



UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO
DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS



**DETERMINACIÓN DEL POTENCIAL ANTIOXIDANTE Y
CITOTÓXICO DE FLAVANONAS SINTÉTICAS**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS EN QUÍMICA APLICADA

PRESENTA:

Q.F.B. ASBEL NARANJO CALDERON

DIRECTOR

DR. OSWALDO IGNACIO HERNÁNDEZ ABREU

CO-DIRECTOR EXTERNO

DR. OMAR ARISTEO PEÑA MORÁN

CUNDUACÁN, TABASCO, SEPTIEMBRE DE 2026



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

En la Ciudad de Cunduacán, el día 25 del mes agosto del año 2026, el que suscribe Asbel Naranjo Calderón alumno del Programa de Maestría en Ciencias en Química Aplicada con número de matrícula 242A27001, adscrito a la División Académica de Ciencias Básicas, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, como autor de la Tesis presentada para la obtención del grado, titulada: DETERMINACIÓN DEL POTENCIAL ANTIOXIDANTE Y CITOTÓXICO DE FLAVANONAS SINTÉTICAS, dirigida por el Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu y el Dr. Omar Aristeo Peña Morán.

DECLARO QUE:

La Tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la LEY FEDERAL DEL DERECHO DE AUTOR (Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley Federal del Derecho de Autor del 01 de Julio de 2020 regularizando y aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad o contenido de la Tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Villahermosa, Tabasco a 25 de agosto 2026

Q.F.B. Asbel Naranjo Calderon



AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN



División
Académica
de Ciencias
Básicas



DIRECCIÓN

Cunduacán; Tabasco a 01 de septiembre de 2026

Q.F.B. ASBEL NARANJO CALDERÓN
EGRESADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS
EN QUÍMICA APLICADA
PRESENTE

Por medio de la presente y de la manera más atenta, me dirijo a Usted para informarle que se le **AUTORIZA** la impresión del trabajo de Tesis titulada **"DETERMINACIÓN DEL POTENCIAL ANTIOXIDANTE Y CITOTÓXICO DE FLAVANONAS SINTÉTICAS"** bajo la Dirección del Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu y Dr. Omar Aristeo Peña Morán.

La Comisión revisora conformada por el **Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu, Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez, Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes, Dr. José Arnold González Garrido y Dr. Carlos Javier López Victorio** aprobó el documento en virtud de reunir los requisitos para el **EXAMEN PROFESIONAL** y obtener el grado de **Maestro en Ciencias en Química Aplicada** bajo la modalidad de titulación por Tesis.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE



DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS BÁSICAS

DRA. HERMICENDA PÉREZ VIDAL
DIRECTORA

C.C.P.- Archivo.

Dir'Dra.HPV/JP'LAR/jkal**

Km.1 Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, A.P. 24, C.P. 86690, Cunduacán, Tab., México.
Tel/Fax: (993) 3581500 Ext. 6702,6701 E-Mail: direccion.dacb@ujat.mx

www.ujat.mx



CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

Villahermosa, Tabasco a 25 de agosto de 2026

Por medio de la presente manifiesto haber colaborado como AUTOR en la producción, creación y/o realización de la obra denominada: DETERMINACIÓN DEL POTENCIAL ANTIOXIDANTE Y CITOTÓXICO DE FLAVANONAS SINTÉTICAS.

Con fundamento en el artículo 83 de la Ley Federal del Derecho de Autor y toda vez que, la creación y/o realización de la obra antes mencionada se realizó bajo la comisión de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco; entendemos y aceptamos el alcance del artículo en mención, de que tenemos el derecho al reconocimiento como autores de la obra, y la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco mantendrá en un 100% la titularidad de los derechos patrimoniales por un período de 20 años sobre la obra en la que colaboramos, por lo anterior, cedemos el derecho patrimonial exclusivo en favor de la Universidad.

COLABORADORES

EGRESADO

Q.F.B. Asbel Naranjo Calderón

DIRECTOR

Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu

Dr. Omar Aristeo Peña Morán

TESTIGOS

M.C. Romario Velázquez Cansino

Q.F.B. Diana Cristel Jerónimo Contreras



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

*“Es una vergüenza para un hombre envejecer sin ver la
belleza y la fuerza de la que su cuerpo es capaz”*

— Sócrates



AGRADECIMIENTOS

A la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por la beca 2054709 de Maestría otorgada.

A la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco y a la Universidad Autónoma del Estado de Quintana Roo, por el acceso a los equipos y las instalaciones utilizados en la realización de esta investigación.

A los directores de este proyecto de investigación, el Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu de la División Académica de Ciencias Básicas de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco y al Dr. Omar Aristeo Peña Morán de la Universidad Autónoma del Estado de Quintana Roo, por la asesoría y orientación brindadas durante el desarrollo de esta investigación, basadas en sus sólidos conocimientos teóricos y experimentales.

A la Maestra Litzia Christell Cerón Romero, por su tiempo, comprensión y apoyo incondicional brindado a lo largo de todo este proceso.

Al Dr. Quirino Torres Sauret por proporcionar las flavanonas utilizadas en esta investigación. Su colaboración fue fundamental para el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez, al Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes y al Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu, miembros del comité de este proyecto, por el acompañamiento académico y las valiosas orientaciones brindadas a lo largo de su desarrollo.

Finalmente, a los miembros del comité revisor. Al Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez, Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes, Dr. José Arnold González Garrido, Dr. Carlos Javier López Victorio y al Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu, por sus correcciones y aportaciones valiosas que fueron esenciales en la redacción del documento final de este proyecto de investigación.



DEDICATORIA

A Dios, por darme la fortaleza, la sabiduría y la perseverancia para superar los desafíos de este camino académico, y por permitirme alcanzar un logro más en mi vida.

Al Dr. Omar Aristeo y a la Mtra. Litzia Cerón, por su orientación, apoyo y paciencia a lo largo de este proyecto, así como por la hospitalidad que me brindaron durante mi estancia en la UQROO, lo que hizo de esta experiencia académica un momento muy enriquecedor.

Al Dr. Oswaldo Ignacio, por su constante asesoría y guía, así como por compartir sus conocimientos y experiencia, enriqueciendo de manera significativa esta investigación.

A mi madre, Nancy, por su amor incondicional, su apoyo constante y por enseñarme a perseverar frente a los desafíos de la vida, y a mis hermanos Jenner, Arvi y Gamaliel por su compañía, ánimo y confianza, que hicieron más llevadero este camino académico. Su ejemplo, paciencia y palabras de aliento han sido una fuente constante de motivación y fuerza durante toda mi formación.

A mis amigos de equipo de laboratorio, Romario y Luz, por su colaboración, apoyo constante y amistad durante todo el desarrollo de esta investigación. Su disposición para compartir conocimientos, experiencias y momentos de trabajo en equipo hizo que esta etapa fuera más enriquecedora y amena.

A mis amigos de Maestría, Diana, Hannia, Julián y Anahí, por su apoyo, entusiasmo y compañía a lo largo de este camino académico. Su amistad, motivación y las experiencias compartidas hicieron que esta etapa fuera más llevadera, significativa y llena de buenos recuerdos.

Finalmente, agradezco a todas las personas que, de manera directa o indirecta, contribuyeron al desarrollo de esta investigación. En especial, a mis amigas Mafe R, Alma N, Indi Z y a Daniela C, por su apoyo, amistad y ánimo constante en los momentos difíciles. A todos los que, con su colaboración, orientación o palabras de aliento, hicieron posible este proyecto y convirtieron esta experiencia en un momento significativo y enriquecedor de mi vida académica.



I. ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
I. ÍNDICE DE CONTENIDO	I
II. ÍNDICE DE TABLAS	III
III. ÍNDICE DE FIGURAS	IV
IV. LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS	VI
1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	1
3. INTRODUCCIÓN	3
4. MARCO TEÓRICO	5
4.1. Cáncer	5
4.1.1. Característica del cáncer	5
4.1.2. Epidemiología	6
4.1.3. Factores de riesgo de cáncer	7
4.1.4. Generación y progresión del cáncer de mama	8
4.1.5. Generación y progresión del cáncer de colon	9
4.1.6. Características de las líneas celulares utilizadas	11
4.2. Estrés oxidativo	13
4.2.1. Especies reactivas de oxígeno	13
4.2.2. Antioxidantes	15
4.2.3. Relación del estrés oxidativo contra el cáncer	15
4.3. Generalidades de los flavonoides	16
4.3.1. Flavanonas	17
4.4. Métodos de evaluación antioxidante	20
4.4.1. ABTS	20
4.4.2. DPPH	21
4.4.3. FRAP	22
4.5. Evaluación de la citotoxicidad <i>in vitro</i>	23



4.5.1. Sulforodamina B.....	23
4.6. Tratamiento.....	24
5. JUSTIFICACIÓN	27
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	29
7. HIPÓTESIS	30
8. OBJETIVO GENERAL.....	31
9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
10. METODOLOGÍA.....	33
10.1. Evaluación mediante ABTS	33
10.2. Evaluación mediante DPPH.....	35
10.3. Evaluación mediante FRAP	37
10.4. Evaluación citotóxica	39
11. RESULTADOS	42
11.1. Determinación antioxidante mediante el método ABTS.....	42
11.2. Determinación antioxidante mediante el método DPPH	44
11.3. Determinación antioxidante mediante el método FRAP.....	46
11.4. Determinación citotóxica en la línea celular HCT-15	48
11.5. Determinación citotóxica en la línea celular MCF-7	51
12. DISCUSIÓN	54
13. CONCLUSIÓN	57
14. PERSPECTIVAS.....	58
15. BIBLIOGRAFÍA	59
16. ANEXOS	65



II. ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Clasificación molecular del cáncer de mama	9
Tabla 2. Clasificación molecular del cáncer de colon.	10
Tabla 3. Principales especies reactivas del oxígeno y nitrógeno	14
Tabla 4. Condiciones de preparación de las flavanonas y del ensayo ABTS, así como la concentración a la que fueron evaluadas, junto con los controles	33
Tabla 5. Condiciones de preparación de las flavanonas y del ensayo DPPH, así como la concentración a la que fueron evaluadas junto con los controles	35
Tabla 6. Condiciones de preparación de las flavanonas y del ensayo FRAP, así como la concentración a la que fueron evaluadas junto con el control	37
Tabla 7. Concentraciones de las flavanonas y control a las que fueron evaluadas en las líneas celulares MCF-7 Y HCT-15	40
Tabla 8. Porcentaje de inhibición de flavanonas, controles y vehículo, determinado mediante el ensayo ABTS	43
Tabla 9. Porcentaje de inhibición de las flavanonas, controles y vehículo, determinado mediante el ensayo DPPH	45
Tabla 10. Porcentaje de reducción de Fe^{3+} de flavanonas y control determinado mediante el ensayo FRAP	47
Tabla 11. Parámetros farmacodinámicos de las flavanonas en la línea celular HCT-15	50
Tabla 12. Parámetros farmacodinámicos de las flavanonas en la línea celular MCF-7	53



III. ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Características distintivas del cáncer	6
Figura 2. Tasa de defunciones por tumores malignos, tasas por cada 100 mil habitantes	7
Figura 3. Micrografías de los cultivos celulares	12
Figura 4. Estructura básica de los flavonoides	16
Figura 5. Subclases de los flavonoides	17
Figura 6. Estructura de las flavanonas con actividades anticancerígenas	18
Figura 7. Grupo de Flavanonas sintetizadas en el laboratorio de la UJAT	19
Figura 8. Estructura química del ABTS y su radical ABTS•+	20
Figura 9. Estructura del radical libre DPPH• y el cambio de color que ocurre durante el ensayo	21
Figura 10. Transformación del ion férrico (Fe^{3+}) a ferroso (Fe^{2+}) como indicador de actividad antioxidante	22
Figura 11. Estructura química base del colorante sulforodamina B, un derivado aminoxanténico con grupos sulfonato responsables de su alta solubilidad y afinidad por proteínas celulares	23



Figura 12.	Sitios de acción de algunos de los medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer	25
Figura 13.	Ciclo celular de los medicamentos utilizados en el tratamiento contra el cáncer	26
Figura 14.	Actividad antioxidante de flavanonas y controles determinada mediante el ensayo ABTS. Los resultados se expresan como promedio $\pm$ D.E. de tres experimentos	42
Figura 15.	Actividad antioxidante de flavanonas y controles determinada mediante el ensayo DPPH. Los resultados se expresan como promedio $\pm$ D.E. de tres experimentos	44
Figura 16.	Actividad de flavanonas y control determinado mediante el ensayo FRAP. Los resultados se expresan como promedio $\pm$ D.E. de tres experimentos	46
Figura 17.	Viabilidad celular de las flavanonas en la línea celular HCT-15 en comparación con la colchicina. Los resultados expresan el promedio $\pm$ D.E. de tres experimentos	48
Figura 18.	Curvas concentración-respuesta de las flavanonas en la línea celular HCT-15: potencia y eficacia citotóxica en tres ensayos independientes ($n = 3$)	49
Figura 19.	Comparación del porcentaje de viabilidad celular de las flavanonas con respecto a los controles en la línea celular MCF-7. Los resultados muestran el promedio $\pm$ D.E. de tres experimentos	51
Figura 20.	Curvas concentración-respuesta de las flavanonas en la línea celular HCT-15: potencia y eficacia citotóxica en tres ensayos independientes ($n = 3$)	52



IV. LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

AA	Ácido ascórbico
ABTS	2,2'-Azinobis-(3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico)
AG	Ácido gálico
ATP	Adenosín trifosfato
DMSO	Dimetilsulfóxido
DO	Densidad óptica
DPPH	2,2-Difenil-1-picrilhidrazilo
ERO	Especies reactivas de oxígeno
ETS	Enfermedades de transmisión sexual
FRAP	Ferric Reducing Antioxidant Power
HAT	Transferencia de hidrógeno por átomo
HCT-15	Cáncer de colon
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
MCF-7	Cáncer de mama humano
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organización Mundial de la Salud
PIN	Neoplasia intraepitelial prostática
RMN	Resonancia magnética nuclear
SFB	Suero fetal bovino
SET	Transferencia de un electrón



SRB	Sulforodamina B
TCA	Ácido tricloroacético
TPTZ	2,4,6-tris(2-piridil)-1,3,5-triazina
Tx	Trolox



1. RESUMEN



1. RESUMEN

En la actualidad, el cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, con alta incidencia en neoplasias como es en el cáncer de mama y cáncer colon. La progresión de esta patología está completamente relacionada con el estrés oxidativo, que se caracteriza por el desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno (ERO) y los mecanismos antioxidantes. Con este contexto, las flavanonas han despertado interés debido a su potencial antioxidante y citotóxico.

El objetivo del presente estudio fue determinar el potencial antioxidante y citotóxico *in vitro* de nueve flavanonas sintéticas. La actividad antioxidante se evaluó por los ensayos ABTS, DPPH y FRAP, mientras que el efecto citotóxico se determinó utilizando el colorante sulforodamina B en las líneas celulares humanas de cáncer de mama y de colon.

Con los resultados obtenidos se determinó que las nueve flavanonas poseen una actividad antioxidante moderada, en comparación con los controles (ácido ascórbico, Trolox y ácido gálico), lo cual puede atribuirse a la ausencia de grupos hidroxilo en posiciones esenciales. Por otro lado, en el ensayo de citotoxicidad se encontró que seis flavanonas poseen una buena actividad citotóxica contra la línea celular HCT-15, mientras que cuatro flavanonas tuvieron actividad frente a la línea celular MCF-7. Con los hallazgos obtenidos se puede determinar que algunas flavanonas poseen la capacidad para eliminar células cancerosas en ambas líneas celulares. Esto demuestra un potencial biológico, sin embargo, se tiene que profundizar en el análisis de sus mecanismos de acción, para considerándolas como compuestos prometedores para estudios futuros.

Palabras clave: Antioxidante, Citotóxico, MCF-7, HCT-15



2. ABSTRACT

2. ABSTRACT.

Currently, cancer is one of the leading causes of death worldwide, with a high incidence of neoplasms such as breast and colon cancer. The progression of this disease is closely associated with oxidative stress, which is characterized by an imbalance between reactive oxygen species (ROS) and antioxidant defense mechanisms. In this context, flavanones have attracted considerable interest due to their antioxidant and cytotoxic potential.

The objective of this study was to evaluate the *in vitro* antioxidant and cytotoxic potential of nine synthetic flavanones. Antioxidant activity was assessed using the ABTS, DPPH, and FRAP assays, while cytotoxic effects were evaluated using the sulforhodamine B assay in human breast and colon cancer cell lines.

The results showed that the nine flavanones exhibited moderate antioxidant activity compared with the reference compounds (ascorbic acid, Trolox, and gallic acid), which may be attributed to the absence of hydroxyl groups at key positions in their structures. Furthermore, the cytotoxicity assay, revealed that six flavanones exhibited good cytotoxic activity against the HCT-15 cell line, whereas four showed activity against the MCF-7 cell line. Based on these findings, some of the evaluated flavanones demonstrated cytotoxic potential against both cancer cell lines. These results highlight their potential as bioactive compounds; however, further studies are required to elucidate their mechanisms of action and assess their potential as promising candidates for future research.

Keywords: Antioxidant, Cytotoxic, MCF-7, HCT-15



3. INTRODUCCIÓN

3. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades que más afecta a la salud a nivel global. Entre sus principales características se encuentran la proliferación celular descontrolada, invasión de los tejidos circundantes y formación de metástasis. Con base en los últimos reportes estadísticos en el 2024, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 20 millones de nuevos casos y 10 millones de muertes asociadas a esta enfermedad. De la misma manera la OMS indica que entre los tipos de cáncer con mayor número de diagnósticos se encuentran el cáncer de mama y el cáncer de colon (OMS, 2024a).

El estrés oxidativo se ha relacionado con la progresión de esta enfermedad, y ocurre cuando existe un desequilibrio entre el aumento de las especies reactivas de oxígeno (ERO) y la disminución de la capacidad de los sistemas antioxidantes para neutralizarlas. Este proceso desencadena daños irreparables en lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, lo que puede generar una inestabilidad genómica, y una progresión tumoral (Sienes *et al.*, 2022).

Con este contexto expresado en el párrafo anterior, la identificación de nuevos compuestos bioactivos que tengan un potencial antioxidante y anticancerígeno conforma hoy por hoy una de las importantes líneas de investigación para poder desarrollar nuevos fármacos. Los flavonoides representan una extensa familia de polifenoles que se encuentran ampliamente distribuidos en frutas, semillas y verduras. En muchos estudios se ha reportado que estos compuestos presentan una estructura privilegiada, que les concede una amplia variedad de actividades biológicas, entre las que destacan sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antitumorales (Dias *et al.*, 2021). Dentro de familia se encuentran las flavanonas, que han recibido una especial atención por parte de la comunidad científica debido a su capacidad para poder neutralizar las ERO y a su potencial citotóxico frente a diferentes líneas celulares tumorales, lo que determina una posible aplicación como moléculas de interés en la investigación oncológica (Khan *et al.*, 2020).

Para evaluar la actividad antioxidante de los compuestos bioactivos, pueden emplearse diferentes ensayos *in vitro*, los ensayos están diseñados para poder estimar la capacidad de neutralizar los radicales libres o las ERO. Dentro de estos métodos se encuentran los ensayos ABTS (ácido 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico)), DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazilo) y FRAP (poder reductor férrico), los cuales permiten evaluar los diferentes mecanismos asociados a la acción antioxidante (Munteanu y Apetrei, 2021). De forma complementaria, la actividad citotóxica de los compuestos suele realizarse mediante el uso de colorantes, en especial la sulforodamina B (SRB), el cual se trata de un método colorimétrico ampliamente usado para poder cuantificar la densidad celular y poder estimar la viabilidad de células en cultivo *in vitro* (Skehan *et al.*, 1990).

Debido a la necesidad para poder desarrollar nuevos agentes terapéuticos, las flavanonas sintéticas han despertado interés por sus propiedades antioxidante y citotóxica que se han reportado en diferentes modelos experimentales. La evaluación de estos compuestos en líneas celulares humanas, como MCF-7 y HCT-15, permite estudiar su efecto sobre la viabilidad celular y estimar su posible selectividad sobre células tumorales. En este sentido, el objetivo del presente trabajo fue evaluar el potencial antioxidante y citotóxico *in vitro* de nueve de flavanonas sintéticas, con el fin de aportar evidencia sobre una posible aplicación en la investigación contra el cáncer.

En la evaluación de la actividad antioxidante, **F2** presentó la mayor inhibición en ABTS (23.29 ± 6.19 %), **F1** en DPPH (9.76 ± 3.56 %) y **F5** mostró la mayor capacidad reductora en FRAP (2.73 ± 1.01 %). En la evaluación citotóxica, **F8** fue la flavanona más potente, al presentar la menor Cl_{50} tanto en HCT-15 (1.28 ± 0.26 μ M) como en MCF-7 (1.72 ± 0.31 μ M).

Las flavanonas mostraron baja actividad antioxidante, atribuida a la ausencia de grupos hidroxilo en el anillo B. Por otro lado, la flavanona **F8** destacó por su mayor actividad citotóxica en ambas líneas celulares, posiblemente asociada al dimetoxi en las posiciones 5 y 7.



4. MARCO TEÓRICO

4. MARCO TEÓRICO

4.1. Cáncer

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) describe al cáncer como un conjunto de enfermedades caracterizadas por una proliferación desregulada de células, que son capaces de originarse en prácticamente cualquier órgano o tejido del organismo. Este crecimiento anormal propicia la formación de masas celulares, conocidas como tumores malignos o neoplasias, el cual son capaces de invadir los tejidos cercanos. De igual manera, la diseminación de células tumorales a regiones distantes del cuerpo, fenómeno que se le conoce como metástasis, es uno de los principales factores asociados a la alta mortalidad por cáncer en el mundo (NIH, 2021).

4.1.1. Característica del cáncer

El desarrollo del cáncer esporádico es un proceso secuencial que inicia a partir de células normales que, como resultado de múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas, adquieren la capacidad de dividirse de manera descontrolada. A medida que estas células transformadas progresan, tienen la capacidad de penetrar tejidos cercanos y propagarse a través del sistema linfático o sanguíneo, estableciéndose en órganos alejados mediante un proceso llamado metástasis. Esta evolución no constituye un proceso aislado, sino que está profundamente influenciada por la interacción dinámica entre las células cancerosas y el microambiente tumoral, lo cual favorece la adaptación, supervivencia y progresión tumoral. Con la intención de comprender mejor los mecanismos biológicos implicados en la carcinogénesis, en el 2011 Douglas Hanahan y Robert Weinberg propusieron un modelo teórico (Figura 1) que describe un conjunto de características comunes presentes en la mayoría de los tipos de cáncer. Estas incluyen la señalización proliferativa sostenida, la evasión de supresores del crecimiento, la resistencia a la destrucción inmune, la inmortalidad replicativa, la promoción de la inflamación, la activación de mecanismos de invasión y metástasis, la angiogénesis, la inestabilidad genómica, la resistencia a la muerte celular y las alteraciones del metabolismo energético. Estos rasgos permiten a las células cancerosas desarrollarse, adaptarse y sobrevivir en condiciones adversas (Hanahan y Weinberg, 2011).

Figura 1*Características distintivas del cáncer*

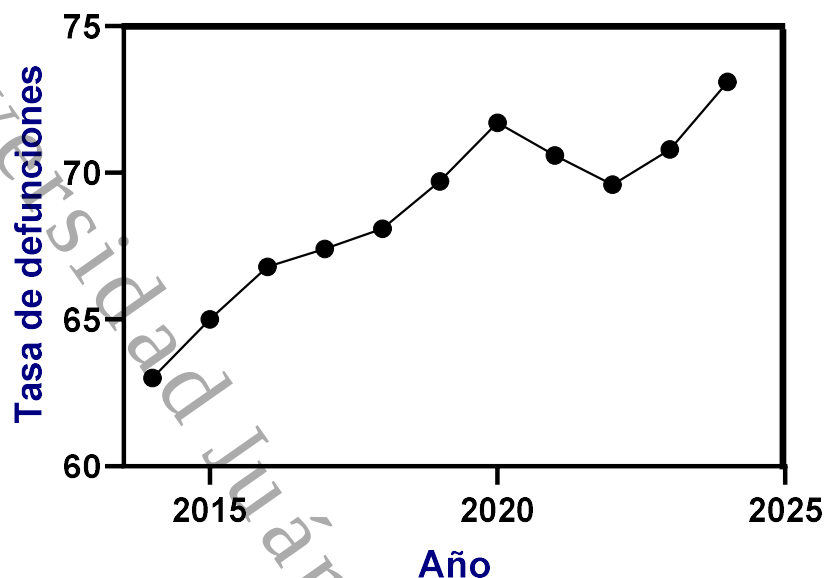
Nota. Adaptado de “Hallmarks of Cancer: The Next Generation” (p. 658), por D. Hanahan y R. A. Weinberg, 2011, *Cell*, 144 (5).

4.1.2. Epidemiología

El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó 95,108 muertes por tumores malignos en 2024. Al desglosar por sexo, 52,5 casos correspondieron a mujeres y 47,5 a hombres. La tasa de defunciones por cáncer incrementó entre 2013 y 2024, alcanzando un aumento desde el año 2020 con 71.7 por cada 100 mil habitantes, para luego disminuir un poco en los años siguientes y aumentar nuevamente en 2023 (Figura 2). Por entidad, las tasas más altas fueron registradas por el estado de Chihuahua y Baja California Sur, mientras que Guerrero tuvo la más baja. (INEGI, 2026).

Figura 2

Tasa de defunciones por tumores malignos, tasas por cada 100 mil habitantes



Nota. Adaptado de *Estadísticas a propósito del Día Mundial contra el Cáncer*, por INEGI, 2026.

4.1.3. Factores de riesgo de cáncer

Los factores que contribuyen al desarrollo del cáncer se dividen en intrínsecos, relacionados con errores en la replicación del ADN, y no intrínsecos, los cuales incluyen componentes tanto endógenos como exógenos, tales como agentes ambientales y hábitos de vida. Estos elementos interactúan entre sí, y el resultado de esa interacción puede determinar el riesgo que corre cada individuo para desarrollar mutaciones que pueden llevar a una transformación maligna.

Los factores intrínsecos que se asocian al desarrollo del cáncer son la acumulación de mutaciones adquiridas de manera aleatoria, como sustituciones de nucleótidos, deleciones o inserciones. La duración de estos cambios en los genes depende en gran medida de la habilidad de la célula que sufrió la mutación y de sus descendientes para poder permanecer con vida y seguir dividiéndose. En algunos casos, estas mutaciones pueden transformarse en mutaciones iniciadoras, que desempeñan un papel determinante en el inicio y la progresión del proceso tumoral (Wu *et al.*, 2018).

El consumo de tabaco es el factor exógeno más importante que aumenta el riesgo de padecer cáncer. También los hábitos nutricionales desempeñan un papel importante, incluyendo un desequilibrio en la proporción de ácidos grasos ω -6/ ω -3, la ingesta excesiva de carne roja y la ingesta insuficiente de fibra. Otros factores de riesgo son la exposición a radiación ionizante, cuyos efectos pueden manifestarse años después de la exposición al gas radón, la radiación no ionizante, que abarca la luz visible, los infrarrojos, las microondas y la radiofrecuencia. Además, la inhalación de productos químicos como el arsénico, berilio, aflatoxinas, y la exposición a contaminantes en el suelo y el agua, tales como el plomo derivado de fertilizantes (Yildirim-Kahriman, 2023).

En cuanto a los factores endógenos, diversos agentes infecciosos también han sido asociados con el desarrollo de cáncer, debido a la capacidad de inducir alteraciones genéticas y cambios en la regulación celular. Entre los agentes relacionados se encuentra *Helicobacter pylori*, virus de la hepatitis B y C, el virus de papiloma humano, virus de Epstein-Barr, virus de herpes humano tipo 8, *Clonorchis sinensis*, y *Schistosoma haematobium* (NIH, 2015).

4.1.4. Generación y progresión del cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad demasiado compleja que no se puede determinar por un solo factor, sino por la interacción de múltiples factores genéticos, epigenéticos y microambientales. La herencia genética juega un papel importante, ya que al tener antecedentes familiares se incrementa el riesgo, particularmente cuando hay mutaciones en los genes supresores de tumores como son *BRCA1*, *BRCA2* y *TP53*. Pero estas alteraciones hereditarias explican solo una pequeña fracción de los casos. En la mayoría de los pacientes, las mutaciones somáticas adquiridas en el ADN de las células mamarias son el origen del cáncer de mama y promueven su proliferación descontrolada. Conforme la enfermedad va evolucionando, se van acumulando más modificaciones genéticas y epigenéticas lo cual contribuye a que el tumor se vuelva más agresivo. Es importante señalar que el microambiente tiene un papel fundamental fundamental para dicho desarrollo y progresión del cáncer, ya que está formado por células y componentes estructurales que rodean al tumor, tales como fibroblastos, células inmunitarias y la matriz extracelular, los cuales influyen en la diseminación de las células malignas (Polyak, 2007).

4.1.4.1. Clasificación del cáncer de mama

La caracterización molecular del cáncer de mama, que se encuentra basada en la expresión génica, ha permitido agrupar esta enfermedad en tres tipos principales: tumores que expresan receptores hormonales de estrógeno o progesterona, tumores que sobreexpresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, y el cáncer de mama triple negativo (Tabla 1). Esta clasificación molecular es esencial para poder diseñar estrategias terapéuticas adecuadas que sean más efectivas (Barzaman *et al.*, 2020).

Tabla 1

Clasificación molecular del cáncer de mama

Subtipo	Receptor	Prevalencia	Subcategorías
Hormonal positivo	ER+ o PR+	60 %	Luminal A y B
HER2 positivo	HER2+	20 %	ND
Triple negativo	ER-, PR- o HER2-	20 %	Basal-like 1 y 2, inmunomodulador, mesenquimal, mesenquimal y receptor de andrógenos luminal

Nota. ND = no determinado; ER = receptor de estrógeno; PR = receptor de progesterona; HER2 = receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; Adaptado de “Breast Cancer: Biology, Biomarkers, and Treatments” (p. 2), por K. Barzaman *et al.*, 2020, *International Immunopharmacology*, 84.

4.1.5. Generación y progresión del cáncer de colon

El desarrollo del cáncer colon es un proceso escalonado que avanza desde el epitelio normal hasta llegar a un carcinoma invasivo. Se inicia por diversas mutaciones tempranas como son *APC* o *CTNNB1*, estos genes activan la vía Wnt/ β -catenina y promueven una proliferación desregulada. Las mutaciones en *KRAS* impulsan posteriormente la expansión del adenoma a través de la vía MAPK/ERK, mientras que las alteraciones en *PIK3CA* y la pérdida de *PTEN* favorecen una supervivencia celular. En la fase de progresión, la desactivación de *TP53* y las mutaciones de *SMAD4* alteran el control del ciclo celular y la señalización TGF- β , promoviendo el cambio hacia carcinoma. Vías alternativas, como la serrada, implican mutación en *BRAF* e hipermetilación (CIMP).

Factores como la disbiosis, dieta alta en grasas, inflamación crónica o el envejecimiento celular son factores que aceleran la transformación maligna. Por último, la metástasis se produce debido a la invasión, angiogénesis y transición epitelio-mesénquica, que favorecen la diseminación principalmente hacia el hígado (Brenner *et al.*, 2014).

4.1.5.1. Clasificación del cáncer de colon

La caracterización molecular del cáncer de colon, basada en las firmas génicas y alteraciones en vías de señalización, permite clasificar esta enfermedad en cuatro subtipos principales: tumores con inestabilidad de microsatélites y mutación *BRAF* (CMS1); aquellos con activación de la vía Wnt/ β -catenina (CMS2); tumores con mutación en el gen *KRAS* y perfil metabólico alterado (CMS3); y lesiones con fenotipo mesenquimal regulado por TGF- β (CMS4). Esta clasificación molecular (Tabla 2) orienta el pronóstico y permite definir estrategias terapéuticas más precisas y personalizadas (Guinney *et al.*, 2015).

Tabla 2

Clasificación molecular del cáncer de colon

Subtipo	Mutación	Característica
CMS1	<i>BRAF</i>	Respuesta inmunoterapia
CMS2	Activación Wnt/APC/ β -catenina	Crecimiento proliferativo
CMS3	<i>KRAS</i>	Resistencia variable
CMS4	Activación TGF- β	Tumores invasivos

Nota. CMS = subtipos moleculares consensuados; APC = poliposis adenomatosa coli; Wnt = vía de señalización Wnt; TGF- β = factor de crecimiento transformante beta. Información basada de Guinney *et al.* (2015).

4.1.6. Características de las líneas celulares utilizadas

Las líneas celulares son poblaciones de células a partir de tumores malignos que han sido aisladas y cultivadas en condiciones de laboratorio, permitiéndoles la capacidad para proliferar *in vitro* de manera continua y a partir de ellas, desarrollarse estudios relacionados con diferentes procesos biológicos del cáncer. Debido a estas características, las líneas celulares constituyen una herramienta fundamental en la investigación oncológica y en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En este trabajo se emplearon las líneas celulares MCF-7 y HCT-15, ampliamente utilizadas en estudios de evaluación citotóxica y actividad antiproliferativa.

4.1.6.1. Línea celular MCF-7

La línea celular MCF-7 se deriva de células epiteliales de un adenocarcinoma de mama, aisladas en 1973 a partir de una efusión pleural de una mujer de 61 años (ATCC, 2025-a). Esta línea ha sido ampliamente utilizada en estudios sobre el cáncer de mama, es el tipo de cáncer más común entre las mujeres; en 2024 se diagnosticaron aproximadamente 2.4 millones de nuevos casos en todo el mundo, con un total de 694 mil muertes. Aunque poco frecuente, este tipo de cáncer también puede afectar a los hombres, representando cerca del 1% de los casos. Entre los principales factores de riesgo se encuentran la edad avanzada, la obesidad, los antecedentes familiares, la exposición a radiación y el uso de terapia hormonal tras la menopausia (OMS, 2026-b).

4.1.6.2. Línea celular HCT-15

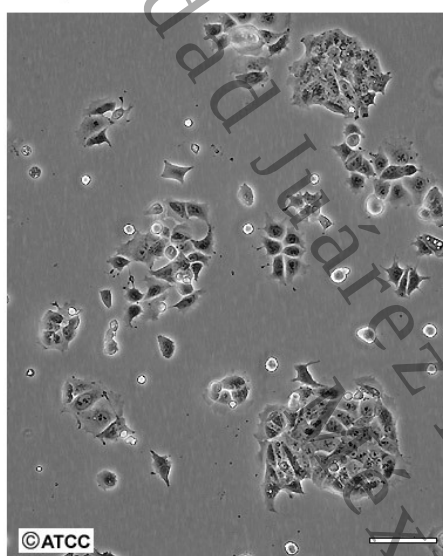
La línea celular HCT-15 se deriva de un adenocarcinoma colorrectal humano, aislado del intestino grueso de un paciente masculino con cáncer colorrectal estadio Dukes C (ATCC, 2025-b). Este tipo de cáncer constituye un importante problema de salud pública: en 2024 se registraron alrededor de 1.2 millones de nuevos casos en el mundo y aproximadamente 556 mil muertes asociadas. El cáncer de colon es actualmente la segunda causa de mortalidad por cáncer a nivel global. Entre sus principales factores de riesgo se encuentran la edad avanzada, la dieta rica en carnes procesadas, el sedentarismo, la obesidad y los antecedentes familiares de enfermedad. (IARC, 2024).

En la Figura 3 se presentan micrografías de las líneas celulares en cultivo, alcanzando un alto grado de confluencia. Asimismo, se observa que las células mantienen un comportamiento adherente característico bajo las condiciones de cultivo empleadas.

Figura 3

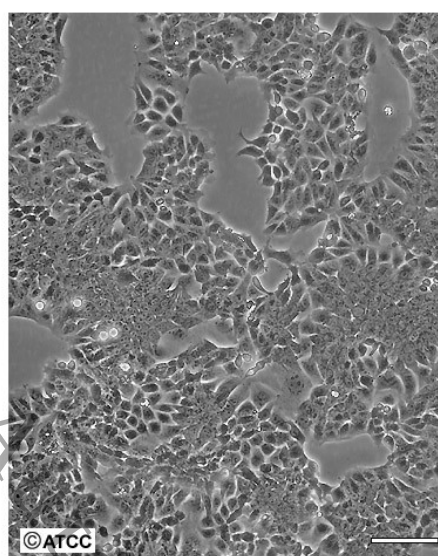
Micrografías de los cultivos celulares

ATCC Number: **CCL-225**
Designation: **HCT-15**



Low Density

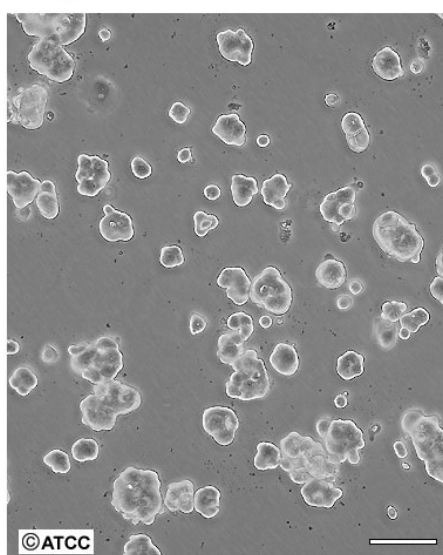
Scale Bar = 100µm



High Density

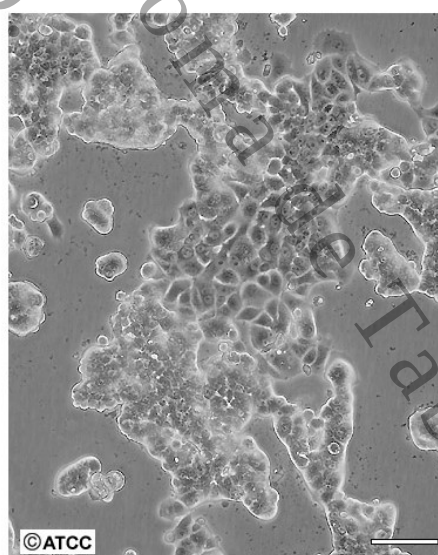
Scale Bar = 100µm

ATCC Number: **HTB-22**
Designation: **MCF-7**



Low Density

Scale Bar = 100µm



High Density

Scale Bar = 100µm

Nota. Micrografías correspondientes a las líneas celulares HCT-15 (ATCC CCL-225) y MCF-7 (ATCC HTB-22). Adaptado de ATCC (2025a, 2025b).

4.2. Estrés oxidativo

El estrés oxidativo surge principalmente cuando se altera el equilibrio entre las ERO y la capacidad antioxidante del sistema biológico. Ese desequilibrio puede ser resultado ya sea de un incremento muy considerable de la producción de radicales libres o de una disminución de los sistemas antioxidantes que tienen la misión de neutralizarlos. Algunas ERO son muy reactivas, cuando están presentes en cantidades elevadas provocan daño en estructuras celulares esenciales, como los lípidos, las proteínas y el material genético. Dichas alteraciones afectan los procesos fisiológicos normales, modificando la integridad estructural celular, la actividad catalítica enzimática y la estabilidad del ADN, lo cual favorece la aparición de diversas patologías, entre ellas cáncer, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos y alteraciones metabólicas (Sienes *et al.*, 2022).

4.2.1. Especies reactivas de oxígeno

Las ERO corresponden a especies químicas generadas a partir del oxígeno, algunas de las cuales presentan carácter radicalario. Un radical se define como una entidad molecular que posee un electrón no apareado en su orbital externo, condición que le confiere inestabilidad, reactividad y notable capacidad para aceptar o ceder electrones con el fin de alcanzar la estabilidad termodinámica (Lonita, 2021).

El oxígeno molecular (O_2) es indispensable para la mayoría de los organismos, pues interviene de forma central en la respiración mitocondrial al funcionar como aceptor final de cuatro electrones. Este proceso permite la formación de dos moléculas de agua y la síntesis de ATP, principal fuente energética celular. Sin embargo, cuando la reducción del O_2 es incompleta, se originan ERO y radicales libres. En este contexto, la ganancia de un electrón por el O_2 genera el radical anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), capaz de transformarse en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y, posteriormente, en el radical hidroxilo ($\cdot OH$). Además, el óxido nítrico (NO) es otro radical relevante que, al reaccionar con $O_2^{\cdot-}$, produce especies reactivas de nitrógeno y oxígeno (ERNO) como N_2O_3 y peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$) (Carvajal, 2019), durante procesos fisiopatológicos asociados al estrés oxidativo celular en múltiples contextos biológicos complejos diversos.

Los metales de transición, en especial el hierro, tiene la capacidad para poder generar las ERO por vías no enzimáticas a través de la reacción de Fenton. En este mecanismo, el Fe^{2+} reacciona con H_2O_2 , dando lugar a radicales $\cdot\text{OH}$ altamente reactivos, estos poseen la capacidad para producir daño oxidativo directo sobre el ADN (Nakamura y Takada, 2021).

Aproximadamente el 95 % del oxígeno consumido durante la respiración celular se reduce completamente para la producción de ATP, mientras que alrededor del 5 % se reduce parcialmente, dando lugar a la formación de ERO (Tabla 3) (Carvajal, 2019). Estas pueden originarse mediante mecanismos endógenos o por la exposición a factores exógenos. En condiciones endógenas, las mitocondrias constituyen la principal fuente de ERO debido a la fuga de electrones en la cadena de transporte electrónico localizada en la membrana mitocondrial interna. Por otro lado, las ERO también pueden generarse por la exposición a factores exógenos, como contaminantes ambientales, humo de tabaco, radiación, algunos alimentos y diversos xenobióticos (Nakai y Tsuruta, 2021)

Tabla 3

Principales especies reactivas del oxígeno y nitrógeno

Especies reactivas del oxígeno			
Radicales	Nombre	Radicales	Nombre
$\text{O}_2^{\cdot-}$	Superóxido	$\text{RO}\cdot$	Alcoxilo
$\cdot\text{OH}$	Hidroxilo	$\text{ROO}\cdot$	Peroxilo
No radicales	Nombre	No radicales	Nombre
H_2O_2	Peróxido de hidrogeno	O_3	Ozono
$^1\text{O}_2$	Oxigeno singulete	ROOH	Peróxido orgánico
HOCl	Acido hipocloroso	HOBr	Ácido hipobromoso
Especies reactivas del nitrógeno			
No radicales	Nombre	No radicales	Nombre
ONOO^-	Peroxinitrito	NO^+	Catión nitrosilo

N_2O_3	Trióxido de dinitrógeno	NO^-	Anión nitroxilo
N_2O_4	Tetraóxido de dinitrógeno	$ONOOH$	Ácido peroxinitroso
HNO_2	Acido nitroso	$ROONO$	Peroxinitrito alquílico
Radicales	Nombre	Radicales	Nombre
$NO\bullet$	Óxido nítrico	$NO_2\bullet$	Dióxido de nitrógeno

Nota. Adaptado de “Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo” (p. 93), por C. Carvajal Carvajal, 2019, *Medicina Legal de Costa Rica*, 36 (1).

4.2.2. Antioxidantes

Los antioxidantes son moléculas cuya principal función es anular el efecto de especies químicas reactivas, bien mediante la donación de electrones para su reducción directa, o bien catalizando reacciones que facilitan su reducción química (Korcowska-Łacka *et al.*, 2023).

Los antioxidantes se clasifican: endógenos y exógenos. Los antioxidantes endógenos corresponden a aquellos sintetizados por el propio organismo con la finalidad de contrarrestar el daño oxidativo, entre los que destacan enzimas como la superóxido dismutasa, cuya función principal es catalizar la dismutación del radical O_2^- en H_2O_2 y O_2 ; la catalasa, encargada de descomponer el H_2O_2 en H_2O y O_2 ; la glutatión peroxidasa, responsable de reducir H_2O_2 y los hidroperóxidos lipídicos ($ROOH$) a H_2O ; la peroxirredoxina, que reduce H_2O_2 y $ROOH$ en H_2O o alcoholes, y la hemooxygenasa, cuya función consiste en catalizar la degradación del grupo hemo en biliverdina, monóxido de carbono (CO) y hierro libre. Por su parte, los antioxidantes exógenos se derivan de los alimentos ricos en vitamina C, vitamina E (α -tocoferol), minerales esenciales, incluidos selenio y zinc (Jomova *et al.*, 2023; Korcowska-Łacka *et al.*, 2023).

4.2.3. Relación del estrés oxidativo contra el cáncer

Fisiológicamente, las ERO desempeñan funciones clave para poder tener una correcta regulación en los procesos celulares como son la proliferación, diferenciación, migración y apoptosis. El estrés oxidativo como se ha mencionado se relaciona con diversas enfermedades, incluyendo las enfermedades inflamatorias y el cáncer (Sarmiento-Salinas *et al.*, 2021).

El estrés oxidativo desempeña un papel crucial en la carcinogénesis al alterar la estabilidad genómica y las vías de señalización en el microambiente celular. Los altos niveles de las ERO provocan alteración en la homeostasis celular y promueven la disfunción de los procesos biológicos normales, lo cual contribuye al inicio y la progresión de diferentes tipos de cáncer.

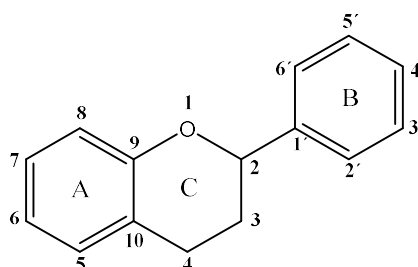
Las rutas de señalización que son afectadas por el estrés oxidativo, estas favorecen a la carcinogénesis, como las vías de *p53*, *Keap1-NRF2*, *RB1*, *p21*, *APC*, genes supresores de tumores y transiciones celulares. La desregulación de estas vías puede dar lugar a un crecimiento celular descontrolado, mecanismos de reparación del ADN deteriorados y evasión de la apoptosis, todas características fundamentales en el desarrollo tumoral (Iqbal *et al.*, 2024).

4.3. Generalidades de los flavonoides

Estudios demuestran que los flavonoides presentan una estructura privilegiada (Figura 4). Estos se clasifican como compuestos fenólicos que se encuentran presentes en plantas, frutas y semillas, reconocidos por sus múltiples beneficios para mejorar la salud, incluyendo propiedades antiinflamatorias, anticancerígenas, antienvjecimiento, cardioprotectoras, neuroprotectoras, antibacterianas, antiparasitarias y antivirales. Su actividad biológica depende en gran manera de su estructura química; los flavonoides que poseen sustitutos dihidroxílicos en las posiciones 3' y 4' del anillo B muestran una mayor actividad antioxidante. Este efecto se ve potenciado por la presencia de un doble enlace entre los carbonos 2 y 3, un grupo OH libre en la posición 3 (Dias *et al.*, 2021).

Figura 4

Estructura base de los flavonoides

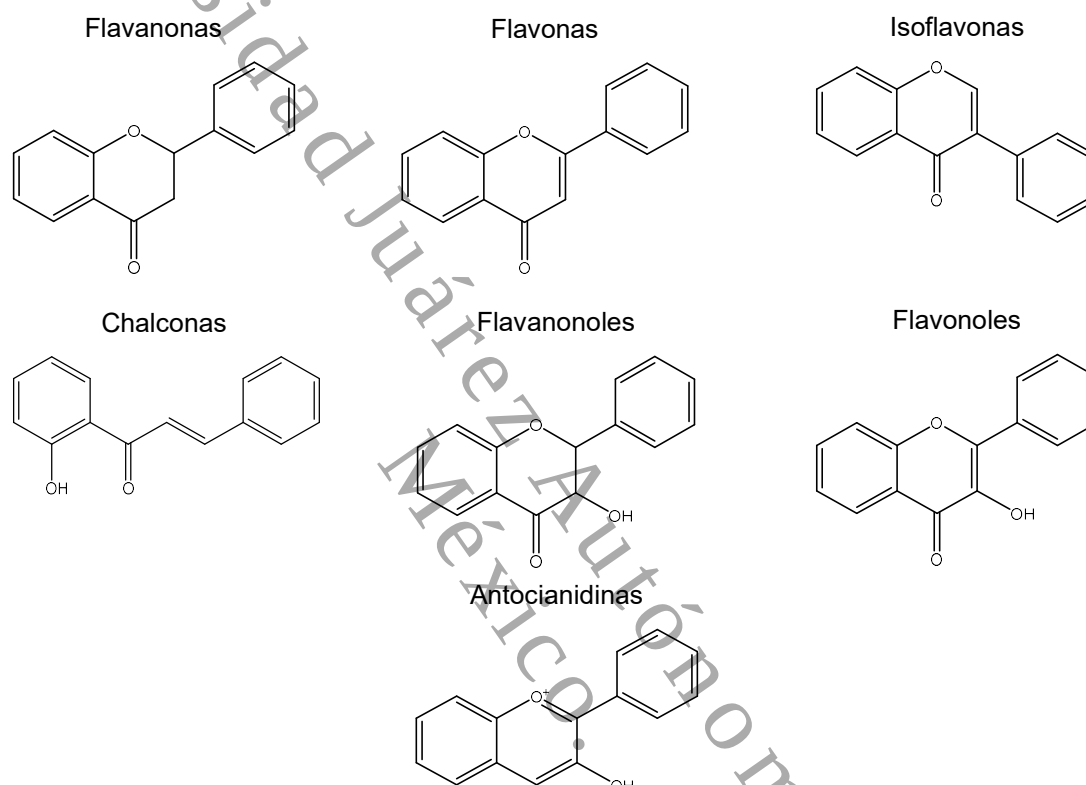


Nota. Elaboración propia con base en Dias *et al.* (2021).

Las variaciones estructurales en los anillos permiten subdividir a los flavonoides en subclases (Figura 5). Se ha demostrado que tienen efectos bioquímicos y antioxidantes relacionado con enfermedades como el cáncer y el Alzheimer (Badshah *et al.*, 2021).

Figura 5

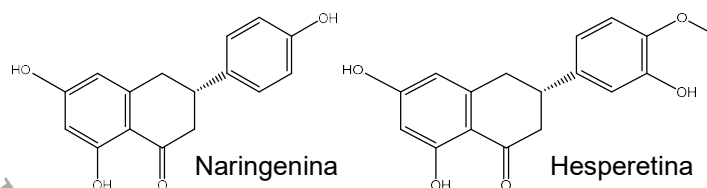
Subclases de los flavonoides



Nota. Elaboración propia con base en Badshah *et al.* (2021).

4.3.1. Flavanonas

Se ha demostrado que la naringenina y la hesperetina (Figura 6), tienen actividades biológicas, particularmente en el contexto del estrés oxidativo y el cáncer. La hesperetina tiene la capacidad antioxidante, esta neutraliza las ERO y fortaleciendo las defensas endógenas del organismo mediante la activación de la vía Nrf2/HO-1. Esta acción tiene como resultado en un incremento de enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa, catalasa y glutatión, reduciendo así el daño oxidativo en lípidos, proteínas y ADN. Estudios en modelos celulares y animales han evidenciado su eficacia frente al estrés oxidativo inducido por agentes tóxicos como el cadmio y el plomo, lo que sugiere un papel protector en enfermedades neurodegenerativas (Khan *et al.*, 2020).

Figura 6*Estructura de las flavanonas con actividades anticancerígenas*

Nota. Elaboración propia con base en Khan *et al.* (2020).

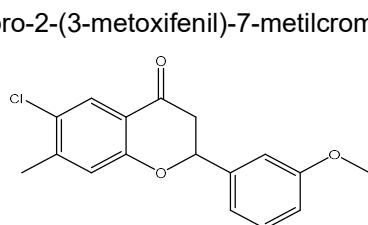
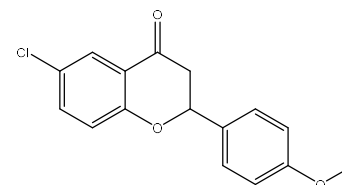
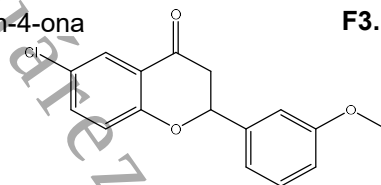
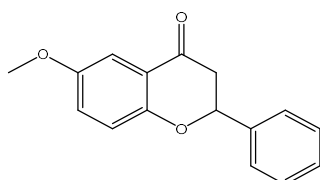
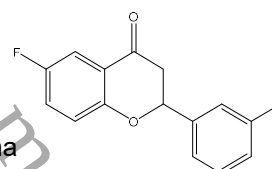
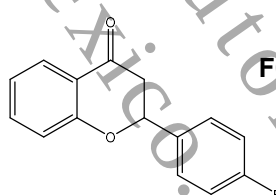
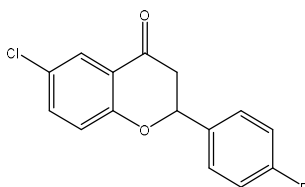
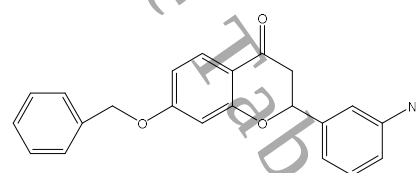
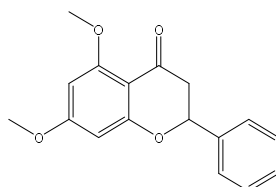
Por su parte, la naringenina ha mostrado efectos significativos en modelos de cáncer, especialmente el de mama y próstata. En el cáncer de mama, inhibe el crecimiento tumoral al suprimir la vía ERK, inducir apoptosis mediante la generación de las ERO y detener el ciclo celular en la fase G0/G1, limitando así la proliferación de células malignas. Además, disminuye la migración e invasión celular, lo que podría prevenir la metástasis. En el cáncer de próstata, se ha observado un mecanismo similar, donde también inhibe la vía ERK y favorece la apoptosis y el arresto del ciclo celular, contribuyendo al control del crecimiento tumoral. (Stabrauskiene *et al.*, 2022).

Tanto la naringenina como la hesperetina han mostrado ser compuestos prometedores en el tratamiento y prevención del cáncer, ya que tienen la capacidad de poder modular las vías moleculares involucradas en la proliferación, la apoptosis, la metástasis y la resistencia hormonal. La naringenina sobresale por su acción citotóxica selectiva frente a células tumorales y por potenciar el efecto de terapias hormonales como el tamoxifeno. La hesperidina, en cambio, actúa principalmente como agente protector celular, mitigando el estrés oxidativo e inflamación. Estas propiedades respaldan el potencial de ambas flavanonas como agentes complementarios en estrategias terapéuticas contra el cáncer (Madureira *et al.*, 2023).

Para evaluar el potencial de nuevas estructuras químicas, se sintetizaron flavanonas bajo condiciones controladas en el laboratorio mediante una estrategia sencilla y eficiente. Las moléculas (Figura 7) se obtuvieron a través de la síntesis de un benzaldehído y 2'-Hidroxiacetofenona a temperatura ambiente en agua y utilizando 2 equivalentes de KOH como catalizador, a una velocidad lenta. La caracterización química fue realizada resonancia magnética nuclear (RMN), se registraron a 25 °C en un espectrómetro de Bruker 600 MHz (Torres-Sauret *et al.*, 2022).

Figura 7

Grupo de Flavanonas sintetizadas en el laboratorio de la UJAT

F1. 6-cloro-2-(3-metoxifenil)-7-metilcroman-4-ona**F3. 6-cloro-2-(4-metoxifenil) croman-4-ona****F2. 6-cloro-2-(3-metoxifenil) croman-4-ona****F4. 6-metoxi-2-fenilcroman-4-ona****F6. 6-fluoro-2-(3-fluorofenil) croman-4-ona****F5. 2-(4-fluorofenil) croman-4-ona****F7. 6-cloro-2-(4-fluorofenil) croman-4-ona****F9. 7-(benciloxi)-2-(3-nitrofenil) croman-4-ona****F8. 5,7-dimetoxi-2-fenilcroman-4-ona**

Nota. Elaboración propia con base en Torres-Sauret *et al.* (2022).

4.4. Métodos de evaluación antioxidante

4.4.1. ABTS

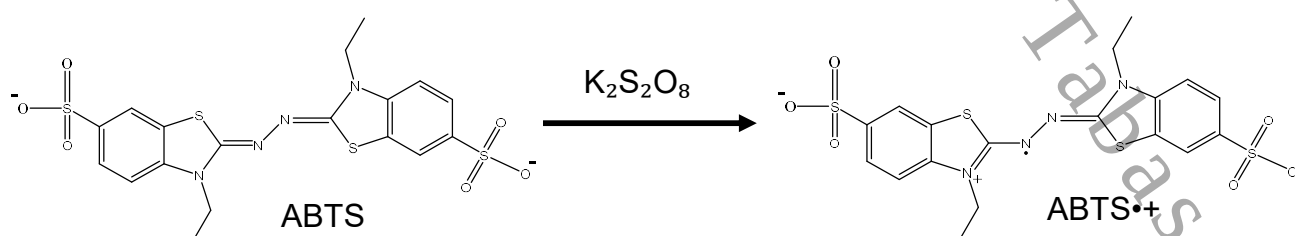
El método ABTS consiste en la formación del radical catiónico ABTS $\bullet$ •+ (Figura 8), este se genera al reaccionar el reactivo ABTS con persulfato potásico. Dicha reacción se realiza a temperatura ambiente y en condiciones de oscuridad durante 16 horas, lo que permite obtener un radical estable de color azul intenso, que se caracteriza por una absorbancia máxima a 754 nm en medio alcohólico (Kuskoski *et al.*, 2005).

Posteriormente, este radical es expuesto al compuesto antioxidante en estudio. La interacción entre ambos da lugar a una disminución en la absorbancia del ABTS $\bullet$ •+, fenómeno se ve reflejado por la actividad antioxidante para neutralizar los radicales libres. La reducción en la absorbancia es proporcional a la actividad antioxidante del compuesto analizado (Kuskoski *et al.*, 2005). Cabe destacar que este ensayo es de tipo mixto (HAT/SET), ya que puede implicar tanto la transferencia de un átomo de hidrógeno (HAT) como la de un electrón (SET), dependiendo de factores como el pH o el tipo de solvente utilizado (Munteanu y Apetrei, 2021).

Este procedimiento es característico por su rapidez, estabilidad y adaptabilidad, ya que se puede trabajar con sustancias lipofílicas e hidrofílicas. Por ello, es apto para poder analizar una extensa gama de muestras alimentarias y biológicas (Munteanu y Apetrei, 2021).

Figura 8

Estructura química del ABTS y su radical ABTS $\bullet$ •+



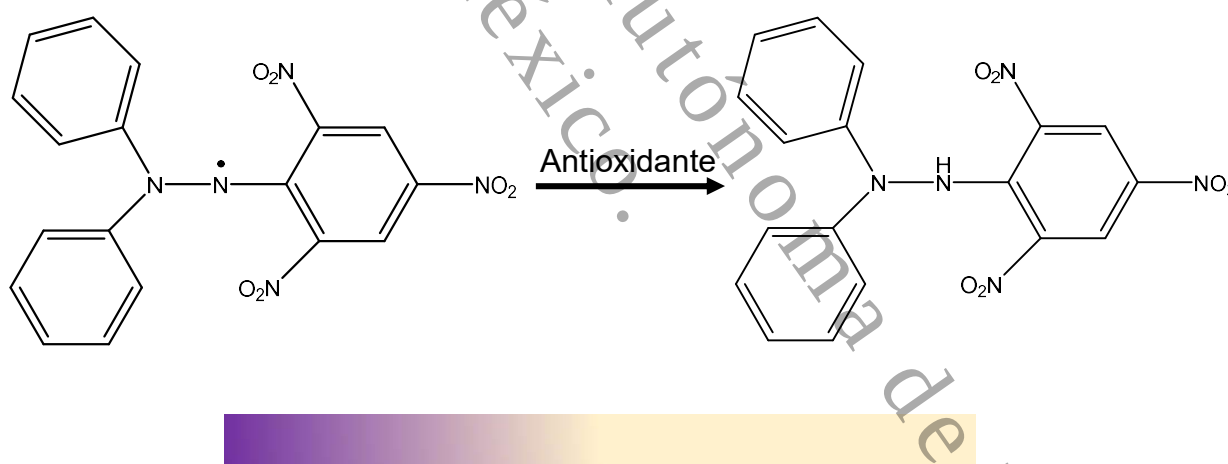
Nota. El cambio de color está asociado a la reacción de oxidación-reducción. Elaboración propia con base en Kuskoski *et al.* (2005).

4.4.2. DPPH

El método DPPH es una de las técnicas más utilizadas para determinar la capacidad antioxidante de compuestos tanto naturales como sintéticos. Este método se basa en la reducción del radical libre DPPH• (Figura 9), que se trata de una molécula estable, color violeta intenso soluble en solventes orgánicos y que presenta una absorbancia máxima de alrededor de 517 nm. La presencia de un agente antioxidante produce la neutralización del radical, ya sea por SET o HAT, lo que lleva a una baja en la absorbancia y la coloración visible de la solución, de un color violeta pasa a uno amarillento o incoloro. Esta disminución es proporcional a la capacidad antioxidante del compuesto analizado, esto permite tener una cuantificación precisa de su actividad (Kuskoski *et al.*, 2005; Munteanu y Apetrei, 2021).

Figura 9

Estructura del radical libre DPPH• y el cambio de color que ocurre durante el ensayo



Nota. La pérdida del color violeta intenso indica la neutralización del radical por acción de compuestos antioxidantes. Elaboración propia con base en Kuskoski *et al.* (2005).

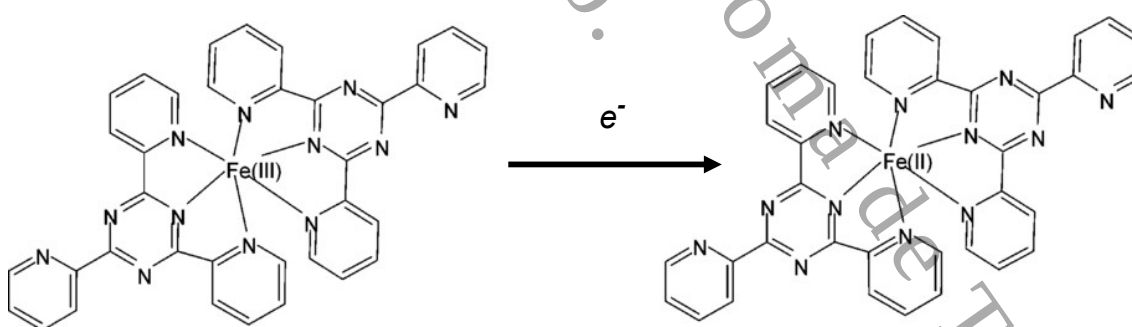
4.4.3. FRAP

El método FRAP es un ensayo colorimétrico que se utiliza para evaluar la capacidad antioxidante de un compuesto o extracto, se basa en su capacidad de poder reducir el ion férrico (Fe^{3+}) a ion ferroso (Fe^{2+}) en un medio ácido como se puede observar en la Figura 10. Este ion ferroso forma un complejo de color azul intenso con el reactivo TPTZ (2,4,6-tri(2-piridil)-s-triazina), cuya intensidad de color se mide espectrofotométricamente a una longitud de onda de 593 nm (Munteanu y Apetrei, 2021; Vijayalakshmi y Ruckmani, 2016).

La intensidad de la absorbancia generada es directamente proporcional al poder reductor del antioxidante presente en la muestra. A mayor capacidad de donar electrones (reducción de Fe^{3+} a Fe^{2+}), mayor es la absorbancia registrada, reflejando así una mayor actividad antioxidante. Este método se basa en un mecanismo SET, lo que significa que evalúa la capacidad del antioxidante para actuar como agente reductor, cediendo electrones a especies oxidantes (Munteanu y Apetrei, 2021).

Figura 10

Transformación del ion férrico (Fe^{3+}) a ferroso (Fe^{2+}) como indicador de actividad antioxidante



Nota. El cambio de color incoloro a azul intenso indica una actividad reductora. Elaboración propia con base en Munteanu y Apetrei, (2021).

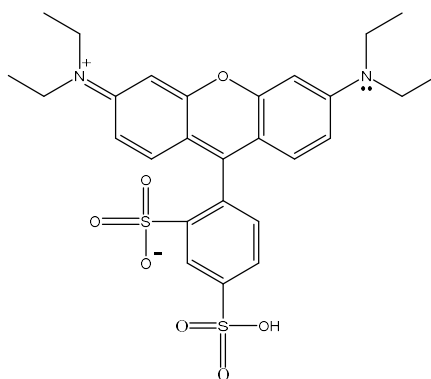
4.5. Evaluación de la citotoxicidad *in vitro*

4.5.1. Sulforodamina B

El ensayo con el colorante sulforodamina B es una técnica colorimétrica para poder evaluar la citotoxicidad inducida por fármacos y la proliferación celular (Figura 11), siendo especialmente útil en los estudios de cribado de compuestos anticancerígenos (Voigt, 2008). Su principio se basa en la capacidad del colorante SRB, un anión aminoxanteno de color rosa brillante, para unirse electrostáticamente a los residuos básicos de aminoácidos como lisina, arginina e histidina, presentes en las proteínas celulares bajo condiciones ligeramente ácidas. Previamente, las células son fijadas con ácido tricloroacético (TCA), lo que provoca la precipitación de proteínas y su anclaje al fondo de los pocillos de la microplaca. Luego, se tiñen con SRB disuelto en ácido acético, se eliminan los excesos mediante lavados con ácido acético, y el colorante unido se solubiliza con una solución básica de Tris (pH 10.5), permitiendo medir la densidad óptica (DO). La intensidad de la absorbancia obtenida es directamente proporcional a la cantidad de proteínas celulares, y, por tanto, refleja la masa celular y el número de células viables. Este ensayo destaca por su alta sensibilidad y linealidad, siendo capaz de detectar un amplio rango de densidades celulares, desde 1,000 hasta 180,000 células por pocillo en placa de 96 pozos (Vichai y Kirtikara, 2006; Skehan *et al.*, 1990).

Figura 11

Estructura química del colorante SRB, un derivado aminoxanténico con grupos sulfonato responsables de su alta solubilidad y afinidad por proteínas celulares



Nota. Elaboración propia con base en Skehan *et al.* (1990).

4.6. Tratamiento

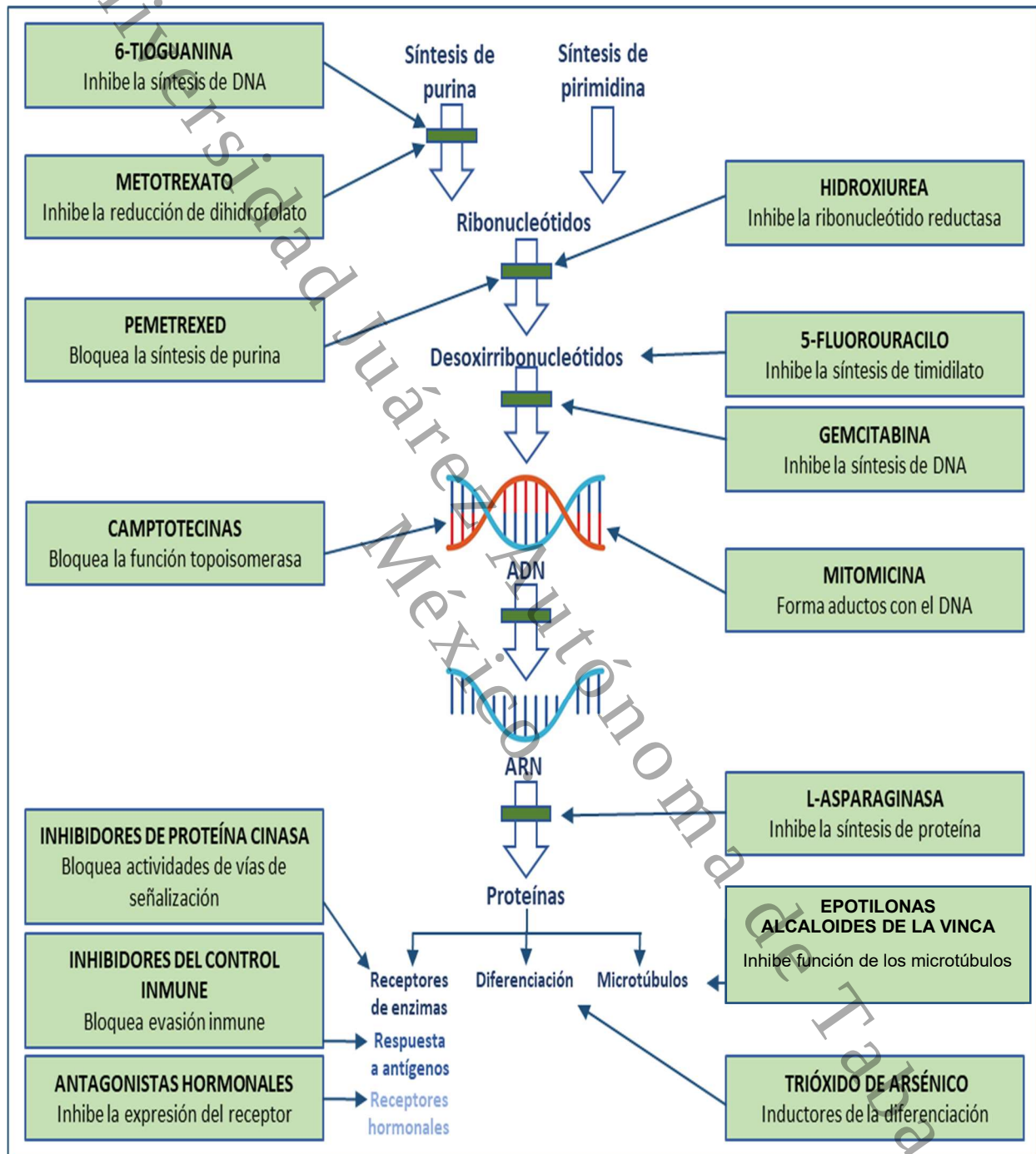
El tratamiento del cáncer es de gran diversidad, en donde sobresalen la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La cirugía es más efectiva en las primeras etapas, ya que permite la extirpación directa del tumor; por otro lado, la radioterapia también daña a los tejidos sanos adyacentes, y la quimioterapia, aunque ha avanzado en la reducción de la morbilidad y la mortalidad, también afecta a las células sanas (Debela *et al.*, 2021).

Los medicamentos quimioterapéuticos presentan una gran diversidad estructural y mecanismos de acción, dentro de lo que se incluye a los agentes alquilantes, antimetabolitos (análogos del ácido fólico, purinas y pirimidinas), hormonas y antagonistas hormonales (Figura 12). La eficacia de estos fármacos está relacionada con el ciclo celular, ya que los tumores con alta proliferación celular son más susceptibles, en teoría que aquellos de crecimiento lento muestran menor sensibilidad (Brunton *et al.*, 2015). En este contexto, conocer el comportamiento del ciclo celular (Figura 13) es esencial para usar los fármacos adecuados. Paralelamente, los avances en la biología del cáncer y el análisis masivo de genomas tumorales han permitido identificar blancos terapéuticos específicos, como receptores del factor de crecimiento, vías de señalización intracelular, procesos epigenéticos y mecanismos de escape inmunitario. Esto ha favorecido el desarrollo de terapias dirigidas, capaces de superar la resistencia a la quimioterapia mediante la mejora de la perfusión tumoral, esto favorece una mayor distribución y penetración de los agentes quimioterapéuticos, además de inducir de apoptosis e inhibir las vías de señalización de supervivencia celular (Lorenzo *et al.*, 2018).

La resistencia que existe a los tratamientos oncológicos se debe principalmente a los diversos cambios moleculares, este factor puede comprometer incluso las terapias más cuidadosamente diseñadas. Entre los mecanismos implicados se encuentran alteraciones en la absorción y distribución del fármaco, así como variaciones genéticas que afectan su transporte, metabolismo y eliminación del fármaco. Además, alteraciones en los blancos terapéuticos como mutaciones que pueden reducir significativamente la eficacia del tratamiento (Brunton *et al.*, 2015). Por tales motivos es apremiante continuar la búsqueda de nuevos tratamientos anticancerígenos que aumenten el arsenal de quimioterapéuticos.

Figura 12

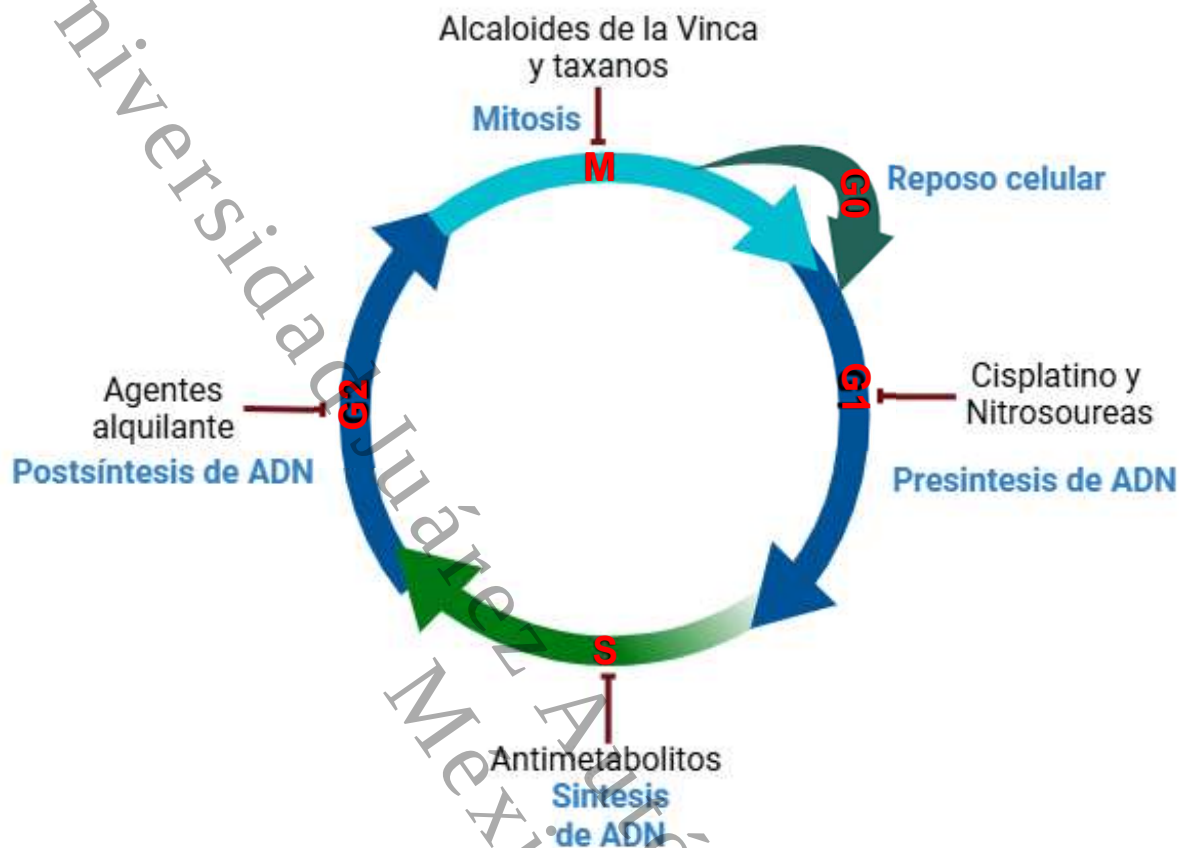
Sitios de acción de algunos de los medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer



Nota. Adaptado de Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica (p. 1162), por L. L. Brunton, R. Hilal-Dandan y B. C. Knollmann, 2015, McGraw-Hill Education.

Figura 13

Ciclo celular de los medicamentos utilizados en el tratamiento contra el cáncer



Nota. Adaptado de Velázquez. Farmacología básica y clínica (18.^a ed.), por P. Lorenzo, A. Moreno, J. C. Leza, I. Lizasoain y M. A. Moro, 2018, Editorial Médica Panamericana.



5. JUSTIFICACIÓN

5. JUSTIFICACIÓN

El cáncer se considera uno de los mayores problemas de salud pública a nivel global, con una incidencia cada vez mayor y una alta tasa de muerte asociada. Entre los tipos más frecuentes, el cáncer de mama y el cáncer de colon se destacan por su impacto epidemiológico y por sus complejos esquemas terapéuticos. A pesar de que existen diferentes estrategias farmacológicas desarrolladas, una gran parte de los tratamientos que se encuentran disponibles presentan ciertas limitaciones significativas, dentro de las que se encuentran una toxicidad elevada, la baja selectividad tumoral y el desarrollo de resistencia farmacológica; esto impulsa la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas más eficaces y seguras.

Por otro lado, el estrés oxidativo se reconoce como un factor clave en la carcinogénesis y progresión tumoral, debido a que las ERO poseen la capacidad de inducir alteraciones estructurales y de esa manera modificar las funciones en los componentes celulares críticos. Por este motivo, surge la necesidad de identificar nuevos compuestos con actividad antioxidante y citotóxica, ya que esto emerge como una estrategia complementaria prometedora en la prevención y tratamiento del cáncer (Sienes *et al.*, 2022).

Para poder resolver esta problemática, las flavanonas han demostrado poseer diversas actividades biológicas, dentro de ellas se encuentran las propiedades antioxidantes y citotóxicas selectivas contra células tumorales (Khan *et al.*, 2020). Por ello, la síntesis de flavanonas representa una estrategia para la obtención de nuevos derivados estructurales. Las estructuras modificadas permitirán optimizar sus propiedades farmacológicas, abriendo paso a nuevas posibilidades para el desarrollo de agentes antitumorales (Torres-Sauret *et al.*, 2022).

La presente investigación se justifica por la necesidad de evaluar el potencial antioxidante y citotóxico de las flavanonas **F1-F9** diseñadas con diferentes patrones de sustitución, incluyendo grupos cloro, flúor, metoxi, metilo, bencilo y nitro (Figura 7) en líneas celulares de cáncer de mama y colon, como un primer paso en la identificación de compuestos con posible aplicación en futuras terapias contra el cáncer.



Asimismo, la utilización de metodologías *in vitro* validadas permitirá caracterizar de manera confiable la actividad biológica de estas moléculas. Para ello, la capacidad antioxidante será evaluada mediante los ensayos ABTS, DPPH y FRAP, mientras que la actividad citotóxica se determinará mediante el ensayo de SRB, ampliamente empleado para cuantificar la viabilidad celular y el efecto antiproliferativo de compuestos con potencial antitumoral.



6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN



6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Las flavanonas **F1-F9** obtenidas por síntesis química mostrarán actividad antioxidante, por los métodos ABTS, DPPH y FRAP, y citotóxica en las líneas celulares HCT-15 y MCF-7, relacionada con sus sustituyentes estructurales?



7. HIPÓTESIS



7. HIPÓTESIS

Las flavanonas **F1-F9** mostrarán actividad antioxidante por los métodos ABTS, DPPH y FRAP y actividad citotóxica en las líneas celulares HCT-15 y MCF-7, posicionando a estas moléculas como compuestos bioactivos con potencial uso terapéutico.



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

8. OBJETIVO GENERAL



8. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el potencial antioxidante de las flavanonas sintéticas **F1-F9** mediante los métodos DPPH, ABTS y FRAP, así como su actividad citotóxica en las líneas celulares MCF-7, HCT-15, y determinar la posible relación entre estas actividades farmacológicas y si existe relación estructura-actividad.



9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS



9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 9.1 Evaluar el potencial antioxidante de las flavanonas sintéticas mediante los ensayos ABTS, DPPH y FRAP.
- 9.2 Calcular el porcentaje de inhibición de las flavanonas sintéticas en los ensayos ABTS, DPPH y FRAP.
- 9.3 Evaluar la actividad citotóxica de las flavanonas sintéticas en líneas celulares de cáncer (MCF-7, HCT-15).
- 9.4 Obtener la concentración inhibitoria media (CI_{50}) de las flavanonas sintéticas en el ensayo de citotoxicidad.
- 9.5 Establecer la posible relación estructura-actividad entre los sustituyentes de las flavanonas con las actividades farmacológicas.



10. METODOLOGÍA

10. METODOLOGÍA

10.1. Evaluación mediante ABTS

El radical ABTS• se generó al reaccionar ABTS (7 mM; GmbH) con persulfato de sodio (2.45 mM; Sigma-Aldrich) en 3 mL de agua destilada por cada reactivo. De manera similar, un segundo radical ABTS• se preparó con las mismas concentraciones, pero disueltos en 1 mL de agua destilada por reactivo. Ambas soluciones fueron incubadas en oscuridad durante una hora. Posteriormente, el primer radical (ABTS 1) se diluyó en metanol (Honeywell), y el segundo se preparó en isopropanol (ABTS 2; J. T. Baker), ambos radicales en una proporción de 1:4. Por otro lado, el ácido ascórbico (AA), el trolox (Tx) y las flavanonas (F) **1, 3, 4, 5 y 8** se disolvieron en etanol (Mallinckrodt) a una concentración alta (μM) En contraste, las flavanonas **2, 6, 7 y 9** se prepararon a la misma concentración, pero utilizando dimetilsulfóxido (DMSO; BDH). En la Tabla 4 se muestran a detalle las condiciones experimentales.

Tabla 4

Condiciones de preparación de las flavanonas y del ensayo ABTS, así como la concentración a la que fueron evaluadas, junto con los controles

Grupo I. Flavanonas preparadas en Etanol					
Flavanonas	D-Flavanonas		D-ABTS 1		[μM]
1	Etanol		Metanol		3303.02
3					3463.45
4					3932.55
5					4127.91
8					3517.97
Grupo II. Flavanonas preparadas en DMSO					
Flavanonas	D-Flavanonas		D-ABTS 2		[μM]
2	DMSO		Isopropanol		3463.45
6					3842.63
7					3614.93
9					2663.81
Grupo III. Controles					
Control	D-Control		D-ABTS		[μM]
AA	Etanol	DMSO	Metanol	Isopropanol	5677.60
TX	Etanol	DMSO	Metanol	Isopropanol	3995.37

Nota. D = disolvente de preparación; $[\mu\text{M}]$ = Concentraciones empleadas para la evaluación de las moléculas; AA = ácido ascórbico; TX = trolox; Elaboración propia.

En una placa de 96 pozos, se agregaron 13 μL de las soluciones de flavanonas, etanol, DMSO, AA y Tx, cada una por triplicado. Luego, se agregaron 87 μL de los radicales ABTS• correspondientes a cada pozo, asegurando una mezcla homogénea. La DO se determinó en un lector de placas (Fisher Scientific, modelo Multiskan Fc) a una longitud de onda de 620 nm con agitación previa. El experimento se realizó por triplicado (Modificado de, Kuskoski *et al.*, 2005). La actividad antioxidante se calculó con la **ecuación 1**.

$$\% \text{inhibición de ABTS} = \left(\frac{DO_x - DO_0}{DO_c - DO_0} \right) * 100$$

DO_x = Densidad óptica de las flavanonas

DO_0 = Densidad óptica cero (vehículo)

DO_c = Densidad óptica control (AA, Tx)

Ecuación 1

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido de la prueba de Dunnett para comparaciones frente al AA y Tx. Se consideró un nivel de significancia de $p \leq 0.05$.

10.2. Evaluación mediante DPPH

El radical DPPH• se preparó a una concentración de 250 μM en metanol (Honeywell). Las flavanonas **F1-F8**, el AA y el Tx se prepararon a una alta concentración (μM), utilizando etanol (Mallinckrodt) como disolvente. Finalmente, la flavanona **F9** se preparó a la misma concentración, empleando DMSO (BDH) como disolvente. En la Tabla 5 se muestran a detalle las condiciones experimentales.

Tabla 5

Condiciones de preparación de las flavanonas y del ensayo DPPH, así como la concentración a la que fueron evaluadas, junto con los controles

Grupo I. Flavanonas preparadas en Etanol			
Flavanonas	D-Flavanonas	D-DPPH	[μM]
1	Etanol	Metanol	3303.02
2			3463.45
3			3463.45
4			3932.55
5			4127.91
6			3842.63
7			3614.93
8			3517.97
Grupo II. Flavanonas preparadas en DMSO			
Flavanonas	D-Flavanonas	D-DPPH	[μM]
9	DMSO	Metanol	2663.81
Grupo III. Controles			
Control	D-Control	D-DPPH	[μM]
AA	Etanol DMSO	Metanol	5677.60
TX	Etanol DMSO	Metanol	3995.37

Nota. D = disolvente de preparación; [μM] = Concentraciones empleadas para la evaluación de las moléculas; AA = ácido ascórbico; TX = trolox; Elaboración propia.

En una placa de 96 pozos, se añadieron 13 μL de las soluciones de flavanonas, etanol, DMSO, AA y Tx, cada una por triplicado. Posteriormente, se incorporaron 87 μL de la solución del radical DPPH• en cada pozo, asegurando una mezcla homogénea. La placa se incubó en condiciones de oscuridad durante 30 minutos a temperatura ambiente y, posteriormente se determinó la DO en un lector de placas (Fisher Scientific, modelo Multiskan Fc) a 510 nm con agitación previa. El experimento se realizó por triplicado (Modificado de, Kuskoski *et al.*, 2005). La actividad antioxidante, se calculó con la **ecuación 2**.

$$\% \text{ inhibición de DPPH} = \left(\frac{DO_x - DO_0}{DO_c - DO_0} \right) * 100$$

DO_x = Densidad óptica de las flavanonas

DO_0 = Densidad óptica cero (vehículo)

DO_c = Densidad óptica control (AA, Tx)

Ecuación 2

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido de la prueba de Dunnett para comparaciones frente al AA y Tx. Se consideró un nivel de significancia de $p \leq 0.05$.

10.3. Evaluación mediante FRAP

Para la preparación del primer reactivo FRAP, se disolvió TPTZ (10 mM; Sigma-Aldrich) en ácido clorhídrico (40 mM; JT Baker) y se preparó una solución de cloruro férrico (20 mM; Jalmek), ambas aforadas en metanol (Honeywell). Además, se preparó un buffer de acetato de sodio (0.3 M; Jalmek) disuelto en 1 mL de agua destilada y acidificada con ácido acético (0.3 M; JT Baker), luego aforada con metanol (pH de 3). La mezcla final se preparó a proporción con una proporción 1:1:10 respectivamente.

Para el segundo reactivo FRAP el buffer se preparó a las mismas concentraciones, pero se aforó con 12.5 mL de metanol y 12.5 mL de alcohol isopropílico (J. T. Baker).

Por otro lado, el ácido gálico (AG) y las flavanonas numeradas **1**, **3**, **4**, **5** y **8** se disolvieron en etanol (Mallinckrodt) a una concentración alta (μM). En contraste, las flavanonas **2**, **6**, **7** y **9** se prepararon a la misma concentración, pero utilizando DMSO (BDH). Las condiciones detalladas de preparación (Tabla 6) se presentan a continuación.

Tabla 6

Condiciones de preparación de las flavanonas y del ensayo FRAP, así como la concentración a la que fueron evaluadas, junto con el control

Grupo I. Flavanonas preparadas en Etanol				
Flavanonas	D-Flavanonas	D-FRAP		[μM]
1				3303.02
3				3463.45
4	Etanol	Metanol		3932.55
5				4127.91
8				3517.97
Grupo II. Flavanonas preparadas en DMSO				
Flavanonas	D-Flavanonas	D-FRAP		[μM]
2				3463.45
6				3842.63
7	DMSO	Isopropanol		3614.93
9				2663.81
Grupo III. Controles				
Control	D-Control	D-FRAP		[μM]
AG	Etanol DMSO	Metanol Isopropanol		5878.26

Nota. D = disolvente de preparación; [μM] = Concentraciones empleadas para la evaluación de las moléculas; AG = ácido gálico; Elaboración propia.

En una placa de 96 pozos, se añadieron 13 μL de las soluciones de flavanonas, etanol, DMSO, AG, cada una por triplicado. Posteriormente, se incorporaron 87 μL de los reactivos FRAP, mezclados justo antes de su uso, en cada pozo, asegurando una mezcla homogénea, dejando incubar por 15 minutos en oscuridad. Finalmente, se determinó la DO en un lector de placas (Fisher Scientific, modelo Multiskan Fc) a 578 nm con agitación previa. El experimento se realizó por triplicado (Modificado de, Vijayalakshmi y Ruckmani, 2016). El porcentaje de reducción de Fe^{3+} se calculó con la **ecuación 3**.

$$\% \text{ de reducción} = \left(\frac{DO_x - DO_0}{DO_c - DO_0} \right) * 100$$

DO_x = Densidad óptica de las flavanonas

DO_0 = Densidad óptica cero (vehículo)

DO_c = Densidad óptica control (AG)

Ecuación 3

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido de la prueba de Dunnett para comparaciones frente al AG. Se consideró un nivel de significancia de $p \leq 0.05$.

10.4. Evaluación citotóxica

Las células se cultivaron en frascos T-25 (Nest) con 5 mL de medio RPMI-1640 (Gibco) suplementado con glutamina, suero fetal bovino (SFB) (Biowest) 1:10, bicarbonato de sodio (Fermont) y antibiótico (Sigma-Aldrich). El medio se cambió cada 48 horas.

Las células en condiciones óptimas (monocapa adherida y confluencia >70%) de crecimiento se lavaron dos veces con solución PBS. Posteriormente, se adicionó 0.5 mL de tripsina-EDTA (Gibco) e incubaron durante 2 minutos a 37 °C para lograr el desprendimiento celular; la tripsina se inhibió agregando 2.5 mL del medio suplementado con SFB, con lo cual se obtuvo un volumen final de 3 mL de suspensión celular. De esta suspensión se tomó una alícuota de 10 µL y se mezcló con 10 µL de azul de tripano (Sigma-Aldrich), homogenizando la mezcla. Se depositaron 10 µL en cada lado de una cámara de Neubauer (Marienfeld) para realizar el conteo celular. Con esta determinación, se calculó el volumen necesario para sembrar 4 000 células por pozo, ajustando el volumen final a 190 µL por pozo con medio de cultivo. La preparación se distribuyó en una placa de 96 pocillos. La placa fue colocada en la incubadora (5 % de CO₂, 37 °C) (Ecoshel).

Transcurridas 4 horas de adherencia, la placa se retiró y se adicionaron 10 µL (Tabla 7) de las diferentes condiciones experimentales: flavanonas, control (colchicina), y vehículo (DMSO). Posteriormente, la placa se incubó durante 48 horas, después de lo cual se procedió a la fijación y tinción para análisis (Skehan, *et al.*, 1990).

Tabla 7

Concentraciones de las flavanonas y control a las que fueron evaluadas en las líneas celulares MCF-7 Y HCT-15

Línea celular MCF-7					
Flavanonas	Concentraciones a la que fueron evaluadas [μM]				
1	165.10	ND	ND	ND	ND
2	173.14	34.60	6.93	1.39	0.28
3	173.14	ND	ND	ND	ND
4	196.61	ND	ND	ND	ND
5	206.30	ND	ND	ND	ND
6	192.11	38.43	7.68	1.54	0.31
7	180.63	36.11	7.23	1.45	0.29
8	175.88	35.19	7.03	1.41	0.28
9	133.24	ND	ND	ND	ND
Control	25.04	5.01	1.00	0.20	0.04

Línea celular HCT-15					
Flavanonas	Concentraciones a la que fueron evaluadas [μM]				
1	165.10	33.02	6.61	1.32	0.26
2	173.14	ND	ND	ND	ND
3	173.14	34.60	6.93	1.39	0.28
4	196.61	ND	ND	ND	ND
5	206.30	41.23	8.26	1.65	0.33
6	192.11	38.43	7.68	1.54	0.31
7	180.63	36.11	7.23	1.45	0.29
8	175.88	35.19	7.03	1.41	0.28
9	133.24	ND	ND	ND	ND
Control	25.04	5.01	1.00	0.20	0.04

Nota. Control = colchicina; ND = no determinado a esa concentración; Elaboración propia.

Fijación y tinción

Las células se fijaron con 50 μL de ácido tricloroacético (TCA) al 10 % en frío e incubaron a 4 °C durante 20 minutos. Posteriormente, se realizaron tres lavados con agua destilada fría. Después, se adicionaron 25 μL de SRB al 0.4 % en cada pozo y se dejó reposar a 4 °C durante 20 minutos. Finalizado este tiempo, se efectuaron tres lavados con ácido acético al 1 % para eliminar el exceso de colorante y las placas se dejaron secar al aire antes de proceder a la cuantificación.

El colorante unido se solubilizó con 200 μ L tris base 10 mM (pH 10.5) durante 15 minutos con agitación y posteriormente se realizó la lectura de la DO a 492 nm. Para la determinación del porcentaje de viabilidad celular se determinó con la **ecuación 4** (Skehan, *et al.*, 1990).

$$\% \text{ viabilidad celular} = \left(\frac{DO \text{ muestra}}{DO \text{ blanco}} \right) * 100$$

DO muestra = Densidad óptica de las flavanonas

Ecuación 4

DO blanco = Densidad óptica de la Colchicina

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron analizados mediante un ANOVA de una vía, seguido de la prueba de Dunnett para las comparaciones frente a la colchicina (control positivo) y al DMSO (control negativo), considerando un nivel de significancia de $p \leq 0.05$. Posteriormente, se seleccionaron las flavanonas que mostraron el mayor efecto en la viabilidad celular a la concentración más alta, y se determinó su Cl_{50} y, con base en estos valores, se llevó a cabo un nuevo ANOVA de una vía, seguido de la prueba de Dunnett para su comparación con los controles.



11. RESULTADOS

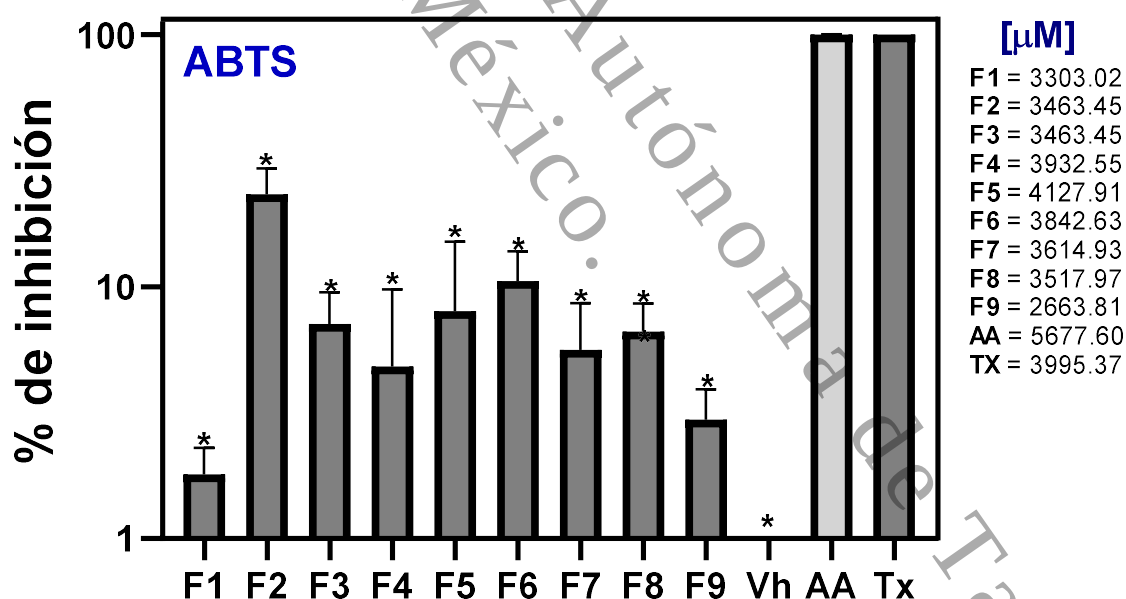
11. RESULTADOS

11.1. Determinación antioxidante mediante el método ABTS

Se evaluó la actividad antioxidante de las flavanonas **F1-F9**. En la Figura 14 se observa que la **F2** presentó un porcentaje de inhibición del $23.29 \pm 6.19 \%$, destacándose como la de mayor efectividad entre las moléculas evaluadas y mostrando diferencias significativas respecto a los controles ($*p < 0.0001$). No obstante, su efecto fue considerablemente menor que el de los controles, ya que el porcentaje de inhibición para el AA fue de $99.86 \pm 0.35 \%$ y para Tx de $99.97 \pm 0.08 \%$, lo que sugiere una moderada actividad antioxidante en comparación con estos estándares de referencia.

Figura 14

Actividad antioxidante de flavanonas y controles determinada mediante el ensayo ABTS Los resultados se expresan como promedio $\pm$ D.E. de tres experimentos



Nota. F = flavanonas; Vh = Vehículo; AA = Ácido ascórbico; Tx = trolox. El símbolo (*) indica diferencia estadística significativa entre los grupos y los controles con $p \leq 0.05$; [μM] = Concentración a la que fueron evaluadas las moléculas; Elaboración propia.

De manera complementaria, en la Tabla 8 se presentan de forma detallada los resultados obtenidos, lo que permite comparar el comportamiento de las flavanonas evaluadas e identificar aquellas con mayor actividad.

Tabla 8

Porcentaje de inhibición de flavanonas, controles y vehículo, determinado mediante el ensayo ABTS

Numero	Moléculas	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Promedio (%) $\pm$ DE
1	F1	1.23	2.03	2.13	1.80 $\pm$ 0.49
2	F2	29.63	17.27	22.98	23.29 $\pm$ 6.19
3	F3	8.07	4.39	8.84	7.10 $\pm$ 2.38
4	F4	3.11	0.98	10.37	4.82 $\pm$ 4.92
5	F5	1.55	6.90	15.55	8.00 $\pm$ 7.06
6	F6	9.09	8.14	14.32	10.52 $\pm$ 3.33
7	F7	5.04	2.94	8.85	5.61 $\pm$ 3.00
8	F8	4.97	8.78	6.10	6.62 $\pm$ 1.96
9	F9	2.56	4.05	2.27	2.96 $\pm$ 0.96
Control	AA	100.00	99.47	100.12	99.86 $\pm$ 0.35
Control	TX	100.03	100.01	99.88	99.97 $\pm$ 0.08
Vehículo	Vh	0.00	0.00	0.00	0.00 $\pm$

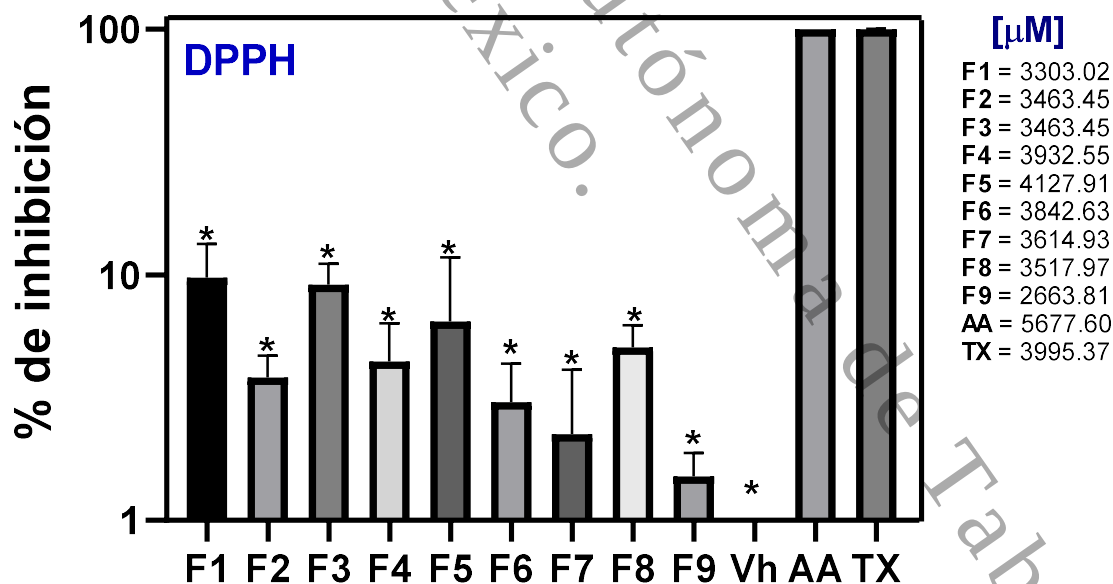
Nota. F = flavanonas; Vh = Vehículo; AA = Ácido ascórbico; Tx = trolox; Elaboración propia.

11.2. Determinación antioxidante mediante el método DPPH

Se evaluó la actividad antioxidante de las flavanonas **F1-F9** mediante el ensayo DPPH. En la Figura 15 se observa que la **F1** presentó el mayor porcentaje de inhibición (9.76 ± 3.56 %), seguida de la **F3** (9.13 ± 1.97 %), ambas destacándose frente al resto de las flavanonas evaluadas y mostrando diferencias significativas ($*p < 0.0001$). No obstante, su efecto fue considerablemente menor que el de los controles, ya que el porcentaje de inhibición para el AA fue de 99.93 ± 0.14 % y para Trolox de 99.92 ± 0.29 %, lo que sugiere una moderada actividad antioxidante en comparación con estos estándares de referencia. Asimismo, los valores obtenidos fueron inferiores a los observados en el ensayo ABTS, evidenciando una menor capacidad de inhibición del radical DPPH bajo las condiciones evaluadas.

Figura 15

Actividad antioxidante de flavanonas y controles determinada mediante el ensayo DPPH. Los resultados se expresan como promedio $\pm$ D.E. de tres experimentos



Nota. F = flavanonas; Vh = Vehículo; AA = Ácido ascórbico; Tx = trolox. El símbolo (*) indica diferencia estadística significativa entre los grupos y los controles con $p \leq 0.05$; [μM] = Concentración a la que fueron evaluadas las moléculas; Elaboración propia.

En la Tabla 9 se muestran de forma detallada los valores de inhibición obtenidos en el ensayo DPPH, lo que permite visualizar con mayor precisión las diferencias entre las flavanonas evaluadas.

Tabla 9

Porcentaje de inhibición de las flavanonas, controles y vehículo, determinado mediante el ensayo DPPH

Numero	Moléculas	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Promedio (%) $\pm$ DE
1	F1	13.83	7.21	8.25	9.76 $\pm$ 3.56
2	F2	-2.84	4.17	4.46	1.93 $\pm$ 4.13
3	F3	10.05	6.87	10.48	9.13 $\pm$ 1.97
4	F4	3.43	6.64	3.23	4.43 $\pm$ 1.91
5	F5	12.53	4.04	2.79	6.45 $\pm$ 5.30
6	F6	4.49	2.70	1.90	3.03 $\pm$ 1.33
7	F7	0.12	4.39	1.23	1.91 $\pm$ 2.22
8	F8	6.03	5.41	3.79	5.08 $\pm$ 1.16
9	F9	0.12	0.86	1.56	0.85 $\pm$ 0.72
Control	AA	100.00	99.77	100.03	99.93 $\pm$ 0.10
Control	TX	99.85	100.23	99.67	99.92 $\pm$ 0.21
Vehículo	Vh	0.00	0.00	0.00	0.00 $\pm$ 0.00

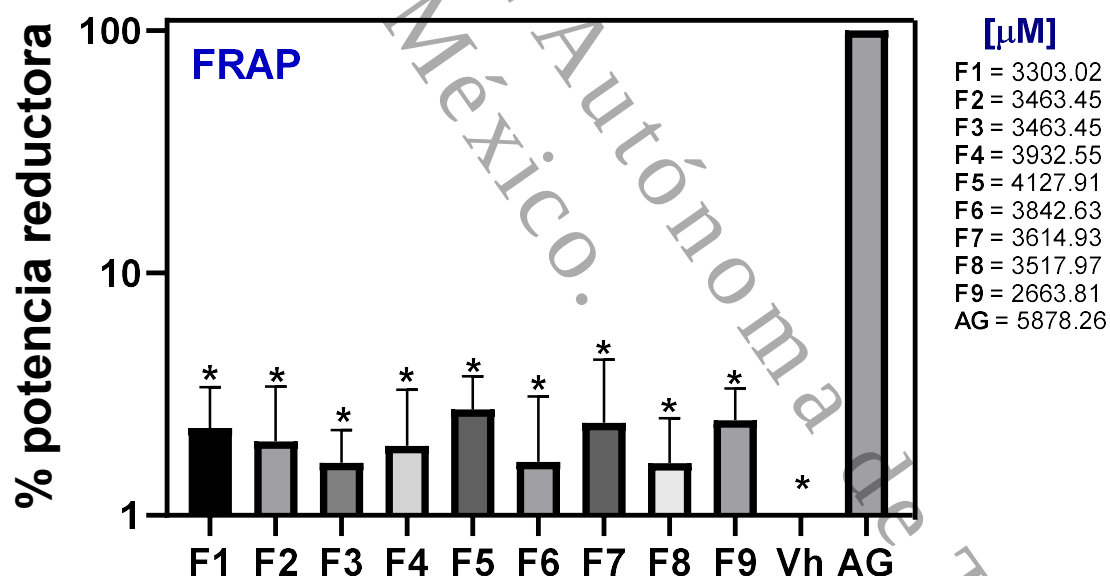
Nota. F = flavanonas; Vh = Vehículo; AA = Ácido ascórbico; Tx = trolox; Elaboración propia.

11.3. Determinación antioxidante mediante el método FRAP

Finalmente, se evaluó la actividad antioxidante mediante el ensayo FRAP. En la Figura 16 se observa que la **F5** presentó el valor más alto de reducción (2.73 ± 1.01 %); sin embargo, el resto de las moléculas mostró valores inferiores, evidenciando un comportamiento similar entre ellas y una baja capacidad reductora bajo las condiciones del ensayo. En contraste, el ácido gálico mostró un valor de 99.99 ± 0.01 %, evidenciando una capacidad reductora considerablemente mayor y mostrando diferencias significativas ($*p < 0.0001$) respecto al control. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en los ensayos DPPH y ABTS, sugiriendo que las flavanonas presentan una actividad antioxidante limitada.

Figura 16

Actividad de flavanonas y control determinado mediante el ensayo FRAP. Los resultados se expresan como promedio $\pm$ D.E. de tres experimentos



Nota. F = flavanonas; Vh = Vehículo; AA = Ácido ascórbico; Tx = trolox. El símbolo (*) indica diferencia estadística significativa entre los grupos y los controles con $p \leq 0.05$; [μM] = Concentración a la que fueron evaluadas las moléculas; Elaboración propia.



La Tabla 10 presenta los valores obtenidos en el ensayo FRAP, incluyendo las mediciones individuales y el promedio, lo que facilita la comparación de la capacidad reductora entre las flavanonas evaluadas.

Tabla 10.

Porcentaje de reducción de Fe^{3+} de flavanonas y control determinado mediante el ensayo FRAP

Numero	Moléculas	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Promedio (%) $\pm$ DE
1	F1	3.16	2.63	1.08	2.29 $\pm$ 1.08
2	F2	2.76	2.88	0.43	2.02 $\pm$ 1.38
3	F3	1.58	2.28	1.08	1.65 $\pm$ 0.60
4	F4	3.25	2.02	0.54	1.94 $\pm$ 1.36
5	F5	3.60	2.98	1.62	2.73 $\pm$ 1.01
6	F6	3.23	1.33	0.43	1.66 $\pm$ 1.43
7	F7	4.38	2.43	0.43	2.41 $\pm$ 1.98
8	F8	1.32	2.63	0.97	1.64 $\pm$ 0.88
9	F9	3.23	2.65	1.52	2.47 $\pm$ 0.86
Control	AG	100.00	100.00	99.98	99.99 $\pm$ 0.13
Vehículo	Vh	0.00	0.00	0.00	0.00 $\pm$ 000

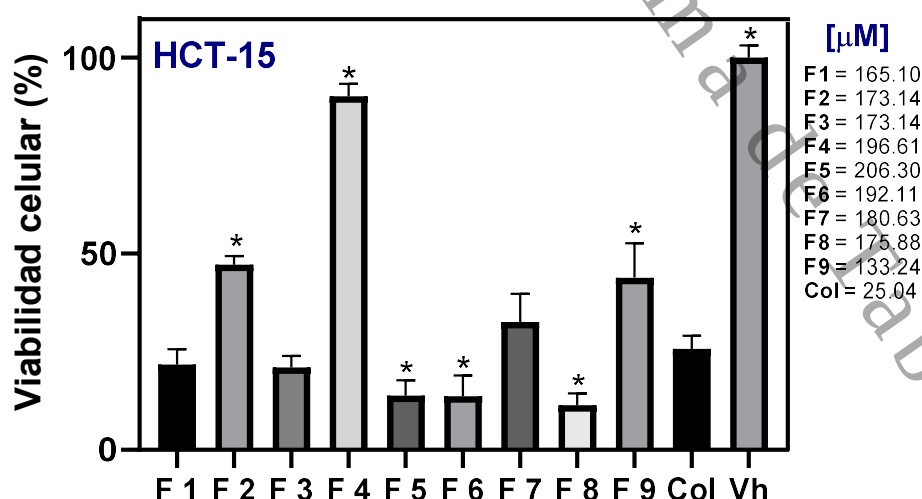
Nota. F = flavanonas; Vh = Vehículo; AG = Acido gálico; Elaboración propia.

11.4. Determinación citotóxica en la línea celular HCT-15

La actividad citotóxica de las flavanonas **F1-F9** primero se evaluó a una alta concentración (100 $\mu\text{g/mL}$). En la Figura 17 se muestra la viabilidad celular. Los menores porcentajes de viabilidad celular se observaron en la **F8**, **F6** y **F5** (11.3 ± 2.5 , 13.6 ± 4.2 y 13.8 ± 3.2 %), sobresaliendo la **F8**. Estas flavanonas presentaron diferencias significativas respecto a la colchicina ($p = 0.0083$, 0.0323 y 0.0363). Por otro lado, las **F2**, **F4** y **F9** también mostraron diferencias significativas ($p \leq 0.0001$), aunque con una menor viabilidad celular, siendo la **F4** (90.1 ± 2.6 %) la de menor actividad. En contraste, las **F1**, **F3** y **F7** no mostraron diferencias en comparación con la colchicina ($p > 0.05$), esto sugiere un comportamiento similar a la media. Es importante señalar que la colchicina ($25.6 \pm 2.7\%$ de viabilidad celular) fue evaluada a 25 μM . Cuando se compara con el control negativo, todas las flavanonas disminuyeron significativamente la viabilidad celular ($p < 0.0001$), con excepción de la **F4**, que no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.1031$), esto demuestra una ausencia de una viabilidad celular.

Figura 17

Viabilidad celular de las flavanonas en la línea celular HCT-15 en comparación con la colchicina. Los resultados expresan el promedio $\pm$ D.E. de tres experimentos

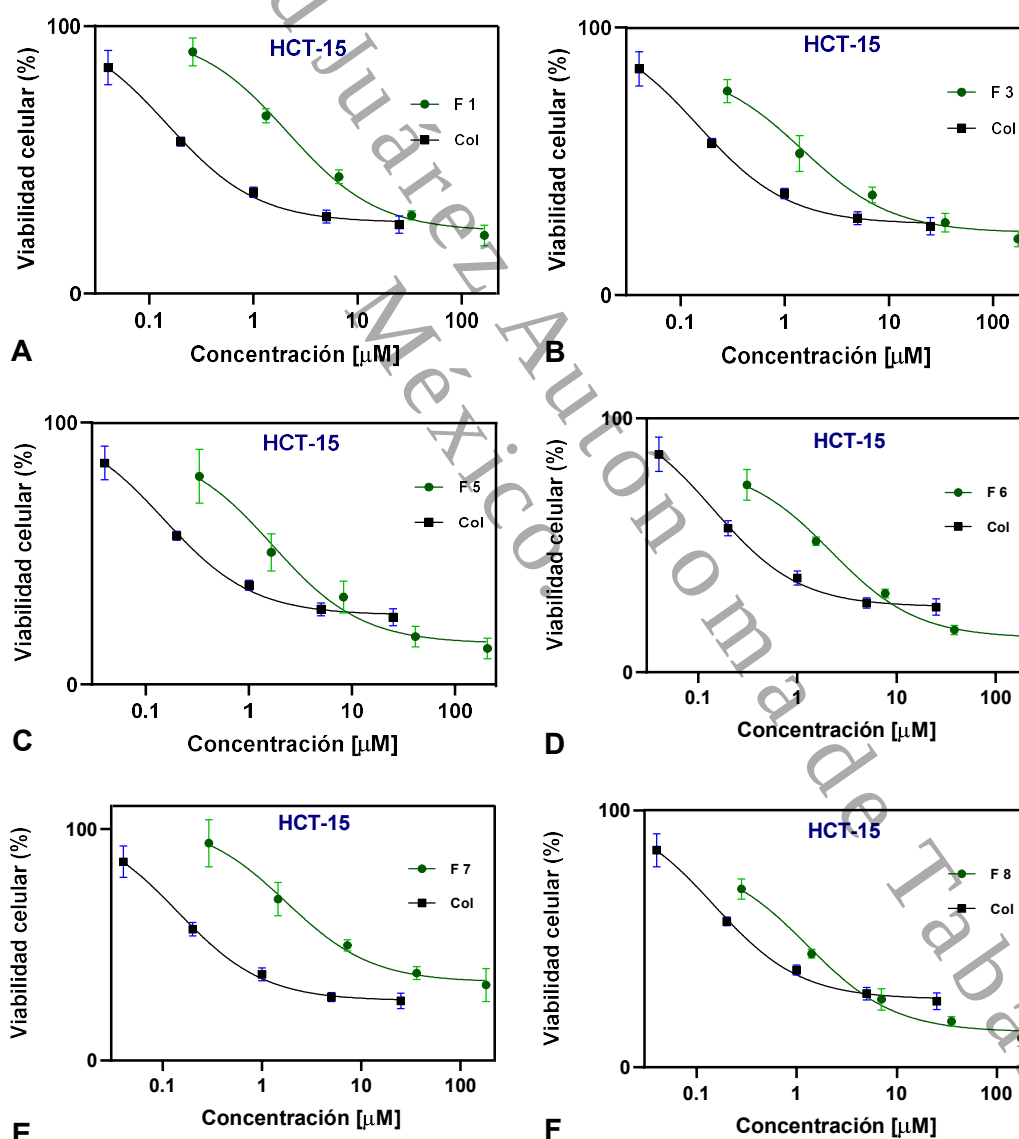


Nota. F = flavanonas; Vh = Vehículo (DMSO); Col = colchicina. El símbolo (*) indica diferencia estadística significativa entre los grupos y Col, con $p \leq 0.05$; [μM] = Concentración a la que fueron evaluadas las moléculas; Elaboración propia.

Con base en los resultados obtenidos, se seleccionaron a las flavanonas **F1**, **F3**, **F5**, **F6**, **F7** y **F8**, por presentar los porcentajes de viabilidad celular igual o menor con respecto a la colchicina. Para caracterizar la potencia y eficacia citotóxica de las flavanonas, se determinaron los valores de CI_{50} y E_{max} mediante un análisis de regresión no lineal. Las curvas concentración-respuesta correspondientes se muestran en la Figura 18.

Figura 18

Curvas concentración-respuesta de las flavanonas en la línea celular HCT-15: potencia y eficacia citotóxica en tres ensayos independientes (n = 3)



Nota. A = flavanona 1; B = flavanona 3; C = flavanona 5; D = flavanona 6; E = flavanona 7; F = flavanona 8; Col = colchicina. Elaboración propia.

La flavanona **F8** presentó la mayor potencia, con una CI_{50} de $1.28 \pm 0.26 \mu M$, seguida de **F3** y **F5**, con valores de $1.47 \pm 0.63 \mu M$ y $1.69 \pm 0.96 \mu M$, respectivamente. Por su parte, **F7** y **F1** mostraron valores de CI_{50} de $1.74 \pm 0.38 \mu M$ y $2.12 \pm 0.55 \mu M$, respectivamente, mientras que **F6** presentó la menor potencia, con una CI_{50} de $2.19 \pm 0.96 \mu M$. En cuanto a la eficacia, **F8** mostró el mayor efecto máximo, con un valor de $88.69 \pm 1.77 \%$, seguida de **F6** ($86.39 \pm 3.05 \%$) y **F5** ($86.18 \pm 2.27 \%$). **F3** y **F1** presentaron valores de E_{max} de $79.04 \pm 1.69 \%$ y $78.27 \pm 2.24 \%$, respectivamente, mientras que **F7** mostró la menor eficacia, con un E_{max} de $67.44 \pm 4.12 \%$. Por otro lado, la colchicina, presentó una CI_{50} de $0.14 \pm 0.04 \mu M$ y un E_{max} de $74.32 \pm 1.91 \%$, mientras que el vehículo no produjo cambios en la viabilidad celular, descartándose así posibles interferencias. Estos resultados muestran que, aunque la colchicina presentó una mayor potencia que todas las flavanonas, la **F8**, **F6**, **F5**, **F3** y **F1** alcanzaron una eficacia superior a los observados para el control. La **F8** destacó entre las flavanonas al combinar la mayor potencia con la mayor eficacia citotóxica.

En la Tabla 11 se presenta un resumen de los parámetros farmacodinámicos obtenidos durante la evaluación de las flavanonas en la línea celular HCT-15, lo que permite comparar su potencia y eficacia citotóxica.

Tabla 11

Parámetros farmacodinámicos de las flavanonas en la línea celular HCT-15

Moléculas	$CI_{50} \mu M$	$E_{max} (\%)$
F1	2.12 ± 0.55	78.27 ± 2.24
F3	1.47 ± 0.63	79.04 ± 1.69
F5	1.69 ± 0.96	86.18 ± 2.27
F6	2.19 ± 0.96	86.39 ± 3.05
F7	1.74 ± 0.38	67.44 ± 4.12
F8	1.28 ± 0.26	88.69 ± 1.77
Col	0.14 ± 0.04	74.32 ± 1.91

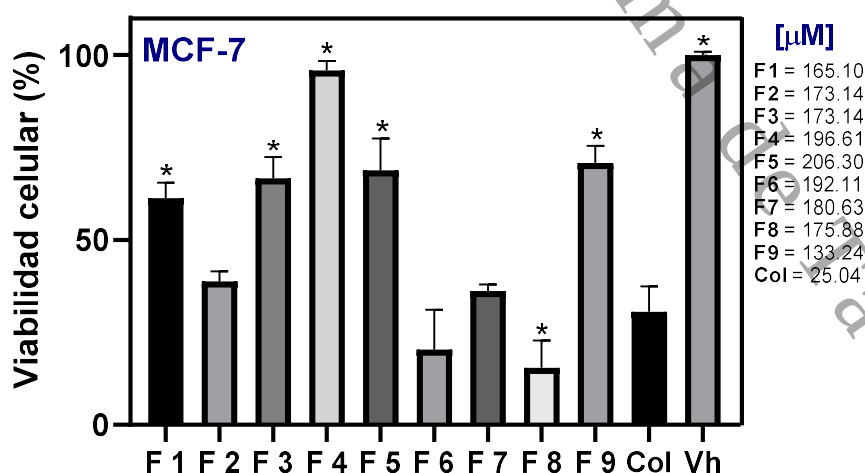
Nota. F = flavanona; Col = colchicina; E_{max} = efecto máximo. Elaboración propia.

11.5. Determinación citotóxica en la línea celular MCF-7

La actividad citotóxica de las flavanonas primero se evaluó a una alta concentración (100 $\mu\text{g/mL}$). En la Figura 19 se observa que la **F8** mostro el menor porcentaje de viabilidad celular ($15.4 \pm 5.9 \%$), mostrándose como la más activa, con una diferencia significativa de $p = 0.0332$. Por otro lado, la **F6**, **F2** y **F7** presentaron viabilidades cercanas a la colchicina (20.2 ± 8.7 , 38.8 ± 2.2 y $36.1 \pm 1.4 \%$), sin diferencias significativas ($p > 0.05$), mostrando un comportamiento similar en la media. En contraste, las flavanonas **F1**, **F3**, **F5** y **F9** mostraron mayores porcentajes de viabilidad celular, con diferencias significativas ($p < 0.0001$). Finalmente, la **F4** presentó la mayor viabilidad celular ($95.8 \pm 2.0 \%$), posicionándose como la de menor efecto. La colchicina mostró una viabilidad de $30.6 \pm 5.6 \%$, pero fue evaluada a 25 μM . De la misma manera cuando se compara con el control negativo, todas las moléculas disminuyen significativamente la viabilidad celular ($p < 0.0001$), con excepción de la **F4**, que no mostró diferencias significativas ($p = 0.9599$), esto demuestra una ausencia de efecto citotóxico.

Figura 19

Comparación del porcentaje de viabilidad celular de las flavanonas con respecto a los controles en la línea celular MCF-7. Los resultados muestran el promedio $\pm$ D.E. de tres experimentos

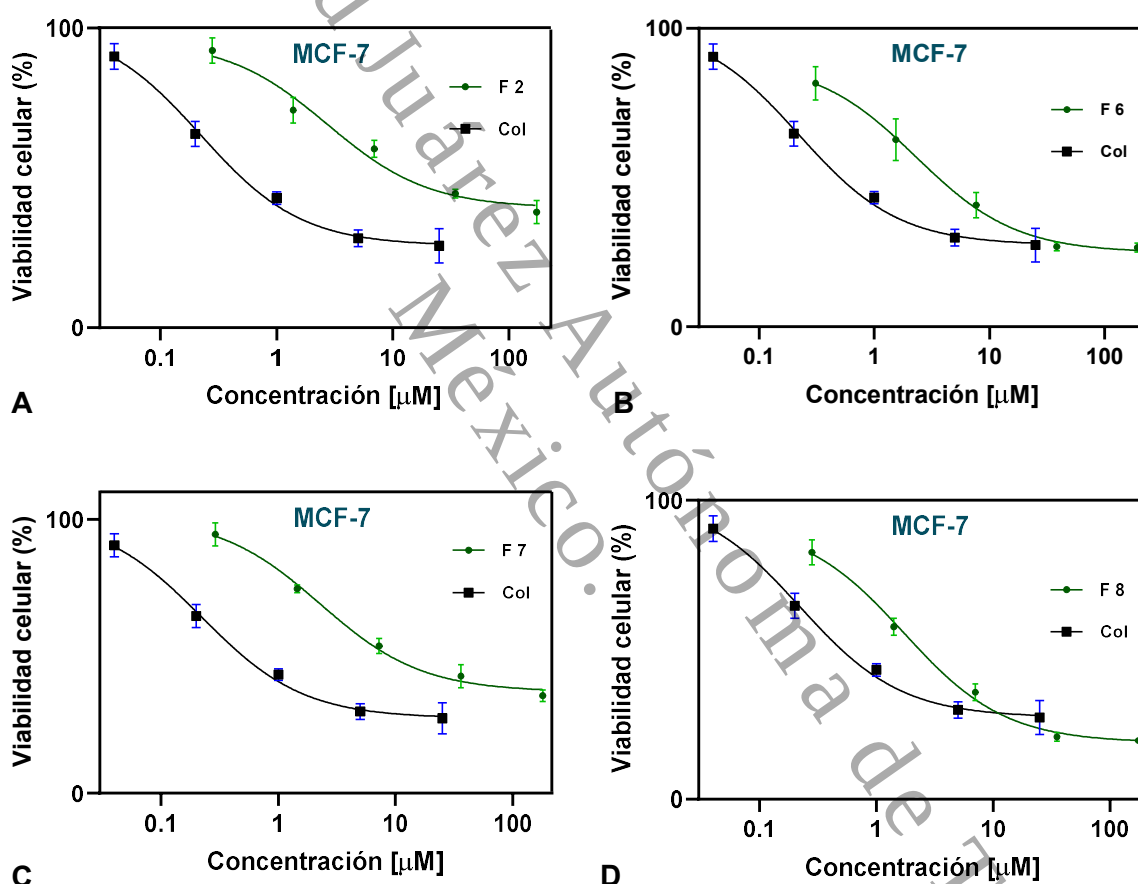


Nota. F = flavanonas; Vh = Vehículo (DMSO); Col = colchicina. El símbolo (*) indica diferencia estadística significativa entre los grupos y Col, con $p \leq 0.05$; [μM] = Concentración a la que fueron evaluadas las moléculas. Elaboración propia.

Con base en los resultados obtenidos, se seleccionaron a las moléculas **F2**, **F6**, **F7** y **F8**, por presentar los porcentajes de viabilidad celular igual o menor con respecto a la colchicina. Para caracterizar la potencia y eficacia citotóxica de las flavanonas, se determinaron los valores de CI_{50} y E_{max} mediante un análisis de regresión no lineal. Las curvas concentración-respuesta correspondientes se muestran en la Figura 20.

Figura 20

Curvas concentración-respuesta de las flavanonas en la línea celular MCF-7: potencia y eficacia citotóxica en tres ensayos independientes (n = 3)



Nota. A = flavanona 2; B = flavanona 6; C = flavanona 7; D = flavanona 8; Col = colchicina. Elaboración propia.

La flavanona **F8** presentó la mayor potencia, con una Cl_{50} de $1.72 \pm 0.31 \mu M$, seguida de **F7** y **F6**, con valores de $2.28 \pm 0.58 \mu M$ y $2.30 \pm 0.91 \mu M$, respectivamente. Por su parte, **F2** presentó la menor potencia entre las flavanonas evaluadas, con una Cl_{50} de $2.73 \pm 0.10 \mu M$. En cuanto a la eficacia, **F8** también mostró el mayor efecto máximo, con un valor de $84.55 \pm 4.22 \%$, seguida de **F6** ($79.73 \pm 6.27 \%$). En contraste, **F7** y **F2** presentaron valores de $63.85 \pm 1.03 \%$ y $61.2 \pm 1.57 \%$, respectivamente, siendo **F2** la flavanona con la menor eficacia. Por otro lado, la colchicina, empleada como control positivo, presentó una Cl_{50} de $0.22 \pm 0.07 \mu M$ y un E_{max} de $69.41 \pm 3.98 \%$, mientras que el vehículo no produjo cambios en la viabilidad celular, descartándose así posibles interferencias. Estos resultados muestran que, aunque la colchicina presentó una mayor potencia que las flavanonas evaluadas, **F8** y **F6** alcanzaron una eficacia superior a la del control positivo. En particular, **F8** destacó por presentar simultáneamente la mayor potencia y eficacia citotóxica entre las flavanonas evaluadas en MCF-7.

En la Tabla 11 se presenta un resumen de los parámetros farmacodinámicos obtenidos durante la evaluación de las flavanonas en la línea celular MFC-7, lo que permite comparar su potencia y eficacia citotóxica.

Tabla 12

Parámetros farmacodinámicos de las flavanonas en la línea celular MCF-7

Moléculas	$Cl_{50} \mu M$	$E_{max} (\%)$
F 2	2.73 ± 0.10	61.23 ± 1.57
F 6	2.30 ± 0.91	79.73 ± 6.27
F 7	2.28 ± 0.58	63.85 ± 1.03
F 8	1.72 ± 0.31	84.55 ± 4.22
Colchicina	0.22 ± 0.07	69.41 ± 3.98

Nota. F = flavanona; Col = colchicina; E_{max} = efecto máximo. Elaboración propia.



12. DISCUSIÓN

12. DISCUSIÓN

La evaluación de la actividad antioxidante de las flavanonas mediante los métodos ABTS, DPPH y FRAP presentaron valores moderados, lo que indica que estas flavanonas tienen una baja capacidad de poder donar electrones o átomos de hidrógeno y neutralizar los radicales libres. Esta moderada actividad está relacionada con su estructura química, en especial la ausencia de los grupos hidroxilo en el anillo B. La actividad antioxidante de los flavonoides depende en gran medida de la presencia de un sistema catecol en este anillo (Dias *et al.*, 2021). A diferencia de otras subclases de flavonoides, como flavonas y flavonoles, las flavanonas carecen de un doble enlace del carbono 2 y carbono 3, esto reduce la conjugación entre los anillos y limita la deslocalización electrónica. En sistemas donde este doble enlace está presente, aporta rigidez y mantiene los anillos A y C coplanares (Tsuji *et al.*, 2013). La ausencia de estas características estructurales en las flavanonas analizadas contribuye a su menor actividad antioxidante.

Las flavanonas **F1-F9** no presentan varias de las características estructurales para tener una actividad antioxidante. En este contexto, el análisis mediante el método DPPH mostró que la flavanona **F1** presentó la mayor efectividad, con un porcentaje de inhibición de $9.76 \pm 3.56\%$, mientras que en el ensayo ABTS la flavanona **F2** presentó el mayor porcentaje de inhibición ($23.29 \pm 6.19\%$). Desde el punto de vista estructural, ambas flavanonas comparten un grupo metoxi en la posición 3' del anillo B y un átomo de cloro en la posición 6 del anillo A. El grupo metoxi puede actuar donando electrones por resonancia, contribuyendo particularmente a la estabilización radicalaria, mientras que el cloro ejerce un efecto atrae electrones por efecto inductivo y presenta una débil donación por resonancia, modulando la reactividad del sistema (Justino *et al.*, 2009). Una diferencia relevante es la presencia de un grupo metilo en la posición 7 del anillo A en **F1**, el cual podría favorecer su desempeño en DPPH, mientras que **F2** carece de este sustituyente, lo que podría explicar su comportamiento diferencial en ABTS. Se ha demostrado que los compuestos aromáticos con grupos éter, como el estragol y el trans-anetol, presentan una actividad antioxidante limitada debido a la ausencia de sistemas altamente conjugados (Muñoz-Acevedo *et al.*, 2009).

Las diferencias entre los métodos empleados indican que las flavanonas presentan afinidad por mecanismos de acción específicos. En el ensayo FRAP las flavanonas **F1-F9** mostraron una baja capacidad reductora (1.64 ± 0.88 - $2.73 \pm 0.01\%$), lo que confirma su limitada capacidad para poder donar electrones. Este comportamiento puede atribuirse por la presencia de los halógenos (cloro y flúor), que se determina que en presencia de una alta electronegatividad puede reducir la densidad electrónica de los anillos aromáticos, provocando dificultad en las reacciones redox. Con respaldo en trabajos publicados se ha demostrado que los grupos éter pueden disminuir la polaridad y afectar la interacción con los reactivos utilizados durante el ensayo, resultando la baja respuesta (Blass, 2015).

Las características estructurales pueden jugar un papel diferente dependiendo del sistema celular. En la evaluación citotóxica, la flavanona **F8** presentó la menor Cl_{50} ($1.28 \pm 0.26 \mu M$) en la línea celular HCT-15, este efecto puede explicarse por la presencia del 5,7 dimetoxi en el anillo A, el cual favorece las propiedades fisicoquímicas como biológicas. Se ha reportado que las moléculas metoxiladas presentan mayor estabilidad metabólica y acumulación intracelular, lo que incrementa su biodisponibilidad, resultando la interacción con blancos celulares (Tsuji *et al.*, 2006). También, compuestos como la 5,7-dimetoxiflavona han mostrado inducir apoptosis, generación de especies reactivas de oxígeno y arresto del ciclo celular, mecanismos directamente asociados con su actividad anticancerígena (Li *et al.*, 2017). Asimismo, la ausencia de sustituyentes en el anillo B reduce impedimentos estéricos, lo que facilita una mejor orientación de la molécula en su sitio de acción.

En contraste, la flavanona **F6** fue la menos citotóxica del grupo ($Cl_{50} = 2.19 \pm 0.96 \mu M$), lo cual puede ser atribuido por la presencia de átomos de flúor en las posiciones 6 del anillo A y 3' del anillo B, los cuales introducen cambios significantes en sus propiedades de la molécula. Se ha reportado que la halogenación tiene la capacidad de incrementar la lipofilia, pero también se ha reportado que estos sustituyentes modifican el balance hidrofílico-lipofílico y la distribución electrónica del farmacóforo, lo que impacta en gran manera con la actividad biológica de las flavanonas analizadas (Safavi *et al.*, 2012).

En particular, el flúor puede generar un efecto electroatractor, esto reduce la densidad electrónica del sistema aromático, lo que puede limitar su interacción con blancos celulares. Además, una disustitución en ambos anillos podría alterar la orientación conformacional de la molécula. Aunque un aumento en lipofilia puede favorecer la actividad, este efecto depende de un adecuado equilibrio con las propiedades electrónicas; en este sentido, **F6** parece perder este balance, lo que se traduce en una menor actividad en comparación con **F8** (Forbes *et al.*, 2014).

En la línea celular MCF-7, la flavanona **F8** mostró la mayor actividad citotóxica ($CI_{50} = 1.72 \pm 0.31 \mu M$), con la misma tendencia observada en línea celular HCT-15. Este comportamiento demuestra que el dimetoxi es muy importante, esto podría relacionarse con una mayor estabilidad metabólica y acumulación intracelular, favoreciendo la interacción con blancos celulares (Tsuji *et al.*, 2006; Li *et al.*, 2017; Pouget *et al.*, 2001). En este contexto, la contribución de grupos donadores de electrones en el anillo A, junto con la ausencia de sustituyentes en el anillo B, parece favorecer a una interacción más eficiente con el blanco biológico, lo que se traduce en una mejor respuesta. La flavanona **F2** presentó la menor actividad citotóxica en esta línea celular ($CI_{50} = 2.73 \pm 0.10 \mu M$), una de sus características es la presencia de un átomo de cloro en la posición 6 del anillo A y un grupo metoxi en la posición 3' del anillo B. Aunque estos sustituyentes pueden incrementar la lipofilia como se mencionó anteriormente, su efecto depende del equilibrio con las propiedades electrónicas y conformacionales de la molécula. En este caso, cuando se introduce un halógeno este puede modificar la distribución electrónica, mientras que la sustitución en el anillo B podría influir en la orientación espacial de la molécula dentro del sitio de acción. Se ha reportado que sustituyentes como son los halógenos, tienen la capacidad de poder modular las propiedades electrónicas, estéricas y lipofílicas de las flavanonas, impactando de gran manera en su actividad biológica (Safavi *et al.*, 2012). En conjunto, estos factores sugieren que **F2** presenta un balance estructural menos favorable en comparación con **F8**, lo que se refleja en su menor actividad citotóxica.



13. CONCLUSIÓN

13. CONCLUSIÓN

Las flavanonas evaluadas mostraron moderada actividad antioxidante en los métodos ABTS, DPPH y FRAP, probablemente por la ausencia de los grupos hidroxilo en el anillo B, esencial para una donación de electrones.

Las flavanonas **F1** y **F2** mostraron los mayores porcentajes de inhibición en los ensayos DPPH y ABTS en comparación con el resto de las flavanonas evaluadas. Estos resultados sugieren que la presencia de sustituyentes éter y halógenos podría contribuir moderadamente a la actividad antioxidante. En contraste, en el ensayo FRAP, las flavanonas **F1-F9** presentaron una baja capacidad reductora, lo que evidencia que, a pesar de las diferencias observadas mediante DPPH y ABTS, estos compuestos poseen una limitada capacidad de transferencia electrónica para participar en procesos de óxido-reducción.

En la línea celular HCT-15, **F8** fue la flavanona con mayor actividad citotóxica, seguida principalmente por **F3** y **F5**, mientras que **F6** destacó por su elevada eficacia a pesar de presentar la menor potencia. En la línea celular MCF-7, **F8** fue la flavanona nuevamente con la mayor actividad citotóxica, seguida por la **F6** y **F7**, mientras que **F2** presentó la menor actividad, considerando conjuntamente su potencia y eficacia.

La flavanona **F8** destacó como la más activa en las líneas celulares, lo que sugiere que la presencia de grupos metoxi en las posiciones 5 y 7 podría constituir una característica estructural relevante para favorecer su interacción con blancos biológicos y potenciar su efecto citotóxico.



14. PERSPECTIVAS

14. PERSPECTIVAS

- Diseñar nuevas flavanonas con grupos hidroxilo en diferentes posiciones de la estructura, con el propósito de evaluar si su incorporación favorece la capacidad antioxidante en los ensayos ABTS, DPPH y FRAP.
- Determinar el mecanismo de acción citotóxico mediante citometría de flujo, evaluando apoptosis mediante tinción con anexina V/PI y posibles alteraciones del ciclo celular mediante tinción con yoduro de propidio.
- Investigar si las flavanonas modulan rutas específicas y comparar su efecto entre células tumorales y no tumorales, para valorar su potencial como prototipos de fármacos antineoplásicos selectivos.



15. BIBLIOGRAFÍA

15. BIBLIOGRAFÍA

1. American Type Culture Collection [ATCC]. (2025). *MCF7* (HTB-22). ATCC. Disponible en <https://www.atcc.org/products/htb-22>. Consultado el 03 de enero de 2026.
2. ATCC. (2025). *HTC-15* (CCL-225). ATCC. Disponible en <https://www.atcc.org/products/ccl-225>. Consultado el 03 de enero de 2026.
3. Badshah, S. L., Faisal, S., Muhammad, A., Poulson, B. G., Emwas, A. H., Jaremko, M. (2021). Antiviral activities of flavonoids. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 140, 111596.
4. Barzaman, K., Karami, J., Zarei, Z., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M. H., Moradi-Kalbolandi, S., Safari, E., Farahmand, L. (2020). Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International Immunopharmacology*, 84, 106535.
5. Brenner, H., Kloor, M., Pox, C. P. (2014). Colorectal cancer. *The Lancet*, 383 (9927), 1490-1502.
6. Blass, B. E. (2015). *Medicinal Chemistry. In Basic Principles of Drug Discovery and Development* (pp. 203–243). Elsevier.
7. Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., Knollmann, B. C. (2015). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13 edición. Editorial McGraw-Hill Education.
8. Carvajal, C. C. (2019). Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Revista medicina legal de costa rica*, 36 (1).
9. Debela, D. T., Muzazu, S. G., Heraro, K. D., Ndalama, M. T., Mesele, B. W., Haile, D. C., Kitui, S. K., Manyazewal, T. (2021). New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *Sage open medicine*, 9, 205031212110343.
10. Dias, M. C., Pinto, D. C. G. A., Silva, A. M. S. (2021). Plant flavonoids: chemical characteristics and biological activity. *Molecules*, 26 (17), 5377.
11. Forbes, A. M., Lin, H., Meadows, G. G., Meier, G. P. (2014). Viability assays and new flavonoid analog anticancer activity: Synthesis and inconsistencies in assays related to proliferation and viability measurements. *International Journal of Oncology*, 45, 831-842.

12. Guinney, J., Dienstmann, R., Wang, X., de Reyniès, A., Schlicker, A., Soneson, C., Marisa, L., Roepman, P., Nyamundanda, G., Angelino, P., Bot, B. M., Morris, J. S., Simon, I. M., Gerster, S., Fessler, E., de Sousa E Melo, F., Missiaglia, E., Ramay, H., Barras, D., Tejpar, S. (2015). The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*, 21 (11), 1350-1356.
13. Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646-674.
14. International Agency for Research on Cancer [IARC]. (2024). Cancer Today: Colon-rectum cancer. Disponible en https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=8. Consultado el 05 de agosto de 2026.
15. Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI]. (2026). Estadísticas a propósito del Día Mundial contra el Cáncer. Disponible en https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2026/EAP_Cancer_26.pdf. Consultado el 03 de agosto de 2026.
16. Instituto Nacional del Cáncer [NIH]. (2021). ¿Qué es el cáncer?. Disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>. Consultado el 10 de enero de 2026.
17. Iqbal, M. J., Kabeer, A., Abbas, Z., Siddiqui, H. A., Calina, D., Sharifi-Rad, J., Cho, W. C. (2024). Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. *In Cell Communication and Signaling*, 22 (1).
18. Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *In Archives of Toxicology*, 97 (10), 2499-2574.
19. Justino, G. C., Rodrigues, M., Florêncio, M. H., Mira, L. (2009). Structure and antioxidant activity of brominated flavonols and flavanones. *Journal of Mass Spectrometry*, 44 (10), 1459-1468.
20. Khan, A., Ikram, M., Hahm, J. R., Kim, M. O. (2020). Antioxidant and anti-inflammatory effects of citrus flavonoid hesperetin: Special focus on neurological disorders. *Antioxidants*, 9 (7), 609.

21. Korczowska-Łącka, I., Słowikowski, B., Piekut, T., Hurła, M., Banaszek, N., Szymanowicz, O., Jagodziński, P. P., Kozubski, W., Permoda-Pachuta, A., Dorszewska, J. (2023). Disorders of Endogenous and Exogenous Antioxidants in Neurological Diseases. *In Antioxidants*, 12, (10).
22. Kuskoski, E. M., Asuero, A. G., Troncoso, A. M., Mancini-Filho, J., Fett, R. (2005). Aplicación de diversos métodos químicos para determinar actividad antioxidante en pulpa de frutos. *Ciencia y tecnología de alimentos*, 25 (4), 726-732.
23. Li, H., Zhang, X., Wang, W. (2017). Anticancer activity of 5,7-dimethoxyflavone against liver cancer cell line HepG2 involves apoptosis, ROS generation and cell cycle arrest. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 14 (4), 213-220.
24. Lonita, P. (2021). The chemistry of DPPH· free radical and congeners. *International journal of molecular sciences*, 22 (4), 1545.
25. Lorenzo, P., Moreno, A., Leza, J.C., Lizasoain, I., Moro, M.A. (2018). *Velázquez Farmacología básica y Clínica*. 18 edición. Editorial Panamericana. Madrid.
26. Madureira, M. B., Concato, V. M., Cruz, E. M. S., Bitencourt de Moraes, J. M., Inoue, F. S. R., Concimo Santos, N., Gonçalves, M. D., Cremer de Souza, M., Basso Scandolara, T., Fontana Mezon, M., Galvani, M., Rodrigues Ferreira Seiva, F., Panis, C., Miranda-Sapla, M. M., Pavanelli, W. R. (2023). Naringenin and hesperidin as promising alternatives for prevention and co-adjuvant therapy for breast cancer. *Antioxidants*, 12 (3), 586.
27. Muñoz-Acevedo, A., Kouznetsov, V. V., Stashenko, E. E. (2009). Composición y capacidad antioxidante *in vitro* de aceites esenciales ricos en timol, carvacrol, trans-anetol o estragol. *Revista Salud UIS*, 41 (3), 287-294.

28. Munteanu, I. G., Apetrei, C. (2021). Métodos analíticos utilizados para determinar la actividad antioxidante: una revisión. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 22 (7), 3380.
29. Nakai, K., Tsuruta, D. (2021). What are reactive oxygen species, free radicals, and oxidative stress in skin diseases? *International journal of molecular sciences*, 22 (19), 10799.
30. Nakamura, H., Takada, K. (2021). Reactive oxygen species in cancer: Current findings and future directions. *Cancer Science*, 112 (10), 3945-3952.
31. NIH (2015). *Factores de riesgo de cáncer*. NIH. Disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo>. Consultado el 11 de enero de 2026.
32. Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2024-a). *Cáncer*. OMS. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Consultado el 10 de agosto de 2026.
33. OMS. (2026-b). *Cáncer de mama*. OMS. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Consultado el 05 de agosto de 2026.
34. Pouget, C., Lauthier, F., Simon, A., Fagnere, C., Basly, J.-P., Delage, C., Chulia, A. (2001). Flavonoids: Structural requirements for antiproliferative activity on breast cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11 (24), 3095-3097.
35. Polyak, K. (2007). Breast cancer: Origins and evolution. *Journal of Clinical Investigation*, 117 (11), 3155-3163.
36. Safavi, M., Esmati, N., Ardestani, S. K., Emami, S., Ajdari, S., Davoodi, J., Shafiee, A., Foroumadi, A. (2012). Halogenated flavanones as potential apoptosis-inducing agents: Synthesis and biological activity evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 573-580.
37. Sarmiento-Salinas, F. L., Perez-Gonzalez, A., Acosta-Casique, A., Ix-Ballote, A., Diaz, A., Treviño, S., Rosas-Murrieta, N. H., Millán-Perez-Peña, L., Maycotte, P. (2021). Reactive oxygen species: role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. *Life Sciences*, 284, 119942.

38. Skehan, P., Storeng, R., Scudiero, D., Monks, A., McMahon, J., Vistica, D., Warren, J. T., Bokesch, H., Kenney, J., Boyd, M. R. (1990). New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening. *Journal of the National Cancer Institute*. 82 (13).
39. Sienes Bailo, P., Llorente Martín, E., Calmarza, P., Montolio Breva, S., Bravo Gómez, A., Pozo Giráldez, A., Sánchez-Pascuala Callau, J. J., Vaquer Santamaría, J. M., Dayaldasani Khialani, A., Cerdá Micó, C., Camps Andreu, J., Sáez Tormo, G., Fort Gallifa, I. (2022). Implicación del estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas y posibles terapias antioxidantes. *Advances in Laboratory Medicine / Avances En Medicina de Laboratorio*, 3 (4), 351-360.
40. Stabrauskiene, J., Kopustinskiene, D. M., Lazauskas, R., Bernatoniene, J. (2022). Naringin and naringenin: Their mechanisms of action and the potential anticancer activities. *Biomedicines*, 10 (7), 1686.
41. Torres-Sauret, Q., Vilchis-Reyes, M. A., Martínez, R., Romero-Ceronio, N., Alarcon-Matus, E., Hernández-Abreu, O., Vázquez Cancino, R., & Alvarado Sánchez., C. (2022). Crossing borders: On-water synthesis of flavanones. *ChemistrySelect*, 7(45).
42. Tsuji, P. A., Stephenson, K. K., Wade, K. L., Liu, H., Fahey, J. W. (2013). Structure-activity analysis of flavonoids: Direct and indirect antioxidant, and antiinflammatory potencies and toxicities. *Nutrition and Cancer*, 65 (7), 1014-1025.
43. Tsuji, P. A., Winn, R. N., Walle, T. (2006). Accumulation and metabolism of the anticancer flavonoid 5,7-dimethoxyflavone compared to its unmethylated analog chrysin. *Chemico Biological Interactions*, 164 (1-2), 85-92.
44. Vichai, V., Kirtikara, K. (2006). Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity screening. *Nature Protocols*, 1 (3), 1112-1116.
45. Vijayalakshmi, M., y Ruckmani, K. (2016). Ferric reducing anti-oxidant power assay in plant extract. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 11 (3), 570.



46. Voigt, W. (2008). Sulforhodamine B assay and chemosensitivity. In R. D. Blumenthal (Ed.), *Chemosensitivity: Volume 1: In vitro assays* (pp. 39-48). Editorial Humana Press.
47. Wu, S., Zhu, W., Thompson, P., Hannun, Y. A. (2018). Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. *In Nature Communications*, 9 (1).
48. Yildirim-Kahrıman, S. (2023). Nonintrinsic cancer risk factors. *Experimental Oncology*, 43 (4), 290-297.

16. ANEXOS

16. ANEXOS

Anexo 1. Resumen de la presentación modalidad cartel en la reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, organizada por Asociación Mexicana de Investigación en Productos Naturales.



DETERMINACIÓN DEL POTENCIAL ANTIOXIDANTE DE FLAVANONAS MEDIANTE ENSAYOS ABTS, DPPH y FRAP



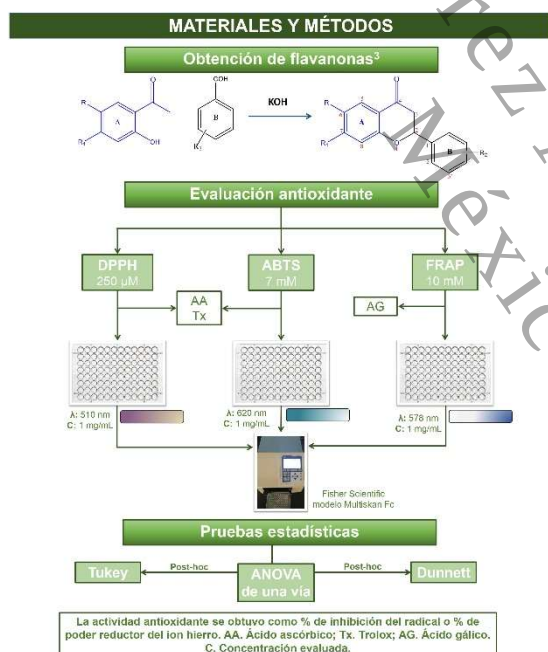
Asbel Naranjo Calderon,^{1*} Oswaldo Hernández Abreu,¹ Cuauhtémoc Alvarado Sánchez,¹ Litzia Cerón Romero,² Omar Aristeo Peña Morán²

¹División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Carretera Cunduacán-Jalpa Km. 1, Col. La Esmeralda, C.P. 86690, Cunduacán, Tabasco, México. ²División de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Quintana Roo, Av. Erick Paolo Martínez S/N esquina Av. 4 de marzo, Col. Magisterial, C.P. 77039, Chetumal, Quintana Roo, México. *Correo: 242A27001@alumno.ujat.mx



Figura 1. Estrés oxidativo. Elaboración propia basada en datos.^{1,2}

El propósito de este estudio fue evaluar el potencial antioxidante de una serie de flavanonas sintéticas por los métodos DPPH, ABTS, FRAP y analizar sus estructuras con la actividad.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Tabla 1 muestra los resultados de la actividad antioxidante de las flavanonas analizadas. F1 destacó en el ensayo DPPH (9.76 % $\pm$ 3.56), F2 en el ensayo ABTS (23.29 % $\pm$ 6.19) y F7 en el ensayo FRAP (2.41 % $\pm$ 1.98).

Tabla 1. Promedio de actividad antioxidante de las flavanonas evaluadas (1 mg/mL) mediante los métodos DPPH, ABTS y FRAP.

Flavanona/ controles	DPPH	ABTS	FRAP
F1	9.76 $\pm$ 3.56	1.8 $\pm$ 0.49	2.29 $\pm$ 1.08
F2	3.82 $\pm$ 0.86	23.29 $\pm$ 6.19	2.02 $\pm$ 1.38
F3	9.13 $\pm$ 1.97	7.1 $\pm$ 2.38	1.63 $\pm$ 0.6
F4	4.43 $\pm$ 1.91	4.82 $\pm$ 4.92	1.94 $\pm$ 1.36
F5	6.45 $\pm$ 5.3	8 $\pm$ 7.06	2.73 $\pm$ 1.01
F6	3.03 $\pm$ 1.33	10.52 $\pm$ 3.33	1.66 $\pm$ 1.43
F7	2.25 $\pm$ 1.86	5.61 $\pm$ 3	2.41 $\pm$ 1.98
F8	5.08 $\pm$ 1.16	6.62 $\pm$ 1.96	1.64 $\pm$ 0.88
F9	1.51 $\pm$ 0.37	2.96 $\pm$ 0.96	2.47 $\pm$ 0.87
AA	100.03 $\pm$ 0.28	100.04 $\pm$ 0.53	ND
Tx	99.92 $\pm$ 0.29	100.31 $\pm$ 0.38	ND
AG	ND	ND	100.04 $\pm$ 0.07

ND: No determinado.

En la Figura 2 se ilustran los resultados de la actividad antioxidante de las flavanonas por los tres métodos.

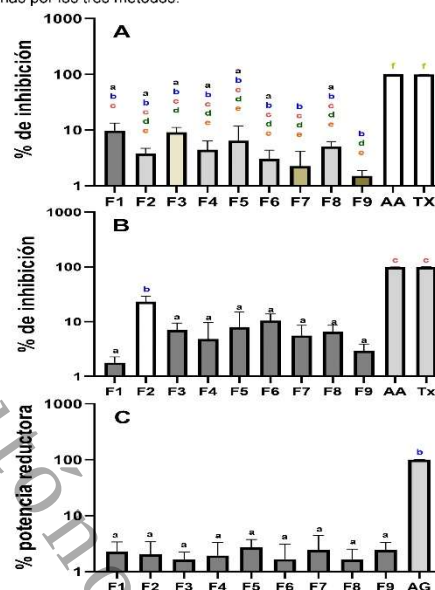


Figura 2. Determinación de la actividad antioxidante. (A) Método DPPH. (B) Método ABTS. (C) Método FRAP. Los gráficos muestran los resultados obtenidos junto con el análisis estadístico mediante la prueba de Tukey (que compara las diferencias entre las fracciones, y la prueba de Dunnett, que evalúa las diferencias con respecto al control).

La baja actividad antioxidante podría deberse a la ausencia o disposición de grupos hidroxilos en posiciones clave del anillo flavonoide. Investigaciones previas demuestran que en los esqueletos base flavanona, el anillo B con un grupo catecol son determinantes en esta capacidad y, en su ausencia, un doble enlace en C-2 y C-3, o un grupo OH en C-3, cobran relevancia para la actividad.⁴ No obstante, las F1, F2 y F3 presentan un grupo éter en el anillo B, cuya contribución antioxidante ha sido descrita como moderada; como en el caso de los compuestos estructuralmente relacionados, tales como el estragol y el trans-anetol.⁵

CONCLUSIÓN

Las flavanonas mostraron actividad antioxidante moderada con respecto a sus controles, por lo cual se sugiere continuar con su investigación en otros modelos antioxidantes.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue financiado por la Secihti, proyecto No. CF-2023-1700.

REFERENCIAS

- Iqbal, M. J., Kabeer, A. (2024). Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. In Cell Communication and Signaling, 22 (1).
- Dias, M. C. (2021). Plant flavonoids: chemical characteristics and biological activity. Molecules, 26 (17), 5377.
- Torres-Sauret, Q. (2022). Crossing borders: On-water synthesis of flavanones. ChemistrySelect, 7(45).
- Justino, G. C., Rodríguez, M. (2009). Structure and antioxidant activity of brominated flavonols and flavanones. Journal of Mass Spectrometry, 44(10), 1459-1468.
- Muñoz-Acevedo, A. (2009). Composición y capacidad antioxidante *in-vitro* de aceites esenciales ricos en timol, carvacrol, trans-anetol o estragol. Revista Salud UIS, 41(3), 287-294.

Anexo 2. Resumen de la presentación modalidad cartel en la reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, organizada por Asociación Mexicana de Investigación en Productos Naturales.



EVALUACIÓN DEL POTENCIAL CITOTÓXICO DE FLAVANONAS MEDIANTE EL SAYO DE SULFORODAMINA B



Asbel Naranjo Calderon,^{1*} Oswaldo Hernández Abreu,¹ Cuauhtémoc Alvarado Sánchez,¹ Litzia Cerón Romero,² Omar Aristeo Peña Morán²

¹División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Carretera Cunduacán-Jalpa Km. 1, Col. La Esmeralda, C.P. 86690, Cunduacán, Tabasco, México. ²División de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Quintana Roo, Av. Erick Paolo Martínez S/N esquina Av. 4 de marzo, Col. Magisterial, C.P. 77039, Chetumal, Quintana Roo, México. *Correo: 242A27001@alumno.ujat.mx

INTRODUCCIÓN

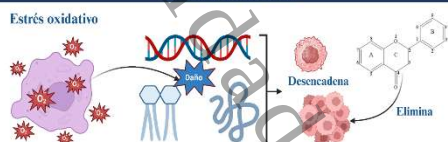
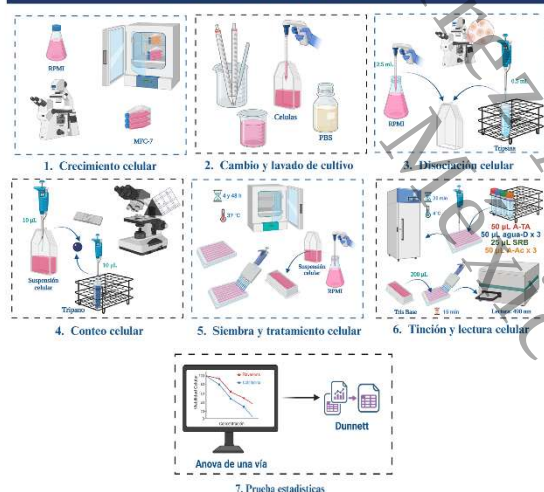


Figura 1. Relación entre el estrés oxidativo y el crecimiento de células cancerosas^{1,2}.

El propósito de este estudio fue evaluar el potencial citotóxico de una serie de flavanonas en la línea celular MCF-7 utilizando el ensayo de sulforodamina B, así como analizar la relación entre sus características estructurales y la actividad citotóxica¹⁻³.

MATERIALES Y MÉTODOS



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Figura 1 se presenta la viabilidad celular de las flavanonas evaluadas a la concentración más alta. Los compuestos F2, F6 y F7 muestran valores promedio comparables a la colchicina, mientras que el compuesto F8 presenta una media inferior a la observada con dicho control.

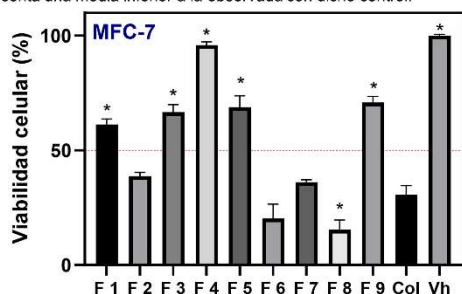


Figura 1. Determinación del porcentaje de viabilidad celular de las flavanonas evaluadas, con el objetivo de identificar aquellos compuestos con valores inferiores al 50 %. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de una vía, seguido de la prueba post hoc de Dunnett para la comparación respecto al control.

En la Tabla 1 se muestran los parámetros farmacodinámicos de las flavanonas evaluadas y colchicina. Mientras que en la figura 2 se muestra la respuesta observada dependiente de la concentración.

Tabla 1. Parámetros farmacodinámicos de las flavanonas activas

Moléculas	Cl ₅₀ μM	Emax (%)
F 2	2.7±0.1	61.2±1.5
F 6	2.3±0.9	79.7±6.2
F 7	2.2±0.5	63.8±1.0
F 8	1.7±0.3	84.5±1.2
Colchicina	0.2±0.1	69.4±2.9
Vehículo (DMSO)	ND	ND

ND: No determinado

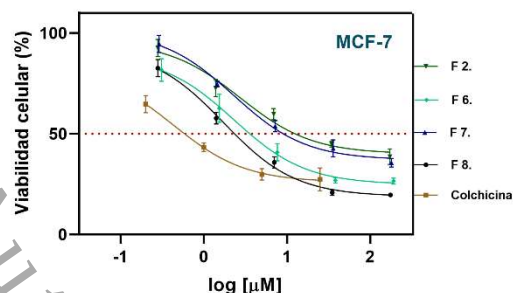


Figura 2. Actividad citotóxica de las flavanonas. Se muestran las curvas concentración-respuesta utilizadas para la determinación de los valores de Cl₅₀. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de una vía, seguido de la prueba de Dunnett para la comparación respecto al control.

De las nuevas flavanonas evaluadas, se analizó la potencia y eficacia de F8, F7, F2 y F6, debido a que presentaron una media inferior o igual a la obtenida con la colchicina, con el objetivo de caracterizar de manera más precisa su actividad citotóxica. Los resultados demostraron que la flavanona F8 fue más eficaz que la colchicina, mientras que las demás flavanonas mostraron un comportamiento similar al control positivo. En relación con la potencia, la F8 nuevamente destacó como el compuesto más potente del grupo, al presentar una menor Cl₅₀ en comparación con la colchicina. Estos hallazgos sugieren que las modificaciones estructurales presentes en F8 favorecen significativamente su actividad biológica, posicionándola como la flavanona con mayor potencial citotóxico entre los compuestos evaluados^{4,5}.

CONCLUSIÓN

Los parámetros farmacodinámicos mostrados por las moléculas fueron prometedores, por lo cual, se sugiere continuar con el estudio de las flavanonas como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue financiado por la Secihti, proyecto No. CF-2023-I-1700.

REFERENCIAS

- Siens Bailo, P. (2022). Implicación del estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas y posibles terapias antioxidantes. *Advances in Laboratory Medicine / Avances En Medicina Laborator*, 3 (4), 351-360.
- Skehan, P. (1990). New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening. *Journal of the National Cancer Institute*, 82 (13).
- Torres-Sauret, Q. (2022). Crossing borders: On-water synthesis of flavanones. *ChemistrySelect*, 7(45).
- Li, H. (2017). Anticancer activity of 5,7-dimethoxyflavone against liver cancer cell line HepG2 involves apoptosis, ROS generation and cell cycle arrest. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 14 (4), 213-220.
- Pouget, C. (2001). Flavonoids: Structural requirements for antiproliferative activity on breast cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11 (24), 3095-3097.

Anexo 3. Alojamiento de la Tesis en el Repositorio Institucional.

Alojamiento de la Tesis en el Repositorio Institucional	
Título de Tesis:	DETERMINACIÓN DEL POTENCIAL ANTIOXIDANTE Y CITOTÓXICO DE FLAVANONAS SINTÉTICAS
Autor:	Q.F.B. Asbel Naranjo Calderón
ORCID:	https://orcid.org/0009-0008-4582-216X
Resumen:	En la actualidad, el cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, con alta incidencia en neoplasias como es en el cáncer de mama y cáncer colon. La progresión de esta patología está completamente relacionada con el estrés oxidativo, que se caracteriza por el desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno (ERO) y los mecanismos antioxidantes. Con este contexto, las flavanonas han despertado interés debido a su potencial antioxidante y citotóxico. El objetivo del presente estudio fue determinar el potencial antioxidante y citotóxico <i>in vitro</i> de nueve flavanonas sintéticas. La actividad antioxidante se evaluó por los ensayos ABTS, DPPH y FRAP, mientras que el efecto citotóxico se determinó utilizando el colorante sulforodamina B en las líneas celulares humanas de cáncer de mama y de colon. Con los resultados obtenidos se determinó que las nueve flavanonas poseen una actividad antioxidante moderada, en comparación con los controles (ácido ascórbico, Trolox y ácido gálico), lo cual puede atribuirse a la ausencia de grupos hidroxilo en posiciones esenciales. Por otro lado, en el ensayo de citotoxicidad se encontró que seis flavanonas poseen una buena actividad citotóxica contra la línea celular HCT-15, mientras que cuatro flavanonas tuvieron actividad frente a la línea celular MCF-7. Con los hallazgos obtenidos se puede determinar que algunas flavanonas poseen la capacidad para eliminar células cancerosas en ambas líneas celulares. Esto demuestra un potencial biológico, sin embargo, se tiene que profundizar en el análisis de sus mecanismos de acción, para considerándolas como compuestos prometedores para estudios futuros.
Palabras claves:	Antioxidante, Citotóxico, MCF-7, HCT-15
Referencias citadas:	1. American Type Culture Collection [ATCC]. (2025). MCF7 (HTB-22). ATCC. Disponible en https://www.atcc.org/products/htb-22. Consultado el 03 de enero de 2026. 2. ATCC. (2025). HTC-15 (CCL-225). ATCC. Disponible en https://www.atcc.org/products/ccl-225. Consultado el 03 de enero de 2026.

3. Badshah, S. L., Faisal, S., Muhammad, A., Poulson, B. G., Emwas, A. H., Jaremko, M. (2021). Antiviral activities of flavonoids. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 140, 111596.
4. Barzaman, K., Karami, J., Zarei, Z., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M. H., Moradi-Kalbolandi, S., Safari, E., Farahmand, L. (2020). Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International Immunopharmacology*, 84, 106535.
5. Brenner, H., Kloor, M., Pox, C. P. (2014). Colorectal cancer. *The Lancet*, 383 (9927), 1490-1502.
6. Blass, B. E. (2015). Medicinal Chemistry. In *Basic Principles of Drug Discovery and Development* (pp. 203–243). Elsevier.
7. Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., Knollmann, B. C. (2015). Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13 edición. Editorial McGraw-Hill Education.
8. Carvajal, C. C. (2019). Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Revista medicina legal de costa rica*, 36 (1).
9. Debela, D. T., Muzazu, S. G., Heraro, K. D., Ndalama, M. T., Mesele, B. W., Haile, D. C., Kitui, S. K., Manyazewal, T. (2021). New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *Sage open medicine*, 9, 205031212110343.
10. Dias, M. C., Pinto, D. C. G. A., Silva, A. M. S. (2021). Plant flavonoids: chemical characteristics and biological activity. *Molecules*, 26 (17), 5377.
11. Forbes, A. M., Lin, H., Meadows, G. G., Meier, G. P. (2014). Viability assays and new flavonoid analog anticancer activity: Synthesis and inconsistencies in assays related to proliferation and viability measurements. *International Journal of Oncology*, 45, 831-842.
12. Guinney, J., Dienstmann, R., Wang, X., de Reyniès, A., Schlicker, A., Soneson, C., Marisa, L., Roepman, P., Nyamundanda, G., Angelino, P., Bot, B. M., Morris, J. S., Simon, I. M., Gerster, S., Fessler, E., de Sousa E Melo, F., Missiaglia, E., Ramay, H., Barras, D., Tejpar, S. (2015). The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*, 21 (11), 1350-1356.
13. Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646-674.
14. International Agency for Research on Cancer [IARC]. (2024). Cancer Today: Colon-rectum cancer. Disponible en https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=8. Consultado el 05 de agosto de 2026.

15. Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI]. (2026). Estadísticas a propósito del Día Mundial contra el Cáncer. Disponible en https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2026/EAP_Cancer_26.pdf. Consultado el 03 de agosto de 2026.
16. Instituto Nacional del Cáncer [NIH]. (2021). ¿Qué es el cáncer?. Disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>. Consultado el 10 de enero de 2026.
17. Iqbal, M. J., Kabeer, A., Abbas, Z., Siddiqui, H. A., Calina, D., Sharifi-Rad, J., Cho, W. C. (2024). Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. In *Cell Communication and Signaling*, 22 (1).
18. Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. In *Archives of Toxicology*, 97 (10), 2499-2574.
19. Justino, G. C., Rodrigues, M., Florêncio, M. H., Mira, L. (2009). Structure and antioxidant activity of brominated flavonols and flavanones. *Journal of Mass Spectrometry*, 44 (10), 1459-1468.
20. Khan, A., Ikram, M., Hahm, J. R., Kim, M. O. (2020). Antioxidant and anti-inflammatory effects of citrus flavonoid hesperetin: Special focus on neurological disorders. *Antioxidants*, 9 (7), 609.
21. Korczowska-Łącka, I., Słowikowski, B., Piekut, T., Hurła, M., Banaszek, N., Szymanowicz, O., Jagodziński, P. P., Kozubski, W., Permoda-Pachuta, A., Dorszewska, J. (2023). Disorders of Endogenous and Exogenous Antioxidants in Neurological Diseases. In *Antioxidants*, 12, (10).
22. Kuskoski, E. M., Asuero, A. G., Troncoso, A. M., Mancini-Filho, J., Fett, R. (2005). Aplicación de diversos métodos químicos para determinar actividad antioxidante en pulpa de frutos. *Ciencia y tecnología de alimentos*, 25 (4), 726-732.
23. Li, H., Zhang, X., Wang, W. (2017). Anticancer activity of 5,7-dimethoxyflavone against liver cancer cell line HepG2 involves apoptosis, ROS generation and cell cycle arrest. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 14 (4), 213-220.
24. Lonita, P. (2021). The chemistry of DPPH· free radical and congeners. *International journal of molecular sciences*, 22 (4), 1545.
25. Lorenzo, P., Moreno, A., Leza, J.C., Lizasoain, I., Moro, M.A. (2018). Velázquez Farmacología básica y Clínica. 18 edición. Editorial Panamericana. Madrid.

26. Madureira, M. B., Concato, V. M., Cruz, E. M. S., Bitencourt de Moraes, J. M., Inoue, F. S. R., Concimo Santos, N., Gonçalves, M. D., Cremer de Souza, M., Basso Scandolara, T., Fontana Mezon, M., Galvani, M., Rodrigues Ferreira Seiva, F., Panis, C., Miranda-Sapla, M. M., Pavanelli, W. R. (2023). Naringenin and hesperidin as promising alternatives for prevention and co-adjuvant therapy for breast cancer. *Antioxidants*, 12 (3), 586.
27. Muñoz-Acevedo, A., Kouznetsov, V. V., Stashenko, E. E. (2009). Composición y capacidad antioxidante in vitro de aceites esenciales ricos en timol, carvacrol, trans-anetol o estragol. *Revista Salud UIS*, 41 (3), 287-294.
28. Munteanu, I. G., Apetrei, C. (2021). Métodos analíticos utilizados para determinar la actividad antioxidante: una revisión. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 22 (7), 3380.
29. Nakai, K., Tsuruta, D. (2021). What are reactive oxygen species, free radicals, and oxidative stress in skin diseases? *International journal of molecular sciences*, 22 (19), 10799.
30. Nakamura, H., Takada, K. (2021). Reactive oxygen species in cancer: Current findings and future directions. *Cancer Science*, 112 (10), 3945-3952.
31. NIH (2015). *Factores de riesgo de cáncer*. NIH. Disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo>. Consultado el 11 de enero de 2026.
32. Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2024-a). *Cáncer*. OMS. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Consultado el 10 de agosto de 2026.
33. OMS. (2026-b). *Cáncer de mama*. OMS. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Consultado el 05 de agosto de 2026.
34. Pouget, C., Lauthier, F., Simon, A., Fagnere, C., Basly, J.-P., Delage, C., Chulia, A. (2001). Flavonoids: Structural requirements for antiproliferative activity on breast cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11 (24), 3095-3097.
35. Polyak, K. (2007). Breast cancer: Origins and evolution. *Journal of Clinical Investigation*, 117 (11), 3155-3163.
36. Safavi, M., Esmati, N., Ardestani, S. K., Emami, S., Ajdari, S., Davoodi, J., Shafiee, A., Foroumadi, A. (2012). Halogenated flavanones as potential apoptosis-inducing agents: Synthesis and biological activity evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 573-580.
37. Sarmiento-Salinas, F. L., Perez-Gonzalez, A., Acosta-Casique, A., Ix-Ballote, A., Diaz, A., Treviño, S., Rosas-Murrieta, N. H., Millán-Perez-Peña, L., Maycotte, P. (2021). Reactive oxygen species: role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. *Life Sciences*, 284, 119942.

38. Skehan, P., Storeng, R., Scudiero, D., Monks, A., McMahon, J., Vistica, D., Warren, J. T., Bokesch, H., Kenney, J., Boyd, M. R. (1990). New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening. *Journal of the National Cancer institute*. 82 (13).
39. Sienes Bailo, P., Llorente Martín, E., Calmarza, P., Montolio Breva, S., Bravo Gómez, A., Pozo Giráldez, A., Sánchez-Pascuala Callau, J. J., Vaquer Santamaría, J. M., Dayaldasani Khialani, A., Cerdá Mico, C., Camps Andreu, J., Sáez Tormo, G., Fort Gallifa, I. (2022). Implicación del estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas y posibles terapias antioxidantes. *Advances in Laboratory Medicine / Avances En Medicina de Laboratorio*, 3 (4), 351-360.
40. Stabrauskiene, J., Kopustinskiene, D. M., Lazauskas, R., Bernatoniene, J. (2022). Naringin and naringenin: Their mechanisms of action and the potential anticancer activities. *Biomedicines*, 10 (7), 1686.
41. Torres-Sauret, Q., Vilchis-Reyes, M. A., Martínez, R., Romero-Ceronio, N., Alarcon-Matus, E., Hernández-Abreu, O., Vázquez Cancino, R., & Alvarado Sánchez., C. (2022). Crossing borders: On-water synthesis of flavanones. *ChemistrySelect*, 7(45).
42. Tsuji, P. A., Stephenson, K. K., Wade, K. L., Liu, H., Fahey, J. W. (2013). Structure-activity analysis of flavonoids: Direct and indirect antioxidant, and antiinflammatory potencies and toxicities. *Nutrition and Cancer*, 65 (7), 1014-1025.
43. Tsuji, P. A., Winn, R. N., Walle, T. (2006). Accumulation and metabolism of the anticancer flavonoid 5,7-dimethoxyflavone compared to its unmethylated analog chrysin. *Chemico Biological Interactions*, 164 (1-2), 85-92.
44. Vichai, V., Kirtikara, K. (2006). Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity screening. *Nature Protocols*, 1 (3), 1112-1116.
45. Vijayalakshmi, M., y Ruckmani, K. (2016). Ferric reducing anti-oxidant power assay in plant extract. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 11 (3), 570.
46. Voigt, W. (2008). Sulforhodamine B assay and chemosensitivity. In R. D. Blumenthal (Ed.), *Chemosensitivity: Volume 1: In vitro assays* (pp. 39-48). Editorial Humana Press.
47. Wu, S., Zhu, W., Thompson, P., Hannun, Y. A. (2018). Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. *In Nature Communications*, 9 (1).
48. Yildirim-Kahrıman, S. (2023). Nonintrinsic cancer risk factors. *Experimental Oncology*, 43 (4), 290-297.



“Donde hacer ciencia, es Básico”