ACCESO ABIERTO OPEN ACCESS

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Estudios preclínicos de la *Withania somnifera* para tratamiento del cáncer

Preclinical studies of *Withania somnifera* for cancer treatment

Eduardo Adiel Landrove-Escalona[1], Ismael Camilo Rodríguez-Núñez[1], Elianis De la Caridad Figueredo-Guerra[1], Isabel Cristina Martel Cabrera[2]

[1]Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas. Las Tunas. Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Facultad de Ciencias Médicas. Cienfuegos Cuba.

Recibido: *17/05/2021* ***Aprobado***: *27/08/2021*

RESUMEN

La Ashwagandha (Withania somnifera) es una planta de origen indio, en la cual a través de ensayos clínicos se ha comprobado una poderosa actividad antitumoral, inmunomoduladora de genes y la capacidad para inducir la apoptosis ante células cancerígenas, El onjeivo del presente artículo es describir el uso de Withania somnifera como tratamiento para el cáncer. Se realizó una revisión bibliográfica actualizada, empleando los recursos disponibles en Infomed, específicamente Scielo y EpuMed, se concluyó que para varios tipos de neoplasias esta planta logró una disminución considerable de tamaño y volumen de células cancerígenas, además indujo al detenimiento significativo del ciclo de células humanas en la fase G2/M. Se evidenció su propiedad inmunomuduladora de genes y su capacidad para inducir la apoptosis ante células cancerígenas destacando que esta asegura efectos secundarios mínimos y buenos resultados en los tratamientos combinados con Oxaliplatino y Cisplatino.

ABSTRACT

Ashwagandha (Withania somnifera) is a plant of Indian origin in which, through preclinical trials, a powerful antitumor activity has been proven.an updated Bibliographic Review was carried out using the resources available in Infomed, Scielo and EpuMed in order to describe the use of Withania somnifera as a therapy against cancer. of the total literature consulted, 27 bibliographies were cited, 58% of the last 3 years. In the treatment found that several types of neoplasms, this plant achieved a significant reduction in size and volume of cancer cells, also induced the detail significant cycle of human cells in phase G2/M. They showed their property immunomodulator genes and its ability to induce apoptosis to cancer cells, highlighting that this ensures minimal side effects and good results in the combined treatments with Oxaliplatin and Cisplatin.

Keywords: Withania; Medicinal Plants; Neoplasms; Cells.

Citar como: Landrove-Escalona EA, Rodríguez-Núñez IC, Figueredo-Guerra1 EdlC, Martel Cabrera IC. Estudios preclínicos de la *Withania somnifera* para tratamiento del cáncer. EsTuSalud. 2021; 3(2):e79. Disponible en: http://revestusalud.sld.cu/index.php/estusalud/article/view/79.

Palabras clave: Withania; Plantas Medicinales; Neoplasias; Células.

El cáncer es uno de los retos más pertinentes de nuestro tiempo. A consecuencia de la transición epidemiológica demográfica, el cáncer es actualmente una de las causas principales de muerte, globalmente. Esta transición está todavía en curso, lo que con una dinámica diferente alrededor del mundo; por consiguiente, este cambia su escala y su perfil. (1,2)

Las proyecciones señalan que el número de casos nuevos se originará de 14 millones en 2012, para más de 20 millones en 2030, y que casi dos terceras partes de ellos tomarán lugar en países en desarrollo. Desde que los países menos desarrollados no tienen similares recursos para afrontar el problema, esta situación plantea un reto dramático para los gobiernos y las autoridades de sanidad. (1,2)

Aun así, Cuba, siendo un país subdesarrollado, tiene un perfil de amplia base en los factores de riesgo, la hipertensión y el consumo de tabaco. En conformidad con la importancia de estas enfermedades, hay hitos e intervenciones con un impacto positivo, así como, también, las aberturas y los retos dentro de la indumentaria del Plan de Acción Global de la Organización Mundial de la Salud para la Prevención. En el año 2016 se registraron 24 303 defunciones en todas las edades por cualquier tipo de cáncer. Particularmente, la provincia de Las Tunas muestra un comportamiento semejante al resto del país, siendo el cáncer de pulmón el de mayor incidencia. (1,2,3)

En los últimos años se enfatiza con un empuje sosegado, y cada vez mayor, la incorporación a la práctica profesional de la medicina tradicional y natural no como opción motivada por causas económicas, o como vía para solucionar problemas de desabastecimiento, sino como una indiscutible disciplina científica, necesaria de estudiar, perfeccionar y desarrollar permanentemente por sus demostradas ventajas, tanto éticas como científicas. (4)

La Medicina Natural y Tradicional brinda variadas bondades por ser económica y simple. El uso de fitofármacos es un método ventajoso en situaciones especiales o de desastres, donde se requiere de atención médica masiva con recursos limitados. Esta medicina es curativa, preventiva e instruye al ser humano para vivir en equilibrio biológico y armonía, lo que beneficia una correcta salud mental y física. Existe la creencia de su inocuidad, pero se han reportado casos de efectos colaterales, lo que exhorta a una investigación minuciosa. (5,6)

Los fitofármacos siempre han sido sujeto a riguroso estudio científico, como es el caso de la Ashwagandha o también llamada *Withania somnífera*; en nuestros días se sigue indagando cada vez más sobre esta planta con tan excelentes resultados, tanto es así, que la comunidad científica internacional toma en cuenta de sobremanera el uso de esta planta para tratar enfermedades no trasmisibles crónicas, como lo es el cáncer. (7,8)

Esta planta crece naturalmente en África Oriental e India se encuentra en casi todos los climas templados. Es designada "el ginseng indio", debido al área donde se siembra y las similares propiedades estimulantes con ginseng. Todos los estudios científicos disponibles soportan el hecho que es un tónico realmente regenerativo potente. Tiene acciones farmacológicas, como antitumor antiinflamatorio, aunque también ayuda a mantener un balance correcto en nivel de azúcar de sangre y colesterol. (7,8)

Withania somnifera es un arbusto de hoja perenne peludo erecto, grisáceo, ligeramente con raíces medianamente largas tuberosas y el tallo es pequeño. Las ramas están cubiertas con cabellos estrellados, estas pueden tener una longitud de hasta 10cm. Las flores son pequeñas y pueden ser verdosas o amarillas, florece casi todo el año. La fruta es suave, carnosa, tiene muchas semillas. Este arbusto es pequeño, crece cerca de 2 pies de altura. Los quimiotipos diferentes de *W. somnifera* están ampliamente crecidos en India para su uso medicinal. El género *Withania* incluye 26 especies, de las cuales sólo dos son encontradas en India, *Withania somnifera* y *Withania coagulans Dunal.* (9)

Las investigaciones en Ashwagandha han demostrado la presencia de 35 compuestos químicos, incluyendo los alcaloides (isopelletierine, anaferina), lactonas esteroidales (withanolidas, vitaferinas), saponinas con un grupo adicional (sitoindosidas IX; VII y VIII sitoindosidas) de acilo y con glucosa de 27 carbonos. Muchos estudios han sido transmitidos adelante, probando su propiedad anticáncer, inmunomoduladora, analgésica, adapto génica, como ansiolítico, antidepresivo, y aumenta fuerzas físicas y mentales. [7,8]

Estudios han demostrado que *Withania somnifera* puede anticipar o puede reprimir desarrollo del tumor en pacientes con tumores malignos en crecimiento y puede proponer una mejora potencial de las quimioterapias. Alcanza a ser utilizada como un adjunto para la quimioterapia de cáncer o la radioterapia; Además de tener un efecto anticancerígeno, también reduce los efectos secundarios de agentes anticancerígenos, el cual favorece a la inmunidad y calidad de vida. La *Withania somnifera* puede ser una solución para el tratamiento del cáncer. [7]

Su efecto inmunomoduladora realza la duración de la vida de pacientes de cáncer. Considerando, de esta manera, que el uso de esta planta puede ser muy eficaz para tratar a pacientes con cáncer, así como disminuir su efecto a nivel celular y, por ende, molecular en células cancerígenas, como principal motivación para describir el uso de *Withania somnifera* como tratamiento para el cáncer. [7]

DESARROLLO

El cáncer es caracterizado por una sobre-proliferación anormal de las células, con una excelente aptitud para copia y la invasión. Las diferentes terapias son usadas solas o en combinación para el tratamiento de una variedad ancha de tumores. La característica farmacológica más deseable de un agente tumoral eficaz es su selectividad de la capacidad de replicación tumoral, donde el objetivo principal es volver a la homeostasis de las células normales con mínimos efectos adversos. [10]

Los fitoconstituyentes vitales de la planta *Withania Somnifera* están asociados: wihaferina y sus derivados. Existen muchos informes sobre la versatilidad de los componentes químicos en partes de las plantas de *Withania somnifera*, entre ellos están: hojas, raíces y corteza. La Withaferin A (WA) es el constituyente más importante estudiado por muchos investigadores, se demostró que la Withaferin A (WA) está presente en mayor proporción en las hojas, en comparación con otras partes de las mismas plantas y su aislamiento de la planta es un proceso que hasta la fecha se utiliza para varias aplicaciones. Estos tienen una inmensa aplicación en controlar las células cancerosas en diferentes etapas de varios tipos de cáncer.[10]

Una ventaja importante asociada es su capacidad para potenciar, pero no influir en los efectos terapéuticos de los agentes antineoplásicos tradicionales. Se ha reconocido que la regulación de genes epigenéticos juega un papel muy crítico en la etiología del cáncer. Los eventos epigenéticos importantes involucrados son: la metilación del ADN y las modificaciones de histonas postraduccionales, que regulan la expresión genética y mantenimiento de la función celular. [10]

La metilación anormal en el ADN juega papel importante en el silenciamiento de los genes supresores de tumores, que conduce al desarrollo y la progresión del cáncer, siendo esta la causa firme de los cánceres humanos. Varios estudios demostraron que los fotoquímicos dietéticos son capaces de regular las funciones celulares mediante modificaciones epigenéticas, disminuyendo así los riesgos de cáncer. Se ha demostrado que la Withaferin A tiene el potencial para revertir los cambios epigenéticos y, por lo tanto, puede prevenir la formación de células cancerosas y su proliferación, modulando los eventos epigenéticos del silenciamiento génico. [11]

En el tratamiento del cáncer, los principales factores limitantes son asociados con los agentes de uso común, así como la dosis efectiva requerida para el efecto antineoplásico con un mínimo toxicidad. *Withania somnifera* se ha considerado un fármaco seguro, cuyo valor de LD 50 agudo resultó ser 465 mg / kg (332– 651 mg / kg) en ratas y 432 mg / kg (229–626 mg / kg) en ratones. Estos estudios demostraron que esta planta no es tóxica en un amplia gama de dosis razonables y se puede suponer que dosis en las que están sus preparaciones están indicadas en humanos y son seguras.

(11)

La *Withania somnifera* (WS) ha reportado una inducción en la generación de ácido desoxirribonucleico de fragmentación, guiado en la apoptosis mitocondrial y mediada por células del melanoma, con un circuito integrado valor de 50, extendiéndose desde 1.8 a 6.1mM y podría indicar a l7, 12-dimetilbenzantraceno de la piel inducida en ratones. El tratamiento con extracto de la raíz de *Withania somnifera* dio como resultado ganancia significativa del peso y reducción en las lesiones de piel de modelo albino suizo de ratones. (12)

Withania somnifera también indujo al detenimiento significativo del ciclo de células humanas en la fase G2/M. En el cáncer bucal, los investigadores reportaron una tensión nerviosa oxidativa, con una muerte selectiva, mediada por células bucales malignas y no de las células bucales normales, además, se observó la despolarización del potencial de la membrana y el daño causado por la mitocondria y el ácido desoxirribonucleico.(13)

El tratamiento combinado del oxaliplatino, compuesto químico que se encarga de actuar en contra del desarrollo de células cancerígenas con la *Withania somnífera,* tuvo buenas consecuencias para tratar el cáncer pancreático; importante destacar que las células pancreáticas malignas en los estudios con ratones manifestaron la actividad más fuerte antitumoral. Con resultados similares muy eficaces se utilizó el mismo tratamiento para tratar el cáncer ovárico, lo cual dio como resultado producción realzada de actividad antitumoral e indujo a la autofagia. En este caso en el experimento con ratones, hubo una reducción del 70–80 % en el volumen del tumor. (14)

Otro estudio que fue reportado de la *Withania somnífera,* actuando en combinación con cisplatino, que es un agente alquilante, basado en el platino empleado en la quimioterapia bajo la activación regulada del gen Notch-1 y la inhibición de metástasis en los ratones. A través del análisis de expresión de la proteína se encontró una reducción significativa en los marcadores de cáncer de la célula. Interesantemente, sugiere que la *Withania somnifera* en combinación con cisplatino puede ser una terapia altamente efectiva para el cáncer ovárico. (14)

Withania confirió gran actividad proliferante en células cervicales cancerígenas. Estudios demostraron que la *Withania somnifera* fue compatible a las características múltiples del tumor, incluyendo la proliferación de la célula y la baja regulación de las oncoproteinas de fosforilación. Las investigaciones demostraron una reducción significativa (70 %) en el volumen del tumor en ratones, resultado favorable para la investigación. (13)

En caso de carcinoma renal, la *Withania somnifera* demostró efectos antitumorales múltiples, realzando la apoptosis inducida en células normales, que condujo a la inhibición de activación del gen localizado en el cromosoma 9 humano, que elabora una proteína llamada JAK2, y la fosforilación inducida de la proteína Quinasa B y la Bcl-2. *Withania somnifera* también inhibió NFkB, que son el grupo de proteínas que ayudan a controlar muchas funciones de la célula del riñón humano, interactuando con residuo del Cys179, localizado en el sitio catalítico, así demostrando su potencial anticancerígeno en carcinoma renal. (15)

Los estudios demostraron que *Withania somnifera* inhibió la proliferación en varias regiones de la células cancerosas del origen linfático y mieloide, la detención del ciclo celular que actúa como substituto en la fase G0, además es transcendental enfatizar en la apoptosis inducida por la proteína quinasa p38 activada por mitógenos. La *Withania somnifera* también ostentó actividad anti proliferativa en células de limpoblásticas aisladas de sangre de los paciente. (16)

Los estudios han confirmado que la *Withania somnifera* inhibió el crecimiento del tumor y el volumen en ratones hembras, inyectadas con células linfomas grandes y difusas. Los extractos de la raíz de la *Withania somnifera* ostentaron efectos anti leucémicos en la célula T-Limfoblastoida e indujeron daño al ácido desoxirribonucleico, deteniendo así el ciclo celular e incrementando la concentración intracelular de calcio con una significativa producción, proponiendo así que la *Withania somnifera* ejerce sus efectos anticancerígenos a través de la múltiple acción. (16)

La incidencia de cáncer de colon es alta, destacando este ser el tercer cáncer más

común en la población mundial. Los extractos etanoicos de la *Withania somnífera*, inducido en ratones albinos suizos, estimularon efectos inmunomoduladores; la Withania inhibió el cáncer en dos puntos: inhibiendo a Notch-1 haciendo señales evidentes de baja regulación para el mismo y, también, para Hes-1 y Hey-1, además inhibió su relación cruzada con la proteína Quinasa B. [17]

Estudios demostraron que usando el hueso axis como un blanco terapéutico para tratar el cáncer, el potencial antitumor causado por esta planta fue también elevado, ya que se comprobó al administrar la dosis una apoptosis en tres regiones de la célula cancerígena, por la expresión de marcadores clásicos apoptóticos. [17]

Otro estudio reportó que *Withania somnifera* inhibió migración de la glucoproteína IL-6 e indujo activación del transductor de señal STAT-3 en células del colon humano, que han estado implicadas en el desarrollo de cáncer. Los tumores de colon que fueron generados en ratones y se trataron con *Withania somnifera* significativamente redujeron volumen del tumor y peso. Más allá, los estudios moleculares han revelado que la administración oral de la *Withania somnifera* inhibe la expresión de marcadores inflamatorios de pro supervivencia en los ratones. [18]

Un estudio reciente informa que la terapia de la combinación de 5-fluorouracil (5-FU) con *Withania somnifera* disminuyó la viabilidad de células colorrectales cancerígenas e indujo a la tensión nerviosa mediada de autofagia; y la apoptosis provocó que se detuviera el ciclo de la célula en la fase G2/ M y hubo una interrupción significativa en la progresión del tumor, volumen, multiplicidad, tamaño de pólipos, y los adenomas en los ratones tratados. Se demuestra de esta forma la necesidad para fomentar las implicaciones clínicas de la *Withania somnífera*. Se encontró, además, que la apoptosis inducida bajo la dependencia del axis asimiló la tensión nerviosa y exhibió una toxicidad segura. [18]

Los extractos alcohólicos de la hoja de la *Withania somnifera* condujeron a las alteraciones morfológicas, indujeron diferenciación, apoptosis y la finalización del proceso de crecimiento en células del glioma. El uso combinado de células y Withania demostró actividad anti invasiva y anti antigénica, mediada por la regulación detenida de la ribonucleidoproteína hnRNP-K y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los extractos de agua de Ashwagandha (ASH-WEX) condujeron a varios efectos antitumorales, como la promoción de diferenciación en células del cerebro, la apoptosis inducida, los cambios morfológicos; la célula detuvo su ciclo en la fase G0/G1 y la baja regulación de marcadores Transición Epitelio Mesénquima, como MMP-2, MMP-9. [19]

Indicando, precisamente, que ASH-WEX actúa en la matriz extracelular (ECM) remodelando e invade en el neuroblastoma. Se obtuvieron al observarse, también, el volumen del tumor intracraneal reducido y la baja regulación de tumores múltiples, promoviendo proteínas como D1 de NF-KB, de Quinasa B, VEGF y ciclina, lo que demostró la eficacia del antiglioma del ASH-WEX. El mismo grupo también reportó la disminución dependiente en la dosis, cuándo el glioblastoma multiforme (GBM) fue tratado con *Withania somnifera* en la resensibilización y proliferación celular usando temozolomide (TMZ). Ante células resistentes se manifestó la posibilidad de la *Withania somnifera* para ser usada en combinación con agentes quimioterapéuticos, como TMZ. [20]

El cáncer de la próstata fue responsable de las muertes de 3,8 % de hombres en el 2018. La *Withania somnífera,* en combinación con otros anti andrógenos, indujo apoptosis de la próstata, además, esta condujo a una disminución del dependiente de la dosis en la viabilidad de la célula y causó acumulación de la proteína Wee1 en la fase G2 / M del ciclo de la célula. *Withania somnifera* fue también reportada a mediar interrupción de la proteína vimentina, que ha sido previamente reportada en cáncer de mama y la reducción de niveles de c-FLIP. [21,22]

El 3-azido, derivado de *Withania somnifera* (3 -azidoWA) inhibió la invasión extracelular del dependiente Par-4 de MMP-2 en células HeLa y PC-3. El examen insinuó la inhibición de la angiogénesis en el ratón. El 3-azidoWA también realzó quimiosensibilidad, sensibilizando la autofagia en las células que poseían cáncer de próstata para inducir la apoptosis y,

además, la tensión nerviosa ER, proponiendo de esta forma el potencial terapéutico en cáncer de la próstata. Los estudios en ratones apuntaron que *Withania somnifera* inhibiese el desarrollo del tumor de la próstata y disminuido los niveles la proteína quinasa B y recuperado la función de proteína Par4. [23]

La administración oral de *Withania somnifera* inhibió a la transición epitelio mesénquima y metástasis pulmonar en ratones tratados. Se ha reportado recientemente que el extracto raíz *Withania somnifera* inhibe litogénesis en células de la próstata, posiblemente por la baja regulación de los niveles de c-Myc y de p-Akt, y así sugiere el papel posible de metabolismo grasoso de ácido en las células cancerígenas y un mecanismo nuevo de ofrecer actividad antitumoral en cáncer de la próstata. [23]

El cáncer de mama es el más común entre mujeres. Debido a su naturaleza altamente heterogénea, los tumores del pecho tienen tendencia a ser altamente agresivos y meta estáticos por naturaleza. Los estudios en la línea celular señalaron que *Withania somnifera* indujo el arresto del mitótico en las células de bajo potencial maligno y la línea celular MDA-MB-231, una de las más utilizadas para el estudio del cáncer de mama. Los ratones hembras se inyectaron con células MDA-MB-231 y se observó un retraso significativo del tumor, cuándo fue tratado con cinco semanalmente, intraperitoneal; la inyección de peso del cuerpo del 4mg *Withania somnifera* por kg. [24]

Los extractos de la raíz Withania fueron también reportados por inhibir a la transición epitelio mesénquima de las células cancerígenas de mama y, experimentando con ratones, se inyectaron con células MDA-MB 231, mientras el metilnitrosurea indujo cáncer mamario en ratas hembras en la expresión de Ki67 y el marcador Nuclear de Antígeno de la Célula Proliferante (PCNA), después de tratarse los tumores con extractos de raíz, como se muestra en los estudios inmunohistoquímicos. La A Withaferin inhibió el crecimiento de MCF7 positivo del receptor de Estrógeno (ER) y las células T47D así exhibieron propiedades de anti estrógeno. [24]

Varios estudios, involucrados con Withania en contra del cáncer de mama, demuestran actividades inhibitorias potentes en líneas de la célula diversas (MCF-7 y MDA-MB 231). Estos estudios han establecido un reporte estático en el ciclo de la célula en la fase G2 / M, conduciendo a la apoptosis como el mecanismo principal de acción similar, experimentándose en contra las líneas de células de cáncer de mama con extracto Withania, que inhibió proliferación de la célula en ambos in vitro y en vivo, con reducción significativa en el citoquina y la expresión CCL2. Por eso reduce la migración y la invasión en células MDA-MB 231. [25]

El cáncer pulmonar representa el cáncer más común y es la causa principal de muertes por cáncer relatadas en todo el mundo. Los estudios iniciales sugirieron que la administración oral de extracto Withania impidió el uretano e indujo al adenoma pulmonar en ratones albinos. Los extractos de la raíz Withania restauraron los niveles de las células inmunes, suprimieron proliferación de la célula y la actividad mostrada por el oxidante y, por consiguiente, los protegió a los ratones albinos suizos de las especies reactivas de oxígeno. [26]

Withania ha sido mostrada para ser altamente efectiva en suprimir, transformar el factor-b1 de crecimiento (TGF-B1) y TNF-A, por lo que indujo la transición epitelio mesénquima (EMT) en las células de cancerígenas que no poseían pequeño tamaño (NSCLC) A549 y células H1299. Withania es también conocida por inducir a la apoptosis, el detenimiento del ciclo de la célula e inhibir proliferación, suprimiendo la activación de senda del PI3K/Akt. [26]

Un estudio reciente ha sugerido que Withania sea un candidato potencial para la terapia de anticáncer, que puede poder vencer resistencia del cisplatino. Estos resultados concluyen que Withania debería estar más allá probado para su eficacia, ya sea a solas o en combinación con otra quimioterapia o droga para cáncer pulmonar. [26,27]

CONCLUSIONES

El tratamiento con extracto de la raíz de Withania Somnifera dio como resultado producción realzada de actividad

1. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

2. Barrios E, Garau M. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. . An Facultad Med (Univ Repúb Urug) [revista en internet]. 2017 [citado 10/03/21]; 4(1): 9-46. Disponible en: https://revistas.udelar.edu.uy/OJS/index.php/anfamed/article/view/218.
3. Landrove-Rodríguez O, Morejón-Giraldoni A, Venero-Fernández S, Suárez-Medina R, Almaguer-López M, Pallarols-Mariño E, et al. Enfermedades no transmisibles: factores de riesgo y acciones para su prevención y control en Cuba. Rev Panam Salud Pública [revista en internet]. 2018 [citado 10/03/21]; 42: e23. Disponible en: https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.23
4. Espinosa-Velázquez ME, Fernández-Carballosa CR, Góngora-Parra KB, Machado-Reyes IM, Cruz-Carballosa TL. Terapia artística para pacientes oncológicos que reciben tratamiento con radio y quimioterapia en Las Tunas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. [revista en internet]. 2018 [citado 10/03/21]; 43(6 Especial-FiloArtMed). Disponible en: http://www.revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1684.
5. González Rodríguez R, Cardentey García J. Conocimiento sobre Medicina Natural y Tradicional por residentes de Medicina General Integral. revmedicaelectronica [revista en internet]. 2016 [citado 13/03/21]; 38(5): 689-696. Disponible en: http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1979/3158.
6. Smith-Austin AB, Fiqueredo-Mesa Y, García-Céspedes M, Hechavarria-Torres M. La Medicina Natural y Tradicional. Su aplicación en la atención secundaria de salud y la formación por los médicos de ortopedia. En: VI Jornada provincial de Medicina Natural y Tradicional
7. VII Taller de la Cátedra de Medicina Natural y Tradicional. [en línea]. Natuguaso; Santiago de Cuba; 2020 [citado 12/03/21]. Disponible en http://www.natuguaso2020.sld.cu/index.php/natuguaso/2020/paper/view/26/37.
8. Rojas-Pérez S, Rúa-Del-Toro M, Laguna-Reyes Y, Espinosa-Palacio D, Sánchez-Domínguez EM. Caracterización de reacciones adversas notificadas en la base de datos de farmacovigilancia de la provincia Las Tunas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. [revista en internet]. 2018 [citado 12/03/21]; 43 (1). Disponible en: http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1240.
9. Mohanty A, Sahoo JP, Acharya AU, Samal KC. Ashwagandha (Withania somnifera) Ashwagandha (Withania somnifera) - The Nature's Gift to Mankind. BioResToday [revista en internet]. 2021 [citado 14 de marzo 2021]; 3(2): 122-124. Disponible en: https://bioticainternational.com/ojs/index.php/biorestoday/article/view/756
10. Czyżewska I, Jarosz PM, Wiśniewska P. Withania somnifera (Ashwagandha) a plant of many possibilities. J Educ Health Sport [revista en internet]. 2020, ago [citado 12/04/21]; 10(8): 434-438. Disponible en: https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.08.053.
11. Mahendra R, Priti SJ, Gauravi A, Alves dos Santos C. Anticancer activities of Withaniasomnifera: Current research, formulations, and future perspectives. Pharm Biol [revista en internet]. 2016 [citado 12/03/21]; 54(2): 189–197. Disponible en: https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1027778.
12. Doost-Azgomi RN, Zomorrodi A, Nazemyieh H, Bagher Fazljou SM, Sadeghi Bazargani H, Nejatbakhsh F, et al. Effects of Withania somnifera on Reproductive System:
13. A Systematic Review of the Available Evidence. BioMed Research International [revista en internet]. 2018 [citado 15/03/21]. Disponible en: https://doi.org/10.1155/2018/4076430.
14. Chang H-W, Li R-N, Wang H-R, Liu J-R, Tang J-Y, Huang H-W, et al. Withaferin a induces oxidative stress-mediated apoptosis and DNA damage in oral cancer cells. Front. Physiol [revista en internet]. 2017 [citado 16/03/21]; 8(634): 1-11. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00634.
15. Shreeya-B, Saraugi SS, Kumar A,

Rathore A, Soni DK. Sensory and physical evaluation of herbal biscuit incorporated with Ashwagandha (Withania somnifera) and Ragi (Eleusine coracana) Int J Chem Stud [revista en internet]. 2020 [citado 16/03/21]; 8(5): 136-142. Disponible en: https://doi.org/10.22271/chemi.2020.v8.i5b.10290.

16. Ahma R, Fatima A, Srivastava AN, Khan MA. Evaluation of apoptotic activity ofWithania coagulansmethanolicextract against human breast cancer and Vero cell lines. Journal of Ayurveda and Integrative Medicine [revista en internet]. 2017 [citado 16/03/21]; 8: 177-183. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jaim.2017.01.001.

17. Straughn AR, Kakar SS. Withaferin A ameliorates ovarian cancer-induced cachexia and proinflammatory signaling. J Ovarian Res [revista en internet]. 2019 [citado 16/04/21]; 12(115). Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13048-019-0586-1.

18. Strouhalova K, Prechová M, Gandalovicová A, Brábek J, Gregor M, Rosel D. Vimentin intermediate filaments as potential target for cancer treatment. Cancers [revista en internet]. 2020 [citado 16/03/21]; 12(184). Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers12010184.

19. Turrini E, Calcabrini C, Sestili P, Catanzaro E, Gianni Ed, Diaz AR, et al. Withania somnifera induces cytotoxic and cytostatic effects on human T leukemia cells. Toxins [revista en internet]. 2016 [citado 16/03/21]; 12(1): 184. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers12010184.

20. Chandrasekaran, Pal B, Kolluru V, Tyagi A, Baby B, Dahiya N, et al. The Chemopreventive effect of Withaferin A on spontaneous and Inflammation-associated colon carcinogenesis models. Carcinogenesis [revista en internet]. 2018 [citado 16/03/21]. Disponible en: https://doi.org/10.1093/carcin/bgy109.

21. Mukherjee PK, Banerjee S, Biswas S, Das B, Kar A, Katiyar CK . Withania somnifera (L.) Dunal - Modern perspectives of an ancient Rasayana from Ayurveda. J Ethnopharmacol. [revista en internet]. 2021, ago [citado 26 de marzo 2021]; 264 (10): 1537-1547. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113157.

22. Saleem S, Muhammad G, Hussain MA, Altaf M, Bukhari SNA. Withania somnifera L.: Insights into the phytochemical profile, therapeutic potential, clinical trials, and future prospective. Iran J Basic Med Sci [revista en internet]. 2020 [citado 06/04/21]; 23: 1501-1526. Disponible en: http://dx.doi.org/10.22038/IJBMS.2020.44254.10378.

23. Helson L, Majeed M. Pleiotropic chemotherapyto abrogate glioblastoma multiforme Migration/Invasion. Anticancer Research [revista en internet]. 2019 [citado 06/04/21]; 39(7): 3423-3427.Disponible en: https://doi.org/10.21873/anticanres.13487.

24. Rehman S, Keefover-Ring K, ul Haq I, Dilshad E, Khan MI, Akhtar N, et al. Climatic conditions increase withanolide content of withania coagulans enhancing its inhibitory potential against human prostate cancer cells. Appl Biochem Biotechnol [revista en internet]. 2019 [citado 06/04/21]; 188: 460–480. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s12010-018-02933-8.

25. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA CANCER J CLIN [revista en internet]. 2018 [citado 06/04/21]; 68(6): 394–424. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21492.

26. Balakrishnan A S, Nathan AA, Kumar M, Ramamoorthy S, Mothilal SKR. Withania somnifera targets Interleukin-8 and Cyclooxygenase-2 in human prostate cancer progression. Prostate Int [Revista en internet]. 2017 [citado 06/04/21]; 5(2): 75-83. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.prnil.2017.03.002.

27. Parvaiz AD, Mir Sa, Bhat JA, Hamid A, Singh AL, Malik F, et al. An anti-cancerous protein fraction from Withania somnifera induces ROS-dependent mitochondria-mediated apoptosis in human MDA-MB-231 breast cancer cells. Inter J Biological Macromolecules. [revista

en internet]. 2019 [citado 06/04/21]; 135:77-87. Disponible en https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.05.120.

28. Szarc Vel Szic K, Declerck K, Crans RAJ, Diddens J, Scherf D B, Gerhäuser C, et al. Epigenetic silencing of triple negative breast cancer hallmarks by Withaferin A. Oncotarget [revista en internet]. 2017 [citado 06/04/21]; 8(25): 40434-40453. Disponible en: https://doi.org/10.18632/oncotarget.17107.

29. Hsu JHM, Chang PM, Cheng TS, Kuo YL, Wu ATH, Tran TH, et al. Identification of withaferin a as a potential candidate for anti-cancer therapy in non-small cell lung cancer Cancers [revista en internet]. 2019 [citado 07/04/21]; 11(7): 1003. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers11071003.

30. Malik V, Kumar V, Kaul SC, Wadhwa R, Sundar D. Computational insights into the potential of withaferin-a, withanone and caffeic acid phenethyl ester for treatment of aberrant-egfr driven lung cancers. Biomolecules [revista en internet]. 2021 [citado 07/04/21]; 11(2): 160. Disponible en: https://doi.org/10.3390/biom11020160.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Landrove-Escalona EA, | *https://orcid.org/0000-0003-4261-5719.* Búsqueda bibliográfica y redacción del informe final.

Rodríguez-Núñez IC, | *https://orcid.org/0000-0001-5063-1511.* Selección de artículos de referencia y redacción de la versión final del informe.

Figueredo-Guerra E de la C, | *https://orcid.org/0000-0002-6814-3361.* Búsqueda bibliográfica y revisión del informe final.

Martel-Cabrea IC, | *https://orcid.org/0000-0002-9322-7399.* Búsqueda bibliográfica y revisión del informe final.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Copyright EsTuSalud: Revista de Estudiantes de la Salud en Las Tunas. Este artículo está bajo una Licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional. los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.