

Potencial terapéutico de la artemisinina y sus derivados en el tratamiento de cáncer de colon asociado a colitis

Cuauhtémoc del Ángel Sánchez-Barrera¹, Luis I. Terrazas^{1,2},
Guadalupe Esther Ángeles-López^{3*}, Janice García-Quiroz^{4*}, Mariana Segovia-Mendoza^{3*}

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.7> Ciudad de México

Resumen

A nivel mundial la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal (CCR) han aumentado en los últimos años. Factores de riesgo como la colitis ulcerativa aumentan hasta un 20% la probabilidad de desarrollar cáncer de colon asociado a colitis (CAC), una variante del CCR donde la inflamación promueve el desarrollo y progresión tumoral. Bajo este contexto, el uso de antiinflamatorios como adyuvantes en el tratamiento del CCR ha sido ampliamente explorado. Prescripciones herbolarias, como las reportadas en textos antiguos de medicina tradicional china resultan una fuente interesante de nuevos fármacos; tal es el caso de la artemisinina, una lactona sesquiterpénica aislada de *Artemisia annua* L., utilizada en el tratamiento de la malaria, cuyo potencial antiinflamatorio ha sido descrito. Estudios realizados en el modelo de colitis ulcerativa, inducida por dextrán sulfato de sodio (DSS), demuestran que la artemisinina y sus derivados atenúan los síntomas de esta enfermedad a través de la inhibición de la producción de citocinas como la IL-12 y TNF- α y la supresión de factores de transcripción como NF- κ B. Además, en el modelo murino de cáncer de CAC inducido por azoximetano (AOM)/DSS, la artemisinina y sus derivados reducen la formación de tumores en el colon a través del bloqueo de la activación de NF- κ B mediada por TLR4. Así mismo, estos compuestos ejercen efectos directos sobre las células tumorales promoviendo la apoptosis en líneas celulares de cáncer de colon humano. En conjunto, estos trabajos demuestran el potencial terapéutico de la artemisinina y sus derivados en el tratamiento de CCR.

Palabras clave:

Neoplasias asociadas a colitis, inflamación, *Artemisia annua* L., antiinflamatorios.

Abstract

Worldwide, the incidence and mortality of colorectal cancer (CRC) have increased over the years. Risk factors such as ulcerative colitis predispose to the development of colitis-associated colorectal cancer (CAC), a CRC subtype, where inflammation promotes tumor initiation and progression. In this context, the use of anti-inflammatory adjuvants in CRC treatment has been widely explored. Herbal prescriptions reported in ancient texts of traditional Chinese medicine are an interesting source of new drugs. Artemisinin is a sesquiterpene lactone with antimalarial activity isolated from *Artemisia annua* L. Artemisinin's anti-inflammatory potential has been well described. Studies carried out in an ulcerative colitis model induced by dextran sodium sulfate (DSS) demonstrated that artemisinin and its derivatives attenuate the symptoms of ulcerative colitis through NF- κ B downregulation and the inhibition of cytokines production such as IL-12 and TNF- α . Furthermore, in the CAC model induced by azoxymethane (AOM)/DSS, artemisinin and its derivatives reduce tumor formation by downregulating TLR4-mediated NF- κ B activation. On the other hand, these compounds directly affect tumor cells, promoting apoptosis in human colon cancer cell lines. These works demonstrate the therapeutic potential of artemisinin and its derivatives in treating CRC.

Keywords

Colitis-associated neoplasms, inflammation, *Artemisia annua* L., anti-inflammatory

¹ Laboratorio de Inmunoparasitología. Unidad de Investigación en Biomedicina. Facultad de Estudios Superiores (FES) Iztacala, UNAM

² Laboratorio Nacional en Salud. FES Iztacala-UNAM.

³ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM

⁴ Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Autores de correspondencia: Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM. E-mail: mariana.segovia@facmed.unam.mx, gpeangeles82@gmail.com y Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán E-mail: janice.garciaq@incmnsz.mx.

Introducción

En los últimos años, la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal (CCR) han incrementado en todo el mundo. En México, el CCR es la segunda neoplasia más común en hombres y la cuarta en mujeres. Además, se considera la tercera causa de muerte por cáncer en hombres y la cuarta en mujeres⁽¹⁾. El Instituto Mexicano del Seguro Social estima que al año se presentan 15 000 nuevos casos y que aproximadamente 6 500 personas mueren por esta enfermedad⁽²⁾. Además, la Organización Mundial de la Salud calcula que para el año 2030 países como México, que cuentan con un índice de desarrollo alto, tendrán hasta un 33.9% de incremento en la incidencia y mortalidad por CCR⁽³⁾.

El origen etiológico del CCR es multifactorial, estimaciones recientes indican que el 20% de los pacientes con CCR cuentan con antecedentes familiares de la enfermedad, sin embargo, solo entre el 6 y 10% de estos casos se vinculan con síndromes hereditarios⁽⁴⁾. El 80% de casos restantes surgen esporádicamente a partir de diversos factores de riesgo como la obesidad, el sedentarismo, el alto consumo de alcohol y tabaco, así como el bajo consumo de fibra, una dieta rica en carnes rojas/procesadas y alteraciones del microbiota⁽⁵⁾. Cabe destacar que aproximadamente el 15% de los casos esporádicos se asocian a procesos inflamatorios crónicos en el intestino como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa⁽⁶⁾. Se ha reportado que esta última aumenta hasta un 20% la probabilidad de desarrollar cáncer de colon asociado a colitis (CAC)⁽⁷⁾, una variante del CCR donde la inflamación crónica del intestino juega un papel central.

Desarrollo del CAC

La inflamación crónica es considerada una característica fisiopatológica importante para el desarrollo y promoción de diferentes tipos de cáncer. Los procesos inflamatorios benefician el inicio y la progresión de la enfermedad a través de moléculas que favorecen la aparición y fijación de mutaciones, la supervivencia y proliferación de células tumorales, la angiogénesis, la metástasis e invasión de tejidos. Además, estos procesos

dificultan el tratamiento de las neoplasias al promover procesos asociados a la quimio resistencia⁽⁸⁾. En el CAC los procesos inflamatorios crónicos juegan un papel fundamental en el inicio y progresión del tumor⁽⁹⁾.

En condiciones de homeostasis, el epitelio intestinal está constituido por una barrera de mucinas rica en péptidos antimicrobianos e inmunoglobulinas del tipo IgA (Fig. 1). Estas moléculas se encargan de controlar y restringir el contacto de la microbiota intestinal con el epitelio⁽¹⁰⁾. La presencia de células del sistema inmune como linfocitos T reguladores, macrófagos residentes, células dendríticas CD103+, células NK y células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) (Fig. 1A) mantienen un estado de tolerancia inmunológica mediado por citocinas como el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), interleucina (IL) 10 e IL-22⁽¹¹⁾ (Fig. 1B). En el CAC, la inflamación asociada a la formación de tumores se origina por diversos factores incluyendo el consumo de tabaco y alcohol, la dieta alta en grasas, infecciones o errores en la regulación de la respuesta inmune. Además, se promueve la pérdida de la barrera epitelial facilitando la exposición a agentes mutágenos, agentes genotóxicos y al microbioma intestinal, factores que favorecen el establecimiento de procesos inflamatorios patológicos^(9,12).

La carcinogénesis mediada por inflamación inicia por el daño al DNA de las células epiteliales del intestino, provocado por las especies reactivas del oxígeno (ERO) y las especies reactivas del nitrógeno (ERN) producidas por el infiltrado inflamatorio, conformado principalmente por macrófagos y neutrófilos (Fig. 1B)⁽¹³⁾. A través de la oxidación de nucleótidos, estas moléculas provocan transversión de bases, formación de sitios abásicos y ruptura de una o dos cadenas del ácido dextrirribonucleico (ADN)⁽¹⁴⁾. Los daños generados por estas moléculas favorecen el establecimiento de mutaciones en proto oncogenes y genes supresores de tumor. Las alteraciones más frecuentes en el CAC surgen en los genes supresores de tumor p53 (TP53), poliposis adenomatosa coli (APC), miembro 4 de la familia SMAD (SMAD4) y el proto oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten (KRAS), encontradas

en el 50-85%, en el 16-21%, en el 11-17% y en el 11-20% de los casos de CAC, respectivamente (Fig. 1C)⁽¹⁵⁾.

La progresión tumoral es sostenida por la estimulación de vías de señalización involucradas en la proliferación y supervivencia de las células transformadas. El infiltrado inflamatorio, conformado por linfocitos Th2 y Th17, células dendríticas, células NK, macrófagos M2 y neutrófilos (Fig. 1A), produce citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-6, IL-1 β , IL-23 e IL-17, moléculas involucradas en la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF- κ B), así como la activación de diferentes vías de señalización incluyendo la vía de β -catenina y la vía del transductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT3), (Fig. 1A)⁽¹⁶⁾.

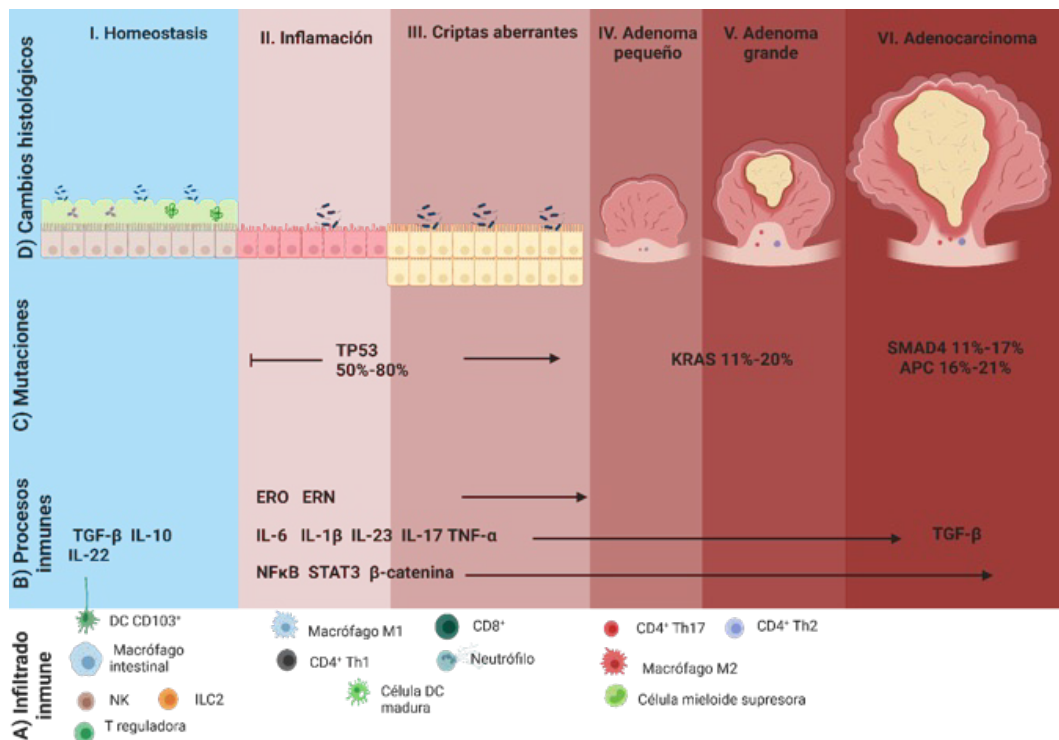


Figura 1. La pérdida de la homeostasis intestinal (I) favorece el establecimiento de procesos inflamatorios patológicos que promueven el inicio y la progresión del cáncer (A, B, C). Durante el desarrollo del CAC, el epitelio intestinal sufre cambios histológicos (D) reflejados en la secuencia: Inflamación (II), formación de criptas aberrantes (III), desarrollo de adenomas pequeño (IV), crecimiento de adenomas grandes (V) y establecimiento del adenocarcinoma (VI).

Aunque en las primeras etapas del CAC la inflamación es crucial para el desarrollo tumoral, en etapas avanzadas de esta enfermedad es posible observar inmunosupresión generada por el tumor⁽⁹⁾. Diversas citocinas producidas por el tumor, incluyendo TGF- β , facilitan el establecimiento de poblaciones celulares supresoras como las células T reguladoras, las células mieloides supresoras y los macrófagos alternativamente activados. Estas células inhiben la proliferación y la actividad de los linfocitos T citotóxicos y células NK, impidiendo la destrucción de células tumorales⁽¹⁷⁾.

Diagnóstico y tratamiento del CCR

El diagnóstico oportuno es uno de los principales retos para el tratamiento del CCR. Al inicio de la enfermedad los pacientes no experimentan síntomas, la detección se realiza en etapas muy avanzadas. Por otra parte, síntomas como la obstrucción del colon, dolor abdominal, diarrea, sangrado, pérdida de peso y anemia, pueden ser asociados a otras enfermedades⁽²⁾. En pacientes con colitis ulcerativa se recomienda realizar chequeos médicos periódicos debido a que la probabilidad de desarrollar CAC, una variante del CCR asociada a la inflamación, aumenta un 2% en los 10 años posteriores al diagnóstico, 8% a los 20 años y 20% a los 30 años⁽⁷⁾.

El tratamiento del CRC varía dependiendo de la etapa de desarrollo del tumor. En etapas tempranas, la primera opción es la remoción quirúrgica. No obstante, en los casos donde la cirugía no es conveniente, es común la administración de quimioterapéuticos como el 5-fluorouracilo (5-FU), el ácido folínico, el oxaliplatino y la capecitabina. En etapas avanzadas, el tratamiento más común es la combinación de quimioterapéuticos y terapias dirigidas contra moléculas que favorecen la supresión inmunológica⁽¹⁸⁾. Aunque el 5-fluorouracilo es la quimioterapia de elección para pacientes con CCR, solo entre el 10 y 15% de los pacientes tienen una respuesta efectiva. La combinación de 5-fluorouracilo con otros fármacos como el oxaliplatino o el irinotecan incrementa la efectividad del tratamiento, aunque también incrementan los efectos colaterales adversos de la quimioterapia. Los esquemas de terapia combinada atacan diversas vías importantes para el desarrollo de CCR, reduciendo la resistencia a fármacos y mejorando la eficacia de la terapia⁽¹⁹⁾. En el CCR asociado a inflamación, los antiinflamatorios previenen la formación de tumores en pacientes con colitis ulcerativa. Además, se ha observado que estos fármacos tienen efectos quimio protectores y actúan en sinergia con los quimioterapéuticos, previniendo la resistencia al tratamiento⁽²⁰⁾.

El estudio de nuevos compuestos antiinflamatorios en el tratamiento de CAC ha sido ampliamente explorado en los últimos años. Entre las principales alternativas destacan el uso de compuestos aislados de plantas, como la betaína, la cual ha demostrado mejorar la efectividad del tratamiento con 5FU⁽²¹⁾ o el uso de productos de excreción/secreción de parásitos, moléculas que suprimen la inflamación⁽²²⁾. La medicina tradicional China se ha convertido en una de las principales guías para el descubrimiento y estudio de nuevos tratamientos. Prescripciones herbales chinas como las decocciones Qingchang Wenzhong y Sini, utilizadas en la antigüedad como tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales, han demostrado capacidad de inhibir el desarrollo de CAC⁽²³⁾. De acuerdo con el texto médico chino “Wushi’er Bingfang”, ahora llamado “Recipes for 52 Ailments”, la especie *Artemisia annua* L se usaba en el tratamiento de fiebre, ictericia y disentería⁽²⁴⁾. Además, se ha reportado que esta planta posee diferentes efectos inmunoreguladores que serán revisados más adelante. Bajo este contexto, el presente trabajo aborda los estudios que analizan los efectos de *Artemisia annua* L sobre el desarrollo del CAC.

Artemisia annua L.

Artemisia annua L. es una herbácea aromática, glabra, de color parduzco que pertenece a la familia de las asteráceas. Su crecimiento es anual y puede medir 1 metro en condiciones silvestres, mientras que en cultivo mide hasta 2 metros. *Artemisia annua* L. está conformada por un solo tallo con ramas alternas y hojas profundamente disectadas (Fig. 2A); su flor es amarilla y está compuesta por pequeñas inflorescencias organizados en panículas sueltas con floretes de disco⁽²⁴⁾. Aunque esta planta es nativa de las regiones templadas de Asia como China, Myanmar, Japón, Corea, el norte de India, el sur de Siberia y Vietnam⁽²⁴⁾, actualmente se distribuye en latitudes medias de Europa central y occidental, en el sureste de Asia, en zonas templadas de América del norte y en regiones tropicales de América del sur⁽²⁵⁾. En 2009, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas

en inglés) aprobó el uso de la artemisinina como tratamiento de la malaria⁽²⁴⁾. La artemisinina es una lactona sesquiterpénica que contiene un puente peróxido interno, señalado como el posible responsable de la actividad biológica de la esta molécula (Fig. 2B). La artemisinina fue aislada de las hojas y flores de *Artemisia annua* L., en protocolos descritos por la profesora china Tu Youyou, quien basó su investigación en los conocimientos del tratado de medicina tradicional china “Handbook of Prescriptions for Emergency” de Hong Ge, donde se encuentra la primera descripción del uso de *Artemisia annua* L. en el tratamiento de la malaria⁽²⁶⁾.

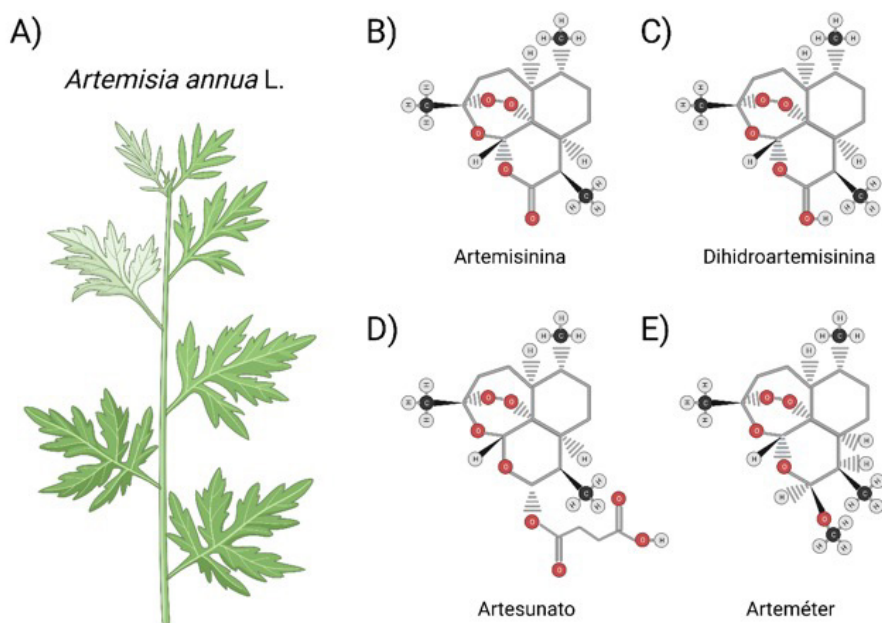


Figura 2. *Artemisia annua* L. (A). Estructura química de la artemisinina (B) y sus derivados semisintéticos: Dihidroartemisinina (C), Artesunato (D) y Arteméter (E).

En relación con las características farmacocinéticas de la artemisinina, se conoce que tiene baja biodisponibilidad lo que limita su efectividad. Debido a esto, se han desarrollado diversos derivados semisintéticos de esta molécula incluyendo el artenimol o β -dihidroartemisinina (Fig. 2C), el artesunato, compuesto soluble en agua (Fig. 2D) y el arteméter, compuesto soluble en aceite (Fig. 2E). La vía de administración de estos compuestos es variable. Mientras la artemisinina y el artesunato pueden administrarse vía intramuscular, intravenosa, oral y rectal, el arteméter solo se administra vía intramuscular, oral y rectal. La dihidroartemisinina es un metabolito de los derivados de la artemisinina que está disponible como fármaco en combinación con la piperquina⁽²⁷⁾.

Estudios posteriores al descubrimiento de la artemisinina como tratamiento antimalárico se dedicaron a la evaluación de sus efectos sobre el sistema inmunológico. Estos abordajes científicos fueron realizados por el grupo de la profesora Tu Youyou⁽²⁶⁾.

Actividad antiinflamatoria de la artemisinina y sus derivados

Además de su uso como tratamiento de la malaria, se ha comprobado que la artemisinina y sus derivados cuentan con un amplio espectro de actividades, destacando la regulación de la respuesta inmune. Entre los primeros estudios, se encuentran aquellos realizados en modelos murinos donde se destaca que

el uso de artemisinina (también conocido como qinghaosu) y su derivado, la dihidroartemisinina disminuyen la producción de IL-2, afectando la proliferación de células del bazo⁽²⁸⁾. Así mismo, se comprobó que el arteméter, un éter derivado de la artemisinina, administrado en ratones en dosis de 5, 50 y 100 mg/kg de peso tiene efectos similares al disminuir la proliferación de células T, la producción de IL-2 e interferón gamma (IFN- γ), estos mismos hallazgos se han reportado en cultivos primarios obtenidos de bazo de ratones BALB/c expuestos a concentraciones crecientes de arteméter (1×10^{-8} M – 1×10^{-2} M)⁽²⁹⁾.

Los efectos de la artemisinina y sus derivados sobre el sistema inmune también se han probado en modelos de enfermedades autoinmunes⁽³⁰⁾. En estos trabajos se comprobó que, en el modelo murino de dermatitis atópica inducido por 1-cloro-2,4-dinitrobenceno, el artesunato administrado por vía intraperitoneal en dosis de 5 o 10 mg/kg reduce los niveles de TNF- α a nivel sistémico. Por otra parte, este compuesto disminuye la expresión de citocinas como la IL-6, la IL-17 y la IL-23, suprime la activación de factores de transcripción como STAT3 y evita el reclutamiento de mastocitos en la piel de ratones con dermatitis atópica. En conjunto, estos mecanismos suprimen la inflamación y síntomas asociados a la dermatitis atópica⁽³¹⁾. Por otra parte, en un modelo murino de encefalomiелitis experimental autoinmune provocado mediante la administración de la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina, se demostró que la administración de artemisinina vía intraperitoneal en un esquema de dosis bajas (200 mg/kg) y altas (600 mg/kg) reduce la severidad de la enfermedad a través de la producción de citocinas antiinflamatorias como la IL-4 y la disminución de IFN- γ en células de bazo⁽³²⁾.

Trabajos realizados en un modelo murino de lupus eritematoso sistémico, inducido por pristano, demuestran que la dihidroartemisinina, metabolito activo de la artemisinina, retrasa la senescencia de células mieloides supresoras en sangre, riñón, médula ósea y bazo, además de promover la expansión de células T reguladoras a nivel sistémico y esplénico. Como resultado final, la dihidroartemisinina suprime la inflamación

y restablece el equilibrio T reguladoras/Th17. A través de diferentes mecanismos, las células mieloides supresoras y células T reguladoras establecen un ambiente inmunosupresor que disminuye la severidad del lupus eritematoso sistémico^(33,34).

Los factores de transcripción son reguladores de diferentes procesos celulares incluyendo la inflamación. Estudios *in vitro* realizados en células de cáncer de hígado Hep3B demuestran que la estimulación con 50-200 μ M de dihidroartemisinina inhibe la señalización mediada por TNF- α , inhibiendo la activación NF- κ B y la expresión de genes regulados por este factor de transcripción, incluyendo Ciclina D1 y COX2; proteínas involucradas en la proliferación y la progresión de la inflamación, respectivamente⁽³⁵⁾. Por otra parte, estudios realizados en células de la microglía demuestran que la artemisinina en concentraciones de 2.5 a 20 μ M suprime la activación de NF- κ B mediada por lipopolisacárido, disminuyendo la producción de TNF- α , IL-6 y óxido nítrico, moléculas que favorecen la inflamación⁽³⁶⁾. Por otra parte, en modelos celulares de condrocitos humanos o de ratas, obtenidos de articulaciones posterior a la inducción de osteoartritis con IL-1 β , se demostró que la artemisinina a concentraciones de 0.007-18.0 μ g/ml ejerce efectos condroprotectores a través de la reducción de la expresión de β -catenina⁽³⁷⁾. Finalmente, en un modelo murino de nefritis por lupus, llevado a cabo en ratones genéticamente modificados (MRL/lpr), el artesunato, un derivado semisintético de la artemisinina, administrado por vía intragástrica inhibió la fosforilación de STAT3, aminorando los síntomas de esta enfermedad⁽³⁸⁾.

Uso de artemisinina y sus derivados en el tratamiento de colitis ulcerativa

Como se mencionó anteriormente los efectos de la artemisinina y sus derivados en la regulación del sistema inmune se han probado en modelos de enfermedades inflamatorias incluyendo la colitis ulcerativa⁽³⁰⁾.

El modelo murino de colitis ulcerativa inducida por dextran sulfato sódico (DSS) es uno de los más utilizados en la actualidad debido a que reproduce el daño y síntomas de la colitis ulcerativa observados en humanos. El DSS es un polisacárido sulfatado que daña directamente las células epiteliales del intestino, afectando la integridad de la barrera epitelial. Los daños en el epitelio intestinal favorecen el establecimiento de procesos inflamatorios patológicos que se manifiestan en síntomas como la diarrea, presencia de mucinas en las heces, hematoquecia, dolor abdominal, pérdida de peso y piloerección⁽³⁹⁾. Experimentalmente, la gravedad de la colitis ulcerativa se determina a través del índice de actividad de la enfermedad, donde se asigna una puntuación a los diferentes síntomas; el incremento de este índice denota el aumento de la gravedad de la enfermedad⁽⁴⁰⁾. Estudios realizados en este modelo demuestran que la administración diaria de artemisinina vía oral, en dosis de 20 mg/kg^(41,42) o de 80 mg/kg⁽⁴²⁾ reduce el porcentaje de pérdida de peso, además los ratones tratados manifiestan menos síntomas, fenómeno reflejado en un menor índice de actividad de la enfermedad^(41,42). Por otra parte, en ratas con colitis ulcerativa inducida por DSS, la administración diaria de artemisinina vía oral (100 mg/kg) disminuye el índice de actividad de la enfermedad⁽⁴³⁾.

En colitis ulcerativa inducida por DSS los macrófagos clásicamente activados juegan un papel importante al ser fuente de citocinas proinflamatorias como la IL-1 β , IL-6 y TNF- α . La administración de artemisinina reduce la producción de estas citocinas y promueve la expresión del receptor de manosa (CD206) en colon⁽⁴²⁾. La expresión del marcador de superficie CD206 en macrófagos se ha relacionado con el incremento de la producción de IL-10⁽⁴⁴⁾, citocina antiinflamatoria cuya actividad se asocia con la regulación de la colitis ulcerativa⁽⁴⁵⁾.

La administración de artesunato por vía intraperitoneal en un esquema de 125 mg/kg/día por 10 días también tiene efectos reguladores sobre la colitis ulcerativa inducida por DSS. Este compuesto favorece la apoptosis de macrófagos intestinales y células dendríticas, además de

suprimir la producción de IL-12 y TNF- α ⁽⁴⁶⁾. Por otra parte, el artesunato modula la actividad de NF- κ B mediante diferentes vías incluyendo la inhibición del ensamblaje del inflamosoma y el bloqueo de la señalización por TLR4. Estos procesos suprimen la inflamación intestinal, reduciendo la severidad de la colitis ulcerativa^(47,48).

Efecto de la artemisinina y sus derivados en cáncer colorrectal

El modelo de CAC inducido por AOM/DSS es uno de los modelos más utilizados para reproducir el inicio y la progresión de esta neoplasia. Como se mencionó anteriormente, al microambiente inflamatorio rico en citocinas como TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-23 e IL-17 favorece la activación de diferentes factores de transcripción relacionados con la sobrevivencia y proliferación de células tumorales, incluyendo a NF- κ B⁽¹⁶⁾. Estudios realizados en el modelo murino de CAC inducido por AOM/DSS demuestran que la administración de dihidroartemisinina (10 mg/kg) vía oral, en estadios tempranos de la enfermedad, reduce la formación de tumores en el colon a través de la supresión de la vía de señalización mediada por TLR4, disminuyendo la activación de NF- κ B.

Además, se observó que este compuesto reduce la producción de citocinas inflamatorias como la IL-1 β , IL-6 y TNF- α en células mononucleares del colon⁽⁴⁹⁾, exponiendo el papel antiinflamatorio de la artemisinina y sus derivados en cáncer de colon (Fig. 3).

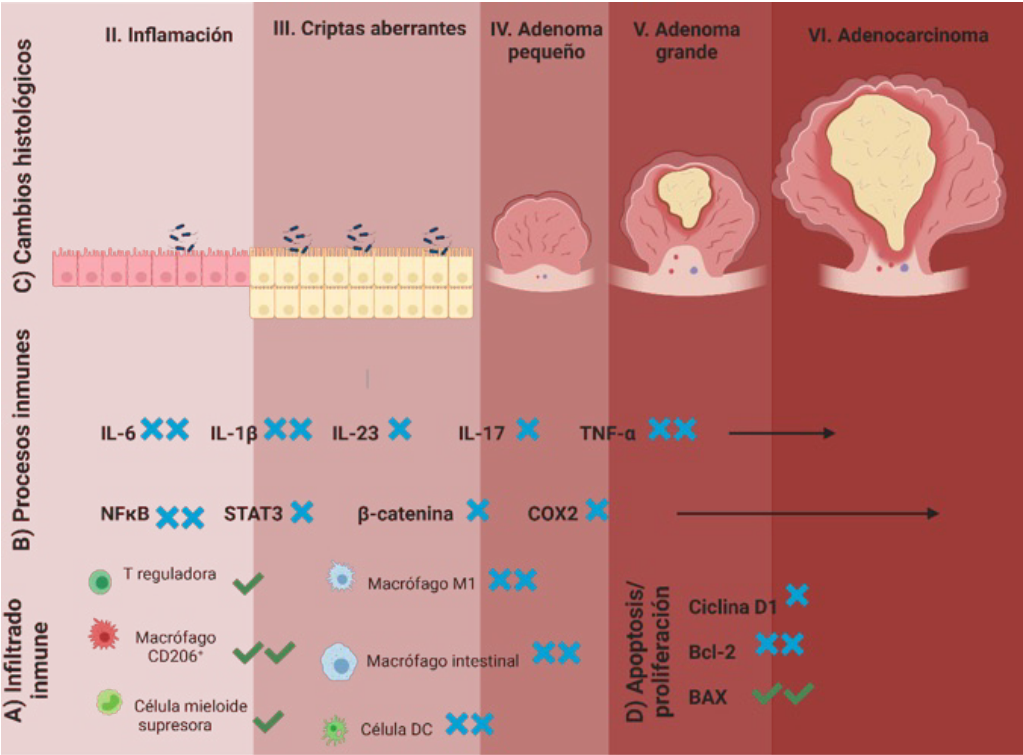


Figura 3. La artemisinina y sus derivados ejercen distintos efectos inmunoreguladores sobre enfermedades inflamatorias incluyendo la colitis ulcerativa y el CAC. La XX indica efectos inhibitorios de la artemisinina y sus derivados comprobados en modelos de colitis ulcerativa o CAC. La X indica efectos inhibitorios observados en otros modelos de enfermedades inflamatorias. La vv indica efectos estimulantes comprobados en modelos de colitis ulcerativa o CAC. La v indica efectos estimulantes comprobados en otros modelos de enfermedades inflamatorias.

Además de regular la inflamación, la artemisinina y sus derivados ejercen efectos directos sobre líneas celulares de cáncer de colon. Estudios *in vitro* realizados en líneas celulares de cáncer de colon humano HCT116 y RKO señalan que la exposición a dihidroartemisinina (1, 5, 10, 20m 40 μM) reduce la viabilidad celular a través de la inducción de apoptosis. Efecto mediado por la sobreexpresión de proteínas proapoptóticas como BAX y la supresión de proteínas anti apoptóticas como Bcl-2(49). Asimismo, trabajos realizados en la línea celular de cáncer de colon SW948, demuestran que la exposición a dihidroartemisinina favorece la escisión de caspasa 3, lo que se traduce en una menor viabilidad celular⁽⁵⁰⁾.

Conclusión

Actualmente la quimioterapia es la terapia de elección para el tratamiento de cáncer de colon. Sin embargo, el carácter multifactorial del CRC interfiere con el éxito de estos fármacos. La combinación de terapias surge como una alternativa ante esta problemática, donde una gran diversidad de blancos se ha explorado, entre ellos la inflamación. En conjunto los trabajos aquí revisados demuestran la actividad antiinflamatoria de la artemisinina y sus derivados, así como, su actividad antineoplásica (Fig. 3). No obstante, es necesario profundizar en el estudio de sus efectos tóxicos y del establecimiento y estandarización de regímenes de dosificación.

Contribuciones de los autores

Cuauhtémoc del Ángel Sánchez Barrera: escritura del manuscrito original. Luis I. Terrazas: revisión del manuscrito original y supervisión. Mariana Segovia-Mendoza, Guadalupe E. Ángeles-López y Janice García-Quiroz: escritura, edición y revisión del manuscrito original, conceptualización y supervisión.

Financiamiento.

No aplica

Agradecimientos

Este artículo de revisión se generó como parte de las actividades del curso de Posgrado “Farmacognosia y cáncer”, ofertado en el programa de Posgrado en Ciencias Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, semestre 2024-1. Cuauhtémoc del Ángel Sánchez Barrera 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: 770801

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer (IARC) 1965-2023. Cancer Today [Internet]. [citado el 10 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/>
2. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)-Gobierno de México. Sitio Web "Acercando el IMSS al Ciudadano" [Internet]. [citado el 10 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201903/070>
3. International Agency for Research on Cancer 1965-2023. Cancer Tomorrow [Internet]. [citado el 11 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
4. Pabón MAM, Babiker HM. A Review of Hereditary Colorectal Cancers. StatPearls [Internet]. el 26 de septiembre de 2022 [citado el 12 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538195/>
5. Fischer J, Walker LC, Robinson BA, Frizelle FA, Church JM, Eglinton TW. Clinical implications of the genetics of sporadic colorectal cancer. ANZ J Surg [Internet]. el 1 de octubre de 2019 [citado el 12 de octubre de 2023];89(10):1224–9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ans.15074>
6. Stidham R, Higgins P. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. Clin Colon Rectal Surg. el 1 de mayo de 2018;31(03).
7. Eaden JA. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut. el 1 de abril de 2001;48(4).
8. Singh N, Baby D, Rajguru J, Patil P, Thakkannavar S, Pujari V. Inflammation and Cancer. Ann Afr Med [Internet]. el 1 de julio de 2019 [citado el 25 de octubre de 2023];18(3):121. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36704802/>
9. Schmitt M, Greten FR. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. Nature Reviews Immunology 2021 21:10 [Internet]. el 28 de abril de 2021 [citado el 26 de octubre de 2023];21(10):653–67. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00534-x>
10. Schneider MR, Dahlhoff M, Horst D, Hirschi B, Trülsch K, Müller-Höcker J, et al. A Key Role for E-cadherin in Intestinal Homeostasis and Paneth Cell Maturation. PLoS One [Internet]. 2010 [citado el 30 de octubre de 2023];5(12):e14325. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0014325>
11. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. Nature 2011 474:7351 [Internet]. el 15 de junio de 2011 [citado el 30 de octubre de 2023];474(7351):298–306. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature10208>
12. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and Colon Cancer. Gastroenterology [Internet]. el 1 de mayo de 2010 [citado el 26 de octubre de 2023];138(6):2101–2114.e5. Disponible en: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508510001769/fulltext>
13. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature [Internet]. el 24 de julio de 2008 [citado el 30 de octubre de 2023];454(7203):436–44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650914/>
14. Frick A, Khare V, Paul G, Lang M, Ferk F, Knasmüller S, et al. Overt Increase of Oxidative Stress and DNA Damage in Murine and Human Colitis and Colitis-Associated Neoplasia. Mol Cancer Res [Internet]. el 1 de abril de 2018 [citado el 26 de octubre de 2023];16(4):634–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378905/>
15. Yaeger R, Shah MA, Miller VA, Kelsen JR, Wang K, Heins ZJ, et al. Genomic Alterations Observed in Colitis-Associated Cancers Are Distinct From Those Found in Sporadic Colorectal Cancers and Vary by Type of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology [Internet]. el 1 de agosto de 2016 [citado el 27 de octubre de 2023];151(2):278–287.e6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063727/>
16. West NR, Mccuaig S, Franchini F, Powrie F. Emerging cytokine networks in colorectal cancer. Nat Rev Immunol [Internet]. el 29 de octubre de 2015 [citado el 27 de octubre de 2023];15(10):615–29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26358393/>
17. Shimizu K, Iyoda T, Okada M, Yamasaki S, Fujii SI. Immune suppression and reversal of the suppressive tumor microenvironment.

- Int Immunol [Internet]. el 25 de septiembre de 2018 [citado el 27 de octubre de 2023];30(10):445–55. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxy042>
18. Li J, Ji Y, Chen N, Dai L, Deng H. Colitis-associated carcinogenesis: crosstalk between tumors, immune cells and gut microbiota. *Cell & Bioscience* 2023 13:1 [Internet]. el 24 de octubre de 2023 [citado el 31 de octubre de 2023];13(1):1–19. Disponible en: <https://cellandbioscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13578-023-01139-8>
 19. Olguin JE, Mendoza-Rodríguez MG, Sanchez-Barrera CA, Terrazas LI. Is the combination of immunotherapy with conventional chemotherapy the key to increase the efficacy of colorectal cancer treatment? <http://www.wjgnet.com/> [Internet]. 2023 [citado el 13 de octubre de 2023];15(2):251–67. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v15/i2/251.htm>
 20. Ricchi P, Zarrilli R, Di Palma A, Acquaviva AM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in colorectal cancer: from prevention to therapy. *British Journal of Cancer* 2003 88:6 [Internet]. el 18 de marzo de 2003 [citado el 31 de octubre de 2023];88(6):803–7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/6600829>
 21. Mendoza-Rodríguez MG, Sánchez-Barrera CÁ, Callejas BE, García-Castillo V, Beristain-Terrazas DL, Delgado-Buenrostro NL, et al. Use of STAT6 Phosphorylation Inhibitor and Trimethylglycine as New Adjuvant Therapies for 5-Fluorouracil in Colitis-Associated Tumorigenesis. *Int J Mol Sci* [Internet]. el 1 de marzo de 2020 [citado el 17 de agosto de 2021];21(6). Disponible en: [/pmc/articles/PMC7139326/](https://pmc/articles/PMC7139326/)
 22. Callejas BE, Mendoza-Rodríguez MG, Villamar-Cruz O, Reyes-Martínez S, Sánchez-Barrera CA, Rodríguez-Sosa M, et al. Helminth-derived molecules inhibit colitis-associated colon cancer development through NF- κ B and STAT3 regulation. *Int J Cancer*. el 30 de diciembre de 2019;145(11).
 23. Dan WY, Zhou GZ, Peng LH, Pan F. Update and latest advances in mechanisms and management of colitis-associated colorectal cancer. <http://www.wjgnet.com/> [Internet]. 2023 [citado el 31 de octubre de 2023];15(8):1317–31. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v15/i8/1317.htm>
 24. Wani KI, Zehra A, Choudhary S, Naeem M, Khan MA, Khan R, et al. *Artemisia annua* L.: Traditional Uses, Phytochemistry, and Pharmacological Activities. *Medicinal Plants of the Asteraceae Family: Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacological Activities* [Internet]. el 1 de enero de 2022 [citado el 14 de octubre de 2023];17–42. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-19-6080-2_2
 25. Wang D, Shi C, Alamgir K, Kwon SM, Pan L, Zhu Y, et al. Global assessment of the distribution and conservation status of a key medicinal plant (*Artemisia annua* L.): The roles of climate and anthropogenic activities. *Science of The Total Environment*. el 15 de mayo de 2022;821:153378.
 26. Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nature Medicine* 2011 17:10 [Internet]. el 11 de octubre de 2011 [citado el 14 de octubre de 2023];17(10):1217–20. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nm.2471>
 27. Medhi B, Patyar S, Rao RS, Byrav Ds P, Prakash A. Pharmacokinetic and toxicological profile of artemisinin compounds: an update. *Pharmacology* [Internet]. diciembre de 2009 [citado el 3 de noviembre de 2023];84(6):323–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19851082/>
 28. Sun XZ. [Experimental study on the immunosuppressive effects of qinghaosu and its derivative]. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* [Internet]. el 1 de enero de 1991 [citado el 3 de noviembre de 2023];11(1):37–8, 6. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/2054892>
 29. Wang JX, Tang W, Shi LP, Wan J, Zhou R, Ni J, et al. Investigation of the immunosuppressive activity of artemether on T-cell activation and proliferation. *Br J Pharmacol* [Internet]. el 3 de marzo de 2007 [citado el 4 de noviembre de 2023];150(5):652. Disponible en: [/pmc/articles/PMC2189761/](https://pmc/articles/PMC2189761/)
 30. Qiu F, Liu J, Mo X, Liu H, Chen Y, Dai Z. Immunoregulation by Artemisinin and Its Derivatives: A New Role for Old Antimalarial

- Drugs. *Front Immunol.* el 9 de septiembre de 2021;12:751772.
31. Bai XY, Liu P, Chai YW, Wang Y, Ren SH, Li YY, et al. Artesunate attenuates 2, 4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis by down-regulating Th17 cell responses in BALB/c mice. *Eur J Pharmacol* [Internet]. el 5 de mayo de 2020 [citado el 4 de noviembre de 2023];874. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32087254/>
 32. Khakzad MR, Ganji A, Ariabod V, Farahani I. Artemisinin therapeutic efficacy in the experimental model of multiple sclerosis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. el 2 de noviembre de 2017 [citado el 4 de noviembre de 2023];39(6):348–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28952817/>
 33. Li D, Qi J, Wang J, Pan Y, Li J, Xia X, et al. Protective effect of dihydroartemisinin in inhibiting senescence of myeloid-derived suppressor cells from lupus mice via Nrf2/HO-1 pathway. *Free Radic Biol Med* [Internet]. el 1 de noviembre de 2019 [citado el 4 de noviembre de 2023];143:260–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31419476/>
 34. Chen Y, Tao T, Wang W, Yang B, Cha X. Dihydroartemisinin attenuated the symptoms of mice model of systemic lupus erythematosus by restoring the Treg/Th17 balance. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. el 1 de abril de 2021 [citado el 4 de noviembre de 2023];48(4):626–33. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1440-1681.13461>
 35. Wang KS, Li J, Wang Z, Mi C, Ma J, Piao LX, et al. Artemisinin inhibits inflammatory response via regulating NF- κ B and MAPK signaling pathways. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. el 2 de enero de 2017 [citado el 8 de noviembre de 2023];39(1):28–36. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08923973.2016.1267744>
 36. Zhu C, Xiong Z, Chen X, Peng F, Hu X, Chen Y, et al. Artemisinin Attenuates Lipopolysaccharide-Stimulated Proinflammatory Responses by Inhibiting NF- κ B Pathway in Microglia Cells. *PLoS One* [Internet]. el 13 de abril de 2012 [citado el 8 de noviembre de 2023];7(4):e35125. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035125>
 37. Zhong G, Liang R, Yao J, Li J, Jiang T, Liu J, et al. Artemisinin Ameliorates Osteoarthritis by Inhibiting the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry* [Internet]. el 7 de enero de 2019 [citado el 8 de noviembre de 2023];51(6):2575–90. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1159/000495926>
 38. Dang WZ, Li H, Jiang B, Nandakumar KS, Liu KF, Liu LX, et al. Therapeutic effects of artesunate on lupus-prone MRL/lpr mice are dependent on T follicular helper cell differentiation and activation of JAK2-STAT3 signaling pathway. *Phytomedicine* [Internet]. el 1 de septiembre de 2019 [citado el 12 de noviembre de 2023];62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129432/>
 39. Xu HM, Huang HL, Liu Y Di, Zhu JQ, Zhou YL, Chen HT, et al. Selection strategy of dextran sulfate sodium-induced acute or chronic colitis mouse models based on gut microbial profile. *BMC Microbiol* [Internet]. el 1 de diciembre de 2021 [citado el 5 de noviembre de 2023];21(1):1–14. Disponible en: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-021-02342-8>
 40. Park YH, Kim N, Shim YK, Choi YJ, Nam RH, Choi YJ, et al. Adequate Dextran Sodium Sulfate-induced Colitis Model in Mice and Effective Outcome Measurement Method. *J Cancer Prev* [Internet]. el 30 de diciembre de 2015 [citado el 8 de noviembre de 2023];20(4):260. Disponible en: <https://pmc/articles/PMC4699753/>
 41. Lee AS, Hur HJ, Sung MJ. The Effect of Artemisinin on Inflammation-Associated Lymphangiogenesis in Experimental Acute Colitis. *Int J Mol Sci* [Internet]. el 1 de noviembre de 2020 [citado el 5 de noviembre de 2023];21(21):1–12. Disponible en: <https://pmc/articles/PMC7662347/>
 42. Huai M, Zeng J, Ge W. Artemisinin ameliorates intestinal inflammation by skewing macrophages to the M2 phenotype and inhibiting epithelial–mesenchymal transition. *Int Immunopharmacol.* el 1 de febrero de 2021;91:107284.
 43. Jia X, Gao Y, Liu L, Guo Y, Wang J, Ma H, et al.

- Artemisinin Alleviates Intestinal Inflammation and Metabolic Disturbance in Ulcerative Colitis Rats Induced by DSS. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2022 [citado el 5 de noviembre de 2023];2022. Disponible en: /pmc/articles/PMC9042626/
44. Wright PB, McDonald E, Bravo-Blas A, Baer HM, Heawood A, Bain CC, et al. The mannose receptor (CD206) identifies a population of colonic macrophages in health and inflammatory bowel disease. *Sci Rep* [Internet]. el 1 de diciembre de 2021 [citado el 5 de noviembre de 2023];11(1):19616. Disponible en: /pmc/articles/PMC8490356/
 45. Li MC, He SH. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. el 3 de marzo de 2004 [citado el 5 de noviembre de 2023];10(5):620. Disponible en: /pmc/articles/PMC4716896/
 46. Sun W, Han X, Wu S, Wu J, Yang C, Li X. Unexpected mechanism of colitis amelioration by artesunate, a natural product from *Artemisia annua* L. *Inflammopharmacology* [Internet]. el 1 de agosto de 2020 [citado el 5 de noviembre de 2023];28(4):851–68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31865495/>
 47. Chen YX, Zhang XQ, Yu CG, Huang SL, Xie Y, Dou XT, et al. Artesunate exerts protective effects against ulcerative colitis via suppressing Toll-like receptor 4 and its downstream nuclear factor- κ B signaling pathways. *Mol Med Rep* [Internet]. 2019 [citado el 5 de noviembre de 2023];20(2):1321. Disponible en: /pmc/articles/PMC6625425/
 48. Hua L, Liang S, Zhou Y, Wu X, Cai H, Liu Z, et al. Artemisinin-derived artemisitene blocks ROS-mediated NLRP3 inflammasome and alleviates ulcerative colitis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. el 1 de diciembre de 2022 [citado el 5 de noviembre de 2023];113(Pt B). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36384076/>
 49. Bai B, Wu F, Ying K, Xu Y, Shan L, Lv Y, et al. Therapeutic effects of dihydroartemisinin in multiple stages of colitis-associated colorectal cancer. *Theranostics* [Internet]. 2021 [citado el 6 de noviembre de 2023];11(13):6225. Disponible en: /pmc/articles/PMC8120200/
 50. Lu Z hai, Peng JH, Zhang R xin, Wang F, Sun H ping, Fang Y jing, et al. Dihydroartemisinin inhibits colon cancer cell viability by inducing apoptosis through up-regulation of PPAR γ expression. *Saudi J Biol Sci*. el 1 de febrero de 2018;25(2):372–6.