



Loncophyll

3 SISTEMAS

5 PROCESOS

12 INGREDIENTES

SISTEMA INMUNE

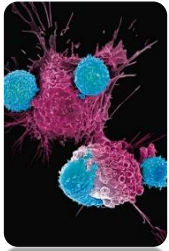
**SISTEMA
DESINTOXICACIÓN**

**SISTEMA
NUTRICIÓN**

Loncophyll

Ingredientes: **Diente de León** (*Taraxacum officinale*), **Guanábana** (*Anona muricata*), **Té verde** (*Camellia sinensis*), **Hongo Ganoderma** (*Ganoderma lucidum*), **Hongo Shiitake** (*Lentinula edodes*), **Licopeno** (*Licopenosa*), **Saw Palmetto** (*Serenoa repens*), **Pygeum** (*Pygeum Africanum*), **Muérdago** (*Viscum album*), **Ajo** (*Allium sativum*), **Raíz de Ortega** (*Urtica dioica*) y **Polen de Flor** (*Polen*).

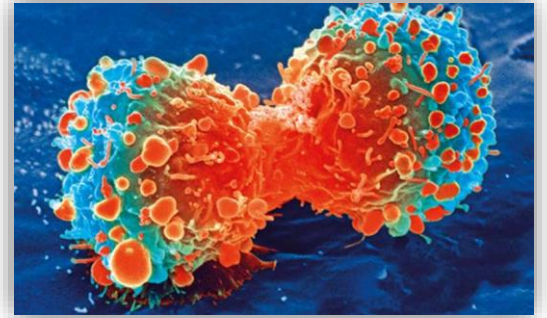
Tomar una tableta al día



Cáncer

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS): “el cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolada de células. Se puede presentar en cualquier parte del cuerpo, invadir el tejido circundante y provocar metástasis en puntos distantes del organismo. Muchos tipos de cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo comunes como el consumo de cigarrillo”.



El cáncer es una enfermedad en la cual intervienen factores microambientales, genéticos, epigenéticos, ambientales y factores de riesgo. En los factores microambientales, se presentan las células del estroma no transformadas, como células endoteliales, fibroblastos, algunas células del sistema inmune y matriz extracelular (ECM) que brindan soporte,

oxígeno, nutrientes y factores que permiten la degradación de la matriz y potencian la metástasis, la alteración de oncogenes y genes supresores de tumor intervienen en diferentes procesos que van a favorecer la progresión del cáncer, como el gen ras que mutado puede conferir al tumor capacidad metastásica entre otras funciones, c-Kit receptor de la familia tirosina quinasa (RTK) potencia la proliferación celular e invasión, entre otros genes que contribuyen al desarrollo del cáncer.

El desarrollo del tumor o de una segunda neoplasia puede ser ocasionada incluso por el mismo tratamiento como es el caso de la radioterapia, que se utiliza en diferentes tipos de cáncer y se ha encontrado asociada con tumores en el sistema nervioso central, cáncer del tracto digestivo, cáncer de piel, entre otros.

Generalidades del cáncer

La International Agency for Research on Cancer (IARC) predice para el 2020 17.1 millones de casos nuevos de cáncer y 10,1 millones de personas morirán de cáncer alrededor del mundo 33. Y aunque se han desarrollado muchos tratamientos subdivididos principalmente en resección quirúrgica, quimioterapia y radioterapia, aún existe un vacío en los mismos, porque la cirugía no siempre resulta exitosa, algunos medicamentos no son muy específicos, el costo no garantiza el acceso de todos los pacientes, se reporta resistencia al tratamiento con una gran variedad de medicamentos y sus combinaciones, o los efectos secundarios generan otro tipo de neoplasia.

En términos de la organización mundial de la salud (OMS), el cáncer es un proceso que implica alteraciones, crecimiento y diseminación incontrolada de células; algunos tipos de cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo, como el consumo crónico de alcohol, exposición a aflatoxinas, exposición a virus oncogénicos, tabaco, entre otros.

A nivel celular, una célula cancerígena comparte características en común con una célula madre, capacidad para autorenovarse, expresión activa de la telomerasa, activación de vías anti-apoptóticas, incremento de transportadores activos en la membrana y la capacidad de migración. Además, presentan una alta demanda energética, que no solo es suplida por el metabolismo aerobio, sino por procesos anaeróbicos, por lo cual el establecimiento de una neoplasia a nivel celular no solo se ve afectada por los cambios genéticos y epigenéticos, sino también por el metabolismo celular.

Con relación a los cambios en el metabolismo celular durante la progresión del cáncer, se debe tener en cuenta que el perfil metabólico del tumor es complejo y depende de muchas variables; por ello se han identificado seis categorías: 1) consumo desregulado de aminoácidos y glucosa, 2) adquisición de nutrientes por el medio que sea necesario, 3) uso de intermediarios del



ciclo de la glucólisis o el ciclo del ácido tricarboxílico para la biosíntesis y producción de NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida), 4) incremento en la demanda del nitrógeno, 5) alteraciones en los genes reguladores de las rutas metabólicas y 6) las interacciones metabólicas con el microambiente. El control en los puntos metabólicos puede ser considerado una diana para el tratamiento del cáncer, de allí la importancia de desarrollar nuevos medicamentos basados en compuestos naturales que intervengan en estos procesos.

Debido a los efectos de las terapias convencionales, el desarrollo de mejores medicamentos para el tratamiento del cáncer es un tema de interés mundial, por lo cual la búsqueda de compuestos de productos naturales con actividad antitumoral se presenta como una opción. Los productos naturales, metabolitos secundarios producidos por diferentes procesos en plantas, hongos, bacterias y otros seres vivos, han sido usados desde hace mucho tiempo en el tratamiento de muchas enfermedades y se perfilan como buenos candidatos para el desarrollo de diferentes medicamentos.





Diente de León

(*Taraxacum officinale*)

El diente de león común (*Taraxacum officinale*) es una planta herbácea de la familia de las asteráceas. Posee hojas desde la base dispuestas en roseta, muy lobuladas y dentadas, y una raíz central larga y gruesa. Sus flores amarillas forman grandes ramilletes, visibles desde primavera hasta el verano. La planta segrega una savia lechosa en todas sus partes.

Esta planta, diseminada prácticamente por todo el mundo, es originaria de Europa, Asia y América del Norte. Sus hojas se cultivan para las ensaladas y sus rizomas carnosos sirven **para producir inulina**. El diente de león se aprovecha económicamente para la producción de productos farmacéuticos naturales y mezclas herbales.

En la medicina popular de la Antigua Grecia ya se apreciaba el diente de león por sus propiedades contra las molestias estomacales. También en las antiguas civilizaciones árabes del Oriente los médicos describieron los múltiples efectos beneficiosos de esta planta sobre la salud. En la Edad Media los sanadores utilizaban su jugo lechoso para tratar las enfermedades oculares. En general, la planta se considera estimuladora del metabolismo en casos de insuficiencia hepática, cálculos biliares y niveles de colesterol elevados. Estudios e investigaciones recientes han arrojado resultados prometedores en la lucha contra el cáncer, utilizando diente de león.

Composición Bioquímica y Beneficios

La importancia nutricional del diente de león desde el punto de vista terapéutico reside en su alto de principios que contiene (**taraxacina, eudesmanólidos**), **triterpenos, flavonoides, xantófilos, carotinoides, vitamina B2 y C así como potasio** (contenido en las hojas: 483 mg %)* La raíz es especialmente **rica en inulina** en el otoño (40%). Así el diente de león actúa como fármaco amargo de suave acción colerética, diurética y estimuladora del apetito; y como auxiliar en las patologías hepáticas, las colecistopatías y los trastornos de la digestión, especialmente cuando existe una mala digestión de las grasas.

Sus propiedades diuréticas, estimulan la secreción de la bilis, el hígado, ayuda con las alergias y en la reducción del colesterol. **Contiene vitamina B6, tiamina, riboflavina, vitamina C, hierro, calcio, potasio, ácido fólico y magnesio**. Además, contiene hasta 535% de la cantidad diaria necesaria de **vitamina K** y aproximadamente el 110% de la ingesta diaria recomendada de **vitamina A**.

La fitoterapia occidental le atribuye efectos diuréticos, así como estimuladora del apetito, incluso en **la Monografía de la Comisión Europea** se mencionan como campos aceptados de aplicación los trastornos del flujo biliar, la estimulación de la diuresis, la falta de apetito y los trastornos dispépticos.

Estudios e Investigaciones

En una investigación llevada a cabo por **el Departamento de Química y Bioquímica de la Universidad de Windsor (Canadá)**, se encontró que la raíz del diente de león puede acabar con eficacia con las células afectadas por el cáncer sin efectos nocivos sobre las células sanas del organismo.

Este estudio es un gran hallazgo para la medicina pues, de acuerdo con los resultados, el diente de león actúa sobre las células afectadas haciendo que se desintegren en 48 horas, tiempo en el que no se verán afectadas las células sanas del cuerpo. Se concluyó que el tratamiento continuo con raíz de diente de león **puede llegar a destruir gran parte de las células cancerígenas de los pacientes afectados**, aumentando la esperanza de quienes luchan contra esta enfermedad.

Según el **Dr. Carolyn Hamm del Centro Regional del Cáncer de Windsor (Canadá)**, el extracto de la raíz de diente de león resulta de gran ayuda para el tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica, un tipo de cáncer que suele afectar a personas de edad avanzada.

Estos estudios arrojan evidencias de cómo el extracto del diente de León **fortalece nuestro sistema inmunológico** y puede tener mejor efecto que la quimioterapia en algunos tipos de cáncer, como los de próstata o pulmón.

Con estos resultados, el equipo de investigación ya ha recibido un apoyo adicional para continuar con la investigación de esta increíble planta.



Nota: Aunque actualmente la quimioterapia es uno de los métodos más utilizados para combatir el cáncer, también existen terapias de la medicina alternativa que podrían dar resultado. Si bien no es recomendado utilizar este tipo de terapias como un sustituto de las terapias médicas, sí se pueden tener en cuenta como un complemento del tratamiento.

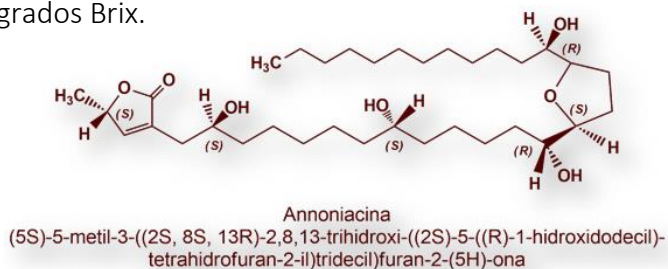


Guanábana

(*Annona muricata*)

Es un árbol pequeño, de 3-8 m de altura y ramificado desde la base, despidiendo mal olor cuando se le tritura. Las inflorescencias, con solo 1 o 2 flores, son axilares, pero también pueden estar implantadas en cualquier parte del tronco o de las ramas. Las flores son las más grandes en su género, tienen un aroma penetrante y crecen sobre las ramas o tronco, son solitarias a lo largo del tallo. Presenta protoginia, es decir, las estructuras femeninas maduran antes que las masculinas; existe un período de 36 a 48 días el cual se encuentran maduras ambas estructuras sexuales.

La guanábana es en realidad un sincarpo, un agregado de frutos soldados, puede tener alrededor de 170 semillas, cada una corresponde a un fruto individual. El conjunto es el más grande de entre las anonáceas, mide de 14 a 40 cm de largo y 10 a 12 cm de diámetro, y pesa en promedio 2,9 kg, de los cuales 75,6% corresponden a la pulpa, el 4,8% es semilla, y 12,7% corresponde a la cáscara. La cáscara es delgada, dura y verde oscura brillante, recubierta de espinas blandas volteadas hacia el ápice. La pulpa es blanca, relativamente fibrosa y muy aromática. Son dulces, 17,2 grados Brix.



Estudios e Investigaciones

Algunos de los medicamentos que se producen para tratar el cáncer, provienen de plantas, y la necesidad de ampliar el uso de productos naturales para tratar esta enfermedad, abre las puertas a la búsqueda de actividad biológica de plantas que son usadas popularmente por presentar algún efecto con esta enfermedad. Este es el caso de la guanábana, de la cual se han extraído metabolitos secundarios (**acetogeninas**) que presentan in vitro mayor toxicidad en líneas celulares cancerígenas comparadas con líneas celulares normales.

A continuación, se menciona lo más relevante de estudios e investigaciones referentes a las **acetogeninas y el cáncer**.

Acetogeninas

Las **acetogeninas (ACGs)** son metabolitos secundarios provenientes de la familia de plantas tropicales Annonaceae, como *Annona muricata* (guanábana), *Annona cherimola* (chirimoya) entre otros 44, aunque también se han reportado acetogeninas en la familia Vitaceae (en plantas reportadas en Filipinas, *Ampelocissus* sp.) y en la familia Lauraceae,

específicamente en *Persea americana* (aguacate). Las ACGs presentan una cadena larga de carbonos derivada de ácidos grasos, constituidos por 34/37 carbonos, con uno o varios anillos de tetrahydrofurano (THF), en algunos casos se han reportado anillos de tetrahidropirano (TDH), una butirolactona terminal, algunos sustituyentes oxigenados, epóxidos y dobles enlaces (Figura 1). Se ha propuesto una clasificación con base en estos motivos: acetogeninas tipo A con un solo anillo de THF (annonacina), el tipo B con dos anillos de THF adyacentes (asimicina, bulatacina), el tipo C con dos anillos no adyacentes (bulatanocina), el tipo D con tres anillos adyacentes (goniocina), y recientemente se ha sugerido el grupo E, con ausencia de anillos de THF presentando en su reemplazo dobles enlaces o grupos epóxidos, este grupo son precursores de las acetogeninas, como la coriadienina.

Las ACGs se encuentran en semillas, tallo y hojas; se han obtenido más de 500 compuestos, y hasta la fecha se siguen reportando nuevos hallazgos, como la dieporeticenina B. Hay evidencias de su efecto pesticida, **parasitocida**, **citotóxico**, **antitumoral**, antimicrobiano, fungicida, acaricida y herbicida.

En la búsqueda de plantas con efectos inhibitorios de tumores para 1982 se reportó la primera acetogenina aislada, la uvaricina de la planta *Uvaria holstii* o *Uvaria acuminata* reportada en Mozambique con actividad antitumoral en ratones con leucemia linfocítica inducida.

Mecanismo de Acción de las Acetogeninas

Las ACGs actúan a nivel del complejo de **respiración mitocondrial I** (NADH:ubiquinona oxidoreductasa), al intervenir en el paso terminal de la transferencia de electrones. Abe, et al (2008) proponen un modelo en el cual el anillo THF y el de γ -lactona se acoplan simultáneamente a dos sitios importantes de unión con una distancia inferior a 13 carbonos del complejo I de la cadena de respiración, en ND1 una de las siete subunidades del brazo de membrana del complejo I mitocondrial, evitando la continuación de la cascada de protones. Esto indica que la presencia de un anillo de THF sería suficiente **para realizar el bloqueo en la respiración celular**, y en caso de presentar dos anillos de THF funcionaría como espaciador para dar mayor estabilidad a la unión.

También se reportan **otros mecanismos de citotoxicidad**, al utilizar la acetogenina escuamocina (bis-THF) en la modulación de la fosforilación de histona 3 (H3) al desregular la expresión de la proteína aurora B y la proteína quinasa activada por mitógenos (pMSK1), que sobreexpresadas disminuyen la fosforilación en las posiciones H3S10 y H3S28 H3; consecuente arresto del **ciclo celular en G1** y **activación de la apoptosis por vías intrínsecas** (a través de mitocondria) y **extrínsecas** (ligandos de muerte celular) activando caspasas. Otra

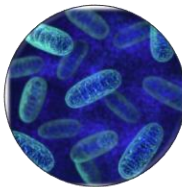


alternativa para activar la muerte celular ha sido demostrada al tratar una línea celular de cáncer de vejiga con la acetogenina annonacina, en la cual se encontró de forma significativa la expresión de Bax y Bad, genes pro-apoptóticos, **igualmente se detectó activación de p21 en células con p53 mutado, que permitían un arresto en G1.**

Igualmente se ha observado la formación de complejos de Ca^{2+} con ACGs de forma espontánea, lo cual desestabiliza la homeostasis del Ca^{2+} , aumentando el nivel de calcio en la mitocondria, desregulando el potencial de membrana, **dañando la mitocondria y activando muerte celular en células dañadas.**

Consecuente al daño de la mitocondria, se presenta liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales aumentan la mal adhesión de proteínas por la formación de aductos “proteína-ROS”, generando respuesta al estrés por el retículo endoplasmático que activa una vía de señalización única (UPR: *unfolded protein response*) que restablece el equilibrio y funcionamiento del mismo; sin embargo, si se presenta una considerable acumulación de proteínas mal plegadas se desencadenan mecanismos de apoptosis y muerte celular.

El consumo debe ser con precaución y en bajas dosis, ya que se ha reportado casos atípicos de Parkinson en Guadalupe (Filipinas) donde el factor de riesgo común es el consumo de anonáceas. Adicionalmente, se ha observado que la presencia de altas concentraciones de extractos de acetogeninas en la fruta Paw paw o banano de montaña son tóxicos para cultivos celulares de neuronas corticales y a su vez esta toxicidad puede ser dada por la presencia de múltiples ACGs, como la bulatacina principalmente.



Acetogeninas con potencial terapéutico contra el cáncer

Se estima que el 75% de los medicamentos usados contra el cáncer desarrollados entre 1981 a 2002 provienen de compuestos naturales. Entre ellos, las acetogeninas de las anonáceas constituyen una fuente de búsqueda importante, ya que **se ha observado su bioactividad en líneas tumorales y modelos de ratones con tumores inducidos.**

La primera acetogenina aislada, la uvaricina, fue caracterizada por sus propiedades antitumorales, in vitro e in vivo, se utilizó la **línea celular de leucemia linfocítica (3PS)** y se indujo cáncer en ratones, se observó **una actividad citotóxica del 157% de la ACGs** en una dosis de 1,4 mg/kg.

La comparación de la actividad antitumoral de varias acetogeninas in vitro (annonomicina, montanacina, goniotalamicina y annonacina), evidenció mejor efecto con la annonacina en dos líneas celulares de leucemia murina y una de adenocarcinoma mamario humano, con dosis inhibitorias al 50% de $1,76 \times 10^{-6}$, $8,88 \times 10^{-4}$ y $8,35 \times 10^{-2}$ $\mu\text{g/mL}$ respectivamente **y se observó mayor actividad al ser comparada con el medicamento adriamicina (Jossan A et al *Deux nouvelles acetogenines monotetrahydrofu-ranniques cytotoxiques: L'annonomicine et ta montanacine*).**

Concentraciones desde 2,5 µg de **bulatacina** (un tipo de acetogenina) en cultivos celulares ha sido inhibitoria para el crecimiento celular, **tanto en células cancerígenas de ratón y humanos como en células no tumorales**; si se disminuye la concentración buscando no afectar células normales a 0,25 µg, **el efecto es comparable con el correspondiente al utilizar el medicamento adriamicina** y hay disminución de su acción en células normales. Esto indica que es factible encontrar dosis de acetogeninas que sean selectivamente inhibitorias.

En ratones con cáncer inducido al ser trasplantados con una línea celular de leucemia murina, se ha reportado la dosis de 0,05 mg/kg/día de bulatacina 400 - 600 veces más activa cuando se compara con el medicamento **taxol**. Igualmente, **se ha logrado la disminución del tamaño en tumores inducidos en ratones** en un 65,8% con una dosis de 15 µg/kg; además la supervivencia durante el tratamiento fue del 80%, iniciaron 10 ratones y terminaron 8 el tratamiento, contrario al utilizar la dosis de 60 µg/kg en la cual solo sobrevivieron el 42,9%, debido a los efectos adversos de las ACGs.

Por otro lado, algunos estudios indican que el número de carbonos entre el anillo de THF y la γ-lactona son cruciales para aumentar la actividad biológica de las ACGs, por ejemplo la línea celular MCF-7/Adr (células de cáncer de mama resistente a la adriamicina) al ser tratada con ACGs con una longitud espaciadora mayor a 13 carbonos (como la bulatacina y la motrilina) presentaron mayor citotoxicidad contra la línea celular.

Existen algunos estudios in vitro sobre una sustancia aislada de varias plantas de la familia anonáceas, la **anonacina**, que **han mostrado su capacidad para inducir apoptosis** mediada por citotoxicidad en cultivos de líneas celulares de **adenocarcinoma gástrico y pulmonar**, concretamente los tipos C678 y H460. (**«Efecto citotóxico de Annona muricata (guanabana) en cultivo de líneas celulares de adenocarcinoma gástrico y pulmonar»**. Sociedad Científica de San Fernando (Lima, Perú)

Se ha comprobado en dichos estudios, como las acetogeninas, son capaces **de eliminar células cancerígenas del plasma** gracias a la inhibición del metabolismo celular. Es decir, mediante la alteración del metabolismo de las células carcinogénicas, evitando que las señales entre ellas llegaran a buen fin, y de esta forma se impediría su crecimiento, reproducción, tiempo de vida, y la metástasis. Lo anterior lo concluyó los estudios realizados por **el equipo de investigación del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular del Centro Médico de la Universidad de Nebraska**.

Otro estudio en ***Nutrition and Cancer*** integrado por científicos de Virginia Tech demostraron que la guanábana también podría reducir el **crecimiento del cáncer de mama** sin afectar al tejido saludable. El estudio se llevó a cabo en ratones que tomaron 200 mg de

extracto de la Guanábana por cada kilogramo de alimento consumido en su dieta, durante cinco semanas. Tras este período de tiempo se dió una reducción de la expresión de una proteína del tumor de mama (EGFR), lo que llevó a un rango de reducción del **crecimiento tumoral de un 32%**.

Conclusiones

Los metabolitos de la familia Annonaceae, a la cual pertenece la guanábana, han sido caracterizados por presentar **actividad antitumoral** en diferentes líneas celulares malignas, asimismo se ha observado **reducción de tumores inducidos en ratones**.

Con base en esto la presente revisión describe generalidades de las acetogeninas, cómo actúan en procesos anticancerígenos y los desarrollos que se han obtenido hoy en día, con el fin de mejorar el conocimiento del papel que tienen las acetogeninas como futura terapia alternativa contra el cáncer.



Extracto de té verde

(*Camellia sinensis*)

Es un arbusto o árbol pequeño (1-9 m) perenne que posee una fuerte raíz principal. Las hojas, glabras y de bordes serrados, miden 4-15 cm de longitud y 2-5 cm de ancho. Las flores, axilares, solitarias o en grupos de 3, tienen 5 sépalos, 6-8 pétalos y numerosos estambres, son de color blanco-amarillentas y miden 2-4 cm de diámetro. El ovario, trilocado, es globoso, densamente pubescente o glabrescente.

De esta especie se elabora el té verde, negro, blanco, Pu-erh o rojo, amarillo, oolong...), que se procesa para obtener diferentes grados de oxidación. Las hojas contienen alrededor de un 4% de cafeína. Las características y diferente composición química de las hojas recolectadas, según la edad, producen diferentes tipos de té. Las hojas más viejas son de color verde oscuro. Las tiernas, de color verde pálido y con una corta pubescencia blanca en el envés son las preferidas.

Principios Activos y Mecanismos de Acción



Los efectos del té sobre la salud han sido estudiados desde las primeras infusiones de *Camellia sinensis* hace 4700 años en China. El legendario emperador Shennong afirmó en *The Divine Farmer's Herb-Root Classic* que las infusiones de *Camellia sinensis* eran útiles para el tratamiento de afecciones como tumores, abscesos, problemas de vejiga y cansancio. A la *camellia sinensis* se le atribuye el ayudar contra la aterosclerosis, LDL, cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes, hepatitis, pérdida de peso, enfermedades neurodegenerativas, e incluso la halitosis, también se ha indicado para la astenia psico-física, diarrea, bronquitis, asma; coadyuvante en el tratamiento del sobrepeso y arteriosclerosis e hiperlipidemias. Los extractos de té y la teína se suele emplear tópicamente, al igual que la cafeína, en cremas y geles para reducir las adiposidades locales.

Entre sus componentes principales están los polifenoles conocidos como flavonoides, cuyos principales representantes son las catequinas y las teaflavinas. Varios estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de té verde podría prevenir el cáncer en humanos. De manera similar, **estudios con animales demuestran que el cáncer de próstata y de mama pueden reducirse por la ingesta de té verde.** Se ha demostrado que, a través de diversos mecanismos de acción, los polifenoles constituyentes del té presentan actividad antioxidante y anticarcinogénica, proporcionando así múltiples beneficios a la salud. Es importante

caracterizar mejor los componentes del té, estudiar su biodisponibilidad y su biotransformación in vivo, y efectuar estudios clínicos de sus principales compuestos activos.

El té es una de las bebidas de mayor consumo en el mundo. Varios estudios científicos le han atribuido a esta bebida diversas propiedades preventivas y terapéuticas. Por ejemplo, el té presenta varios efectos protectores para combatir enfermedades cardiovasculares, la hipertensión renal y la diabetes. Asimismo, presenta un efecto protector hacia la piel y los ojos, un efecto antiartrítico, antiviral, anti-bacteriano, y anticarcinogénico. **Los polifenoles del té pueden además inhibir la activación de carcinógenos y aumentar su eliminación.**

Debido a que los compuestos activos del té son los flavonoides, con propiedades antioxidantes muy potentes, e incluyen polifenoles de los grupos catequina (té verde) y teaflavina (té negro). Los flavonoides se encuentran de manera natural en las plantas. El contenido de flavonoides del té depende directamente del tipo de té y de su método de preparación. En ratas, el té negro ha demostrado varios efectos protectores que actúan para inhibir la peroxidación lipídica, causada por oxidantes como el tetracloruro de carbono (CCl₄), en el hígado, los riñones y los testículos. Estos mecanismos protectores se deben en parte a las propiedades antioxidantes del té, ya que éste atrapa a los radicales libres producidos por la presencia del CCl₄. **Se ha concluido que el té es una fuente significativa de flavonoides polifenólicos que presentan actividad antioxidante muy potente in vitro e in vivo.**

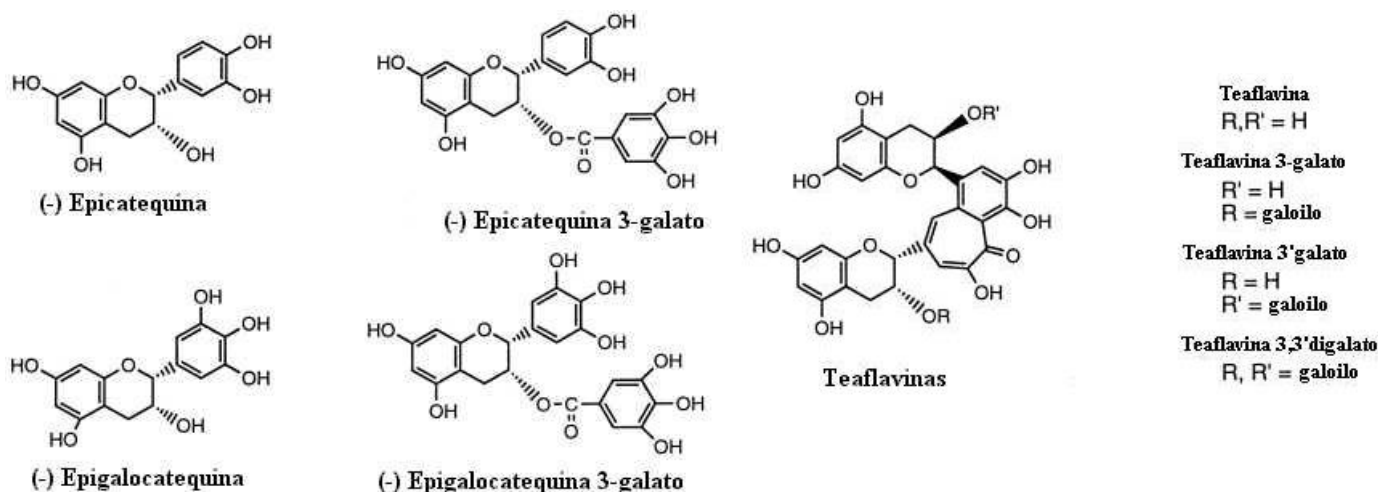
Por otro lado, se ha encontrado que los **flavonoides del tipo galato** (como la epigallocatequina galato y las teaflavinas con galato) actúan sobre moléculas claves en la regulación del crecimiento celular, y, más específicamente, sobre las rutas metabólicas relacionadas a la angiogénesis. Estos son otros mecanismos de acción de los componentes del té que van más allá de sus propiedades antioxidantes.

Warden et al. comprobó la biodisponibilidad de las principales catequinas del té negro en personas que lo consumieron a lo largo del día. Después de consumir una dieta baja en flavonoides durante cinco días, los sujetos del estudio ingirieron una preparación de té negro que contenía 15.48, 36.54, 16.74 y 31.14 mg de epigallocatequina (EGC), epicatequina (EC), epigallocatequina galato (EGCG) y epicatequina galato (ECG) respectivamente, cada dos horas (0, 2, 4 y 6 horas). Se observó que **las concentraciones de las catequinas en el plasma incrementaron significativamente** con respecto al control ($P < 0.05$). Las concentraciones de EGC, EC, y EGCG presentaron sus valores más altos en el plasma después de 5h y la ECG después de 24 h. La excreción urinaria de EGC y EC, incrementó en relación al control ($P < 0.05$). Aproximadamente 1.68% de las catequinas consumidas se encontraron en el plasma, la orina o las heces, y la biodisponibilidad de las catequinas con galato fue menor que aquella de las catequinas sin galato. Aunque las catequinas demostraron ser biodisponibles, estas

fueron absorbidas en cantidades relativamente pequeñas en comparación a las cantidades ingeridas.

Los flavonoides del té

La estructura química de los flavonoides polifenólicos tiene un **impacto directo sobre sus propiedades biológicas**, como su **biodisponibilidad**, su **actividad antioxidante**, su **interacción con enzimas y con receptores celulares**, y con la **velocidad y el grado de su absorción intestinal**. La Figura 1 muestra las estructuras químicas de los flavonoides más comunes en extractos de té (1) y la Tabla 1 ilustra los principales componentes del té verde y del té negro (19). La distribución de flavonoides en el té verde es de 90% de catequinas y 10% de flavonoles. En cambio, como resultado del proceso de fermentación, las catequinas del té se polimerizan, lo cual provoca la formación de teaflavinas y tearubiginas. Por lo tanto, la distribución de flavonoides en el té negro es de 30% de catequinas, 47% de tearubiginas, 13% de teaflavinas, y 10% de flavonoles. De esta manera, una diferencia importante entre el té verde y el té negro es que el primero no contiene teaflavinas.



Principios Activos del Té verde:

- Epigallocatequina galato, epicatequina galato, galocatequina galato, epicatequina, epigallocatequina, galocatequina, catequina.
- Teaflavina-3-galato, teaflavina-3'-galato, teaflavina-3,3'-digalato.
- Quercetina, campferol, rutina.
- Cafeína, teobromina, teofilina.
- Teanina Ácido caféico, ácido quínico, ácido gálico.

Para poder entender más claramente el impacto de los polifenoles sobre la salud humana, es importante conocer la naturaleza química de los principales polifenoles en la dieta, las cantidades ingeridas, su biodisponibilidad y los factores que controlan dicha biodisponibilidad. Los escasos estudios sobre biodisponibilidad demuestran que la cantidad de polifenoles intactos en la orina varían de un compuesto fenólico a otro. La mayor parte (75-99%) de los polifenoles ingeridos no se encuentran en la orina. Esto implica que no se absorbieron a través de la barrera gástrica, o bien que se absorbieron y fueron excretados por medio de la bilis, o que fueron metabolizados por la flora intestinal. Aherne y O'Brien efectuaron una revisión interesante de los estudios publicados sobre la absorción y el metabolismo de flavonoides en humanos. Estos autores concluyen que el consumo diario de flavonoides en general es difícil de estimar, debido a que los valores dependen de la evaluación exacta de los hábitos alimentarios y de su contenido en alimentos.

Estudios e Investigaciones

Epigallocatequinas y Prevención de Cáncer

Recientemente se ha demostrado que el té verde, y en particular la EGCG, inhiben de manera efectiva el crecimiento de células cancerosas, sin afectar el crecimiento de las células normales. Por ejemplo, **Fujimoto et al.** sugieren que el extracto de té verde puede contribuir a la prevención del cáncer de pulmón, ya que la Epigallocatequina (EGCG o ECG) inhiben el desarrollo de células pulmonares cancerosas, a través de la inducción de células a la apoptosis.

De igual manera **Al igual, Das et al.** Descubrieron que **el té verde inhibe el crecimiento de tumores y previene la metástasis**, con una reducción significativa en la peroxidación en el suero de ratones. Se cree que la inhibición en la proliferación celular y la inducción de apoptosis en el tracto digestivo, son los mecanismos responsables de producir los **efectos quimioprotectores** que actúan sobre el cáncer de colon inducido químicamente. Zhang et al. descubrieron que el té verde, negro y oolong **inhiben la proliferación de líneas celulares hepáticas** en ratas. **Feng et al.** sugieren que ciertos antioxidantes, como los polifenoles tipo quercetina, **inhiben la producción de radicales libres en la mitocondria.**

Metástasis de una célula cancerosa, al expandirse a otro tejido sano.



A lo largo de la última década, varios estudios epidemiológicos y de casos controlados han encontrado una relación directa entre la ingesta de té, en particular de té verde, y un menor riesgo de desarrollar cáncer en humanos. Así también los estudios clínicos sugieren un posible efecto benéfico del consumo de té sobre la incidencia de cáncer de mama, esófago, pulmón, estómago, colon, riñón, próstata, piel y mucosa oral. Asimismo, en base a los resultados de estudios in vitro e in vivo con animales, se sabe que los polifenoles del té muestran ciertos efectos benéficos para la salud durante la mayoría de las etapas del desarrollo de cáncer. Se cree que esto es debido a su capacidad de actuar directamente sobre ciertos carcinógenos.

El té verde en polvo también ha demostrado actividad antiproliferativa e hipolipídica sobre células hepáticas. **Takada et al.** encontraron recientemente que las células cancerosas del tracto biliar humano mostraron una supresión significativa en su crecimiento y una capacidad de invasión reducida debido al tratamiento con EGCG, dependiente de la dosis.

Smith y Dou demostraron que el polifenol epigallocatequina inhibe el proceso de replicación de ADN y, por lo tanto, **induce la apoptosis de células leucémicas**. La epigallocatequina inhibe la incorporación de [3H]-timidina en las células humanas Jurkat T, HL-60 y K562, e **inhibe el progreso de la fase S a la fase G2**. La **INDUCCIÓN DE LA APOPTOSIS EN LAS CÉLULAS CANCEROSAS** por parte de la epigallocatequina sucede posteriormente a la inhibición del progreso de la fase S.

El té induce enzimas como la glutatión S-transferasa, la UDP glucuronosil-transferasa, la NADPH-quinona oxidoreductasa, y las enzimas antioxidantes, las cuales contribuyen con la eliminación de los compuestos carcinogénicos.

Metz et al. demostraron que el extracto de té verde suprime la formación de lesiones preneoplásicas inducidas químicamente en el colon de ratas. La EGCG y la EGC también **inhibieron el crecimiento de células cancerosas del colon humano**, por lo que se considera que pudieran ser considerados como agentes terapéuticos, siempre y cuando su capacidad de absorción oral y su estabilidad en el plasma se puedan mejorar a través de modificaciones químicas. Al igual, **Jia y Han** demostraron que el té verde **inhibe el crecimiento de tumores del colon**, inducidos químicamente en ratas, debido principalmente a la inhibición en la proliferación celular y la inducción de la apoptosis en las criptas intestinales.

Hayakawa et al. demostraron que las fracciones con un peso molecular elevado en el té verde, negro y oolong **inducen la apoptosis en las células humanas monoblásticas leucémicas** U937, gracias a su capacidad de inhibir la proliferación celular. Estas fracciones de té también **indujeron la apoptosis en las células cancerosas MKN-45 del estómago humano**.

Gupta et al. demostraron que por medio de una infusión oral de fracciones polifenólicas aisladas del té verde, se inhibió el desarrollo del cáncer de próstata en ratones,

lo cual aumentó su sobrevivencia. Las dosis ingeridas, equivalen a 6 tazas de té verde al día, logrando la inhibición casi total de la metástasis.

Investigación de nanopartículas derivadas de C. sinensis

El investigador **Sudhagar Pitchaimuthu, de la Universidad de Swansea**, realizó una investigación que muestra evidencia de que el extracto de hoja de C. sinensis puede ser una alternativa no tóxica para la elaboración de puntos cuánticos empleando productos químicos. En el estudio se notó que **tales puntos inhibieron activamente el crecimiento de las células de cáncer de pulmón**. En este trabajo, por primera vez, se demuestra la actividad biológica de puntos cuánticos de sulfato de cadmio (CdS) mediados por extracto de C. sinensis. **Estos puntos cuánticos de CdS de baja dimensionalidad penetran en nanoporos de las células cancerígenas A549 y degradan la célula (producen muerte celular)**. Los resultados de la citometría de flujo confirman que los puntos cuánticos de CdS mediados por extracto de C. sinensis son altamente reactivos y estables en el bioambiente. El análisis de citometría de flujo confirma que CdS QDs **detuvo la fase S de las células A549**. Los resultados experimentales sugieren que los QDs de CdS mediados por extracto de C. sinensis son biomateriales prometedores para una amplia gama de aplicaciones biomédicas (antibacterianas, de bioimagen y terapéuticas). El extracto de C. sinensis se puede obtener no solo de hojas frescas, sino también de hojas madre, que reducen el costo total de síntesis en comparación con los estabilizadores químicos convencionales.

Varios estudios han confirmado el efecto inductor del té en la expresión de las enzimas detoxificantes de la fase II y el efecto de los polifenoles de té sobre la apoptosis. Este último efecto sucede **sin daño a las células epiteliales normales por medio de la intervención de un ciclo de regulación celular mediado por p57**. Algunos otros mecanismos de acción propuestos incluyen la regulación del efecto androgénico sobre algunos órganos, la inhibición de la angiogénesis por medio de una restricción en la actividad proteolítica y la escasez de nutrientes y de oxígeno en las células.

Recientemente también se ha informado que el consumo de té produce una reducción en la actividad de la ornitina descarboxilasa, la cual es responsable de catalizar el proceso regulatorio de la biosíntesis de las poliaminas, relacionado con la proliferación celular y la carcinogénesis. Otra observación importante ha sido la de Jankun et al, quienes encontraron que **el té verde inhibe la actividad de la enzima uroquinasa, crucial para el crecimiento del cáncer**. Puede agregarse a esta lista el hecho de que **la EGCG interactúa con varios eventos celulares mediados por las metaloproteinasas** (factores de crecimiento angiogénico) en células cancerosas y crea un mecanismo para la expresión de las propiedades inhibitorias del cáncer. Algunos otros mecanismos moleculares propuestos como posibles rutas quimioprotectoras del té incluyen la inducción de la apoptosis y la terminación del ciclo celular por medio de las catequinas, la inhibición de los factores de transcripción NF- κ B y AP-1 (involucrados en la inflamación y en la sobrevivencia de las células cancerosas) y la disminución en la actividad de la tirosina quinasa.

Los **inhibidores de topoisomerasas del ADN** constituyen una familia nueva de agentes anticarcinogénicos con **actividad clínica comprobada en humanos**. Al igual, se ha demostrado que la EGCG inhibe la topoisomerasa I, mas no la topoisomerasa II, en varias líneas de células cancerosas del colon humano. Ferguson ha logrado aclarar el papel de los polifenoles en la estabilidad del genoma y sugiere la necesidad de efectuar estudios sobre el papel inhibitorio de los fenoles sobre las enzimas topoisomerasas II y sus posibles implicaciones a la salud.

Conclusiones

El uso futuro del té y de sus componentes como sustancias nutraceuticas y funcionales es muy prometedor. **La mayoría de los estudios existentes indican que el té tiene efectos antioxidantes y quimio protectores.** Los polifenoles presentes en té pueden modular muchos procesos biológicos en las células tales como el crecimiento, las transformaciones malignas, la metástasis y la apoptosis. La pregunta sobre los beneficios reales del té a la salud humana y su régimen de consumo más adecuado continúa siendo motivo de estudio científico. Igualmente, es importante identificar cuales otros compuestos en el té, además de los aquí mencionados, tienen un efecto quimioprotector.



Ganoderma

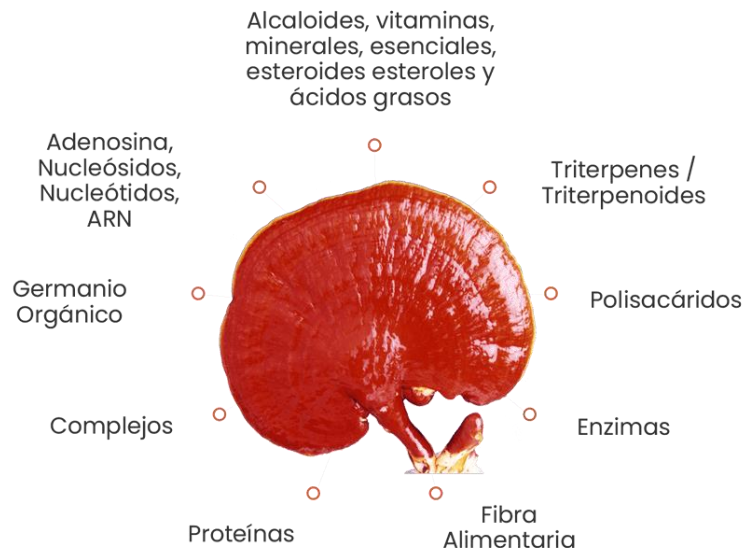
(*Ganoderma lucidum*)

Es un hongo basidiomiceto de la familia Ganodermataceae, se encuentra distribuido por las zonas de clima templado de todo el mundo. Ha sido utilizado como medicamento en varias tradiciones médicas asiáticas, en algunos casos tan tempranamente como desde hace 2000 años, por lo que se le puede atribuir ser el hongo con mayor historia de uso medicinal.

Actualmente se cultiva para su uso comercial, y debido a la venta de sus preparaciones se ha popularizado su nombre en japonés *reishi*.

Es la única fuente conocida de un grupo de triterpenos, conocido como **ácidos ganodéricos**, que tienen una estructura molecular similar a las hormonas esteroides. También es una fuente de polisacáridos biológicamente activos que se presume tienen propiedades medicinales. Contiene también:

- Ergosterol
- Cumarina
- Manitol
- Lactonas
- Alcaloides Chuang
- Ácidos grasos insaturados
- Vitaminas y minerales.



En estudios en animales el hongo Ganoderma ha demostrado tener efectos antineoplásticos e inmunomoduladores. Existe un ensayo clínico y dos casos de pacientes con cáncer avanzado que usaron un extracto polisacárido del *Ganoderma lucidum*. **Los resultados muestran mejoría en la calidad de vida y fortalecimiento de las respuestas inmunológicas**, las cuales típicamente muestran disminución o aún destrucción en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia y/o terapia por radiación.

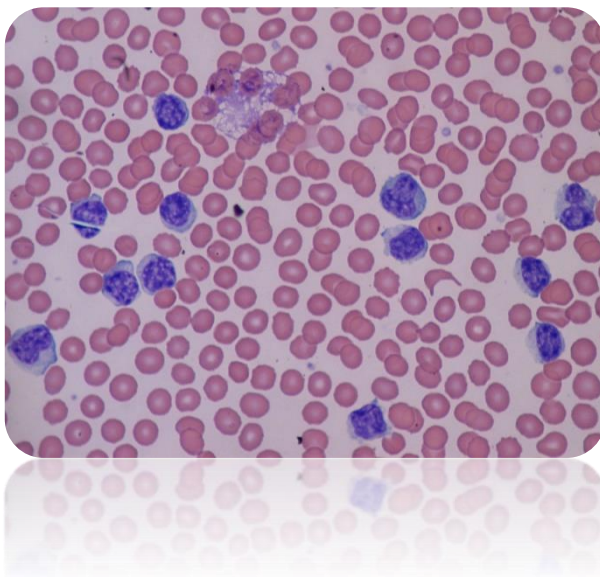
Estudios e Investigaciones

Ganoderma Lucidum para el tratamiento del cáncer.

Debido a la alta incidencia de cáncer en la población mundial, se ha investigado mucho los tratamientos complementarios y alternativos. El extracto de *G. lucidum* es una medicación utilizada ampliamente por los profesionales de la Medicina Tradicional China. Generalmente se recomienda como un suplemento de apoyo del sistema inmunitario en el tratamiento del cáncer. Las últimas investigación de laboratorio y ensayos preclínicos de *G. lucidum* han mostrado resultados prometedores de su actividad antitumoral.

Se analizó un total de **373 pacientes**. Se realizó un metaanálisis para agrupar los datos disponibles de los ensayos individuales. Los resultados encontraron que **los pacientes que reciben extracto de *G. lucidum* en su régimen contra el cáncer tuvieron 1,27 veces más probabilidad de responder a la quimioterapia o la radioterapia** que los que no lo reciben. Sin embargo, los datos no lograron demostrar un efecto significativo sobre el encogimiento tumoral cuando se usó de forma aislada. Además, **el *G. lucidum* podría estimular las funciones inmunitarias del huésped mediante un aumento considerable de los porcentajes de linfocitos CD3, CD4 y CD8**. No obstante, la actividad de las células asesinas naturales (Natural Killers, NK), considerada como un indicador de la autodefensa contra las células tumorales, presentó una elevación leve. Se encontró que los pacientes del grupo de *G. lucidum* tenían una calidad de vida relativamente mejor después del tratamiento que los del grupo de control. Se informaron pocos casos de efectos secundarios menores asociados al tratamiento con *G. lucidum* incluidas las náuseas y el insomnio.

No se observó toxicidad grave entre los estudios. Aunque hubo pocos informes de efectos perjudiciales del *G. lucidum*, el uso de su extracto debe ser juicioso, especialmente después de considerar los costos-beneficios y la preferencia del paciente de forma minuciosa.



Linfocitos	elevados.	Reacción
encontrada	en	estudios con
Ganoderma.		



Hongo Shiitake

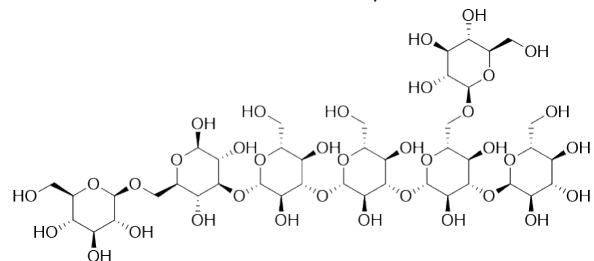
(*Lentinula edodes*)

Es una seta china comestible de color marrón y aroma intenso originaria de Asia Oriental. Suele encontrarse más a menudo deshidratada que fresca y se añade a sopas, revueltos y otros platillos. Se ha cultivado desde hace más de 1000 años. El primer documento escrito que alude al cultivo del shiitake se remonta a Wu Sang Kwuang, quien vivió en los tiempos de la dinastía Song (960-1127).

Durante la dinastía Ming (1368-1644), el médico Wu Juei escribió que la seta podría ser utilizada no solamente como alimento, sino también como remedio para algunos padecimientos, como las enfermedades respiratorias superiores, la mala circulación de la sangre y problemas hepáticos, entre otros.

En los últimos años ha tomado seria relevancia debido a sus propiedades en el ámbito de las células cancerígenas, dadas por uno de sus principios activos, el **Lentinan** del que se han realizado numerosas investigaciones y estudios con resultados bastantes prometedores.

Lentinan y su Mecanismo de Acción



El lentinan se aísla del hongo *L. edodes* (*Shiitake*). El lentinan es un β -glucano formada por una estructura principal de β -glucosa con dos β -ramas de glucosa de cada cinco unidades de glucosa. Existen medicamentos a base de lentinan disponibles en forma de inyecciones, cápsulas y tabletas en China. **Se utiliza clínicamente para el tratamiento del cáncer tanto en China como en Japón.** Según los estudios clínicos realizados tanto en China como en otros países, los medicamentos a base de lentinan **se utilizan para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, entre otros tipos de cánceres.** Además, los medicamentos a base de lentinan **también se utilizan para tratar el VIH, la hepatitis y el derrame pleural maligno.**

El lentinan está aprobado como adyuvante para la terapia del cáncer de estómago en Japón desde 1985. Como modificador de la respuesta biológica, **LENTINAN INHIBE EL CRECIMIENTO TUMORAL AL REGULAR EL SISTEMA INMUNOLÓGICO MEDIANTE LA ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS INMUNITARIAS**, promoviendo la proliferación de linfocitos T y

B y mejorando las actividades de Células NK en modelos animales basados en ratón, rata, pollo y cobaya. **Estos estudios también demuestran que el lentinan estimula la producción de diferentes citocinas.**

En varios modelos de cáncer, se ha demostrado que el lentinan mejora la actividad de gemcitabina, paclitaxel, docetaxel y cisplatino así como los anticuerpos monoclonales. La adición de lentinan a las terapias estándar contra el cáncer, consideradas quimioinmunoterapia, dio como resultado una mejor supervivencia en los cánceres hepatocelulares y gástrico así como una mejor calidad de vida en pacientes con carcinoma de esófago. Los metanálisis también sugieren que **el lentinan puede ser beneficioso en cánceres avanzados o gástricos**. También se observaron **MEJORAS EN LA CALIDAD DE VIDA** con una formulación oral de lentinan en algunos pacientes con cáncer.

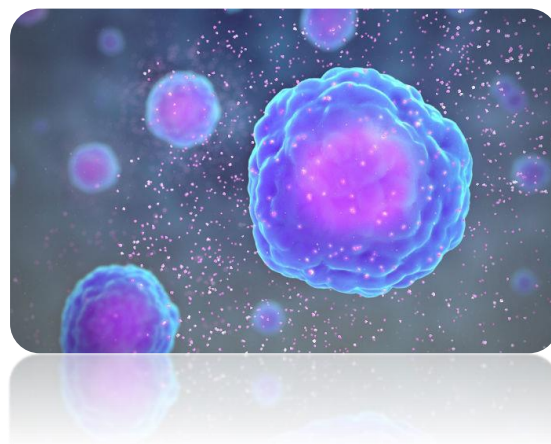
Se ha observado que el polisacárido activo de lentinan, parece **mejorar la función de las células T** colaboradoras y **aumentar la estimulación de la interleucina**, el interferón y las células asesinas normales. Además de sus estructuras primarias, la actividad de inmunopotenciación de los beta-D-glucanos está relacionada con su peso molecular y conformación de triple hélice.

Los estudios in vivo sugieren que el **1,3 beta glucano** (Lentinan) aumenta las células productoras de IL-4, lo que sugiere una estimulación de la inmunidad mediada por Th2. Además de la actividad antitumoral, **EL LENTINAN TAMBIÉN POSEE EFECTOS INMUNORREGULADORES**, actividad antiviral, propiedades antimicrobianas y efectos reductores del colesterol.

En las células de la médula ósea, **el lentinan mejoró la reparación del daño del ADN** inducido por paclitaxel y protegió contra la apoptosis inducida por paclitaxel en parte mediante la modulación de los niveles de antioxidantes celulares. También **se demostró que el lentinan induce la apoptosis en las células de cáncer gástrico**, en diversos estudios y este efecto se potencializa cuando se combina con docetaxel y cisplatino. En las líneas celulares de cáncer de vejiga urotelial, el aumento de las concentraciones de lentinan solo o combinado con gemcitabina se correlacionó con un aumento de la apoptosis de las células T24. El cotratamiento de lentinan con paclitaxel aumentó los efectos en una línea celular de cáncer de pulmón a través de la producción de ROS y la activación del inflammasoma NLRP3 y la vía de señal ASK1 / p38 MAPK.

SHIITAKE

Uno de sus principios activos, el LENTINAN, ha demostrado el incremento de Citocinas, como la interleucina, el interferón y las células asesinas naturales.



Estudios e Investigaciones

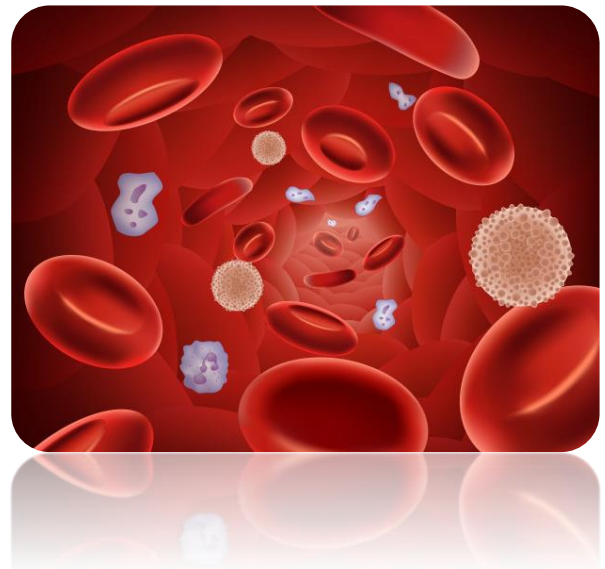
El lentinan es un glucano inmunomodulador que se extrae del hongo *Lentinus edodes* (*Shiitake*). En algunos países, el lentinan parenteral se clasifica como un polisacárido antineoplásico y está disponible para uso clínico, debido a su efecto directo sobre el sistema inmune. Se ha utilizado en un pequeño número de pacientes con **cáncer gástrico**. También se ha utilizado en pacientes con VIH y para mejorar el deterioro de la actividad de las células asesinas naturales después de la derivación cardiopulmonar.

Un experimento *in vitro* mostró que **el lentinan estimuló la producción de glóbulos blancos** en la línea celular humana U937. Se creía que el lentinan es inactivo en humanos cuando se administra por vía oral y, por lo tanto, se administra por vía intravenosa. Los autores de un estudio *in vivo* de lentinan sugirieron que **el compuesto puede ser activo cuando se administra por vía oral** (demostrado en ratones).

Conclusiones:

- Se han encontrado varias sustancias anticancerosas en los hongos shiitake, como el **lentinan**, que se ha estudiado en el Japón como tratamiento para el cáncer de estómago y el cáncer colorrectal.
- Un experimento *in vitro* mostró que el lentinano estimula la producción de glóbulos blancos en la línea celular humana U937. Una combinación farmacológica de lentinano y Astrágalo, ha demostrado estimular la producción de glóbulos blancos *in vitro*.
- Algunos estudios clínicos de pacientes con cáncer han asociado al lentinano con una tasa de supervivencia más alta, mayor calidad de vida, y a menor reincidencia de cáncer

Incremento de Leucocitos, estimuladas por el Lentinano. Los leucocitos son un tipo específico de células inmunitarias, conocidas como glóbulos blancos.





Licopeno

(*Licopeno*)

Es un **caroteno** rojo brillante y pigmento carotenoide y fitoquímico que se encuentra en los tomates y otras frutas y verduras de color rojo, como las zanahorias rojas, el pimiento rojo, sandías, y papayas, aunque no en las fresas o cerezas. Aunque el licopeno es químicamente un caroteno, no tiene actividad de vitamina A. Los alimentos que no son de color rojo también pueden contener licopeno, como las habas cafés o el perejil.

Como todos los carotenoides, el licopeno es un hidrocarburo poliinsaturado, es decir, un alqueno no sustituido. Estructuralmente, el licopeno es un tetraterpeno y ensamblado a partir de ocho unidades de isopreno que se componen enteramente de carbono e hidrógeno. Es insoluble en agua. Los once dobles enlaces conjugados del licopeno le dan su color rojo intenso y **SU ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE**. Debido a su fuerte color y no toxicidad, el licopeno es un colorante alimentario útil y está aprobado para el uso en distintos países.

Se han estudiado las líneas celulares cancerosas de diferentes tejidos humanos y **se ha demostrado que el licopeno es capaz de PROMOVER LA APOPTOSIS en estas células** y por lo tanto podría funcionar como agente quimioterapéutico. También posee **funciones antiinflamatorias** puesto el licopeno es capaz de **suprimir la proliferación de las células mitogénicas** que inhiben la activación de las células T a través de la modulación de la expresión del activador precoz linfocitario CD69 y la secreción de la interleucina 2 (IL-2).

El licopeno pertenece a la familia de los carotenoides como el β -caroteno, sustancias que no sintetiza el cuerpo humano, sino los vegetales y algunos microorganismos, debiéndolo tomar en la alimentación como micronutriente. Recientemente, gracias a un estudio llevado a cabo por la **Universidad de Harvard**, en Estados Unidos, **se ha demostrado que este antioxidante disminuye el riesgo de dolencias prostáticas**. Estas investigaciones preliminares han demostrado que las personas que **consumen tomates pueden tener un menor riesgo de cáncer**, posiblemente debido a que **EL LICOPENO AFECTA LOS MECANISMOS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA**.

Entre otras cuestiones, el licopeno, además de potenciar y proteger las diferentes funciones del aparato reproductor masculino, también estudios sugieren que **es capaz de prevenir el riesgo de cáncer gastrointestinal**.

Estructura química y Mecanismo de acción.

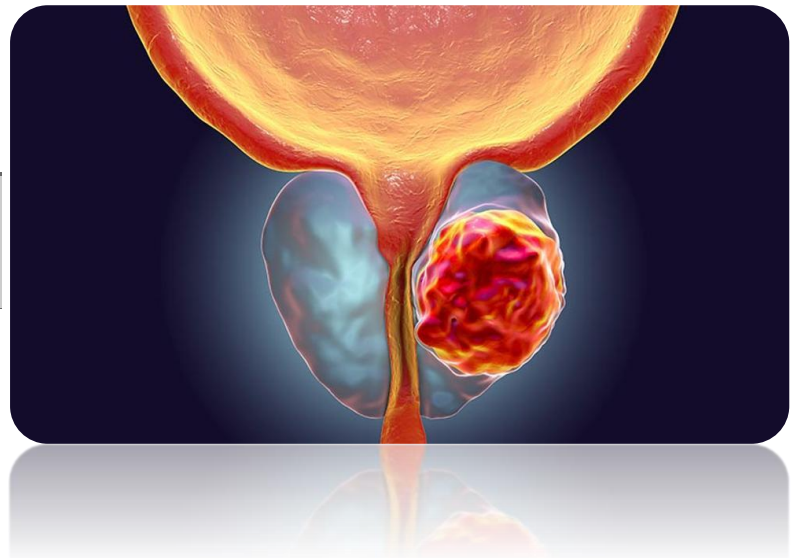
El licopeno es un carotenoide de estructura sencilla con una cadena alifática formada por cuarenta átomos de carbono. El licopeno es un carotenoide altamente lipofílico que se caracteriza por carecer de anillos cíclicos y poseer un gran número de dobles enlaces conjugados. Además, **el licopeno posee propiedades antioxidantes, y ACTÚA PROTEGIENDO A LAS CÉLULAS HUMANAS DEL ESTRÉS OXIDATIVO, PRODUCIDO POR LA ACCIÓN DE LOS RADICALES LIBRES**, que son uno de los principales responsables de las enfermedades cardiovasculares y del cáncer. Además, actúa modulando las moléculas responsables de la regulación del ciclo celular y produciendo una regresión de ciertas lesiones cancerosas. El licopeno funciona como un potente neutralizador de radicales libres (óxido y peróxido) atenuando los daños oxidativos sobre los tejidos.

Cada vez existen más estudios que sugieren que el consumo de licopeno tiene un efecto beneficioso sobre la salud, reduciendo notablemente la incidencia de las patologías cancerosas sobre todo, de pulmón, próstata y tracto digestivo, cardiovasculares. También existen evidencias científicas de que previene el síndrome de degeneración macular, principal causa de ceguera en la gente mayor de 65 años.

Un estudio realizado por investigadores de la Universidad de Harvard, reveló que el consumo de licopeno redujo en un 45% las posibilidades de desarrollar cáncer de próstata. Otras investigaciones descubrieron que el licopeno también reduce los niveles de colesterol en forma de lipoproteína de baja densidad (LDL), que produce aterosclerosis, por lo que la ingesta de tomates reduce la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Un estudio realizado para demostrar las propiedades del antienviejecimiento, se llevó a cabo con un grupo de 90 monjas, en el sur de Italia, con edades comprendidas entre los 77 y los 98 años. Aquellas con índices mayores de licopeno en la sangre tenían una mayor agilidad a la hora de realizar todo tipo de actividades.

LICOPENO

Activa mecanismos en los que suprime directamente las células que ocasionan hiperplasia en próstata. Es decir, protege contra el crecimiento de tumores.





Saw Palmetto

(*Serenoa repens*)

Es una palma Originaria de la Costa Atlántica de Norte América. Se ha utilizado para el Tratamiento de Alteraciones Genitourinarias. En la actualidad la aplicación terapéutica principal de **Saw Palmetto**, es el tratamiento para un padecimiento común entre los hombres, conocido como **Hiperplasia Benigna de Próstata**. Varios estudios clínicos han demostrado que entre los 40 y los 59 años de edad sufren de hiperplasia benigna de próstata. Esta enfermedad se caracteriza por un aumento en la frecuencia de ir a orinar, particularmente durante la noche y una reducción de la fuerza y el calibre de micción.

Mecanismo de Acción

Saw Palmetto contiene una cantidad de componentes que forman los aceites grasos vegetales, incluyendo **el beta glucósido-3-D-sitosterol**, taninos, azúcares y Polisacáridos. Estudios recientes han concluido que el saw palmetto ejerce efectos antiandrogénicos (hormonas sexuales anti-masculinizantes) y se utiliza para el tratamiento de condiciones asociadas con el Hiperplasia benigna de Próstata (BPH), aumento no maligno de la glándula de la próstata.

La Hiperplasia Benigna de Próstata es causada por una Acumulación de Hormona Sexual masculina llamada Testosterona en la Próstata. Una vez dentro de la próstata, la testosterona se convierte en un compuesto aún más potente, la dehidrotestosterona, la cual hace que las células se multipliquen en una forma excesiva y con el tiempo causa que crezca la próstata.

El extracto estandarizado de Saw Palmetto ha demostrado que previene la conversión de testosterona en dehidrotestosterona. Así mismo inhibe la unión de la dehidrotestosterona a los sitios receptores nucleares y celulares, aumentando de esta manera la degradación y la excreción de la dehidrotestosterona. Así mismo, se ha demostrado que también su actividad farmacológica es la inhibición de la enzima 5a Reductasa y la consiguiente reducción de la hormona DHT (causante en gran medida de la inflamación de la próstata y uretra).

Saw Palmetto tiene una **ESPECÍFICA ACCIÓN DESINFLAMATORIA SOBRE LA PRÓSTATA** y la uretra disminuyendo considerablemente los malestares y permitiendo la permanencia del deseo sexual. En un estudio clínico que se realizó a 350 pacientes con Hiperplasia

Prostática benigna que estuvieron en tratamiento con Saw palmetto se observó LUEGO DE 9 SEMANAS DE TRATAMIENTO HUBO UNA REDUCCIÓN DEL 47% EN LA FRECUENCIA DE ORINAR, Y UNA REDUCCIÓN DEL 44% EN LA ORINA QUE QUEDA EN LA VEJIGA (orina residual).

Se recomienda el uso del Saw palmetto en Varones mayores de 20 años con objeto de mantener y prevenir problemas de próstata.

- La Saw palmetto ofrece ventajas potenciales sobre el tratamiento convencional con medicamentos, No causa efectos secundarios ni cambia los niveles del antígeno específico de la proteína, lo cual muchas veces en medicamento da falsos positivos.
- Un estudio de 52 semanas de doble ciego de 811 hombres comparó la saw palmetto con un medicamento estándar para la **Hiperplasia Prostática Benigna** en otra clase: El alfabloqueador tamsulosina. De nuevo, ambos tratamientos probaron ser igualmente efectivos. Sin embargo, la saw palmetto provocó menos efectos secundarios que el medicamento. Además, la hierba causó algún encogimiento de próstata, mientras que el medicamento causó un ligero agrandamiento de próstata.

Estudios e Investigaciones

El mejor tratamiento herbal documentado para la hiperplasia benigna es un extracto de la baya de la palma Saw Palmetto. Históricamente, los estadounidenses nativos usaban las bayas del árbol saw palmetto para el tratamiento de distintos problemas urinarios en los hombres y para trastornos de mama en las mujeres. Los médicos europeos y estadounidenses emplearon la saw palmetto como un tratamiento para hiperplasia benigna de próstata.

El interés de los europeos continuó y en 1960 los investigadores franceses descubrieron que, al concentrar los aceites de la baya de saw palmetto, podían maximizar la efectividad de la hierba. Subsecuentemente, una versión estándar del aceite de saw palmetto se convirtió en un tratamiento aceptado para el agrandamiento de próstata en Nueva Zelanda, Francia, Alemania, Austria, Italia, España y otros países europeos.

Esta hierba es tan bien aceptada en Europa que los farmacéuticos sintéticos están considerando una terapia alternativa para la BPH. **En Alemania, la saw palmetto es el séptimo producto herbal recetado con más frecuencia.** Los estudios sugieren que los beneficios se desarrollarán después de aproximadamente 4 a 6 semanas de tratamiento en dos tercios de hombres que la prueban.

La saw palmetto ofrece dos ventajas potenciales sobre el tratamiento convencional con medicamentos. **Normalmente no causa efectos secundarios.** Otra ventaja es que la saw palmetto **no cambia los niveles del antígeno específico de la proteína** (PSA por sus siglas en

inglés). Las pruebas de laboratorio que miden los niveles de PSA se utilizan para hacer la revisión del cáncer de próstata. Sin embargo, el medicamento ampliamente utilizado, **Proscar®**, puede reducir de manera artificial los niveles de PSA, que podrían tener un efecto sin intención de disimular el cáncer de próstata.

La evidencia científica para la saw palmetto en el agrandamiento de próstata es bastante impresionante, aunque no es perfecta. Por lo menos ocho estudios de doble ciego controlados por placebo que involucraron a un total de casi 600 participantes ha comparado los beneficios de saw palmetto contra el placebo en un período de 1 a 3 meses. **EN TODOS EXCEPTO UNO DE ESOS ESTUDIOS, SAW PALMETTO MEJORÓ DE MANERA SIGNIFICATIVA EL ÍNDICE DE FLUJO DE ORINA Y MUCHAS OTRAS MEDIDAS DE ENFERMEDAD DE LA PRÓSTATA.**

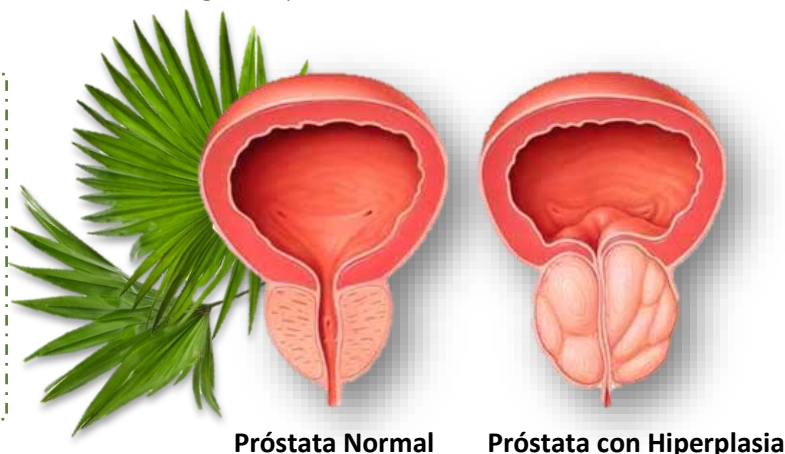
Un estudio de doble ciego dió seguimiento a 1,098 hombres que recibieron la saw palmetto o el medicamento Proscar en un período de 6 meses. De acuerdo a los resultados, los dos tratamientos fueron aproximadamente igual de exitosos al reducir los síntomas notables y ninguno produjo algo parecido a un efecto secundario. **Sin embargo, el Proscar disminuyó los niveles de PSA, presentando un riesgo de ocultar el cáncer de próstata (*Saw Palmetto: A Well-Documented Alternative to Prostate Medications*).** La saw palmetto no provocó este problema. Por otra parte, las mediciones cuidadosas mostraron que el Proscar® provocó que la próstata de los hombres se redujera al 18%, mientras que la saw palmetto sólo provocó una reducción del 6% en tamaño. Aunque el tamaño de la próstata no corresponde bien con la gravedad de los síntomas, dicha disminución en el tamaño podría indicar una probabilidad menor de necesidad de cirugía. Esta es una ventaja potencial del medicamento.

Otro estudio de 52 semanas de doble ciego de 811 hombres comparó la saw palmetto con un medicamento estándar para la BPH en otra clase: El alfabloqueador **tamsulosina®**. De nuevo, **ambos tratamientos probaron ser igualmente efectivos**. Sin embargo, **LA SAW PALMETTO PROVOCÓ MENOS EFECTOS SECUNDARIOS QUE EL MEDICAMENTO**. Además, saw palmetto causó algún encogimiento de próstata, mientras que el medicamento causó un ligero agrandamiento de próstata.

Aunque hay muchas teorías acerca de cómo funciona la saw palmetto, ninguna se ha establecido de manera concluyente. La mejor evidencia sugiere que afecta las hormonas masculinas.

En Europa es utilizado ampliamente debido a los efectos comprobados en beneficio de la Hiperplasia de Próstata.

También ha demostrado menos efectos secundarios e igual de efectividad, en comparación con el medicamento habitual.



Próstata Normal

Próstata con Hiperplasia



Pygeum

(*Pygeum Africanum*)

También conocido como ciruelo africano, es un árbol nativo de las regiones central y sur de África, de la familia de las rosáceas, da frutos grandes de color rojo o marrón, parecidos a las ciruelas. El extracto seco se ha utilizado desde 1969 en virtud de observaciones en las que se detectó que algunas tribus africanas utilizaban la corteza pulverizada y mezclada en líquido para aliviar la nicturia en hombres de mayor edad (el orinar frecuentemente, sobre todo por la noche). La corteza del Pygeum contiene un aceite con principios activos, muy popular en Europa desde 1700 y utilizado desde la antigüedad por tribus de Sudáfrica para tratar diversos males. Desde los años noventa comenzaron los estudios de los efectos del Pygeum africanum con el objeto de aliviar los síntomas funcionales del adenoma prostático.

Ampliamente se ha utilizado a través de los años, su corteza es transformada en polvo y luego comercializada en forma de cápsulas o de extracto líquido. La ingesta frecuente y recomendada de ciruelo africano es de 50 mg a 200 mg por día. Puede ser consumida en una sola dosis o dividida en varias tomas.

Diversos estudios han demostrado que el consumo de ciruelo africano podría ser efectivo para tratar la hipertrofia benigna de próstata (HBP) y mejorar moderadamente los síntomas urinarios asociados con el crecimiento o inflamación de la próstata. Se considera eficaz para mejorar las dificultades para orinar, la frecuencia urinaria y el dolor que experimentan los hombres. Sin embargo, el ciruelo africano no parece reducir el tamaño de la glándula prostática o revertir el proceso de la hiperplasia benigna prostática.

Los beneficios basados en la teoría declaran que el ciruelo africano es efectivo también para mejorar síntomas en los siguientes casos:

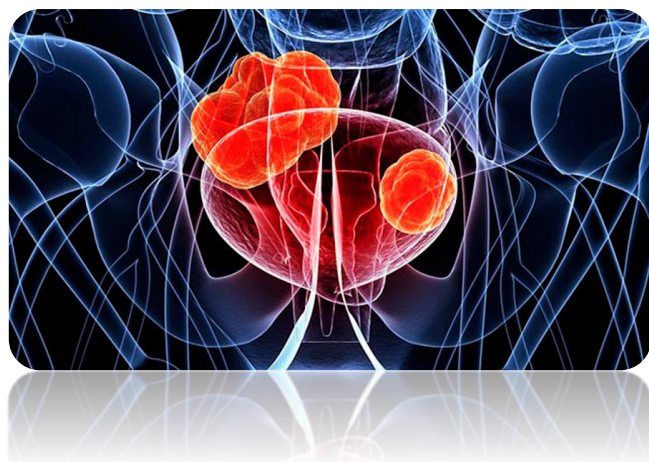
Obstrucción parcial de salida de la vejiga.

Trastornos de la vejiga del esfínter.

Adenoma prostático.

Cáncer de próstata.

Calvicie masculina.



Enfermedad renal.

Salud estomacal.

Precauciones.

Inflamación.

Impotencia.

Prostatitis.

Malaria.

Fiebre.

Pygeum

Estudios e Investigaciones

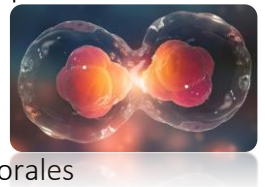
La incubación con **extractos de Pygeum**, con o sin adición de aminoácidos, **inhibe significativamente y de forma dosis-dependiente la proliferación de las líneas celulares derivadas de cáncer de próstata** (LNCaP, PZ-HPV-7, y CA-HPV-10). En las células PZ-HPV-7, los extractos de Pygeum contrarrestan la acción mitogénica de EGF y **BLOQUEAN LA TRANSICIÓN G1 A S DEL CICLO CELULAR**. Los extractos de **Pygeum** ejercen también una potente acción antimitogénica sobre células epiteliales que derivan de explantes de hiperplasia benigna de próstata.

El extracto de **Pygeum** tienen un efecto **antimitogénico** sobre **células tumorales prostáticas y sobre células epiteliales derivadas de hiperplasia benigna de próstata**, es decir que este efecto está asociado a la inhibición de la acción mitogénica de EGF y se acompaña de una disminución de la entrada de las células en la fase S del ciclo celular.

Conclusiones

Los métodos utilizados para estos estudios fueron siguiendo líneas celulares tumorales prostáticas, así como células epiteliales derivadas de hiperplasia benigna de próstata que fueron puestas en cultivo y tratadas con extractos de Pygeum africanum. El efecto sobre la proliferación celular fue monitorizado mediante incorporación de (H)-timidina o bromodesoxiuridina y ensayos de citometría de flujo.

Los extractos etanólicos de P.africanum tienen un efecto antimitogénico sobre células tumorales prostáticas y sobre células epiteliales derivadas de hiperplasia benigna de próstata. Dicho efecto está asociado a la inhibición de la acción mitogénica de EGF y se acompaña de una disminución de la entrada de las células en la fase S del ciclo celular.



Precauciones

Puede presentarse malestar estomacal, diarrea, estreñimiento, náuseas y mareos o alteraciones visuales. El ciruelo africano no ha demostrado ser seguro para niños, mujeres embarazadas o en período de lactancia, por lo que NO se recomienda su uso en estos casos.

Se recomienda que antes de comenzar a utilizar el ciruelo africano, hable con su médico.



Muérdago

(*Viscum album*)

El muérdago es una planta semiparásita que crece sobre las ramas de diversos árboles, principalmente especies de hoja caduca, como manzanos o álamos, pero también sobre algunas variedades de pinos. Sus tallos dicotómicos pueden llegar a medir hasta 1 metro, se dividen desde la base en varios ramos, desparramados, ahorquillados, cilíndricos y divididos por nudos. Las hojas, de color amarillo verdoso se disponen en pares opuestos, son lanceoladas, enteras y de textura correosa. Las flores son diminutas (2-3 mm) son dioicas y también de color amarillo verdoso.

El fruto es una baya pequeña, verde cuando está inmadura y después traslúcida, de color blanco o amarillo. El mesocarpio contiene una pulpa viscosa con 1 semilla que madura a finales de otoño. No es comestible.

La multiplicación es llevada a cabo por los pájaros, en especial mirlos o tordos que, al frotarse contra las ramas, dejan fijadas las pegajosas semillas, a partir de las cuales se desarrollan unas raíces capaces de absorber la savia de las ramas del árbol huésped. Sin embargo, sus hojas son capaces de realizar la fotosíntesis, razón por la que es considerada semiparásita.

El muérdago posee propiedades medicinales, **su sustancia activa es la viscotoxina**. Es diurética e hipotensora, aunque a altas dosis es tóxica.

Sus proteínas producen un descenso de la fuerza contráctil del corazón, originando una bradicardia. También **la lectina específica de galactosa** se extrae de esta planta y **consigue una mejora en la calidad de vida de los pacientes sometidos a quimioterapia y**

radioterapia, ya que **AUMENTA LA RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO** y los niveles de endorfina del plasma B.

Se ha conseguido aislar del *Viscum album* la lectina tóxica viscumina, que es una proteína ciclotóxica (proteína inactivadora de ribosomas, o RIP) que liga con residuos de galactosa de las glucoproteínas de la superficie celular y puede internalizarse por endocitosis. La viscumina inhibe fuertemente la síntesis de proteínas al inactivar la subunidad ribosomal 60 S. La estructura de esta proteína es muy similar a otras RIP, mostrando mayor semejanza con la ricina y la abrina.

Estudios e Investigaciones

La eficacia citotóxica de diversos extractos de muérdago sobre líneas celulares cancerosas ha sido evaluada en numerosas investigaciones *in vitro* e *in vivo*, mostrando resultados positivos. Se sabe que entre los mecanismos que subyacen a **LA ACTIVIDAD ANTICANCEROSA DEL MUÉRDAGO ESTÁN INVOLUCRADAS LA APOPTOSIS**, la inmunomodulación y la estimulación de citocinas proinflamatorias, que apuntan a un mejor equilibrio del sistema inmune.

La mayoría de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión sugieren un efecto beneficioso, con buena evidencia con respecto a la supervivencia, la percepción de calidad de vida en relación a la salud (*Health-Related Quality of Life* , *HRQOL*), la tasa de remisiones y la reducción de las dosis necesarias de quimioterapia, (con la consecuente reducción de los efectos secundarios de la misma).

Los autores concluyen que el muérdago tiene un potencial prometedor en el tratamiento del **cáncer de mama**, pero que son necesarios más estudios preclínicos que establezcan el mecanismo preciso de la actividad antitumoral en líneas celulares de cáncer, así como el desarrollo de más ensayos clínicos controlados, con un mayor número de pacientes, ampliando el tiempo de seguimiento, utilizando dosis estandarizadas y con evaluación de su seguridad, que son las principales limitaciones metodológicas del diseño de los ensayos realizados anteriormente.

Este resumen de información sobre cáncer proporciona una visión general del uso del muérdago para el tratamiento de personas con cáncer.

El muérdago es de uso común en Europa, donde se fabrica y comercializa una variedad de extractos diferentes como medicamentos inyectables de venta con receta. Estos medicamentos inyectables no están disponibles comercialmente en los Estados Unidos y no están aprobados como tratamiento para las personas con cáncer.

El muérdago es uno de los tratamientos de más ampliamente estudiados para el cáncer. En algunos países europeos, las preparaciones hechas con muérdago europeo (*Viscum*

album, *Loranthaceae*) se encuentran entre los fármacos más recetados que se ofrecen a los pacientes de cáncer. Aunque las plantas y los frutos de muérdago se consideran tóxicos para los seres humanos, el uso de extracto de muérdago se ha relacionado con pocos efectos secundarios graves.

El uso del muérdago como tratamiento para las personas con cáncer se ha investigado en estudios clínicos. Los informes sobre mejora de la supervivencia o la calidad de vida han sido comunes. Tales ensayos serán valiosos para determinar con mayor claridad si el muérdago puede ser útil para tratar subconjuntos específicos de pacientes de cáncer.

El muérdago presenta interés como un posible producto antineoplásico porque sus extractos derivados han mostrado que destruyen células cancerosas in vitro, para inhibir la expresión de los genes centrales que participan en la progresión tumoral, la malignidad, y la migración y la invasión celular, como el TGF- β y las metaloproteinasas de matriz. Se ha demostrado que los extractos de muérdago cumplen las siguientes funciones:

Intensifican la lisis de células tumorales mediada por linfocitos citolíticos naturales.

Reducen el potencial invasor y migratorio de las células tumorales.

Estimulan las células del sistema inmunitario, tanto in vitro como in vivo.

Es posible que tres componentes del muérdago, a saber, viscotoxinas, polisacáridos y lectinas, sean responsables de estos efectos. **Las viscotoxinas son proteínas pequeñas que muestran actividad citolítica y posible actividad de estimulación del sistema inmunitario.** Las lectinas son moléculas complejas compuestas de proteínas y carbohidratos que se unen al exterior de las células (por ejemplo, las células del sistema inmunitario) e inducen cambios bioquímicos en ellas.

En vista de la capacidad del muérdago para estimular el sistema inmunitario, se lo **clasificó como un tipo de modificador de la respuesta biológica.** Los modificadores de la respuesta biológica constituyen un grupo diverso de moléculas biológicas que se han utilizado individualmente o combinadas con otras sustancias para tratar el cáncer o para disminuir los efectos secundarios de los medicamentos contra el cáncer. En entornos preclínicos, se demostró que los extractos de muérdago tienen otros mecanismos de acción, como la angiogénesis.

Las preparaciones de extractos de muérdago se utilizan con mayor frecuencia para tratar pacientes de cáncer en los países de habla alemana. Los extractos disponibles para la venta se comercializan bajo una variedad de nombres de marca. Todos estos productos se preparan con *Viscum album* (*Loranthaceae*) (*Viscum album* L. o muérdago europeo).

Los extractos de muérdago se preparan como soluciones acuosas o soluciones de agua y alcohol, y se pueden fermentar o no. Algunos extractos se preparan de acuerdo con

principios homeopáticos y otros no. En consecuencia, como preparados homeopáticos, no son normalmente extractos estandarizados químicamente. Además, los productos comerciales se pueden subdividir de acuerdo con las especies de árbol anfitrión, que se indica normalmente en el nombre del producto por una letra sufijo. Iscador, un extracto acuoso fermentado de *Viscum album* L., que se prepara como medicamento homeopático, se comercializa con uno de los siguientes nombres:

IscadorM (de manzanos, *Malus domestica*).

IscadorP (de pinos, *Pinus sylvestris*).

IscadorQu (de robles, *Quercus robur*).

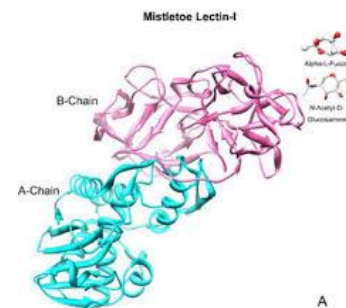
IscadorU (de olmos, *Ulmus minor*).

Helixor, un extracto acuoso fermentado de *Viscum album* L., que se estandariza por su efecto biológico en las células leucémicas in vitro, se comercializa con uno de los siguientes nombres:

Helixor A (de abetos, *Picea abies*).

HelixorM (de manzanos).

HelixorP (de pinos, *Pinus sylvestris*).



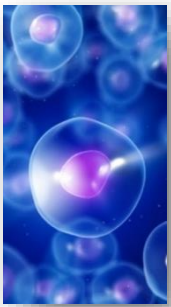
Un ML-1 recombinado de la bacteria *Escherichia coli* conocido como rViscumin o aviscumina se ha estudiado en el laboratorio y en ensayos clínicos de fase I.

Por lo general, los extractos de muérdago se administran mediante inyección subcutánea, aunque se describió la administración por otras vías (es decir, oral, intrapleural, intratumoral e intravenosa). En la mayoría de los estudios notificados, se administraron inyecciones subcutáneas 2 a 3 veces por semana, pero la duración total del tratamiento varió considerablemente.

El *Viscum album* se encuentra en la lista de la Homeopathic Pharmacopoeia de los Estados Unidos, que es el compendio de medicamentos homeopáticos reconocido oficialmente en este país. Antes de que los investigadores puedan realizar investigaciones clínicas de medicamentos en los Estados Unidos, deben presentar una solicitud de *Investigational New Drug* (IND) ante la FDA. Al menos dos investigadores estadounidenses

recibieron la aprobación de un IND (*Investigational New Drug*) para estudiar el muérdago como tratamiento para personas con cáncer.

El uso del muérdago para el tratamiento del cáncer se remonta a más de 100 años y su administración para el tratamiento de otras indicaciones es mucho más antigua. El interés moderno en el muérdago como tratamiento del cáncer comenzó en la década de 1920. La mayoría de los resultados de estudios clínicos se han publicado exclusivamente en alemán. Otra actividad documentada sobre el muérdago que puede ser importante para el funcionamiento óptimo del sistema inmunitario de personas con cáncer es la estabilización del ADN en los glóbulos blancos, incluso aquellos expuestos a medicamentos de quimioterapia que dañan el ADN.



Se ha observado que el muérdago **estimula aumentos en el número y la actividad de diversos tipos de glóbulos blancos**. Las citocinas, que mejoran el sistema inmunitario, como la interleucina-1, la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral- α , son liberadas por los glóbulos blancos después de la exposición a extractos de muérdago. Otras pruebas indican que el muérdago ejerce sus efectos citotóxicos al interferir con la síntesis de proteínas en las células afectadas e inducir la apoptosis. El muérdago también puede servir como puente funcional al reunir las células efectoras del sistema inmunitario con las células tumorales.

Estudios preclínicos de laboratorio o con animales

En estudios de laboratorio y con animales, se han estudiado las propiedades estimulantes del sistema inmunitario y las propiedades citotóxicas del muérdago. Se han investigado las viscotoxinas y las lectinas como componentes activos del muérdago; la mayor parte de las investigaciones se concentraron en las lectinas. Las lectinas de muérdago purificadas han demostrado actividad citotóxica y estimulante del sistema inmunitario. Se identificaron las siguientes cuatro lectinas en los extractos de muérdago:

- ML-1.
- ML-2.
- ML-3.
- Aglutinina de unión a quitina en *Viscum album*.

La ML-1 (o viscumina) quizás sea la responsable de muchos de los efectos biológicos del muérdago. Cuando se utilizó un método de laboratorio para eliminar de manera selectiva la ML-1 de los extractos de *Viscum album*, sus propiedades citotóxicas y estimulantes del sistema inmunitario se redujeron notablemente. Cabe señalar que la fermentación elimina la mayor parte del ML-1 en los extractos de muérdago. Iscador y otros extractos fermentados

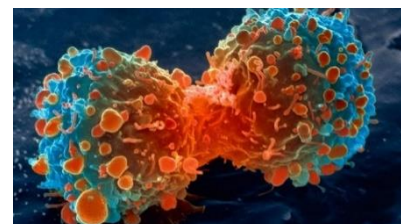
de muérdago solo contienen lectinas de muérdago ML-2 y ML-3 y no contienen proteínas del complejo ML-1. Se revisaron los componentes polisacáridos y oligosacáridos de los extractos de muérdago con propiedades inmunitarias estimulante importantes.

La estructura molecular de ML-1 se compone de una cadena α y una cadena β que se pueden separar entre sí. Cada tipo de cadena parece mediar un subconjunto de las actividades descritas para la lectina intacta. La citotoxicidad se relaciona principalmente con la cadena α . En estudios de laboratorio, **la cadena α de ML-1 se acopló a anticuerpos monoclonales** para producir **inmunotoxinas que se dirigen a tipos específicos de células y las destruyen**.

En estudios de laboratorio, la ML-1 recombinada, rML (también conocida como rViscumin o aviscumina) parece tener la misma eficacia que la ML-1 vegetal. La cadena β de ML-1 es responsable por su unión con la superficie de una célula diana. En estudios de la lectina del muérdago que se une a las células cancerosas, se examinó si el grado de unión celular puede pronosticar el desenlace de la enfermedad o la supervivencia. En los estudios se observa que el valor pronóstico de la capacidad de unión de ML-1 depende del tipo de cáncer. **Para las células del cáncer de mama humano, la cantidad de células de lectina unida se correlaciona de modo positivo con el desenlace de la enfermedad**. Sin embargo, para el adenocarcinoma de pulmón humano, no hay una correlación entre la cantidad de células unidas a lectina y la supervivencia de la enfermedad. Aunque en la mayor parte de la investigación se ha analizado este aspecto en particular, no ha habido estudios que vinculen directamente la concentración de ese componente con alguna actividad clínica del muérdago.

En los estudios de laboratorio se observó que los extractos de muérdago pueden estimular la actividad de los glóbulos blancos in vitro y hacer que liberen moléculas que se consideran importantes para las respuestas inmunitarias ante el cáncer. Además, los **extractos de muérdago exhibieron actividad citotóxica ante una variedad de células cancerosas** in vitro de ratón, rata y humanas.

Hay informes contradictorios referentes a la estimulación del crecimiento de células cancerosas in vitro. En un estudio, se estimuló el crecimiento in vitro de varios tipos de células cancerosas humanas mediante el tratamiento con dosis bajas de la lectina purificada ML-1. Sin embargo, en varios otros estudios se encontró que la ML-1 y los extractos de muérdago no indujeron la proliferación celular.



En el Cuadro 1 y el Cuadro 2 se ofrece un resumen de los efectos biológicos que se observaron en los estudios preclínicos de líneas celulares cancerosas y en modelos animales.

Línea Celular	Desenlace
Diferentes líneas celulares cancerosas humanas	Hubo >70 % de inhibición del crecimiento en la línea celular cancerosa mamaria(MAXF 401NL) con las preparaciones de Iscador que contenían una concentración alta de lectina (15 µg/ml), en comparación con las células de control que no recibieron tratamiento; 30–70 % de inhibición del crecimiento en 3 líneas celulares tumorales (leucemia RPMI 8226,pulmón de células no pequeñas LXFE 66NL y uterino UXF 1138L) para Iscador M y en 7 líneas celulares tumorales (sistema nervioso centralSF268,gástricoGXF 251L, cánceres de pulmón de células no pequeñas LXFE 66NL y LXFL 529L,próstataPC3M, renal RXF 944L y uterino UXF 1138L)para IscadorQu.
Células humanas de meduloblastoma Daoy, D341, D425 y UW 228-2	Hubo destrucción celular por apoptosis con las preparaciones de Viscum álbum (0,1µg /ml–100 µg/ml). La inhibición del crecimiento se correlaciona con el contenido de lectina en la preparación.
Diferentes líneas celulares cancerosas humanas (sistema nervioso central SF268; gástrico GXF 251; pulmón H460, LXFA 629L, LXFE 66NL, LXFL 529L; leucemia y linfoma CCRFCM, MOLT-4, HL-60, K562, U937, RPMI 8226; mamaria MCF7, MAXF 401NL; melanomaHT144, MALME-3M, SK-MEL28, MEXF 462NL, MEXF 514L; próstata PC3M; renal RXF 393NL, RXF 944L;sarcomaHs729, SK-LMS-1, SK-UT-1B y útero UXF 1138L)	Hubo actividad antitumoral in vitro cuando se usaron concentraciones altas (15–150 µg/ml) para las pruebas de Iscador M e IscadorQu con contenido alto de lectina.
Líneas celulares humanas: HCC1937, HCC1143 (mama), PA-TU-8902	La inhibición de la proliferación celular se detectó con una dosis de muérdago de 100 µg/ml en las líneas celulares PA-TU-

(páncreas), DU145 (próstata), NCI-H460 (pulmón)	8902 y NCI-H460, y con una dosis de ≥ 10 $\mu\text{g/ml}$ en las líneas celulares HCC1937, HCC1143 y DU145.
Células de glioblastoma: LNT-229, LN-308	El crecimiento celular se redujo con Iscador Q y M en concentraciones de lectina de 100 $\mu\text{g/ml}$.

HELIXOR

Línea Celular	Desenlace
Diferentes líneas celulares cancerosas humanas	No hubo proliferación celular con las preparaciones de muérdago Helixor (15 $\mu\text{g/ml}$ –150 $\mu\text{g/ml}$) y ML-1 (10 ng/ml–100 ng/ml).

abnoba VISCUM

Línea Celular	Desenlace
Líneas celulares tumorales humanas (hibridomas de células B, P815, EL-4, Ke37, MOLT-4 y U937)	Se detuvo la proliferación por apoptosis provocada (50 % de las células U937 en 100 ng/ml de ML-1 y 40 % de los hibridomas de células B y células EL-4 a partir de concentraciones bajas de 1 ng/ml de ML-1).

IscadorQu = Iscador Q; ML-1 = extracto de muérdago con lectinas de muérdago I.

a Para obtener más información y la definición de los términos, consultar el texto y el Diccionario de cáncer del NCI.

En los estudios sobre la capacidad del muérdago para inhibir el crecimiento de células cancerosas en animales, se obtuvieron resultados desiguales e incongruentes. En la mayoría de estos estudios, los extractos de muérdago se administraron por inyección subcutánea o intraperitoneal; es posible que algunas variaciones en los resultados se deban a la vía de administración. Por ejemplo, la administración de Iscador M se relacionó con una supervivencia prolongada de ratones hembras suizas cuando la administración fue intraperitoneal en lugar de subcutánea. Estos dos estudios también se diferenciaron por el número de células de ascitis de Ehrlich inoculadas y las dosis de Iscador M administradas.

Cuadro 2. Estudios *in vivo*^a

ISCADOR

Modelo	Desenlace
Murino	Solo se lograron efectos anti proliferativos y anti metastásicos en la línea celular de melanoma MV3 cuando se usó una dosis baja de ML-1 (30 ng/kg de peso corporal) y no con dosis superiores (150 ng/kg y 500 ng/kg); el aumento en el número de células dendríticas infiltrantes parece indicar que estimula el sistema inmunitario.
Murino	Se relacionó la inhibición del crecimiento tumoral de las células de melanoma B16F1 debido al uso del extracto Viscum album 20µg/ratón/d) con la inmunomodulación por inducción de secreción de IL-12, que mejoró el funcionamiento de los linfocitos T y los linfocitos CN.
Murino	Se investigó la diseminación a otros órganos el día 14 tras la inoculación con células de linfoma sarcoma RAW 117 H 10 y con células de sarcoma L-1; se observaron reducciones con significación estadística ($P < 0,05$) de las metástasis hepáticas y pulmonares en experimentos con ratones que recibieron extracto de muérdago acuoso estandarizado (2 µg, 20 µg, 100 µg y 500 µg por ratón).
Murino (ratones atímicos y VMDk)	Se redujo el crecimiento tumoral del glioblastoma (líneas celulares LNT-229 and LN-308), se redujo la expresión de los genes vinculados a la progresión del tumor y mejoró la lisis celular del glioblastoma mediada por linfocitos CN cuando se administraron 100 µg/ml de Iscador Q y M mediante inyección intra-tumoral.
Murinos BDF y suizo albino	La terapia con Iscador M (50mg /kg/d y 100 mg/kg/d) prolongó la supervivencia en los ratones con implantes de células cancerosas murinas de ascitis de Ehrlich, pero no en los ratones con células leucémicas L1210 o células de melanoma B16.

Murino suizo albino	No se observó un efecto antitumoral ni una mejora en la supervivencia cuando se utilizó Iscador M (15,75 mg, 750 mg, 10,5 mg, 500 mg) para tratar ratas con carcinomas mamarios provocados de forma química o tumores formados a partir de células de carcinoma sarcomatoide murino Walker 256; Iscador M (5 mg, 200 mg, 150 mg, 3,75 mg) tampoco fue eficaz para tratar ratones inyectados con células de ascitis de Ehrlich; además, Iscador P (135 mg) fue ineficaz para tratar ratas con tumores formados a partir de células leucémicas murinas L5222.
---------------------	---

HELIXOR

Modelo	Desenlace
Murino SCID	A pesar de utilizar una concentración mucho más baja de ML-3, MT-A (50 mg/kg y 100 mg/kg) tuvo más eficacia y menos efectos tóxicos que MT-P (50 mg/kg) en una línea celular humana de leucemia linfoblástica aguda (NALM-6); ambos se administraron por vía intraperitoneal a ratones inoculados con LLA humana).
Línea celular de carcinoma ductal mamario humano, BT474	En comparación con los tumores de los controles murinos, se observó una disminución en la tasa de proliferación celular y un aumento en la tasa de necrosis y apoptosis tumoral en los grupos tratados con ME-A y ME-M (5 mg mediante inyección intratumoral).

abnobaVISCUM

Modelo	Desenlace
Murino atímico	Se observó una mayor actividad antitumoral con las inyecciones intratumorales de extracto de muérdago (abnobaVISCUM Fraxini-2, 8 mg/kg de peso corporal y lectina en 5,3 µg/kg de peso corporal) que con lagemcitabina intravenosa cuando se inyectó en ratones con xenoinjertos

	deadenocarcinoma de cáncer de páncreas humano (PAXF 736).
--	---

Isorel

Modelo	Desenlace
Murino	En ratones trasplantados con fibrosarcoma(CMC-2), cuando se empleó solo Isorel M (140 mg/kg), no se observó efecto en el crecimiento tumoral ni en la supervivencia de los animales. Sin embargo, el uso combinado de Isorel M (140 mg/kg) con terapia con rayos X dirigida a los tumores, produjo mejoras importantes en la supervivencia de los ratones, en comparación con los ratones que solo recibieron terapia con rayos X (43 Gy).

Eurixor

Modelo	Desenlace
Murino	El extracto de muérdago acuoso (30 ng/ml o 300 ng/ml) exhibió actividad antitumoral en carcinoma de vejiga urinaria (MB49) en los ratones; se consideró que la causa principal fue la naturaleza citotóxica de las lectinas de muérdago.

Lektinol

Modelo	Desenlace
Murino	El tratamiento con Lektinol (0,3, 3, 30 o 300 ng/ml/kg/d) ralentizó el crecimiento de los tumores murinos originados a partir de implantes de tres tipos de cánceres murinos (adenocarcinoma-colónico ³⁸ , carcinoma de células renales Renca y carcinoma testicularF9); pero no de otros dos tipos de cáncer murino (melanoma B16 y carcinoma pulmonar de Lewis).

LLA = leucemia linfoblástica aguda; ME-A = extractos de muérdago (de abetos, Abies); ME-M = extractos de muérdago (de manzanos, Malus); ML-1 = extractos de muérdago con lectinas de muérdago I; ML-3 = extractos de muérdago con lectinas de muérdago

III; MT-A = extractos de muérdago (de abetos); MT-P = extractos de muérdago (de pinos); CN = linfocito citolítico natural.

El muérdago se evaluó como tratamiento de personas con cáncer en numerosos estudios clínicos. Los extractos y productos de muérdago estudiados en ensayos clínicos fueron Iscador, Eurixor, Helixor, Lektinol, Isorel, abnobaVISCUM y lectina ML-1 recombinada (para obtener más información, consultar las secciones y cuadros correspondientes al final de esta sección).

Se publicaron los hallazgos de más de 50 ensayos clínicos de extractos de muérdago en pacientes de cáncer y se realizaron varias revisiones sistemáticas y metanálisis de los resultados de estos estudios. Las tres revisiones sistemáticas más recientes se enfocaron en la calidad de vida (CV), la supervivencia y el alivio de los síntomas de pacientes con diversos tipos de cáncer. En la mayoría de los estudios se notificó una mejora de la CV.

En una revisión sistemática en la que se analizaron 26 ensayos controlados aleatorizados (ECA), en 22 ensayos se notificó una mejora de la CV. En los 10 ECnA también se notificó el mismo beneficio. Se notificaron mejoras en fatiga, náuseas y vómitos, depresión, bienestar emocional y concentración. Si bien algunos de los estudios estuvieron bien diseñados, en otros se notificaron debilidades.

En una revisión de 21 ECA de varios tipos de cáncer en los que se utilizaron diferentes preparaciones de muérdago ya sea solo, con quimioterapia o con radioterapia, se midieron la respuesta tumoral, la Calidad de Vida y el sufrimiento psicológico. En 13 de los estudios se incluyó la duración de la supervivencia. En la mayoría de los estudios se notificaron beneficios para los pacientes, aunque esta revisión fue limitada debido al tamaño pequeño de la muestra y a debilidades metodológicas. En consecuencia, los autores no pudieron indicar directrices prácticas para el uso del muérdago.

En la más antigua de estas tres revisiones, se investigaron los resultados de 10 ECA en los que se utilizó una variedad de extractos de muérdago en pacientes con diversas neoplasias malignas. No hubo diferencia en la supervivencia u otros beneficios para los pacientes de cáncer que recibieron muérdago.

En una revisión sistemática de todos los estudios clínicos controlados de muérdago, se encontró una mejoría constante de la fatiga relacionada con la quimioterapia, así como en otras mediciones de la Calidad de Vida.

Aunque se encontró que el muérdago fue terapéuticamente eficaz en la mayoría de los estudios notificados, como muchos de los estudios tenían una o más debilidades importantes de diseño, como se mencionó anteriormente, se plantearon dudas acerca de la fiabilidad de los hallazgos. Estas debilidades incluyen los siguiente aspectos:

Además, la evaluación de los estudios a menudo se ve obstaculizada por descripciones incompletas del diseño del estudio y por la información incompleta de los datos clínicos, incluso los datos sobre tratamientos previos y simultáneos de los pacientes. Nota: En estudios con números pequeños de pacientes, la media de tiempo de supervivencia se puede exagerar mucho si uno o más pacientes exhiben una supervivencia más larga que la habitual; en consecuencia, la mediana de supervivencia es una medida menos sesgada.

A continuación, se presenta una selección de los estudios organizados por el tipo de extracto de muérdago utilizado:

Iscador

En un análisis intermedio de un ensayo de fase III aleatorizado, se informó sobre 220 pacientes de cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico. Los pacientes recibieron los mejores cuidados de apoyo y se asignaron al azar para recibir IscadorQu o ningún tratamiento antineoplásico (control). Los pacientes se estratificaron de acuerdo con el estadio del tumor, la edad y el estado funcional. El Iscador se administró por vía subcutánea con un aumento de la dosis de 0,01 a 10 mg 3 veces por semana. **Con el tratamiento con Iscador, se demostró una mejora significativa de la supervivencia general** (SG) (4,8 vs. 2,7 meses para los pacientes que recibieron IscadorQu vs. los pacientes del grupo de control, respectivamente; cociente de riesgos instantáneos ajustado al pronóstico [CRI], 0,49; $P < 0,0001$).

El comité independiente de control de datos que revisó los resultados de los análisis intermedios recomendó la terminación del ensayo debido a la superioridad estadísticamente significativa de la supervivencia en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control. En un análisis adicional de un subconjunto de 220 pacientes inscritos, se demostraron mejoras de los síntomas de Calidad de Vida (dolor, fatiga, pérdida de peso, náuseas, diarrea y ansiedad) en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control.

Entre 1978 y 1987, se llevó a cabo un ensayo aleatorizado de fase III con 408 pacientes de cáncer de pulmón de células no pequeñas inoperable sin tratamiento previo. Los pacientes se asignaron al azar a uno de los siguientes tratamientos:

Inyección subcutánea de IscadorU o IscadorQu tres veces por semana; la concentración de muérdago se incrementó durante una secuencia o ciclo de 7 inyecciones, seguidos de una pausa de 3 días; luego, se repitió el proceso; IscadorU se administró durante 2 ciclos, seguido de 2 ciclos de IscadorQu; ambos preparados de muérdago contenían mercurio).

Inyección intramuscular una vez por semana con Polyerga Neu, que es un glucopéptido del bazo de ovejas que se informó que es un inmunoestimulante y un inhibidor de la glucólisis de las células tumorales.

Inyección intramuscular una vez por semana con una mezcla de vitamina B, que sirvió como placebo.

Para el análisis de supervivencia, se dispuso de información completa de seguimiento de 337 pacientes y se incluyó a 312 pacientes (105 tratados con Iscador, 100 tratados con Polyerga Neu y 107 tratados con placebo). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los tres grupos. La mediana de supervivencia para el grupo de Iscador fue de 9,1 meses; para el grupo de Polyerga Neu, 9,0 meses y para el grupo de placebo, 7,6 meses. Los investigadores informaron que **el 11,5 % de los pacientes del grupo de Iscador sobrevivió 2 años desde el momento en que entraron en el ensayo**; los valores de supervivencia correspondientes para el grupo de Polyerga Neu y el grupo de placebo fueron de 13,9 y 10,1 %, respectivamente. Además, no se encontraron diferencias entre los tres grupos con respecto a la respuesta del tumor, la mediana de peso corporal, los valores químicos de la sangre, la escala de rendimiento de Karnofsky y la CV. Sin embargo, hubo más pacientes del grupo de Iscador que del grupo de Polyerga Neu o los grupos de placebo que informaron de una mejora subjetiva en la sensación de bienestar (59,4 vs. 43,2 y 44,8 %, respectivamente).

En otro estudio multicéntrico retrospectivo de cohortes que se llevó a cabo para determinar la inocuidad y eficacia de Iscador como tratamiento adyuvante a largo plazo después de la cirugía por un melanoma maligno, se examinaron los registros de 686 pacientes (357 controles sin tratar y 329 tratados con Iscador). Se midieron la inocuidad, la eficacia y un conjunto de criterios de valoración de supervivencia (relacionados con el tumor, sin enfermedad, sin metástasis cerebrales y SG). El uso de quimioterapia adyuvante adicional fue más frecuente en el grupo tratado con Iscador, mientras que el uso de inmunoterapia fue más frecuente en el grupo de control. **Solo se observaron reacciones adversas leves o intermedias a los fármacos en el grupo de tratamiento.** La tasa de mortalidad relacionada con el tumor fue de 8,9 % en el grupo de Iscador, en comparación con 10,7 % en el grupo de control (P = 0,017).[26]

En un único informe publicado se describieron otros tres estudios sobre muérdago. Uno de los tres estudios fue un estudio grande de cohortes sobre la eficacia de Iscador como tratamiento para personas con cánceres de recto, colon, mama, estómago o pulmón. El segundo y tercer estudios fueron pequeños, prospectivos, aleatorizados, emparejados (uno aleatorizado, uno sin aleatorización) en el que participaron pacientes seleccionados de un grupo de 8,475 personas que no se habían tratado con muérdago.

La conclusión general de los autores del informe de estos tres estudios fue que **el tratamiento con Iscador puede producir un aumento clínicamente significativo de la supervivencia en pacientes de cáncer**. En un estudio grande de cohortes, los investigadores no pudieron encontrar cohortes emparejadas de 61 % de los pacientes aptos; incluso entre los pacientes para quienes se encontraron testigos emparejados, se juzgó que menos de dos tercios se adherían estrictamente a los criterios de emparejamiento; en consecuencia, el análisis final contuvo menos de 25 % de los pacientes aptos. En los dos estudios prospectivos pequeños, no se mantuvieron registros de la cantidad o la duración del uso Iscador.

El uso de Iscador como tratamiento adyuvante se examinó en varios estudios. En los siguientes estudios, Iscador resultó inocuo y eficaz; también mostró una ventaja significativa de supervivencia en comparación con los controles no tratados.

En un estudio multicéntrico retrospectivo de cohortes de grupos paralelos, se examinó Iscador como adyuvante posoperatorio utilizando la inocuidad y la eficacia como los criterios principales de valoración. Se seleccionó al azar a un total de 1,442 registros de pacientes (710 pacientes tratados y 732 controles no tratados) de instituciones médicas que proporcionaron tratamientos estándar y alternativos. Se midieron la inocuidad y eficacia por el número y la gravedad de reacciones adversas a los medicamentos. En el grupo de tratamiento se observaron significativamente menos reacciones adversas (intervalo de confianza, 95 %; $P < 0,001$) en comparación con los controles.

Se realizó un estudio multicéntrico retrospectivo de observación de cohortes controlado, que incluyó a pacientes de cáncer colorrectal no metastásico tratados entre 1993 y 2002, para evaluar las medidas de inocuidad y eficacia de Iscador. Se incluyó a 804 pacientes consecutivos de cáncer colorrectal (429 tratados con Iscador y 375 controles) de 26 hospitales y consultorios. Iscador se toleró bien, con una reducción significativa de episodios adversos, una tasa más alta de alivio de los síntomas y una mejora de la supervivencia sin enfermedad (SSE) en comparación con el grupo de control. **En el estudio se concluyó que el**

uso de Iscador tiene un efecto beneficioso como terapia adyuvante y tratamiento a largo plazo para pacientes de cáncer colorrectal en estadios I a III.

Se llevó a cabo un estudio de fase II aleatorizado de Iscador combinado con regímenes con carboplatino en pacientes de cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado que no habían recibido antes quimioterapia. Se asignó al azar a 72 pacientes para recibir quimioterapia sola con carboplatino combinado con gemcitabina o pemetrexed (39 pacientes), o quimioterapia e Iscador (33 pacientes) 3 veces por semana hasta la progresión del tumor. El tiempo transcurrido hasta la progresión (4,8 vs. 6 meses) y la SG (11 meses) fueron similares en ambos grupos de tratamiento. No hubo diferencias en la Calidad de Vida (CV) observada entre los grupos de tratamiento, aunque **las reducciones de dosis de quimioterapia, las reacciones adversas no hematológicas y las hospitalizaciones fueron menos frecuentes entre los pacientes tratados con Iscador** en este estudio sin enmascaramiento.

Se completó otro ensayo de los Estados Unidos (NCT00283478) del extracto de muérdago Iscar con gemcitabina versus gemcitabina sola como terapia de segunda línea para pacientes de cáncer de pulmón de células no pequeñas que no mejoraron con una línea de quimioterapia previa, pero todavía no se publicó.

Eurixor

Se publicaron cinco ensayos controlados aleatorizados sobre Eurixor como artículos de revisión arbitrada. El mayor de estos estudios incluyó a 477 pacientes de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Estos pacientes se asignaron al azar para ser tratados con cirugía, o cirugía y radioterapia, y se volvieron a asignar al azar para no recibir más tratamiento o recibir tratamiento con Eurixor. Esta aleatorización doble produjo los cuatro grupos siguientes:

- 105 pacientes tratados con cirugía sola.
- 97 pacientes tratados con cirugía y Eurixor.
- 137 pacientes tratados con cirugía y radioterapia.
- 138 pacientes tratados con cirugía, radioterapia y Eurixor.



Eurixor se administró en 4 ciclos de tratamiento durante un período de 60 semanas. Cada ciclo de tratamiento duró 12 semanas y fue seguido por un descanso de 4 semanas. Durante

cada ciclo, se administró Eurixor por inyección subcutánea 2 veces por semana. Cada inyección contenía suficiente extracto de muérdago estandarizado para rendir una dosis de 1 nanogramo de lectina ML-1 por kilogramo de peso corporal. Los resultados de este ensayo aleatorizado mostraron que Eurixor no mejoró la supervivencia sin enfermedad a 5 años ni la supervivencia por una enfermedad específica a 5 años. Además, no se encontró que el tratamiento con Eurixor estimulara el sistema inmunitario ni mejorara la CV.

En un ensayo prospectivo aleatorizado de fase II participaron 45 pacientes de cáncer de vejiga sin infiltración. Después de la cirugía, se asignó al azar a los pacientes a recibir 3 ciclos de tratamiento con Eurixor o a no recibir más tratamiento. El objetivo del estudio fue determinar si el tratamiento con Eurixor podría reducir la recidiva del cáncer de vejiga. Se asignó al azar a 23 pacientes al grupo de tratamiento y a 22 pacientes al grupo de control. Cada ciclo de tratamiento con Eurixor constó de 3 meses de inyecciones subcutáneas administradas 2 veces por semana, seguidas de un descanso de 3 meses. Cada inyección contenía 1 ml de Eurixor. Después de 18 meses de seguimiento, se observaron 11 recidivas en el grupo de tratamiento y 8 recidivas en el grupo de control. El promedio de tiempo hasta la recidiva en el grupo de tratamiento fue de 6,3 meses y de 6,4 meses en el grupo de control. La mediana del intervalo sin enfermedad en el grupo de tratamiento fue de 9 meses y de 10,5 meses en el grupo de control. Ninguna de estas diferencias se consideró significativa. No obstante, una preocupación importante relacionada con este estudio es que la dosis de lectina ML-1 no se ajustó de acuerdo con el peso corporal del paciente.

Eurixor ya no está disponible para la venta.

Isorel

Solo se notificaron dos ensayos con Isorel en la bibliografía médica con revisión arbitrada e indizada disponible públicamente en línea. En un estudio, se asignó al azar a 64 pacientes de cáncer colorrectal en estadio avanzado (C y D de Dukes) a uno de los siguientes tres grupos:

Cirugía y quimioterapia.

Cirugía, quimioterapia e Isorel.

Cirugía sola.

Los pacientes sometidos a tratamiento con **Isorel** tuvieron una ventaja por mejoría significativa de la mediana de supervivencia y una ventaja de supervivencia acumulada mejor que los pacientes de los otros dos grupos. Además, NO SE PRESENTARON EFECTOS SECUNDARIOS del tratamiento en el grupo de Isorel.

En otro estudio, se observó que la administración perioperatoria de Isorel a pacientes de cáncer del tubo digestivo **produjo un aumento de linfocitos** durante los 14 días de la administración del fármaco.

Isorel ya no está disponible para la venta.

Helixor

La mayoría de los estudios se condujeron en Europa, principalmente en Alemania y Austria. En un estudio prospectivo de fase I con aumento gradual de la dosis, se estudió la administración semanal intravenosa de extracto de muérdago de pino acuoso solo. En 21 pacientes evaluados, Helixor se toleró bien en dosis de hasta 2000 mg y se notó fiebre baja a moderada. En un estudio posterior, **se observó una mejora de la Calidad de Vida** en un grupo de pacientes que recibieron Helixor en comparación con un grupo de control que recibió los mejores cuidados de apoyo.

Seguridad y Efectos Adversos

En otros estudios se exploraron los efectos de la administración de Helixor a pacientes sometidos a quimioterapia o radioterapia. El National Center for Complementary and Integrative Health en cooperación con el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) condujeron un ensayo de fase I (NCCAM-02-AT-260) de **extracto de muérdago** (HelixorA) y gemcitabina administrados a pacientes de tumores sólidos en estadio avanzado. La combinación de HelixorA y gemcitabina produjo efectos tóxicos limitados y no se notificaron interacciones entre las sustancias botánicas y los medicamentos. En un ensayo aleatorizado de tres grupos, se asignó al azar a pacientes de cáncer de mama a uno de los siguientes grupos después de la cirugía: Helixor, quimioterapia o control. Algunos pacientes de cada grupo también se trataron con radioterapia local. El número de pacientes evaluables en el grupo de quimioterapia fue de 177, **con una supervivencia superior en el grupo de quimioterapia que en el de control y equivalente a la del grupo de Helixor**. El uso de Helixor también se examinó en otros estudios.

abnobaVISCUM

No se observó reacción del tumor en ninguno de los 25 pacientes en un ensayo de fase II en el que se examinó el efecto de un **extracto de muérdago**, conocido como **abnoba VISCUM**, en el cáncer colorrectal metastásico resistente al tratamiento estándar (quimioterapia con 5-fluorouracilo y leucovorina). El criterio de valoración del estudio fue la respuesta objetiva del tumor. Los pacientes recibieron una dosis diaria aumentada gradualmente de 0,15 a 15 mg. La duración del tratamiento osciló entre 4 y 66 semanas. Los efectos secundarios fueron leves. **Algunos pacientes notificaron de alivio de los síntomas de la enfermedad.**

En un ensayo aleatorizado pequeño sin enmascaramiento de abnobaVISCUM posoperatorio administrado a 15 pacientes de **cáncer de estómago** resecado en estadios IB o II, **se observó una mejor Calidad de Vida entre quienes recibieron el extracto de muérdago que en los 16 controles que no se trataron.** En un ensayo no controlado pequeño del extracto de la planta de muérdago del mismo fabricante (abnobaVISCUM), se trató a pacientes de cáncer de vejiga sin invasión muscular; en este ensayo se observó la inocuidad de la administración intravesical y hubo tasas de respuesta de 56%, lo cual concuerda con los resultados publicados de otros tratamientos para el cáncer de vejiga (39–50 %).

En un ensayo multicéntrico sin anonimato de un solo grupo, se evaluó la eficacia e inocuidad de la pleurodesis química con abnobaVISCUM. De los 62 pacientes del estudio, 49 presentaron una respuesta completa, 11 presentaron una respuesta parcial y 2 pacientes no obtuvieron respuesta. El período de observación fue de 4 semanas. No hay datos sobre el método de comparación de la administración intrapleural con el estándar de atención.

A continuación se describen múltiples estudios Clínicos de productos de muérdago para el tratamiento del cáncer: informes clínicos que describen criterios de valoración terapéuticos:

CV = calidad de vida; **SSE** = supervivencia sin enfermedad.

Ensayo aleatorizado	Eurixor	Vejiga, sin infiltración	45; 23; 22	La SSE no
varió entre los grupos	No	1iiDi		

Ensayo aleatorizado	Eurixor	Encéfalo, glioma;	74 % de los pacientes en	
estadios III–IV;		26 % de los pacientes sin información sobre el estadio	47; 20; 18	
Mejora de la supervivencia: solo en pacientes en estadios III–IV	Sí	1iiA		

Ensayo aleatorizado Mejora de la CV	Eurixor Sí	Colorrectal, metastásico	107; 38; 41	
Ensayo aleatorizado IV 495; 235e; 242e	Eurixor Sin diferencias en la SSE entre los grupos	Cabeza y cuello, células escamosas, estadios I–	Síe	1iiA
Ensayo aleatorizado (quimioterapia); 274	Helixor Mejora de la supervivencia	Mama, estadios I–III	692; 192 (Helixor) y 177	Sí 1iiA
Ensayo aleatorizado Mejora de la media de supervivencia	Helixor Sí	Colorrectal, metastásico	60; 20; 20	1iiA
Ensayo aleatorizado 224; 115; 109 Mejora de la CV	Helixor Sí	Mama, ovario y pulmón de células no pequeñas		1iiC
Ensayo aleatorizado 31 Sin diferencia en el desenlace primario entre los grupos	HelixorA, IscadorM Sí	Mama	95; 34 (HelixorA) y 30 (IscadorM);	1iiC
Ensayo controlado aleatorizado la CV	PS76A (Lektin) Sí	Mama	352; 176; 176 Mejora de	1iC
Ensayo aleatorizado 1iC	Lektinol	Mama	261; 195; 66 Mejora de la CV	Sí
Ensayo aleatorizado 1iC	Lektinol	Mama	352; 176; 176 Mejora de la CV	Sí
Ensayo aleatorizado supervivencia y tolerancia al tratamiento adyuvante o paliativo	Isorel Sí	Colorrectal	64; 50; 14 Mejora de la	1iiA
Ensayo controlado no aleatorizado Realce de la inmunidad celular y mejora de la CV	Isorel No	Tubo digestivo	70; 40; 30	2C
Ensayo controlado no aleatorizado metastásico 25; 25; ninguno	abnobaVISCUM Quercus Sin respuesta objetiva del tumor	Colorrectal	Sí	2Diii
Ensayo controlado no aleatorizado 23; 23; ninguno	Viscum fraxini-2 Mejora de la supervivencia	Carcinoma hepatocelular	No	2Dii

Ensayos clínicos en curso

Se realizó una búsqueda avanzada en inglés de los ensayos clínicos sobre cáncer auspiciados por el NCI que ahora aceptan pacientes. La búsqueda se puede simplificar por ubicación del ensayo, tipo de tratamiento, nombre del fármaco y otros criterios. También se dispone de información general sobre los ensayos clínicos.

Efectos adversos

Aunque se ha usado una cantidad diferente de extractos de muérdago en estudios con seres humanos, los efectos secundarios notificados generalmente **han sido mínimos y no pusieron en peligro la vida**. Los efectos secundarios comunes incluyeron los siguientes:

Escozor e inflamación en los sitios de la inyección.

Cefalea.

Fiebre.

Escalofríos.

En un metanálisis en el que se usaron *Viscum album* L. y lectinas de muérdago aisladas, se incluyeron estudios con animales y seres humanos. Las dosis y formas de aplicación fueron variadas. **No se notificaron efectos inmunodepresores**. Los efectos secundarios incluyeron reacciones locales en el sitio de la inyección y síntomas pseudogripales como fiebre, escalofríos, fatiga, síntomas gastrointestinales leves y cefalea. En algunos casos, las dosis altas de lectinas de muérdago elaboradas por recombinación (no disponibles en productos comerciales) produjeron una hepatotoxicidad reversible. En otra revisión, se notificaron reacciones adversas que incluyeron reacciones locales en el sitio de la inyección, fiebre, aumento de la presión intracraneal, cefalea, problemas circulatorios, tromboflebitis, inflamación de los ganglios linfáticos y reacciones alérgicas.

Aunque desde la perspectiva de un estudio, se encontró que los tres tipos de muérdago (Isador, Helixor, y abnobaVISCUM) administrados por vía intratumoral, intravenosa o subcutánea fueron inocuos en un grupo pequeño de pacientes con cáncer y enfermedades autoinmunitarias como la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la colitis ulcerosa, la psoriasis y algunas enfermedades reumáticas.



Resumen de las pruebas de extractos de muérdago

El muérdago es una de las sustancias de tratamientos de medicina complementaria y alternativa para el cáncer más ampliamente estudiadas. En algunos países europeos, las preparaciones hechas de muérdago europeo (*Viscum album*, Loranthaceae) se encuentran entre los fármacos más recetados que se ofrecen a los pacientes de cáncer. Los **extractos de muérdago** fueron evaluados en numerosos estudios clínicos y **frecuentemente se notificaron mejoras en la calidad de vida o la estimulación del sistema inmunitario**.

Para calificar los estudios en humanos sobre la base de la solidez estadística de su diseño y la rigurosidad científica de los resultados del tratamiento (es decir, los criterios de valoración) medidos, se asignan puntajes separados de grados de comprobación científica. Los dos puntajes resultantes se combinan luego para obtener un puntaje general. Para obtener más información sobre el análisis de los grados de comprobación científica y una explicación de los puntajes de dichos grados, consultar Grados de comprobación científica de los estudios de terapias integrales, alternativas y complementarias en seres humanos con cáncer.

Los sumarios del PDQ con información sobre el cáncer se revisan con regularidad y se actualizan a medida que se obtiene nueva información. Además de lo anterior, otra bibliografía indica que aunque desde la perspectiva de un estudio cohortes de observación, se encontró que los tres tipos de muérdago administrados por vía intratumoral, intravenosa, o subcutánea resultaron seguros en un grupo de pacientes de cáncer con enfermedades autoinmunitarias como la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la colitis ulcerosa, la psoriasis y algunas enfermedades reumáticas.

El anterior sumario, con información sobre el cáncer para profesionales de la salud proporciona información integral revisada por expertos y con fundamento en datos probatorios sobre el uso de los extractos de muérdago en el tratamiento de personas con cáncer. El propósito es servir como fuente de información y ayuda para los médicos que atienden a pacientes de cáncer. **No ofrece pautas ni recomendaciones formales para tomar decisiones relacionadas con la atención sanitaria.**

Grados de comprobación científica

En algunas referencias bibliográficas de este sumario se indica el grado de comprobación científica. El propósito de estas designaciones es ayudar al lector a evaluar la solidez de los datos probatorios que sustentan el uso de ciertas intervenciones o enfoques. El Consejo editorial del PDQ® sobre las terapias integrales, alternativas y complementarias emplea un sistema de jerarquización formal para establecer las designaciones del grado de comprobación científica.

La anterior información se encuentra disponible para su consulta y con información actualizada de manera constante en el sumario del PDQ del NCI de información sobre la prevención del cáncer:

PDQ® . PDQ Extractos de muérdago. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
Actualización: <MM/DD/YYYY>. Disponible en:
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/mca/pro/muerdago-pdq>. Fecha
de acceso: <MM/DD/YYYY>.

Actualización: 12 de Junio de 2020

Agradecemos la generosidad y disposición de este texto, dando créditos al Instituto Nacional del Cáncer como su creador, y enlace al producto original del NCI. “Extractos de muérdago (PDQ®)—Versión para profesionales de salud publicada originalmente por el Instituto Nacional del Cáncer.”



Ajo

(*Allium sativum*)

De la familia de las Alliaceae y del orden de las Asparagales. El ajo es una planta perenne de la familia de la cebolla. Las hojas son planas y delgadas, de hasta 30 cm de longitud. El bulbo, de piel blanca, forma una cabeza dividida en gajos comúnmente llamados dientes. Cada uno de los dientes puede dar origen a una nueva planta de ajo, ya que poseen en su base una yema terminal que es capaz de germinar incluso sin necesidad de plantarse previamente. De origen difícil de saber, pero considerado oriundo de Asia, desde donde se extendió a toda Europa, y desde allí hacia América, por medio de los conquistadores españoles. Una característica particular del bulbo es el fuerte olor que emana al ser cortado. Esto se debe a dos sustancias altamente volátiles, denominadas aliina y disulfuro de alilo.

En Egipto era consumido por los esclavos que trabajaban en la construcción de las pirámides, ya que **se le atribuían propiedades fortificantes y vigorizantes**. Durante los tiempos de la Grecia y Roma antigua, era consumido principalmente por soldados, navegantes y campesinos. Los gladiadores eran muy aficionados a su consumo por las propiedades excitantes de la libido que se le atribuían. En la Edad Media ya se usaba con fines terapéuticos, generalmente para combatir enfermedades bacterianas.

Clasificación científica

Reino:	Plantae
División:	Magnoliophyta
Clase:	Liliopsida
Orden:	Asparagales
Familia:	Alliaceae
Género:	Allium
Especie:	A. sativum
Nombre binominal:	Allium sativum L.

Composición Química

Agua	70%
Hidratos de carbono	23% (fibra 1%)
Proteínas	5%
Lípidos	0, 3%
Potasio	400 mg / 100 g
Sodio	30 mg / 100 g
Fósforo	140 mg / 100 g
Calcio	14 mg / 100 g
Hierro	1, 5 mg / 100 g
Vitamina C	11 mg / 100 g
Vitamina A	60 mcg / 100 g
Vitamina B1	0, 2 mg / 100 g

MECANISMOS DE ACCIÓN

HIPERTENSIÓN. La virtud antihipertensiva favorece la función cardiaca y disminuye los riesgos de ACV (Accidente Cerebro Vascular) o ictus cerebral. Esto es posible mediante la ALICINA, la cual tiene como principal compuesto el sulfuro de hidrógeno, el cual facilita la distensión de las membranas celulares vasculares, disminuyendo de este modo la presión sanguínea y favoreciendo la circulación y el transporte de oxígeno mediante la hemoglobina a los órganos y, por consecuencia, implicando un menor estrés para el corazón.

ACCIÓN SOBRE LAS PLAQUETAS. El ajo tiene una acción antiplaquetaria, por lo que se recomienda que la ingesta de altas concentraciones de ajo se sugiera solo bajo supervisión médica, debido a que los excesos pueden afectar la correcta actividad de la coagulación e hiperlipidemias.

PICADURAS DE MOSQUITOS. Se ha demostrado científicamente que LAS PERSONAS QUE INGIEREN AJO NO SON PICADAS POR LOS MOSQUITOS; esto se debe a que el humano es incapaz de digerir y/o metabolizar la sustancia activa que repele a los mosquitos.

GERMANIO ORGÁNICO.

En 1967, el Dr. Kazuhiko Asai consiguió sintetizar el Ge-132, una forma de Germanio ligado orgánicamente y no tóxico. Este elemento orgánico tiene ligada la presencia de Carbono, Hidrógeno y Oxígeno (CHON). Actualmente, **varios estudios han informado sobre la capacidad del Ge-132, administrado por vía oral, para aumentar la actividad de las células asesinas naturales.** Además, un estudio publicado en el “*Journal of Interferon Research*”, concluía que el “Germanio orgánico restaura el funcionamiento normal de células T y linfocitos B; también informó que el Germanio orgánico tiene actividades fisiológicas excepcionales siendo **CAPAZ DE ESTIMULAR LA PRODUCCIÓN DE GAMA-INTERFERÓN**, tanto en animales como en seres humanos, sin efectos laterales ni toxicidad”.

De las mejores fuentes de este mineral orgánico, se encuentra en el AJO, champiñones y setas shiitake. El agua de Lourdes en Francia, conocida mundialmente por su valor terapéutico, tiene estas propiedades debido a la presencia de GERMANIO ORGÁNICO.

Beneficios

ESTIMULADOR CELULAR. El Germanio orgánico es un semiconductor. Como nuestro cuerpo tiene nervios y músculos que se conectan y conducen también eléctricamente, es natural pensar que cualquier sustancia que conduce la electricidad, podrá generar abundantes beneficios por conductividad eléctrica a nivel celular.

MEJORADOR DEL OXÍGENO. Está sumamente demostrado que el Germanio orgánico incrementa el flujo de oxígeno en las células; esto es muy evidente, sobre todo, en aquellas células que tienen ciertas deficiencias del mismo.

ESTIMULADOR DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO. En los casos de cáncer, es perceptible cómo el Germanio orgánico **estimula la producción de células T y linfocitos B**, células asesinas naturales encargadas de fortalecer las defensas del organismo vivo, especialmente en lo relacionado a los tumores malignos y cáncer. Biológicamente hablando, tiene un comportamiento de Catalizador Inmunológico.

ESTIMULANTE CEREBRAL. Se ha reportado incremento en la capacidad mental.

DESINTOXICANTE. Debido a su estructura molecular, sustancias tóxicas pueden unirse a la molécula de Germanio orgánico, se produce una quelación y posteriormente son eliminadas del cuerpo, entre ellas, sustancias tóxicas y metales pesados, como mercurio, cadmio, plomo y otros más.

SINERGIA. Presenta potencialización con las siguientes sustancias: Vitamina A, B1, C, E, Selenio, Zinc y Coenzima Q-10.

El Germanio consigue transportar oxígeno por la sangre hasta las células y a través de la membrana celular. Restaura las funciones normales de las células T. También de los linfocitos B; y según prueban los estudios, **tiene la capacidad de adaptar el sistema inmune** consiguiendo así, funciones biológicas que otros principios activos no consiguen y sin efectos secundarios.

Es considerado un adaptógeno Capaz de normalizar la gran mayoría de funciones del organismo, ajustándose a las particularidades de cada cuerpo. Es un gran estimulador del sistema inmune; y por lo tanto, una gran ayuda en la lucha contra enfermedades de esa índole. Desintoxica. Por su estructura química tiene la tendencia a unirse y posteriormente y eliminar algunas sustancias tóxicas; entre otros, arrastra metales pesados.

BENEFICIOS

Diabetes.

Epilepsia.

Gastritis.

Osteoporosis.

Enfermedades Mentales.

Actividad de macrófagos.

Enfermedad de Raynaud.

Artritis reumatoide (antiinflamatorio).

SIDA: Asunto discutido en Japón

Producción de interferón, de células supresoras T, actividad de células asesinas naturales.

Antioxidante (protege a la cisteína de la oxidación).

Enriquece suministro de oxígeno.

Disminución de Presión arterial.

Enfermedades de los ojos.

Cicatrización.

Si resaltamos las principales funciones, podemos aislar las siguientes:

- Fortalece el buen funcionamiento de los linfocitos T y B.
- Incrementa la eficacia en el transporte de oxígeno.
- Favorece la producción de anticuerpos.

ANTIBIÓTICO. La Universidad americana de Wright confirma la actividad antibiótica del ajo con una eficiencia de 1% en comparación a la penicilina.

Otros Beneficios del Ajo:

Hipertensión

Sistema inmunológico

Antibiótico

Acción fibrinolítica

Antiinflamatorio

Arteriosclerosis

Reumatismo

Expectorante.



Antihelmíntico.

Antifúngico.

Antiséptico

Estrés y Depresión.

Infecciones urinarias

Incrementa la insulina.

Estimulante de la digestión

Anticoagulante, Vasodilatador

Incrementa serotonina en el cerebro.

Precauciones. No excederse cuando se consuman anticoagulantes. Consulte a su médico.

En la actualidad, un estudio llevado a cabo en el **Centro Provincial de Jiangsu para el Control y Prevención de Enfermedades de China** y publicado en la revista *Cancer Prevention Research*, reveló que las personas que comían ajo crudo al menos dos veces a la semana tenían un **44% menos de riesgo de desarrollar cáncer de pulmón**.



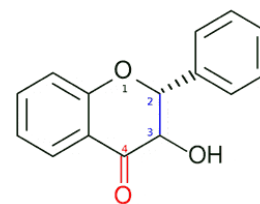
Raíz de Ortiga

(*Urtica dioica*)

La ortiga es una planta arbustiva perenne, dioica y que puede alcanzar hasta 1,5 m de altura. Es característico de esta planta el poseer unos pelos urticantes que tienen la forma de pequeñísimas ampollas llenas de un líquido irritante que al contacto con la piel producen una lesión y vierten su contenido (ácido fórmico, resina, histamina y una sustancia proteínica desconocida) sobre ella, provocando ronchas, escozor y prurito. Este picor se debe a la acción del ácido fórmico. Estos pelos son muy duros y frágiles en la punta, por lo que es suficiente el roce para provocar su rotura.

La raíz es muy rica en taninos, que le confieren una acción astringente.

Composición Química



Contiene **flavonoides (de acción antioxidante y antiinflamatoria)**, sales minerales, ácidos orgánicos, pro vitamina A y C, mucílago, ácido fórmico, clorofila, taninos, resina, silicio, acetilcolina, potasio, glucoquininas y una gran cantidad de clorofila (de ahí su color verde oscuro e intenso), histamina y serotonina.

La planta también posee una sustancia llamada secretina, que es uno de los mejores estimulantes de las secreciones estomacales, del páncreas y de la bilis, así como de los movimientos peristálticos del intestino. También contiene clorofila y ácidos orgánicos, a los que se debe su marcado efecto diurético.

Propiedades de la ortiga comprobadas científicamente:

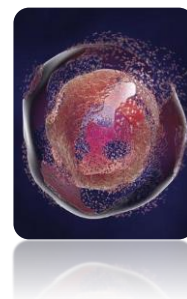
Los extractos son ligeramente **hipoglucemiantes**. Tiene propiedades bactericidas y efectos favorables en los tratamientos de las afecciones de la piel (Príhoda, 1990; Wren, 1994).

Estudios e Investigaciones:

Una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel internacional y el tercer cáncer más prevalente en el mundo ha sido diagnosticado con cáncer colorrectal. Aunque los tratamientos de rutina actuales contra el cáncer han tenido éxito en cierta medida, la mortalidad causada por los efectos adversos de estas estrategias aún está aumentando. Las

plantas medicinales son fuentes potenciales de compuestos anticancerosos y pueden explotarse como una poderosa herramienta complementaria. Este estudio tuvo como objetivo investigar los efectos citotóxicos del extracto de ortiga en células de cáncer colorrectal de ratón, HCT.

Los resultados de un ensayo demostraron que el **extracto de diclorometano del extracto de U. dioica destruyó** significativamente las **células cancerosas HCT-116**. La fragmentación del ADN y la prueba de TUNEL demostraron que el extracto de Ortiga **provocó una respuesta apoptótica en las células cancerosas**. Los niveles de expresión de ARN mensajero (ARNm) de Caspasa-3 y Caspasa-9 aumentaron notablemente, mientras que el gen Bcl-2 estaba inversamente regulado. Los resultados de la citometría de flujo confirmaron que la detención del ciclo celular se ha producido en la **fase G2**. Los resultados demostraron que el extracto de diclorometano del extracto de U. dioica destruyó significativamente las células cancerosas HCT-116



También se observó que el extracto de diclorometano de Ortiga dioica induce la apoptosis de la vía intrínseca en las células de **cáncer de próstata humano (PC3)**. El ensayo denominado *MTT*, mostró que el extracto diclorometanólico de ortiga **inhibió significativamente el crecimiento celular**. De acuerdo con la fragmentación del ADN y los resultados del ensayo TUNEL, el extracto de la ortiga fue capaz de inducir la apoptosis en células de cáncer de próstata. Los hallazgos también demostraron que el extracto de la planta aumenta sustancialmente la expresión de ARNm de caspasa 3 y 9, mientras que disminuye Bcl-2. La detención del ciclo celular se produjo en la etapa G2, debido a los resultados de la citometría de flujo.

Tomado de: *Efectos del extracto de diclorometano de Urtica dioica sobre la apoptosis celular y la expresión génica relacionada en la línea celular de cáncer de mama humano (MDA-MB-468)*

Los resultados mostraron que el extracto inhibió significativamente el crecimiento y la viabilidad celular sin inducir daño a las células control normales. Tinción de núcleos en TUNEL y fragmentos de ADN en ensayo de fragmentación de ADN y aumento en los niveles de expresión de ARNm de caspasa-3, caspasa-9, disminución en el bcl2 y ningún cambio significativo en el nivel de expresión del ARNm de caspasa-8, mostraron que la **inducción de apoptosis fue el principal mecanismo de muerte celular que se induce por el extracto de Ortiga**.

Fuente: Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Institutos Nacionales de Salud



Polen de Flor

(*Polen*)

Los granos de polen son las células sexuales masculinas de las plantas con flores. Se forman en el interior de los estambres y una vez maduros, son liberados. Su función biológica es alcanzar la parte femenina de una flor de su misma especie y hacer posible la fecundación de la ovocélula. En algunas especies (plantas autógamas) el polen puede realizar su función en la misma flor o en la misma planta que lo ha formado, pero en la inmensa mayoría de las especies (plantas alógamas) el polen sólo resulta viable si alcanza una ovocélula de otra planta de su misma especie. El traslado del polen desde el órgano donde se ha formado hasta la parte femenina de la flor se conoce con el nombre de polinización y puede efectuarse de maneras diversas, que son características para cada especie. Los casos más frecuentes de polinización son por anemofilia, con el viento como medio de arrastre y diseminación de los granos de polen, y por entomofilia, cuando la polinización corre a cargo de insectos (abejas, mariposas, escarabajos, etc).

El proceso de la polinización requiere que los pólenes sean células especialmente resistentes, ya que se ven sometidos a condiciones ambientales adversas que podrían provocar el colapso y desecación de los componentes celulares, alterándolos y haciendo el polen inviable. Como adaptación a ello, los pólenes están recubiertos por una pared de notable resistencia llamada exina. Está constituida por uno de los materiales más inalterables de la naturaleza, la esporopolenina, muy resistente a ácidos y bases y no afectado por las variaciones térmicas habituales en la naturaleza.

Como cualquier célula, los pólenes se caracterizan por su tamaño y su forma. Pero en el caso de los granos de polen, hay otras características que los describen, como son la estructura y la escultura (ornamentación) de su exina y las aperturas que pueden presentar, de las que debe observarse el tipo (poros, colpos, la combinación de ambos o su ausencia), el número y la disposición en la superficie del grano.

El conjunto de las características de un polen es constante para cada planta y hace posible identificar con más o menos precisión de qué taxon procede el polen. Es necesario el uso de la palabra taxon (que designa cualquier unidad de determinación dentro de un sistema jerárquico de categorías) porque no siempre puede identificarse de qué especie procede el polen; en bastantes casos la precisión llega sólo al nivel de género (es decir, a un

grupo de especies), familia (es decir, a un grupo de géneros), o incluso a un grupo de familias o categorías superiores.

Composición

Las técnicas analíticas modernas facilitan la elaboración de una idea bastante precisa de la composición del polen colectado por las abejas, tanto desde el punto de vista cualitativo, como cuantitativo. No obstante, según el origen botánico y las temporadas, para cada polen se registran diferencias cuantitativas notables.

El contenido de agua oscila alrededor del 10 al 20 % en el polen fresco y se sitúa cerca del 4 % en el polen seco. La tasa del 5 % representa, por lo común, el límite superior a no exceder si se desea seguridad para una buena conservación a temperatura ambiente. La tercera parte de su valor calórico (246 kcal/100g) la aportan los glúcidos, esencialmente la glucosa y la fructosa, que proceden del néctar que usa la abeja para dar forma a sus pelotas. Se encuentran también otros **oligosacáridos**, como son el almidón y la celulosa, hemicelulosas y sustancias de la estructura de la lignina que están también presentes a nivel de trazas.

Las proteínas sencillas y complejas forman del 20-25% del polen como promedio. Es más rico en proteínas que la mayor parte de los alimentos reputados como tales: carne, huevos, pescado, queso, etc., 100 g de polen contiene la misma cantidad de aminoácidos que medio kilogramo de carne de vaca. El número total de proteínas no enzimáticas asciende a cerca de 100. Gran parte de la fracción nitrogenada se encuentra bajo la forma de aminoácidos. Efectivamente, **el polen, al igual que la jalea real, es uno de los productos naturales más rico cualitativamente en aminoácidos.**



Contiene en abundancia prolina e hidroxiprolina (que existe también en la estructura de una glicoproteína de la pared celular del grano de polen), así como **todos los aminoácidos esenciales y semi-esenciales.**

Entre los aminoácidos obtenidos por la hidrólisis ácida predominan 2 ó 5 de ellos, que representan el 50 % del total, el resto lo conforman los restantes 15 ó 18 aminoácidos comunes. Cabe precisar, que durante la hidrólisis ácida del polen, algunos aminoácidos pueden ser destruidos o alterados: es el caso de la cisteína, el triptófano y la metionina.

Posee un **10 % de aminoácidos libres**, unos 37 mg/gramo de polen; entre ellos destaca la prolina, con un contenido de unos 11mg/g. Desde el punto de vista nutricional, el polen se considera como una proteína vegetal de 2do grado. Se trata de una clasificación en función de las proporciones de los aminoácidos esenciales y no esenciales. Una proteína de primer grado contiene los dos tipos de aminoácidos en una proporción equilibrada. Una proteína de segundo grado contiene los 2 grupos de aminoácidos, pero su proporción no es equilibrada. El polen cuya procedencia presenta una mayor diversidad, contiene siempre aminoácidos, pero en proporción variable.

La presencia de ácido glutámico y prolina están relacionados con el envejecimiento del producto, así un contenido de ácido glutámico mayor de 20 mg/g indica la frescura y buen manejo del polen por otro lado valores de prolina superiores a 10 mg/g se está en presencia de pólenes envejecidos o maltratados. La fracción proteica del polen contiene también una espectacular cantidad de enzimas (**están presentes todas las clases de enzimas**) y especialmente la amilasa, la invertasa, ciertas fosfatasas, transferasas, así como una multitud de **cofactores enzimáticos, como la biotina, el glutatión, el NAD o ciertos nucleótidos**. Hay que añadir que la concentración en proteína depende de la especie de vegetal y la variabilidad de la especie. La edad y la manipulación del polen son factores esenciales en la modificación de las proporciones del contenido de proteínas.

El polen contiene igualmente lípidos en cantidades variables, sí procede de plantas anemófilas (cuya polinización se realiza por el viento) pobres en lípidos (cerca del 2% en el polen de pinos) o de plantas entomófilas, polinizada por los insectos (en el orden del 14 % de lípidos en el polen de diente de león). En el plano cuantitativo los lípidos en el polen varían del 1% al 20% del peso seco. La mayor fuente está representada por los lípidos de la exina. Entre los lípidos encontrados tenemos: triglicéridos, ácidos grasos esenciales, esteroides. Ceras vitaminas liposolubles, hidrocarburos y pigmentos.

En función de su origen geobotánico, la diversidad de la fracción lipídica consiste en fosfolípidos, glicéridos, ácidos grasos libres (entre ellos, el ácido linoléico, linolénico y araquidónico), esteroides (entre los que caben destacar los precursores de los andrógenos), hidrocarburos y terpenos que entran en la composición de ciertos aceites esenciales y confieren el aroma distintivo a ciertas especies de polen.



Numerosos tipos de polen contienen igualmente carotenoides, derivados de los tetraterpenos que están representados por los carotenos y sus derivados oxigenados, las **xantofilas**. La sporopolenina, que forma parte de la estructura de la exina, puede ser un derivado de ciertos componentes que pertenezcan al grupo de los carotenoides o bien el de un precursor de la familia del isopreno. El procedimiento de extracción, el efecto del aire y la luz (rayos UV) pueden influir en el tipo de carotenoides encontrados en ciertos extractos. Otros pólenes toman su color de los flavonoides de origen fenólico. Con frecuencia el polen contiene los dos tipos de pigmento, pero si los carotenoides pueden estar ausentes, los flavonoides siempre están presentes, combinados en la forma de glucósidos (flavonas, isoflavonas, que dan color amarillo, así como antocianos, que dan color rojo violeta). Los flavonoides del polen pueden formar combinaciones con los iones trivalentes del aluminio y del hierro, tal como es posible notarlo en relación con las modificaciones del espectro de resonancia magnética y del espectro de absorción, o bien sobre la base de los cambios del pH y de la composición química de la solución en la que es posible extraerlos.

Bromatológicos:

Los principales componentes de la ceniza (2,4 - 6,4) expresado en % de materia seca son: potasio (0.3- 1.2), sodio (0.1 – 0.2), calcio (0.03 – 1.2), magnesio (0.1 – 0.4), fósforo (0.3 – 0.8), azufre (0.2 – 0.4) y dentro de los elementos trazas, minerales presentes en pequeñas cantidades, tenemos la siguiente relación: aluminio, boro, cloro, cobre, yodo, hierro, manganeso, níquel, sílice, azufre, titanio y zinc.

En general el polen contiene en efecto glúcidos (35%), proteínas (20%), aminoácidos (entre ellos los 8 aminoácidos esenciales), enzimas, todas las vitaminas del grupo B, alto contenido de meta-carotenos, las vitaminas C, D y E (pero no en vitamina A). Así mismo, el polen contiene minerales (2,5-6%), oligoelementos, una hormona de crecimiento, sustancias antibióticas activas además de otros principios que actúan favorablemente en el organismo humano.

El polen de abejas a diferencia del polen es estéril, se asimila y digiere mejor. Su valor nutritivo es el triple del polen. Este alimento supera en nueve veces cualquier sustituto. Sus propiedades antibióticas triplican las del polen y el mismo al estar almacenado por espacio de más de tres meses pierde el 50 % de sus nutrientes. El polen al ser convertido en pan de abejas se origina un incremento de las proteínas solubles (de 2.9 % a 5.6%), aminoácidos libres y monosacáridos, es decir hay un incremento del valor nutricional.

Beneficios

- Los beneficios del polen de abeja se atribuyen de forma directa a los compuestos bioactivos que contiene. Entre sus principales beneficios, destaca su actividad antioxidante, anti-inflamatoria, anticancerígena, anti-bacteriana, anti-fúngica. Así como sus efectos positivos para combatir la arterioesclerosis.
- El polen de abeja es también eficaz para **regular los procesos digestivos y combatir diarreas** y el estreñimiento. Además, ayuda a reducir el dolor y las molestias que causan estos problemas.



BIBLIOGRAFÍAS:

Abdullaev FI, de Mejia EG: Antitumor effect of plant lectins. *Nat Toxins* 5 (4): 157-63, 1997. [PUBMED Abstract]

Aherne SA, O'Brien NM. Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition* 2002; 18 (1): 75-81.

Annabi B, Lachambre MP, Bousquet-Gagnon N, Page M, Gingras D, Beliveau R. Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin 3-gallate inhibits MMP-2 secretion and MT1-MMP-driven migration in glioblastoma cells. *Biochim. Biophys. Acta* 2002; 1542(1-3): 209-220.

Aso K, Kanno S, Tadano T, Satoh S, Ishikawa M. Inhibitory effect of propolis on the growth of human leukemia U937. *Biol Pharm Bull.* 2004; 27:727-30.

Auerbach L, Dostal V, Václavík-Fleck I, et al.: Signifikant höherer Anteil aktivierter NK-Zellen durch additive Misteltherapie bei chemotherapierten mamma-Ca-patientinnen in einer prospektiven randomisierten doppelblinden Studie. In: Scheer R, Bauer R, Becker H, et al.: Fortschritte in der Misteltherapie. Aktueller Stand der Forschung und klinischen Anwendung. Essen, Germany: KCV-Verlag, 2005, pp 543-54.

Augustin M, Bock PR, Hanisch J, et al.: Safety and efficacy of the long-term adjuvant treatment of primary intermediate- to high-risk malignant melanoma (UICC/AJCC stage II and III) with a standardized fermented European mistletoe (*Viscum album* L.) extract. Results from a multicenter, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland. *Arzneimittelforschung* 55 (1): 38-49, 2005. [PUBMED Abstract]

Avčý CB, Gündüz C, Baran Y, Sahin F, Yılmaz S, Dogan ZO, et al. Caffeic acid phenethyl ester triggers apoptosis through induction of loss of mitochondrial membrane potential in CCRF-CEM cells. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011; 137:41-7.

Bachrach U, Wang YC. Cancer therapy and prevention by green tea: role of ornithine decarboxylase. *Amino Acids* 2002; 22(1): 1-13.

Balentine DA, Wiseman SA, Bouwens CM. The Chemistry of Tea Flavonoids. *Crit. Rev. Food Nutr.* 1997; 37(8): 693-704.

Banks BE, Brown C, Burgess GM, Burnstock G, Claret M, Cocks TM, et al. Apamin blocks certain neurotransmitter-induced increases in potassium permeability. *Nature.* 1979; 282:415-17.

Bar-Sela G, Goldberg H, Beck D, et al.: Reducing malignant ascites accumulation by repeated intraperitoneal administrations of a *Viscum album* extract. *Anticancer Res* 26 (1B): 709-13, 2006 Jan-Feb. [PUBMED Abstract]

Bar-Sela G, Haim N: Abnoba-viscum (mistletoe extract) in metastatic colorectal carcinoma resistant to 5-fluorouracil and leucovorin-based chemotherapy. *Med Oncol* 21 (3): 251-4, 2004. [PUBMED Abstract]

Bar-Sela G, Wollner M, Hammer L, et al.: Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: a randomised phase II study. *Eur J Cancer* 49 (5): 1058-64, 2013. [PUBMED Abstract]

Beck BF. Bee venom therapy; bee venom, its nature and its effect on arthritis and rheumatoid conditions, p. 197, Appleton-Century Croft, New York. 1935.

Becker H: Botany of European mistletoe (*Viscum album* L.). *Oncology* 43 (Suppl 1): 2-7, 1986. [PUBMED Abstract]

Beecher GR, Warden BA, Merken H. Analysis of tea polyphenols. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999; 220(4): 267-270.

Belmonte J. Identificació, estudi i evolució anual del contingut pol·línic a l'atmosfera de Catalunya i Balears. Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, 1988; 1: 11-14.

Benelli R, Vene R, Bisacchi D, Garbisa S, Albini A. Anti-invasive effects of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a natural inhibitor of metallo and serine proteases. *Biol. Chem.* 2002; 383(1): 101-105.

Berger M, Schmähel D: Studies on the tumor-inhibiting efficacy of Iscador in experimental animal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 105 (3): 262-5, 1983. [PUBMED Abstract]

Berger SJ, Gupta S, Belfi CA, Gosky DM, Mukhtar H. Green tea constituent (–)-epigallocatechin-3-gallate inhibits topoisomerase I activity in human colon carcinoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 288(1): 101-105.

Beuth J, Ko HL, Gabius HJ, et al.: Behavior of lymphocyte subsets and expression of activation markers in response to immunotherapy with galactoside-specific lectin from mistletoe in breast cancer patients. *Clin Invest* 70 (8): 658-61, 1992. [PUBMED Abstract]

Beuth J, Ko HL, Schneider H, et al.: Intratumoral application of standardized mistletoe extracts down regulates tumor weight via decreased cell proliferation, increased apoptosis and necrosis in a murine model. *Anticancer Res* 26 (6B): 4451-6, 2006 Nov-Dec. [PUBMED Abstract]

Beuth J, Ko HL, Tunggal L, et al.: Immunoprotective activity of the galactoside-specific mistletoe lectin in cortisone-treated BALB/c-mice. *In Vivo* 8 (6): 989-92, 1994 Nov-Dec. [PUBMED Abstract]

Beuth J, Ko HL, Tunggal L, et al.: Thymocyte proliferation and maturation in response to galactoside-specific mistletoe lectin-1. *In Vivo* 7 (5): 407-10, 1993 Sep-Oct. [PUBMED Abstract]

Beuth J, Schneider B, Schierholz JM: Impact of complementary treatment of breast cancer patients with standardized mistletoe extract during aftercare: a controlled multicenter comparative epidemiological cohort study. *Anticancer Res* 28 (1B): 523-7, 2008 Jan-Feb. [PUBMED Abstract]

Beuth J, Stoffel B, Ko HL, et al.: Immunomodulating ability of galactoside-specific lectin standardized and depleted mistletoe extract. *Arzneimittelforschung* 45 (11): 1240-2, 1995. [PUBMED Abstract]

Beuth J, Stoffel B, Ko HL, et al.: Immunomodulating ability of galactoside-specific lectin standardized and depleted mistletoe extract. *Arzneimittelforschung* 45 (11): 1240-2, 1995. [PUBMED Abstract]

Beuth J, Stoffel B, Ko HL, et al.: Immunomodulating ability of galactoside-specific lectin standardized and depleted mistletoe extract. *Arzneimittelforschung* 45 (11): 1240-2, 1995. [PUBMED Abstract]

Billingham MEJ, Marley J, Hanson JM, Shipolini EA, Vernon CA. An anti-inflammatory peptide from bee venom. *Nature*. 1973; 245:163-64.

Bioactive Compounds from Natural Sources: Isolation, Characterization and Biological Properties. 1st ed. (Tringati C, ed.). London: CRC Press; 2001.

Bloksma N, Schmiermann P, de Reuver M, et al.: Stimulation of humoral and cellular immunity by *Viscum* preparations. *Planta Med* 46 (4): 221-7, 1982. [PUBMED Abstract]

Blonski K, Schumacher U, Burkholder I, et al.: Binding of recombinant mistletoe lectin (aviscumine) to resected human adenocarcinoma of the lung. *Anticancer Res* 25 (5): 3303-7, 2005 Sep-Oct. [PUBMED Abstract]

Bocci V: Mistletoe (*viscum album*) lectins as cytokine inducers and immunoadjuvant in tumor therapy. A review. *J Biol Regul Homeost Agents* 7 (1): 1-6, 1993 Jan-Mar. [PUBMED Abstract]

Bocci V: Mistletoe (*viscum album*) lectins as cytokine inducers and immunoadjuvant in tumor therapy. A review. *J Biol Regul Homeost Agents* 7 (1): 1-6, 1993 Jan-Mar. [PUBMED Abstract]

Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, et al.: [Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract (*Viscum album* L.) in addition to the conventional adjuvant oncologic therapy in patients with primary non-metastasized mammary carcinoma. Results of a multi-center, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland] *Arzneimittelforschung* 54 (8): 456-66, 2004. [PUBMED Abstract]

Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, et al.: Retrolective, comparative, epidemiological cohort study with parallel groups design for evaluation of efficacy and safety of drugs with "well-established use". *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 11 (Suppl 1): 23-9, 2004. [PUBMED Abstract]

Bogdanov S, Jurendic T, Sieber R, Gallmann P. Honey for nutrition and health: a review. *J Am Coll Nutr*. 2008; 27:677-89.

Buku A, Condie BA, Price JA, Mezei M. Ala12]MCD peptide: a lead peptide to inhibitors of immunoglobulin E binding to mast cell receptors. *J Pept Res*. 2005; 66:132-7.

Bradford Hill A. The environment and disease: association or causation?. *Proc R Soc Med.* 1965; 58: 295-300.

Braun JM, Ko HL, Schierholz JM, et al.: Standardized mistletoe extract augments immune response and down-regulates local and metastatic tumor growth in murine models. *Anticancer Res* 22 (6C): 4187-90, 2002 Nov-Dec. [PUBMED Abstract]

Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. *Nutr. Rev.* 1998; 56:317-333.

Bronner W E, Beecher G R. Method for determining the content of catechins in tea infusions by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr A* 1998; 805, Issues 1-2:137-142.

Broto P. Composición y propiedades de la jalea real. Disponible desde url http://exa.unne.edu.ar/bioquimica/inmunoclinica/documentos/composicion_propiedades_Jalea_Real.pdf (consultada el 1 de marzo del 2011).

Brune M, Rossander L, Hallberg L. Iron absorption and phenolic compounds: importance of different phenolic structures. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1989; 43: 547-558.

Buetler TM, Renard M, Offord EA, Schneider H, Ruegg UT. Green tea extract decreases muscle necrosis in MDX mice and protects against reactive oxygen species. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75(4): 749-753.

Buku A, Price JA, Mendlawitz M, Masur S. Mast cell degranulating peptide binds to RBL-2H3 mast cell receptors and inhibits IgE binding. *Peptides.* 2001; 22: 1993-8.

Buku A. Mast cell degranulating peptide: a prototypic peptide in allergy and inflammation. *Peptides.* 1999; 20: 215-30.

Burger AM, Mengs U, Schöler JB, et al.: Anticancer activity of an aqueous mistletoe extract (AME) in syngeneic murine tumor models. *Anticancer Res* 21 (3B): 1965-8, 2001 May-Jun. [PUBMED Abstract]

Burger AM, Mengs U, Schöler JB, et al.: Anticancer activity of an aqueous mistletoe extract (AME) in syngeneic murine tumor models. *Anticancer Res* 21 (3B): 1965-8, 2001 May-Jun. [PUBMED Abstract]

Büssing A, Azhari T, Ostendorp H, et al.: Viscum album L. extracts reduce sister chromatid exchanges in cultured peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Cancer* 30A (12): 1836-41, 1994. [PUBMED Abstract]

Bussing A, Jungmann H, Suzart K, et al.: Suppression of sister chromatid exchange-inducing DNA lesions in cultured peripheral blood mononuclear cells by Viscum album L. *J Exp Clin Cancer Res* 15 (2): 107-14, 1996.

Büssing A, Lehnert A, Schink M, et al.: Effect of Viscum album L. on rapidly proliferating amniotic fluid cells. Sister chromatid exchange frequency and proliferation index. *Arzneimittelforschung* 45 (1): 81-3, 1995. [PUBMED Abstract]

Büssing A, Regnery A, Schweizer K: Effects of *Viscum album* L. on cyclophosphamide-treated peripheral blood mononuclear cells in vitro: sister chromatid exchanges and activation/proliferation marker expression. *Cancer Lett* 94 (2): 199-205, 1995. [PUBMED Abstract]

Büssing A, Suzart K, Bergmann J, et al.: Induction of apoptosis in human lymphocytes treated with *Viscum album* L. is mediated by the mistletoe lectins. *Cancer Lett* 99 (1): 59-72, 1996. [PUBMED Abstract]

Caceres S, Peña L, Lacerda L, Itterra MJ, de Andres PJ, et al. Canine cett tine, IPC-333, as a good modet for the study of inflammatory breast cancer. *Vet Comp Oncol.* 2017;15(3):980-995. doi:10.1111/vco.12238.

Caldwell JR. Venoms, copper and zinc in the treatment of arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999; 25: 919-28.

Cao X, Rodarte C, Zhang L, Morgan CD, Littlejohn J, Smythe WR. Bcl2/bcl-xL inhibitor engenders apoptosis and increases chemosensitivity in mesothelioma. *Cancer Biol Ther.* 2007; 6:246-52.

Caparros-Lefebvre D, Etbaz A. Possibte retation of atypicat parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropicat ptants: a case-controt study. *The Lancet.* 1999;354(9175):281-283. doi:10.1016/S0140-6736(98)10166-6.

Capernaros Z: The golden bough: the case for mistletoe. *Eur J Herbal Med* 1 (1):19-24, 1994.

Capernaros Z: The golden bough: the case for mistletoe. *Eur J Herbal Med* 1 (1):19-24, 1994.

Cazacu M, Oniu T, Lungoci C, et al.: The influence of isorel on the advanced colorectal cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 18 (1): 27-34, 2003. [PUBMED Abstract]

Cebović T, Spasić S, Popović M: Cytotoxic effects of the *Viscum album* L. extract on Ehrlich tumour cells in vivo. *Phytother Res* 22 (8): 1097-103, 2008. [PUBMED Abstract]

Chen MJ, Chang WH, Lin CC, Liu CY, Wang TE, Chu CH, *et ál.* Caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis of human pancreatic cancer cells involving caspase and mitochondrial dysfunction. *Pancreatology.* 2008; 8:566-76.

Chen W, Dong Z, Valcic S, Timmermann BN, Gowden GT. Inhibition of ultraviolet B-induced c-fos gene expression and p38 mitogen-activated protein kinase activation by (-)-epigallocatechin gallate in a human keratinocyte cell line. *Mol. Carinog.* 1999; 24:79-84.

Chernyshov VP, Omelchenko LI, Heusser P, et al.: Immunomodulatory actions of *Viscum album* (Iscador) in children with recurrent respiratory disease as a result of the Chernobyl nuclear accident. *Complement Ther Med* 5 (3): 141-6, 1997.

Chernyshov VP, Omelchenko LI, Heusser P, et al.: Immunomodulatory actions of *Viscum album* (Iscador) in children with recurrent respiratory disease as a result of the Chernobyl nuclear accident. *Complement Ther Med* 5 (3): 141-6, 1997.

Cho JS, Na KJ, Lee Y, et al.: Chemical Pleurodesis Using Mistletoe Extraction (ABNOVAviscum® Injection) for Malignant Pleural Effusion. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 22 (1): 20-6, 2016. [PUBMED Abstract]

Cho JS, Na KJ, Lee Y, et al.: Chemical Pleurodesis Using Mistletoe Extraction (ABNOVAviscum® Injection) for Malignant Pleural Effusion. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 22 (1): 20-6, 2016. [PUBMED Abstract]

Choi SH, Lyu SY, Park WB: Mistletoe lectin induces apoptosis and telomerase inhibition in human A253 cancer cells through dephosphorylation of Akt. *Arch Pharm Res* 27 (1): 68-76, 2004. [PUBMED Abstract]

Chu ST, Cheng HH, Huang CJ, Chang HC, Chi CC, Su HH, et al. Phospholipase A2-independent Ca²⁺ entry and subsequent apoptosis induced by melittin in human MG63 osteosarcoma cells. *Life Sci.* 2007; 80:364- 69.

Coe R. Sociología de la medicina. Segunda edición. Madrid: editorial alianza. Páginas 218-251.

Cook N C, Samman S. Flavonoids--Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources, *The J Nutr Biochem.* 1996; 7, Issue 2:66-76.

Das M, Sur P, Gomes A, Vedasiromoni JR, Ganguly DK. Inhibition of tumour growth and inflammation by consumption of tea. *Phytother. Res.* 2002; 16 Suppl 1:S40-44.

Davis BW, Ostrander EA. Domestic Dogs and Cancer Research: A Breed-Based Genomics Approach. *ILAR J.* 2014;55(1):59-38. doi:10.1093/itar/itu017.

de Sousa OV, Vieira GD-V, de Jesus R G de Pinho J, Yamamoto CH, Atves MS. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the ethanol extract of *Annona muricata* L. leaves in animal models. *Int J Mol Sci.* 2010;11(5):2037-2078. doi:10.3390/ijms11052037.

Degti Esposti M, Ghetti A, Ratta M, Cortes D, Estornett E. Natural substances (acetogenins) from the family Annonaceae are powerful inhibitors of mitochondrial NADH dehydrogenase (Complex I). *Biochem J.* 1994;301 (Pt 1):131-137.

Del Risco Rios CA. Polen-Pan de Abejas: Composición, Nutrición, Acción en la Salud Humana y Microbiología. Disponible desde URL http://www.culturaapicola.com.ar/apuntes/alimentacion/35_polen_pan_de_abejas.pdf (Consultada el 28 de febrero del 2011).

Deshmukh A, Deshpande K, Arfuso F, Newsholme P, Dharmarajan A. Cancer stem cell metabolism: a potential target for cancer therapy. *Mol Cancer.* 2013;15(1):39. doi:10.1186/s12943-013-0555-x.

Dias DA, Urban S, Roessner U. A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites.* 2012;2(2):303-333. doi:10.3390/metabo2020303.

Diaz-Carballo D, Freistädter M, Malak S, Bardenheuer W, Reusch HP. Mucronulatol from Caribbean propolis exerts cytotoxic effects on human tumor cell lines. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008; 46: 226-35.

Dietrich JB, Ribéreau-Gayon G, Jung ML, et al.: Identity of the N-terminal sequences of the three A chains of mistletoe (*Viscum album* L.) lectins: homology with ricin-like plant toxins and single-chain ribosome-inhibiting proteins. *Anticancer Drugs* 3 (5): 507-11, 1992. [PUBMED Abstract]

Dietrich JB, Ribéreau-Gayon G, Jung ML, et al.: Identity of the N-terminal sequences of the three A chains of mistletoe (*Viscum album* L.) lectins: homology with ricin-like plant toxins and single-chain ribosome-inhibiting proteins. *Anticancer Drugs* 3 (5): 507-11, 1992. [PUBMED Abstract]

Douwes FR, Wolfrum DI, Migeod F: [Results of a prospective randomized study: chemotherapy versus chemotherapy plus "biological response modifier" in metastasizing colorectal carcinoma]. *Dtsch Z Onkol* 18 (6): 155-64, 1986.

Dreosti IE. Bioactive ingredients: antioxidants and polyphenols in tea. *Nutr. Rev.* 1996; 54: S51.

Dufresne CJ, Farnworth ER. A review of latest research findings on the health promotion properties of tea. *J. Nutr. Biochem.* 2001; 12:404-421.

D'Ver A. Report: Ascending Oral Dosing of Paw Paw Extract in Male Beagle Dogs; WEL Study No. 01-090. Doytestown; 2001.

Editores: Franklin Escobar-Córdoba / Javier Eslava Schmalbach

Egenvatt A, Bonnett B, Hedhammar A, Otson P. Mortality in over 350,000 Insured Swedish Dogs from 1995-2000: II. Breed-Specific Age and Survival Patterns and Relative Risk for Causes of Death. *Acta Vet Scand.* 2005;43:121. doi:10.1183/17510147-43-121.

Elluru S, Duong Van Huyen JP, Delignat S, et al.: Molecular mechanisms underlying the immunomodulatory effects of mistletoe (*Viscum album* L.) extracts Iscador. *Arzneimittelforschung* 56 (6A): 461-6, 2006. [PUBMED Abstract]

Elluru SR, Duong van Huyen JP, Delignat S, et al.: Induction of maturation and activation of human dendritic cells: a mechanism underlying the beneficial effect of *Viscum album* as complementary therapy in cancer. *BMC Cancer* 8: 161, 2008. [PUBMED Abstract]

Elluru SR, VAN Huyen JP, Delignat S, et al.: Antiangiogenic properties of viscum album extracts are associated with endothelial cytotoxicity. *Anticancer Res* 29 (8): 2945-50, 2009. [PUBMED Abstract]

Elsässer-Beile U, Ruhnau T, Freudenberg N, et al.: Antitumoral effect of recombinant mistletoe lectin on chemically induced urinary bladder carcinogenesis in a rat model. *Cancer* 91 (5): 998-1004, 2001. [PUBMED Abstract]

Enesel MB, Acalovschi I, Grosu V, et al.: Perioperative application of the *Viscum album* extract Isorel in digestive tract cancer patients. *Anticancer Res* 25 (6C): 4583-90, 2005 Nov-Dec. [PUBMED Abstract]

Ermak G, Davies KJA. Calcium and oxidative stress: from cell signaling to cell death. *Mol Immunol.* 2002;38(10):713-721.

Ernst E, Schmidt K, Steuer-Vogt MK: Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials. *Int J Cancer* 107 (2): 262-7, 2003. [PUBMED Abstract]

Fadhel ZA, Amran S. Effects of black tea extract on carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation in liver, kidneys, and testes of rats. *Phytother. Res.* 2002; 16 Suppl 1:28-32.

Fauzi AN, Norazmi MN, Yaacob NS. Tualang honey induces apoptosis and disrupts the mitochondrial membrane potential of human breast and cervical cancer cell lines. *Food Chem Toxicol* 2010. En prensa.

Fellmer KE: A clinical trial of Iscador: follow-up treatment of irradiated genital carcinomata for the prevention of recurrences. *Br Homeopath J* 57: 43-7, 1968.

Feng Q, Kumagai T, Torii Y, Nakamura Y, Osawa T, Uchida K. Anticarcinogenic antioxidants as inhibitors against intracellular oxidative stress. *Free Radic. Res.* 2001; 35(6): 779-788.

Ferreira de ta Cuesta G, Pedraza F. *Patología Veterinaria. I. Medettín: Editoriat Universidad de Antioquia*; 2003.

Filip R, Lopez P, Giberti G, Coussio J, Ferraro G. Phenolic compounds in seven South American Ilex species. *Fitoterapia* 2001; 72:774-778.

Fischer S, Scheffler A, Kabelitz D: Oligoclonal in vitro response of CD4 T cells to vesicles of mistletoe extracts in mistletoe-treated cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 44 (3): 150-6, 1997. [PUBMED Abstract]

Fischer S, Scheffler A, Kabelitz D: Oligoclonal in vitro response of CD4 T cells to vesicles of mistletoe extracts in mistletoe-treated cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 44 (3): 150-6, 1997. [PUBMED Abstract]

Fischer S, Scheffler A, Kabelitz D: Oligoclonal in vitro response of CD4 T cells to vesicles of mistletoe extracts in mistletoe-treated cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 44 (3): 150-6, 1997. [PUBMED Abstract]

Fonseca YM, Marquele-Oliveira F, Vicentini FT, Furtado NA, Sousa JP, Lucisano-Valim YM, *et ál.* Evaluation of the Potential of Brazilian Propolis against UV-Induced Oxidative Stress. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011; 2011:863-917.

Franz H: Mistletoe lectins and their A and B chains. *Oncology* 43 (Suppl 1): 23-34, 1986. [PUBMED Abstract]

Franz H: Mistletoe lectins and their A and B chains. *Oncology* 43 (Suppl 1): 23-34, 1986. [PUBMED Abstract]

Frohne D, Pfander HJ: *Viscum album*. In: Frohne D, Pfander HJ: *Giftpflanzen: ein Handbuch für Apotheker, Ärzte, Toxikologen und Biologen*. 3rd rev. ed. Stuttgart, Germany: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1987, pp 179-80.

Fujimoto N, Sueoka N, Sueoka E, Okabe S, Suganuma M, Harada M, Fujiki H. Lung cancer prevention with (-)-epigallocatechin gallate using monitoring by heterogeneous nuclear ribonucleoprotein B1. *Int. J. Oncol.* 2002; 20(6): 1233-1239.

Gabius HJ, Darro F, Remmelink M, et al.: Evidence for stimulation of tumor proliferation in cell lines and histotypic cultures by clinically relevant low doses of the galactoside-binding mistletoe lectin, a component of proprietary extracts. *Cancer Invest* 19 (2): 114-26, 2001. [PUBMED Abstract]

Gabius HJ, Darro F, Remmelink M, et al.: Evidence for stimulation of tumor proliferation in cell lines and histotypic cultures by clinically relevant low doses of the galactoside-binding mistletoe lectin, a component of proprietary extracts. *Cancer Invest* 19 (2): 114-26, 2001. [PUBMED Abstract]

Gabius HJ, Darro F, Remmelink M, et al.: Evidence for stimulation of tumor proliferation in cell lines and histotypic cultures by clinically relevant low doses of the galactoside-binding mistletoe lectin, a component of proprietary extracts. *Cancer Invest* 19 (2): 114-26, 2001. [PUBMED Abstract]

Gabius HJ, Gabius S, Joshi SS, et al.: From ill-defined extracts to the immunomodulatory lectin: will there be a reason for oncological application of mistletoe? *Planta Med* 60 (1): 2-7, 1994. [PUBMED Abstract]

Gabius HJ, Gabius S, Joshi SS, et al.: From ill-defined extracts to the immunomodulatory lectin: will there be a reason for oncological application of mistletoe? *Planta Med* 60 (1): 2-7, 1994. [PUBMED Abstract]

Gabius HJ, Walzel H, Joshi SS, et al.: The immunomodulatory beta-galactoside-specific lectin from mistletoe: partial sequence analysis, cell and tissue binding, and impact on intracellular biosignalling of monocytic leukemia cells. *Anticancer Res* 12 (3): 669-75, 1992 May-Jun. [PUBMED Abstract]

Garzón-Atzate A, Aranzazu-Taborda D, Rodríguez B, Átvarez-Yépez G. Caracterización de los tumores cutáneos caninos diagnosticados en el laboratorio de patología animal de la Universidad de Antioquia entre 1994 - 2003. *Rev Col Cienc P* 2005;18(4):383.

George RE, Lahti JM, Adamson PC, Zhu K, Finkelstein D, Ingle AM, *et al.* Phase I study of decitabine with doxorubicin and cyclophosphamide in children with neuroblastoma and other solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55:629-38.

Goebell PJ, Otto T, Suhr J, et al.: Evaluation of an unconventional treatment modality with mistletoe lectin to prevent recurrence of superficial bladder cancer: a randomized phase II trial. *J Urol* 168 (1): 72-5, 2002. [PUBMED Abstract]

Goebell PJ, Otto T, Suhr J, et al.: Evaluation of an unconventional treatment modality with mistletoe lectin to prevent recurrence of superficial bladder cancer: a randomized phase II trial. *J Urol* 168 (1): 72-5, 2002. [PUBMED Abstract]

Goebell PJ, Otto T, Suhr J, et al.: Evaluation of an unconventional treatment modality with mistletoe lectin to prevent recurrence of superficial bladder cancer: a randomized phase II trial. *J Urol* 168 (1): 72-5, 2002. [PUBMED Abstract]

González de Mejía E and Ramírez-Mares MV. Leaf extract from *Ardisia compressa* protects against 1-nitropyrene-induced cytotoxicity and its antioxidant defense disruption in cultured rat hepatocytes. *Toxicology* 2002; 179(1): 61-72.

González de Mejía E, Ramírez-Mares MV, Nair M. Topoisomerase I and II enzyme inhibitory compounds with antioxidant activity from aqueous extract of *Ardisia compressa* leaves against benomyl damaged hepatocytes. Submitted *J. Agric. Food Chem.* 2002; 50(26): 7714-7719.

Goto T, Yoshida Y, Kiso M, Nagashima H. Simultaneous analysis of individual catechins and caffeine in green tea. *J. Chromatogr A* 1996; 749: 295-299.

Green BR, Cox DM, McBride J, Byron KM, O'Neill KL. A comparison of the antioxidant capacities of green tea, white tea and T -epigallocatechin-3-gallate by the TOSC assay. American Association of Cancer Research 93rd Annual Meeting 2002; 43:473.

Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner SM, et al.: Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Altern Ther Health Med* 7 (3): 57-66, 68-72, 74-6 passim, 2001 May-Jun. [PUBMED Abstract]

Grossarth-Maticek R, Ziegler R: Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of cervical cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Forsch Komplementmed* 14 (3): 140-7, 2007. [PUBMED Abstract]

Grossarth-Maticek R, Ziegler R: Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of ovarian cancer patients with mistletoe (*Viscum album* L.) extracts iscador. *Arzneimittelforschung* 57 (10): 665-78, 2007. [PUBMED Abstract]

Grossarth-Maticek R, Ziegler R: Randomized and non-randomized prospective controlled cohort studies in matched pair design for the long-term therapy of corpus uteri cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Eur J Med Res* 13 (3): 107-20, 2008. [PUBMED Abstract]

Gunduz C, Biray C, Kosova B, Yilmaz B, Eroglu Z, Sahin F, et al. Evaluation of Manisa propolis effect on leukemia cell line by telomerase activity. *Leuk Res.* 2005; 29:1343-6.

Guo H, Saiga A, Sato M, Miyazawa I, Shibata M, Takahata Y, et al. Royal jelly supplementation improves lipoprotein metabolism in humans. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2007; 53:345-48.

Gupta S, Hastak K, Ahmad N, Lewin JS, Mukhtar H. Inhibition of prostate carcinogenesis in TRAMP mice by oral infusion of green tea polyphenols. *PNAS* 2001; 98(18): 10350-10355.

Gutsch J, Berger H, Scholz G, et al.: [Prospective study in radically operated breast cancer with polychemotherapy, Helixor® and untreated controls]. *Dtsch Z Onkol* 21: 94-101, 1988.

Habeck M: Mistletoe compound enters clinical trials. *Drug Discov Today* 8 (2): 52-3, 2003. [PUBMED Abstract]

Habermann E. Bee and wasp venoms. *Science*. 1972; 177:314-22.

Hafeman DM, Schwartz S. Opening the black box: a motivation for the assessment of mediation. *Int J Epidemiol*. 2009; 38:838-45.

Hajto T, Hostanska K, Frei K, et al.: Increased secretion of tumor necrosis factors alpha, interleukin 1, and interleukin 6 by human mononuclear cells exposed to beta-galactoside-specific lectin from clinically applied mistletoe extract. *Cancer Res* 50 (11): 3322-6, 1990. [PUBMED Abstract]

Hajto T, Hostanska K, Gabius HJ: Modulatory potency of the beta-galactoside-specific lectin from mistletoe extract (Iscador) on the host defense system in vivo in rabbits and patients. *Cancer Res* 49 (17): 4803-8, 1989. [PUBMED Abstract]

Hajto T, Lanzrein C: Natural killer and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity activities and large granular lymphocyte frequencies in Viscum album-treated breast cancer patients. *Oncology* 43 (2): 93-7, 1986. [PUBMED Abstract]

Hajto T: Immunomodulatory effects of iscador: a Viscum album preparation. *Oncology* 43 (Suppl 1): 51-65, 1986. [PUBMED Abstract]

Hallberg L, Rossander L. Improvement of iron nutrition in developing countries: comparison of adding meat, soy, ascorbic acid, citric acid and ferrous sulfate on iron absorption from a simple Latin American-type of meal. *Am. J. Clin. Nutr.* 1984; 39:577-583.

Hallek M: Interleukin-6-mediated cell growth in multiple myeloma--a role for Viscum album extracts? *Onkologie* 28 (8-9): 387, 2005. [PUBMED Abstract]

Hamprecht K, Handgretinger R, Voetsch W, et al.: Mediation of human NK-activity by components in extracts of Viscum album. *Int J Immunopharmacol* 9 (2): 199-209, 1987. [PUBMED Abstract]

Harvey AL, Edrada-Ebet R, Quinn RJ. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(2):111-129. doi:10.1038/nrd4510. "

Hasanpourghadi M, Pandurangan AK, Mustafa MR. Modulation of oncogenic transcription factors by bioactive natural products in breast cancer. *Pharmacol Res*. 2017. doi:10.1013/j.phrs.2017.09.009.

Hauser RA, Daguio M, Wester D, Hausser M, Kirchman A, Skinkis C. Bee-venom therapy for treating multiple sclerosis: A clinical trial. *Altern Complement Ther*. 2001; 7:37-45.

Hayakawa S, Kimura T, Saeki K, Koyama Y, Aoyagi Y, Noro T, Nakamura Y, Isemura M. Apoptosis-inducing activity of high molecular weight fractions of tea extracts. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2001; 65(2): 459-62.

Hegde P, Maddur MS, Friboulet A, et al.: Viscum album exerts anti-inflammatory effect by selectively inhibiting cytokine-induced expression of cyclooxygenase-2. *PLoS One* 6 (10): e26312, 2011. [PUBMED Abstract]

Heiny BM, Albrecht V, Beuth J: Correlation of immune cell activities and beta-endorphin release in breast carcinoma patients treated with galactose-specific lectin standardized mistletoe extract. *Anticancer Res* 18 (1B): 583-6, 1998 Jan-Feb. [PUBMED Abstract]

Heiny BM, Albrecht V, Beuth J: Correlation of immune cell activities and beta-endorphin release in breast carcinoma patients treated with galactose-specific lectin standardized mistletoe extract. *Anticancer Res* 18 (1B): 583-6, 1998 Jan-Feb. [PUBMED Abstract]

Heiny BM, Albrecht V, Beuth J: Stabilization of quality of life with mistletoe lectin-1-standardized extract in advanced colorectal carcinoma. *Onkologe* 4 (Suppl 1): S35-9, 1998.

Heiny BM, Albrecht V, Beuth J: Stabilization of quality of life with mistletoe lectin-1-standardized extract in advanced colorectal carcinoma. *Onkologe* 4 (Suppl 1): S35-9, 1998.

Heiny BM, Beuth J: Mistletoe extract standardized for the galactoside-specific lectin (ML-1) induces beta-endorphin release and immunopotential in breast cancer patients. *Anticancer Res* 14 (3B): 1339-42, 1994 May-Jun. [PUBMED Abstract]

Hellner M, Winter D, Von Georgi R, Münstedt K. Apitherapy: usage and experience in german beekeepers. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2008; 5: 475-79.

Hibasami H, Achinea Y, Fujikawa J, Komiya T. Induction of programmed cell death (apoptosis) in human lymphoid leukemia cells by catechin compounds. *Anticancer Res*. 1996; 16: 1943-1946.

Hirose M, Nishikawa A, Shibutani M, Imai T, Shirai T. Chemoprevention of heterocyclic amine-induced mammary carcinogenesis in rats. *Environ. Mol. Mutagen* 2002; 39(2-3): 271-278.

Hollman PCH, van Trijp JMP, Buysman MNCP, van der Gaag MS, Mengelers MJB, de Vries JHM, Katan MB. Relative bioavailability of the antioxidant flavonoid quercetin from various foods in man. *FEBS Lett*. 1997b; 418:152-156.

Hong J, Li Y, Xiao Y, Li Y, Guo Y, et al. Annonaceous acetogenins (ACGs) nanosuspensions based on a self-assembly stabilizer and the significantly improved anti-tumor efficacy. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013;145:319-327. doi:10.1013/j.cotsurfb.2013.05.012.

Horneber MA, Bueschel G, Huber R, et al.: Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD003297, 2008. [PUBMED Abstract]

Horneber MA, Bueschel G, Huber R, et al.: Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD003297, 2008. [PUBMED Abstract]

Hostanska K, Hajto T, Spagnoli GC, et al.: A plant lectin derived from *Viscum album* induces cytokine gene expression and protein production in cultures of human peripheral blood mononuclear cells. *Nat Immun* 14 (5-6): 295-304, 1995. [PUBMED Abstract]

Hostanska K, Hajto T, Spagnoli GC, et al.: A plant lectin derived from *Viscum album* induces cytokine gene expression and protein production in cultures of human peripheral blood mononuclear cells. *Nat Immun* 14 (5-6): 295-304, 1995. [PUBMED Abstract]

Hostanska K, Hajto T, Spagnoli GC, et al.: A plant lectin derived from *Viscum album* induces cytokine gene expression and protein production in cultures of human peripheral blood mononuclear cells. *Nat Immun* 14 (5-6): 295-304, 1995. [PUBMED Abstract]

Hsu S, Lewis JB, Borke JL, Singh B, Dickinson DP, Caughman GB, Athar M, Drake L, Aiken AC, Huynh CT, Das BR, Osaki T, Schuster GS. Chemopreventive effects of green tea polyphenols correlate with reversible induction of p57 expression. *Anticancer Res.* 2001; 21(6A): 3743-3748.

Huber R, Schlodder D, Effertz C, et al.: Safety of intravenously applied mistletoe extract - results from a phase I dose escalation study in patients with advanced cancer. *BMC Complement Altern Med* 17 (1): 465, 2017. [PUBMED Abstract]

Huh JE, Baek YH, Lee MH, Choi DY, Park DS, Lee JD. Bee venom inhibits tumor angiogenesis and metastasis by inhibiting tyrosine phosphorylation of VEGFR-2 in LLC-tumor-bearing mice. *Cancer Lett.* 2010; 292:98-110.

Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br. J. Nutr.* 1999; 81: 289-295.

Hyde HA. Pollen analysis and the museums. *Museums journal*, 1944; 44: 145-149.

IARC. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://gobocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Published 2017. Accessed February 22, 2017.

Inoue K, Saito M, Kanai T, Kawata T, Shigematsu N, Uno T, *et al.* Anti-tumor effects of watersoluble propolis on a mouse sarcoma cell line in vivo and in vitro. *Am J Chin Med.* 2008; 36:625-34.

Ip SW, Liao SS, Lin SY, Lin JP, Yang JS, Lin ML, *et al.* The role of mitochondria in bee venom-induced apoptosis in human breast cancer MCF7 cells. *In Vivo.* 2008; 22:237-45.

Ip SW, Wei HC, Lin JP, Kuo HM, Liu KC, Hsu SC, *et al.* Bee venom induced cell cycle arrest and apoptosis in human cervical epidermoid carcinoma Ca Ski cells. *Anticancer Res.* 2008; 28:833-42.

Ishihara M, Naoi K, Hashita M, Itoh Y, Suzui M. Growth inhibitory activity of ethanol extracts of Chinese and Brazilian propolis in four human colon carcinoma cell lines. *Oncol Rep.* 2009; 22:349-54.

Jaganathan SK, Mandal M. Involvement of nonprotein thiols, mitochondrial dysfunction, reactive oxygen species and p53 in honey-induced apoptosis. *Invest New Drugs.* 2010; 28:624-33.

Jaganathan SK, Mondhe D, Wani ZA, Pal HC, Mandal M. Effect of honey and eugenol on Ehrlich ascites and solid carcinoma. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010: 989163.

Jäggy C, Musielski H, Urech K, et al.: Quantitative determination of lectins in mistletoe preparations. *Arzneimittelforschung* 45 (8): 905-9, 1995. [PUBMED Abstract]

Jäggy C, Musielski H, Urech K, et al.: Quantitative determination of lectins in mistletoe preparations. *Arzneimittelforschung* 45 (8): 905-9, 1995. [PUBMED Abstract]

Jäggy C, Musielski H, Urech K, et al.: Quantitative determination of lectins in mistletoe preparations. *Arzneimittelforschung* 45 (8): 905-9, 1995. [PUBMED Abstract]

Janssen O, Scheffler A, Kabelitz D: In vitro effects of mistletoe extracts and mistletoe lectins. Cytotoxicity towards tumor cells due to the induction of programmed cell death (apoptosis). *Arzneimittelforschung* 43 (11): 1221-7, 1993. [PUBMED Abstract]

Janssen O, Scheffler A, Kabelitz D: In vitro effects of mistletoe extracts and mistletoe lectins. Cytotoxicity towards tumor cells due to the induction of programmed cell death (apoptosis). *Arzneimittelforschung* 43 (11): 1221-7, 1993. [PUBMED Abstract]

Janssen O, Scheffler A, Kabelitz D: In vitro effects of mistletoe extracts and mistletoe lectins. Cytotoxicity towards tumor cells due to the induction of programmed cell death (apoptosis). *Arzneimittelforschung* 43 (11): 1221-7, 1993. [PUBMED Abstract]

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011. En prensa.

Jia X, Han C. Effects of green tea on colonic aberrant crypt foci and proliferative indexes in rats. *Nutr. Cancer* 2001; 39(2): 239-243.

Jia XD, Han C. Chemoprevention of tea on colorectal cancer induced by dimethylhydrazine in Wistar rats. *World J. Gastroenterol.* 2000; 6(5): 699-703.

Jin X, Ruiz Beguerie J, Sze D, Chan G. *Ganoderma lucidum* (hongo Reishi) para el tratamiento del cáncer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 Issue 6. Art. No.: CD007731. DOI: 10.1002/14651858.CD007731

Jossan A, Dubaete B, Cavé A. Deux nouvelles acetogenines monotetrahydrofuraniques cytotoxiques: L'annomonicine et la montanacine. *Tetrahedron Lett.* 1990;31(13):1-4. doi:10.1013/S0040-4039(00)98805-1.

Jotad S, Hoffman J, Schram K, Cote Tempesta MS, et al. Uvaricin, a new antitumor agent from *Uvaria accuminata* (Annonaceae). *J Org Chem.* 1982;47(13):3151-3153. doi:10.1021/jo00137a024.

Juang S-H, Chiang C-Y, Liang F-P, Chan H-H, Yang J-S, et al. Mechanistic Study of Tetrahydrofuran-acetogenins In Triggering Endoplasmic Reticulum Stress Response-apoptosis in Human Nasopharyngeal Carcinoma. *Sci Rep.* 2013;3. doi:10.1038/srep39251.

Jung ML, Baudino S, Ribéreau-Gayon G, et al.: Characterization of cytotoxic proteins from mistletoe (*Viscum album* L.). *Cancer Lett* 51 (2): 103-8, 1990. [PUBMED Abstract]

Jung ML, Baudino S, Ribéreau-Gayon G, et al.: Characterization of cytotoxic proteins from mistletoe (*Viscum album* L.). *Cancer Lett* 51 (2): 103-8, 1990. [PUBMED Abstract]

Jung YD, Ellis LM. Inhibition of tumour invasion and angiogenesis by epigallocatechin gallate (EGCG), a major component of green tea. *Int. J. Exp. Pathol.* 2001; 82(6): 309-316.

Jurin M, Zarković N, Hrzenjak M, et al.: Antitumorous and immunomodulatory effects of the *Viscum album* L. preparation Isorel. *Oncology* 50 (6): 393-8, 1993 Nov-Dec. [PUBMED Abstract]

Jurin M, Zarković N, Hrzenjak M, et al.: Antitumorous and immunomodulatory effects of the *Viscum album* L. preparation Isorel. *Oncology* 50 (6): 393-8, 1993 Nov-Dec. [PUBMED Abstract]

Kaegi E: Unconventional therapies for cancer: 3. Iscador. Task Force on Alternative Therapies of the Canadian Breast Cancer Research Initiative. *CMAJ* 158 (9): 1157-9, 1998. [PUBMED Abstract]

Kayaoglu G, Omürlü H, Akca G, Gürel M, Gençay O, Sorkun K, *et al.* Antibacterial Activity of Propolis versus Conventional Endodontic Disinfectants against *Enterococcus faecalis* in Infected Dentinal Tubules. *J Endod.* 2011; 37:376-81.

Ke L, Yu P, Zhang ZX, Huang SS, Huang G, Ma XH. Congou tea drinking and oesophageal cancer in South China. *Br. J. Cancer* 2002; 86(3): 346-347.

Kelter G, Fiebig HH: Absence of tumor growth stimulation in a panel of 26 human tumor cell lines by mistletoe (*Viscum album* L.) extracts Iscador in vitro. *Arzneimittelforschung* 56 (6A): 435-40, 2006. [PUBMED Abstract]

Kelter G, Schierholz JM, Fischer IU, et al.: Cytotoxic activity and absence of tumor growth stimulation of standardized mistletoe extracts in human tumor models in vitro. *Anticancer Res* 27 (1A): 223-33, 2007 Jan-Feb. [PUBMED Abstract]

Ketsey JL, Moore AS, Glickman LT. Epidemiologic studies of risk factors for cancer in pet dogs. *Epidemiol Rev.* 1998;20(2):204-217.

Khan MS, Devaraj H, Devaraj N. Chrysin abrogates early hepatocarcinogenesis and induces apoptosis in N-nitrosodiethylamine-induced preneoplastic nodules in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011; 252:85-94.

Khanna C, Lindblad-Toh K, Vait D, London C, Bergman P, et al. The dog as a cancer model. *Nat Biotechnol.* 2006;24(9):1065-1066. doi:10.1038/nbt0903-1035b.

Khil LY, Kim W, Lyu S, et al.: Mechanisms involved in Korean mistletoe lectin-induced apoptosis of cancer cells. *World J Gastroenterol* 13 (20): 2811-8, 2007. [PUBMED Abstract]

Khokhar S, Magnusdottir SG. Total phenol, catechin, and caffeine contents of teas commonly consumed in the United Kingdom. *J. Agric. Food Chem.* 2002; 50(3), 565-570.

Khwaja TA, Dias CB, Pentecost S: Recent studies on the anticancer activities of mistletoe (*Viscum album*) and its alkaloids. *Oncology* 43 (Suppl 1): 42-50, 1986. [PUBMED Abstract]

Kienle GS, Berrino F, Büsing A, et al.: Mistletoe in cancer - a systematic review on controlled clinical trials. *Eur J Med Res* 8 (3): 109-19, 2003. [PUBMED Abstract]

Kienle GS, Glockmann A, Schink M, et al.: *Viscum album* L. extracts in breast and gynaecological cancers: a systematic review of clinical and preclinical research. *J Exp Clin Cancer Res* 28: 79, 2009. [PUBMED Abstract]

Kienle GS, Grugel R, Kiene H: Safety of higher dosages of *Viscum album* L. in animals and humans--systematic review of immune changes and safety parameters. *BMC Complement Altern Med* 11: 72, 2011. [PUBMED Abstract]

Kienle GS, Kiene H: Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *Eur J Med Res* 12 (3): 103-19, 2007. [PUBMED Abstract]

Kienle GS, Kiene H: Review article: Influence of *Viscum album* L (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. *Integr Cancer Ther* 9 (2): 142-57, 2010. [PUBMED Abstract]

Kilpatrick DC: Mechanisms and assessment of lectin-mediated mitogenesis. *Mol Biotechnol* 11 (1): 55-65, 1999. [PUBMED Abstract]

Kim HW, Kwon yb, Ham TW, Roh DH, Yoon SY, Kang SY, *et ál.* General pharmacological profiles of bee venom and its water soluble fractions in rodent models. *J Vet Sci.* 2004; 5:309-18.

Kim KC, Yook JH, Eisenbraun J, et al.: Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma - a randomized, controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med* 12: 172, 2012. [PUBMED Abstract]

Kim MS, Lee J, Lee KM, et al.: Involvement of hydrogen peroxide in mistletoe lectin-II-induced apoptosis of myeloleukemic U937 cells. *Life Sci* 73 (10): 1231-43, 2003. [PUBMED Abstract]

Kimoto T, Aga M, Hino K, Koya-Miyata S, Yamamoto Y, Micallef MJ, *et ál.* Apoptosis of human leukemia cells induced by Artepillin C, an active ingredient of Brazilian propolis. *Anticancer Res.* 2001; 21: 221-8.

Kimoto T, Koya-Miyata S, Hino K, Micallef MJ, Hanaya T, Arai S, *et ál.* Pulmonary carcinogenesis induced by ferric nitrilotriacetate in mice and protection from it by Brazilian propolis and artepillin C. *Virchows Arch.* 2001; 438:259-70.

Kjaer M: Mistletoe (Iscador) therapy in stage IV renal adenocarcinoma. A phase II study in patients with measurable lung metastases. *Acta Oncol* 28 (4): 489-94, 1989. [PUBMED Abstract]

Kleijnen J, Knipschild P: Mistletoe treatment for cancer: review of controlled trials in humans. *Phytomedicine* 1: 255-60, 1994.

Kleijnen J, Knipschild P: Mistletoe treatment for cancer: review of controlled trials in humans. *Phytomedicine* 1: 255-60, 1994.

Ko Y-M, Wu T-Y, Wu Y-C, Chang F-R, Guh J-Y, et al. Annonacin induces cell cycle-dependent growth arrest and apoptosis in estrogen receptor-related pathways in MCF-7 cells. *J Ethnopharmacol.* 2011;137(3):1283-1290. doi:10.1016/j.jep.2011.07.056.

Koburova KL, Michailova SG, Shkenderov ASV. Further investigation on the anti-inflammatory properties of adolapin-bee venom polypeptide. *Cta Physiol Pharmacol Bulg.* 1985; 11:50-5.

Kojima N, Tanaka T. Medicinal chemistry of Annonaceous acetogenins: design, synthesis, and biological evaluation of novel analogues. *Mol Basel Switz.* 2009;14(9):3321-3331. doi:10.3390/molecules14093321.

Komazawa S, Sakai H, Itoh Y, Kawabe M, Murakami M, et al. Canine tumor development and crude incidence of tumors by breed based on domestic dogs in Gifu prefecture. *J Vet Med Sci.* 2013;78(8):1239-1275. doi:10.1292/jvms.15-0584.

Krishna R, Mayer LD. Multidrug resistance (MDR) in cancer. Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 2000;11(4):235-283.

Kunze E, Schulz H, Adamek M, et al.: Long-term administration of galactoside-specific mistletoe lectin in an animal model: no protection against N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in rats and no induction of a relevant local cellular immune response. *J Cancer Res Clin Oncol* 126 (3): 125-38, 2000. [PUBMED Abstract]

Kuttan G, Kuttan R: Immunological mechanism of action of the tumor reducing peptide from mistletoe extract (NSC 635089) cellular proliferation. *Cancer Lett* 66 (2): 123-30, 1992. [PUBMED Abstract]

Kuttan G, Kuttan R: Immunomodulatory activity of a peptide isolated from *Viscum album* extract (NSC 635 089). *Immunol Invest* 21 (4): 285-96, 1992. [PUBMED Abstract]

Kuttan G, Vasudevan DM, Kuttan R: Effect of a preparation from *Viscum album* on tumor development in vitro and in mice. *J Ethnopharmacol* 29 (1): 35-41, 1990. [PUBMED Abstract]

Kuttan G: Tumoricidal activity of mouse peritoneal macrophages treated with *Viscum album* extract. *Immunol Invest* 22 (6-7): 431-40, 1993 Aug-Oct. [PUBMED Abstract]

Kwon YB, Kim JH, Yoon JH, Lee JD, Han HJ, Mar WC, *et al.* The analgesic efficacy of bee venom acupuncture for knee osteoarthritis: a comparative study with needle acupuncture. *Am J Chin Med.* 2001; 29: 187-99.

Kwon YB, Lee JD, Lee HJ, Han HJ, Mar WC, Kang SK, *et al.* Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses. *Pain.* 2001; 90:271-80.

Kwon YB, Yoon SY, Kim HW, Roh DH, Kang SY, Ryu YN, *et al.* Substantial role of locus coeruleus-noradrenergic activation and capsaicin-insensitive primary afferent fibers in bee venom's antiinflammatory effect. *Neurosci Res.* 2006; 55:197-203.

Lad PJ, Shier WT. Activation of microsomal guanylate cyclase by a cytotoxic polypeptide: melittin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1979; 89:315-21.

Lannuzet A, Högtinger GU, Champy P, Michet PP, Hirsch EC, et al. Is atypical parkinsonism in the Caribbean caused by the consumption of Annonaceae? *J Neural Transm Suppl.* 2003;(70):153-157.

Leboeuf M, Cavé A, Bhaumik PK, Mukherjee B, Mukherjee R. The phytochemistry of the annonaceae. *Phytochemistry*. 1982;21(12):2783-2813. doi:10.101 3/0031-9422(80)85043-1.

Lee B-L, Ong C-N. Comparative analysis of tea catechins and theaflavins by highperformance liquid chromatography and capillary electrophoresis. *J. Chromatogr A*. 2000; 88:439–447.

Lee C-C, Lin Y-H, Chang W-H, Lin P-C, Wu Y-C, et al. Squamocin modulates histone H3 phosphorylation levels and induces G1 phase arrest and apoptosis in cancer cells. *BMC Cancer*. 2011;11:58. doi:10.1183/1471-2407-11-58.

Lee KW, Kang NJ, Kim JH, Lee KM, Lee DE, Hur HJ, *et al.* Caffeic acid phenethyl ester inhibits invasion and expression of matrix metalloproteinase in SK-Hep1 human hepatocellular carcinoma cells by targeting nuclear factor kappa B. *Genes Nutr*. 2008; 2:319-22.

Lenartz D, Dott U, Menzel J, et al.: Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Res* 20 (3B): 2073-6, 2000 May-Jun. [PUBMED Abstract]

Lenartz D, Dott U, Menzel J, et al.: Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Res* 20 (3B): 2073-6, 2000 May-Jun. [PUBMED Abstract]

Lenartz D, Dott U, Menzel J, et al.: Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Res* 20 (3B): 2073-6, 2000 May-Jun. [PUBMED Abstract]

Lenartz D, Dott U, Menzel J, et al.: Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Res* 20 (3B): 2073-6, 2000 May-Jun. [PUBMED Abstract]

Lenartz D, Stoffel B, Menzel J, et al.: Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients. *Anticancer Res* 16 (6B): 3799-802, 1996 Nov-Dec. [PUBMED Abstract]

Lenartz D, Stoffel B, Menzel J, et al.: Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients. *Anticancer Res* 16 (6B): 3799-802, 1996 Nov-Dec. [PUBMED Abstract]

Lenartz D, Stoffel B, Menzel J, et al.: Immunoprotective activity of the galactoside-specific lectin from mistletoe after tumor destructive therapy in glioma patients. *Anticancer Res* 16 (6B): 3799-802, 1996 Nov-Dec. [PUBMED Abstract]

Lewis RJ, Garcia ML. Therapeutic potential of venom peptides. *Nat Rev Drug Discov*. 2003; 2:790- 802.

Li F, Awale S, Tezuka Y, Kadota S. Cytotoxic constituents from Brazilian red propolis and their structure- activity +relationship. *Bioorg Med Chem*. 2008; 16: 5434-40.

Li F, Awale S, Tezuka Y, Kadota S. Cytotoxic constituents of propolis from Myanmar and their structure- activity relationship. *Biol Pharm Bull.* 2009; 32: 2075-8.

Li F, Awale S, Tezuka Y, Kadota S. Cytotoxicity of constituents from Mexican propolis against a panel of six different cancer cell lines. *Nat Prod Commun.* 2010; 5:1601-6.

Li H, Kapur A, Yang JX, Srivastava S, McLeod DG, Paredes-Guzman JF, *et ál.* Antiproliferation of human prostate cancer cells by ethanolic extracts of Brazilian propolis and its botanical origin. *Int J Oncol.* 2007; 31:601-6.

Li J, Ke T, He C, Cao W, Wei M, Zhang L, *et ál.* The anti-arthritic effects of synthetic melittin on the complete Freund's adjuvant-induced rheumatoid arthritis model in rats. *Am J Chin Med.* 2010; 38:1039-49.

Li X, Wang JN, Huang JM, Xiong XK, Chen MF, Ong CN, *et ál.* Chrysin promotes tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) induced apoptosis in human cancer cell lines. *Toxicol In Vitro* 2010. En prensa.

Liao HF, Chen YY, Liu JJ, Hsu ML, Shieh HJ, Liao HJ, *et ál.* Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on angiogenesis, tumor invasion, and metastasis. *J Agric Food Chem.* 2003; 51:7907-12.

Liao S, Hiipakka R. A. Selective inhibition of steroid 5 alpha-reductase isozyme by tea epicatechin-3-gallate and epigallocatechin-3-gallate. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1995; 214:833-838

Liaw C-C, Liao W-Y, Chen C-S, Jao S-C, Wu Y-C, *et al.* The catcium-chetating capa-bitivity of tetrahydrofuranic moieties modutates the cytotoxicity of annonaceous acetogenins. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2011;50(34):7885-7891. doi:10.1002/anie.201100717.

Liaw C-C, Wu T-Y, Chang F-R, Wu Y-C. Historic perspectives on Annona-ceous acetogenins from the chemicat bench to prectinicat triats. *Planta Med.* 2010;73(13):1390-1404. doi:10.1055/s-0030-1250003.

Lin J, Lin C, Liang Y, Lin-Shiau S, Juan I. Survey of Catechins, Gallic Acid, and Methylxanthines in Green, Oolong, Pu-erh, and Black Teas J. *Agric. Food Chem* 1998; 46: 3635-3642.

Lin JK, Liang YC, Lin-Shiau SY. Cancer chemoprevention by tea polyphenols through mitotic signal transduction blockade. *Biochem. Pharmacol.* 1999; 58: 911-915.

Longhi A, Reif M, Mariani E, *et al.*: A Randomized Study on Postrelapse Disease-Free Survival with Adjuvant Mistletoe versus Oral Etoposide in Osteosarcoma Patients. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014: 210198, 2014. [PUBMED Abstract]

Luceri C, Caderni G, Sanna A, Dolara P. Red wine and black tea polyphenols modulate the expression of cyclooxygenase-2, inducible nitric oxide synthase and glutathione-related enzymes in azoxymethane-induced F344 rat colon tumors. *The J. Nutr.* 2002; 132(6): 1376-1379.

Lyu SY, Kwon YJ, Joo HJ, *et al.*: Preparation of alginate/chitosan microcapsules and enteric coated granules of mistletoe lectin. *Arch Pharm Res* 27 (1): 118-26, 2004. [PUBMED Abstract]

Ma C, Wang Q, Shi Y, Li Y, Wang X, *et al.* Three new antitumor annonaceous aceto-genins from the seeds of *Annona squamosa*. *Nat Prod Res.* 2017:1-3. doi:10.1080/14783419.2013.1274897.

Mabed M, El-Helw L, Shamaa S: Phase II study of viscum fraxini-2 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Br J Cancer 90 (1): 65-9, 2004. [PUBMED Abstract]

Magadi VP, Ravi V, Arpitha A, Litha nutt, Kumaraswamy K, et al. Evaluation of cytotoxicity of aqueous extract of Graviota teaves on squamous cett carcinoma cett-25 cett tines by 3-(4,5-dimethyhtthiazot-2-Yt) -2,5-diphenyttetrazotium bromide assay and determination of percentage of cett inhibition at G2M phase of cett cycte by flow cytometry: An in vitro study. Contemp Clin Dent. 2015;3(4):529-533. doi:10.4103/0976-237X.169863.

Maier G, Fiebig HH: Absence of tumor growth stimulation in a panel of 16 human tumor cell lines by mistletoe extracts in vitro. Anticancer Drugs 13 (4): 373-9, 2002. [PUBMED Abstract]

Maier G, Fiebig HH: Absence of tumor growth stimulation in a panel of 16 human tumor cell lines by mistletoe extracts in vitro. Anticancer Drugs 13 (4): 373-9, 2002. [PUBMED Abstract]

Maier G, Fiebig HH: Absence of tumor growth stimulation in a panel of 16 human tumor cell lines by mistletoe extracts in vitro. Anticancer Drugs 13 (4): 373-9, 2002. [PUBMED Abstract]

Maliakal PP, Coville PF, Wanwimolruk S. Tea consumption modulates hepatic drug metabolizing enzymes in Wistar rats. J. Pharm. Pharmacol. 2001; 53(4): 569-577.

Mansky PJ, Wallerstedt DB, Sannes TS, et al.: NCCAM/NCI Phase 1 Study of Mistletoe Extract and Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors. Evid Based Complement Alternat Med 2013: 964592, 2013. [PUBMED Abstract]

Manteiga R, Park DL, Ali SS. Risks associated with consumption of herbal teas. Rev. Environ. Contam. Toxicol. 1997; 150:1-30.

Maptestone RA, Stone MJ, Wittiams DH. The evotutionary rote of secondary metabotites-- a review. Gene. 1992;115(1-2):151-157.

Mathews C, van Hotde K, Ahern K. Biochemistry. 3rd ed. <https://www.pearson-highered.com/program/Mathews-Biochemistry-4th-Edition/PGM39253.html> . Accessed Aprit 24, 2017.

Matthes HF, Schad F, Buchwald D, et al.: Endoscopic ultrasound-guided fine-needle Injection of Viscum album L. (mistletoe; Helixor M) in the therapy of primary inoperable pancreas cancer: a pilot study. [Abstract] Gastroenterology 128 (Suppl 2): A-T988, A433-A434, 2005.

Matthes HF, Schad F, Buchwald D, et al.: Endoscopic ultrasound-guided fine-needle Injection of Viscum album L. (mistletoe; Helixor M) in the therapy of primary inoperable pancreas cancer: a pilot study. [Abstract] Gastroenterology 128 (Suppl 2): A-T988, A433-A434, 2005.

Matthes HF, Schad F, Schenk G: Viscum album in the therapy of primary inoperable hepatocellular carcinoma (HCC). [Abstract] Gastroenterology 126 (Suppl 2): A-755, A101-A102, 2004.

McKay DL, Blumberg JB. The role of tea in human health: an update. *J Am Coll Nutr.* 2002; 21(1): 1-13.

Mengs U, Göthel D, Leng-Peschlow E: Mistletoe extracts standardized to mistletoe lectins in oncology: review on current status of preclinical research. *Anticancer Res* 22 (3): 1399-407, 2002 May-Jun. [PUBMED Abstract]

Mengs U, Göthel D, Leng-Peschlow E: Mistletoe extracts standardized to mistletoe lectins in oncology: review on current status of preclinical research. *Anticancer Res* 22 (3): 1399-407, 2002 May-Jun. [PUBMED Abstract]

Mengs U, Göthel D, Leng-Peschlow E: Mistletoe extracts standardized to mistletoe lectins in oncology: review on current status of preclinical research. *Anticancer Res* 22 (3): 1399-407, 2002 May-Jun. [PUBMED Abstract]

Mengs U, Schwarz T, Bulitta M, et al.: Antitumoral effects of an intravesically applied aqueous mistletoe extract on urinary bladder carcinoma MB49 in mice. *Anticancer Res* 20 (5B): 3565-8, 2000 Sep- Oct. [PUBMED Abstract]

Mengs U, Schwarz T, Bulitta M, et al.: Antitumoral effects of an intravesically applied aqueous mistletoe extract on urinary bladder carcinoma MB49 in mice. *Anticancer Res* 20 (5B): 3565-8, 2000 Sep- Oct. [PUBMED Abstract]

Merto DF, Rossi L, Pettegrino C, Ceppi M, Cardettino U, et al. Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animat Tumor Registry of Genoa, Italy. *J Vet Intern Med.* 2008;22(4):973-984. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0133.x.

Metz N, Lobstein A, Schneider Y, Gossé F, Schleiffer R, Anton R, Raul F. Suppression of azoxymethane-induced preneoplastic lesions and inhibition of cyclooxygenase-2 activity in the colonic mucosa of rats drinking a crude green tea extract. *Nutr. Cancer* 2000; 38(1): 60-64.

Ministerio de Agricultura. Agronet. Estadísticas Guanábana. <http://www.agronet.gov.co/estadistica/Paginas/default.aspx> . Published 2013. Accessed January 2, 2017.

Mistletoe. In: Murray MT: *The Healing Power of Herbs*. Roseville, Calif: Prima Publishing, 1995, pp 253-9.

Mistletoe. In: Murray MT: *The Healing Power of Herbs*. Roseville, Calif: Prima Publishing, 1995, pp 253-9.

Mistletoe. In: Murray MT: *The Healing Power of Herbs*. Roseville, Calif: Prima Publishing, 1995, pp 253-9.

Moon DO, Park SY, Choi YH, Kim ND, Lee C, Kim GY. Melittin induces Bcl-2 and caspase-3-dependent apoptosis through downregulation of Akt phosphorylation in human leukemic U937 cells. *Toxicol.* 2008; 51:112-120.

Moon DO, Park SY, Heo MS, Kim KC, Park C, Ko WS, *et ál.* Key regulators in bee venom-induced apoptosis are Bcl-2 and caspase-3 in human leukemic U937 cells through downregulation of ERK and Akt. *Int Immunopharmacol.* 2006; 6:1796-1807.

Mueller EA, Anderer FA: Chemical specificity of effector cell/tumor cell bridging by a *Viscum album* rhamnogalacturonan enhancing cytotoxicity of human NK cells. *Immunopharmacology* 19 (1): 69-77, 1990 Jan-Feb. [PUBMED Abstract]

Mueller EA, Hamprecht K, Anderer FA: Biochemical characterization of a component in extracts of *Viscum album* enhancing human NK cytotoxicity. *Immunopharmacology* 17 (1): 11-8, 1989 Jan-Feb. [PUBMED Abstract]

Münstedt K, Bargello M, Hauenschild A. Royal jelly reduces the serum glucose levels in healthy subjects. *J Med Food.* 2009; 12:1170-72.

Munstedt K, Hackethal A, Schimdt K. Bee venom therapy, bee venom acupuncture of apipuncture: what is the evidence behind the various health claims?. *Am Bee J.* 2005; 145:665-8.

Münstedt K, Hoffmann S, Hauenschild A, Bülte M, Von Georgi R, Hackethal A. Effect of honey on serum cholesterol and lipid values. *J Med Food.* 2009; 12:624-28.

Müthing J, Meisen I, Kniep B, *et al.*: Tumor-associated CD75s gangliosides and CD75s-bearing glycoproteins with Neu5Acalpha2-6Galbeta1-4GlcNAc-residues are receptors for the anticancer drug rViscumin. *FASEB J* 19 (1): 103-5, 2005. [PUBMED Abstract]

Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 74(4): 418-425.

Oberties NH, Chang CJ, McLaughlin JL. Structure-activity retationships of diverse Annonaceous acetogenins against muttidrug resistant human mammary adeno-carcinoma (MCF-7/Adr) cetts. *J Med Chem.* 1997;40(13):2102-2103. doi:10.1021/jm9700139.

Oberties NH, Jones JL, Corbett TH, Fotopoutos SS, McLaughlin JL. Tumor cett growth inhibition by severat Annonaceous acetogenins in an in vitro disk diffusion assay. *Cancer Lett.* 1995;93(1):55-32.

Oeffinger KC, Baxi SS, Friedman DN, Moskowitz CS. Sotid Tumor Second Primary Neoptasms: Who is at Risk, What Can We Do? *Semin Oncol.* 2013;40(6):676-689. doi:10.1053/j.seminoncot.2013.09.012.

Oei SL, Thronicke A, Kröz M, *et al.*: Use and Safety of *Viscum album* L Applications in Cancer Patients With Preexisting Autoimmune Diseases: Findings From the Network Oncology Study. *Integr Cancer Ther* 18: 1534735419832367, 2019 Jan-Dec. [PUBMED Abstract]

Olsnes S, Stirpe F, Sandvig K, *et al.*: Isolation and characterization of viscumin, a toxic lectin from *Viscum album* L. (mistletoe). *J Biol Chem* 257 (22): 13263-70, 1982. [PUBMED Abstract]

OMS. Temas de satud: Cáncer. WHO. <http://www.who.int/topics/cancer/es/> . Accessed February 23, 2017.

Orsoliae N, Kosalec I, Basiae I. Synergistic antitumor effect of polyphenolic components of water soluble derivative of propolis against Ehrlich ascites tumour. *Biol Pharm Bull.* 2005; 28:694-700.

Orsoliae N, Sver L, Terziae S, Tadiae Z, Basiae I. Inhibitory effect of water-soluble derivative of propolis and its polyphenolic compounds on tumor growth and metastasizing ability: a possible mode of antitumor action. *Nutr Cancer.* 2003; 47:156-63.

Orsoliae N, Sver L, Verstovsek S, Terzae S, Basae I. Inhibition of mammary carcinoma cell proliferation in vitro and tumor growth in vivo by bee venom. *Toxicon.* 2003; 41:861-70.

Orsoliae N, Terziae S, Mihaljeviae Z, Sver L, Basiae I. Effects of local administration of propolis and its polyphenolic compounds on tumor formation and growth. *Biol Pharm Bull.* 2005; 28:1928-33.

Park HJ, Lee SH, Son DJ, Oh KW, Kim KH, Song HS, *et ál.* Antiarthritic effect of bee venom inhibition of inflammation mediator generation by suppression of NF-kappaB through interaction with the p50 subunit. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3504-15.

Park JH, Jeong YJ, Park KK, Cho HJ, Chung IK, Min KS, *et ál.* Melittin suppresses PMA-induced tumor cell invasion by inhibiting NF-kappaB and AP-1-dependent MMP-9 expression. *Mol Cells.* 2010; 29: 209-15.

Park MH, Choi MS, Kwak DH, Oh KW, Yoon DY, Han SB, *et ál.* Anti-cancer effect of bee venom in prostate cancer cells through activation of caspase pathway via inactivation of NF-êB. *Prostate* 2010. En prensa.

Patnaik AK, Ehter WJ, MacEwen EG. Canine cutaneous mast cett tumor: morpho-togic grading and survivat time in 83 dogs. *Vet Pathol.* 1984;21(5):439-474.

Pavtova NN, Thompson CB. The emerging hattmarks of cancer metabotism. *Cell Metab.* 2013;23(1):27-47. doi:10.1016/j.cmet.2015.12.006.

Pelzer F, Tröger W, Nat DR: Complementary Treatment with Mistletoe Extracts During Chemotherapy: Safety, Neutropenia, Fever, and Quality of Life Assessed in a Randomized Study. *J Altern Complement Med* 24 (9-10): 954-961, 2018 Sep/Oct. [PUBMED Abstract]

Peticano H, Feng L, Zhou Y, Carew JS, Hiteman EO, et al. Inhibition of Mitochon-driat Respiration. A novet strategy to enhance drug-induced apoptosis in human teukemia cetts by a reactive oxygen species-mediated mechanism. *J Biol Chem.* 2003;278(39):37832-37839. doi:10.1074/jbc.M301543200.

Pettit GR, Mukku VJRV, Cragg G, Heratd DL, Knight JC, et al. Antineoptastic agents. 558. Ampetocissus sp. cancer cett growth inhibitory constituents. *J Nat Prod.* 2008;71(1):130-133. doi:10.1021/np038050q.

Pianetti S, Guo S, Kavanagh KT, Sonenshein GE. Green tea polyphenol epigallocatechin-3 gallate inhibits Her-2/neu signaling, proliferation, and transformed phenotype of breast cancer cells. *Cancer Res.* 2002; 62(3): 652-655.

Piao BK, Wang YX, Xie GR, et al.: Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Res* 24 (1): 303-9, 2004 Jan-Feb. [PUBMED Abstract]

Pichichero E, Cicconi R, Mattei M, Canini A. Chrysin-induced apoptosis is mediated through p38 and Bax activation in B16-F1 and A375 melanoma cells. *Int J Oncol*. 2011; 38:473-83.

Pichichero E, Cicconi R, Mattei M, Muzi MG, Canini A. Acacia honey and chrysin reduce proliferation of melanoma cells through alterations in cell cycle progression. *Int J Oncol*. 2010; 37:973-81.

Piñeros M, Murillo RH. Incidencia de cáncer en Colombia: Importancia de las fuentes de información en la obtención de cifras estimativas. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2004; 8:5-14.

Pla J. Polen. Talleres gráficos D.C.P., Girona, 1961: 1-511.

Podlech O, Harter PN, Mittelbronn M, et al.: Fermented mistletoe extract as a multimodal antitumoral agent in gliomas. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012: 501796, 2012. [PUBMED Abstract]

Podlech O, Harter PN, Mittelbronn M, et al.: Fermented mistletoe extract as a multimodal antitumoral agent in gliomas. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012: 501796, 2012. [PUBMED Abstract]

Popolo A, Piccinelli LA, Morello S, Cuesta-Rubio O, Sorrentino R, Rastrelli L, *et ál*. Antiproliferative activity of brown Cuban propolis extract on human breast cancer cells. *Nat Prod Commun*. 2009; 4:1711-16.

Potts LF, Luzzio FA, Smith SC, Hetman M, Champy P, et al. Annonacin in *Asimina tritoba* fruit: Implication for neurotoxicity. *NeuroToxicology*. 2012;33(1):53-58. doi:10.1013/j.neuro.2011.10.009.

Preisfeld A: Influence of aqueous mistletoe preparations on humoral immune parameters with emphasis on the cytotoxicity of human complement in breast cancer patients. *Forsch Komplementarmed* 4 (4): 224-8, 1997.

Pryme IF, Bardocz S, Pusztai A, et al.: Dietary mistletoe lectin supplementation and reduced growth of a murine non-Hodgkin lymphoma. *Histol Histopathol* 17 (1): 261-71, 2002. [PUBMED Abstract]

Pubchem. NSC395405: Acetogenins. Published 2005. Accessed March 31, 2017. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/393472>.

Pusztai A, Grant G, Gelencsér E, et al.: Effects of an orally administered mistletoe (type-2 RIP) lectin on growth, body composition, small intestinal structure, and insulin levels in young rats. *J Nutr Biochem* 9 (1): 31-6, 1998.

Pusztai A, Grant G, Pfuller U, et al.: Nutritional and metabolic effects of mistletoe lectin ML-1 (type 2 RIP) in the rat. In: *European Cooperation in the Field of Scientific and Technical Research: COST 98: Effects of Antinutrients on the Nutritional Value of Legume Diets*. Brussels, Belgium: European Commission, Directorate-General XII, Science, Research and Development, 1998, pp 164-7.

Ramírez Mares MV, Fatell S, Villa-Treviño S, González de Mejía E. Protection of extract from leaves of *Ardisia Compresa* against benomyl-induced cytotoxicity and genotoxicity in cultured rat hepatocytes. *Toxicol. in Vitro*. 1999;13(6):889-896.

Rentea R, Lyon E, Hunter R: Biologic properties of iscador: a *Viscum album* preparation I. Hyperplasia of the thymic cortex and accelerated regeneration of hematopoietic cells following X-irradiation. *Lab Invest* 44 (1): 43-8, 1981. [PUBMED Abstract]

Rev. Fac. Med., Volumen 60, Número 2, p. 79-94, 2012. ISSN electrónico 2357-3848. ISSN impreso 0120-0011.

Revista de la Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Colombia (Sede Bogotá). Facultad de Medicina. Carrera 30 No. 45-03. Edificio 471. Oficina 225. Bogotá. D.C. – Colombia

Ribéreau-Gayon G, Jung ML, Di Scala D, et al.: Comparison of the effects of fermented and unfermented mistletoe preparations on cultured tumor cells. *Oncology* 43 (Suppl 1): 35-41, 1986. [PUBMED Abstract]

Rodríguez-Sánchez D, Sitva-Ptatas C, Rojo RP, García N, Cisneros-Zevattos L, et al. Activity-guided identification of acetogenins as novel tyrosinolytic antioxidants present in avocado pulp (*Persea americana*). *J Chromatogr B*. 2013;942:37-45. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2013.10.013>.

Romagnoli S, Fogolari F, Catalano M, et al.: NMR solution structure of viscotoxin C1 from *Viscum album* species *Coloratum ohwi*: toward a structure-function analysis of viscotoxins. *Biochemistry* 42 (43): 12503-10, 2003. [PUBMED Abstract]

Rose A, El-Leithy T, vom Dorp F, et al.: Mistletoe Plant Extract in Patients with Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Results of a Phase Ib/Ia Single Group Dose Escalation Study. *J Urol* 194 (4): 939-43, 2015. [PUBMED Abstract]

Rostock M, Huber R, Greiner T, et al.: Anticancer activity of a lectin-rich mistletoe extract injected intratumorally into human pancreatic cancer xenografts. *Anticancer Res* 25 (3B): 1969-75, 2005 May-Jun. [PUBMED Abstract]

Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health*. 2005; 95:S144-S150.

Ruiz-Matute AI, Weiss M, Sammartaro D, Finely J, Sanz ML. Carbohydrate composition of high-fructose corn syrups (HFCS) used for bee feeding: effect on honey composition. *J Agric Food Chem*. 2010; 58: 7317-22.

Russo A, Cardile V, Sanchez F, Troncoso N, Vanella A, Garbarino JA. Chilean propolis: antioxidant activity and antiproliferative action in human tumor cell lines. *Life Sci*. 2004; 76:545-58.

Saad ES, Mittey KM, At-Khan AA, Nimmo JS, Bacci B, et al. Canine Mixed Mammary Tumour as a Model for Human Breast Cancer with Osseous Metaplasia. *J Comp Pathol*. 2017;153(4):352-335. doi:10.1013/j.jcpa.2017.03.005.

Samtleben R, Hajto T, Hostanska K, et al.: Mistletoe lectins as immunostimulants (chemistry, pharmacology and clinic). In: Wagner H, ed.: *Immunomodulatory Agents from Plants*. Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag, 1999, pp 223-41.

Samtleben R, Hajto T, Hostanska K, et al.: Mistletoe lectins as immunostimulants (chemistry, pharmacology and clinic). In: Wagner H, ed.: Immunomodulatory Agents from Plants. Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag, 1999, pp 223-41.

Sartippour MR, Heber D, Ma J, Lu Q, Go VL, Nguyen M. Green tea and its catechins inhibit breast cancer xenografts. *Nutr. Cancer* 2001; 40(2): 149-156.

Sauer H: Quality of life stabilization with mistletoe-1-standardized extract in advanced colorectal carcinoma [Letter]. *Onkologie* 4: 1180, 1998.

Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J. Nutr.* 2000; 130: 2073S-2085S.

Schaefermeyer G, Schaefermeyer H: Treatment of pancreatic cancer with *Viscum album* (Iscador): a retrospective study of 292 patients 1986-1996. *Complement Ther Med* 6 (4): 172-7, 1998.

Schaefermeyer G, Schaefermeyer H: Treatment of pancreatic cancer with *Viscum album* (Iscador): a retrospective study of 292 patients 1986-1996. *Complement Ther Med* 6 (4): 172-7, 1998.

Schaefermeyer G, Schaefermeyer H: Treatment of pancreatic cancer with *Viscum album* (Iscador): a retrospective study of 292 patients 1986-1996. *Complement Ther Med* 6 (4): 172-7, 1998.

Schaller G, Urech K, Giannattasio M: Cytotoxicity of different viscotoxins and extracts from the European subspecies *Viscum album* L. *Phytother Res* 10 (6): 473-7, 1996.

Schaller G, Urech K, Giannattasio M: Cytotoxicity of different viscotoxins and extracts from the European subspecies *Viscum album* L. *Phytother Res* 10 (6): 473-7, 1996.

Schöffski P, Riggert S, Fumoleau P, et al.: Phase I trial of intravenous aviscumine (rViscumin) in patients with solid tumors: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer New Drug Development Group. *Ann Oncol* 15 (12): 1816-24, 2004. [PUBMED Abstract]

Schöffski P, Riggert S, Fumoleau P, et al.: Phase I trial of intravenous aviscumine (rViscumin) in patients with solid tumors: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer New Drug Development Group. *Ann Oncol* 15 (12): 1816-24, 2004. [PUBMED Abstract]

Schötterl S, Hübner M, Armento A, et al.: Viscumins functionally modulate cell motility-associated gene expression. *Int J Oncol* 50 (2): 684-696, 2017. [PUBMED Abstract]

Schrader G, Apel K: Isolation and characterization of cDNAs encoding viscotoxins of mistletoe (*Viscum album*). *Eur J Biochem* 198 (3): 549-53, 1991. [PUBMED Abstract]

Seda Vatansever H, Sorkun K, Ismet Deliloğlu Gurhan S, Ozdal-Kurt F, Turkoz E, Gencay O, *et al.* Propolis from Turkey induces apoptosis through activating caspases in human breast carcinoma cell lines. *Acta Histochem.* 2010; 112:546-56.

Seifert G, Jesse P, Laengler A, et al.: Molecular mechanisms of mistletoe plant extract-induced apoptosis in acute lymphoblastic leukemia in vivo and in vitro. *Cancer Lett* 264 (2): 218-28, 2008. [PUBMED Abstract]

Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, et al.: The standardised mistletoe extract PS76A2 improves QoL in patients with breast cancer receiving adjuvant CMF chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Res* 24 (2C): 1293-302, 2004 Mar-Apr. [PUBMED Abstract]

Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, et al.: Quality of life is improved in breast cancer patients by Standardised Mistletoe Extract PS76A2 during chemotherapy and follow-up: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Res* 26 (2B): 1519-29, 2006 Mar-Apr. [PUBMED Abstract]

Shadkam MN, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR. A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. *J Altern Complement Med*. 2010; 16:787-93.

Shaitetman SF, Chiang Y-J, Griffin KD, DeSnyder SM, Smith BD, et al. Radiation therapy targets and the risk of breast cancer-related lymphedema: a systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;132(2):201-215. doi:10.1007/s10549-013-4089-0.

Shier WT. Activation of high levels of endogenous phospholipase A2 in cultured cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979; 76:195-99.

Shkenderov S, Koburova K. Adolapin-a newly isolated analgetic and anti-inflammatory polypeptide from bee venom. *Toxicon* 1982; 20: 317-321.

Singh AK, Seth P, Anthony P, Husain MM, Madhavan S, Mukhtar H, Maheshwari RK. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate inhibits angiogenic differentiation of human endothelial cells. *Arch. Biochem. Biophys*. 2002; 401(1): 29-37.

Smith, DM and Dou, QP. Green tea polyphenol epigallocatechin inhibits DNA replication and consequently induces leukemia cell apoptosis. *Int. J. Mol. Med*. 2001; 7: 645-652.

Son DJ, Lee JW, Lee YH, Song HS, Lee CK, Hong JT. Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacol Ther*. 2007; 115: 246-70.

Song JJ, Salcido R. Use of honey in wound care: an update. *Adv Skin Wound Care*. 2011; 24:40-4.

Stauder H, Kreuser ED: Mistletoe extracts standardised in terms of mistletoe lectins (ML I) in oncology: current state of clinical research. *Onkologie* 25 (4): 374-80, 2002. [PUBMED Abstract]

Stauder H, Kreuser ED: Mistletoe extracts standardised in terms of mistletoe lectins (ML I) in oncology: current state of clinical research. *Onkologie* 25 (4): 374-80, 2002. [PUBMED Abstract]

Stauder H, Kreuser ED: Mistletoe extracts standardised in terms of mistletoe lectins (ML I) in oncology: current state of clinical research. *Onkologie* 25 (4): 374-80, 2002. [PUBMED Abstract]

Stauder H, Kreuser ED: Mistletoe extracts standardised in terms of mistletoe lectins (ML I) in oncology: current state of clinical research. *Onkologie* 25 (4): 374-80, 2002. [PUBMED Abstract]

Stein G, Berg PA: Non-lectin component in a fermented extract from *Viscum album* L. grown on pines induces proliferation of lymphocytes from healthy and allergic individuals in vitro. *Eur J Clin Pharmacol* 47 (1): 33-8, 1994. [PUBMED Abstract]

Stein G, Berg PA: Non-lectin component in a fermented extract from *Viscum album* L. grown on pines induces proliferation of lymphocytes from healthy and allergic individuals in vitro. *Eur J Clin Pharmacol* 47 (1): 33-8, 1994. [PUBMED Abstract]

Stein GM, Büssing A, Schietzel M: Stimulation of the maturation of dendritic cells in vitro by a fermented mistletoe extract. *Anticancer Res* 22 (6C): 4215-9, 2002 Nov-Dec. [PUBMED Abstract]

Stein GM, Schaller G, Pfüller U, et al.: Characterisation of granulocyte stimulation by thionins from European mistletoe and from wheat. *Biochim Biophys Acta* 1426 (1): 80-90, 1999. [PUBMED Abstract]

Stein GM, Schaller G, Pfüller U, et al.: Characterisation of granulocyte stimulation by thionins from European mistletoe and from wheat. *Biochim Biophys Acta* 1426 (1): 80-90, 1999. [PUBMED Abstract]

Stein GM, Schaller G, Pfüller U, et al.: Characterisation of granulocyte stimulation by thionins from European mistletoe and from wheat. *Biochim Biophys Acta* 1426 (1): 80-90, 1999. [PUBMED Abstract]

Stein GM, Schaller G, Pfüller U, et al.: Thionins from *Viscum album* L: influence of the viscotoxins on the activation of granulocytes. *Anticancer Res* 19 (2A): 1037-42, 1999 Mar-Apr. [PUBMED Abstract]

Stein GM, Schaller G, Pfüller U, et al.: Thionins from *Viscum album* L: influence of the viscotoxins on the activation of granulocytes. *Anticancer Res* 19 (2A): 1037-42, 1999 Mar-Apr. [PUBMED Abstract]

Stein GM, Schaller G, Pfüller U, et al.: Thionins from *Viscum album* L: influence of the viscotoxins on the activation of granulocytes. *Anticancer Res* 19 (2A): 1037-42, 1999 Mar-Apr. [PUBMED Abstract]

Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Ambrosch P, et al.: The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 37 (1): 23-31, 2001. [PUBMED Abstract]

Su LJ, Arab L. Tea consumption and the reduced risk of colon cancer - results from a national prospective cohort study. *Public Health Nutr.* 2002; 5(3): 419-426.

Sueoka N, Suganuma M, Sueoka E, Okabe S, Matsuyama S, Imai K, Nakachi K, Fujiki H. A new function of green tea: prevention of lifestyle-related diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 928:274-280.

Sun S, Liu J, Kadouh H, Sun X, Zhou K. Three new anti-proliferative Annonaceous acetogenins with mono-tetrahydrofuran ring from graviola fruit (*Annona muricata*). *Bioorg Med Chem Lett.* 2014;24(12):2773-2773. doi:10.1013/j.bmct.2014.03.099.

Susser M, Susser E. Choosing a future for epidemiology: I. Eras and paradigms. *Am J Public Health*. 1996; 86:668-73.

Sweeney EC, Palmer RA, Pfüller U: Crystallization of the ribosome inactivating protein ML1 from *Viscum album* (mistletoe) complexed with beta-D-galactose. *J Mol Biol* 234 (4): 1279-81, 1993. [PUBMED Abstract]

Swellam T, Miyanaga N, Onozawa M, Hattori K, Kawai K, Shimazui T, *et al*. Antineoplastic activity of honey in an experimental bladder cancer implantation model: in vivo and in vitro studies. *Int J Urol*. 2003; 10:213-19.

Szliszka E, Czuba ZP, Bronikowska J, Mertas A, Paradysz A, Krol W. Ethanollic Extract of Propolis Augments TRAIL-Induced Apoptotic Death in Prostate Cancer Cells. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009. En prensa.

Szliszka E, Czuba ZP, Domino M, Mazur B, Zydowicz G, Krol W. Ethanollic extract of propolis (EEP) enhances the apoptosis- inducing potential of TRAIL in cancer cells. *Molecules*. 2009; 14:738-54.

Szliszka E, Zydowicz G, Janoszka B, Dobosz C, Kowalczyk-Ziomek G, Krol W. Ethanollic extract of Brazilian green propolis sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-induced apoptosis. *Int J Oncol*. 2011; 38:941- 53.

Takada M, Ku Y, Habara K, Ajiki T, Suzuki Y, Kuroda Y. Inhibitory effect of epigallocatechin-3-gallate on growth and invasion in human biliary tract carcinoma cells. *World J. Surg*. 2002; 26(6): 683-686.

Tan J, Yang S, Shen P, Sun H, Xiao J, *et al*. C-kit signating promotes protiferation and invasion of cotorectat mucinous adenocarcinoma in a murine modet. *Oncotarget*. 2015;3(29):27037-27048.

Teixeira EW, Message D, Negri G, Salatino A, Stringheta PC. Seasonal Variation, Chemical Composition and Antioxidant activity of Brazilian Propolis Samples. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2010; 7:307-15.

Terwilliger TC, Eisenberg D. The structure of melittin: II. Interpretation of the structure. *J Biol Chem*. 1982; 257:6016-22.

Teuscher E: *Viscum album*. In: Hansel R, Keller K, Rimpler H, *et al*.: *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, Vol. 6. 5th ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1994, pp 1160-83.

Thies A, Dautel P, Meyer A, *et al*.: Low-dose mistletoe lectin-I reduces melanoma growth and spread in a scid mouse xenograft model. *Br J Cancer* 98 (1): 106-12, 2008. [PUBMED Abstract]

Thu YM, Richmond A. NF- κ B inducing kinase: a key regulator in the immune system and in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010; 21:213-26.

Tijburg LBM, Mattern T, Folts JD, Weisgerber UM, Katan MB. Tea flavonoids and cardiovascular diseases: a review. *Crit. Rev. Food Nutr*. 1997; 37(8): 771-785.

Timoshenko AV, Cherenkevich SN, Gabius HJ: *Viscum album* agglutinin-induced aggregation of blood cells and the lectin effects on neutrophil function. *Biomed Pharmacother* 49 (3): 153-8, 1995. [PUBMED Abstract]

Timoshenko AV, Cherenkevich SN, Gabius HJ: *Viscum album* agglutinin-induced aggregation of blood cells and the lectin effects on neutrophil function. *Biomed Pharmacother* 49 (3): 153-8, 1995. [PUBMED Abstract]

Timoshenko AV, Gabius HJ: Efficient induction of superoxide release from human neutrophils by the galactoside-specific lectin from *Viscum album*. *Biol Chem Hoppe Seyler* 374 (4): 237-43, 1993. [PUBMED Abstract]

Timoshenko AV, Gabius HJ: Efficient induction of superoxide release from human neutrophils by the galactoside-specific lectin from *Viscum album*. *Biol Chem Hoppe Seyler* 374 (4): 237-43, 1993. [PUBMED Abstract]

Timoshenko AV, Gabius HJ: Influence of the galactoside-specific lectin from *Viscum album* and its subunits on cell aggregation and selected intracellular parameters of rat thymocytes. *Planta Med* 61 (2): 130-3, 1995. [PUBMED Abstract]

Timoshenko AV, Kayser K, Drings P, et al.: Modulation of lectin-triggered superoxide release from neutrophils of tumor patients with and without chemotherapy. *Anticancer Res* 13 (5C): 1789-92, 1993 Sep-Oct. [PUBMED Abstract]

Tonevitsky AG, Toptygin AY, Pfeller U, et al.: Immunotoxin with mistletoe lectin I A-chain and ricin A-chain directed against CD5 antigen of human T-lymphocytes; comparison of efficiency and specificity. *Int J Immunopharmacol* 13 (7): 1037-41, 1991. [PUBMED Abstract]

Torres-Vidales G. Estudio histotógico retrospectivo de tumores en caninos diagnosticados en el laboratorio de patología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional de Colombia. 2003.

Tosetti F, Ferrari N, De Flora S, Albini A. Angioprevention: angiogenesis is a common and key target for cancer chemopreventive agents. *FASEB J* 2002; 16(1): 2-14.

Tröger W, Galun D, Reif M, et al.: Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe: a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 111 (29-30): 493-502, 33 p following 502, 2014. [PUBMED Abstract]

Tröger W, Galun D, Reif M, et al.: *Viscum album* [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer* 49 (18): 3788-97, 2013. [PUBMED Abstract]

Tubeuf KF, Neckel G, Marzell H: Monographie der Mistel. Munchen, Berlin: R. Oldenbourg, 1923.

Uesato S, Kitagawa Y, Kamishimoto M, Kumagai A, Hori H, Nagasawa H. Inhibition of green tea catechins against the growth of cancerous human colon and hepatic epithelial cells. *Cancer Letters* 2001; 170:41-44.

Vaidyanathan JB, Walle T. Transport and metabolism of the tea flavonoid (-)-epicatechin by the human intestinal cell line Caco-2. *Pharm. Res.* 2001; 18(10): 1420-1425.

Van Huyen JP, Delignat S, Bayry J, et al.: Interleukin-12 is associated with the in vivo anti-tumor effect of mistletoe extracts in B16 mouse melanoma. *Cancer Lett* 243 (1): 32-7, 2006. [PUBMED Abstract]

Verdin E, Hirschey MD, Finley LW, Haigis MC. Sirtuin regulation of mitochondria: energy production, apoptosis, and signaling. *Trends Biochem Sci.* 2010; 35:669-75.

Vick JA, Shipman WH. Effects of whole bee venom and its fractions (apamin and mellitin) on plasma cortisol levels in the dog. *Toxicon.* 1972; 10:377-80.

Viscum album. In: *Homoeopathic Pharmacopoeia Convention of the United States: Homoeopathic Pharmacopoeia of the United States.* Washington, DC: 2002, Monograph 9444 Visc.

Viscum album. In: *Homoeopathic Pharmacopoeia Convention of the United States: Homoeopathic Pharmacopoeia of the United States.* Washington, DC: 2002, Monograph 9444 Visc.

Wagner H, Jordan E, Feil B: Studies on the standardization of mistletoe preparations. *Oncology* 43 (Suppl 1): 16-22, 1986. [PUBMED Abstract]

Wagner H, Jordan E, Feil B: Studies on the standardization of mistletoe preparations. *Oncology* 43 (Suppl 1): 16-22, 1986. [PUBMED Abstract]

Walzel H, Jonas L, Rosin T, et al.: Relationship between internalization kinetics and cytotoxicity of mistletoe lectin I to L1210 leukaemia cells. *Folia Biol (Praha)* 36 (3-4): 181-8, 1990. [PUBMED Abstract]

Walzel H, Jonas L, Rosin T, et al.: Relationship between internalization kinetics and cytotoxicity of mistletoe lectin I to L1210 leukaemia cells. *Folia Biol (Praha)* 36 (3-4): 181-8, 1990. [PUBMED Abstract]

Wang C, Chen T, Zhang N, Yang M, Li B, Lü X, *et al.* Melittin, a major component of bee venom, sensitizes human hepatocellular carcinoma cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis by activating CaMKII/TAK1- JNK/p38 and inhibiting I κ B α kinase- NF κ B. *J Biol Chem.* 2009; 284:3804-13.

Wang H, Helliwell K, You X. Isocratic elution system for the determination of catechins, caffeine and gallic acid in green tea using HPLC. *Food Chem.* 2000; 68:115-121.

Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol.* 1927;8(3):519-530.

Warden BA, Smith LS, Beecher GR, Balentine DA, Clevidence BA. Catechins are bioavailable in men and women drinking black tea throughout the day. *J. Nutr.* 2001; 131:1731-1737.

Watkins D: A berry Christmas. *Nurs Times* 93 (51): 28-9, 1997 Dec 17-23. [PUBMED Abstract]

Yang CS, Maliakal P, Meng X. Inhibition of carcinogenesis by tea. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2002; 42:25-54.

Yang CS, Prabhu S, Landau J. Prevention of carcinogenesis by tea polyphenols. *Drug Metab Rev.* 2001; 33(3-4): 237-253.

Yoon SY, Kim HW, Roh DH, Kwon YB, Jeon TO, Han HJ, *et al.* The anti-inflammatory effect of peripheral bee venom stimulation is mediated by central muscarinic type 2 receptors and activation of sympathetic preganglionic neurons. *Brain Res.* 2005; 1049: 210-16.

Yoon SY, Kwon YB, Kim HW, Roh DH, Seo HS, Han HJ, *et ál.* Peripheral bee venom's anti-inflammatory effect involves activation of the coeruleospinal pathway and sympathetic preganglionic neurons. *Neurosci Res.* 2007; 59:51-9.

Yoon TJ, Yoo YC, Kang TB, *et al.*: Antitumor activity of the Korean mistletoe lectin is attributed to activation of macrophages and NK cells. *Arch Pharm Res* 26 (10): 861-7, 2003. [PUBMED Abstract]

Yu R, Jiao JJ, Duk JL, Gudehithlu K, Tan TH, Kong AN. Activations of mitogen-activated protein kinases by green tea polyphenols: potential signalling pathways in the regulation of antioxidant-responsive element-mediated phase II enzyme gene expression. *Carcinogenesis* 1997; 18:451-456.

Yuan S-SF, Chang H-L, Chen H-W, Yeh Y-T, Kao Y-H, *et al.* Annonacin, a mono-tetra-hydrofuran acetogenin, arrests cancer cells at the G1 phase and causes cytotoxicity in a Bax- and caspase-3-related pathway. *Life Sci.* 2003;72(25):2853-2831. doi:10.1013/S0024-3205(03)00190-5.

Zafra-Poto MC, González MC, Estornett E, Sahpaz S, Cortes D. Acetogenins from Annonaceae, inhibitors of mitochondrial complex I. *Phytochemistry.* 1993;42(2):253-271.

Zamami Y, Takatori S, Goda M, Koyama T, Iwatani Y, Jin X, Takai-Doi S, Kawasaki H. Royal jelly ameliorates insulin resistance in fructose-drinking rats. *Biol Pharm Bull.* 2008; 31:2103-07.

Zarkovic N, Vukovic T, Loncaric I, *et al.*: An overview on anticancer activities of the *Viscum album* extract Isorel. *Cancer Biother Radiopharm* 16 (1): 55-62, 2001. [PUBMED Abstract]

Zarkovic N, Vukovic T, Loncaric I, *et al.*: An overview on anticancer activities of the *Viscum album* extract Isorel. *Cancer Biother Radiopharm* 16 (1): 55-62, 2001. [PUBMED Abstract]

Zarkovic N, Vukovic T, Loncaric I, *et al.*: An overview on anticancer activities of the *Viscum album* extract Isorel. *Cancer Biother Radiopharm* 16 (1): 55-62, 2001. [PUBMED Abstract]

Zee-Cheng RK: Anticancer research on Loranthaceae plants. *Drugs Future* 22 (5): 519-30, 1997.

Zijp IM, Korver O, Tijburg LBM. Effect of tea and other dietary factors on iron absorption. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2000; 40(5): 371-398.

Zuo Y, Chen H, Deng Y. Simultaneous determination of catechins, caffeine and gallic acids in green, Oolong, black and pu-erh teas using HPLC with a photodiode array detector. *Talanta* 2002; 57:307–316.

Zuzak TJ, Rist L, Eggenschwiler J, *et al.*: Paediatric medulloblastoma cells are susceptible to *Viscum album* (Mistletoe) preparations. *Anticancer Res* 26 (5A): 3485-92, 2006 Sep-Oct. [PUBMED Abstract]