas, que conecta la parte inferior del útero con la vagina; esta estructura está revestida por diferentes tipos de epitelio: el canal endocervical está cubierto por epitelio glandular, mientras que el exocervix tiene un revestimiento de epitelio escamoso; ambos tipos de epitelio se encuentran en la unión escamo-columnar, una zona clave en la patogénesis del cáncer cervicouterino (38).

El diagnóstico de cáncer cervicouterino es uno de los más relevantes en ginecología, en 1947 se observó que el cáncer cervical invasivo podía curarse mediante cirugía no radical cuando era detectado microscópicamente; sin embargo, en las últimas décadas, las definiciones y los tratamientos han evolucionado de manera significativa. Desde la década de 1960, se han modificado los criterios para el carcinoma invasivo en estadio temprano del cuello uterino, ya que este órgano es particularmente accesible para el diagnóstico y la intervención terapéutica (39).

Aunque la causa exacta del cáncer de cuello uterino no se conoce completamente, se ha identificado una fuerte asociación entre esta enfermedad y la infección por el virus del papiloma humano (VPH), especialmente los tipos 16 y 18, que se encuentran con frecuencia en casos de cáncer cervical invasivo. La persistencia de la infección por VPH en la zona de transformación cervical puede inducir mutaciones que desencadenan la progresión hacia el cáncer (40), además, otros factores de riesgo incluyen el tabaquismo, la inmunosupresión, el uso prolongado de anticonceptivos orales y la multiparidad (41).

La prevención del cáncer cervicouterino se ha centrado en la vacunación contra el VPH y en programas de detección temprana, como la citología cervical (Papanicolaou) y la prueba de ADN

del VPH; estos métodos han demostrado ser efectivos para reducir la incidencia y mortalidad por esta enfermedad en países con programas de cribado bien establecidos (42), sin embargo, en países de ingresos bajos y medios, como México, el acceso a estas herramientas de prevención sigue siendo limitado, lo que contribuye a las altas tasas de mortalidad (43).

2.2.3 Tratamientos convencionales y complementarios para el cáncer

Los tratamientos convencionales para el cáncer incluyen principalmente la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, métodos que han sido efectivos en la eliminación o reducción de tumores; sin embargo, su aplicación puede conllevar efectos secundarios significativos, como daño a las células sanas y una disminución en la calidad de vida del paciente debido a su naturaleza invasiva (44). La cirugía es a menudo el primer enfoque para tumores sólidos localizados, mientras que la radioterapia utiliza radiación ionizante para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores (45); por otro lado, la quimioterapia emplea fármacos citotóxicos que actúan sobre células de rápida división, pero también afecta a células sanas, lo que provoca efectos adversos como náuseas, fatiga y supresión del sistema inmunológico (46).

A medida que el tratamiento convencional continúa siendo la opción principal, muchos pacientes buscan alternativas o complementos que puedan reducir los efectos adversos o mejorar los resultados de los tratamientos convencionales (47). En respuesta a esta necesidad, cada vez más pacientes recurren a la medicina alternativa y complementaria, especialmente al uso de plantas medicinales. De hecho, está documentado que el 30% de los pacientes con cáncer en México utilizan plantas medicinales como parte de su tratamiento, lo cual subraya la relevancia de la medicina tradicional en la cultura mexicana (48, 49). Estas prácticas alternativas no solo están influenciadas por factores socio-culturales, sino también por consideraciones económicas, ya que el acceso a tratamientos convencionales puede ser limitado para ciertos sectores de la población (14).

Estudios etnofarmacológicos han documentado más de 3,000 especies de plantas con propiedades anticancerígenas en todo el mundo y la investigación biomédica actual se centra en identificar los metabolitos secundarios responsables de esta actividad para integrarlos en tratamientos que puedan complementar las terapias convencionales (4).

Diversas especies de plantas han sido objeto de investigación debido a sus aplicaciones terapéuticas tradicionales y potenciales propiedades anticancerígenas, como, por ejemplo:

- *Annona muricata* (guanábana): Conocida por sus usos en el tratamiento de hipertensión, diabetes, infecciones y cáncer; entre sus compuestos bioactivos se destacan las procianidinas, epicatequinas, quercetinas y kaempferol, los cuales poseen propiedades antioxidantes (50).
- *Castilleja tenuiflora* (garañona): Nativa de México y el sur de Estados Unidos, tradicionalmente utilizada para tratar cáncer, inflamaciones y trastornos gastrointestinales (51).
- *Lippia graveolens* (orégano mexicano): Ha sido empleada en la medicina tradicional para afecciones relacionadas con microorganismos e inflamaciones; sus compuestos activos incluyen carvacrol, timol y diversos flavonoides como quercetina, pinocembrina y galangina (52).
- *Tithonia diversifolia*: Ha sido usada para tratar condiciones como diabetes, diarrea y hepatitis, y contiene alcaloides, taninos, flavonoides y terpenoides, compuestos que contribuyen a su actividad farmacológica (53).

La medicina tradicional mexicana ha trabajado con diversas plantas que varían según las regiones, aunque muestran un prometedor potencial medicinal, aún se requiere investigación adicional para evaluar exhaustivamente su toxicidad y composición completa, lo cual podría abrir la puerta a nuevos tratamientos oncológicos (3); por ello, es necesario contribuir al estudio fitoquímico de las especies registradas con usos medicinales, como *J. dioica*, *S. rostratum* y *S. heterodoxum*.

2.2.4 *Jatropha dioica*

Es un arbusto de la familia Euphorbiaceae, se distribuye en México desde Chihuahua hasta Oaxaca, es abundante en áreas de matorral xerófilo, bosques tropicales caducifolios y pastizales a altitudes de 2350 a 2550 metros (54); como se puede ver en la Figura 3 su tallo es carnoso y flexible, el principal atractivo de esta planta es que al interior de sus tallos, posee látex incoloro, sus ramas rojizas y hojas pequeñas, generalmente con venación visible, crecen de forma espesada u obovada. Las flores masculinas presentan un cáliz de 3-3.5 mm y una corola blanquecina con 10 estambres, mientras que las flores femeninas tienen un ovario con lóculos y estilos, el fruto es casi esférico, contiene una sola semilla subesférica y café (54).



Figura 3 Planta *Jatropha dioica*

a) Tallo de *Jatropha dioica* b) Parte aérea de la planta.

Fuente: iNaturalist (observación de usuario annayorke, 2023). Licencia CC BY-NC.

En México, *J. dioica* es conocida coloquialmente como "Sangre de drago" debido a su látex que, al contacto con el aire, adquiere un color rojizo similar a la sangre, este látex ha sido utilizado tradicionalmente con propiedades astringentes y se emplea en la medicina popular para prevenir la caída del cabello, tratar várices y aliviar infecciones cutáneas mediante baños y cataplasmas (55). La actividad terapéutica de *J. dioica* se asocia con sus compuestos bioactivos, ya que según la bibliografía en sus raíces se han identificado diterpenos como citlalitrona y jatrophona, así como el beta-sitosterol, el cual ha mostrado efectos antiproliferativos sobre líneas celulares de cáncer de colon, mama y próstata (56). Estudios también han demostrado que el beta-sitosterol puede inhibir el crecimiento y promover la apoptosis en células de cáncer de estómago (57), además, la planta contiene saponinas que han demostrado efectos citotóxicos in vitro pues logran inducir apoptosis en células tumorales y reducen la angiogénesis, lo que contribuye a su potencial como tratamiento anticancerígeno (58). Por otro lado, los alcaloides extraídos de *J. dioica* han mostrado actividad citotóxica contra células Hacat, A431 y AGS, así como propiedades antirretrovirales que inhiben

el VIH-1 pseudotipado (59), asimismo, el látex presente en los tallos es rico en taninos, compuestos fenólicos reconocidos por su actividad antioxidante y su vasta bioactividad en organismos (60,61).

2.2.5 Género *Solanum*

El género *Solanum* incluye especies ampliamente distribuidas y adaptadas a una variedad de hábitats, muchas de las cuales poseen adaptaciones especiales que les permiten prosperar en entornos alterados por la actividad humana, esta resiliencia, común en las malezas, convierte a algunas especies de *Solanum* en modelos valiosos para estudios de ecología evolutiva y de tolerancia ambiental. En México, se encuentran las plantas de *Solanum rostratum* y *Solanum heterodoxum*, ambas son comunes en diversas regiones del país, estas especies se han adaptado a suelos pobres y áreas antropogénicas, como vías de ferrocarril y terrenos agrícolas, donde la presión de selección, aunada a las alteraciones del entorno, impulsa su supervivencia y propagación (62).

Solanum rostratum, conocida como "duraznillo" o "espina amarilla," es una planta posiblemente nativa de México que se encuentra en climas cálidos y templados, a altitudes desde el nivel del mar hasta los 2450 metros. Se distribuye en estados como Aguascalientes, Ciudad de México, Hidalgo, y Oaxaca, creciendo en áreas de matorral xerófilo y bosques tropicales caducifolios (62), es reconocida en la medicina tradicional por su uso en el tratamiento de problemas renales, digestivos y respiratorios, aunque los estudios farmacológicos y toxicológicos formales de sus propiedades son aún limitados (63). En estudios fitoquímicos, se ha identificado en *S. rostratum* la presencia de fenilpropanoides, compuestos con efectos antiproliferativos *in vitro* contra células de hepatoma, induciendo apoptosis en células HepG2 y Hep3B (64).

Solanum heterodoxum, también es una especie nativa del sur de los Estados Unidos y México, se encuentra en hábitats como matorrales y pastizales a altitudes entre 2250 a 2450 metros. Su distribución en México incluye estados como Hidalgo, Chihuahua, Durango, y Veracruz (63,65), aunque *S. heterodoxum* ha sido menos investigada en comparación con *S. rostratum*, su presencia en áreas perturbadas y su tolerancia a condiciones ambientales difíciles la convierten en un organismo de interés para estudios de malezas adaptativas; la falta de estudios *in vitro* en esta especie representa una oportunidad para ampliar el conocimiento sobre las malezas de México, así como su potencial farmacológico (66).

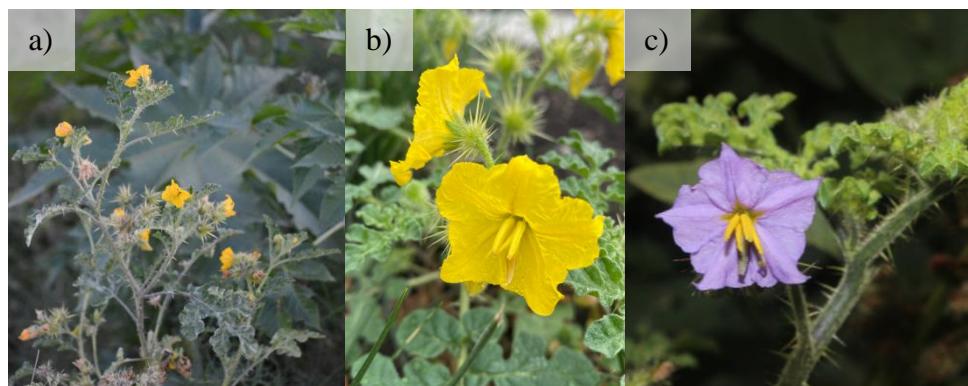


Figura 4 Plantas Solanum a) Parte aérea de *Solanum heterodoxum*; b) Flor de *S. rostratum*; c) Flor de *S. heterodoxum*.

Fuente: iNaturalist (observaciones de usuarios gardenerofeden, 2021; alfonsoperezgutierrez, 2023; ficha taxonómica de iNaturalist, 2025).

Licencia CC BY-NC.

2.2.6 Búsqueda de nuevas terapias contra el cáncer

Las plantas medicinales han sido una fuente constante de compuestos bioactivos en la medicina tradicional, actualmente, continúan ocupando un lugar destacado en la investigación de nuevas moléculas con potencial terapéutico (67,68). Los compuestos derivados de plantas han demostrado su eficacia en el tratamiento de diversas enfermedades, incluidas las infecciones bacterianas, los trastornos inflamatorios y, especialmente, el cáncer (69), a medida que avanzan los enfoques de quimioprevisión, nuevos compuestos vegetales han mostrado la capacidad de dirigirse a genes específicos asociados con la carcinogénesis, interrumpiendo el crecimiento y proliferación de células malignas de forma selectiva (70).

Actualmente, se han aprobado más de 140 fármacos anticancerígenos para tratar diversos tipos de cáncer; sin embargo, aún existe una necesidad urgente de desarrollar terapias más efectivas para aquellos tumores que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales (22).

Aunque procedimientos como la quimioterapia radioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal y cirugía han sido efectivas en ciertos tipos de cáncer, su aplicación conlleva efectos secundarios que afectan tanto a células tumorales como a células sanas de crecimiento rápido, como las de la médula ósea, las raíces del cabello y las mucosas del sistema digestivo y reproductor (44). En el caso de la quimioterapia, los efectos adversos incluyen fatiga, pérdida de cabello, disfunción gastrointestinal y reproductiva, variando su impacto según la respuesta individual de cada paciente (47).

Debido a estos efectos secundarios y los costos elevados de los tratamientos convencionales se ha intensificado la búsqueda de terapias alternativas más seguras, específicas y asequibles, como las que podrían ofrecer los recursos naturales, ya que representan una oportunidad en esta dirección, pues se estima que más del 60% de los fármacos antineoplásicos actuales tienen su origen, directo o indirecto, en compuestos derivados de plantas (21). Los compuestos de origen vegetal representan una fuente valiosa en la búsqueda de terapias contra el cáncer, ya que muchos de ellos poseen citotoxicidad selectiva, es decir, son capaces de afectar principalmente a las células tumorales sin dañar en igual medida a las células sanas; esta selectividad se debe a la capacidad de ciertos metabolitos naturales como alcaloides, flavonoides, terpenos o saponinas, de interferir con rutas metabólicas y señales de proliferación que suelen estar alteradas en las células cancerosas, como las asociadas al estrés oxidativo, la apoptosis o la regulación del ciclo celular, lo cual resulta crucial para el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos que minimicen el daño a los tejidos sanos (8).

2.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Entre las plantas de interés en la medicina tradicional mexicana se encuentran *Jatropha dioica*, *Solanum rostratum* y *S. heterodoxum*, las cuales han sido utilizadas para tratar algunas molestias de salud ya sea internas o externas. Estudios fitoquímicos preliminares han identificado en estas plantas compuestos bioactivos con potencial citotóxico en líneas celulares de cáncer, tales como el cáncer de colon, mama y próstata (49). Sin embargo, su efecto específico sobre células de cáncer cervicouterino, como la línea celular SiHa, aún no se ha estudiado a profundidad, especialmente en el caso de *Solanum heterodoxum*, cuya investigación *in vitro* es limitada.

El presente estudio se enfoca en evaluar los extractos metanólicos de *Jatropha dioica*, *Solanum rostratum* y *Solanum heterodoxum* para conocer su actividad antioxidante y citotóxica en la línea celular SiHa; al identificar concentraciones tóxicas efectivas de los metabolitos presentes en estas plantas, se podría avanzar en el desarrollo de alternativas terapéuticas menos invasivas. Promover estudios fitoquímicos contribuye a complementar el conocimiento tradicional existente en nuestro país, aprovechando los recursos naturales y sentando bases para opciones de tratamientos oncológicos más seguros, efectivos y menos invasivos en comparación con las técnicas clínicas utilizadas actualmente.

3 JUSTIFICACIÓN

Una rama de la biomedicina trabaja en la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas mediante plantas medicinales, ya que pueden ser una fuente prometedora de compuestos bioactivos útiles; muchos compuestos presentes en plantas han demostrado efectos terapéuticos. Este trabajo evalúa los extractos metanólicos de *J. dioica*, *S. rostratum* y *S. heterodoxum* y sus efectos antioxidantes y citotóxicos en células SiHa, derivadas de cáncer cervicouterino; de esta manera, se busca contribuir al desarrollo de terapias naturales, seguras y selectivas provenientes de moléculas de origen natural, debido a que las terapias actuales como quimioterapia y radioterapia presentan graves efectos adversos como náuseas, vómito, alopecia, inmunosupresión, anemia, infertilidad, daños hepáticos, renales, cardíacos y neurológicos a largo plazo. Así mismo, esta investigación promueve la innovación biomédica a partir de recursos naturales abundantes en México.

4 HIPÓTESIS

Los extractos metanólicos de *Jatropha dioica*, *Solanum rostratum* y *Solanum heterodoxum* presentan metabolitos secundarios que podrían tener actividad antioxidante y un efecto citotóxico dosis dependiente en las células SiHa.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la actividad citotóxica y antioxidante de extractos metanólicos de las plantas *Jatropha dioica*, *Solanum rostratum* y *Solanum heterodoxum*.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Obtener los extractos de las plantas *J. dioica*, *S. rostratum*, y *S. heterodoxum* por maceración empleando metanol a reflujo.
- 2) Realizar un tamizaje preliminar cualitativo de los metabolitos presentes en los extractos.
- 3) Cuantificar espectrofotométricamente el contenido de compuestos fenólicos en los extractos.
- 4) Evaluar la capacidad antioxidante de los extractos de *J. dioica*, *S. rostratum* y *S. heterodoxum*.
- 5) Evaluar la actividad citotóxica de los extractos sobre la línea celular SiHa.
- 6) Analizar estadísticamente la correlación de los metabolitos con los resultados de la actividad antioxidante y citotóxica.

6 MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Estudios fitoquímicos

6.1.1 Material vegetal

Se recolectaron ejemplares de *Jatropha dioica*, *Solanum rostratum* y *Solanum heterodoxum* en la localidad de Tornacuxtla, municipio de San Agustín Tlaxiaca, Estado de Hidalgo, durante el mes de diciembre de 2023. Los criterios de inclusión consideraron plantas maduras y en buen estado fisiológico, mientras que los criterios de exclusión incluyeron plantas secas, dañadas o con signos de infestación por algún tipo de plaga; las especies fueron identificadas por el Dr. Manuel Ledesma perteneciente al Área académica de biología de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

6.2 Preparación de la muestra

Una vez recolectadas las plantas se sometieron a un proceso de deshidratación a 38°C por tres días en el horno Shel-Lab (EX6 ZZMFG Sheldon Manufacturing, INC, USA).

Después de la deshidratación se trituraron en un molino manual, (Grano Cuerpo Hierro Estañado Wolfox Wf2541, México) y fueron guardadas en bolsas herméticas a temperatura ambiente hasta su uso.

6.2.1 Obtención de los extractos

Para realizar los extractos, se maceraron las plantas en metanol durante una semana agitándolas esporádicamente, protegidos de la luz y el oxígeno; posteriormente, en un matraz bola de 5 l se hizo una extracción a reflujo en metanol a 35 C° por 2 h. Transcurrido el tiempo, cada extracto fue recuperado por filtración y evaporados a sequedad en un Rotavapor® semiautomatizado R-114 equipado con un baño calefactor B-480 (Marshall-scientific, USA) a 35 C°.

6.3 Análisis cualitativos de metabolitos

Preparación del extracto seco

Antes de realizar las pruebas específicas, se rehidrató una parte del extracto seco con el disolvente adecuado para facilitar las reacciones químicas.

Pruebas cualitativas

- Alcaloides

En tubos de ensayo se mezclaron 25 mg de los extractos secos con 5 mL de HCl al 10% y se calentaron en baño María a 60 °C durante 15 minutos, tras filtrar, se realizaron particiones con 5 mL de diclorometano, recolectando la fase orgánica. Para la detección cualitativa, se añadieron 2 gotas del reactivo de Dragendorff a 1 mL de la fase ácida, observándose un precipitado anaranjado como resultado positivo. Adicionalmente, se evaporaron 2 mL de la fase orgánica, se alcalinizó con NaOH al 10% y se calentó; el olor a amoniaco indica la presencia de aminas volátiles.

- Saponinas y esteroles

Se tomaron 25 mg de los extractos secos y se sometieron a hidrólisis en 2.5 mL HCl al 10%, se concentraron con evaporación y se extrajo el hidrolizado con 5 mL de cloroformo; para verificar la presencia de sapogeninas (agliconas de saponinas), se realizó la prueba de Liebermann-Burchard (Ac_2O y H_2SO_4) para esteroles y triterpenos, con el fin de identificar compuestos con núcleos insaturados característicos, observando cambios de coloración como indicativo de un resultado positivo.

- Cumarinas

Se tomaron 30 mg de extracto vegetal en 3 mL de metanol y se calentaron en baño María por 10 min (para mejorar solubilidad), se tomaron dos muestras de 1 mL del extracto y se vertieron en tubos de ensayo, a uno se le añadieron 0.5 mL de NaOH al 10%, se agitó y se observó a luz UV, si la muestra presentaba fluorescencia azul/verde brillante indicaba la presencia de estos compuestos. Al otro tubo se mezclaron 1 mL de extracto y se añadieron 2 gotas de AlCl_3 al 1% en etanol, después de 2 min se observó si hubo fluorescencia amarilla indicando la presencia de cumarinas con OH libres.

- Antraquinonas

Se tomaron 30 mg del extracto seco y se mezclaron con 3 mL de benceno en un tubo de ensayo, tras agitación y separación de fases, se extrajo la capa orgánica y se le añadió 1 mL de KOH al 0.5 N. La aparición de una coloración rojo-rosada en la fase acuosa indicó un resultado positivo, lo que sugiere la presencia de antraquinonas libres.

- Glicósidos cianogénicos

Se maceraron 20 mg de cada extracto vegetal en 2 mL de cloroformo en tubos de ensayo, se calentaron en baño María a 60 °C durante 20 minutos para favorecer la liberación de HCN. En la boca del tubo se colocó un papel de filtro impregnado con ácido pícrico al 1% en carbonato de sodio al 10%, sin contacto directo con la mezcla; la aparición de una mancha rojiza en el papel indicó un resultado positivo para glicósidos cianogénicos, si el papel permanece sin alguna coloración, el resultado es negativo.

6.4 Cuantificación de metabolitos en los extractos

6.4.1 Taninos

Los taninos condensados se determinaron por el método modificado de Vainillina-HCl de Price et al. (1978). Su fundamento se basa en la reacción de los taninos con la vainillina en medio ácido, formando un complejo coloreado que se mide espectrofotométricamente. La vainillina reacciona específicamente con los grupos flavan-3-ol de los taninos condensados, produciendo un color rojo que se cuantifica a 500 nm; la catequina se utiliza como estándar porque es un flavan-3-ol representativo de los taninos condensados (71). Para la prueba, se pesaron 9 mg de cada extracto y diluyeron cada uno en 5mL de metanol, se agitaron por 1 vfcda temperatura ambiente y se centrifugaron durante 30min a 2500rpm; Se preparó una curva de calibración con catequina (Sigma-Aldrich) como estándar a concentraciones de entre 40 y 400 μ g/mL, con una R²>0.995. Se tomaron 62.5 μ L de los sobrenadantes de las extracciones, se le adicionaron 312 μ L de vainillina al 0.5% en metanol acidificado y se dejaron reaccionar por 45 min a temperatura ambiente, posterior a ello se leyó la absorbancia a 500 nm en el espectrofotómetro. Los resultados se reportan como miligramos equivalentes de catequina por cada mL de muestra (mg catequina/ mL).

6.4.2 Fenoles totales

Para la cuantificación de fenoles totales se utilizó el método Folin-Ciocalteau, este se basa en la reducción del reactivo de Folin-Ciocalteu (una mezcla de ácido fosfomolibdico y ácido fosfatúngstico) por los grupos fenólicos presentes en la muestra, generando un complejo azul que se mide a 765 nm; esta prueba es ampliamente utilizada para cuantificar fenoles totales, utilizando el ácido gálico como estándar debido a que es un compuesto fenólico simple y representativo (72).

Para comenzar la prueba, se preparó una curva de calibración utilizando ácido gálico (Sigma-Aldrich) en agua desionizada a las concentraciones 0, 100, 200, 300, 400, 500 y 600 µg/mL. De las muestras se tomaron 20 mg y se disolvieron en 5 mL de etanol. La cuantificación de fenoles se realizó de la siguiente manera; se mezclaron 50 µL de cada concentración de la curva y también de los extractos, con 250 µL de una solución de Folin-Ciocalteau (1:10, Sigma-Aldrich); Despues se tomaron 200 µL de una solución de carbonato de sodio al 7.5% (Sigma-Aldrich), se dejaron reposar por 30 min en oscuridad y se leyeron en un espectrofotómetro a 765 nm. Los resultados fueron expresados como miligramos equivalentes a ácido gálico por gramo de muestra (mg EAG/g).

6.4.3 Flavonoides

Para la cuantificación de flavonoides, se utilizó la metodología de Chang et al, (2002) la cual se basa en la formación de un complejo coloreado entre los flavonoides y el cloruro de aluminio (AlCl_3). Los flavonoides tienen grupos hidroxilo libres que reaccionan con AlCl_3 , formando un complejo estable que absorbe a 415 nm, la quercetina se utiliza como estándar porque es un flavonoide representativo y ampliamente utilizado en este tipo de ensayos (73). Para comenzar la prueba, se utiliza una curva de calibración empleando quercetina como estándar a las concentraciones 0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 mg/g. Para la extracción de flavonoides de los extractos, se utilizaron 20 mg de cada uno y se les añadió 150 µL de etanol al 80%, posterior a ello se agitó 1 h; pasado el tiempo, se tomaron alícuotas de 50 µL, se les agregó 150 µL de etanol al 80%, 10 µL de AlCl_3 al 10% en agua, 10 µL de acetato de potasio 1M y 280 µL de agua destilada. Se dejaron reposar 30 min en oscuridad para su lectura a 415 nm en el lector de microplacas Epoch (BioTek).

6.4.4 Antocianinas

Estos metabolitos se cuantificaron utilizando el método de pH diferencial propuesto por Wrolstad et al, (2005); este se basa en la propiedad de las antocianinas de cambiar su estructura molecular y por lo tanto, su absorbancia, dependiendo del pH. A pH 1, las antocianinas están predominantemente en su forma flavilio (roja), mientras que a pH 4.5, se convierten en su forma incolora (hemiacetal). La diferencia en la absorbancia a 510 nm entre estos dos pH permite cuantificar las antocianinas monoméricas (74).

Se pesaron 10 mg de los extractos y se añadieron 1.75 mL de solución etanol-HCl al 0.2 %, posterior a ello, se dejaron reposar 24 h en oscuridad; se prepararon dos soluciones amortiguadoras una de KCl/HCl a pH 1 (0.025 M) y otra de acetato de sodio junto con ácido acético a pH 4.5 (0.4 M). Se toman dos muestras con 100 µL del extracto, a cada uno se le añaden 3 mL de buffer, uno de pH 1 y otro de pH 4.5, se dejaron reposar 50 min en oscuridad y se realizó la lectura de absorbancias a 510 nm y 700 nm en el lector de microplacas Epoch (BioTek). El ensayo se realiza por triplicado. La absorbancia final se calcula de acuerdo con la ecuación número 1:

Ecuación 1.

$$A = (A_{520 \text{ nm}} - A_{700 \text{ nm}}) \text{ pH1} - (A_{520 \text{ nm}} - A_{700 \text{ nm}}) \text{ pH4.5}$$

A= Absorbancia final

Para calcular el contenido de antocianinas monoméricas se utiliza la ecuación número 2.

Ecuación 2.

$$\text{Antocianina monomérica (mg/100 g)} = (A * PM * FD * 100) / (\epsilon * 1)$$

Donde A es la absorbancia final, PM es el peso molecular de la antocianina mayoritaria (Peonidina 301.27 g/mol), FD es el factor de dilución y ϵ es el coeficiente de extinción molar como referencia para antocianinas con un valor de 26 000.

6.5 Capacidad antioxidante

6.5.1 Método ABTS^{•+}

El método ABTS^{•+} se emplea para medir la capacidad antioxidante de los extractos de *J. dioica*, *S. rostratum* y *S. heterodoxum*; este método evalúa la actividad antioxidante equivalente a Trolox (TEAC), basándose en la reducción de la coloración verde/azul producida por la reacción del radical ácido 2,2'-azino-bis-3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico (ABTS^{•+}) con los antioxidantes presentes en la muestra. El radical ABTS^{•+} es capaz de atrapar antioxidantes de tipo hidrofilicos y lipofílicos, como polifenoles, flavonoides, vitaminas C y E, entre otros (75).

El radical ABTS^{•+} se prepara a una concentración de 3.6 mg/mL, utilizando 6 mg de persulfato de potasio (Potassium persulfate-ACS reagent, ≥ 99.0%, Sigma-Aldrich Merck, USA) en 1 mL de agua desionizada. La solución se deja reposar durante 24 h a temperatura ambiente y en oscuridad. Posteriormente, se diluye en etanol hasta alcanzar una absorbancia de 0.70 ± 0.02 a una longitud de onda de 734 nm, medida en un espectrofotómetro para microplacas (Epoch™ de BioTek, USA) controlado por el software Gen5™ Data Analysis Software.

Para la cuantificación, se toman alícuotas de 100 μ L de cada extracto, a las cuales se añaden 900 μ L de la solución de ABTS^{•+}. La mezcla se deja reposar en oscuridad durante 5 minutos, tras lo cual se realiza la lectura de absorbancia a 734 nm en el lector de microplacas. Los resultados se expresan como miligramos equivalentes de Trolox por gramo de muestra (mg ET/g). Cada ensayo se realiza por triplicado.

Adicionalmente, a partir de las diluciones preparadas, se determina el porcentaje de atrapamiento del radical ABTS^{•+} utilizando la ecuación número 3.

$$\text{Ecuación 3: Atrapamiento (\%)} = \frac{A_{734} \text{ Blanco} - A_{734} \text{ Muestra}}{A_{734} \text{ Blanco}} \times 100$$

Donde A indica absorbancia.

6.5.2 Método DPPH

Este método se utiliza para evaluar la capacidad antioxidante de compuestos, mediante la captación de radicales libres DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazina); su fundamento radica en que los antioxidantes lipofílicos presentes en la muestra donan un átomo de hidrógeno o un electrón al radical DPPH, lo que resulta en la reducción de su coloración violeta intensa característica en solución metanólica (76). Este cambio se mide espectrofotométricamente, permitiendo cuantificar la actividad antioxidante.

Para la realización del ensayo, los extractos de metanol se diluyen en etanol. Se toman alícuotas de 100 µL de cada extracto y se mezclan con 900 µL de una solución de DPPH al 7.5 % en etanol. La mezcla se deja reposar en oscuridad durante 60 minutos para permitir la reacción entre los antioxidantes y el radical DPPH. Posteriormente, se mide la absorbancia a 520 nm utilizando un lector de microplacas Epoch™ (BioTek, USA).

Se prepara una curva de calibración empleando Trolox como estándar, y los resultados se expresan como miligramos equivalentes de Trolox por gramo de muestra (mg ET/g), cada ensayo se realiza por triplicado para garantizar la precisión de los resultados. Adicionalmente, se determina el porcentaje de atrapamiento del radical DPPH a partir de las diluciones preparadas, utilizando la Ecuación número 3, ya que, este porcentaje refleja la eficacia de los antioxidantes presentes en la muestra para neutralizar el radical libre.

6.6 Análisis de citotoxicidad

6.6.1 Línea celular

La línea celular SiHa de cáncer de cérvix (ATCC, HTB-35) fue donada por el Dr. Alejandro Manuel García Carrancá del departamento de Biología Molecular y Biotecnología la Universidad Nacional Autónoma de México. Esta línea celular corresponde a un carcinoma de células escamosas grado II, derivado del tejido epitelial del cérvix de una mujer asiática de 55 años que contiene el virus del papiloma humano.

6.6.2 Cultivo celular

Las células se descongelaron, se cultivaron inicialmente en frascos de cultivo (T-flasks) de poliestireno, esterilizados y con superficie tratada para favorecer la adhesión celular; para estimular su crecimiento, se utilizó Medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM, Gibco), suplementado con un 10% de suero bovino fetal (SFB, Gibco) y antibióticos (0.1% de estreptomicina y 0.1% de penicilina, ambos de uso comercial), se incubaron en una atmósfera de CO₂ al 4% a 37°C.

6.6.3 Actividad citotóxica

La actividad citotóxica se evaluó mediante el ensayo colorimétrico con bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT), basado en la capacidad de las mitocondrias funcionales de reducir el MTT a formazán compuesto insoluble en agua sintetizado por las mitocondrias de las células viables (77), cuya concentración se midió por espectrofotometría. Despues del cultivo inicial, las células se trataron con diferentes concentraciones de los extractos y se incubaron en microplacas durante 24, 48 y 72 horas. Al finalizar cada tiempo de incubación, se añadieron 100 µL de MTT (5 mg/mL, Sigma-Aldrich) a cada pozo y se incubaron nuevamente a 37°C durante 3 horas; posteriormente, se retiró el medio de cultivo y se añadió dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich) para disolver el formazán presente. Este ensayo se concluye con la medición de la absorbancia del formazán a 540 nm utilizando un lector de microplacas Epoch™ (BioTek, USA; el porcentaje de viabilidad celular se calculó tomando como referencia el 100% de viabilidad de las células no tratadas.

6.7 Análisis estadísticos

Para el manejo y organización de los datos, se utilizó el programa Microsoft Excel (Microsoft Office, USA), los datos se analizaron estadísticamente mediante el programa Statgraphics Centurion XIX, Virginia. Todos los ensayos se realizaron por triplicado y los resultados se expresaron como la media ± desviación estándar, de esta manera se busca garantizar la precisión y reproducibilidad de los datos obtenidos. Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía para determinar las diferencias significativas entre los grupos, seguido de una prueba de comparación múltiple de Tukey como análisis post hoc. Adicionalmente, se realizaron pruebas de

los coeficientes de correlación de Pearson obtenidos entre la concentración de metabolitos y las pruebas biológicas; para facilitar la visualización e interpretación se construyó un mapa de calor (heat map) mediante formato condicional en Microsoft Excel, en el que se empleó una escala cromática continua, los tonos naranjas representan correlaciones negativas, los tonos azules representan correlaciones positivas, mientras que el color blanco indica correlaciones débiles o cercanas a cero.

Las diferencias porcentuales entre extractos en el apartado de resultados fueron registrados en hojas de cálculo y analizados de manera comparativa; para evaluar las diferencias cuantitativas, se calcularon diferencias porcentuales relativas, tomando como referencia el valor menor comparado.

El cálculo se realizó con la siguiente expresión:

$$\text{Diferencia porcentual} = \left(\frac{\text{Valor mayor} - \text{Valor menor}}{\text{Valor menor}} \right) \times 100$$

De esta manera, se expresa con mayor precisión la magnitud real de incremento o disminución entre extractos, especialmente útil en estudios fitoquímicos donde los metabolitos pueden variar considerablemente entre órganos vegetales o especies; los valores porcentuales pueden superar el 100 % sin que ello represente un error matemático, ya que dicha condición se presenta cuando un extracto posee más del doble de concentración o actividad respecto al comparado. De esta manera se permite facilitar la visualización de contrastes significativos en la composición o bioactividad de los extractos.

7 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las especies de plantas *J. dioica*, *S. rostratum* y *S. heterodoxum* fueron seleccionadas por sus usos en la medicina tradicional y su potencial para la obtención de compuestos con actividad farmacológica (78,79). En el caso de *J. dioica*, se analizaron por separado los extractos de tallo (TJ) y raíz (RJ), ya que tradicionalmente sólo la raíz es utilizada con fines medicinales, sin embargo, evaluar el tallo permite explorar si su perfil fitoquímico es comparable, lo que podría contribuir a estrategias de conservación de la especie al reducir la presión sobre sus órganos subterráneos. Por otro lado, en *S. rostratum* y *S. heterodoxum*, los extractos se obtuvieron de toda la parte aérea, siguiendo el conocimiento etnobotánico de aprovechamiento integral de la planta, como se realiza comúnmente en sus usos tradicionales, esta aproximación permite valorar de forma representativa el potencial terapéutico de estas malezas subvaloradas.

7.1 Análisis cualitativo de metabolitos

Se realizó un análisis preliminar mediante técnicas cualitativas que permitió identificar diferencias respecto al perfil de metabolitos secundarios de los extractos de *Jatropha dioica* (Raíces RJ, Tallos TJ), *Solanum rostratum* (Sr) y *Solanum heterodoxum* (Sh), los resultados se pueden apreciar en la Tabla 1.

Los alcaloides, fueron detectados en RJ, TJ y Sh; la presencia de alcaloides en *J. dioica* ha sido reportada previamente como un mecanismo de defensa contra patógenos del suelo y herbívoros (80), mientras que en *Solanum*, al tratarse de especies distintas, la ausencia en Sr podría deberse a una expresión genética diferencial en su biosíntesis ya que se ha reportado la presencia de dos tipos, tropánicos o esteroidales (81).

En cuanto a los polifenoles, se identificaron en RJ, Sr y Sh; estos compuestos son ampliamente reconocidos por su función antioxidante y fotoprotectora (82), la presencia en raíces de *J. dioica* y en hojas de *Solanum* sugiere un papel activo frente al estrés oxidativo, especialmente en ambientes expuestos a la radiación solar, mientras que la ausencia en tallos de *J. dioica* puede ser causa de una menor exposición a condiciones oxidativas, como también se ha documentado en otros tallos de Euphorbiaceae donde la actividad antioxidante es mínima (83).

Las antraquinonas y glicósidos cianogénicos, no los presentó ninguno de los extractos, la literatura indica que son menos comunes en *Jatropha* y *Solanum*, ya que suelen encontrarse en familias como Rubiaceae y Fabaceae (84). Su ausencia coincide con estudios fitoquímicos previos en estas especies, lo que sugiere que estas rutas biosintéticas no están activas o simplemente no forman parte de su perfil químico evolutivo (85).

Las saponinas se detectaron únicamente en RJ, estas moléculas son típicas de estructuras subterráneas en muchas especies, donde ejercen funciones antimicrobianas al interactuar con la membrana de patógenos del suelo (86), en *J. dioica*, su acumulación en raíces ha sido previamente documentada y se ha asociado con efectos hemolíticos y propiedades citotóxicas (86), lo que también explica su interés farmacológico.

Las cumarinas son moléculas que poseen propiedades biológicas, estudios han demostrado que tienen diversos efectos como antimicrobianos, antioxidantes, antihipertensivas, anticoagulantes, anticancerígenos, antivirales, antiinflamatorias, analgésicas etc., además han demostrado tener actividad anticancerígena contra distintos tipos de cáncer como el de próstata, renal, mama, laringe, pulmón, colon, SNC, leucemia, melanoma maligno (87). Dado que están presentes únicamente en los extractos de Sr y Sh, su presencia puede asociarse a la competencia con otras especies vegetales en suelos perturbados, pues diversos estudios confirman que las especies pioneras o ruderales de ambientes áridos, como lo son *S. rostratum* y *S. heterodoxum*, tienden a producir cumarinas como una estrategia de dominancia ecológica (88).

Tabla 1 Análisis cualitativo de metabolitos presentes en extractos de *Jatropha dioica* y especies de *Solanum*

Metabolitos	Extractos			
	RJ	TJ	Sr	Sh
Alcaloides	+	+	-	+
Polifenoles	+	-	+	+
Antraquinonas	-	-	-	-
Saponinas	+	-	-	-
Glicósidos cianogénicos	-	-	-	-
Cumarinas	-	-	+	+

Los símbolos "+" y "-" indican la presencia o ausencia del metabolito, las abreviaturas indican RJ = Raíces de *Jatropha dioica*, TJ = Tallos de *Jatropha dioica*, Sr = *Solanum rostratum*, y Sh = *Solanum heterodoxum*.

7.2 Cuantificación de compuestos fenólicos

Los compuestos fenólicos han despertado un creciente interés en el ámbito biomédico debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y anticancerígenas, ya que contribuyen a la protección celular al neutralizar radicales libres, aunado a que modulan rutas implicadas en procesos inflamatorios y degenerativos; además, han mostrado potencial terapéutico en la prevención de enfermedades crónicas como el cáncer, la diabetes y trastornos neurodegenerativos (18).

7.2.1 Fenoles totales

Los resultados de la Tabla 2 muestran que RJ presentó la concentración más alta de fenoles totales, superando ampliamente a los tallos por una diferencia del 194.75% entre ambos órganos; en comparación con las especies de *Solanum*, RJ superó en un 42.89% a *S. rostratum* y en un 55.21% a *S. heterodoxum*. De acuerdo con un estudio de *J. curcas* (89), la concentración de fenoles totales fue de 48 µg EAG/g, lo que equivale a un 20.4% menor respecto a lo encontrado en *J. dioica*, esto respalda la hipótesis de que el género *Jatropha* acumula estos compuestos de forma preferencial en tejidos lignificados como las raíces, posiblemente como estrategia de defensa frente a condiciones edáficas adversas y estrés microbiano (90).

Por otra parte, los extractos de *S. rostratum* y *S. heterodoxum* presentaron concentraciones con una diferencia del 8.6% entre sí, no obstante, estos valores son muy aproximados a valores reportados en estudios previos donde se calculó una concentración de 35.25 µg EAG/g en hojas de *S. rostratum* (91). Los compuestos fenólicos presentes de forma natural en muchas plantas, destacan por sus múltiples beneficios para la salud humana, numerosos estudios han demostrado que estos compuestos como flavonoides, ácidos fenólicos, taninos, etc., poseen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antienvejecimiento y antiproliferativas, ya que tienen capacidad para inhibir enzimas clave en la digestión de carbohidratos, como la α -glucosidasa y la α -amilasa, contribuyendo al control de la glucosa en sangre, lo que ayuda a prevenir enfermedades metabólicas; además pueden ayudar a mejorar la función de las células β pancreáticas, favorecer la secreción de insulina y disminuir los procesos inflamatorios (92). Estos efectos ayudan a prevenir diversas enfermedades, entre ellas, neuropáticas, nefropáticas y cardiovasculares, además los compuestos fenólicos son valorados como potentes anticancerígenos, ya que uno de los mecanismos moleculares más relevantes en este sentido es la activación de la vía Nrf2/Keap1, que estimula enzimas de desintoxicación de fase II y de protección antioxidant. Por ello, los compuestos fenólicos provenientes de plantas representan un área prometedora en la investigación biomédica para terapias preventivas frente a enfermedades crónicas (93).

7.2.2 Flavonoides

La cuantificación de flavonoides reveló que Sr y Sh presentaron las concentraciones más altas en ambos casos como se puede ver en la Tabla 2, superando significativamente a RJ y TJ.

En la literatura existen pocos estudios que cuantifiquen flavonoides en especies del género *Solanum*, lo que limita las comparaciones directas; no obstante, en un estudio realizado con extractos metanólicos de frutos maduros de *Solanum elaeagnifolium*, se reportó un contenido de 17.62 mg QE/g (94), cantidad que representa aproximadamente un 50 % más en comparación con los valores obtenidos en los extractos de *S. rostratum* (Sr) y *S. heterodoxum* (Sh) en el presente estudio. Las concentraciones de flavonoides en especies silvestres pueden atribuirse a su capacidad de sintetizar flavonoides como mecanismos de defensa frente a estrés biótico y abiótico, ya que, de acuerdo con Agati et al. (95), las condiciones áridas y la radiación ultravioleta promueven la acumulación de flavonoides en tejidos vegetales como respuesta antioxidant (95). En la biomedicina, los flavonoides nos podrían ofrecer efectos positivos en la salud a través de funciones

biológicas, como la eliminación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la inducción de apoptosis y la actividad antitumoral, debido a que en su estructura poseen grupos hidroxilo fenólicos, lo que los convierte en potentes antioxidantes que actúan contra las ROS involucradas en la iniciación de la peroxidación de las membranas lipídicas celulares; por ello, los flavonoides pueden detener una cascada de rupturas moleculares por peroxidación, eliminando radicales intermedios como el peroxilo y alcoxi (96). Asimismo, se ha reportado que los flavonoides también son capaces de bloquear la expresión de genes dependientes del factor de transcripción NF-κB ya que activa rutas asociadas a inflamación crónica, estrés oxidativo y supervivencia celular anormal; al inhibir NF-κB, los flavonoides reducen la expresión de citoquinas proinflamatorias (como IL-6 y TNF-α), enzimas generadoras de radicales libres (COX-2, iNOS) y proteínas antiapoptóticas (Bcl-2), contribuyendo así a la prevención de procesos patológicos como el desarrollo tumoral, enfermedades neurodegenerativas y trastornos metabólicos; por su efecto modulador permiten mantener el equilibrio inmunológico sin inducir inmunosupresión (96).

Estos hallazgos nos demuestran que las plantas *S. rostratum* y *S. heterodoxum* podrían fungir como fuentes de flavonoides bioactivos, con posibles aplicaciones en el desarrollo de productos terapéuticos.

Los valores obtenidos para la cuantificación de flavonoides en los extractos metanólicos de RJ y TJ fueron inferiores en comparación con los extractos de especies del género *Solanum*. No obstante, al contrastar estos resultados con un análisis de *J. curcas* (97), el extracto metanólico de la parte aérea presentó un contenido de 20.70 ± 0.35 mg QRC/g y la fracción metanólica del látex de la misma alcanzó 16.34 ± 0.89 mg QRC/g, se observa que las raíces de *J. dioica* (RJ) donde poseen látex, contienen un 32.50% más flavonoides que el látex de *J. curcas*; mientras que los tallos (TJ) mostraron un contenido 38.31% menor que el extracto de la parte aérea de *J. curcas*, lo que sugiere una variación significativa en la concentración de flavonoides según el órgano vegetal analizado.

7.2.3 Taninos

Este análisis reveló que RJ acumulan una cantidad de taninos elevada, en comparación con los otros extractos evaluados como lo podemos ver en la Tabla 2. Los taninos son responsables de las características astringentes de las plantas y esa coloración marrón/rojiza que expresan (98); la gran concentración de ellos en RJ podría respaldar el uso medicinal que se le atribuye a las raíces de *J. dioica*, principalmente el aprovechamiento del látex rojizo que secretan, que según el conocimiento popular, su uso era principalmente para el control de la alopecia y también como gotas para “limpiar” los ojos.

La acumulación de taninos en órganos subterráneos podría estar vinculada con funciones de defensa contra patógenos del suelo o condiciones ambientales adversas, como ha sido propuesto para otras especies leñosas adaptadas a zonas semiáridas (99). Según la bibliografía, Rahu y colaboradores (100) reportaron concentraciones de taninos en extractos acuosos de *J. curcas* de hasta 0.328 mg/mL en semillas y 0.293 mg/mL en raíces, que de acuerdo a la Tabla 2, estos valores son significativamente menores en relación con lo obtenido en este estudio; los datos sugieren que las raíces de *J. dioica* son aptas para un mayor aprovechamiento de taninos, en comparación con otras especies del mismo género.

TJ mostró una concentración de taninos muy baja, de hecho, representa apenas un 1.5% del valor total hallado en RJ; esta diferencia podría deberse a la distribución funcional de los taninos en la planta, que suelen acumularse preferentemente en raíces como barrera química frente al estrés edáfico; en tallos, su presencia podría estar más relacionada con el refuerzo estructural y la fotoprotección, pero en proporciones significativamente menores, lo cual coincide con lo reportado en especies leñosas donde los tejidos aéreos tienen bajo contenido tánico (101).

Las plantas del género *Solanum*, presentaron cantidades menores de taninos en comparación de *J. dioica*; entre Sh y Sr existe una diferencia del 74.8% como se puede ver en la Tabla 2, esto podría reflejar diferencias genéticas y fisiológicas en especies dentro del mismo género, la baja concentración relativa de taninos en Sh podría estar compensada por otros tipos de metabolitos secundarios, como alcaloides y cumarinas, que han sido reportados previamente en esta especie y podrían desempeñar un rol defensivo alternativo (102); además, es posible que los taninos en *S.*

heterodoxum se acumulen de forma más prominente en otros órganos como frutos o estructuras reproductivas, como ocurre en otras especies de *Solanum* (89).

En conjunto, estas diferencias entre especies y órganos manifiestan que la síntesis y acumulación de taninos depende del potencial genético y de factores ecológicos, funcionales y adaptativos, consolidando a *J. dioica* como la especie con mayor cantidad de estos compuestos, sin descartar el valor biológico de los extractos de *Solanum*.

Estudios respaldan que los taninos podrían reducir el riesgo de ciertas enfermedades a través de efectos antiinflamatorios, reguladores del sistema inmunológico, hipoglucemiantes e hipolipemiantes, así como mediante la regulación metabólica y la reparación del ADN (103). Particularmente ayudan a prevenir enfermedades cardiovasculares, cáncer y diabetes, al mismo tiempo que sirven como apoyo para la microbiota intestinal y la función cognitiva (104).

7.2.4 Antocianinas

La cuantificación de antocianinas reveló una distribución diferencial entre las especies analizadas; RJ presentó un contenido de antocianinas 23.16% mayor que TJ, lo cual sugiere mayor acumulación en raíces posiblemente asociada a defensa frente a estrés subterráneo (105). Aunque las antocianinas suelen vincularse con pigmentación en estructuras aéreas, estudios en *J. integerrima* identificaron cuatro antocianinas distintas distribuidas en los diversos órganos de la planta, incluyendo delphinidina y cianidina 3-O-glucósido; estos compuestos atribuyen a las plantas la capacidad de atraer a sus polinizadores; no obstante, la cantidad de estos puede estar influenciada por factores ambientales como temperaturas extremas (frío o calor), déficit hídrico, salinidad, contaminantes, etc. (106). Cabe mencionar que no existen estudios sobre el contenido de antocianinas en *J. dioica* con los que se puedan comparar, por lo que este estudio contribuye significativamente en la fitoquímica de esta especie, perteneciente al listado de plantas medicinales registradas de México.

En el caso de las especies de *Solanum*, Sr mostró niveles comparables a los de *Jatropha*, de hecho, presentó una concentración del 231.47% mayor a Sh como se muestra en la Tabla 2; esta diferencia entre Sr y Sh podría explicarse por variaciones ecológicas y en la expresión de genes, tal como se

ha observado en *S. melongena* y *S. nigrum*, donde factores como la radiación UV o la etapa fenológica modulan la síntesis de antocianinas (107).

Dentro de los diversos efectos que tienen las antocianinas, uno de los más llamativos para este grupo es el efecto antiangiogénico, pues estudios de extractos ricos en antocianinas han demostrado suprimir significativamente la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular inducida por peróxido de hidrógeno y TNF- α en células HaCaT (queratinocitos humanos) (108), este efecto es importante ya que podría evitar la formación de tumores malignos.

Tabla 2 Compuestos fenólicos presentes en los de extractos de las plantas *Jatropha dioica* y especies de *Solanum*

Muestra	Flavonoides (mg QRC/g)	Fenoles totales (μ g EAG/g)	Taninos (mg EC/g)	Antocianinas (mg/L)
RJ	21.65 \pm 1.0 ^b	57.80 \pm 1.0 ^d	892.06 \pm 25 ^b	13.08 \pm 1.06 ^b
TJ	12.77 \pm 1.0 ^a	19.61 \pm 2.0 ^a	13.56 \pm 0.0 ^a	10.62 \pm 1.07 ^b
Sr	35.27 \pm 1.0 ^c	40.45 \pm 1.0 ^c	35.22 \pm 3.0 ^a	12.43 \pm 1.4 ^b
Sh	35.27 \pm 1.0 ^c	37.24 \pm 1.0 ^b	20.15 \pm 2.0 ^a	3.75 \pm 1.49 ^a

RJ (Raíces de *J. dioica*), TJ (Tallo de *J. dioica*), Sr (*S. rostratum*) y Sh (*S. heterodoxum*). a, b, c, d indican diferencias significativas ($p<0.05$). \pm desviación estándar. mg QRC/g = miligramos equivalentes de quercetina por gramo de muestra, mg EAG/g = miligramos equivalentes de ácido gálico por gramo de muestra, mg EC/g = miligramos equivalentes de catequina por gramo de muestra, y mg/L = miligramos por litro de muestra.

7.3 Capacidad antioxidante

La evaluación de la capacidad antioxidante en plantas es fundamental porque permite determinar su potencial para neutralizar especies reactivas de oxígeno (ROS), compuestos que, en exceso, generan estrés oxidativo; este desequilibrio está implicado en el desarrollo y progresión de numerosas enfermedades crónicas como el cáncer (23).

Las plantas, a través de metabolitos secundarios como compuestos fenólicos, flavonoides, taninos y antocianinas, poseen mecanismos naturales de defensa antioxidante que pueden ser aprovechados con fines farmacológicos, nutracéuticos o preventivos; por ello, evaluar esta

capacidad permite no solo identificar especies con potencial farmacológico (109), sino también valorar su uso tradicional, validar su eficacia y justificar su aplicación en el diseño de productos funcionales o medicamentos.

7.3.1 Capacidad antioxidante mediante ABTS^{•+} y DPPH

La aplicación de ambas técnicas, ABTS^{•+} y DPPH, permite obtener un perfil antioxidante más completo de los extractos, ya que cada método tiene distinta afinidad por compuestos con diferente polaridad; el radical ABTS^{•+} puede reaccionar con antioxidantes hidrofílicos y lipofílicos, mientras que el DPPH presenta mayor sensibilidad hacia compuestos de naturaleza lipofílica, por ello, el uso complementario de ambos ensayos proporciona una evaluación más integral de la capacidad antioxidante total (75,76).

Los extractos de *J. dioica* mostraron diferencias notables en este comportamiento, como se puede ver en la Tabla 3, el extracto RJ mostró mayor capacidad antioxidante en ambas pruebas, de hecho, respecto a TJ en ABTS^{•+} existe una diferencia del 213.9%, mientras que en DPPH la diferencia fue de casi 32 veces mayor. Estos datos concuerdan con su contenido total de fenoles y taninos mayores en raíces que en tallos, este tipo de metabolitos ejerce una potente actividad antioxidante; los órganos subterráneos pueden concentrar una mayor cantidad de metabolitos antioxidantes como parte de su estrategia defensiva ante patógenos del suelo o condiciones abióticas extremas (110).

Comparando los resultados con la bibliografía, las raíces de *J. dioica* destacan por su comportamiento antioxidante; en un estudio de los tallos de dos especies del género *Jatropha* se reportaron concentraciones en *J. curcas* de 21.03 mg TE/ g en ABTS^{•+} y 7 mg TE/ g en DPPH, realizando las conversiones respecto a este análisis, los datos equivalen a una capacidad 3.33 veces superior en ABTS^{•+} y 11.84 veces superior en DPPH, siendo RJ el extracto con mayor actividad antioxidante, mientras que TJ refleja valores menores de acuerdo a los de *J. curcas* con una diferencia del 6.09% en ABTS^{•+} y 62.8% en DPPH. Por otro lado, los valores de *J. gossypifolia* fueron de 86.88 mg TE / g en ABTS^{•+} y 48.14 mg TE / g en DPPH, comparándolos con este estudio, en ABTS^{•+} RJ refleja una diferencia del 19.2% menor, mientras que en DPPH el resultado de la Tabla 4 indica que RJ es 72.25% superior de acuerdo a lo anteriormente reportado. No obstante, haciendo las comparaciones con TJ, se obtiene que este es menor en ambas pruebas

teniendo diferencias del 74.32% en ABTS•+ y del 94.6% en DPPH respecto a los extractos de los tallos de *J. gossypifolia* (111).

Las plantas del género *Solanum* por su parte, mostraron diferentes resultados en las técnicas de capacidad antioxidante; *S. rostratum* expresó un comportamiento mayor en la prueba de ABTS•+, superando por un 22.41% a *S. heterodoxum*; en la prueba de DPPH existe una diferencia del 74.55% entre estas dos plantas, teniendo mejor actividad *S. rostratum*. Los datos que aparecen en la Tabla 3 nos podrían indicar que la concentración de metabolitos antioxidantes con afinidad lipofílica podría estar más presente en *S. rostratum* que en *S. heterodoxum*. Según la bibliografía, este comportamiento podría explicarse por diferencias genéticas en la biosíntesis de compuestos fenólicos, o por un menor grado de exposición a factores ambientales como radiación UV o estrés hídrico que sirven como inductores de estas rutas metabólicas (112).

Según la literatura, un estudio donde se analizó la capacidad antioxidante del extracto metanólico de *S. rostratum* obtuvieron resultados de 15.02 mg TEAC/ g en ABTS•+ y 2.6 mg TEAC/ g en DPPH (113), estos valores son inferiores a los reportados en la presente investigación respecto a las dos plantas del género *Solanum*, esto podría deberse principalmente al método de extracción utilizado y la zona de recolección; no obstante, como no existen muchos estudios de más plantas de maleza del género *Solanum* que analicen su capacidad antioxidante, el presente reporte puede enriquecer el conocimiento que se tiene sobre estas plantas, sobre todo de *S. heterodoxum* que actualmente no tiene estudios fitoquímicos.

Los resultados respaldan que *J. dioica*, especialmente en sus raíces, posee un potencial antioxidante superior al observado en las especies del género *Solanum*. Aunque *S. rostratum* podría destacar como una alternativa silvestre con actividad antioxidante considerable, los valores obtenidos para ambas especies de *Solanum* fueron menores y se encuentran dentro de un rango más limitado; cabe mencionar que la escasez de estudios específicos sobre estas especies dificulta una comparación más amplia, lo que resalta la necesidad de seguir explorando su perfil fitoquímico y su capacidad antioxidante.

Tabla 3 Capacidad antioxidante de extractos de las plantas *Jatropha dioica*, *Solanum rostratum* y *Solanum heterodoxum*

Muestra	ABTS• ⁺ (μ g TEAC/mg)	DPPH (μ g TEAC/mg)
RJ	70.05 \pm 2.0 ^d	82.9 \pm 2.14 ^d
TJ	22.31 \pm 0.95 ^a	2.6 \pm 1.05 ^a
Sr	56.13 \pm 1.88 ^c	35.7 \pm 0.9 ^c
Sh	45.89 \pm 1.87 ^b	20.45 \pm 1.31 ^b

RJ: Raíces de *Jatropha dioica*, TJ: Tallo de *Jatropha dioica*, Sr: *Solanum rostratum*, Sh: *Solanum heterodoxum*. a, b, c indican diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$). TEAC actividad antioxidante equivalentes de trolox. Los valores representan la media de tres repeticiones independientes \pm desviación estándar (DE).

7.3.2 Porcentaje de neutralización de radicales ABTS•+ y DPPH

El porcentaje de atrapamiento de radicales, a diferencia de la cuantificación antioxidante, indica qué proporción del radical generado fue neutralizado por las moléculas presentes en el extracto y se interpreta como una medida de eficiencia o afinidad química del extracto hacia ese tipo específico de radical (75); de esta forma, un extracto puede tener una capacidad antioxidante elevada pero un bajo porcentaje de atrapamiento si sus compuestos no son especialmente reactivos frente al radical evaluado.

Ambos parámetros son complementarios: la capacidad antioxidante describe el potencial total del extracto, mientras que el porcentaje de atrapamiento permite entender su eficacia relativa en función del tipo de radical libre, esta distinción es relevante para interpretar de forma precisa el comportamiento bioquímico de los extractos vegetales (75). Es decir, anteriormente se resalta que RJ tiene mayor cantidad de fenoles totales y de capacidad antioxidante, sin embargo, los resultados de porcentaje de atrapamiento de la Tabla 4 nos podrían indicar que los compuestos antioxidantes

del extracto Sr son más eficientes para la neutralización de los radicales ABTS^{•+} y DPPH, incluso muestran diferencias significativas del 21.71% y del 74.52% respectivamente de lo obtenido en *S. rostratum*. Por otro lado, los resultados de los extractos de *J. dioica* tienen un comportamiento similar, no existe diferencia significativa entre RJ y TJ, ya que las raíces superan por un 2.94% a los tallos en la prueba ABTS^{•+}, sin embargo, en DPPH si hay diferencias significativas, pues RJ supera por un 214.02% a TJ; esto podría estar relacionado a la cantidad de antioxidantes con afinidad lipofílica presentes en RJ como lo vimos en la Tabla 3.

El ensayo de ABTS^{•+} se basa en la capacidad de los antioxidantes para neutralizar el catión radical ABTS^{•+}, el cual es soluble tanto en medios acuosos como orgánicos, lo que le otorga una mayor versatilidad frente a otros métodos como DPPH; gracias a esta propiedad, ABTS^{•+} puede evaluar la capacidad antioxidante de compuestos hidrofílicos y lipofílicos, incluyendo polifenoles, flavonoides, vitaminas hidrosolubles y carotenoides. Esto lo convierte en un método especialmente útil para analizar extractos vegetales complejos, ya que permite detectar la actividad antioxidante total sin limitarse por la polaridad del compuesto (109).

Mientras tanto, la prueba de DPPH se basa en la capacidad de los antioxidantes para donar un átomo de hidrógeno y neutralizar al radical libre (DPPH[•]), con naturaleza lipofílica y soluble en solventes orgánicos como etanol o metanol; por esta razón, presenta mayor afinidad por compuestos lipofílicos o medianamente polares, como algunos flavonoides o fenoles poco hidroxilados. Los compuestos altamente polares o hidrofílicos muestran menor eficiencia en esta prueba si el medio no es compatible; debido a esto, se recomienda complementar el análisis antioxidante con métodos como ABTS^{•+}, que son más versátiles al aplicarse tanto en sistemas acuosos como orgánicos, permitiendo evaluar una gama más amplia de antioxidantes polares y no polares (111).

Tabla 4 Porcentaje de atrapamiento de los radicales ABTS•+ y DPPH de los extractos de las plantas *J. dioica* y especies de *Solanum*

Muestra	ABTS•+ (% de atrapamiento)	DPPH (% de atrapamiento)
RJ	57.47±0.5 ^a	16.58±0.4 ^b
TJ	55.83±0.38 ^a	5.28 ±0.74 ^a
Sr	68.95±2.2 ^b	42.88±1.08 ^d
Sh	56.65±2.2 ^a	24.57±1.57 ^c

RJ: Raíces de *J. dioica*, TJ: Tallo de *J. dioica*, Sr: *S. rostratum*, Sh: *S. heterodoxum*.

a, b, c indican diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$). Los valores representan la media de tres repeticiones independientes ± desviación estándar (DE).

7.4 Ensayo de citotoxicidad

La citotoxicidad es un parámetro fundamental en la evaluación de compuestos con potencial farmacológico, ya que determina su capacidad para inducir daño celular o muerte (112). Estudios recientes han demostrado que extractos de plantas del género *Jatropha* y *Solanum* poseen propiedades anticancerígenas, modulando la viabilidad celular a través de mecanismos como la disfunción mitocondrial o la inhibición de la proliferación (113,114); la evaluación de estos efectos en diferentes intervalos de tiempo (24, 48 y 72 horas) permite identificar patrones de toxicidad en células (en este caso células de SiHa) esenciales para la investigación biomédica (115).

7.4.1 Efecto citotóxico de los extractos metanólicos de *Jatropha dioica*, *Solanum rostratum* y *Solanum heterodoxum*

Como se mencionó, los extractos fueron realizados por maceración y posteriormente a reflujo, el tipo de disolvente y las condiciones de extracción influyen directamente en el perfil de metabolitos extraídos (116). El metanol es un disolvente de polaridad intermedia que, si bien es más afín a compuestos polares e hidrofílicos, también puede solubilizar metabolitos de mediana polaridad e incluso algunos con regiones lipofílicas, especialmente cuando se emplea en procesos con aplicación de calor; en este caso, la extracción por reflujo y el aumento de temperatura

incrementa la energía cinética y la solubilidad tanto del disolvente como de los metabolitos, favoreciendo la ruptura de interacciones matriz-compuesto y permitiendo el arrastre de una gama más amplia de fitoquímicos que en procesos pasivos como la maceración (117). Se ha demostrado que el uso de metanol caliente en técnicas como reflujo o Soxhlet permite recuperar compuestos fenólicos, flavonoides, triterpenos e incluso ciertos alcaloides con zonas apolares (117); por lo tanto, los efectos citotóxicos que analizaremos a continuación podrían estar influenciados por el enriquecimiento de los extractos, ya que, si se consideran la temperatura y la naturaleza mixta de los compuestos presentes en las plantas, es muy probable la presencia de metabolitos con características anfipáticas.

En el ensayo de viabilidad celular analizado por la prueba de MTT, el extracto más citotóxico fue el de *Solanum heterodoxum*, el cual mostró una inhibición significativa del crecimiento celular desde las primeras 24 h, efecto que se intensificó notablemente a las 72 h como se muestra en la Figura 5. Así mismo, en la Tabla 5 podemos apreciar que este extracto destacó por requerir concentraciones significativamente menores ante los extractos restantes para ejercer su efecto citotóxico; si comparamos los resultados entre Sh y Sr, a 24 h existe una diferencia significativa notable a 24 y 48 h. La diferencia de citotoxicidad se podría explicar por la presencia de algún o varios metabolitos con mayor potencial tóxico de rutas metabólicas secundarias (síntesis de alcaloides tropánicos o sesquiterpenos) constituyen estrategias de supervivencia frente a estrés biótico y abiótico (118); sin embargo, para la biomedicina se consideran de interés biomédico, ya que los estudios han demostrado que, compuestos como la solanina, un alcaloide presente en algunas especies de *Solanum*, puede inducir apoptosis vía inhibición de la acetilcolinesterasa y generación de ROS (118); otro ejemplo serían los terpenos como el α -solano encontrados en plantas del género, pues alteran la fluidez de membranas y activan cascadas proapoptóticas (119,120). Existen estudios previos donde se ha demostrado que extractos de otras especies del mismo género, como *S. nigrum*, inducen apoptosis en líneas tumorales como HepG2 y MCF-7, mediante mecanismos relacionados con disfunción mitocondrial como la disminución del potencial de membrana mitocondrial o la disminución de ATP intracelular (113). Esta dualidad funcional explica por qué extractos de malezas como *S. heterodoxum* muestran mayor actividad citotóxica comparada con especies menos adaptadas a entornos hostiles (121), no obstante, se

requieren estudios de espectrometría de masas (HPLC-MS/MS) o RMN¹⁺ para correlacionar específicamente los compuestos extraídos con los efectos observados *in vitro*.

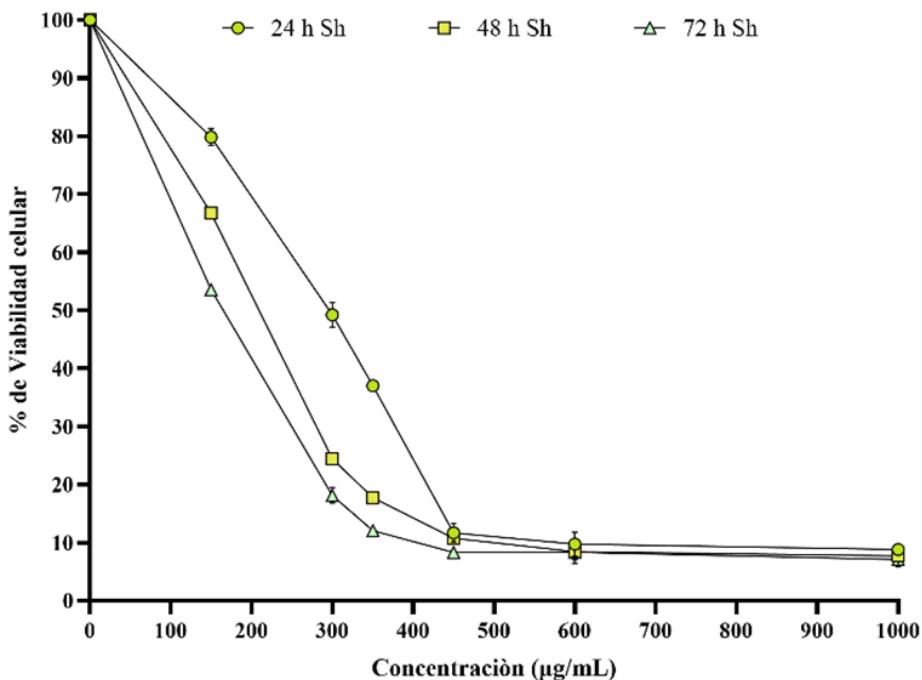


Figura 5 Viabilidad celular de células SiHa expuestas a diferentes concentraciones del extracto *S. heterodoxum* durante 24, 48 y 72 horas. Los valores representan la media de tres réplicas independientes \pm desviación estándar (DE).

En cuanto a *S. rostratum* (Sr), si bien pertenece al mismo género que *S. heterodoxum* y ambas especies comparten hábitats perturbados, sus perfiles citotóxicos difieren considerablemente; tal como se observa en la Figura 1, la viabilidad celular disminuye progresivamente en función de la concentración y el tiempo de exposición. A las 24 h, el extracto de Sr conserva una viabilidad celular superior al 70% hasta concentraciones cercanas a los 800 $\mu\text{g/mL}$, mientras que, a las 72 h, la viabilidad desciende a menos del 20% únicamente en las concentraciones más altas (1000–2000 $\mu\text{g/mL}$), reflejando una acción más lenta y dependiente del tiempo.

Este comportamiento también se respalda en los valores de CI_{50} presentados en la Tabla 5, donde Sr muestra los valores más elevados de concentración inhibitoria media entre todos los extractos evaluados, lo que sugiere que el extracto de *S. rostratum* posee una menor capacidad citotóxica,

lo cual podría explicarse por un perfil químico menos enriquecido en metabolitos que induzcan efecto en membrana o en el metabolismo celular (117,118).

Aunque existen reportes de glicoalcaloides esteroidales en otras especies del género, como solanina y solamargina conocidos por inducir apoptosis mediante la alteración de membranas mitocondriales y la generación de especies reactivas de oxígeno, en *S. rostratum* es probable que estos compuestos estén presentes en menor concentración o acompañados por otros con acción moduladora, como flavonoides antioxidantes o saponinas de baja citotoxicidad (117). Las plantas del género *Solanum* ajustan su producción de metabolitos en respuesta a estrés ambiental, *S. heterodoxum*, al ser una maleza altamente competitiva, podría sintetizar mayores niveles de metabolitos tóxicos como defensa química contra herbívoros o patógenos (121) mientras que *S. rostratum* podría disponer de más energía para defensas físicas, como mayor tamaño, tricomas glandulares o espinas, reduciendo su dependencia de compuestos citotóxicos (19,88)

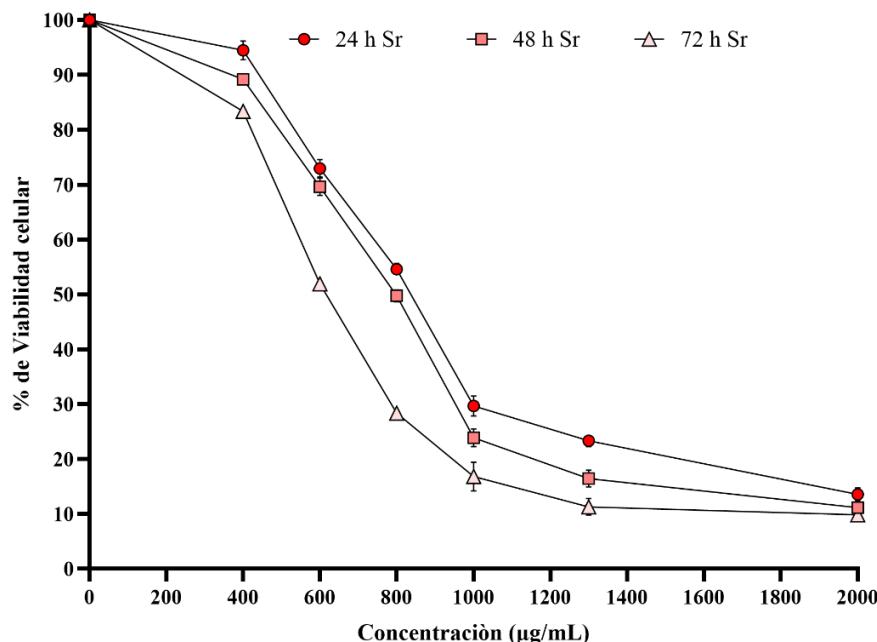


Figura 6 Viabilidad celular en células SiHa expuestas a diferentes concentraciones del extracto *S. rostratum* durante 24, 48 y 72 horas. Los valores representan la media de tres réplicas independientes \pm desviación estándar (DE).

Por otro lado, los extractos metanólicos de *J. dioica* mostraron diferencias citotóxicas notables entre los órganos evaluados; en la Figura 3, se observa que RJ provocó una disminución progresiva de la viabilidad en células SiHa a lo largo del tiempo, con una caída del 36.81% entre las 24 y 48 horas, y una reducción adicional del 22.4% entre las 48 y 72 horas, acumulando una disminución total del 50.98% a las 72 h, este comportamiento indica una acción rápida y sostenida, visible a partir de concentraciones superiores a 400 $\mu\text{g/mL}$.

En contraste, el extracto TJ mostró una cinética más gradual ya que entre las 24 y 48 h solo se observó una reducción del 6.24%, pero esta se incrementó posteriormente con una caída del 26.25% entre las 48 y 72 h, alcanzando una disminución total del 30.85% al final del periodo; la Figura 4 evidencia que TJ mantiene viabilidades superiores al 60% hasta concentraciones cercanas

a 600 µg/mL, mientras que RJ ya alcanza valores inferiores al 20% en esa misma concentración y tiempo.

Estos hallazgos se ven respaldados por los valores de CI_{50} presentados en la Tabla 5, pues, el extracto RJ mostró los valores más bajos, lo que refleja una mayor citotoxicidad en comparación con TJ; la diferencia porcentual entre RJ y TJ fue de 34.08% a las 48 h y 30.66% a las 72 h, indicando una acción más efectiva del extracto de raíces con el paso del tiempo.

Las diferencias podrían atribuirse a la distribución diferencial de metabolitos secundarios entre los órganos, en estudios previos en otras especies del género *Jatropha* indican que las raíces tienden a acumular compuestos lipofílicos como diterpenos y alcaloides con potencial citotóxico, mientras que los tallos presentan mayores proporciones de fenoles y compuestos antioxidantes (81,87). Dado que la extracción de los compuestos fue a reflujo y retomando que esta técnica podría arrastrar metabolitos anfipáticos (117), esto explicaría por qué RJ induce una citotoxicidad más rápida y pronunciada, mientras TJ actúa de forma más gradual.

Cabe señalar que estos resultados contrastan con estudios previos que utilizaron extractos acuosos de *J. dioica*, los cuales no reportaron efectos citotóxicos ni genotóxicos significativos, incluso a dosis elevadas (115); esta discrepancia puede deberse a las diferencias en el tipo de disolvente y temperatura de extracción. En este estudio, el uso de metanol caliente mediante reflujo permitió recuperar una gama más amplia de metabolitos, incluyendo compuestos con regiones apolares que podrían potenciar la acción citotóxica, por otro lado, la menor toxicidad observada en TJ se lograría

a través de la presencia de compuestos con acción quimioprotectora como el ácido elágico o jatrophono, que han sido asociados a efectos antioxidantes más que citotóxicos (86,110).

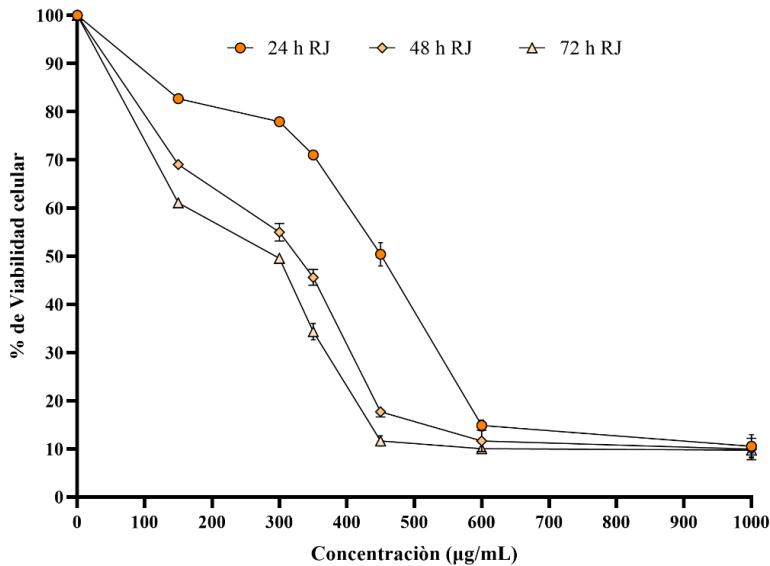


Figura 7 Viabilidad celular en células SiHa expuestas a diferentes concentraciones del extracto raíces *jatropha* durante 24, 48 y 72 horas. Los valores representan la media de tres réplicas independientes ± desviación estándar (DE).

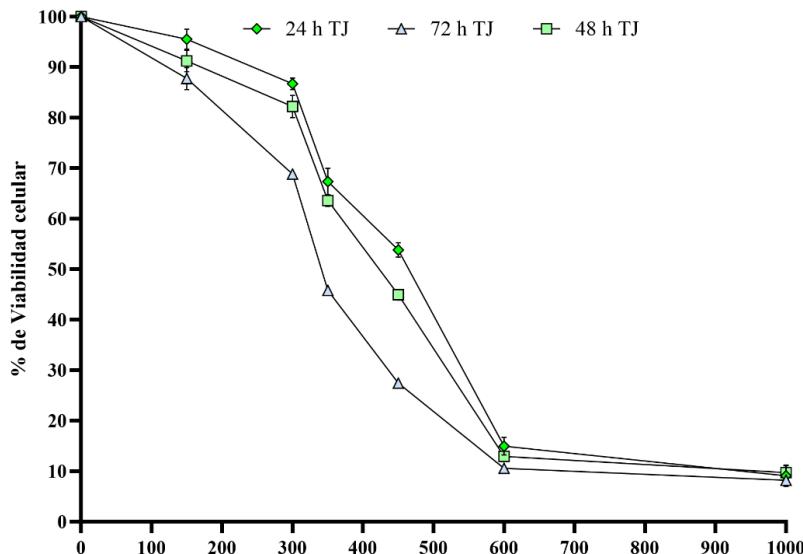


Figura 8 Viabilidad celular en células SiHa expuestas a diferentes concentraciones del extracto raíces *Jatropha* durante 24, 48 y 72 horas. Los valores representan la media de tres réplicas independientes ± desviación estándar (DE).

Tabla 5 Concentración Inhibitoria Media (IC_{50}) de extractos de las plantas de estudio en células SiHa

Extracto	IC_{50} (μg/mL)		
	24 h	48 h	72 h
RJ	601.06±10.4 ^b	379.82±14.1 ^b	294.66±12.7 ^b
TJ	614.56±4.3 ^b	576.2±5.4 ^c	424.95±3.8 ^c
Sr	837.16±9.4 ^c	792.2±10.8 ^d	622.76±12.8 ^d
Sh	295.73±9 ^a	209.3±1.2 ^a	165.01±1.4 ^a

RJ (Raíces de *Jatropha dioica*), TJ (Tallo de *Jatropha dioica*), Sr (*Solanum rostratum*), y Sh (*Solanum heterodoxum*). Los valores representan la media de tres repeticiones independientes ± desviación estándar. a, b, c, d indican diferencias estadísticas significativas entre los extractos para cada tiempo, determinadas mediante la prueba de Tukey ($p < 0.05$).

7.5 Particiones de extracto metanólico de la planta *Solanum heterodoxum*

Dado que el extracto de *Solanum heterodoxum* mostró la mayor citotoxicidad en ambas pruebas biológicas, se procedió a su partición química utilizando butanol y hexano como disolventes, de esta manera los metabolitos secundarios se separan según su polaridad, esto con el fin de evaluar el comportamiento bioactivo de la partición de butanol (polar) y de la partición hexánica (no polar) para analizar cual tiene mayor comportamiento citotóxico.

7.5.1 Capacidad antioxidante

Se evaluó la capacidad antioxidante de las particiones en butanol (SPb) y en hexano (SPh) del extracto metanólico de *Solanum heterodoxum* mediante los ensayos ABTS•+ y DPPH; como se observa en la Tabla 6, SPb presentó una actividad significativamente mayor en ambos métodos, los resultados representan una capacidad 16 veces mayor que la de SPh, de forma similar, en el ensayo DPPH, la actividad antioxidante de SPb fue de casi 7 veces superior a la de SPh.

Estas diferencias también se reflejan en el porcentaje de atrapamiento de radicales, pues la partición butanólica neutralizó 83.58 % del radical ABTS•+, lo que corresponde a más del triple de lo observado en SPh; en cuanto a la prueba de DPPH, la partición polar atrapó 23.91 %, mientras que la partición hexánica solo alcanzó 10.36 %, lo que equivale a una eficacia 2.3 veces mayor.

Estos resultados, junto con lo reportado en la literatura sobre compuestos fenólicos, respaldan que los metabolitos responsables de la actividad antioxidante se concentran preferentemente en disolventes polares como etanol, metanol, butanol e incluso agua (122); esta afinidad se debe a que la mayoría de los compuestos fenólicos presentan múltiples grupos hidroxilo (-OH) enlazados a estructuras aromáticas, lo que les confiere un carácter polar, lo cual permite que establezcan interacciones mediante enlaces de hidrógeno y fuerzas dipolo-dipolo con los disolventes, facilitando así su solubilidad y una mayor eficiencia en su extracción desde la matriz vegetal (116).

Tabla 6 Capacidad antioxidant y porcentaje de neutralización de los radicales ABTS^{•+} y DPPH de las particiones obtenidas del extracto metanólico de *Solanum heterodoxum*.

Partición	ABTS^{•+} (μg ET/g)	DPPH (μg ET/g)	% atrap. ABTS^{•+}	% atrap. DPPH
Hexano (SPh)	12.99±0.18 ^a	4.38±0.13 ^a	25.95±0.36 ^a	10.96±0.34 ^a
Butanol (SPb)	208.9±1.47 ^b	29.89±0.97 ^b	83.58±0.59 ^b	23.91±0.77 ^b

Las letras a, b, indican diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) entre particiones; los valores representan la media de tres repeticiones independientes ± desviación estándar.

7.5.2 Prueba de citotoxicidad en las particiones de *S. heterodoxum*

Se evaluó la citotoxicidad de las particiones de hexano y butanol de *Solanum heterodoxum* sobre líneas celulares tumorales mediante el ensayo MTT, los resultados revelaron diferencias marcadas en el potencial inhibitorio de cada partición; como se aprecia en la Figura 5 SPh mostró una mayor capacidad citotóxica en las células SiHa en comparación con SPb en los tres tiempos de evaluación (24, 48 y 72 h).

En la Tabla 7 se muestran las concentraciones requeridas para IC_{50} , y como se observa, SPh presentó valores menores en comparación con la de butanol; no obstante, en la Figura 5 se puede interpretar que esta tendencia se mantuvo a las 48 y 72 horas, evidenciando una mayor potencia inhibidora sostenida en el tiempo por parte de la partición apolar.

Tabla 7 Concentración inhibitoria media (CI_{50}) de las particiones de *Solanum heterodoxum*

Partición	CI_{50} µg/mL		
	24 h	48 h	72 h
Hexano	50.34±1.4 ^a	34.14±2.4 ^a	25.96±2.1 ^a
Butanol	1825.3±49 ^b	799.1±34 ^b	273.2±18.5 ^b

CI_{50} es concentración inhibitoria media (concentración requerida para inhibir el 50% del crecimiento celular), las letras (a, b) marcan diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) entre las particiones para cada tiempo, según la prueba de Tukey.

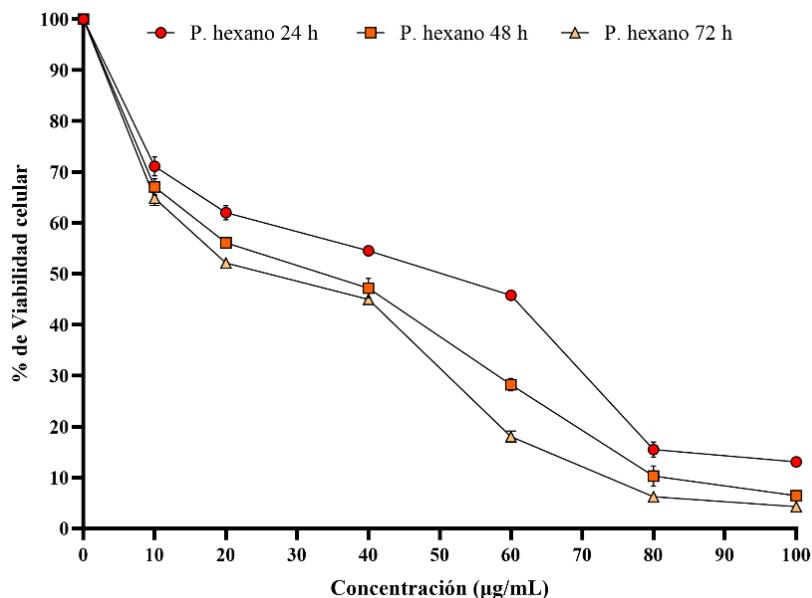


Figura 9 Viabilidad celular en células SiHa expuestas a diferentes concentraciones de SPh durante 24, 48 y 72 horas. Los valores representan la media de tres réplicas independientes ± desviación estándar (DE).

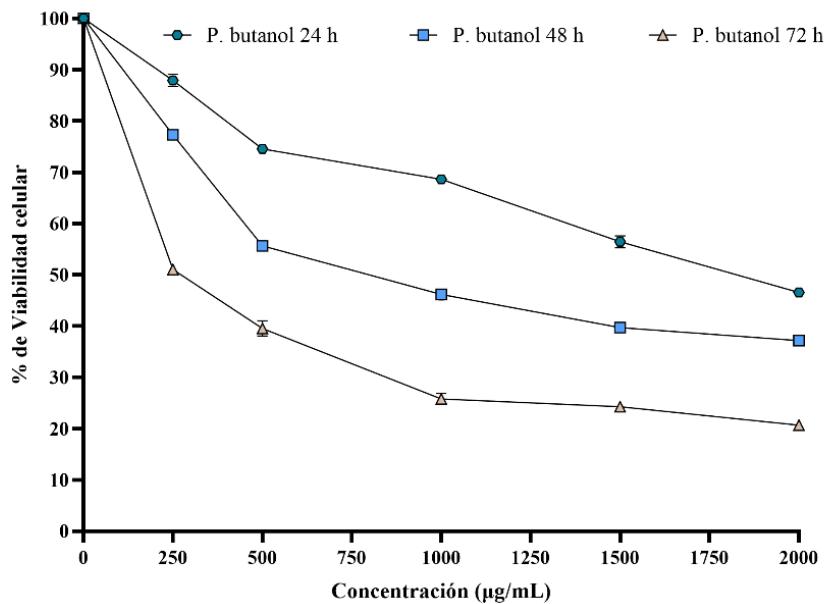


Figura 10 Viabilidad celular en células SiHa expuestas a diferentes concentraciones de SPb durante 24, 48 y 72 horas. Los valores representan la media de tres réplicas independientes \pm desviación estándar (DE).

Este patrón puede explicarse por el perfil fitoquímico diferencial entre ambas particiones; la literatura reporta que los alcaloides esteroidales, compuestos característicos de muchas especies del género *Solanum*, son altamente lipofílicos y tienden a concentrarse en disolventes no polares como el hexano (123), estos metabolitos han demostrado poseer potente actividad citotóxica frente a diversas líneas celulares tumorales, incluyendo cáncer de mama, cuello uterino y colon (113).

Investigaciones en líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231 han mostrado que extractos de *S. nigrum* inducen disfunción mitocondrial, despolarización de membrana y depleción de ATP como mecanismos subyacentes de su citotoxicidad (113); en otro estudio de Liu et al. (119) aislaron varios alcaloides esteroidales de *S. nigrum* y probaron sus efectos en células cancerosas, sus valores de IC_{50} fueron entre 4.8 y 18.8 μM , destacando su potencial como agentes anticancerígenos (119).

Por otra parte, estudios de *Solanum lycocarpum* han reportado que las fracciones obtenidas con solventes apolares, como hexano y diclorometano, presentan mayor citotoxicidad que aquellas obtenidas con disolventes polares como butanol o etanol (116,120); esto refuerza la idea de que los metabolitos apolares, como alcaloides esteroidales y triterpenos, juegan un papel clave en la bioactividad antitumoral.

Los resultados sugieren que tanto la partición hexánica como la butanólica poseen perfiles fitoquímicos distintos pero complementarios; mientras que SPh concentra metabolitos con alta citotoxicidad potencialmente útiles como agentes antitumorales, SPb destaca por su capacidad antioxidante, lo que podría ser relevante para nuevas estrategias terapéuticas en las que se busca modular el estrés oxidativo celular, estas propiedades señalan que *Solanum heterodoxum* posee metabolitos bioactivos con posibles aplicaciones potenciales en áreas de la biomedicina.

7.6 Análisis de correlación de Pearson

El análisis de correlación de Pearson indica la fuerza de asociación de las variables cuando estas son cercanas a ± 1 ; en el caso de los metabolitos de las plantas y los valores de CI_{50} así como de la actividad antioxidante muestran diferentes fuerzas de asociación.

7.6.1 Correlaciones extracto RJ

En la Tabla 8, revela que las antocianinas mostraron correlaciones negativas moderadas en los tres tiempos, sugiriendo que, a mayor contenido de estas, podría tener un mayor efecto citotóxico al disminuir la viabilidad celular; mientras que las pruebas de actividad antioxidante muestran una correlación negativa pero débil, lo que podría estimar que se relaciona débilmente el comportamiento antioxidante a estos metabolitos de la planta.

Los flavonoides exhibieron correlaciones negativas pero fuertes, lo que sugiere que su participación podría actuar en la disminución de la viabilidad celular teniendo mayor efecto a 24 h seguido de 48 h; por otro lado, en la prueba DPPH mostró una fuerza de asociación fuerte, esto propone que los flavonoides presentes en RJ actúan inversamente proporcional con la actividad antioxidante de este radical. En ABTS^{•+} la relación es negativa y débil lo que plantea que la presencia de estos en el extracto no se relaciona con este tipo de actividad antioxidante.

Los taninos mostraron una fuerza de correlación débil a 24 h y 48 h de CI_{50} proponiendo que la presencia de estos en el extracto, no influye en el efecto citotóxico, no obstante, a 72 h matemáticamente indica que existe una relación relativamente débil y positiva lo que sugiere que la participación de estos aumenta débilmente la viabilidad celular al paso del tiempo; por otro lado en DPPH presenta una correlación débil-moderada, lo que podría sugerir que a mayor cantidad de ellos mayor efecto antioxidante podría haber. Sin embargo, en ABTS^{•+} el nivel de relación es casi perfecto, este dato expone que, a mayor concentración de taninos en el extracto, habrá mayor efecto antioxidante para este radical.

Los fenoles indican un nivel de correlación relativamente débil y negativa en los tres tiempos del CI_{50} , planteando que la presencia de ellos podría influir levemente en la disminución de la viabilidad celular; en DPPH la correlación negativa es muy cercana a 1, esto podría indicar que la presencia de estos disminuye la capacidad antioxidante regida por este radical. En ABTS^{•+} el nivel

de fuerza es débil y negativo, interpretando que no tiene mucha participación en la neutralización de este radical.

La actividad antioxidante de DPPH tiene una relación moderada en el efecto citotóxico a los tres tiempos sugiriendo que a mayor concentración de este tipo de antioxidantes aumenta la concentración inhibitoria haciendo menos efecto citotóxico con el paso del tiempo; en ABTS^{•+} la relación a 24 h del CI₅₀ es casi nula y negativa, proponiendo que este tipo de actividad antioxidante no se relaciona con la capacidad citotóxica, a 48 h y a 72 h muestra una relación débil y positiva, señalando una endeble participación de estos compuestos con la citotoxicidad al paso del tiempo.

En general, este análisis estadístico de RJ expone que antocianinas, flavonoides y fenoles pueden tener cierta influencia sobre el efecto citotóxico de la línea celular SiHa y que los Taninos son los metabolitos que mayormente participan en la capacidad antioxidante de ambas pruebas.

Tabla 8 Mapa de calor de las correlaciones de Pearson entre metabolitos y la citotoxicidad (CI₅₀) en el extracto de raíz de *Jatropha dioica*

Metabolito	CI ₅₀ 24h	CI ₅₀ 48h	CI ₅₀ 72h	DPPH	ABTS ^{•+}
Antocianinas	-0.68468	-0.77811	-0.85871	-0.27347	-0.49894
Flavonoides	-0.83143	-0.82082	-0.77755	-0.87369	-0.02672
Taninos	-0.01113	0.1578	0.35253	0.42529	0.99777
Fenoles	-0.47422	-0.50084	-0.52877	-0.98786	-0.31728
DPPH	0.5528	0.6456	0.6875		
ABTS	-0.06618	0.11049	0.29711		

Los valores representan los coeficientes de correlación de Pearson entre la concentración de cada metabolito y los resultados de las pruebas biológicas de RJ. Se empleó una escala de colores tipo heat map, donde los tonos azules representan correlaciones negativas, naranjas correlaciones positivas, mientras que el color blanco indica relaciones débiles o nulas.

7.6.2 Correlaciones de extracto TJ

Las antocianinas presentes en el extracto TJ muestran una relación negativa y relativamente débil a 24 h, proponiendo que la presencia de estas podrían actuar en la disminución de la viabilidad celular, mientras que a 48 h existe una asociación positiva pero débil, lo cual señala que su presencia comienza a influir débilmente sobre el incremento de la viabilidad celular, a 72 h la relación es moderada, indicando matemáticamente que estos metabolitos pueden influir en la disminución del CI_{50} moderadamente. En DPPH y ABTS^{•+} no hay correlación significativa por parte de las antocianinas respecto a la neutralización de los radicales.

Los flavonoides muestran una correlación positiva pero débil a 24 h en CI_{50} esto señala la posibilidad de que la presencia de los metabolitos promueven débilmente el aumento de la viabilidad celular; a 48 h la relación aunque positiva, no tiene una asociación sobre la citotoxicidad ya que el resultado es muy cercano a 0, sin embargo a 72 h parece mostrar una relación moderada y positiva respecto al CI_{50} , proponiendo que al paso del tiempo, a mayor cantidad de flavonoides menor efecto citotóxico habrá. En la capacidad antioxidante DPPH los flavonoides tienen una participación relativamente débil, lo cual indica una participación parcial en la actividad antioxidante de este radical, mientras que en ABTS^{•+} se muestra una relación relativamente débil sugiriendo que estos flavonoides al tener mayor presencia en el extracto, el comportamiento antioxidante disminuirá.

En el caso de los taninos, no se obtuvo variabilidad en los datos, lo que impidió calcular correlaciones significativas mediante el coeficiente de Pearson; esto se representa en la tabla con un guion (—), indicando la ausencia de correlación computable. Dicho resultado sugiere que, bajo las condiciones experimentales, la concentración de taninos no mostró cambios medibles entre las muestras, por lo que no es posible establecer una relación estadística con la actividad citotóxica o antioxidante evaluada.

Los fenoles muestran una correlación relativamente fuerte y positiva en el efecto citotóxico a 24 h, esto propone que a mayor cantidad de fenoles presentes en el extracto mayor será el CI_{50} ; sin embargo, este comportamiento parece revertirse puesto que tiene una relación moderada pero negativa, proponiendo que a mayor concentración mayor efecto citotóxico, no obstante, a 72 h según los análisis, los fenoles podrían contribuir en el aumento de la viabilidad celular.

Los metabolitos que participan en la actividad antioxidante para DPPH según la Tabla 9 tienen una asociación relativamente débil y positiva, lo que podría indicar que la presencia de estos contribuye al aumento de la viabilidad celular a 24 h, sin embargo a 48 h se convierte en una relación relativamente fuerte y negativa exponiendo que, a las 48 h estos compuestos intervienen en el efecto citotóxico, no obstante a 72 h la relación es débil pero positiva proponiendo que aumenta el CI₅₀ pero con un menor impacto.

La actividad antioxidante de ABTS•⁺ contribuye al aumento del CI₅₀ a las 24 h, mientras que a las 48 h la asociación es débil respecto al incremento de la concentración inhibitoria, pero a 72 h este comportamiento aumenta relativamente, señalando que al paso del tiempo puede aumentar la dosis letal media.

Tabla 9 Mapa de calor de las correlaciones de Pearson entre metabolitos y la citotoxicidad (CI₅₀) en el extracto de tallos de *Jatropha dioica*

Metabolito	CI₅₀ 24h	CI₅₀ 48h	CI₅₀ 72h	DPPH	ABTS•⁺
Antocianinas	-0.40142	0.2561	-0.58281	0.03616	-0.04573
Flavonoides	0.19563	0.0659	0.65889	0.3895	-0.45109
Taninos	—	—	—	-	-
Fenoles	0.74811	-0.66081	0.72547	-0.8657	-0.71492
DPPH	0.42144	-0.72688	0.27091		
ABTS	0.84076	0.10603	0.3654		

Los valores representan los coeficientes de correlación de Pearson entre la concentración de cada metabolito y los resultados de las pruebas biológicas de TJ. Se empleó una escala de colores tipo heat map, donde los tonos azules representan correlaciones negativas, naranjas correlaciones positivas, mientras que el color blanco indica relaciones débiles o nulas.

7.6.3 Correlaciones de extracto Sr

Las antocianinas presentes en el extracto Sr muestran una relación fuerte y positiva respecto a la citotoxicidad a 24 h, lo que especula que a mayor cantidad de estas podrían ayudar a aumentar el CI_{50} , a 48 h la asociación se vuelve moderada teniendo un impacto parcial en la concentración inhibitoria, sin embargo, a 72 h este efecto se ve inverso, lo que podría señalar que con el paso del tiempo entre más antocianinas presentes la concentración inhibitoria disminuye, lo que aumenta su toxicidad. Por otro lado, en DPPH muestran una asociación débil y positiva, proponiendo que la presencia de algunas antocianinas, débilmente actúan en el efecto antioxidante y con ABTS^{•+} muestra una relación débil a moderada, exponiendo que podría influir algunos tipos de antocianinas en la neutralización de este radical.

Los flavonoides parecen tener un efecto protector a 24 h según lo que exponen los resultados, puesto que, la correlación marcada es moderada-fuerte proponiendo que a mayor concentración de estos metabolitos aumenta la CI_{50} , sin embargo, a partir de 48 h y a 72 h parece perder ese efecto pues el resultado es más cercano a cero, lo que se especularía ya no habría relación de estos metabolitos con el efecto citotóxico. En DPPH muestran una relación positiva y fuerte, esto señalaría que los flavonoides influyen fuertemente en el efecto antioxidante de este radical, por otro lado, en ABTS^{•+} la asociación es casi nula por lo que parece ser que no hay relación alguna de estos metabolitos con la neutralización del radical.

En taninos, a 24 h tiene una correlación positiva moderada a buena, especulando que a mayor concentración de taninos la CI_{50} aumenta, haciendo menos tóxico su efecto, sin embargo, a 48 h y a 72 h el efecto es distinto, ya que al estar cercanos a cero podrían señalar que no hay influencia alguna del comportamiento biológico por parte de taninos. Mientras que, en la actividad antioxidante, en DPPH y ABTS^{•+} los resultados de relación son fuertes y positivos, mostrando que hay una estrecha asociación entre los metabolitos con la capacidad antioxidante.

Los fenoles totales tienen una correlación fuerte y negativa con la actividad citotóxica, lo que sugiere que al haber más de estos compuestos el CI_{50} disminuye, configurándole una mayor citotoxicidad, mientras que a 48 h la relación se torna débil y negativa, lo que propone que hay una pequeña asociación entre la cantidad de estos y el efecto tóxico, sin embargo a 72 h ocurre lo contrario, se vuelve positiva y débil la relación, intuyendo que, los fenoles débilmente aumentan

la viabilidad celular. No obstante, la relación es fuerte en la actividad antioxidante de ambas pruebas, sugiriendo que estos compuestos tienen una alta participación en la neutralización de los radicales.

Los metabolitos que participan en el efecto neutralizante del radical DPPH[•], según la estadística de correlación al ser positiva y moderada, sugiere que, a mayor cantidad de estos, la viabilidad aumenta, no obstante a 48 h al ser cercano a cero el nivel de relación, parece no intervenir la cantidad de ellos con el efecto citotóxico, pero a 72 h comienza a intervenir débilmente disminuyendo el CI₅₀.

En ABTS^{•+} los resultados de correlación en CI₅₀ a 24 h indican una asociación fuerte y positiva, proponiendo que podría ayudar a aumentar la viabilidad celular este tipo de acción antioxidante, sin embargo a 48 h el efecto “protector” se va perdiendo ya que comienza a ser una asociación débil, y a 72 h según los datos parece no haber una relación respecto al efecto de citotoxicidad.

Tabla 10 Mapa de calor de las correlaciones de Pearson entre metabolitos y la citotoxicidad (CI₅₀) en el extracto de *Solanum rostratum*

Metabolito	CI ₅₀ 24h	CI ₅₀ 48h	CI ₅₀ 72h	DPPH	ABTS ^{•+}
Antocianinas	0.81492	0.67917	-0.74601	0.26941	0.40193
Flavonoides	0.78132	-0.08614	-0.04473	0.98265	-0.02672
Taninos	0.77164	-0.15132	0.01757	0.92646	0.9733
Fenoles	-0.90671	-0.22871	0.34981	-0.96953	-0.98963
DPPH	0.67796	0.06	-0.17653		
ABTS	0.84893	0.22125	-0.01144		

Los valores representan los coeficientes de correlación de Pearson entre la concentración de cada metabolito y los resultados de las pruebas biológicas de Sr. Se empleó una escala de colores tipo heat map, donde los tonos azules representan correlaciones negativas, naranjas correlaciones positivas, mientras que el color blanco indica relaciones débiles o nulas.

7.6.4 Correlaciones de extracto Sh

De acuerdo a la Tabla 11, las antocianinas estadísticamente parecen no tener relación con el efecto citotóxico ya que el resultado es cercano a 0, a 48 h el nivel de asociación es débil y negativo, proponiendo que, las concentraciones de estos metabolitos podrían influir débilmente al efecto inhibidor del crecimiento celular, mientras que a 72 h al ser positivo y débil sugiere que casi no influyen en el aumento de la viabilidad celular. En DPPH el nivel de asociación además de positivo, es relativamente débil, lo que sugiere que su participación influye muy poco en la capacidad antioxidante, mientras que en ABTS^{•+} el resultado estadístico es negativo y relativamente débil, por lo que a mayor cantidad de estos compuestos menor neutralización de este radical habrá.

Los flavonoides tienen una relación positiva y moderada respecto a la concentración inhibitoria a 24 h, sugiriendo que, a mayor concentración de estos, la viabilidad aumenta moderadamente reduciendo así el efecto citotóxico; a 48 h el nivel de asociación es relativamente fuerte y positivo, proponiendo que los flavonoides tienen una influencia sobre la disminución de la citotoxicidad, no obstante, para 72 h este efecto se vuelve inverso, ya que según los datos, la correlación es negativa y relativamente fuerte, suponiendo que estos metabolitos empiezan a tener un efecto citotóxico sobre la viabilidad celular. En DPPH, los flavonoides estadísticamente tienen una asociación relativamente fuerte indicando que entre mas concentración, mayor neutralización del radical DPPH[•] habrá, no obstante, en ABTS^{•+} la relación es relativamente débil y negativa, proponiendo que mientras mas metabolitos de estos haya, menor neutralización del radical.

Los taninos muestran una correlación relativamente débil y positiva con la actividad citotóxica a 24 h, insinuando que a mayor concentración aumentaría la viabilidad celular, este comportamiento disminuye a 48 y 72 h. Mientras que los análisis estadísticos de la capacidad antioxidante muestran que hay una asociación relativamente fuerte entre estos metabolitos y la neutralización del radical, mientras que en ABTS^{•+} es moderada la relación.

Los fenoles muestran una relación relativamente débil y negativa, sugiriendo que estos metabolitos podrían participar en la disminución de la concentración inhibitoria, confiriéndole cierto grado de citotoxicidad al extracto, a 48 h parece perder el efecto, puesto que el resultado de relación es cercano a cero, lo que matemáticamente indica que no hay relación alguna entre el efecto biológico

y este grupo de compuestos, no obstante a 72 h la asociación se vuelve débil y positiva, señalando que podría participar muy poco en el aumento de viabilidad celular.

Los análisis de correlación en DPPH exponen que existe una relación positiva y relativamente fuerte entre este tipo de antioxidantes y el efecto citotóxico a 24 h y 48 h, sugiriendo que a mayor participación de estos la viabilidad aumenta, no obstante, a 72 h el efecto es inverso, ya que la asociación es fuerte y negativa, lo que propone que a mayor participación, la concentración inhibitoria disminuye, teniendo más efecto citotóxico.

En ABTS^{•+} la correlación que existe en el efecto citotóxico a 24 h es positiva y relativamente fuerte, especulando que la participación de este tipo de antioxidantes influye en la citotoxicidad del extracto al disminuir el CI₅₀, a 48 h y 72 h la relación es negativa y relativamente débil, señalando que el efecto citotóxico se va perdiendo al paso del tiempo.

Tabla 11 Mapa de calor de las correlaciones de Pearson entre metabolitos y la citotoxicidad (CI₅₀) en el extracto de *Solanum heterodoxum*

Metabolito	CI ₅₀ 24h	CI ₅₀ 48h	CI ₅₀ 72h	DPPH	ABTS ^{•+}
Antocianinas	-0.08891	-0.1673	0.1555	0.35343	-0.43598
Flavonoides	0.586	0.82331	-0.79295	0.75887	-0.21113
Taninos	0.414	0.17967	0.2071	0.82015	0.6053
Fenoles	-0.47491	-0.07002	0.2236	-0.59872	-0.95727
DPPH	0.892	0.81902	-0.83985		
ABTS	-0.70707	-0.3069	-0.43176		

Los valores representan los coeficientes de correlación de Pearson entre la concentración de cada metabolito y los resultados de las pruebas biológicas de Sr. Se empleó una escala de colores tipo heat map, donde los tonos azules representan correlaciones negativas, naranjas correlaciones positivas, mientras que el color blanco indica relaciones débiles o nulas.

8 CONCLUSIONES

1. Se obtuvieron extractos metanólicos enriquecidos en metabolitos mediante maceración asistida por reflujo.
2. *Jatropha dioica* presentó los niveles más altos de fenoles totales, taninos y antocianinas, además de la mayor actividad antioxidante.
3. *Solanum rostratum* y *Solanum heterodoxum* fueron las especies con mayor contenido de flavonoides.
4. *S. heterodoxum* mostró la mayor actividad citotóxica en células SiHa, en comparación con los extractos de *J. dioica* y *S. rostratum*.
5. La partición hexánica del extracto metanólico de *S. heterodoxum* mostró mayor efecto citotóxico, mientras que la partición butanólica tuvo mayor actividad antioxidante con baja toxicidad.
6. Las especies estudiadas poseen metabolitos con potencial farmacológico, lo que puede ayudar para el desarrollo de alternativas terapéuticas y el aprovechamiento de la biodiversidad nativa de México.

Las especies *Jatropha dioica*, *Solanum rostratum* y *Solanum heterodoxum* representan recursos naturales con presencia de metabolitos secundarios con potencial bioactivo, estos hallazgos contribuyen al conocimiento de la flora mexicana con interés biomédico, además respaldan la importancia de estudiar plantas nativas como recurso para el desarrollo de nuevas moléculas terapéuticas.

8.1 PERSPECTIVAS A FUTURO

Con base a los resultados se sugiere hacer un fraccionamiento y aislamiento dirigido de los compuestos activos presentes en *S. heterodoxum*, especialmente en la partición hexánica, para la identificación de moléculas con actividad antitumoral y evaluar sus mecanismos de acción específicos a través de análisis de expresión génica, detección de apoptosis, ensayos de potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) y detección de proteínas asociadas a vías apoptóticas, para confirmar su efecto sobre rutas de muerte celular programada, estrés oxidativo o señalización intracelular.

Así mismo una evaluación de bioactividad diferencial en otras líneas celulares tumorales y no tumorales podría explorar el perfil de selectividad de las moléculas presentes en los extractos y caracterización espectroscópica (RMN, LC-MS/MS) para establecer la identidad estructural de los metabolitos responsables de la actividad biológica observada.

9 REFERENCIAS

- 1 Cragg GM, Newman DJ. Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1830(6): 3670-95. doi:10.1016/j.bbagen.2013.02.008.
- 2 Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod.* 2020; 83(3): 770-803. doi:10.1021/acs.jnatprod.9b01285.
- 3 Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Linder T, Wawrosch C, Uhrin P, et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: a review. *Biotechnol Adv.* 2015; 33(8): 1582-614. doi:10.1016/j.biotechadv.2015.08.001.
- 4 Fabricant DS, Farnsworth NR. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environ Health Perspect.* 2001; 109 Suppl 1: 69-75. doi:10.1289/ehp.01109s169.
- 5 Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-49. doi:10.3322/caac.21660.
- 6 Torres-Domínguez JA, Reynoso-Noverón N, Morales-Juárez L, Mohar-Betancourt A. Análisis de la mortalidad por cáncer en México utilizando los resultados del Global Burden of Disease 2021. *Gac Med Mex.* 2023; 159(6): 591-598. doi:10.24875/gmm.23000403.
- 7 Kinghorn AD, Pan L, Fletcher JN, Chai H. Natural products as a vital source for the discovery of cancer chemotherapeutic and chemopreventive agents. *Med Princ Pract.* 2016; 25(2): 41-59. doi:10.1159/000443404.
- 8 Nobili S, Lippi D, Witort E, Donnini M, Bausi L, Mini E, et al. Natural compounds for cancer treatment and prevention. *Pharmacol Res.* 2009; 59(6): 365-78. doi:10.1016/j.phrs.2009.01.017.
- 9 Heinrich M, Robles M, West JE, Ortiz de Montellano BR, Rodriguez E. Ethnopharmacology of Mexican Asteraceae (Compositae). *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998; 38: 539-65. doi:10.1146/annurev.pharmtox.38.1.539.
- 10 Argueta A, Cano L, Rodarte ME. Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana. México: Instituto Nacional Indigenista; 1994.
- 11 Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural. México, segundo lugar mundial en registro de plantas medicinales [Internet]. Gobierno de México; 2021 [citado 2023 dic 3]. Disponible en: <https://www.gob.mx/agricultura/prensa/mexico-segundo-lugar-mundial-en-registro-de-plantas-medicinales>
- 12 Ortiz de Montellano BR. Aztec medicine, health, and nutrition. New Brunswick: Rutgers University Press; 1990.
- 13 Heinrich M, Ankli A, Frei B, Weimann C, Sticher O. Medicinal plants in Mexico: healers' consensus and cultural importance. *Soc Sci Med.* 1998; 47(11):1859-71. doi:10.1016/S0277-9536(98)00181-6.
- 14 World Health Organization. Traditional medicine strategy 2014-2023. Geneva: WHO; 2013.
- 15 Williamson EM. Synergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine.* 2001; 8(5): 401-9. doi:10.1078/0944-7113-00060.

- 16 Heinrich M, Gibbons S. Ethnopharmacology in drug discovery: an analysis of its role and potential contribution. *J Pharm Pharmacol.* 2001; 53(4): 425-32. doi:10.1211/0022357011775713.
- 17 Halliwell B. Dietary polyphenols: good, bad, or indifferent for your health? *Cardiovasc Res.* 2007; 73(2): 341-7. doi:10.1016/j.cardiores.2006.10.004.
- 18 Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2009; 2(5): 270-8. doi:10.4161/oxim.2.5.9498.
- 19 Wink M. Modes of action of herbal medicines and plant secondary metabolites. *Medicines (Basel).* 2015; 2(3): 251-86. doi:10.3390/medicines2030251.
- 20 Croteau R, Kutchan TM, Lewis NG. Natural products (secondary metabolites). En: Buchanan BB, Gruissem W, Jones RL, editores. *Biochemistry and Molecular Biology of Plants.* Rockville (MD): American Society of Plant Physiologists; 2000. p. 1250-1318.
- 21 Kinghorn AD, Balandrin MF. Human medicinal agents from plants. En: Arnason JT, Mata R, Romeo JT, editores. *ACS Symposium Series*, vol. 534. Washington (DC): American Chemical Society; 1993. p. 2-12.
- 22 Butler MS. Natural products to drugs: natural product-derived compounds in clinical trials. *Nat Prod Rep.* 2008; 25(3): 475-516. doi:10.1039/B514294F.
- 23 Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends Plant Sci.* 1997; 2(4): 152-9. doi:10.1016/S1360-1385(97)01018-2.
- 24 Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen: boon yet bane—introducing oxygen toxicity and reactive species. En: *Free radicals in biology and medicine [Internet].* 5th ed. Oxford (UK): Oxford University Press; 2015. p. 1–29. [citado 2023 dic 3] Disponible en: <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198717478.003.0001>.
- 25 Haslam E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. *J Nat Prod.* 1996; 59(2): 205-15. doi:10.1021/np960040+.
- 26 Kähkönen MP, Hopia AI, Vuorela HJ, Rauha JP, Pihlaja K, Kujala TS, et al. Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds. *J Agric Food Chem.* 1999; 47(10): 3954-62. doi:10.1080/10408699891274273.
- 27 Shahidi F, Ambigaipalan P. Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: antioxidant activity and health effects—a review. *J Funct Foods.* 2015; 18:820-97. doi:10.1016/j.jff.2015.06.018.
- 28 Gershenson J, Dudareva N. The function of terpene natural products in the natural world. *Nat Chem Biol.* 2007; 3(7): 408-14. doi:10.1038/nchembio.2007.5.
- 29 Krishnamurthy R, Mohan S, Ramasamy R, Thamizhvanan K, Duraipandiyar V, Al-Dhabi NA, Ignacimuthu S. Alkaloids: Chemical structure, biological activities, and potential therapeutic applications. *Biomed Pharmacother.* 2022; 154: 113760. doi:10.1016/j.bioph.2022.113760.
- 30 Sparg SG, Light ME, van Staden J. Biological activities and distribution of plant saponins. *J Ethnopharmacol.* 2004; 94(2-3): 219-43. doi:10.1016/j.jep.2004.05.016.
- 31 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144(5): 646-74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
- 32 Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med.* 2004; 10(8): 789-99. doi:10.1038/nm1087.
- 33 Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the "seed and soil" hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3(6): 453-8. doi:10.1038/nrc1098.

- 34 Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene*. 2002; 21(48): 7435-51. doi:10.1038/sj.onc.1205803.
- 35 López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153(6): 1194-217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.
- 36 Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell*. 2007; 128(4): 683-92. doi:10.1016/j.cell.2007.01.029.
- 37 World Health Organization. Cancer [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 2025 Jan 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 38 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-49. doi:10.3322/caac.21660.
- 39 Torres-Domínguez JA, Reynoso-Noverón N, Morales-Juárez L, Mohar-Betancourt A. Análisis de la mortalidad por cáncer en México utilizando los resultados del Global Burden of Disease 2021. *Gac Med Mex*. 2023; 159(6). doi:10.24875/gmm.23000403.
- 40 Prendiville W, Sankaranarayanan R. Anatomy of the uterine cervix and the transformation zone [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information; 2017 [cited 2025 Jan 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568392/>
- 41 Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 105(2): 103-4. doi:10.1016/j.ijgo.2009.02.012.
- 42 zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2(5): 342-50. doi:10.1038/nrc798.
- 43 Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005; 191(11): 1808-16. doi:10.1086/428779.
- 44 Sasieni P, Castañón A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ*. 2009; 339: b2968. doi:10.1136/bmj.b2968.
- 45 Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020; 8(2): 191-203. doi:10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
- 46 National Cancer Institute. Surgery to treat cancer [Internet]. Bethesda (MD): NIH; 2023 [cited 2025 Jan 15]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/surgery>
- 47 Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci*. 2012; 9(3): 193-9. doi:10.7150/ijms.3635.
- 48 Chabner BA, Roberts TG. Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5(1): 65-72. doi:10.1038/nrc1529.
- 49 Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine? A systematic review and meta-analysis. *Integr Cancer Ther*. 2012; 11(3): 187-203. doi:10.1177/1534735411423920.
- 50 Gómez-Martínez R, Tlacuilo-Parra A, Garibaldi-Covarrubias R. Use of complementary and alternative medicine in children with cancer in Occidental, Mexico. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49(6): 820-3. doi:10.1002/pbc.21101.

- 51 Alonso-Castro AJ, Villarreal ML, Salazar-Olivo LA, Gomez-Sanchez M, Dominguez F, Garcia-Carranca A. Mexican medicinal plants used for cancer treatment. *J Ethnopharmacol.* 2011; 133(3): 945-72. doi:10.1016/j.jep.2010.11.055.
- 52 World Health Organization. Traditional medicine strategy 2014-2023. Geneva: WHO; 2013.
- 53 Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs. *J Nat Prod.* 2020; 83(3): 770-803. doi:10.1021/acs.jnatprod.9b01285.
- 54 Fabricant DS, Farnsworth NR. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environ Health Perspect.* 2001; 109(1): 69-75. doi:10.1289/ehp.01109s169.
- 55 Zubaidi SN, Hamid RA, Jaffri JM, Shaari K, Ariffin FD, Saadiah S, et al. *Annona muricata*: comprehensive review. *Life (Basel).* 2023; 13(7): 1448. doi:10.3390/life13071448.
- 56 Herrera-Ruiz M, Jiménez-Ferrer JE, de Lima TCM, Avilés-Montes D, Pérez-García D, González-Cortazar M, et al. A new furofuran lignan diglycoside from *Castilleja tenuiflora* with anxiolytic-like effects. *Molecules.* 2015; 20(6): 11200-11. doi:10.3390/molecules200611200.
- 57 Bautista-Hernández I, López-Rodríguez R, Aguilar CN, Rodríguez-Herrera R, Martínez-Ávila GC. Mexican oregano (*Lippia graveolens*) as source of bioactive compounds. *Molecules.* 2021; 26(18): 5418. doi:10.3390/molecules26185418.
- 58 Mabou Tagne A, Marino F, Cosentino M. *Tithonia diversifolia* as a medicinal plant: a comprehensive review of its ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol.* 2018; 220: 94-116. doi:10.1016/j.jep.2018.03.025.
- 59 Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Linder T, Wawrosch C, Uhrin P, et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: a review. *Biotechnol Adv.* 2015; 33(8): 1582-614. doi:10.1016/j.biotechadv.2015.08.001.
- 60 Rzedowski GC de, Rzedowski J. Flora fanerogámica del Valle de México. 2^a ed., 1^a reimp. Pátzcuaro (Michoacán): Instituto de Ecología, A.C. y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad; 2005. 1406 p.
- 61 Manzanero-Medina GI, Flores-Martínez A, Sandoval-Zapotitla E, Bye-Boettler R. Etnobotánica de siete raíces medicinales en el mercado de Sonora de la Ciudad de México. Polibotánica. 2009; (27): 191-228.
- 62 Silva-Belmares Y, Rivas-Morales C, Viveros-Valdez E, de la Cruz-Galicia MG, Carranza-Rosales P. Antimicrobial and cytotoxic activities from *Jatropha dioica* roots. *Pak J Biol Sci.* 2014;17(5):748-50. doi: 10.3923/pjbs.2014.748.750.
- 63 Zhao Y, Chang SKC, Qu G, Li T, Cui H. Beta-sitosterol inhibits cell growth and induces apoptosis in SGC-7901 human stomach cancer cells. *J Agric Food Chem.* 2009;57(12):5211-8. doi:10.1021/jf803878n.
- 64 Zhong J, Tan L, Chen M, Liu W, Zhang H, Wang X, et al. Pharmacological activities and molecular mechanisms of *Pulsatilla* saponins. *Chin Med.* 2022; 17:59. doi:10.1186/s13020-022-00613-8.
- 65 Masi M, Di Lecce R, Mérindol N, Girard MP, Berthoux L, Desgagné-Penix I, et al. Cytotoxicity and antiviral properties of alkaloids isolated from *Pancratium maritimum*. *Toxins (Basel).* 2022; 14(4): 262. doi:10.3390/toxins14040262.
- 66 Wong-Paz J, Castillo-Inungaray M, López L, Contreras-Esquível J, Nevárez-Moorillón G, Aguilar C, et al. *Jatropha dioica*: fuente potencial de agentes antimicrobianos. *Acta Quím Mex.* 2010; 2(4).

- 67 Castro-Ríos R, Melchor-Martínez EM, Solís-Cruz GY, Rivas-Galindo VM, Silva-Mares DA, Cavazos-Rocha NC. HPLC method validation for *Jatropha dioica* extracts analysis. *J Chromatogr Sci.* 2020; 58(5): 445-53. doi:10.1093/chromsci/bmaa004.
- 68 Vibrans H. Malezas de México; *Solanum rostratum* [Internet]. México: CONABIO; 2009. Disponible en: <https://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/>
- 69 Martínez M. Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. México (DF): Fondo de Cultura Económica; 1979. 1220 p.
- 70 Zhao P, Guo R, Zhang YY, Zhang H, Yao GD, Lin B, et al. Phenylpropanoid and dibenzofuran derivatives from *Crataegus pinnatifida* with antiproliferative activities on hepatoma cells. *Bioorg Chem.* 2019; 93: 103354. doi:10.1016/j.bioorg.2019.103354.
- 71 Nee M. *Solanum heterodoxum* and other species of the genus [Internet]. St. Louis: Missouri Botanical Garden, Tropicos; 1993.
- 72 Zyad A, Leouifoudi I, Tilaoui M, Mouse HA, Khouchani M, Jaafari A. Natural products as cytotoxic agents in chemotherapy against cancer. In: Cytotoxicity. London: IntechOpen; 2018. p. 65-88. doi:10.5772/intechopen.72744.
- 73 Tilaoui M, Ait Mouse H, Jaafari A, Zyad A. Comparative phytochemical analysis of essential oils from different biological parts of *Artemisia herba-alba* and their cytotoxic effect on cancer cells. *PLoS One.* 2015; 10(7): e0131799. doi:10.1371/journal.pone.0131799.
- 74 Saklani A, Kutty SK. Plant-derived compounds in clinical trials. *Drug Discov Today.* 2008; 13(3-4): 161-71. doi:10.1016/j.drudis.2007.10.010.
- 75 Greenwell M, Rahman PKSM. Medicinal plants: their use in anticancer treatment. *Int J Pharm Sci Res.* 2015; 6(10): 4103-12.
- 76 Choudhari AS, Mandave PC, Deshpande M, Ranjekar P, Prakash O. Phytochemicals in cancer treatment: from preclinical studies to clinical practice. *Front Pharmacol.* 2020;10:1614. doi:10.3389/fphar.2019.01614.
- 77 Butler MS. Natural products to drugs: natural product-derived compounds in clinical trials. *Nat Prod Rep.* 2008; 25(3): 475-516. doi:10.1039/B514294F.
- 78 Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci.* 2012;9(3):193-9. doi:10.7150/ijms.3635.
- 79 Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine? A systematic review and meta-analysis. *Integr Cancer Ther.* 2012; 11(3): 187-203. doi:10.1177/1534735411423920.
- 80 Kinghorn AD, Balandrin MF, editores. Human medicinal agents from plants. (ACS Symposium Series, vol. 534). Washington (DC): American Chemical Society; 1993.
- 81 Nobili S, Lippi D, Witort E, Donnini M, Bausi L, Mini E, et al. Natural compounds for cancer treatment and prevention. *Pharmacol Res.* 2009; 59(6): 365-78.
- 82 Price ML, Van Scoyoc S, Butler LG. A critical evaluation of the vanillin reaction as an assay for tannin in sorghum grain. *J Agric Food Chem.* 1978; 26(5): 1214-8. doi:10.1021/jf60219a031.
- 83 Singleton VL, Orthofer R, Lamuela-Raventós RM. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. *Methods Enzymol.* 1999; 299: 152-78. doi:10.1016/S0076-6879(99)99017-1.
- 84 Chang CC, Yang MH, Wen HM, Chern JC. Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods. *J Food Drug Anal.* 2002; 10(3): 178-82.

- 85 Wrolstad RE, Durst RW, Lee J. Tracking color and pigment changes in anthocyanin products. *Trends Food Sci Technol.* 2005; 16(9): 423-8. doi:10.1016/j.tifs.2005.03.019.
- 86 Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med.* 1999; 26(9-10): 1231-7. doi:10.1016/S0891-5849(98)00315-3.
- 87 Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensm Wiss Technol.* 1995; 28(1): 25-30. doi:10.1016/S0023-6438(95)80008-5.
- 88 Tramer F, Da Ros T, Passamonti S. Screening of fullerene toxicity by hemolysis assay. In: Cataldo F, Da Ros T, editors. *Medicinal Chemistry and Pharmacological Potential of Fullerenes and Carbon Nanotubes.* New York: Humana Press; 2011. p. 203-17. doi:10.1007/978-1-4020-6845-4_10.
- 89 Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods.* 1983; 65(1-2): 55-63. doi:10.1016/0022-1759(83)90303-4.
- 90 Paulillo LC, Mo C, Isaacson J, Lessa L, Lopes E, Romero-Suarez S, et al. *Jatropha curcas*: from biodiesel generation to medicinal applications. *Recent Pat Biotechnol.* 2012; 6(3): 192-9. doi:10.2174/1872208311206030192.
- 91 Zhao JN, Yu SF, Wu ZH, Chen L, Fu R, Li Z, et al. Chemical constituents from the heartwood of *Solanum verbascifolium* L. and their anti-inflammatory activities combined network pharmacology. *Chem Biodivers.* 2024; 21(5): e202302111. doi:10.1002/cbdv.202302111.
- 92 Rojas-Sepúlveda AM, Mendieta-Serrano MA, Antúnez Mojica M, Reyes-Chilpa R, Rivero-Cruz JF. Cytotoxic podophyllotoxin type-lignans from the stem bark of *Jatropha dioica*. *Phytochemistry.* 2012; 74: 105-14. doi:10.1016/j.phytochem.2011.11.005.
- 93 Itkin M, Heinig U, Tzfadia O, Bhide AJ, Shinde B, Cardenas PD, et al. Biosynthesis of antinutritional alkaloids in solanaceous crops is mediated by clustered genes. *Science.* 2013; 341(6142): 175-9. doi:10.1126/science.1240230.
- 94 Agati G, Azzarello E, Pollastri S, Tattini M. Flavonoids as antioxidants in plants: location and functional significance. *Plant Sci.* 2012; 196:67-76. doi:10.1016/j.plantsci.2012.07.014.
- 95 García-Salas P, Gómez-Caravaca AM, Arráez-Román D, Segura-Carretero A, Fernández-Gutiérrez A. Influence of technological processes on phenolic compounds and antioxidant activity of *Jatropha curcas* leaves. *Ind Crops Prod.* 2014; 58: 148-54. doi:10.1016/j.indcrop.2014.04.012.
- 96 Tinto WF, Simmons-Boyce JL, McLean S, Reynolds WF. Constituents of Bourreria venosa (Boraginaceae). *Phytochemistry.* 2005; 66(19): 2307-12. doi:10.1016/j.phytochem.2005.07.004.
- 97 Wink M. Evolution of secondary metabolites from an ecological perspective. *Phytochemistry.* 2003; 64(1): 3-19. doi:10.1016/S0031-9422(03)00300-5.
- 98 Devappa RK, Makkar HPS, Becker K. Nutritional, biochemical, and pharmaceutical potential of proteins and peptides from *Jatropha*: a review. *J Agric Food Chem.* 2010; 58(11): 6543-55. doi:10.1021/jf100003z.
- 99 Bhattacharai N, Kumbhar AA, Pokharel YR, Yadav PN. Anticancer potential of coumarin and its derivatives. *Mini Rev Med Chem.* 2021; 21(19): 2996-3029. doi:10.2174/1389557521666210210151559.

- 100 Yang L, Wen KS, Ruan X, Zhao YX, Wei F, Wang Q. Response of plant secondary metabolites to environmental factors. *Molecules*. 2018; 23(4): 762. doi:10.3390/molecules23040762.
- 101 Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009; 2(5): 270-8. doi:10.4161/oxim.2.5.9498.
- 102 Abdelgadir HA, Johnson SD, Van Staden J. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Jatropha curcas* L. (Euphorbiaceae): a review. *S Afr J Bot*. 2013; 88: 204-18. doi:10.1016/j.sajb.2013.07.021.
- 103 Jorge N, Silva AC, Aranha CP. Antioxidant activity of *Jatropha elliptica* roots: seasonal variation and chemical characterization. *Rev Bras Farmacogn*. 2016; 26: 434-40. doi:10.1016/j.bjph.2016.05.002.
- 104 Valadez C, Izquierdo-Vega J, Villagómez R, Sánchez-Gutiérrez M, Santillán E, Morales-González JA, et al. Assessments of antioxidant content and the anti-carcinogenic effect of extracts of *Solanum rostratum* Dunal in human cancer cells. *Acta Pol Pharm*. 2019; 76(3): 493-502.
- 105 Vauzour D, Rodriguez-Mateos A, Corona G, Oruna-Concha MJ, Spencer JP. Polyphenols and human health: prevention of disease and mechanisms of action. *Nutrients*. 2010; 2(11): 1106-31. doi:10.3390/nu2111106.
- 106 Lu J, Zhang S, Zheng H, Hu Y, Zhang Z, Gao F, et al. Phenolic compounds and their potential anti-diabetic properties: mechanisms and molecular targets. *Front Nutr*. 2023; 10: 1159535. doi:10.3389/fnut.2023.1159535.
- 107 Houda M, Derbré S, Jedy A, Tlili N, Legault J, Richomme P, et al. Combined anti-AGEs and antioxidant activities of different solvent extracts of *Solanum elaeagnifolium* Cav (Solanaceae) fruits during ripening and related to their phytochemical compositions. *EXCLI J*. 2014; 13: 1029-42.
- 108 Agati G, Brunetti C, Di Ferdinando M, Ferrini F, Pollastri S, Tattini M. Functional roles of flavonoids in photoprotection: new evidence, lessons from the past. *Plant Physiol Biochem*. 2013; 72: 35-45. doi:10.1016/j.plaphy.2013.03.014.
- 109 Pérez-Torres I, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Rubio-Ruiz ME, Manzano-Pech L, Guarner-Lans V. Oxidative stress, plant natural antioxidants, and obesity. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(4): 1786. doi:10.3390/ijms22041786.
- 110 Sharma AK, Gangwar M, Kumar D, Nath G, Sinha ASK, Tripathi YB. Phytochemical characterization, antimicrobial activity and reducing potential of seed oil, latex, machine oil and presscake of *Jatropha curcas*. *Avicenna J Phytomed*. 2016; 6(4): 366-75.
- 111 Khanbabae K, van Ree T. Tannins: classification and definition. *Nat Prod Rep*. 2001; 18(6): 641-9. doi:10.1039/b1010611.
- 112 Vega-Rivera NM, López MG, Pérez-Hernández E, Soto-Hernández RM. Tannin adaptation in xerophytic *Prosopis* species. *Phytochemistry*. 2020; 178: 112465. doi:10.1016/j.phytochem.2020.112465.
- 113 Rahu MI, Muhammad I, Alhazmi AM, Qamar MT, Jahan S, Ahmad S, et al. Determination of antimicrobial and phytochemical compounds of *Jatropha curcas*. *Saudi J Biol Sci*. 2021; 28(5): 2867-76. doi:10.1016/j.sjbs.2021.02.019.
- 114 De-la-Cruz-Chacón I, Lozoya-Gloria E, Monforte-González M, Gutiérrez-Lomelí M, Martínez-Gallardo N. Secondary metabolites in plant development. *Phytoch Rev*. 2017; 16: 1-14. doi:10.1007/s11101-016-9472-2.

- 115 Agati G, Brunetti C, Di Ferdinando M, Ferrini F, Pollastri S, Tattini M. Multiple functions of polyphenols in plants. *Environ Exp Bot.* 2020; 180: 104243. doi:10.1016/j.envexpbot.2020.104243.
- 116 Yang L, Wen KS, Ruan X, Zhao YX, Wei F, Wang Q. Response of plant secondary metabolites to environmental factors. *Molecules.* 2018; 23(4): 762. doi:10.3390/molecules23040762.
- 117 Ma ZF, Zhang H. Phytochemical constituents, health benefits, and industrial applications of grape seeds: a mini-review. *Antioxidants (Basel).* 2017; 6(3): 71. doi:10.3390/antiox6030071.
- 118 Fraga CG, Croft KD, Kennedy DO, Tomás-Barberán FA. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct.* 2019; 10(2): 514-28. doi:10.1039/c8fo01997e.
- 119 Chalker-Scott L. Environmental significance of anthocyanins in plant stress responses. *Photochem Photobiol.* 1999; 70(1): 1-9. doi:10.1111/j.1751-1097.1999.tb01944.x.
- 120 Zhang Y, Butelli E, Martin C. Engineering anthocyanin biosynthesis in plants. *Curr Opin Plant Biol.* 2014; 19: 81-90. doi:10.1016/j.pbi.2014.05.011.
- 121 Zhang H, Jiang Y, He Z, Ma M, Wang J, Ma Y, et al. UV-B radiation modulates anthocyanin biosynthesis in *Solanum* species. *J Plant Physiol.* 2019; 241: 153004. doi:10.1016/j.jplph.2019.153004.
- 122 Roy S, Khanna S, Alessio HM, Vider J, Bagchi D, Bagchi M, et al. Anti-angiogenic property of edible berries. *Free Radic Res.* 2002;- 36(9): 1023-31. doi:10.1080/1071576021000006662.
- 123 Moon JK, Shibamoto T. Antioxidant assays for plant and food components. *J Agric Food Chem.* 2009; 57(5): 1655-66. doi:10.1021/jf803537k.
- 124 Zengin G, Mahomoodally MF, Sinan KI, Ak G, Etienne OK, Sharmeen JB, et al. Chemical composition and biological properties of two *Jatropha* species: different parts and different extraction methods. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10(5): 792. doi:10.3390/antiox10050792.
- 125 Apak R, Güçlü K, Demirata B, Ozyürek M, Celik SE, Bektaşoğlu B, et al. Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. *Molecules.* 2007; 12(7): 1496-547. doi:10.3390/12071496.
- 126 Riss TL, Moravec RA, Niles AL, Benink HA, Worzella TJ, Minor L, et al. Cell viability assays. In: Sittampalam GS, Coussens NP, Nelson H, et al., editors. *Assay Guidance Manual [Internet].* Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144065/>
- 127 Khan HA, Alghamdi AA, Prasad NR, Alrokayan SH, Almansour BS, Hatamilah AAK. The role of mitochondrial dysfunction in cytotoxic effects of *Solanum nigrum* water extract on MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2023; 28(8): 180. doi:10.31083/j.fbl2808180.
- 128 Araujo-Espino DI, Zamora-Perez AL, Zúñiga-González GM, Rodríguez-Sosa M, Hernández-Ceruelos A, Gómez-González B, et al. Genotoxic and cytotoxic evaluation of *Jatropha dioica* Sessé ex Cerv. by the micronucleus test in mouse peripheral blood. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017; 87: 1-8. doi:10.1016/j.yrtph.2017.05.012.
- 129 Dai J, Mumper RJ. Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules.* 2010; 15(10): 7313-52. doi:10.3390/molecules15107313.

- 130 Khoddami A, Wilkes MA, Roberts TH. Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules*. 2013; 18(2): 2328-75. doi:10.3390/molecules18022328.
- 131 Apak R, Güçlü K, Demirata B, Ozyürek M, Celik SE, Bektaşoğlu B, et al. Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. *Molecules*. 2007; 12(7): 1496-547. doi:10.3390/12071496.
- 132 Zhang QW, Lin LG, Ye WC. Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. *Chin Med*. 2018; 13: 20. doi:10.1186/s13020-018-0177-x.
- 133 Morais MG, Saldanha AA, Azevedo LS, Silva MC, Oliveira KMM, Carvalho AT, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of fractions from ripe fruits of *Solanum lycocarpum* St. Hil. and putative identification of bioactive compounds. *Food Res Int*. 2022; 156: 111145. doi:10.1016/j.foodres.2022.111145.
- 134 Liu LY, Yang YK, Wang JN, Ren JG. Steroidal alkaloids from *Solanum nigrum* and their cytotoxic activities. *Phytochemistry*. 2022; 202: 113317. doi:10.1016/j.phytochem.2022.113317.
- 135 da Costa GAF, Morais MG, Saldanha AA, Rocha EA, Silva MC, Oliveira KMM, et al. Antioxidant, antibacterial, cytotoxic, and anti-inflammatory potential of the leaves of *Solanum lycocarpum* A. St. Hil. (Solanaceae). *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015; 2015: 315987. doi:10.1155/2015/315987.
- 136 War AR, Paulraj MG, Ahmad T, Buhroo AA, Hussain B, Ignacimuthu S, et al. Mechanisms of plant defense against insect herbivores. *Plant Signal Behav*. 2012; 7(10): 1306-20. doi:10.4161/psb.21663.
- 137 Barchan A, Ghanmi M, Meddah B, Aneb M, Bouddine L, Zeroual A, et al. The effects of solvents polarity on the phenolic contents and antioxidant activity of three *Mentha* species extracts. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2014; 3(11): 399-412.
- 138 Dai J, Mumper RJ. Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules*. 2010; 15(10): 7313-52. doi:10.3390/molecules15107313.