

# Lectinas vegetales y sus efectos en el cáncer

Adriana Castillo-Villanueva,\* Fikrat Abdullaev\*

\* Laboratorio de Oncología Experimental, Instituto Nacional de Pediatría, SS.

*Plant lectins and their effects on cancer*

## ABSTRACT

*Recently, there has been increased interest in the potential health benefits of plant lectins, particularly due to their anticancer effect. This updated review discusses literature data published on the anticancer activities of plant lectins and their possible molecular mechanism(s) of action.*

**Key words.** *Plant lectin. Cytotoxicity. Anticancer and anti-tumor activities.*

## INTRODUCCIÓN

Las lectinas son un grupo de proteínas de origen no-inmune que comparten la propiedad de enlazarse de forma específica y reversible a los carbohidratos, ya sean libres o que formen parte de estructuras más complejas. Estas proteínas usualmente tienen al menos dos sitios de unión por molécula: un azúcar específico y una molécula glicosilada. Como característica particular tienden a aglutinar a las células a las cuales se unen.<sup>1</sup> Este tipo de moléculas se encuentra distribuida en la naturaleza, en diferentes organismos como microorganismos, hongos, animales y plantas.

En las plantas, la mayoría de estas moléculas están presentes en los cotiledones y endospermos de las semillas y constituyen de 2 a 10% del total de proteína de éstas.<sup>2</sup> Se sugiere que dentro de la planta, estas proteínas pueden tener diferentes funciones como son: regulación fisiológica, defensa mecánica contra el ataque de microorganismos, almacenamiento de proteínas, transporte de carbohidratos, estimulación mitogénica, reconocimiento de

## RESUMEN

La importancia de estudiar compuestos naturales para utilizarlos como opciones médicas terapéuticas, específicamente contra el cáncer, nos da la pauta para realizar una revisión exhaustiva de la literatura concerniente a la actividad biológica de las lectinas vegetales, las cuales han sido reportadas por poseer propiedades tóxicas, citotóxicas, antitumorales y anticancerígenas. En este trabajo revisamos diferentes estudios publicados sobre el mecanismo de acción de las lectinas con respecto a su efecto antitumoral.

**Palabras clave.** Lectinas de plantas. Citotoxicidad. Actividades anticancerígenas y antitumorales.

las bacterias fijadoras de nitrógeno del género *Rhizobium*, y algunas más.<sup>3</sup>

La gran importancia de las lectinas se debe fundamentalmente a sus propiedades biológicas como la interacción con grupos sanguíneos específicos, aglutinación de linfocitos, eritrocitos, espermatozoides, plaquetas, bacterias y células tumorales, inducción de la mitosis en el linfocito, y efectos citotóxicos sobre los linfocitos.<sup>4-6</sup> Algunas de sus aplicaciones son: análisis de funciones linfoproliferativas y citotóxicas en células mononucleares causadas por algunas drogas, detección de anormalidades cromosómicas, como marcadores fluorescentes para estudiar cambios estructurales en los glicoconjugados presentes en las superficies celulares, y la detección de transformaciones malignas en las células, entre otras.<sup>2</sup>

La primera lectina de planta fue descubierta en 1888 en extractos de semillas de *Ricinus communis* por Stillmark y se le llamó Ricina (RCA). Más tarde, Hellin descubrió la abrina (APA) en semillas de *Abrus precatorius* por su característica de hemoaglutinante.<sup>7</sup> Sin embargo, no es sino hasta 1963 que Aub et al.<sup>8</sup> describen que las lectinas de plantas pue-

den distinguir entre células normales y células malignas y que la diferencia está en la superficie, en otras palabras, que la alteración de la superficie celular es propiedad de células cancerígenas.<sup>8</sup> Debido a sus propiedades específicas, las lectinas se han utilizado como herramientas en la bioquímica, biología celular, inmunología, genética y biomedicina con propósitos analíticos y preparativos, así como para el diagnóstico y terapia en el cáncer.<sup>2,4,9</sup>

Los glicoconjugados de las superficies celulares son conocidos por su desempeño importante en las interacciones célula-célula, tales como el reconocimiento, la comunicación y adhesión.<sup>10-12</sup> Tales interacciones son también importantes en la tumorigénesis, progresión del tumor y metástasis.<sup>11,13</sup> Durante la diferenciación celular y la transformación maligna, la biosíntesis de las cadenas de oligosacáridos de glicoproteínas es frecuentemente alterada y esta alteración puede ser detectada por las lectinas.<sup>14-16</sup> Dentro de los estudios de membrana se ha reportado el uso de lectinas para investigar cambios estructurales en las superficies celulares.<sup>4,17</sup>

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica de los estudios publicados sobre el efecto antitumoral de las lectinas de plantas tanto *in vivo* como *in vitro*, que nos permita entender el o los mecanismos de acción de estas moléculas sobre células malignas.

## EFFECTO ANTITUMORAL DE LAS LECTINAS DE PLANTAS

En el campo de la quimioterapia contra el cáncer, el estudio de las lectinas ha jugado un rol importante. Diferentes estudios *in vivo* e *in vitro* con numerosas lectinas de plantas han demostrado que poseen actividad antitumoral (efecto inhibitorio en el crecimiento del tumor) y actividad anticarcinogénica (efecto inhibitorio en la inducción del cáncer por carcinógenos).<sup>18</sup> Los trabajos reportados utilizando diferentes lectinas de plantas en casos de cáncer, nos permiten entender que los mecanismos de acción de estas proteínas son muy variados dependiendo de diferentes factores como pueden ser el origen celular, clase de tumor y concentración de lectina (Cuadro 1).

Desde los años setenta se reporta la actividad antitumoral de las lectinas de plantas. La administración intraperitoneal de ricina (RCA) y abrina (APA) en ratones inducidos inhibe el crecimiento de los tumores derivados del carcinoma ascítico Ehrlich<sup>19</sup> y en reportes recientes se describe el mecanismo de toxicidad tanto de la ricina como de la abrina.<sup>20,21</sup> En otro trabajo, se demostró que la inyección de

Con A (*Canavalia ensiformis*) produce la inhibición del desarrollo tumoral en hámsters (células de poliovirus transformado 3T3).<sup>22</sup> A partir de entonces se han reportado muchos estudios con diferentes lectinas de plantas y su efecto en las células tumorales.

En estudios subsecuentes se reporta que la administración intraperitoneal de la lectina GS-1 (*Griffonia simplicifolia*) en ratones con células ascíticas Ehrlich, también inhibe el crecimiento de los tumores por su efecto citotóxico.<sup>23,24</sup> Otros autores examinaron la actividad antitumoral de diferentes lectinas: *Phaseolus vulgaris* (PHA), *Glycine max* (SBA) y *Triticum vulgare* (WGA) en células murina en el linfoma ascítico *in vivo* y encontraron que las cuatro lectinas inhibieron el crecimiento del tumor y aumentaron la posibilidad de vida.<sup>25</sup>

La dieta con PHA en animales estimulados con células de tumores ascíticos Krebs II provocó que se desarrollaran tumores más lentamente que los controles y se observó que el número total de células tumorales, sus proteínas, DNA, RNA y contenidos de poliaminas se redujeron en comparación con los controles.<sup>26</sup> Mukhopadhyay, *et al.*, en 1994, examinaron el efecto de SBA en la suplementación de la dieta con esta lectina en el crecimiento de células de murina del linfoma ascítico y su función inmune en el huésped. Ellos sugieren que el posible mecanismo antitumoral de SBA pueda deberse al fortalecimiento del sistema inmune del huésped.<sup>27</sup> Otros trabajos han demostrado que el efecto de las lectinas TMA I y TMA II (*Tricholoma mongolicum*) es inhibir el crecimiento de células de sarcoma 180 y prolongar la vida de los ratones con tumores.<sup>28</sup>

Por otro lado, también se han reportado estudios que demuestran el efecto citotóxico de las lectinas en células tumorales *in vitro*. El estudio con cinco diferentes lectinas: PHA, GSA, Con A, WGA, PNA (*Arachis hypogaea*), en el crecimiento celular de tres líneas celulares de cáncer colorrectal humano (LoVo, HCT-15 y SW837) se ve afectado de manera diferente dependiendo de la concentración y el tipo de lectina, concluyendo que estas lectinas tienen un potencial para afectar el crecimiento de las colonias cancerígenas *in vitro*.<sup>29</sup> Se han reportado estudios sobre la especificidad de las lectinas y su unión a carbohidratos en tres líneas celulares de carcinoma colorrectal humano (CaCo-2, HT-29 y HCT-8), utilizando diferentes lectinas marcadas con fluorescencia: DBA (*Dolichos biflorus*), PNA, LCA (*Lens culinaris*), STL (*Solanum tuberosum*), UEA-I (*Ulex europaeus* I), y WGA. Se describió la tasa de unión a las diferentes líneas celulares, reflejando el patrón de glicosilación de las células.<sup>30</sup> La unión específica de las lectinas sobre resi-

**Cuadro 1.** Mecanismos de acción de las lectinas de plantas en diferentes células malignas *in vitro* e *in vivo*.

<i>In vitro</i>				
Lectina	Mecanismo de acción	Línea celular	Tipo	Ref.
PHA-L ( <i>Phaseolus vulgaris</i> )	Inhibición del crecimiento a altas concentraciones	LoVo, HCT-15, SW837	Cáncer colorrectal humano	27
Con A (Concavalina A)	Inhibición del crecimiento a altas concentraciones	LoVo, HCT-15, SW837	Cáncer colorrectal humano	27
GSA ( <i>Griffonia simplicifolia</i> I-A)	Estimula el crecimiento celular a altas y bajas concentraciones. Inhibe el crecimiento celular a altas concentraciones	SW837 LoVo.	Cáncer colorrectal humano	27
WGA ( <i>Triticum vulgare</i> )	Inhibición del crecimiento a altas concentraciones	LoVo, HCT-15, SW837	Cáncer colorrectal humano	27
DSA ( <i>Datura stramonium</i> )	Inducción de diferenciación irreversible e inhibición de proliferación	C6 glioma, U251, SNB-75, SNB-78.	Glioma de rata, tumor de cerebro humano	51
VCA ( <i>Viscum album</i> , <i>L. coloratum</i> )	Inhibición del crecimiento dosis-dependiente	Molt-4	T linfoblástico humano agudo	35
	Inhibición de proliferación dosis-dependiente, con inducción de apoptosis	B16-BL6	Melanoma metastático	48
	Inducción de la apoptosis a través de la activación de caspasa-3	HL-60	Leucemia promieloide aguda	47
	Inhibición de la telomerasa	SK-Hep-1, Hep3B	Hepatocarcinoma humano	49
	Inducción de apoptosis por la defosforilación de Akt	A253	Cáncer humano	76
ML-I ( <i>Viscum album</i> )	Inducción de apoptosis: inactivación intracelular de caspasas	Jurkat T-cell, BJAB B-cell	Leucemia humana	43
ABL ( <i>Agaricus bisporus</i> I)	Inhibición de proliferación sin citotoxicidad, se internaliza y selectivamente bloquea la importación de proteínas nucleares dependientes de NLS a través de Orp-150 truncada.	HT29	Adenocarcinoma de colon humano	42,50
VFA ( <i>Vicia faba</i> )	Inhibición de proliferación no asociado a citotoxicidad, posible interacción con la molécula de adhesión epCAM	LS174T, SW1222 y HT29	Cáncer de colon humano	40
AAL ( <i>Agrocybe aegerita</i> )	Inducción de apoptosis con actividad de ADNasa	HeLa, SW480, SCG-7901, MGC80-3, BGC-823, HL-60. S-180	Cánceres humanos Sarcoma de ratón	53
<i>In vivo</i>				
Lectina	Mecanismo de acción		Tipo	Ref.
PHA ( <i>Phaseolus vulgaris</i> )	Inhibición del crecimiento de tumores		Murina linfomas ascíticos	25
SBA ( <i>Glycine max</i> )	Fortalecimiento del sistema inmune del huésped		Murina linfoma ascítico	27
TMA I y II ( <i>Triholoma mongolicum</i> )	Inhibición del tumor y prolongación de la vida de los animales		Ratón con células de sarcoma 180	28
GS-1 ( <i>Griffonia simplicifolia</i> )	Inhibición del crecimiento de tumor		Ratón con células ascíticas Ehrlich	23,24
VCA( <i>Viscum album</i> , <i>L. coloratum</i> )	Inhibición del crecimiento de tumores y metástasis por el incremento de la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis		Ratón inoculado con células de melanoma B16-BL6	48
KML-C (Korean mistletoe; <i>Viscum album coloratum</i> )	Actividad inmunomoduladora para fortalecer el sistema de defensa del huésped, efecto en metástasis asociado a muerte natural y macrófagos		Murina melanoma, carcinoma de colon y linfoma	54
ML-I ( <i>Viscum album</i> )	Efecto antitumoral con reducción del crecimiento del linfoma trasplantado		Ratón con tumores de linfoma no-Hodgkin	55

duos de azúcares ha permitido realizar otros estudios con lectinas como la ABL (*Agaricus bisporus*) que se unen a un disacárido galactosilado expresado en queratinocitos. Estos estudios determinaron que esta lectina reversiblemente inhibe la proliferación de líneas celulares de cáncer sin citotoxicidad y con potencial terapéutico en situaciones como la psoriasis.<sup>31</sup>

La comparación de patrones de unión de las lectinas en diferentes líneas celulares de melanoma humano ha sido analizada. La glicosilación está generalmente alterada en células tumorales en comparación con su contraparte normal. En este estudio se analizaron comparativamente los patrones de las glicoproteínas de células de melanoma humano utilizando diferentes lectinas marcadas (SNA: *Sambucus nigra*, MAA: *Maackia amurensis* y PHA: *Phaseolus vulgaris*) y se sugiere que en el melanoma humano, la expresión de ramificación y complejos sialilados del tipo N-oligosacáridos se incrementan en las células de sitios metastáticos. También se sugiere que los carbohidratos están asociados con la adquisición del potencial metastático de células tumorales.<sup>32</sup>

Extractos de *Viscum album* (muérdago) son ampliamente utilizados como tratamientos complementarios para el cáncer en Europa. En estos extractos, la presencia de las lectinas se ha identificado como el principal activo. La proliferación celular de 16 líneas celulares con extractos acuosos del muérdago fue investigada, reportándose que en los extractos conteniendo altas cantidades de lectinas se muestra actividad antitumoral en la línea celular de cáncer mamario.<sup>33</sup> Por otro lado, ya se ha reportado la inhibición de células de cáncer mamario humano con el uso de otras lectinas.<sup>34</sup>

También se ha hecho un estudio comparativo de muérdago europeo (*Viscum album*) y muérdago coreano (*Viscum album* var. *coloratum*), donde la purificación de la lectina de este último (VCA) muestra que el peso molecular de sus cadenas A y B son diferentes de la lectina purificada del europeo (VAA); sin embargo, encontraron que ambas mostraron actividad similar de citotoxicidad (IC<sub>50</sub> igual a 1.2 ng/mL) contra células Molt-4.<sup>35</sup>

#### ESTUDIOS REPORTADOS EN LOS ÚLTIMOS AÑOS CON LECTINAS DE PLANTAS Y SU EFECTO A NIVEL MOLECULAR

En 1997 se publicó una revisión bibliográfica sobre el efecto antitumoral de las lectinas de plantas *in vivo* e *in vitro*. En este estudio se sugiere que este

efecto está asociado con la habilidad de las lectinas para modular el crecimiento, la diferenciación, proliferación y apoptosis donde la mayoría de éstos está mediado por los receptores de superficie.<sup>18</sup> Los efectos bioquímicos que se han reportado de las lectinas de plantas en células malignas son la inhibición de la síntesis de DNA, RNA y proteínas.<sup>29,36</sup> Sin embargo, si el efecto es directo o si es un resultado indirecto de las lectinas, aún es cuestionable. También se describen otros posibles mecanismos por los cuales las lectinas pueden actuar, como su actividad citotóxica vía apoptosis, el efecto de las lectinas en la actividad de dos enzimas la DNA polimerasa y RNA polimerasa, y en la regulación del sistema de adeniación en la membrana celular.<sup>37,38</sup> De esta manera, Abdullaev y González (1997)<sup>18</sup> revisaron que las lectinas de plantas pueden modular procesos biológicos en las células tales como el crecimiento, la adhesión, transformación maligna, metástasis y apoptosis, proponiendo que las lectinas pueden ser una herramienta útil en las investigaciones sobre el cáncer, para su diagnóstico y como terapéutico. Sin embargo, aún se requieren de más estudios para entender el o los mecanismos del efecto antitumoral de éstas.

A partir de 1999 se han reportado diferentes estudios que permiten entender más el mecanismo de acción a nivel molecular de las lectinas de plantas en relación con su efecto antitumoral.

Con el particular interés de comparar la actividad hemoaglutinante y el efecto citotóxico de diferentes extractos de leguminosas mexicanas para la proliferación, formación de colonias y síntesis de DNA de células cancerígenas, se realizó un estudio donde extractos de frijol tepari (*Phaseolus acutifolius*), frijol común (*P. vulgaris*) y mezquite (*Prosopis juliflora*) muestran tener diferentes efectos inhibitorios dosis-dependiente. Aparentemente, no existe una correlación entre el contenido proteico, la actividad hemoaglutinante y la actividad citotóxica; siendo el mezquite el que presenta una mayor actividad citotóxica, proponiendo que la purificación y caracterización de las lectinas de estas plantas son necesarias para determinar su(s) mecanismo(s) de acción.<sup>39</sup>

En 1999, se realizaron estudios con VFA (*Vicia faba*, haba) en la proliferación celular, la adhesión celular, la incorporación de aminoácidos y en la diferenciación de tres líneas celulares derivadas de adenocarcinoma colorrectal (LS174T, SW1222 y HT29). En las tres líneas celulares se observa agregación (10 µg/mL) y se incrementa la diferenciación morfológica relacionada con la adhesión de la molécula ePCAM. También se describe la inhibición en la proli-

feración de las líneas celulares de una manera dosis-dependiente y reversible, que no está asociada a la citotoxicidad y se ve incrementada la incorporación de aminoácidos.<sup>40</sup>

En ese mismo año se determina que la ABL (*Algaricus bisporus* inhibe) la proliferación de células epiteliales<sup>41</sup> de una manera reversible y bloquea la importación de proteínas nucleares dependiente de NLS. 120 µg/mL producen 81% de inhibición de la incorporación de timidina en el DNA de la línea celular de adenocarcinoma HT29. La ABL inhibe la proliferación celular sin citotoxicidad, se internaliza a la célula y bloquea el canal de proteínas dependiente de NLS en el núcleo.<sup>42</sup>

Bantel, *et al.*, en 1999, investigaron el mecanismo de inducción de ML-I en la citotoxicidad de líneas celulares T y B leucémicas. ML-I desata la muerte celular y como resultado, la inducción de la apoptosis, la cual fue enteramente dependiente de la activación intracelular de las proteasas de la familia de las caspasas. ML-I consiste de dos subunidades que se describen como la cadena B que se requiere para la unión a la membrana celular y la internalización de la cadena A. Esta última se encuentra involucrada en la inactivación ribosomal con la inhibición de la síntesis de proteínas.<sup>43</sup>

Experimentos sobre el crecimiento de tumores intraperitoneales y subcutáneos de linfoma no-Hodgkin (NHL) en ratones fueron reducidos con dietas de PHA.<sup>44,45</sup> La suplementación en la dieta con lectina de muérdago (ML-1) reduce la masa de tumores murina NHL casi 60%.<sup>46</sup>

En el 2001 se publicaron estudios de VCA en células de leucemia promieloide aguda HL-60 demostrando que la viabilidad es dosis-dependiente y su IC<sub>50</sub> es igual a 5 ng/mL. VCA induce la muerte celular a través del mecanismo de apoptosis, sugiriendo que es por la activación de proteasas caspasa-3, la cual fragmenta a PARP [poli(ADP-ribose)polimerasa].<sup>47</sup>

Las actividades anticancerígenas y antimetastásicas de la VCA fueron investigadas utilizando la línea celular del melanoma B16-BL6 y se demostró que VCA causa una reducción dosis-dependiente del crecimiento celular (con una IC<sub>50</sub> de 25 ng/mL) e induce la apoptosis. En ratones inoculados con células B16-BL6, la VCA no fue capaz de bloquear la formación de tumores, sin embargo, la supervivencia se incrementó y mostró un efecto antimetastático. VCA inhibe la angiogénesis de una manera dosis-dependiente.<sup>48</sup>

En 2002 se demostró que la VCA induce la apoptosis en células de hepatocarcinoma humano SK-Hep-1 y Hep3B. Esta inducción es a través de la activación de Bax (acelerador de apoptosis) y la inhibición de

Bcl-2 (supresor de apoptosis). La VCA induce apoptosis a través de la activación de las proteasas caspasa-3 e inhibe la actividad de la telomerasa.<sup>49</sup>

En ese mismo año, se reportó que ABL se internaliza inhibiendo la proliferación y selectivamente bloqueando el importe de proteínas nucleares dependiente de NLS (el cual es esencial para mantener las funciones celulares), y se sugiere que la proteína Orp150 truncada funciona como factor de transporte citosólico.<sup>50</sup> Otros investigadores reportaron que DSA (*Datura stramonium*) induce irreversiblemente la diferenciación de células de glioma C6, inhibe la proliferación de una manera dosis-dependiente, suprime la síntesis de DNA, actúa en la etapa temprana de la proliferación celular e incrementa la expresión de GFAP (proteína de filamento). También se reportó que esta lectina puede distinguir entre glicorreceptores astrocíticos y neuronales.<sup>51</sup> En trabajos con abrina se reportó un efecto antitumoral en tumores trasplantados en ratones.<sup>52</sup>

En el 2003 se reportó que la lectina de *Agrocybe aegerita* (AAL) tiene un efecto antitumoral inducido vía apoptosis y con actividad de DNAasa. En este estudio se investigaron diferentes líneas celulares derivadas de tumores humanos HeLa, SW480, SCG-7901, MGC80-3, BGC-823, HL-60 y sarcoma de ratón S-180, demostrándose que AAL inhibe su crecimiento; y que *in vivo* también inhibe la viabilidad de células tumorales S-180.<sup>53</sup>

El efecto inhibitorio de las lectinas aisladas del muérdago coreano (KML-C) en la metástasis de células tumorales murina (melanoma B16-BL6, carcinoma de colon 26-M3.1 y linfoma L5178Y-ML25) fueron investigadas en ratones *in vivo*, sugiriendo que estas lectinas tienen una actividad inmunomoduladora para aumentar y fortalecer el sistema de defensa del huésped contra los tumores. Su efecto terapéutico y profiláctico en la metástasis está asociado con la activación de células de muerte natural (NK) y macrófagos.<sup>54</sup>

Estudios realizados en ratones con tumores NHL sometidos a dietas con un contenido de lectina de muérdago (ML-1, 10 mg por día) demostraron que el grado de actividad mitótica en los tumores está reducida en 75%, la infiltración en los tumores de células positivas CD3 está incrementada y hay presencia de cuerpos apoptóticos en los tumores.<sup>55</sup>

## EFFECTOS ADVERSOS DE LAS LECTINAS, REPORTES CLÍNICOS

Aunque se han descrito a las lectinas en su actividad antitumoral, es importante mencionar que tam-

bién se describen como moléculas altamente tóxicas y que la utilización de éstas en algunos casos puede presentar efectos adversos.

La toxicidad de las lectinas se caracteriza por la capacidad de inactivar los ribosomas y se clasifican como proteínas RIP II.<sup>56</sup> Dentro de las lesiones patológicas que se describen con la ingesta o administración de lectinas en animales o humanos, se observa la presencia de parenquimatosis, degeneración grasa y edema en varios tejidos. También se describe que las lectinas se unen a los grupos glicosilados de las membranas de las células epiteliales del tracto digestivo, impidiendo la absorción de nutrientes, además la presencia de coágulos en los capilares de todos los órganos, y hemorragias locales en el sitio de aplicación.<sup>57,58</sup>

Hay estudios en donde se reportan efectos secundarios en la utilización de algunas lectinas como agentes antitumorales. La ricina que ha sido probada por varias rutas –aplicación local, intratumoral e intrarterial– en pacientes con tumores, ha reportado una variedad de resultados. En un ensayo clínico con bajas dosis de ricina administradas por vía intravenosa a pacientes con cáncer fueron toleradas. Los síntomas que se presentaron fueron igual que los de una gripa, con fatiga y dolor muscular, y algunas veces con náuseas y vómito, empezando los síntomas de cuatro a seis horas después de la administración y durando de uno a dos días. Sin embargo, para el caso de la abrina se reportaron dos muertes en Fase I de ensayos clínicos; estos pacientes presentaron ataques generales y signos de toxicidad en el sistema nervioso central.<sup>59</sup>

En otro estudio se caracterizó la reactividad inmunológica en pacientes con efectos secundarios durante el tratamiento con extracto acuoso de muérdago europeo, encontrándose la producción variada de citocinas TH1 y TH2, lo cual indica que diferentes mecanismos están involucrados en la inducción de los efectos secundarios. En este estudio se concluye que los efectos secundarios producidos por el muérdago son raros y están dominados por una reacción en el sitio de aplicación sugiriendo la participación de reacciones retrasadas tipo hipersensibilidad.<sup>60</sup>

Un paciente con un adenocarcinoma de páncreas inoperable fue tratado con inyecciones intraperitumoral y peritumoral de extracto de *Viscum album* L, el cual contenía 5,700 ng/mL de lectina. Después de la tercera inyección se presentó una marcada eosinofilia. La condición general del paciente fue estable durante el tratamiento y se concluye que la lectina puede estar asociada con la hipereosinofilia, así como también con la producción de citocinas TH1 y TH2.<sup>61</sup> La intensidad y el curso del tiempo de las re-

acciones locales parecen depender de la concentración de las lectinas de muérdago.<sup>62</sup>

En otro trabajo se reportan tres casos clínicos en donde hay reacciones anafilácticas severas después de la inyección de muérdago, dos de ellos en pacientes con cáncer y un tercero como una propuesta preventiva por el hecho de que un hermano padecía cáncer.<sup>63</sup>

Hay estudios preclínicos que muestran un efecto citotóxico e inmunoestimulado de muérdago, predominantemente en el sistema celular inmune. La base de datos clínicos, sin embargo, no es tan buena como los resultados experimentales. Hasta ahora, no se ha visto una acción directa anticancerígena o un mejoramiento en el tiempo de progresión del tumor o en general en la supervivencia de pacientes con cáncer. La terapia con muérdago no ha adquirido un lugar estable en la oncología, sin embargo, en un futuro, investigaciones clínicas bien planeadas serán necesarias para verificar las primeras conclusiones positivas con respecto a un mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes con cáncer.<sup>64</sup>

Numerosos estudios *in vitro* y preclínicos con muérdago han reportado efectos de inmunoestimulación, citotóxicos y proapoptóticos. La traducción de estos efectos en respuestas clínicas continúa planteando un problema. Mientras en un número de estudios clínicos se ha encontrado mejoramiento en la calidad de vida, los datos de la eficacia del muérdago para prolongar la supervivencia son contradictorios y de calidad variable. Los datos de los ensayos clínicos con respecto a la toxicidad y farmacocinética de los compuestos del muérdago con conocimiento *in vitro* o en actividad preclínica son deficientes.<sup>65</sup>

#### LECTINAS COMO INMUNOTOXINAS PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCERES HUMANOS

Dada las propiedades de las lectinas como proteínas RIP, algunos estudios se han enfocado en el uso de éstas para la producción de inmunotoxinas contra el cáncer, donde la lectina o su parte activa es unida a un anticuerpo monoclonal, que posee un sitio receptor específico para células tumorales.<sup>66</sup> La ricina, altamente tóxica, ha sido estudiada como componente de estos agentes antitumorales. La ricina nativa, o sólo la cadena A de ésta, es conjugada a anticuerpos monoclonales específicos de células tumorales. Se han realizado estudios clínicos de Fase I y Fase II con estos compuestos como agentes anticancerígenos. Aunque los resultados han sido prometedores, hay dos factores que parecen limitar la eficacia de ricina como inmunotoxina:

1. Carece de especificidad al anticuerpo.
2. Inmunotoxicidad significativa del motivo de la toxina, que resulta en un rápido ataque de inmunidad al agente terapéutico.<sup>59</sup>

Por otro lado, también se reporta que el principal efecto adverso dosis limitante de la terapia en pacientes con la inmunotoxina formada por la cadena A de ricina es el síndrome vascular infiltrado.<sup>67</sup>

Kreitman, en 1999, hace una revisión acerca de la terapia del cáncer con inmunotoxinas, sugiriendo que esta terapia tiene un potencial de eficiencia clínica en pacientes con enfermedades malignas que son intratables con cirugía, radiación y quimioterapia. Las inmunotoxinas se empiezan a desarrollar como nuevos antígenos para el tratamiento del cáncer.<sup>68</sup>

Un trabajo de análisis retrospectivo en 102 pacientes con recaída de linfoma no-Hodgkin y tratados con inmunotoxinas de ricina en cinco ensayos clínicos de Fase I, indicó que el síndrome vascular infiltrado fue más frecuente y severo en pacientes que previamente fueron tratados con radioterapia. Excluyendo a estos pacientes la dosis máxima de tolerancia de inmunotoxina no se alcanzó en ningún ensayo y son más altas que las reportadas previamente, por lo que se sugiere que para los ensayos clínicos en lo sucesivo se podría incrementar las dosis de inmunotoxina.<sup>69</sup>

Otro estudio reporta el uso de inmunotoxinas de ricina en la Fase I de estudio en 19 niños con recaimiento de linfoma y leucemia de linaje B. La dosis máxima de tolerancia fue de 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  por día y la toxicidad de la dosis fue el síndrome capilar infiltrado.<sup>70</sup>

En una evaluación clínica de inmunotoxinas de ricina en pacientes con linfoma de Hodgkin, se determinó la dosis máxima de tolerancia, la toxicidad dosis limitante, la farmacocinética, la actividad antitumoral y la respuesta inmune contra las inmunotoxinas. Dentro de los resultados se reporta que hay remisiones parciales, respuestas menores, enfermedades estables y se concluye que las inmunotoxinas muestran moderada eficacia en pacientes con linfoma Hodgkin.<sup>71</sup>

El mecanismo de acción tóxica de la ricina es actualmente estudiada para la preparación de inmunotoxinas selectivas, las cuales podrían ser utilizadas en la terapia de varios tipos de cáncer. Hay resultados prometedores *in vitro*, pero algunos efectos adversos *in vivo* limitan el uso de esta preparación en la terapia real.<sup>72</sup>

En un trabajo reciente se describe que la construcción de una inmunotoxina a partir de la cadena

A desglucosilada de ricina es segura y efectiva contra células de carcinoma humano creciendo subcutáneamente en ratones.<sup>73</sup>

## SUGERENCIAS DEL MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS LECTINAS PARA SU EFECTO ANTITUMORAL

Los estudios realizados *in vitro* e *in vivo* sobre las lectinas y su participación en el cáncer han sido numerosos y demuestran que éstas pueden modular diversos procesos biológicos, tales como el crecimiento celular, la adhesión, acoplamiento, transformación maligna, metástasis y apoptosis.<sup>18,40,42,43,48,51,54</sup> En los últimos años los trabajos que se han realizado con diferentes lectinas de plantas en células cancerígenas demuestran que la acción de éstas varía desde la especificidad de unión a azúcares hasta el mecanismo de acción a nivel molecular (Cuadro 1).

La utilización de las lectinas como moléculas marcadoras en células transformadas ha demostrado que la unión de las lectinas es específica en las líneas celulares y esto podría reflejar distintas vías de progresión de las líneas individuales celulares tumorales.<sup>32,74,75</sup>

A nivel metabólico se describe una secuencia de eventos desde que las lectinas entran al tracto digestivo:

1. Unión a linfocitos
2. Liberación de citocinas en la sangre.
3. Activación y liberación de linfocitos del bazo en la circulación.
4. Activación de células NK y macrófagos.
5. Producción de factores antiangiogénicos, dando como resultado una escasa vascularización y estancamiento de suministros de oxígeno.
6. Combinación de hiperplasia intestinal y efecto antiangiogénico reduciendo la disponibilidad de nutrientes para el tumor.
7. Efecto citotóxico sobre las células tumorales.<sup>55</sup>

A nivel bioquímico y molecular del efecto antitumoral de las lectinas, se proponen diferentes mecanismos de acción. Un mecanismo describe la unión de lectinas a moléculas de adhesión de la superficie (epCAM) que participan en una gran variedad de señales de traducción que son importantes para la regulación celular.<sup>40</sup> Un segundo mecanismo sugiere que la lectina se internaliza en la célula y afecta el proceso celular fundamental para la división celular.<sup>42</sup> La lectina se une a una forma truncada de Orp150 la cual está directamente involucrada en el

proceso del importe nuclear dependiente de NLS.<sup>50</sup> Un tercer mecanismo explica que la lectina induce apoptosis por diversas vías:

1. Dependiente de la activación intracelular de la caspasa 8/FLICE requiriendo la internalización de la lectina e involucra su actividad inhibitoria ribosomal y de la síntesis de proteínas.<sup>43</sup>
2. A través de la activación de la caspasa-3 y la ruptura de PARP.<sup>46</sup>
3. Por la activación de Bax (acelerador de apoptosis) y la inhibición tanto de Bcl-2 (supresor de apoptosis) como de la telomerasa.<sup>49</sup>

En estudios más recientes se ha descrito que las lectinas inducen la muerte celular apoptótica a través de la desfosforilación de Akt en correlación con la inhibición de la actividad de la telomerasa y la activación de la caspasa-3.<sup>76</sup> Con todos estos estudios se sugiere que las lectinas disparan cambios moleculares que dan como resultado la inhibición del crecimiento celular y la inducción de la muerte celular apoptótica de células cancerígenas (Cuadro 1). Por otro lado, cabe mencionar que también se han reportado trabajos en donde las lectinas aumentan la sensibilidad de las células tumorales a drogas,<sup>77-79</sup> y su utilización en el diseño de inmunotoxinas para el tratamiento del cáncer.<sup>68</sup>

## CONCLUSIONES

En la búsqueda de agentes derivados de plantas como opciones contra el cáncer,<sup>80</sup> se confirma la actividad antitumoral de las lectinas de plantas, siendo éstas una herramienta útil en las investigaciones del cáncer, así como para el diagnóstico y terapia en la medicina moderna. La acción de las lectinas varía desde la especificidad de unión a azúcares hasta el mecanismo de acción a nivel molecular. La especificidad en las diferentes líneas celulares tumorales podría reflejar distintas vías de progresión de estas últimas. A nivel molecular se han descrito algunos mecanismos apoptóticos que desencadenan diferentes lectinas. Sin embargo, es importante hacer hincapié en que la respuesta del uso de las lectinas a nivel clínico continúa planteando un problema, ya que se reportan resultados contradictorios, es necesaria la continuidad de las investigaciones relacionadas con las lectinas de plantas como alternativa para el tratamiento del cáncer.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos al Dr. Silvestre Frenk por su valiosa revisión y comentarios acerca de este

escrito y al CONACyT por el apoyo recibido, proyecto COI-4001.

## REFERENCIAS

1. Goldstein IJ, Hughes RS, Monsigny M, Osawa T, Sharon N. What should be called a lectin? *Nature* 1980; 285: 665-6.
2. Hernández DP, Martín GO, Rodríguez PV, Ganem BF. Aplicaciones de las lectinas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1999; 15: 91-5.
3. Pusztaí AJ. Plant lectins. Cambridge: Cambridge University Press, 1991.
4. Sharon N, Lis H. History of lectins: from hemagglutinins to biological recognition molecules. *Glycobiology* 2004; 14(11): 53R-62R.
5. Lajolo FM, Genoves MI. Nutritional significance of lectins and enzyme inhibitors from legumes. *J Agric Food Chem* 2002; 50(22): 6592-8.
6. Sharon N, Lis H. Lectins-proteins with a sweet tooth: functions in cell recognition. *Essays Biochem* 1995; 30: 59-75.
7. Ohba H, Moriwaki S, Bakalova R, Yasuda S, Yamasaki N. Plant-derived abrin-a induces apoptosis in cultured leukemic cell lines by different mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 195(2): 182-93.
8. Aub JC, Tieslau C, Lankester A. Reactions of normal and tumor cell surfaces to enzymes. I. Wheat germ lipase and associated mucopolysaccharides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1963; 50: 613-9.
9. Guillot J, Guerry M, Kanska G, Caldefie-Chezet F, De Latour M, Penault-Llorca F. Modification of glycoconjugates during the carcinogenesis: the case of mammary carcinomas. *Bull Cancer* 2004; 91(2): 141-58.
10. Gabius HJ, Probing the cons and pros of lectin-induced immunomodulation: case studies for the mistletoe lectin and galectin-1. *Biochimie* 2001; 83(7): 659-66.
11. Kannagi R, Izawa M, Koike T, Miyazaki K, Kimura N. Carbohydrate-mediated cell adhesion in cancer metastasis and angiogenesis. *Cancer Sci* 2004; 95(5): 377-84.
12. Kobata A. A retrospective and prospective view of glycopathology. *Glycoconjugates J* 1998; 15: 323-31.
13. Gabius HJ, Gabius S. Glycosciences: status and perspectives. London: Chapman and Hall; 1997.
14. Fan X, She YM, Bagshaw RD, Callahan JW, Schachter H, Mahuran DJ. A method for proteomic identification of membrane-bound proteins containing Asn-linked oligosaccharides. *Anal Biochem* 2004; 332(1): 178-86.
15. Hakomori S. Cancer-associated glycosphingolipid antigens: their structure, organization and function. *Acta Anat* 1998; 161: 79-90.
16. Dabelsteen E. Cell surface carbohydrates as prognostic markers in human carcinomas. *J Pathol* 1996; 179: 358-69.
17. Kitamura N, Guo S, Sato T, Hiraizumi S, Taka J, Ikeita M, Sawada S, Fujisawa H, Furukawa K. Prognostic significance of reduced expression of beta-N-acetylgalactosaminylated N-linked oligosaccharides in human breast cancer. *Int J Cancer* 2003; 105(4): 533-41.
18. Abdullaev FI, González de Mejía E. Antitumor effect of plant lectins. *Natural toxins* 1997; 5: 157-63.
19. Lin JK, Tserng KY, Chen CC, Lin LT, Tung TC. Abrin and ricin: new anti-tumor substances. *Nature* 1970; 227: 292-3.
20. Doan LG. Ricin: mechanism of toxicity, clinical manifestations, and vaccine development. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(2): 201-8.
21. Dickers KJ, Bradberry SM, Rice P, Griffiths GD, Vale JA. Abrin poisoning. *Toxicol Rev* 2003; 22(3): 137-42.

22. Shoham J, Inbar M, Sachs L. Differential toxicity on normal and transformed cells *in vitro* and inhibition of tumour development *in vivo* by concanavalin A. *Nature* 1970; 227: 1244-6.
23. Chen YF, Boland CR, Kraus ER, Goldstein IJ. The lectin *Griffonia simplicifolia* I-A4 (GSI-A4) specifically recognizes terminal alpha-linked N-acetylgalactosaminyl groups and is cytotoxic to the human colon cancer cell lines LSII74 and SW1116. *Int J Cancer* 1994; 57: 561-7.
24. Knibbs RN, Mac-Callum DK, Lillie JH, Goldstein IJ. Wild-type and cultured Ehrlich ascites tumor cells differ in tumorigenicity, lectin binding pattern and binding to basement membranes. *Glycobiology* 1994; 4: 419-28.
25. Ganguly C, Das S. Plant lectins as inhibitors of tumor growth and modulators of host immune response. *Chemotherapy* 1994; 40: 272-8.
26. Pryme IF, Pusztai AJ, Bardocz S. A diet containing the lectin phytohaemagglutinin (PHA) slows the proliferation of Krebs II cell tumours in mice. *Cancer Lett* 1994; 76: 133-7.
27. Mukhopadhyay P, Gupta JD, Sanyal U, Das S. Influence of dietary restriction and soybean supplementation on the growth of a murine lymphoma and host immune function. *Cancer Lett* 1994; 78: 151-7.
28. Wang HX, Ng TB, Ooi VE, Liu WK, Chang ST. Actions of lectins from the mushroom *Tricholoma mongolicum* on macrophages, splenocytes and life-span in sarcoma-bearing mice. *Anticancer Res* 1997; 17: 419-24.
29. Kiss R, Camby I, Duckworth D, De-Decker R, Salmon I et al. *In vitro* influence of *Phaseolus vulgaris*, *Griffonia simplicifolia*, Concanavalin A, wheat germ and peanut agglutinins on HCT-15, LoVo and SW 837 human colorectal cancer cell growth. *Gut* 1997; 40: 253-61.
30. Garbor F, Stangl M, Wirth M. Lectin-mediated bioadhesion: binding characteristics of plant lectins on the enterocyte-like cell lines Caco-2, HT-29 and HCT-8. *J Control Release* 1998; 55: 131-42.
31. Parslew R, Jones KT, Rhodes JM, Sharpe GR. The antiproliferative effect of lectin from the edible mushroom (*Agaricus bisporus*) on human keratinocytes: preliminary studies on its use in psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 140: 56-60.
32. Litynska A, Przybylo M, Pochec E, Hoja-Lukowicz D, Ciolczyk D, Laidler P, Gil D. Comparison of the lectin-binding pattern in different human melanoma cell lines. *Melanoma Res* 2001; 11: 205-12.
33. Maier G, Fiebig HH. Absence of tumor growth stimulation in a panel of 16 human tumor cell lines by mistletoe extracts *in vitro*. *Anti-Cancer Drugs* 2002; 13: 373-9.
34. Valantier U, Fabian S, Schumacher U, Leatham AJ. The influence of dietary lectins on the cell proliferation of human breast cancer cell lines *in vitro*. *Anticancer Res* 2003; 23(2B): 1197-206.
35. Lyu SY, Park SM, Choung BY, Park WB. Comparative study of Korean (*Viscum album* var. *coloratum*) and European mistletoes (*Viscum album*). *Arch Pharm Res* 2000; 23: 592-8.
36. Schumacher U, Stamouli A, Adam E, Peddie M, Pfuller U. Biochemical, histochemical and cell biological investigations on the actions of mistletoe I, II and III with human breast cancer cell lines. *Glycoconj J* 1995; 12: 250-7.
37. Umekawa H, Kondoh K, Furuichi Y, Takahashi T, Yoshida S. DNA polymerase alpha, beta and gamma activities in human lymphocytes stimulated by Tora-mame (*Phaseolus vulgaris*) lectin. *Biochem Int* 1992; 28: 1063-70.
38. Leist M, Wendel A. A novel mechanism of murine hepatocyte death inducible by concanavalin A. *J Hepatol* 1996; 25: 948-59.
39. Rocha N, Salazar-Olivo LA, Abdullaev F, González de Mejía E. The hemagglutinating and cytotoxic activities of extracts from Mexican legumes on human tumor cells. In: Whitaker JR, Haard NF, Shoemaker CF, Singh RP (eds.). The proceeding of the 3rd. International Conference Food for Health in the Pacific Rim. Connecticut: Food & Nutrition Press; 1999, p. 420-6.
40. Jordison M, El-Hariry I, Calnan D, Calam J, Pignatelli M. *Vicia faba* agglutinin, the lectin present in broad beans, stimulates differentiation of undifferentiated colon cancer cells. *Gut* 1999; 44: 709-14.
41. Kent D, Sheridan CM, Tomkinson HA, White SJ, Hiscott P, Yu L, Grierson I. Edible mushroom (*Agaricus bisporus*) lectin inhibits human retinal pigment epithelial cell proliferation *in vitro*. *Wound repair regen* 2003; 11(4): 285-91.
42. Yu LG, Fernig DG, White MRH, Spiller DG, Appleton P, Evans RC, Grierson I, Smith JA, Davies H, Gerasimenko OV, Petersen OH, Milton JD, Rhodes JM. Edible mushroom (*Agaricus bisporus*) lectin, which reversibly inhibits epithelial cell proliferation, blocks nuclear localization sequence-dependent nuclear protein import. *J Biol Chem* 1999; 274: 4890-9.
43. Bantel H, Engels IH, Voelter W, Schulze-Osthoff K, Wesselborg S. Mistletoes lectin activates caspase-8/FLICE independently of death receptor signaling and enhances anticancer drug-induced apoptosis. *Cancer Res* 1999; 59: 2083-90.
44. Pryme IF, Pustai A, Bardocz S, Ewen SW. A combination of dietary protein depletion and PHA-induced growth gut reduce the mass of murine non-Hodkin lymphoma. *Cancer Lett* 1999; 139: 145-52.
45. Pryme IF, Bardocz S, Pusztai A, et al. The growth of an established murine non-Hodkin lymphoma tumour is limited by switching to a phytohaemagglutinin-containing diet. *Cancer Lett* 1999; 146: 87-91.
46. Pryme IF, Bardocz S, Pusztai A, et al. Dietary mistletoe lectin supplementation and reduced growth of a murine non-Hodkin lymphoma. *Histol Histopathol* 2002; 17: 261-71.
47. Lyu SY, Park WB, Choi KH, Kim WH. Involvement of caspase-3 in apoptosis induced by *Viscum album* var. *coloratum* agglutinin in HL-60 cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001; 65: 534-41.
48. Park, WB, Lyu SY, Kim JH, Choi SH, Chung HK, Ann SH, Hong SY, Yoon TJ, Choi MJ. Inhibition of tumor growth and metastasis by Korean mistletoe lectin is associated with apoptosis and antiangiogenesis. *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16: 439-47.
49. Lyu SY, Choi SH, Park WB. Korean mistletoe lectin-induced apoptosis in hepatocarcinoma cells is associated with inhibition of telomerase via mitochondrial controlled pathway independent of p53. *Arch Pharm Res* 2002; 25(1): 1-8.
50. Yu LG, Andrews N, Weldon M, Gerasimenko OV, Campbell BJ, Singh R, Grierson I, Petersen OH, Rhodes JM. An N-terminal truncated form of Orp 150 is a cytoplasmic ligand for the anti-proliferative mushroom *Agaricus bisporus* lectin and is required for nuclear localization sequence-dependent nuclear protein import. *J Biol Chem* 2002; 277: 24538-45.
51. Sasaki T, Yamazaki K, Yamori T, Endo T. Inhibition of proliferation and induction of differentiation of glioma cells with *Datura stramonium* agglutinin. *Br J Cancer* 2002; 87: 918-23.
52. Rammath V, Kuttan G, Kuttan R. Antitumor effect of abrin on transplanted tumours in mice. *Indian J Physiol Pharmacol* 2002; 46(1): 69-77.
53. Zhao C, Sun H, Tong X, Qi Y. An antitumour lectin from the edible mushroom *Agrocybe aegerita*. *Biochem J* 2003; 374: 321-7.
54. Yoon TJ, Yoo YC, Kang TB, Song SK, Lee KB, Her E, Song KS, Kim JB. Antitumor activity of the Korean mistletoe lectin is attributed to activation of macrophages and NK cells. *Arch Pharm Res* 2003; 26: 861-7.
55. Pryme IF, Bardocz S, Pusztai A, Ewen SW, Pfuller U. A mistletoe lectin (ML-1)-containing diet reduces the viability of a murine non-Hodgkin lymphoma tumor. *Cancer Detect Prevent* 2004; 28: 52-6.

56. Olsnes S, Kozlov JV. Ricin. *Toxicon* 2001; 39(11): 1723-8.
57. PLANT LECTINS. Disponible en URL: <http://www.ansci.cornell.edu/plants/toxicagents/lectins/lectins.html#lectissu>
58. Vasconcelos IM, Oliveira JT. Antinutritional properties of plant lectins. *Toxicon* 2004; 44(4): 385-403.
59. Franz DR, Jaax NK. Ricin toxin. In: Textbook of military medicine: medical aspects of chemical and biological warfare. Washington, DC: TMM Publications, 1997: 631-42.
60. Stein GM, Berg PA. Characterisation of immunological reactivity of patients with adverse effects during therapy with an aqueous mistletoe extract. *Eur J Med Res* 1999; 4(5): 169-77.
61. Huber R, Barth H, Schmitt-Graff A, Klein R. Hypereosinophilia induced by high-dose intratumoral and peritumoral mistletoe application to a patient with pancreatic carcinoma. *J Altern Complement Med* 2000; 6(4): 305-10.
62. Huber R, Klein R, Berg PA, Ludtke R, Werner M. Effects of a lectin- and a viscotoxin-rich mistletoe preparation on clinical and hematologic parameters: a placebo-controlled evaluation in healthy subjects. *J Altern Complement Med* 2002; 8(6): 857-66.
63. Hutt N, Kopferschmitt-kubler MC, Cabalio J, Purohit A, Alt M, Pauli G. Anaphylactic reactions after therapeutic injection of mistletoe (*Viscum album* L.). *Allergol Immunopathol* 2001; 29(5): 201-3.
64. Stauder H, Kreuzer ED. Mistletoe extracts standardised in terms of mistletoe lectins (ML I) in oncology: current state of clinical research. *Onkologie* 2002; 25(4): 374-80.
65. Mansky PJ. Mistletoe and cancer: controversies and perspectives. *Semin Oncol* 2002; 29(6): 589-94.
66. The Castor Bean: a plant named after a tick. Noteworthy plants for March 1999. Disponible en: URL: [Http://waynesword.palomar.edu/plmar99.htm#medicine](http://waynesword.palomar.edu/plmar99.htm#medicine).
67. Baluna R, Sausville EA, Stone MJ, Steter-Stevenson MA, Uhr JW, Vitetta ES. Decrease in levels of serum fibronectin predict the severity of vascular leak syndrome in patients treated with ricin A chain-containing immunotoxins. *Clin Cancer Res* 1996; 2(10): 1705-12.
68. Kreitman RJ. Immunotoxins in cancer therapy. *Curr Opin Immunol* 1999; 11(5): 570-8.
69. Schindler J, Sausville E, Messmann R, Uhr JW, Vitetta ES. The toxicity of deglycosylated ricin a chain-containing immunotoxins in patients with non-Hodgkin's lymphoma is exacerbated by prior radiotherapy: a retrospective analysis of patients in five clinical trials. *Clin Cancer Res* 2001; 7(2): 255-8.
70. Dinndorf P, Krailo M, Liu-Mares W, Friedrich S, Sondel P, Reaman G. Phase I trial of anti-B4-blocked ricin in pediatric patients with leukemia and lymphoma. *J Immunother* 2001; 24(6): 511-6.
71. Schnell R, Borchmann P, Staak JO, Schindler J, Ghetie V, Vitetta ES, Engert A. Clinical evaluation of ricin A-chain immunotoxins in patients with Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14(5): 729-36.
72. Nagy M. Ricin-a plant toxin potential therapeutic use. *Ceska Slov Farm* 2004; 53(3): 131-4.
73. Huang X, Bennett M, Thorpe PE. Anti-tumor effects and lack of side effects in mice of an immunotoxin directed against human and mouse prostate-specific membrane antigen. *Prostate* 2004; 61(1): 1-11.
74. Lazaris ACh, Chatzigianni EB, Paraskevacos H, Tseleni-Balafouta S, Davaris PS. Lectin histochemistry as a predictor of dysplasia grade in colorectal adenomas. *Path Oncol Res* 2000; 6(4): 265-71.
75. Sherwani AF, Mohmood S, Khan F, Khan RH, Azfer M A. Characterization of lectins and their specificity in carcinomas- an appraisal. *Ind. J Clin Biochem* 2003; 18: 169-80.
76. Choi SH, Lyu SY, Park WB. Mistletoe lectin induces apoptosis and telomerase inhibition in human A253 cancer cells through dephosphorylation of Akt. *Arch Pharm Res* 2004; 27: 68-76.
77. Rebbaa A, Chou PM, Vucic I, Mirkin BL, Tomita T, Bremer EG. Expression of bisecting GlcNAc in pediatric brain tumors and its association with tumor cell response to vinblastine. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 3661-8.
78. Siegle I, Fritz P, McClellan M, Gutzeit S, Murdter TE. Combined cytotoxic action of *Viscum album* agglutinin-I and anti-cancer agents against human A549 lung cancer cells. *Anticancer Res* 2001; 21(4A): 2687-91.
79. D'Costa SS, Hurwitz JL. Phytohemagglutinin inhibits lymphoid tumor growth *in vitro* and *in vivo*. *Leuk Lymp* 2003; 44: 1785-91.
80. Abdullaev FI. Plant-derived agents against cancer. In: Gupta SK (ed.). Pharmacology and therapeutics in the new millennium. New Delhi, India. *Narosa Publishing House* 2001; 30: 345-54.

Reimpresos:

**Dr. Fikrat Abdullaev**

Laboratorio de Oncología Experimental,  
 Instituto Nacional de Pediatría  
 Avenida IMAN # 1, Torre de Investigación, 6o. piso.  
 04530 México, D.F.  
 Tel. 5255-10 84 09 00 Ext. 1474  
 Fax: 52-55-10 84 55 33  
 Correo electrónico: [fikrat@servidor.unam.mx](mailto:fikrat@servidor.unam.mx) o  
[fikrat@yahoo.com](mailto:fikrat@yahoo.com).

Recibido el 12 de mayo de 2004.  
 Aceptado el 9 de diciembre de 2004.