

Platicodin D como potencial coadyuvante de la terapia contra el cáncer de mama

Edgar Milo Rocha¹, Rocío García-Becerra^{1,2}, Mariana Segovia Mendoza^{3*},
Guadalupe E. Ángeles López^{3*}, Janice García Quiroz^{4*}

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.5> Ciudad de México

Resumen

El cáncer de mama continúa siendo un desafío significativo en la salud pública, a pesar de la disponibilidad de diversas terapias. El aumento en su incidencia y mortalidad subrayan la necesidad de estrategias de tratamiento más efectivas, especialmente en etapas avanzadas, sin efectos secundarios significativos que limiten su aplicación. En este contexto, la planta *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. De Candolle ha demostrado una gama de efectos biológicos y farmacológicos. Estos incluyen propiedades hipoglucemiantes, hipolipemiantes, hepatoprotectores, inmunoestimuladores, antiinflamatorios, antioxidantes y antineoplásicos. Esta revisión se centra en la importancia de esta planta, examinando su clasificación taxonómica, su uso histórico en medicina tradicional, y en particular, en el platycodin D, un metabolito secundario de la planta que ha mostrado potencial antineoplásico en distintos tipos de cáncer, incluido el de mama. Se detallan los mecanismos mediante los cuales el platycodin D ejerce sus efectos antineoplásicos y su papel como agente coadyuvante en la terapia convencional del cáncer de mama. Se destaca su perfil de seguridad, siendo un compuesto natural con propiedades que podrían desempeñar un papel crucial en la lucha contra esta enfermedad.

Palabras clave:

P. grandiflorum, platycodin D, saponinas, cáncer de mama.

Abstract

Breast cancer continues to be a significant public health challenge despite the availability of various therapies. The increase in incidence and mortality underlines the need for more effective treatment strategies, especially in advanced stages, without significant side effects limiting their application. In this context, the plant *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. De Candolle has demonstrated a range of biological and pharmacological effects. These include hypoglycemic, hypolipidemic, hepatoprotective, immunostimulatory, anti-inflammatory, antioxidant, and antineoplastic properties. This review focuses on the importance of this plant, examining its taxonomic classification, its historical use in traditional medicine, and, in particular, platycodin D, a secondary metabolite of the plant that has shown antineoplastic potential in different types of cancer, including breast cancer. The mechanisms by which platycodin D exerts its antineoplastic effects and its role as an adjuvant agent in conventional breast cancer therapy are detailed. Its safety profile stands out, being a natural compound with properties that could play a crucial role in the fight against this disease.

Key words

P. grandiflorum, platycodin D, saponins, breast cancer.

¹ Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX 04510, México.

² Programa de Investigación Cáncer de Mama, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX 04510, México.

³ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX 04510, México.

⁴ Departamento de Biología de la Reproducción Dr. Carlos Gual Castro, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, CDMX 14080, México.

*Autores de correspondencia: Dra. Mariana Segovia-Mendoza, correo electrónico: segovia@facmed.unam.mx ORCID 0000-0002-4783-9474; Dra. Guadalupe E. Ángeles-López, correo electrónico: gpeangeles82@gmail.com ORCID 0000-0003-0518-7620; Dra. Janice García-Quiroz, correo electrónico: janice.garciaq@incmnsz.mx ORCID 0000-0002-3311-2258.

Introducción

El cáncer de mama se posiciona como la neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada en mujeres y constituye la principal causa de mortalidad por enfermedades neoplásicas, tanto a nivel mundial como en México ^[1]. A pesar de contar con una amplia gama de terapias disponibles, este tipo de cáncer sigue siendo un desafío significativo para la salud pública, ya que tanto su incidencia como su tasa de mortalidad continúan en aumento.

Con base en la firma molecular del tumor, el cáncer de mama se clasifica principalmente en tres fenotipos: luminal, receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) enriquecido y triple negativo (TN) ^[2]. Los tumores luminales se caracterizan por expresar el receptor de estrógenos (RE), siendo el tamoxifeno la terapia hormonal más comúnmente utilizada para este tipo ^[3]; sin embargo, su uso puede asociarse con el desarrollo de carcinoma endometrial ^[4]. En los tumores de mama HER-2 enriquecido, el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea la señalización del receptor, es una opción terapéutica principal, aunque su uso conlleva riesgos de reacciones adversas graves, como problemas cardíacos ^[5]. Respecto a los tumores TN, las opciones terapéuticas son limitadas y suelen incluir quimioterapia, que se caracteriza por su alta citotoxicidad ^[6].

A pesar de la alta efectividad la terapia hormonal, anti-HER-2 y la quimioterapia, sus efectos secundarios restringen su uso. Se estima que, alrededor del 15% de las pacientes mayores con cáncer de mama abandonan el tratamiento debido a los efectos adversos, lo que impacta negativamente en su supervivencia ^[7]. Por lo tanto, la búsqueda de agentes co-adyuvantes que permitan reducir la dosis de los tratamientos convencionales constituye una estrategia prometedora en el manejo de la enfermedad. Al respecto, es imperativo desarrollar estrategias de tratamiento que sean eficaces en todos los fenotipos de cáncer de mama, que funcionen incluso en etapas avanzadas de la enfermedad y que no generen efectos secundarios significativos que restrinjan su uso.

Considerando el papel significativo que desempeñan varios compuestos naturales en la prevención y el tratamiento del cáncer, y que solo una pequeña fracción, de la biodiversidad natural ha contribuido a la generación de más del 60% de los medicamentos antineoplásicos comercialmente disponibles ^[8, 9], es fundamental investigar nuevos compuestos bioactivos en la diversidad de la flora e identificar si tienen efectos terapéuticos contra el cáncer, comprender sus mecanismos de acción y desarrollar tratamientos farmacológicos más efectivos, con menos efectos secundarios indeseables y a bajo costo. En este contexto, los metabolitos secundarios de la planta *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. De Candolle (*P. grandiflorum*, también conocida como *P. grandiflorus*), han sido relevantes por sus múltiples propiedades farmacológicas, entre las que destacan sus efectos hipoglucemiantes, hipolipemiantes, hepatoprotectores, inmunoestimuladores, antiinflamatorios, antioxidantes y antineoplásicos ^[10-12]. Dada la importancia de *P. grandiflorum* para la salud, es esencial profundizar en las particularidades de ésta planta, por lo que esta revisión se centra en su clasificación taxonómica, su uso en la medicina tradicional y, en particular, en el platicodin D, uno de sus compuestos bioactivos. El platicodin D ha demostrado múltiples beneficios terapéuticos, entre los que se incluyen sus efectos antineoplásicos, por lo que abordaremos de manera general sus efectos antineoplásicos en distintos tipos de cáncer, con énfasis especial en su mecanismo de acción en el cáncer de mama.

Taxonomía de *P. grandiflorum*

La planta *P. grandiflorum*, conocida comúnmente como campanilla china o flor de balón, representa el único miembro del género *Platycodon* y pertenece a la familia Campanulaceae según el Sistema Integrado de Información Taxonómica, ITIS de sus siglas en inglés (Reporte del ITIS: balloon flower, <https://www.itis.gov>, fecha de acceso: 23 de octubre del 2023). Esta planta, nativa del noreste de Asia, es perenne, crece en ambientes soleados con abundancia de matorrales y puede alcanzar alturas de 20 a 120 cm. Su tallo, generalmente simple y ligeramente ramificado sostiene hojas de tonalidades verdes

que pueden ser lanceoladas, ovaladas o elípticas. Sus flores, de gran tamaño, adoptan formas que se asemejan a una campana o estrella (Fig.1A). Una característica distintiva de esta flor, que le otorga su nombre de flor de balón, es la forma en que su capullo inmaduro se infla como un globo antes de desplegarse por completo (Fig. 1 B). El período de floración de esta planta suele extenderse de junio a septiembre, y entre las distintas variedades, predominan aquellas que exhiben flores moradas (Fig. 1C); no obstante, también se encuentran variedades de flores blancas (Fig. 1D) y azules. La figura 1 se adaptó de tropicos.org, Manual de Plantas Vasculares del Bajo Valle del Yangtsé, China, Ilustración, fig. 365. Fecha de consulta 23 de octubre de 2023 ^[13]. China lidera la producción y consumo de esta planta, seguida por Mongolia, Japón y Corea, donde *P. grandiflorum* es cultivada por su valor ornamental, su empleo en la gastronomía y su relevancia en la medicina tradicional ^[14-16]. En estos países, la planta se conoce con diferentes nombres: Jiegeng en China, Kikyô en Japón y Doraji en Corea ^[11]. En México no se tienen registros oficiales de su uso como planta medicinal o como planta ornamental ^[17].

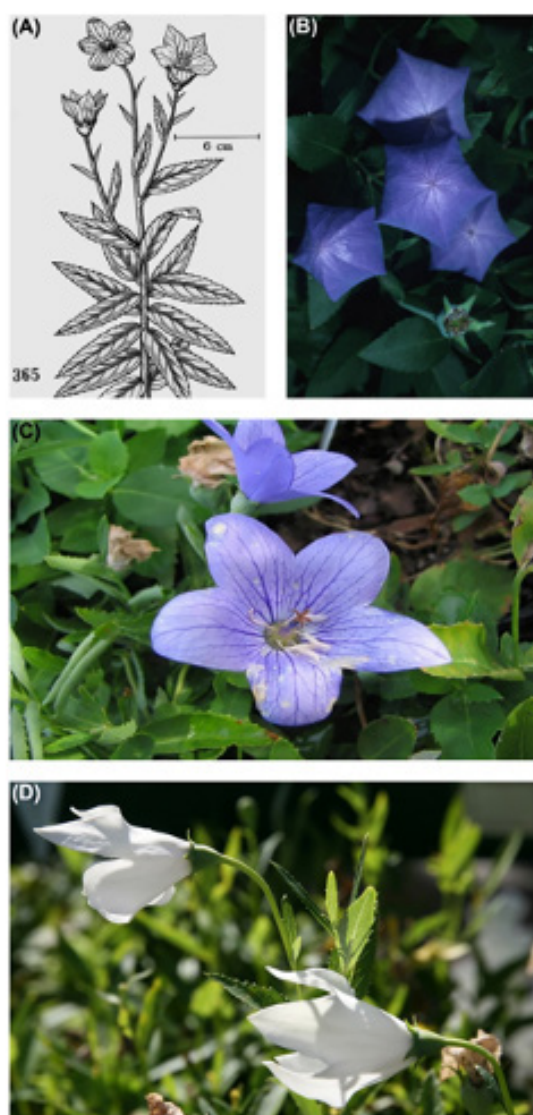


Figura 1. *Platycodon grandiflorum*. A) Representación esquemática de la planta. B) Las yemas inmaduras se hinchan, semejando un globo, antes de la floración. C) Flores con tonalidad púrpura o D) flores blancas.

Uso tradicional de *P. grandiflorum*

El uso terapéutico de *P. grandiflorum* ha sido validado a lo largo de siglos de práctica clínica en Asia. Su aplicación medicinal fue inicialmente documentada en el Shen-Nong Ben-Cao Jing^[10], uno de los textos más antiguos de la medicina tradicional china, en el que se mencionan sustancias individuales para tratar enfermedades^[18]. En el Shang-Han Lun, un texto pionero de la medicina tradicional china escrito por Zhan Zhong-Jing durante la Dinastía Han Oriental (206 A.C. - 220 D.C.), se describen 112 fórmulas herbales chinas con su composición, posología, métodos de preparación y administración^[19]. Entre estas fórmulas, se menciona el uso de *P. grandiflorum* para tratar la congestión torácica, difteria y disnea^[10, 12]. El libro Bencao yangi escrito durante la dinastía Song (960 - 1279 D.C.) registra el uso de *P. grandiflorum* para el tratamiento de abscesos pulmonares^[10, 12]. Además, en el Wanbing Huichun, obra médica escrita por Gong Tingxian, médico de la dinastía Ming (1368 - 1644 D.C.) se reporta su uso para tratar mastitis, dermatitis, disentería y sarampión^[10].

El rizoma de *P. grandiflorum* ha sido empleado en la medicina tradicional para tratar diversas afecciones, que incluyen tos, exceso de flema, laringitis, bronquitis, asma, abscesos pulmonares, tuberculosis pulmonar, dolor de pecho, diabetes, disuria, disentería, rinitis, amigdalitis y otras enfermedades inflamatorias^[12]. A partir de estos usos, se han identificado varios compuestos bioactivos relacionados con los beneficios terapéuticos observados en la medicina tradicional. Estos compuestos han ganado relevancia en la práctica clínica para el tratamiento de enfermedades complejas, incluyendo el cáncer.

Compuestos bioactivos de *P. grandiflorum*

Hasta la fecha, se han aislado al menos 100 compuestos en *P. grandiflorum*, entre los que incluyen una amplia variedad de saponinas triterpenoides, flavonoides, ácidos fenólicos, poliacetilenos y esteroides^[10]. Estos componentes biológicos han demostrado tener efectos antitumorales, hipoglucémicos, antiobesidad, inmunoestimuladores, antioxidantes, antiinflamatorios y antitumorales^[20]. Además, *P. grandiflorum* es una fuente rica de nutrientes esenciales, como vitaminas y aminoácidos (contiene más de 16 aminoácidos, de los cuales 8 son esenciales), también contiene oligoelementos importantes para la dieta humana, incluyendo calcio, zinc, potasio, y hierro, ácido linoleico, ácidos grasos insaturados y fibra. Esto la clasifica como un alimento funcional, comúnmente consumido en forma de ensaladas^[20]. Las saponinas triterpenoides son los principales compuestos bioactivos de *P. grandiflorum*, presentes en mayor proporción en la raíz de la planta, seguidas por las raíces aéreas, el tallo, las hojas y las flores. La mayoría de estas saponinas ejercen actividades inmunoestimuladoras, antioxidantes, antiinflamatorias y antitumorales^[12]. Dentro de las saponinas triterpenoides destaca el platicodin D, que ha adquirido relevancia en la investigación del cáncer.

El platicodin D y su potencial antineoplásico

El platicodin D, cuya estructura química se muestra en la figura 2, se destaca como uno de los componentes bioactivos más importantes presentes en la raíz de *P. grandiflorum*. Este compuesto cuenta con una extensa variedad de propiedades farmacológicas, que incluyen efectos anti-nociceptivos, anti-ateroescleróticos, antivirales, hepatoprotectores, neuroprotectores, anti-adipogénicos, inmunorreguladores, antiinflamatorios y antineoplásicos.

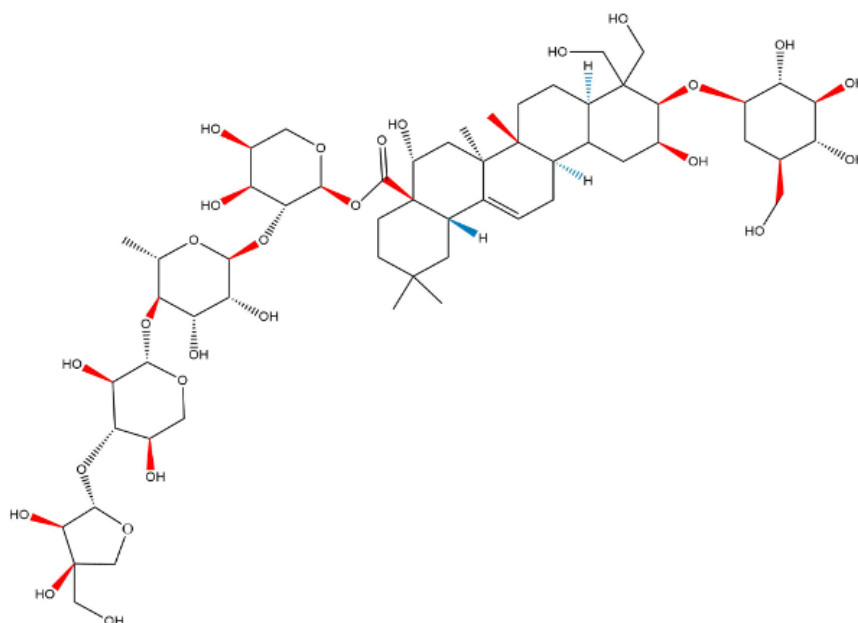


Figura 2: Estructura química del platicodin D. El platicodin D es considerado la principal saponina de *P. grandiflorum*. La representación de la estructura química del platicodin D se creó en el programa Chem Draw versión Professional 16.0.

El potencial antineoplásico de éste compuesto ha sido investigado en varios tipos de cáncer (Tabla 1).

Tabla 1. Efectos antineoplásicos de platicodin D

Neoplasia	Línea celular o modelo murino	Efecto	Mecanismo	Refs.
Cáncer de pulmón	Células: H1299, H2030, A549. Modelo murino: Ratones desnudos NOD/scid	Inducción de apoptosis Disminución de la viabilidad celular	Regulación de las vías JNK1/AP-1/PUMA	[22]
Cáncer de próstata	Células: PC3, DU145, LNCaP Modelo murino: Ratones desnudos BLAB/c	Arresto del ciclo celular en G2/M	Aumento de FOXO3 Aumento de la expresión de FOXO, p21 y p27	[23]

Neoplasia	Línea celular o modelo murino	Efecto	Mecanismo	Refs.
Glioblastoma	Células: U87MG, U373MG	Inhibición de la autofagia Acumulación de colesterol en los lisosomas Inhibe la fusión autofagosoma-lisosoma	Bloqueo de la degradación y acumulación de P62 Incremento de LC3B-II Regulación positiva del receptor LDL (LDLR)	[24]
Carcinoma hepatocelular	Células: BEL-7402 Modelo murino: Ratones BALB/cA	Inducción de la apoptosis Supresión de la autofagia	Regulación positiva de PARP, caspasa-3, disminución de Bcl-2 Activación de ERK/JNK	[25]
Carcinoma colorrectal	Células: HCT116, LoVo	Disminución de la proliferación, migración e invasión	Inhibición de la fosforilación de AKT/PI3K	[26]
Cáncer de vejiga	Células: T21, RT4	Ralentización de formación de tumores, promoción de la apoptosis, inhibición de la proliferación celular	Regulación negativa de N-Caderina y vimentina Disminución de miR-335 a través de la regulación positiva de LncRNA-XIST	[27]
Carcinoma endometrial	Células: Células endometriales humanas y las células EC RL95-2	Inhibición de la proliferación celular, invasión y migración	Bloqueo de ADRA2A por la inhibición de PI3K/AKT	[28]
Cáncer de vesícula biliar	Células: GBC NOZ, GBC-SD, SGC-996	Inducción de la apoptosis, condensación de la cromatina y disfunción mitocondrial	Disminución de MMP-2, MMP-9, CDK1, ciclina B1, Bcl-2 Aumento de caspasa-3 y 9	[29]
Cáncer gástrico	Células: MKN74, BGC-823, MKN1, MKN7, NUGC3, AZ521, MGC-803, MKN28, GES-1	Apoptosis	Disminución de c-Myc, CDK2, CDK4, CDK6 y ciclina E1	[30]

En términos generales, sus efectos están asociados a la inducción de la apoptosis, el arresto del ciclo celular, la regulación de la autofagia, y la inhibición de procesos como la angiogénesis, migración, invasión y metástasis. Estos mecanismos actúan a través de diversas vías de señalización que suelen estar alteradas en la fisiopatología del cáncer ^[21]. El platicodin D se ha empleado en combinación con otros agentes antineoplásicos para potenciar su efecto terapéutico. En células de cáncer colorrectal HCT116 y LoVo con una mutación del proto-oncogen KRAS, que confiere resistencia al anticuerpo monoclonal cetuximab, el tratamiento con platicodin D (5 μ M-10 μ M) disminuye de manera significativa la viabilidad celular y aumenta la sensibilidad de las células al cetuximab ^[26].

El cáncer de próstata resistente a la castración (independiente de andrógenos) y sin expresión de la fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3- fosfatasa (PTEN) representa un desafío clínico debido a las limitaciones en los tratamientos disponibles. La terapia estándar para estos casos es el sorafenib, el cual, desafortunadamente, se asocia con efectos adversos graves. Interesantemente, en células de cáncer de próstata PC3 (sin receptor de andrógenos, sin PTEN y con AKT positivo), la inclusión de platicodin D potenció los efectos antineoplásicos de sorafenib, al incrementar la ubiquitinación de AKT y la expresión génica y proteica de Forkhead Box O3A (FOXO3a) ^[31]. En relación al cáncer de mama, son escasos los estudios que han explorado el efecto antineoplásico de platicodin D. Sin embargo, se ha investigado su impacto en diversas líneas celulares de cáncer de mama de diferentes fenotipos. Los estudios se han realizado tanto evaluando el platicodin D de manera individual como en combinación con otros compuestos naturales y agentes quimioterapéuticos.

Estudios in vitro de la actividad antineoplásica del platicodin D en el cáncer de mama

En estudios in vitro realizados en células de cáncer de mama MCF-7, clasificada como fenotipo luminal, se observó que el platicodin D inhibió significativamente la proliferación celular de manera dependiente del tiempo

y de la concentración. Dentro del rango de concentraciones evaluadas (10 μ M a 100 μ M) se logró prácticamente la inhibición total del crecimiento con la mayor concentración de platicodin D. Además, el porcentaje de células apoptóticas también incrementó de manera significativa y dependiente de la concentración (10 a 30 μ M), siendo estadísticamente significativo a partir de 15 μ M de platicodin D. con una concentración inhibitoria al 50 % (CI50) de 20 μ M ^[32].

En términos generales, la apoptosis se desencadena por dos vías de señalización: la intrínseca, activada por la liberación de factores pro-apoptóticos de la mitocondria, y la extrínseca, estimulada por los receptores de muerte expresados en la superficie celular. Estas vías convergen en la activación de las caspasas y proteasas intracelulares, llevando a la apoptosis ^[33]. El tratamiento con la saponina en las células MCF-7 activó la caspasas-8, y -9, y condujo a la escisión de la poli-(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP) ^[32], una enzima involucrada en la reparación del ADN, razón por la que diversos inhibidores de esta enzima están en estudio para el tratamiento del cáncer ^[34]. Además, platicodin D, a una concentración de 15 μ M, incrementó la expresión de las proteínas pro-apoptóticas Bax y Bid, mientras redujo la expresión de la proteína anti-apoptótica Bcl-2. ^[32]. Aunado a lo anterior, el platicodin D incrementó la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que indica la inducción de la apoptosis mediada por la disfunción mitocondrial. Esto sugiere que el platicodin D induce apoptosis a través de la vía intrínseca mitocondrial y posiblemente la vía mediada por el receptor de muerte. Asimismo, activa la proteína cinasa 1-reguladora de la señal de apoptosis (ASK1) mediante la generación de ROS, y también activa la respuesta al estrés del retículo endoplásmico ^[32].

Interesantemente, otro mecanismo identificado mediante el cual el platicodin D inhibe la proliferación de las células MCF-7 es mediante la inhibición de la expresión del RE ^[35]. En la línea celular MDA-MB-231 correspondiente al cáncer de mama TN, el platicodin D (15 μ M) inhibió la proliferación celular al bloquear la activación del

receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR) inducida por EGF. Además, disminuyó la expresión del receptor, probablemente mediante la inhibición de la unión del factor de transcripción NF- κ B al DNA [35]. Posteriormente, en la línea celular 4T1, se determinó que el platycodin D inhibe la respuesta inflamatoria inducida por S100A8/A9 al suprimir la expresión de IL-1 β , IL-6 y TNF α al inhibir la vía de señalización de NF- κ B p65 [36]. Durante la invasión tumoral y metástasis, procesos biológicos altamente complejos, las células neoplásicas se diseminan desde el tumor primario a otros tejidos, y en este estadio es en el que sucede el 90% de las muertes por cáncer, convirtiéndose en un gran desafío para el tratamiento eficaz del cáncer [37]. En la línea celular altamente metastásica MDA-MB-231, el platycodin D inhibió de manera significativa la invasión y la migración celular a concentraciones a partir de 5 μ M y 10 μ M, respectivamente. Además, a partir de la exposición a 10 μ M de platycodin D, se observó una disminución significativa de la actividad proteolítica y de la expresión génica de la metaloproteinas-9 (MMP-9). En esta línea celular TN, el platycodin D suprimió la vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) al disminuir de manera dependiente de la concentración (entre 5 μ M-15 μ M) la fosforilación de la cinasa regulada por señales extracelulares (ERK), p38 y la cinasa c-Jun NH2-terminal (JNK), las cuales desempeñan un papel crucial en la migración, invasión y adhesión de células neoplásicas. Adicionalmente, el platycodin D inhibió la vía de señalización del complejo fosfatidilinositol-3-cinasa/proteína cinasa B/mTOR (PI3K/AKT/mTOR) [35]. En la figura 3 se muestra la conexión de los mecanismos de acción mediante los cuales el platycodin D ejerce su efecto antineoplásico en cáncer de mama.

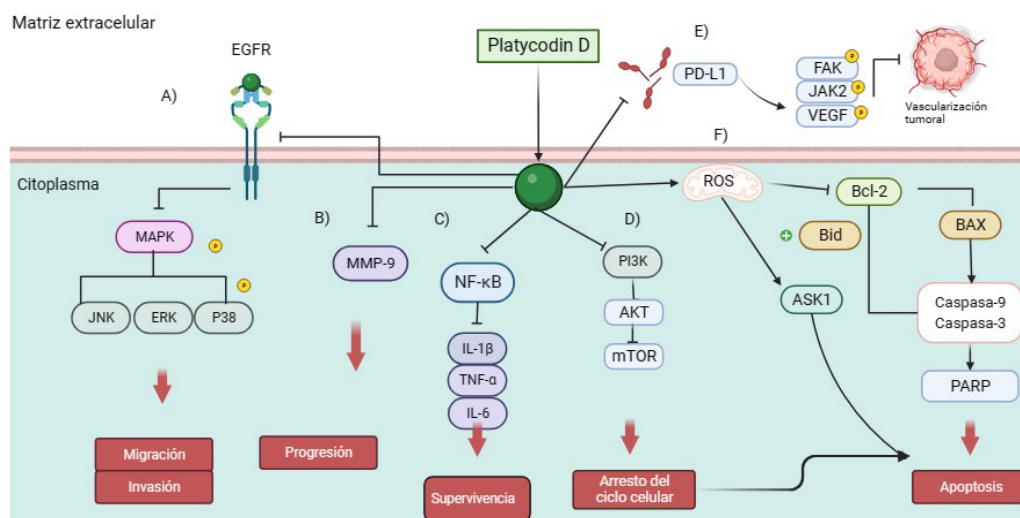


Figura 3. Mecanismos propuestos por los cuales el platycodin D ejerce sus efectos antineoplásicos en cáncer de mama. El platycodin D presenta una variedad de propiedades que contribuyen a su actividad antineoplásica en el cáncer de mama. Estos mecanismos se subdividen en diferentes aspectos clave: (A) Inhibición de la activación de receptores importantes en el cáncer de mama, como EGFR, y la disminución de la fosforilación de MAPK, JNK y P38, factores cruciales en la progresión e invasión tumoral. (B) Reducción de la actividad proteolítica y la expresión génica de MMP-9, un marcador vinculado estrechamente con la progresión tumoral. (C) Regulación negativa de NF- κ B, probablemente impidiendo su traslocación al núcleo, lo que resulta en la disminución de la expresión de IL-1 β , IL-6 y TNF α , factores esenciales para la supervivencia de las células tumorales. (D) Bloqueo de la fosforilación de las vías de señalización PI3K/AKT/mTOR, reconocidas como impulsores de la proliferación y progresión del ciclo celular. (E) Disminución de la activación de PD-L1, VEGF, JAK2 y FAK, relacionados con la progresión tumoral, la vascularización y la formación del nicho pre-metastásico. (F) Incremento de la generación de ROS, activación de ASK1, reducción de la proteína anti-apoptótica Bcl-2, aumento de las proteínas pro-apoptóticas BAX y Bid, y activación de las caspasas 3 y 9, aspectos cruciales en la promoción de la apoptosis. La figura fue creada en el programa Biorender.

Efectos antineoplásicos in vivo de platicodin D en cáncer de mama

En un estudio llevado a cabo con ratones desnudos xenotrasplantados con células de cáncer de mama MDA-MB-231, se observó que el tratamiento con platicodin D (5 mg/kg, administrado vía intraperitoneal cada dos días durante un período de 20 días) disminuyó el volumen tumoral, así como la expresión del marcador de proliferación Ki-67 y del EGFR en el tejido tumoral (figura 4) ^[35].

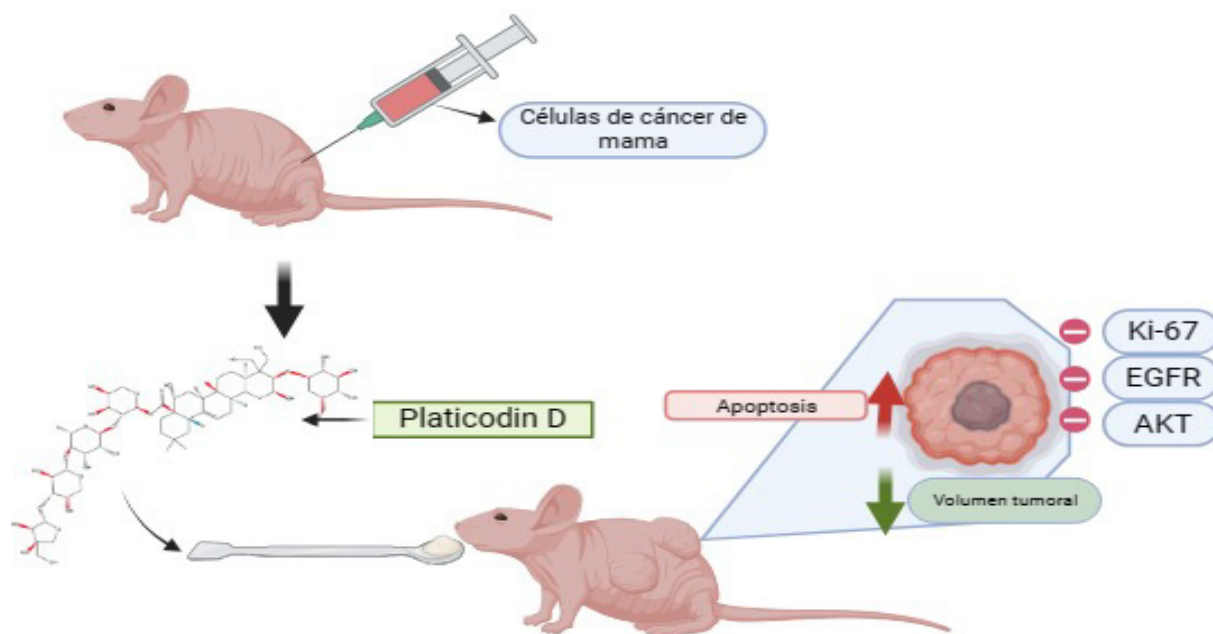


Figura 4. Efecto antitumoral del platicodin D en experimentos in vivo de cáncer de mama. El tratamiento con platicodin D disminuye la expresión del marcador de malignidad Ki-67, así como reduce la activación de las vías de señalización que promueven la proliferación celular y la metástasis. Estos efectos se traducen en la disminución del volumen tumoral. La figura fue creada en el programa Biorender.

Durante la progresión del cáncer de mama, se ha observado que la sobreexpresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) en los neutrófilos conduce a una hiperproliferación de estas células, generando un nicho pre-metastásico en el pulmón que facilita la metástasis. Interesantemente, en un modelo murino de cáncer de mama se demostró que el platicodin D (administrado 10 y 20 mg/kg vía intragástrica) inhibió tanto el crecimiento tumoral como la metástasis pulmonar en ratones con tumores 4T1. Estos efectos se atribuyeron a la disminución del exceso de neutrófilos y su capacidad migratoria. Adicionalmente, el platicodin D inhibió la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/Akt al disminuir la expresión de PD-L1 en los neutrófilos, promoviendo así su apoptosis ^[38].

Efecto antineoplásico de la combinación de platicodin D con otros compuestos naturales y agentes quimioterapéuticos en células de cáncer de mama

Un estudio realizado por Ye y colaboradores en 2013 demostró que la combinación de osthol (15 μ M), un compuesto natural extraído de la fruta *Cnidium monnieri* L., con platicodin D (75 μ M) inhibió la proliferación celular y la invasión en líneas celulares de carcinoma mamario MDA-MB-231 y 4T1. Este tratamiento combinado disminuyó la expresión génica y proteica del receptor tipo II del factor de crecimiento transformante-beta (TGF- β), conocido como T β RII. También, disminuyó la expresión de Smad 2, 3 y 4, y bloqueó la fosforilación inducida por TGF- β de Smad 2 y 3. Por lo tanto, se concluyó que

el efecto antineoplásico de la combinación se atribuye a la inhibición de la proliferación celular y la invasión, mediadas por la interrupción de la vía TGF- β /Smads^[39].

En otro estudio, la combinación de platicodin D (10 μ M) con doxorubicina (5 μ M), un agente quimioterapéutico comúnmente utilizado para tratar el cáncer de mama, incrementó el efecto antiproliferativo en comparación con la monoterapia, tanto en las líneas celulares MCF-7 como en las células MDA-MB-231. Este efecto implicó el aumento en la escisión de PARP y la disminución del potencial de membrana mitocondrial. De manera interesante, el platicodin D favoreció la acumulación intracelular de la doxorubicina en las células MDA-MB-231^[40].

Estudios de toxicidad con platicodin D

Para evaluar la seguridad de platicodin D, se administraron diferentes dosis orales del metabolito (2000, 1000, 500, 250 y 125 mg/kg) a ratones machos y hembras de la cepa ICR de 6 semanas de edad durante un período de 14 días. Los datos mostraron que incluso a la dosis más alta de platicodin D, no se observaron cambios en el peso corporal, la morfología de los órganos, ni alteraciones histopatológicas de los principales órganos analizados. Estos resultados sugieren la seguridad del platicodin D para la administración en humanos^[41]. Sin embargo, se requieren más investigaciones pre-clínicas y ensayos clínicos para respaldar y confirmar la seguridad del platicodin D como un agente coadyuvante que mejore las respuestas a los tratamientos antineoplásicos convencionales, específicamente en los fenotipos más agresivos del cáncer de mama.

Conclusiones:

P. grandiflorum es una planta medicinal de gran valor farmacológico que merece una investigación más profunda. Su amplio uso y eficacia en el tratamiento de diversas enfermedades, junto con su potencial en el tratamiento del cáncer, la sitúan como un objetivo terapéutico importante.

A pesar de que la investigación de platicodin D, uno de los principales metabolitos de la raíz de *P. grandiflorum* en el cáncer de mama, es limitada, presenta un campo de estudio con gran potencial. Los estudios actuales han proporcionado una comprensión inicial de las propiedades antitumorales del platicodin D, sugiriendo su promisorio papel en el tratamiento y prevención de esta enfermedad.

Además, la inclusión de platicodin D en la terapia convencional para el cáncer de mama podría mejorar su eficacia. Se ha observado que el platicodin D afecta varios fenotipos de cáncer de mama, incluyendo los luminales y el TN, lo que indica un amplio potencial terapéutico independiente del fenotipo específico de cáncer de mama. A pesar de esto, se requieren más investigaciones, particularmente en el contexto del cáncer de mama con fenotipo HER2 enriquecido, y su validación en modelos in vivo para respaldar estas observaciones y ampliar las posibilidades terapéuticas del platicodin D en el tratamiento del cáncer de mama.

Financiamiento

No aplica

Agradecimientos

Este artículo de revisión fue elaborado como una de las actividades del curso de Posgrado “Farmacognosia y Cáncer”, impartido a los estudiantes del programa de Posgrado en Ciencias Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, semestre 2024-1.

El primer autor de este artículo es alumno del Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y recibe una beca otorgada por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnología (CONAHCYT), con número de CVU 1103038.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Sung, H., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2021. 71(3): p. 209-249.
2. Guido, L.P. and C. Gomez-Fernandez, Advances in the Molecular Taxonomy of Breast Cancer. Archives of Medical Research, 2020. 51(8): p. 777-783.
3. Howell, A. and S.J. Howell, Tamoxifen evolution. Br J Cancer, 2023. 128(3): p. 421-425.
4. Nasu, K., et al., Tumorigenic Effects of Tamoxifen on the Female Genital Tract. 2008. 1: p. CPath.S487.
5. Barish, R., E. Gates, and A. Barac, Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy. Cardiol Clin, 2019. 37(4): p. 407-418.
6. Waks, A.G. and E.P. Winer, Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA, 2019. 321(3): p. 288-300.
7. Zanuso, V., V. Fregoni, and L. Gervaso, Side effects of adjuvant chemotherapy and their impact on outcome in elderly breast cancer patients: a cohort study. Future Sci OA, 2020. 6(9): p. Fso617.
8. Talib, W.H., et al., Plant-Derived Natural Products in Cancer Research: Extraction, Mechanism of Action, and Drug Formulation. Molecules, 2020. 25(22).
9. Dall'Acqua, S., Natural products as antimitotic agents. Curr Top Med Chem, 2014. 14(20): p. 2272-85.
10. Zhang, L., et al., Platycodon grandiflorus – An Ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological review. Journal of Ethnopharmacology, 2015. 164: p. 147-161.
11. Lee, J.Y., W.I. Hwang, and S.T. Lim, Antioxidant and anticancer activities of organic extracts from Platycodon grandiflorum A. De Candolle roots. J Ethnopharmacol, 2004. 93(2-3): p. 409-15.
12. Zhang, S., et al., Platycodon grandiflorum (Jacq.) A. DC.: A review of phytochemistry, pharmacology, toxicology and traditional use. Phytomedicine, 2022. 106: p. 154422.
13. Manual of Vascular Plants of the Lower Yangtze Valley China. [cited 2023 October 23]; Available from: <http://www.tropicos.org/Image/83458>> CC-BY-NC-SA.
14. Huang, S.J., Flora of China. 2003. 5: p. 246.
15. Wang, Y. and J.J.F.D. Shi, Research Progress of Platycodon grandiflorum Recent Ten Years. 2006. 8: p. 22-24.
16. Wang, D., et al., Innovation and development value of medicated and edible platycodon grandiflorum. 2018: p. 112-115.
17. Bye, R., E. Linares, and E. Estrada, Biological Diversity of Medicinal Plants in México, in Phytochemistry of Medicinal Plants, J.T. Arnason, R. Mata, and J.T. Romeo, Editors. 1995, Springer US: Boston, MA. p. 65-82.
18. Wong, K.K., El gran libro de la medicina china: un enfoque holista de la salud física, emocional, mental y espiritual. 2003: Urano.
19. Chen, F.P., et al., Modern use of Chinese herbal formulae from Shang-Han Lun. Chin Med J (Engl), 2009. 122(16): p. 1889-94.
20. Ji, M.Y., et al., The Pharmacological Effects and Health Benefits of Platycodon grandiflorus-A Medicine Food Homology Species. Foods, 2020. 9(2).
21. Khan, M., et al., Killing cancer with platycodin D through multiple mechanisms. J Cell Mol Med, 2016. 20(3): p. 389-402.
22. Chen, S., et al., Platycodin D induces apoptosis through JNK1/AP-1/PUMA pathway in non-small cell lung cancer cells: A new mechanism for an old compound. Front Pharmacol, 2022. 13: p. 1045375.
23. Zhou, R., et al., Platycodin D induces tumor growth arrest by activating FOXO3a expression in prostate cancer in vitro and in vivo. Curr Cancer Drug Targets, 2015. 14(9): p. 860-71.
24. Lee, S.J., et al., Platycodin D inhibits autophagy and increases glioblastoma cell death via LDLR upregulation. 2022. 16(1): p. 250-268.
25. Li, T., et al., Platycodin D induces apoptosis and triggers ERK- and JNK-mediated autophagy in human hepatocellular carcinoma BEL-7402 cells. Acta Pharmacol Sin, 2015. 36(12): p. 1503-13.
26. Liu, Y., et al., Platycodin D sensitizes KRAS-mutant colorectal cancer cells to cetuximab by inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway. Front Oncol, 2022. 12: p. 1046143.

27. Chen, D., et al., Platycodin D (PD) regulates LncRNA-XIST/miR-335 axis to slow down bladder cancer progression in vitro and in vivo. *Experimental Cell Research*, 2020. 396(1): p. 112281.
28. Ni, Z., et al., Platycodin D inhibits the proliferation, invasion and migration of endometrial cancer cells by blocking the PI3K/Akt signaling pathway via ADRA2A upregulation. *Oncol Lett*, 2023. 25(4): p. 136.
29. Zhang, X., et al., Effects of Platycodin D on apoptosis, migration, invasion and cell cycle arrest of gallbladder cancer cells. *Oncol Lett*, 2020. 20(6): p. 311.
30. Xu, Q., et al., Platycodin-D exerts its anti-cancer effect by promoting c-Myc protein ubiquitination and degradation in gastric cancer. *Front Pharmacol*, 2023. 14: p. 1138658.
31. Lu, Z., et al., Combined Anti-Cancer Effects of Platycodin D and Sorafenib on Androgen-Independent and PTEN-Deficient Prostate Cancer. 2021. 11.
32. Yu, J.S. and A.K. Kim, Platycodin D induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *J Med Food*, 2010. 13(2): p. 298-305.
33. Pazo Cid, R.A., et al., Apoptosis. cáncer & Co. REGIO. *Revista Internacional de Grupos en Investigación en Oncología*, 2012. 1(1): p. 23-28.
34. Morales, J., et al., Review of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) mechanisms of action and rationale for targeting in cancer and other diseases. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2014. 24(1): p. 15-28.
35. Chun, J. and Y.S. Kim, Platycodin D inhibits migration, invasion, and growth of MDA-MB-231 human breast cancer cells via suppression of EGFR-mediated Akt and MAPK pathways. *Chemico-Biological Interactions*, 2013. 205(3): p. 212-221.
36. Ye, Y., et al., Effects of Platycodin D on S100A8/A9-induced inflammatory response in murine mammary carcinoma 4T1 cells. *International Immunopharmacology*, 2019. 67: p. 239-247.
37. Guan, X., Cancer metastases: challenges and opportunities. *Acta Pharm Sin B*, 2015. 5(5): p. 402-18.
38. Ye, Y., et al., Platycodin D induces neutrophil apoptosis by downregulating PD-L1 expression to inhibit breast cancer pulmonary metastasis. *International Immunopharmacology*, 2023. 115: p. 109733.
39. Ye, Y., et al., Combination treatment with platycodin D and osthole inhibits cell proliferation and invasion in mammary carcinoma cell lines. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2013. 36(1): p. 115-124.
40. Tang, Z.H., et al., Platycodin D from *Platycodonis Radix* enhances the anti-proliferative effects of doxorubicin on breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 cells. *Chin Med*, 2014. 9: p. 16.
41. Lee, W.H., et al., Single oral dose toxicity test of platycodin d, a saponin from platycodin radix in mice. *Toxicol Res*, 2011. 27(4): p. 217-24.