

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
LICENCIATURA EN FARMACIA**

**Título de la investigación:**

Evaluación *in silico* de los metabolitos bioactivos de las flores, semillas y hojas de *Moringa oleifera* con actividad citotóxica y farmacocinética contra la proteína PSMA del cáncer de próstata, con capacidad reductora y estabilizante para la formación de nanopartículas verdes a partir óxidos metálicos.

**Nombre del estudiante:**

Fabricio de Jesús Viales Rojas

**Tutor:**

Dr. Jovel Rojas

**Sede Central**

Mes, 2025

## Contenido

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 Introducción .....	2
1.2 Planteamiento del problema .....	4
1.3 Objetivos.....	5
1.3.1 Objetivo general.....	5
1.3.2 Objetivos específicos .....	6
1.4 Justificación .....	6
1.5 Antecedentes.....	10
1.5.1 Antecedentes históricos.....	10
1.5.2 Antecedentes internacionales.....	11
1.5.3 Antecedentes nacionales .....	15
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO .....	16
2.1 Cáncer de próstata.....	17
2.1.1 Definición, histopatología y comportamiento clínico.....	18
2.1.2 Antecedentes históricos del estudio de la próstata.....	19
2.1.3 Línea celular del cáncer de próstata.....	20
2.1.3.1 Antígeno Prostático Específico de Membrana.....	21
2.2 Regulación de la expresión de PSMA en el cáncer de próstata.....	24
2.2.1 Regulación por el receptor de andrógenos.....	25
2.2.2 Regulación por PI3K/Akt/mTOR .....	25
2.2.3 Regulación por daño al ADN.....	26
2.2.4 Función de PSMA en el cáncer de próstata .....	27
2.3 Historia de nanopartículas .....	31
2.4.1 Síntesis verde mediada por plantas .....	33

2.4.2 Mecanismo químico de la síntesis verde de nanopartículas .....	35
2.4.3 Factores que influyen en la síntesis verde de nanopartículas.....	36
2.4.3.pH.....	36
2.4.3.2 Temperatura .....	37
2.4.3.3 Tiempo .....	37
2.4.3.4 Presión.....	38
2.5 <i>M. oleifera</i> .....	38
2.5.1 Clasificación taxonómica.....	38
2.5.2 Especies.....	38
2.5.3 Distribución botánica y geográfica .....	39
2.5.4 Usos farmacológicos .....	39
2.5.5 Fitoquímica .....	40
2.5.6 Toxicidad de <i>M. oleifera</i> .....	41
CAPÍTULO III. MARCO METOLÓGICO .....	43
3.1. Tipo de estudio y enfoque de investigación .....	44
3.1.1 Tipo de estudio.....	44
3.1.2 Enfoque metodológico .....	44
3.2 Diseño de investigación.....	44
3.3 Población, muestra y participantes (unidades de análisis).....	45
3.3.1 Población.....	45
3.3.2 Muestra.....	46
3.4 Instrumentos y técnicas de recolección de datos .....	47
3.4.1 Fase <i>in silico</i> .....	47
3.4.2 Fase documental.....	49
3.5 Etapas de la investigación por objetivos.....	49

CAPÍTULO IV- DISCUSIÓN Y ANALISIS DE RESULTADOS .....	53
4.1 Metabolitos bioactivos presentes en las flores, hojas y semillas de <i>M. oleifera</i> con potencial citotóxico reportado en ensayos <i>in vitro</i> e <i>in silico</i> contra líneas celulares de cáncer de próstata. ....	54
Fuente: elaboración propia, 2026.....	60
4.1.1 Metabolito y clase química .....	62
4.2 Propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas (ADME/Tox) de los metabolitos priorizados mediante técnicas de cribado virtual, con el propósito de estimar su viabilidad como candidatos bioactivos frente al antígeno prostático específico de membrana .....	63
4.2.1 Propiedades Toxicológicas .....	64
4.2.2 Propiedades fisicoquímicas.....	69
4.2.3 Propiedades farmacocinéticas .....	74
4.2.1.1 Docking molecular.....	77
4.3 Potencial de los metabolitos de <i>M. oleifera</i> en la síntesis verde de nanopartículas de óxidos metálicos, estableciendo criterios teóricos sobre su posible función como agentes reductores y estabilizantes.....	89
4.3.1 Proceso de síntesis de nanopartículas .....	90
4.3.2Caracterización de nanopartículas .....	94
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	100
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	105

## II. Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Herramientas computacionales y plataformas bioinformáticas utilizadas en la fase <i>in silico</i> para el análisis de metabolitos bioactivos y su interacción con proteínas asociadas al cáncer de próstata.....	48
--	----

### **III. Índice de figuras**

**Figura 1.** Representación esquemática de las síntesis ecológicas de nanopartículas .33

### Lista de abreviaturas

<b>Acrónimo</b>	<b>Significado</b>
ADME/Tox	Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad
Akt	Proteína quinasa B implicada en señalización celular
AR	Receptor de andrógenos
ATP	Adenosín trifosfato
Bcl-2	Proteína reguladora de apoptosis de la familia B-cell lymphoma 2
CNT	Nanotubos de carbono (Carbon Nanotubes)
DDR	Respuesta al daño del ADN (DNA Damage Response)
DLS	Dispersión dinámica de luz (Dynamic Light Scattering)

DU145	Línea celular humana de cáncer de próstata independiente de andrógenos
EMT	Transición epitelio-mesénquima (Epithelial-Mesenchymal Transition)
FTIR	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier
GCPII	Glutamato carboxipeptidasa II
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1
LNCaP	Línea celular de carcinoma prostático derivada de metástasis ganglionar
mCRPC	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
<i>M. oleifera</i>	<i>Moringa oleifera</i>
MONP	Nanopartículas de óxidos metálicos (Metal Oxide Nanoparticles)
MNP	Nanopartículas metálicas (Metal Nanoparticles)
MS	Ministerio de Salud
MTT	Ensayo colorimétrico de viabilidad celular basado en tetrazolio
NF- $\kappa$ B	Factor nuclear kappa B
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PC-3	Línea celular humana de cáncer de próstata independiente de andrógenos
PDB	Protein Data Bank (Banco de Datos de Proteínas)
PET	Tomografía por emisión de positrones
PI3K	Fosfatidilinositol-3

# **CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN**

## 1.1 Introducción

El cáncer de próstata es actualmente la neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada en hombres a nivel mundial y la quinta causa principal de muerte por cáncer en hombres. En 2020, se estimaron 1.414.249 casos nuevos y se produjeron 375.000 muertes anuales en todo el mundo asociadas a esta enfermedad. A nivel global, el cáncer de próstata es la neoplasia maligna más comúnmente diagnosticada en más del 50% de los países<sup>1</sup>.

Según datos de la Dirección de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud, basados en la información recopilada por el Instituto de Estadística y Censo (INEC), en Costa Rica para el año 2022, se registró un total de 454 fallecimientos en hombres por cáncer de próstata. Los decesos asociados al cáncer de próstata disminuyeron un 3% en el año 2022, pasando de 468 muertes en el 2021 a 454 el año anterior. El 66% de los fallecimientos por cáncer de próstata registrados en el 2022, se ubican en el grupo de edad de mayores de 75 años, lo que significa que, por cada 100.000 hombres, 362 mueren por esta enfermedad<sup>2</sup>.

Los resultados de los tratamientos comúnmente utilizados van a depender de factores como la edad, los problemas de salud asociados, la histología del tumor y la extensión del cáncer. Si bien tratamientos convencionales como analgésicos, bifosfonatos, inhibidores de la fosfodiesterasa (IPA), terapia hormonal, quimioterapia, radiofármacos, inmunoterapia, radioterapia focalizada y otras terapias dirigidas, han demostrado eficacia en fases localizadas, su efectividad disminuye en etapas avanzadas, especialmente ante la resistencia a la castración y la recurrencia tumoral<sup>1-3</sup>.

Ante esta problemática, las plantas medicinales han sido fuentes potenciales de compuestos bioactivos naturales como alcaloides, compuestos fenólicos, terpenos y esteroides. Muchos de estos componentes bioactivos naturales poseen prometedoras propiedades quimiopreventivas<sup>4</sup>. En particular, la *M. oleifera* Lam (Moringaceae) es una planta muy apreciada que se encuentra en diversos entornos tropicales y subtropicales. Sus hojas, raíces, semillas, corteza y flores poseen propiedades anticancerígenas, antipiréticas, antiépilépticas, antiinflamatorias, antiulcerosas y antibacterianas, y que se ha utilizado históricamente en la medicina indígena, especialmente en países subdesarrollados, para tratar diversas enfermedades<sup>5</sup>.

La Moringa oleífera ha demostrado en estudios in vitro tener propiedades antioxidantes y citotóxicas frente a diferentes tipos de patologías especialmente contra dos tipos de cáncer, más específicamente contra el cáncer de próstata, estos metabolitos bioactivos, son compuestos se han presentado como candidatos para elaboración de fármacos innovadores a partir de sus metabolitos bioactivos, que se encuentran en diversas partes de la planta como en las semillas, hojas y flores<sup>6</sup>.

En las últimas décadas, la nanotecnología se ha consolidado como una de las áreas más prometedoras en la investigación científica y el desarrollo tecnológico. El diseño, caracterización y aplicación de nanopartículas metálicas ha revolucionado campos como la medicina, la biotecnología, la farmacéutica, debido a las propiedades únicas que presentan a escala nanométrica. Entre estas, destacan la alta relación superficie/volumen, la capacidad de penetrar en membranas celulares, la reactividad química aumentada y la posibilidad de funcionalización con biomoléculas<sup>7</sup>.

Los fitoquímicos naturales abundantes son un potencial en el tratamiento del cáncer y los nutrientes diarios pueden ser un tesoro de fármacos anticancerígenos. Es ampliamente aceptado que la nanotecnología podría ser una dirección futura en el tratamiento del cáncer. La aplicación de fitoquímicos en combinación con la nanotecnología amplifica el efecto terapéutico y proporciona una nueva forma de resolver los difíciles problemas económicos y ambientales de la nanotecnología<sup>8</sup>

Sin embargo, entre los desafíos que enfrenta la nanotecnología aún no están completamente resueltos. Uno de los desafíos en la administración de fármacos es la seguridad para la salud humana, ya que los nanomateriales pueden no tener un impacto inmediato. Además, la fabricación de productos nanomédicos para su comercialización es un obstáculo clave, ya que la producción a gran escala es técnicamente compleja y sus propiedades fisicoquímicas pueden variar de un lote a otro. Si bien se han logrado grandes avances en la aplicación de nanofitoquímicos en el tratamiento del cáncer, aún queda mucho camino por recorrer para la aplicación a gran escala de nanopartículas para la administración de fármacos y aún quedan muchas preguntas por responder<sup>8</sup>.

## 1.2 Planteamiento del problema

El cáncer es un importante problema de salud pública en todo el mundo, responsable de una gran proporción de muertes cada año. Según estimaciones recientes, hubo 19,3 millones de nuevos casos de cáncer y 9,96 millones de muertes por cáncer a nivel mundial en 2020, y las proyecciones muestran que estas cifras aumentarán a 30,2 millones de nuevos casos y 16,3 millones de muertes para 2040. La carga del cáncer es especialmente alta en los países de ingresos bajos y medianos (PIBM), con más del 70% de las muertes por cáncer ocurriendo en estas regiones<sup>9</sup>.

El aumento de la incidencia y la mortalidad por cáncer en Costa Rica se ha convertido en un problema de salud pública, siendo los cánceres de próstata, mama y colorrectal los más prevalentes<sup>9</sup>.

En el tratamiento del cáncer, a menudo se requiere que los pacientes hagan concesiones entre la calidad de vida y la duración de la vida. La terapia específica para el tumor puede potencialmente prolongar la vida; sin embargo, esto puede reducir significativamente la calidad de vida. Algunos pacientes están dispuestos a soportar las toxicidades asociadas con el tratamiento para aumentar su tiempo de vida, mientras que otros valoran más la calidad de vida y son reacios a pasar sus años restantes en un estado comprometido. Esto implica sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento y gestionar las preocupaciones y expectativas de los pacientes<sup>10</sup>.

En este sentido, la planta de *Moringa oleífera* se distingue por tener diferentes metabolitos bioactivos con propiedades terapéuticas en particular taninos, flavonoides, terpenoides, alcaloides, entre otros, estos compuestos pueden actuar como agentes bioreductores y estabilizantes para la formación de nanopartículas, las cuales presentan diferentes actividades terapéuticas, dentro de las cuales se encuentran propiedades antibacterianas, antifúngicas y especialmente anticancerígenas<sup>6</sup>.

Dentro de este contexto, las síntesis verdes de nanopartículas constituyen un enfoque innovador que responde a la necesidad de desarrollar procesos más seguros, económicos y sostenibles. Sin embargo, como cualquier tecnología emergente, los nanofármacos presentan sus propias limitaciones, desafíos y posibles problemas de toxicidad. Algunos de los problemas clave asociados con los nanofármacos son la biocompatibilidad y la toxicidad, las

interacciones con el sistema inmunitario, la biodistribución y la acumulación, los desafíos regulatorios, el impacto ambiental, las preocupaciones éticas y sociales, los efectos a largo plazo y la toxicidad crónica, etc<sup>7</sup>.

Los nanofármacos pueden exhibir comportamientos biológicos diferentes a los de sus contrapartes de mayor tamaño. Su pequeño tamaño puede provocar interacciones únicas con sistemas biológicos que pueden resultar en efectos tóxicos inesperados. Su compatibilidad sanguínea se ve significativamente influenciada por diversas propiedades de la superficie del material. La interacción entre la sangre y el material depende de las características fisicoquímicas, incluyendo el área superficial, la carga superficial, la hidrofobicidad/hidrofilicidad y otros factores relevantes. En el caso de las nanopartículas, los determinantes críticos en estas interacciones son el efecto del tamaño, la estructura y las propiedades superficiales<sup>7</sup>.

La pertinencia de esta investigación, radica en la falta de estudios clínicos en humanos que evidencien el potencial bioactivo de los metabolitos presentes en flores de *M. oleifera*, ya que lo único que se logra identificar en la literatura científica son ensayos *in vitro* según un estudio realizado en el año 2023 denominado Síntesis verde de nanopartículas de hojas de *M. oleifera* y evaluación de su potencial terapéutico” realizado por Virk P, et al.<sup>11</sup> contra células cancerígenas con capacidad para actuar como agentes de síntesis verde de nanopartículas y así su papel como moduladores de actividad citotóxica frente a células tumorales. Ante la ausencia de estudios, se realizará un modelado molecular *in silico* y una revisión sistemática de literatura sobre síntesis verde limita el avance hacia aplicaciones farmacéuticas concretas en el tratamiento del cáncer.

De ahí surge la siguiente pregunta, ¿De qué manera los metabolitos presentes en las flores de *M. oleifera* con potencial citotóxico y propiedades farmacocinéticas favorables, caracterizados mediante modelado *in silico* y evidencia bibliográfica, contribuyen al diseño de estrategias de síntesis verde de nanopartículas a partir de óxidos metálicos?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Evaluar el potencial de los metabolitos de flores, hojas y semillas de *M. oleifera* mediante modelado *in silico* y síntesis de literatura articulando su contribución a la

citotoxicidad, a las propiedades farmacocinéticas y a la función reductora/estabilizante en la síntesis verde de nanopartículas de óxidos metálicos.

### 1.3.2 Objetivos específicos

- Identificar mediante revisión bibliográfica los metabolitos bioactivos presentes en las flores, hojas y semillas de *M. oleifera* con potencial citotóxico reportado en ensayos *in vitro* e *in silico* contra líneas celulares de cáncer de próstata.
- Evaluar las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas (ADME/Tox) de los metabolitos priorizados mediante técnicas de cribado virtual, con el propósito de estimar su viabilidad como candidatos bioactivos frente al antígeno prostático específico de membrana (PSMA), priorizando aquellos compuestos con mayor afinidad de unión y estabilidad de complejos.
- Analizar el potencial de los metabolitos de *M. oleifera* en la síntesis verde de nanopartículas de óxidos metálicos, estableciendo criterios teóricos sobre su posible función como agentes reductores y estabilizantes.

### 1.4 Justificación

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), cada año se diagnostican más de 20 millones de casos nuevos y 9,7 millones de personas mueren a causa de estas enfermedades. En América Latina y el Caribe, las estadísticas reflejan una tendencia creciente, con particular impacto en los sistemas de salud pública debido al alto costo de los tratamientos, extensos periodos de hospitalizaciones y los efectos adversos emocionales, físicos y económicos que afectan la calidad de vida de los pacientes y sus familias<sup>12</sup>.

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), cada año se diagnostican más de 20 millones de casos nuevos y 9,7 millones de personas mueren a causa de estas enfermedades. En América Latina y el Caribe, las estadísticas reflejan una tendencia creciente, con particular impacto en los sistemas de salud pública debido al alto costo de los tratamientos, extensos periodos de hospitalizaciones y los efectos adversos emocionales, físicos y económicos que afectan la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Desde una perspectiva nacional, para el año 2021, un total de 468 hombres fallecieron producto del cáncer de próstata, esta problemática oncológica en Costa Rica se ve agravada por factores estructurales del sistema sanitario. Los últimos meses las listas de espera para estudios diagnósticos como mamografías o biopsias pueden alcanzar hasta un año y medio, lo que retrasa significativamente el diagnóstico temprano y el inicio de los tratamientos. Esta realidad incrementa las tasas de mortalidad y la carga económica para la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), reflejando la necesidad de fortalecer la investigación en terapias complementarias que puedan integrarse al abordaje preventivo y curativo del cáncer<sup>13</sup>.

En los últimos años, la incidencia del cáncer ha aumentado, principalmente debido al cribado universal con el antígeno prostático específico (PSA)<sup>14</sup>, y aunque la mayoría de los casos se detectan en estadios iniciales, los tumores metastásicos presentan una supervivencia significativamente menor en comparación con los tumores localizados.

En respuesta a estos desafíos, los productos naturales han cobrado gran interés debido a su capacidad para modular vías involucradas en proliferación, apoptosis y resistencia farmacológica<sup>7</sup>. Entre ellos la *M. oleifera*, conocida comúnmente como “árbol de la vida”, es una especie que se encuentra ampliamente en regiones tropicales, que ha demostrado en estudios *in vitro* tener propiedades antioxidantes y citotóxicas frente a diferentes tipos de patologías especialmente contra dos tipos de líneas celulares tumorales, como las células (PC-3, DU145, LNCaP) provenientes cánceres de próstata.

Específicamente se evidencian que extractos de *M. oleifera* pueden inducir apoptosis contra la línea celular LNCaP es PSMA-positiva, la actividad antiproliferativa observada en estos estudios permite plantear la hipótesis de que los metabolitos individuales podrían interactuar con PSMA, una diana terapéutica altamente expresada en tumores avanzados. PSMA se reconoce actualmente como un objetivo fundamental para radiofármacos, inhibidores selectivos y plataformas de administración dirigida<sup>14 16</sup>.

Estos metabolitos bioactivos que poseen estas actividades citotóxicas como lo son: la quercetina, niazimicina, kaempferol, isotiocianatos, alcaloides, fenoles, etc, estos compuestos se han presentado como candidatos para elaboración de fármacos innovadores a partir de sus metabolitos bioactivos, que se pueden encontrar en extractos etanoicos de diversas partes de la planta como lo pueden ser en las semillas, hojas y flores<sup>6-17</sup>.Bajo este

marco, el presente trabajo propone extender estos hallazgos al receptor membrana prostático específico (PSMA), una diana estructuralmente caracterizada (1Z8L) y estratégicamente relevante para el cáncer de próstata.

Sin embargo, la lucha contra el cáncer ha estado caracterizada por los diferentes métodos tradicionales de tratamiento como lo son la cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapias hormonales, que han sido fundamentales en el manejo de la enfermedad; sin embargo, su falta de selectividad frente a las células tumorales y los retos en la administración eficiente de fármacos en el sitio del tumor han llevado a limitaciones prácticas. Además, la resistencia a múltiples fármacos plantea otro obstáculo para el éxito de la quimioterapia<sup>15</sup>.

A partir de lo anterior, se plantea el interés de busca mejorar las estrategias terapéuticas de administración del medicamento para dar una alternativa a tratamientos convencionales, sin causar daños irreversibles a los tejidos y células sanas de los pacientes, para ello la nanotecnología es una industria que se encuentra en auge porque permite crear estructuras a nanoescala. Las nanopartículas se centran en la síntesis de partículas con un diámetro entre 1 y 100 nm. Las nanopartículas se han empleado como sistema de administración de medicamentos debido a su potencial para dirigirse a células enfermas específicas o tejidos tumorales al encapsular el fármaco terapéutico en las nanopartículas.

De ahí surge el interés por la síntesis verde de nanopartículas porque emerge como una alternativa sostenible a métodos químicos convencionales que suelen requerir altas temperaturas, reactivos tóxicos y producir residuos contaminantes. Ya que, en comparación con estos procedimientos físicos y químicos tradicionales, la nanobiotecnología y los procedimientos de síntesis ecológica a base de plantas ofrecen ventajas significativas, además de tener una mayor gama de aplicaciones médicas y biotecnológicas, debido a que los metabolitos vegetales poseen grupos funcionales capaces de actuar como agentes reductores y estabilizantes en la formación de nanopartículas, eliminando la necesidad de sustancias peligrosas y reduciendo costos y contaminación ambiental<sup>17</sup>.

La investigación pretende explorar el potencial de las nanopartículas metálicas sintetizadas mediante métodos verdes de la planta *M. oleifera*, no sólo como una alternativa pertinente y necesaria terapéuticas de forma pronta y urgente de la salud pública, sino que la síntesis verde emplea un proceso que es limpio, seguro, rentable y respetuoso con el medio

ambiente para construir nanomateriales. Investigaciones previas han demostrado de que las plantas actúan como precursores para la síntesis verde de nanomateriales, lo que contribuye a proceso de formación y caracterización de nanopartículas a partir de síntesis verde<sup>7</sup>.

Paralelamente, el uso de herramientas *in silico*, como lo es el docking molecular, permite predecir y conocer las interacciones entre las moléculas biológicas y metabolitos, para evaluar perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos con la finalidad de establecer posibles efectos adversos y distribución dentro del organismo, a su vez descubrimiento de los mecanismos de acción para entender el funcionamiento de las nanopartículas contra células cancerígenas<sup>15</sup>. Sin embargo, esta aproximación contribuye a optimizar la selección de candidatos de metabolitos bioactivos y reduce la brecha entre estudios preclínicos y aplicaciones farmacéuticas concretas

Las herramientas computacionales es una de las herramientas más innovadoras para facilitar permiten predecir afinidades de unión, evaluar perfiles ADME/Tox y priorizar candidatos con mayor potencial terapéutico sin recurrir a ensayos extensivos y costosos. Estas aproximaciones aceleran la selección de metabolitos promisorios, optimizan recursos y fortalecen la racionalidad del diseño experimental. Además, permiten integrar mecanismos moleculares con evidencia biológica previa, reduciendo la brecha entre estudios de extractos crudos y aplicaciones farmacéuticas concretas.

Las técnicas *in silico* eliminan la necesidad de una experimentación extensa de prueba y error al permitir la detección virtual de las propiedades de los nanomateriales, las capacidades de carga de fármacos y las interacciones biológicas. Las aplicaciones prometedoras incluyen la predicción de la toxicidad, la optimización de los perfiles de liberación de fármacos y el diseño de sistemas de administración de fármacos dirigidos<sup>21</sup>.

Las aplicaciones prometedoras incluyen la predicción de la nanotoxicidad, la optimización de los perfiles de liberación de fármacos y el diseño de sistemas de administración de fármacos dirigidos. Si bien estas herramientas han demostrado ser muy prometedoras, su integración en la línea de diseño de nanofármacos sigue siendo fragmentada, a menudo obstaculizada por problemas como datos insuficientes, limitaciones computacionales y falta de marcos estandarizados para validar las predicciones<sup>21</sup>.

Esta investigación, se vincula con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la Agenda 2030, propuestos por las Naciones Unidas, ya que contribuye directamente al cumplimiento de varios de ellos, entre los que se pueden destacar: la relaciona con el ODS 3 (Salud y bienestar), al promover la generación de alternativas terapéuticas innovadoras, seguras y selectivas frente al cáncer, una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. A su vez, responde al ODS 9 (Industria, innovación e infraestructura) y al ODS 12 (Producción y consumo responsables), mediante el impulso de procesos limpios y sostenibles a través de la síntesis verde de nanopartículas metálicas, reduciendo el uso de reactivos tóxicos y la generación de desechos contaminantes. Asimismo, se vincula con el ODS 13 (Acción por el clima), ya que fomenta el desarrollo de tecnologías farmacéuticas con bajo impacto ambiental, y con el ODS 15 (Vida de ecosistemas terrestres), al promover el aprovechamiento sostenible de recursos vegetales como *M. oleifera*, respetando la biodiversidad tropical del país<sup>22</sup>.

## **1.5 Antecedentes**

### **1.5.1 Antecedentes históricos**

En una investigación realizada por Guevara AP, et al. En su estudio denominado An antitumor promoter from *M. oleifera* Lam. el año 1999 en las Filipinas se hace un estudio aislando los metabolitos secundarios presentes en diversas partes del árbol de *M. oleifera* que se encuentran en extractos etanolitos, que se probaron para saber su potencial antitumoral<sup>23</sup>.

Como parte de su metodología se realizó, un cribado primario para la saber actividad antitumoral en el extracto de etanol y de otros cuatro componentes aislados que se obtuvieron en el proceso de extracción cuyos rendimientos fueron relativamente buenos. El proceso de cribado empleó el ensayo sinérgico in vitro, se probó la actividad citotóxica in vivo de la niazimicina contra la carcinogénesis de dos etapas en la piel de ratones<sup>23</sup>.

Aunque este trabajo demuestra que *M. oleifera* posee moléculas con propiedades antineoplásicas, no explora su efecto sobre cáncer de próstata ni sus mecanismos moleculares específicos, lo que señala un vacío histórico que investigaciones posteriores han intentado abordar.

### 1.5.2 Antecedentes internacionales

Pareek, A., et al, en el año 2023 en la India su estudio llamado *M. oleifera*: An updated comprehensive review of its pharmacological activities, ethnomedicinal, phytopharmaceutical formulation, clinical, phytochemical, and toxicological aspects. Se hace una revisión exhaustiva sobre de los múltiples beneficios sobre la que nos ofrece este extracto natural *M oleífera* contra múltiples patologías especialmente contra el cáncer, además de sus actividades fitofarmacológicas, fitoquímicas, toxicológicas, entre otros, así como establecer sus aplicaciones comerciales y fitofarmacéuticas con el fin de impulsar la investigación<sup>24</sup>.

Este antecedente confirma la riqueza fitoquímica de la planta y su amplio potencial terapéutico; sin embargo, no aborda de manera específica su actividad frente al cáncer de próstata ni la interacción de metabolitos individuales con dianas moleculares clave como PSMA. Esto refuerza la necesidad de estudios más direccionados

Se utilizó una revisión bibliográfica por medio de diferentes tipos de bases de datos como Pubmed, Google Scholar, que busca recabar información a nivel global sobre el potencial farmacológico y las actualizaciones fitoquímicas, toxicológicas y etnomedicinales de la *Moringa oleífera*, así como comprender sus funciones industriales y fitofarmacéuticas con el fin de impulsar la investigación<sup>24</sup>.

La investigación identifica diversos tipos de componentes fitoquímicos a partir de extractos naturales con propiedades citotóxicas, antioxidantes y antiinflamatorias contra diferentes tipos de células cancerígenas. Este antecedente confirma la riqueza fitoquímica de la planta y su amplio potencial terapéutico; sin embargo, no aborda de manera específica su actividad frente al cáncer de próstata ni la interacción de metabolitos individuales con dianas moleculares clave como PSMA. Esto refuerza la necesidad de estudios más direccionados.

Anwar A. et al. (2020), *Frontiers in Pharmacology*, realizaron el estudio “*M. oleifera* alkaloids inhibited PC-3 cells growth and migration through COX-2 mediated Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway”, donde demostraron que los alcaloides de *M. oleifera* inhiben significativamente la proliferación y migración de células PC-3 (cáncer de próstata, AR-independiente) mediante la inhibición de COX-2, reducción de PGE<sub>2</sub>, y supresión de la translocación nuclear de  $\beta$ -catenin<sup>27</sup>.

La metodología aplicó una extracción de 10 kg de polvo de hojas de *M. oleifera* tres veces con etanol al 50 % durante 24 h cada vez. Los extractos se filtraron, combinaron, concentraron y se evaporó el etanol. La solución acuosa obtenida tras la concentración se ajustó a pH 2 con HCl al 10 % y luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. La solución acuosa acidificada se ajustó a pH 10 con una solución de hidróxido de sodio y se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos de cloroformo se combinaron y el cloroformo se evaporó para obtener 30 g de alcaloides (rendimiento del 0,3 % p/p)<sup>27</sup>.

Abdulkarim N. et al. (2023), *Molecules*, en el trabajo “Apoptotic potential of glucomoringin isothiocyanate (GMG-ITC) in PC-3 prostate cancer cell line”, evidenciaron que el compuesto GMG-ITC, aislado de semillas de *M. oleifera*, induce apoptosis y detención del ciclo celular en células PC-3, con un efecto dependiente de la dosis<sup>28</sup>.

Se realizó la extracción de semillas de *M. oleifera* en varios solventes para identificar el extracto crudo más activo contra las células cancerosas. Las semillas secas se molieron hasta convertirlas en polvo utilizando un molino. Diez gramos de polvo seco se remojaron en 100 mL de diferentes solventes por separado durante 24 h a temperatura ambiente. Los solventes se filtraron con papel de filtro y el volumen se redujo 9 veces utilizando un evaporador rotatorio. La extracción se repitió utilizando el mismo método y el extracto final se pesó y se almacenó a 4 °C hasta su uso posterior. Posteriormente, Se realizaron análisis fitoquímicos cualitativos de los seis solventes diferentes de los extractos crudos obtenidos de la extracción cruda<sup>28</sup>.

El estudio determina la evidencia de que el GMG-ITC muestra potencia citotóxica mediante la inducción de apoptosis y detención del ciclo celular en células PC-3. Los hallazgos demuestran que las células PC-3 tratadas con GMG-ITC se detienen en la fase G2/M y que la apoptosis se induce a través de vías mediadas por caspasas y mitocondrias<sup>28</sup>

El artículo posee relevancia ya que demuestran hallazgos fortalecen la evidencia de que los metabolitos de *M. oleifera* modulan vías de señalización relacionadas con la progresión tumoral prostática. Sin embargo, estos estudios evidencian la actividad anticancerígena directa de metabolitos específicos de *M. oleifera* sobre líneas PC-3, pero ninguno examina la interacción con PSMA ni evalúa propiedades farmacocinéticas/ADME de dichos compuestos, lo cual constituye un vacío que tu investigación abordará.

Kar et al. (2024) analizaron el papel del docking molecular para estudiar interacciones entre nanopartículas sintetizadas mediante rutas verdes y biomacromoléculas, demostrando que estas herramientas permiten predecir afinidades de unión, energías de interacción y potencial biológico de nanomateriales metálicos<sup>25</sup>. Este enfoque resulta fundamental para seleccionar los metales y nanopartículas más adecuados en función de la diana terapéutica.

Kumar et al. (2021) realizaron un estudio de docking de metabolitos de *M. oleifera* con la proteína p53 y encontraron afinidades favorables para quercetina, niazimicina y otros compuestos, lo cual sugiere que los metabolitos pueden interactuar directamente con proteínas reguladoras de apoptosis<sup>29</sup>.

Si bien estos estudios validan la utilidad de las herramientas *in silico*, ninguno investiga la interacción de metabolitos de *M. oleifera* con PSMA, ni exploran su relación con síntesis verde de nanopartículas. Por tanto, existe un vacío metodológico claro, por lo que la tesis pretende abordar integrando fitoquímica, modelado molecular, ADME/Tox y nanotecnología.

Kumar S. et al. (2021), Bioinformation, desarrollaron un análisis *in silico* titulado “Molecular docking of bioactive compounds derived from *M. oleifera* with targeted apoptosis protein p53”, donde se evaluó la interacción de metabolitos de *M. oleifera* (como quercetina, niazimicina y kaempferol) con la proteína p53. Los resultados mostraron energías de unión favorables y contactos con residuos críticos del dominio de unión a ADN, lo que sugiere activación de rutas apoptóticas por interacción directa con p53<sup>29</sup>.

Para el estudio de acoplamiento, se utilizó el algoritmo genético lamarckiano y la macromolécula de la proteína se mantuvo rígida durante todo el estudio. Las ejecuciones del algoritmo genético se establecieron en 30 y los demás parámetros se dejaron con la configuración predeterminada para el análisis de acoplamiento. La mejor conformación proteína-ligando se seleccionó de la función de puntuación de AutoDock 1.5.6 y se clasificaron según sus afinidades de unión. Se utilizó el cliente BIOVIA Discovery Studio 2021, PyMOL 2.5.0 para el análisis posterior al acoplamiento<sup>29</sup>.

El análisis de acoplamiento proteína-ligando se determinó de que la quercetina tenía una afinidad de unión adecuada hacia p53. Se observaron 3 enlaces de hidrógeno entre p53

y la quercetina; dos enlaces con ILE-21 y un enlace con GLU-89. La niazinina, la niazimicina, el glicerol-1(9-octadecanoto) y el ((AL-ramnosiloxi)bencil)carbamato forman cinco, cuatro, ocho y dos enlaces de hidrógeno respectivamente. El kaempferol muestra la menor afinidad de unión hacia p53<sup>29</sup>.

En un estudio realizado en Arabia Saudita denominado "Síntesis verde de nanopartículas de hojas de *M. oleifera* y evaluación de su potencial terapéutico" en el año 2023 realizado por Virk P, et al. El propósito de la investigación es de caracterización y desarrollo de nanopartículas a partir de extracto metanol de *M. oleifera* y ensayos de viabilidad para medir la citotoxicidad contra células HepG-2 y MCF-7 cancerígenas mamarias<sup>26</sup>.

La metodología aplicada para el desarrollo y caracterización de las nanopartículas por medio de las siguientes técnicas: espectrofotómetro UV-visible en un rango de longitud de onda de 200 a 800 nm, técnica de dispersión de luz dinámica (DLS), espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) y Difracción de rayos X. Para el ensayo de citotoxicidad se realizó por medio de ensayos de viabilidad que consiste en evaluar la proporción de células vivas y muertas en un cultivo celular, evaluando la viabilidad celular para determinar los efectos de los fármacos candidatos y optimizar las condiciones de cultivo<sup>26</sup>.

El estudio permite demostrar el proceso de caracterización y desarrollo de nanopartículas a partir de *M. oleifera*, además nos permite evidenciar la actividad citotóxica contra ciertos tipos de líneas HepG2 y MCF-7, evidenciando que metabolitos vegetales pueden actuar como agentes reductores/estabilizantes y, simultáneamente, ejercer efectos antiproliferativos

Kumar et al. (2021) analizaron mediante *docking* molecular la interacción de diversos metabolitos de *M. oleifera* (quercetina, niazimicina, kaempferol) con la proteína p53. Identificaron afinidades de unión favorables y múltiples enlaces de hidrógeno con residuos críticos del dominio de unión a ADN, lo que sugiere la capacidad de estos compuestos para modular directamente rutas de apoptosis. Aunque fundamental para comprender el potencial farmacológico de la planta, este estudio no evalúa la interacción de los metabolitos con PSMA ni incorpora análisis farmacocinéticos (ADME/Tox)

Se destacan nanopartículas basadas en ZnO, CuO, Ag, Au, y Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, evaluando su capacidad de unión a macromoléculas biológicas usando herramientas como Autodock, Swissmodel y bases de datos moleculares como Banco de datos de proteínas (PDB) entre otros métodos *in silico* de docking molecular, se obtienen las energías de unión de diversos tipos de nanopartículas sintetizadas a través de plantas contra bacterias, virus y cánceres<sup>25</sup>.

Está investigación aporta resultados de energías de activación y sitios de unión a proteínas y biomoléculas por intermedio del uso de técnicas de acoplamiento molecular para examinar la capacidad biológica, para decidir el tipo de metal ideal para formar nanopartículas a partir de *M. oleífera* contra el cáncer.

### **1.5.3 Antecedentes nacionales**

Aunque la producción científica costarricense sobre *M. oleífera* en aplicaciones biomédicas es limitada, sí existen antecedentes nacionales relevantes en el campo de la nanotecnología verde, los cuales resultan pertinentes para contextualizar la viabilidad metodológica y tecnológica del presente estudio.

Uno de los aportes nacionales más significativos es presentado por Vega-Baudrit et al., en el documento técnico “*Nanotecnología sustentable en Costa Rica: síntesis de nanopartículas y nanocristales metálicos a partir de extractos vegetales*”, elaborado en el Laboratorio Nacional de Nanotecnología (LANOTEC-CeNAT). Este trabajo explora el uso de extractos vegetales como agentes reductores y estabilizantes para la síntesis verde de nanopartículas metálicas, enfatizando el potencial de Costa Rica para desarrollar nanomateriales mediante procesos limpios, económicos y ambientalmente responsables<sup>30</sup>.

El informe detalla las ventajas técnicas de la síntesis verde, entre ellas: reducción del uso de reactivos tóxicos, menor demanda energética y la capacidad de metabolitos vegetales para facilitar la nucleación y crecimiento controlado de nanopartículas. Estas observaciones avalan la pertinencia de la nanotecnología verde como plataforma para generar nanopartículas aplicables en biomedicina.

Si bien el trabajo de LANOTEC no analiza *M. oleífera* ni evalúa actividad anticancerígena de las nanopartículas producidas, representa el principal antecedente

nacional que valida la factibilidad técnica de sintetizar nanopartículas metálicas mediante extractos de plantas tropicales. Adicionalmente, demuestra que Costa Rica cuenta con infraestructura científica, experiencia experimental y lineamientos metodológicos suficientes para llevar a cabo investigaciones que integren fitoquímica, nanomateriales y aplicaciones biomédicas.

## **CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO**

Esta sección tiene como finalidad de contextualizar la investigación , en cuanto a conceptos relacionados con la investigación y aspectos importantes para el mejor entendimiento de dicho trabajo, específicamente se abarcaran aspectos con respecto al cáncer de próstata y su línea celular PSMA, además sobre la moringa oleifera en cuanto a su actividad citotóxica de sus metabolitos secundarios, también de los procesos involucrados en su posible mecanismo de acción y contextualizar aspectos relevantes sobre los ensayos para esta investigación.

## **2.1 Cáncer de próstata**

El cáncer de próstata constituye una de las neoplasias malignas más relevantes en la población masculina a nivel mundial, tanto por su elevada incidencia como por su impacto clínico, social y económico. La comprensión actual de esta patología es el resultado de un proceso histórico progresivo que ha integrado observaciones anatómicas, clínicas, histopatológicas y moleculares a lo largo de varios siglos, permitiendo el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas cada vez más específicas y eficaces

En los siguientes apartados se describen aspectos fundamentales del cáncer de próstata, incluyendo su definición, histopatología y comportamiento clínico. Asimismo, se presentan

las principales líneas celulares utilizadas en investigación, con especial énfasis en la línea celular LNCaP y su relevancia en el estudio de marcadores prostáticos como PSA y PSMA.

### **2.1.1 Definición, histopatología y comportamiento clínico**

El cáncer de próstata se denomina una neoplasia que se puede curar cuando está localizado y con frecuencia responde al tratamiento cuando se encuentra diseminado. Algunos pacientes tienen una alta supervivencia, incluso después de que se presentan las metástasis. La neoplasia más frecuente de la próstata es el adenocarcinoma en un 90%, localizándose en la zona periférica de la próstata<sup>28</sup>.

Este tipo de cáncer es un tumor que nace del epitelio acinar o ductal de la glándula y puede variar considerablemente en su diferenciación glandular, anaplasia y comportamiento, además con su capacidad de invadir otros órganos<sup>28</sup>. Con frecuencia, los adenocarcinomas de próstata son multifocales y heterogéneos en sus modelos de diferenciación. La progresión de la enfermedad se produce por diversos cambios a nivel celular, molecular y alteraciones genéticas que resultan en proliferación, invasión y metástasis a distancia<sup>28</sup>.

Algunos de los factores de riesgo más importantes son la edad, raza y genética. Un alto porcentaje de pacientes acuden a la consulta con el especialista cuando la enfermedad se encuentra en un estadio clínico localmente avanzado (III) o avanzado (IV), siendo un problema de salud y económico por el alto costo que origina en el tratamiento<sup>28</sup>.

El cáncer de próstata es altamente hereditario. Hasta el 60 % del riesgo de cáncer de próstata se debe a factores hereditarios. El riesgo hereditario se compone del riesgo de variantes genéticas comunes y del riesgo de variantes patogénicas en genes de riesgo moderado y alto. Al igual que con los cánceres de mama y colon, se ha reportado con frecuencia la agrupación familiar del cáncer de próstata<sup>28</sup>.

El cáncer de próstata se agrupa con particular intensidad en algunas familias. Se cree que las variantes genéticas de penetrancia alta a moderada están asociadas con el riesgo de cáncer de próstata en estas familias. Los miembros de estas familias pueden beneficiarse de la asesoría genética. Además, también se han desarrollado puntajes de riesgo poligénico derivados de combinaciones de polimorfismos de un solo nucleótido, además de otros

factores de riesgo como antecedentes familiares, raza y edad/estadio del diagnóstico de cáncer de próstata<sup>28</sup>.

El origen celular del cáncer de próstata no está muy claro, esto es en parte debido a la falta de un linaje epitelial de próstata bien caracterizado. El cáncer de próstata se desarrolla a partir del epitelio de próstata normal a través de un proceso de transformación histológica de varios pasos, gobernado por varios cambios moleculares subyacentes<sup>28</sup>.

### **2.1.2 Antecedentes históricos del estudio de la próstata**

Los primeros antecedentes relacionados con la anatomía prostática se remontan a la antigüedad clásica. Basándose en los escritos de Galeno, Herófilo (335-280 a. C.) describió y nombró la próstata como asistentes glandulares, aunque se refería principalmente a las vesículas seminales. Durante varios siglos, la próstata no fue mencionada de manera explícita en la literatura médica hasta el Renacimiento, cuando el anatomista italiano Niccolò Massa (1485–1569) la describió formalmente en 1536. Posteriormente, Andreas Vesalius (1514–1564) incluyó ilustraciones detalladas de la glándula prostática en su tratado anatómico *De humani corporis fabrica*, contribuyendo de manera significativa al conocimiento estructural de este órgano<sup>30</sup>.

En el siglo XVII, el anatomista francés Jean Riolan el Joven (1577–1657) estableció una relación entre el agrandamiento prostático y la retención urinaria, sentando las bases para el reconocimiento de las patologías prostáticas como entidades clínicas. No obstante, el cáncer de próstata fue identificado de forma específica hasta el siglo XIX, cuando George Langstaff (1780–1846) describió el primer caso quirúrgico documentado en 1817. Posteriormente, John Adams (1806–1877) reportó en 1853 el primer caso confirmado histológicamente en el Hospital de Londres, señalando en aquel momento que se trataba de una enfermedad poco frecuente<sup>30</sup>.

Desde el punto de vista clínico y patológico, el cáncer de próstata se define como una neoplasia que puede ser curable cuando se diagnostica en estadios localizados y que, aun en fases avanzadas, puede responder favorablemente a diferentes modalidades terapéuticas. Aproximadamente el 90 % de los casos corresponden a adenocarcinomas, los cuales se originan en el epitelio glandular acinar o ductal y se localizan con mayor frecuencia en la zona periférica de la próstata. Estos tumores presentan una notable heterogeneidad

morfológica y molecular, variando en su grado de diferenciación, capacidad invasiva y potencial metastásico.

La progresión del cáncer de próstata implica una compleja interacción de alteraciones genéticas, epigenéticas y moleculares, que conducen a la activación de vías de señalización asociadas a la proliferación celular, evasión de la apoptosis, invasión tisular y metástasis a distancia. Factores como la edad avanzada, la raza y la predisposición genética desempeñan un papel determinante en el riesgo de desarrollar esta enfermedad, estimándose que hasta un 60 % del riesgo total es atribuible a componentes hereditarios, incluidos polimorfismos de un solo nucleótido y mutaciones en genes de riesgo moderado y alto.

En este contexto, las líneas celulares de cáncer de próstata han adquirido una relevancia fundamental como modelos experimentales para el estudio de la biología tumoral y la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas. Entre las más utilizadas se encuentran DU145, PC-3 y LNCaP, siendo esta última particularmente relevante debido a su expresión del receptor de andrógenos (AR) y su respuesta a estímulos androgénicos. La línea celular LNCaP, aislada originalmente de una metástasis ganglionar, conserva marcadores prostáticos claves como el antígeno prostático específico (PSA) y el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), lo que la convierte en un modelo idóneo para estudiar la progresión del cáncer de próstata y el desarrollo de terapias dirigidas.

Por lo anterior, el presente marco teórico establece las bases conceptuales necesarias para comprender el origen y evolución del cáncer de próstata, así como la relevancia de los modelos celulares empleados en investigación. Este fundamento resulta esencial para contextualizar el análisis de metabolitos secundarios de *M. oleifera* con potencial actividad citotóxica y para justificar el uso de enfoques *in silico*, como el docking molecular, orientados a dianas moleculares de interés terapéutico como PSMA, eje central de la presente investigación.

### **2.1.3 Línea celular del cáncer de próstata**

Las líneas celulares de gran relevancia científica DU145, PC3 y LNCaP; de estas, solo las células LNCaP expresan el receptor de andrógenos (AR) y responden a los andrógenos. Esta característica sin duda explica porque las células LNCaP poseen una capacidad única para modelar la progresión del cáncer de próstata. Las células LNCaP aunque en una versión

mutada tiene una gran relevancia, ya que esta característica impulsó numerosos estudios que, en conjunto, han elucidado el papel esencial del RA en el cáncer de próstata resistente a la castración y han conducido al desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada.

La línea celular LNCaP se aisló de una metástasis en un ganglio linfático de un cáncer de próstata. Esta línea celular conserva varios marcadores clave, entre ellos: el antígeno prostático específico (PSA), el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) y el receptor de andrógenos (AR).<sup>35</sup>

### **2.1.3.1 Antígeno Prostático Específico de Membrana**

El PSMA, también conocido como glutamato carboxipeptidasa II (GCPII) o folato hidrolasa 1 (FOLH1), es una glicoproteína transmembrana tipo II altamente expresada en el epitelio prostático, y cuya sobreexpresión aumenta de manera marcada en el cáncer de próstata, especialmente en estadios avanzados y metastásicos. La línea celular LNCaP, establecida en 1983 y se utilizó para el desarrollo de un anticuerpo monoclonal de ratón (7E11-C5) dirigido a la membrana de las células de cáncer de próstata. Este anticuerpo se utilizó posteriormente para identificar el ADN que codifica PSMA, lo que permitió evaluar los niveles de expresión de PSMA en diversos tejidos humanos<sup>31</sup>.

Se ha documentado que PSMA puede encontrarse expresada entre 100 y 1000 veces más en el adenocarcinoma prostático que en tejido prostático normal, y que su expresión tiende a incrementarse conforme progresa la enfermedad hacia fenotipos resistentes a la castración (mCRPC). Este patrón la convierte no solo en un biomarcador tumoral útil para diagnóstico y estadificación, sino también en una diana terapéutica y de direccionamiento molecular altamente específica del cáncer de próstata agresivo.

El alto nivel de PSMA se ha correlacionado con peor pronóstico clínico, mayor riesgo de progresión metastásica y menor supervivencia global en pacientes con enfermedad avanzada. Esta asociación clínica ha sido confirmada por estudios que monitorean la expresión de PSMA en tejido tumoral, en células tumorales circulantes (CTCs) y mediante imagen molecular por PET dirigida a PSMA, los cuales muestran que una alta carga tumoral PSMA-positiva predice recurrencia bioquímica más temprana y peores desenlaces en cáncer de próstata resistente<sup>30,32</sup>.

Además de su valor como marcador diagnóstico, PSMA es funcional: su actividad y su capacidad de señalización intracelular contribuyen a la proliferación, supervivencia y capacidad invasiva de las células tumorales prostáticas. Esto significa que PSMA no es únicamente un “banderín” molecular en la superficie celular, sino una proteína con rol activo en la biología tumoral<sup>30</sup>.

#### **2.1.3.1.1 Organización estructural y dominios funcionales**

La PSMA es una glicoproteína transmembrana de tipo II con actividad de folato hidrolasa

1. Un dominio citoplasmático corto de 19 aminoácidos.
2. Un dominio transmembrana hidrofóbica de 24 aminoácidos.
3. Un dominio ectocelular grande 700 aminoácidos, que contiene el sitio catalítico de tipo metaloproteasa dependiente de zinc ( $Zn^{2+}$ ).

La región extracelular es responsable de su actividad enzimática como glutamato carboxipeptidasa II y ha sido resuelta estructuralmente por cristalografía de rayos X. La estructura cristalina depositada en el Protein Data Bank (PDB) bajo el código 1Z8L mostró que el ectodominio de PSMA forma un homodímero estable y funcional. Esta dimerización es crucial, ya que sólo la forma dimérica es catalíticamente activa en superficie celular<sup>30</sup>.

El sitio activo de PSMA se localiza en una cavidad profunda accesible desde el exterior celular mediante un canal (“embudo”) de ~20 Å de longitud que dirige el sustrato hacia un centro catalítico binuclear de zinc. Este centro coordinado por residuos histidina y ácidos carboxílicos (Asp/Glu) y una molécula de agua activada es responsable de la hidrólisis de sustratos que contienen residuos terminales de ácido glutámico. A diferencia de receptores estructuralmente relacionados (como el receptor de transferrina), PSMA posee una “zona parche de argininas” (arginine patch) cargada positivamente alrededor de la entrada al canal catalítico. Esta región electrostática facilita el reconocimiento de ligandos cargados negativamente (por ejemplo, fragmentos con grupos carboxilato), lo que explica la alta especificidad de PSMA por péptidos que exponen glutamato en el extremo<sup>32</sup>.

El antígeno prostático específico de membrana (PSMA), también conocido como glutamato carboxipeptidasa II (GCP II) o folato hidrolasa 1 (FOLH1), es una glicoproteína transmembrana tipo II altamente expresada en el epitelio prostático, y cuya sobreexpresión aumenta de manera marcada en el cáncer de próstata, especialmente en estadios avanzados y metastásicos, que es una glicoproteína transmembrana de tipo II de 750 residuos que se expresa en gran medida en las células del cáncer de próstata y en la neovascularización de tumores sólidos no prostáticos y se expresa en niveles más bajos en otros tejidos, incluida la próstata sana, el riñón, el hígado, el intestino delgado y el cerebro.

A medida que las células tumorales proliferan, consumen una mayor cantidad de folato para mantener su crecimiento. Esto se ve facilitado por la actividad del folato hidrolasa del PSMA. Si bien el PSMA puede encontrarse en tejido prostático no canceroso y otros tejidos, su alta expresión y especificidad para las células de cáncer de próstata (PCa) lo convierten en un valioso biomarcador para el diagnóstico, la terapia y el seguimiento de la respuesta al tratamiento<sup>30, 35, 36</sup>

Además de su valor como marcador diagnóstico, PSMA es funcional: su actividad y su capacidad de señalización intracelular contribuyen a la proliferación, supervivencia y capacidad invasiva de las células tumorales prostáticas. Esto significa que PSMA no es únicamente un “banderín” molecular en la superficie celular, sino una proteína con rol activo en la biología tumoral<sup>30</sup>.

#### **2.1.3.1.2 Vías de señalización implicadas**

Aunque PSMA es tradicionalmente considerado como blanco de imagen/terapia más que una clásica proteína de señalización, investigaciones recientes señalan varios mecanismos por los cuales PSMA contribuye a la progresión tumoral:

El antígeno de membrana específico del CaP (PSMA) es una carboxipeptidasa de glutamato transmembrana expresada por las células tumorales. Su estructura se muestra a continuación. El PSMA, codificado por el gen del folato hidrolasa 1 (FOLH1), ayuda a regular la absorción de folato, y su sobreexpresión se asocia patológicamente con el CaP. La mayor expresión de PSMA es un factor de riesgo independiente conocido para una menor supervivencia, y la mayoría de las lesiones metastásicas en el cáncer de próstata resistente a

la castración (CPRC) son positivas para PSMA. Cabe destacar que el cáncer de próstata neuroendocrino (de células pequeñas) es notoriamente negativo para PSMA, aunque la mayoría de los cánceres de próstata de alto grado presentan PSMA en proporción directa al grado de malignidad<sup>37</sup>

#### **2.1.3.1.3 El gen PSMA ( *FOLH1* ) y la proteína**

El gen *FOLH1* , ubicado en el cromosoma 11p11.12, codifica la PSMA. Este gen, compuesto por 19 exones y 18 intrones en una región de 60 kb, está regulado por un promotor corriente arriba y una región potenciadora presente en el tercer intrón. Se ha demostrado que *SOX-7* (represor), la fusión génica *TMPRSS2-ERG* (represor) y *NFATC-1* (activador) regulan la expresión del gen *FOLH1*. Sin embargo, ninguno de estos factores de transcripción es el único responsable de la expresión de la PSMA, lo que sugiere que otros factores contribuyen a su regulación en el cáncer de próstata<sup>37</sup>.

La PSMA es una carboxipeptidasa transmembrana glicosilada que se subdivide en tres regiones principales: una cola citoplasmática corta, un segmento transmembrana y una gran porción extracelular. La función de la PSMA depende del lugar de expresión. En las células gliales, la PSMA cataliza la síntesis de glutamato a partir del neuropéptido *N*-acetil-aspartil-glutamato (NAAG), promoviendo así la transmisión neuronal excitatoria. En el duodeno, la PSMA escinde los residuos de glutamato de los folatos poliglutamados de la dieta para producir folatos monoglutamados, que se absorben con mayor facilidad<sup>37</sup>.

Para comprender la función biológica de PSMA, es necesario analizar su organización estructural a nivel molecular, la cual ha sido caracterizada mediante estudios de cristalografía.

## **2.2 Regulación de la expresión de PSMA en el cáncer de próstata**

A continuación, en esta sección se describen los principales mecanismos moleculares y vías de señalización implicadas en la regulación de la expresión de PSMA en el cáncer de próstata.

### **2.2.1 Regulación por el receptor de andrógenos**

La relación dicotómica entre la señalización de PSMA y del receptor de andrógenos (RA) se ha descrito en estudios preclínicos y clínicos. Estudios con líneas celulares de cáncer de próstata hormonosensible (CPHS) y xenoinjertos mostraron que el tratamiento con testosterona, dihidrotestosterona o el análogo sintético R1881 reduce la expresión de PSMA, mientras que la terapia de privación androgénica (TDA) la aumenta<sup>37</sup>.

Por el contrario, un estudio de imagen clínica mediante tomografía por emisión de positrones (PET) con <sup>68</sup>Ga-PSMA mostró que la terapia de privación androgénica (TPA) redujo drásticamente la expresión de PSMA (valores de captación estandarizados máximos [SUVmáx] y medios [SUVmedio]) en la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata hormonosensible (CPHS), quienes también experimentaron una marcada disminución del antígeno prostático específico (PSA). Dado que la expresión de PSMA en la PET-PSMA se relaciona tanto con el número de células que la expresan como con la expresión a nivel de la diana, es probable que una reducción inicial en la expresión de PSMA en la PET en el contexto de cáncer sensible a la castración se deba, en parte, a la disminución del tamaño del tumor en respuesta a la TPA, en lugar de a una reducción de la expresión de PSMA por célula<sup>37</sup>.

En el contexto de la resistencia a la castración, la enzalutamida o la abiraterona produjeron un ligero aumento en la expresión de PSMA en la PET-PSMA. Cabe destacar que este grupo no presentó una disminución significativa del PSA. Además, otro estudio demostró que la expresión de PSMA en inmunohistoquímica (IHC) estaba elevada en tejido de biopsia de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC), que presenta una mayor señalización del receptor de andrógenos (AR). La heterogeneidad en la expresión de PSMA en el mCRPC avanzado también podría explicarse por el hecho de que las líneas celulares de cáncer de próstata AR-negativas y las células de cáncer de próstata humanas que han transicionado a un fenotipo neuroendocrino/basal AR-negativo presentan una expresión de PSMA significativamente reducida o nula<sup>37</sup>.

### **2.2.2 Regulación por PI3K/Akt/mTOR**

La activación de la vía PI3K/Akt/mTOR se produce en aproximadamente la mitad de los casos de cáncer de próstata avanzado. Existe una interacción significativa entre las vías

de señalización PI3K/Akt/mTOR y AR. La actividad enzimática de PSMA es probablemente crucial para esta interacción. El glutamato, liberado de los folatos por PSMA, puede activar el eje PI3K/Akt/mTOR mediante la activación de receptores acoplados a proteínas G (GPCR) ubicadas aguas arriba de la isoforma  $\beta$  de PI3K, perpetuando así su señalización. La expresión de PSMA también se correlaciona con una mayor fosforilación de 4EBP-1, modulada por el fármaco rapamicina, en muestras tumorales de cáncer de próstata. La inhibición de dianas posteriores de la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR, como mTOR1, por rapamicina, aumenta la expresión de PSMA, posiblemente como mecanismo compensatorio<sup>37</sup>.

Los genes sensibles a la rapamicina se asocian significativamente con muestras de pacientes con alta expresión de PSMA. Este hallazgo se corroboró mediante el análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes en líneas celulares PSMA-positivas (LNCaP-Ctrl y PC3-PSMA) y sus contrapartes PSMA-negativas (LNCaP-KD y PC3-Ctrl); los genes regulados por Akt y mTOR se vincularon significativamente con la expresión de PSMA. Dada la retroalimentación recíproca entre la señalización de AR y PI3K/Akt, es probable que la modulación de la expresión de PSMA dependa del punto de activación de las cascadas de señalización y del estado *de PTEN* en las células. En general, estos estudios indican que la modulación de la vía PI3K/Akt debería explorarse como estrategia para aumentar la expresión de PSMA<sup>37</sup>.

### **2.2.3 Regulación por daño al ADN**

La PSMA podría regular la disponibilidad de glutamato y folato para las células. Estas moléculas son fundamentales para la síntesis de nucleótidos, un proceso que se encuentra regulado al alza en células que requieren reparación del daño al ADN (DDR). Tanto la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR como la del receptor de andrógenos (AR) pueden regular las vías de DDR, y se ha descrito que su bloqueo sensibiliza a las células a los agentes que dañan el ADN. Mecánicamente, los inhibidores de PI3K reducen las reservas de nucleósidos, lo que puede inducir estrés replicativo, y la inhibición del AR reduce la mediación del receptor en la DDR con correguladores. Esta hipótesis se ve reforzada por la observación de que los cánceres de próstata resistentes a la castración metastásicos (mCRPC) con defectos en la DDR presentan una mayor expresión de PSMA que aquellos sin defectos en la DDR<sup>37</sup>.

Otro estudio demostró que la inactivación *del gen BRCA2* en líneas celulares de cáncer de próstata produce un aumento en la expresión de PSMA. Curiosamente, el cáncer de próstata con pérdida *de TP53* mostró resistencia a la terapia con partículas  $\beta$  dirigidas a PSMA *in vivo* y a la terapia con partículas  $\alpha$  en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC)<sup>37</sup>.

Esto resulta algo contraintuitivo, ya que una respuesta de daño al ADN (DDR) defectuosa presumiblemente sensibilizaría a la célula a un agente que daña el ADN, al no poder recuperar correctamente su integridad genómica. Esto podría deberse a qué genes de las diversas cascadas de DDR presentan defectos. Los defectos genómicos que codifican proteínas que inhiben la progresión del ciclo celular, como *CDC25A*, pueden conducir a la síntesis de ADN radorresistente. Por lo tanto, la célula aún puede reparar su ADN, pero no puede detener la progresión del ciclo celular, incluso cuando existe un daño irreparable en el ADN. Las mutaciones en mediadores centrales de la DDR, como *BRCA2*, a menudo sensibilizan a la radiación, ya que el mecanismo de DDR es relativamente limitado<sup>37</sup>.

En ambos casos, es probable que las células se encuentren en un estado de estrés debido a la proliferación descontrolada o al daño continuo y creciente del ADN, con las importantes demandas metabólicas que estos escenarios implican. Por lo tanto, es probable que la expresión de PSMA se deba al estrés celular; sin embargo, una alta expresión de PSMA no necesariamente indica resistencia a los agentes que dañan el ADN. Para corroborar estas relaciones, se deben investigar los cambios en la expresión de PSMA como consecuencia directa del estrés celular, incluidos los defectos específicos en la respuesta al daño del ADN observados en el cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) PSMA-positivo<sup>37</sup>.

#### **2.2.4 Función de PSMA en el cáncer de próstata**

Se ha implicado a la PSMA en la movilización, captación y señalización del folato y el glutamato. Tanto el glutamato como el folato participan en una amplia gama de procesos celulares, como la respuesta al daño del ADN (DDR), la bioenergética, la síntesis de proteínas y la señalización celular. Curiosamente, se ha descrito que la PSMA interviene en el transporte de folato en células de cáncer de próstata (PCa) y convierte el NAAG sintetizado localmente en *N*-acetil aspartato y glutamato<sup>37</sup>.

La sobreexpresión de PSMA en células de cáncer de próstata (PCa) confiere una ventaja de supervivencia sobre las células que no expresan PSMA en condiciones de deficiencia de folato. Es probable que las células de PCa sean muy sensibles a la privación de folato debido a su mayor demanda de este elemento para la síntesis de poliaminas. La PSMA genera folatos monoglutamados, que pueden atravesar la membrana celular, a partir de folatos poliglutamados. La captación de ácido fólico, una forma sintética del folato dietético es mayor en las células PSMA-positivas. Además, las puntuaciones metabólicas que incluyen genes asociados con el metabolismo del folato, el ciclo del carbono y la síntesis de poliaminas son considerablemente mayores en una cohorte de cánceres de próstata localizados (TCGA-PRAD), en comparación con otros tipos de tumores, lo que sugiere que las células de PCa tienen una mayor demanda de los productos del metabolismo del folato. La PSMA probablemente sea fundamental en este proceso<sup>37</sup>.

También se ha informado que la glutamina es una fuente de energía alternativa en las células de cáncer de próstata mediante la glutaminólisis. Durante la glutaminólisis, la glutamina se descompone en glutamato y amoníaco como productos del primer paso; el glutamato se utiliza como sustrato para el ciclo del ácido tricarboxílico. La PSMA participa en la generación de glutamato a través de su acción enzimática sobre las fracciones de glutamato del NAAG, los folatos poliglutamados y los péptidos de laminina en la matriz extracelular.

La PSMA es necesaria para la liberación de glutamato del NAAG derivado del tumor, aunque esta relación aún no se ha investigado en el contexto del cáncer de próstata. Se ha demostrado que la PSMA genera una reserva localizada de glutamato a partir del NAAG y alimenta el crecimiento tumoral en células de adenocarcinoma seroso de ovario de alto grado. Las metalopeptidasas de matriz, cuya expresión también aumenta en el cáncer de próstata, degradan los péptidos de laminina para generar componentes peptídicos con restos de glutamato. El PSMA puede actuar sobre estos para generar péptidos proangiogénicos y glutamato<sup>37</sup>.

Otras enzimas implicadas en la glutaminólisis, proceso que convierte el glutamato en sustrato para el ciclo del ácido tricarboxílico, también se encuentran sobreexpresadas en el cáncer de próstata. Además, se ha demostrado que los pacientes con cáncer de próstata de

alto riesgo presentan niveles elevados de glutamato sérico. Si bien el papel del PSMA en la glutaminólisis en el cáncer de próstata no se comprende del todo, es posible que el aumento del estrés celular y la demanda metabólica de glutamato incrementen la vulnerabilidad de las células cancerosas a la acción del PSMA<sup>37</sup>.

#### **2.1.3.1.4 Residuos catalíticos del PSMA**

El centro catalítico binuclear  $Zn^{2+}$  constituye el núcleo funcional de la enzima. En este sitio, dos iones metálicos separados aproximadamente por 3 Å se encuentran coordinados por residuos aminoácidos conservados y una molécula de agua puente. Esta disposición permite polarizar la molécula de agua y facilitar la hidrólisis de enlaces peptídicos del sustrato. La presencia de ambos iones  $Zn^{2+}$  es crucial para mantener la geometría del sitio activo y estabilizar el complejo enzima-sustrato, lo que explica por qué muchos inhibidores diseñados contra PSMA contienen grupos capaces de coordinar metales<sup>38</sup>.

Entre los residuos implicados en la organización de este centro metálico destacan His377 y His553, los cuales coordinan directamente los iones  $Zn^{2+}$  mediante el nitrógeno del anillo imidazólico característico de la histidina. Estos residuos participan en la estabilización del entorno electrostático del sitio activo y contribuyen a mantener la orientación adecuada de los ligandos dentro de la cavidad catalítica. La conservación evolutiva de estas histidinas en metaloproteasas relacionadas sugiere que su función es esencial para la actividad catalítica y para la correcta coordinación de los metales involucrados en el mecanismo enzimático<sup>39</sup>.

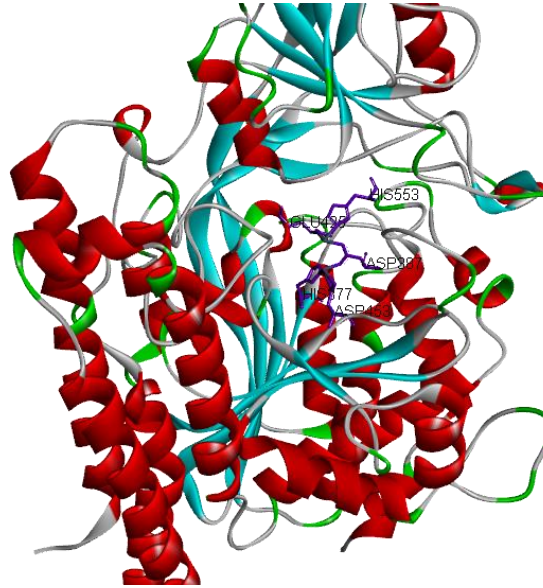
Otro residuo crítico es Glu424, el cual participa directamente en el mecanismo catalítico de la enzima. Estudios estructurales han propuesto que este glutamato actúa como un residuo catalítico capaz de aceptar o donar protones durante la reacción de hidrólisis, facilitando la activación de la molécula de agua que se encuentra entre los dos iones  $Zn^{2+}$ . De esta manera, Glu424 desempeña un papel fundamental en la generación de la especie nucleofílica responsable del ataque al enlace peptídico del sustrato, convirtiéndose en un elemento clave en la química catalítica de PSMA<sup>39</sup>.

Adicionalmente, el residuo Tyr552 forma parte de la región de reconocimiento del ligando dentro de la cavidad activa. Aunque no participa directamente en la coordinación del metal, su anillo aromático puede establecer interacciones de tipo  $\pi$  y enlaces de hidrógeno

con grupos funcionales de sustratos o inhibidores. Estas interacciones contribuyen a estabilizar la orientación del ligando dentro del sitio activo y a favorecer el reconocimiento molecular, aspecto particularmente importante para el diseño de inhibidores selectivos dirigidos a PSMA<sup>39</sup>.

En conjunto, el centro binuclear  $Zn^{2+}$ , junto con los residuos His377, His553, Glu424 y Tyr552, conforma la región estructural más relevante del sitio activo de PSMA. Estos elementos cooperan para organizar la cavidad catalítica, facilitar la activación del agua nucleofílica y estabilizar el ligando durante el proceso de reconocimiento molecular. Debido a su papel central en la actividad enzimática y en la interacción con inhibidores, dichos residuos constituyen objetivos prioritarios en estudios de acoplamiento molecular orientados al diseño de compuestos con potencial actividad anticancerígena dirigidos contra PSMA<sup>39</sup>.

El docking molecular restringido al núcleo catalítico binuclear dependiente de  $Zn^{2+}$  de PSMA permitió evaluar específicamente la capacidad de quercetina, isoquercetina y kaempferol para interactuar con los residuos estructuralmente responsables de la actividad enzimática. Este núcleo está conformado por los residuos His377, Asp387, Glu425, Asp453 y His553, los cuales coordinan los iones  $Zn^{2+}$  y estabilizan el microambiente catalítico. La relevancia de este sitio radica en que la coordinación metálica y la arquitectura polar circundante determinan tanto la orientación del sustrato como la eficiencia catalítica de la enzima<sup>39</sup>.



**Figura 1. Identificación de aminoácidos His377, Asp387, Glu425, Asp453 y His553 en la estructura del PSMA**

**Fuente: Elaboración propia, 2025**

### 2.2.5.1 PDB 1Z8L

La estructura 1Z8L corresponde al ectodominio humano de PSMA, obtenido por cristalografía a 3,5 Å de resolución. Esta estructura reveló que PSMA forma un homodímero funcional, con arquitectura similar al receptor de transferrina, pero con una función proteasa dependiente de zinc.<sup>40</sup>

Dentro de cada protómero se identifica un canal de acceso hacia el centro activo binuclear de  $Zn^{2+}$ , lo cual permite la hidrólisis de sustratos terminales de glutamato. Importantes características incluyen un parche de argininas rodeando la apertura del canal (“arginine patch”), lo que facilita la atracción de sustratos o ligandos cargados negativamente

<sup>40</sup>

## 2.3 Historia de nanopartículas

Las nanopartículas y estructuras fueron utilizadas por los humanos en el siglo IV d. C. por los romanos, lo que demostró ser uno de los ejemplos más interesantes de nanotecnología

en el mundo antiguo. La copa de Licurgo, de la colección del Museo Británico, representa uno de los logros más destacados de la industria del vidrio antiguo. Es el ejemplo más antiguo y conocido de vidrio dicroico. El vidrio dicroico describe dos tipos diferentes de vidrio que cambian de color en ciertas condiciones de iluminación. Esto significa que la copa tiene dos colores diferentes: el vidrio se ve verde bajo luz directa y rojo-violeta cuando la luz lo atraviesa<sup>32</sup>.

Luego los primeros fundamentos de la química verde llegarían hasta principios de la década de los años 2000 por Anastas y Warner con su libro, “Química Verde”, en el que publicaron los 12 Principios de la Química Verde, los cuales son los siguientes<sup>33</sup>:

1. Prevención: Se deben tomar medidas para evitar la producción de desechos.
2. Economía atómica: En la medida de lo posible, los materiales utilizados en la síntesis deben incorporarse al producto final.
3. Síntesis química menos peligrosa: se deben priorizar los métodos de síntesis que requieren materiales con una toxicidad mínima o nula para el medio ambiente o el individuo.
4. Diseño de productos químicos más seguros: los productos químicos deben diseñarse para lograr su función con una toxicidad limitada o nula.
5. Disolventes más seguros: No se debe utilizar disolventes ni productos químicos auxiliares siempre que sea posible.
6. Diseño para la eficiencia energética: el uso de energía debe limitarse para la síntesis.
7. Uso de materias primas renovables: una materia prima debe ser renovable y debe evitarse su agotamiento siempre que sea posible.
8. Reducir los derivados: los derivados como los agentes bloqueadores y los grupos protectores/desprotectores deben evitarse siempre que sea posible, ya que generan desechos adicionales.
9. Catálisis: Los agentes de catálisis son preferibles a los agentes estequiométricos.

10. Diseño para la degradación: los productos químicos deben diseñarse de manera que al final de la síntesis se descompongan en derivados no tóxicos.
11. Análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación: la síntesis debe monitorearse en tiempo real para detectar la producción de sustancias químicas tóxicas.
12. Química inherentemente más segura para la prevención de accidentes: los agentes utilizados en la síntesis de productos deben seleccionarse para limitar la posibilidad de accidentes peligrosos.

## **2.4 Nanofarmacos**

### **2.4.1 Síntesis verde mediada por plantas**

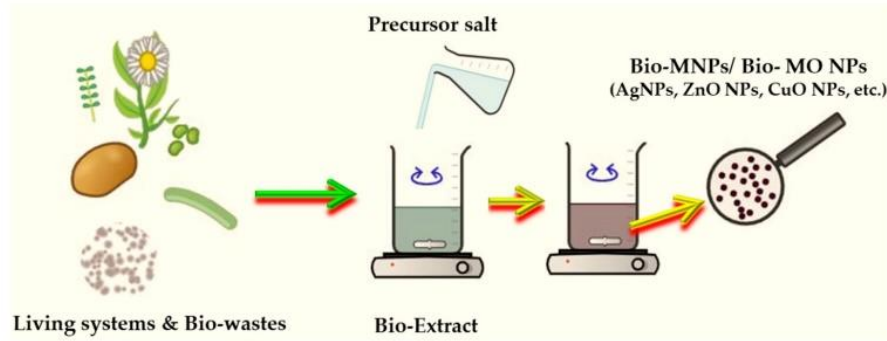
Las técnicas de síntesis verde mediadas por plantas utilizan diferentes partes de la planta, como la semilla, el fruto, el callo, la corteza, el tallo, las flores y las hojas, para sintetizar nanopartículas de metal y óxido de metal de diferentes tamaños y formas<sup>42</sup>.

Diversos metabolitos incorporados en extractos vegetales actúan como agentes estabilizadores y reductores durante la síntesis de nanopartículas metálicas. Es bien sabido que la biorreducción es un proceso complejo. Las biomoléculas del extracto actúan como agentes reductores al proporcionar electrones a los iones metálicos, lo que conduce a su reducción a metal elemental<sup>44</sup>.

Los átomos formados funcionan como centros de nucleación, seguidos de un periodo de crecimiento en el que partículas adyacentes más pequeñas se combinan para crear nanopartículas de mayor tamaño. En este sentido, los extractos vegetales tienen la capacidad de estabilizar las nanopartículas en la etapa final de la síntesis, determinando así su estabilidad energética y su morfología favorable<sup>42</sup>.

Además, para inhibir el crecimiento y mantener la partícula en el rango nanométrico, se añade un agente de recubrimiento. Por lo tanto, las biomoléculas del extracto vegetal pueden actuar como agentes reductores, o bien, las mismas moléculas pueden actuar como agentes reductores y de recubrimiento<sup>44</sup>.

### **Figura 2. Representación esquemática de las síntesis ecológicas de nanopartículas**



**Fuente: elaboración propia con base a la referencia<sup>7</sup>.**

Las plantas son las más utilizadas como bionanofábricas para el desarrollo “verde” de MNP/MONP porque son materias primas abundantes, seguras y renovables y contienen muchos compuestos bioactivos valiosos que rodean las NP e imparten actividades biológicas a las NP “verdes”, y también tienen biocompatibilidad, estabilidad y menor o ninguna toxicidad<sup>7</sup>.

Las nanopartículas se pueden sintetizar mediante tres métodos distintos utilizando plantas: el primero implica la síntesis de nanopartículas dentro de plantas vivas o a través de vías intracelulares; el segundo, mediante extractos de plantas; y el tercero, mediante fitoquímicos. Los dos últimos métodos incluyen la vía extracelular para la producción de nanopartículas. La planta contiene varios metabolitos primarios y secundarios, como proteínas, flavonoides, terpenoides, ácidos orgánicos, alcaloides, entre otros. Estos compuestos sirven como agentes biorreductores y de fabricación para la creación de nanopartículas<sup>7</sup>.

Las nanopartículas sintetizadas "verdes" presentan diversas acciones, incluyendo propiedades antibacterianas, antifúngicas y anticancerígenas. Gracias a estas extensas actividades, las nanopartículas son reconocidas por sus diversos usos biológicos y electrónicos, así como en la industria textil y el tratamiento de aguas residuales<sup>7</sup>.

Además, en comparación con las MNP/MONP obtenidas a través de métodos clásicos, las MNP/MONP fitodesarrolladas poseen biorendimientos mejorados tales como actividades antibacterianas, antifúngicas, antivirales, antioxidantes, antiinflamatorias y antimutagénicas, y fueron más biocompatibles con células sanas y más dañinas para las células malignas<sup>7</sup>.

### 2.4.2 Mecanismo químico de la síntesis verde de nanopartículas

Las plantas han demostrado ser prometedoras para la biosíntesis sostenible de nanopartículas metálicas debido a su perfil fitoquímico, que actúa como agente reductor y estabilizador. Al exponer sales metálicas a extractos vegetales ricos en polifenoles, terpenoides, alcaloides y otros compuestos bioactivos, los iones metálicos se reducen para formar las nanopartículas correspondientes en solución acuosa. Los fitoquímicos presentes en los extractos vegetales actúan como mediadores redox, donando electrones a los iones metálicos. Esto impulsa la conversión de los iones a su forma atómica neutra a escala nanométrica, que corresponde al tamaño de un átomo<sup>45</sup>.

El proceso de síntesis de nanopartículas metálicas mediante extractos vegetales implica la reducción de iones metálicos por fitoquímicos presentes en dichos extractos. Fitoquímicos como polisacáridos, vitaminas, aminoácidos, proteínas, saponinas, alcaloides, terpenos y compuestos fenólicos intervienen en esta síntesis. Los pasos generales de la biosíntesis verde de nanopartículas metálicas consisten en mezclar un extracto vegetal o microbiano que contenga agentes reductores con una solución de sal metálica. Esto conduce a la reducción de los iones metálicos a átomos y a la nucleación para formar las nanopartículas iniciales<sup>45</sup>.

Posteriormente, las nanopartículas en crecimiento se recubren y estabilizan mediante interacciones electrostáticas o impedimento estérico proporcionado por las biomoléculas del extracto. Esto mantiene las nanopartículas metálicas fabricadas a escala nanométrica y evita la agregación no deseada<sup>45</sup>.

El mecanismo específico de síntesis de nanopartículas metálicas por plantas puede variar según factores como el tipo de extracto, la sal metálica, las condiciones de reacción y la presencia de enzimas o antioxidantes en el extracto, que influyen en el proceso de reducción y las propiedades de las nanopartículas. Sin embargo, en general, cuando se añaden sales metálicas a los extractos vegetales, las biomoléculas interactúan con los iones metálicos a través de sus grupos funcionales, como el hidroxilo y el carboxilo<sup>45</sup>.

Este proceso se basa en dos mecanismos: el mecanismo redox y el mecanismo de sustitución de ligandos. En el primer mecanismo, los polifenoles pueden experimentar reacciones de oxidación-reducción. Se oxidan y donan electrones a los iones metálicos, reduciéndolos de su estado iónico a átomos neutros. En el mecanismo de sustitución de

ligandos, las biomoléculas se unen directamente a los iones metálicos a través de sus grupos funcionales, formando complejos metal-biomolécula<sup>45</sup>.

Durante esta coordinación, los electrones se transfieren de los ligandos a los iones metálicos, reduciéndolos a átomos neutros. Ambos mecanismos implican la donación de electrones por parte de los fitoquímicos. La diferencia clave radica en si la complejación directa o la oxidación-reducción indirecta impulsa la reducción de los cationes metálicos a átomos durante la síntesis verde de nanopartículas<sup>45</sup>.

### **2.4.3 Factores que influyen en la síntesis verde de nanopartículas**

El proceso de síntesis verde de nanopartículas está influenciado por diversos parámetros fisicoquímicos que determinan características como el tamaño, la forma, la estabilidad y la eficiencia de formación de las nanopartículas. A continuación, se describen algunos de los factores más relevantes que afectan este proceso, entre ellos el pH, la temperatura, el tiempo de reacción y la presión.

#### **2.4.3.1 pH**

El proceso de síntesis verde se ve influenciado por diversos parámetros como el pH, la temperatura, la concentración de iones metálicos, la concentración de agentes reductores y el mecanismo de síntesis (intracelular/extracelular). Además, la presión, el tiempo de interacción y el tipo de medio de cultivo del microorganismo también desempeñan un papel fundamental en la síntesis de nanopartículas, especialmente en la definición del tamaño, la textura, la forma y el número de nanopartículas<sup>46</sup>.

El pH de una solución es un parámetro crítico para considerar en la síntesis verde de nanopartículas (NPs) de metales y óxidos metálicos. Además, el pH influye en la forma, el tamaño y la velocidad de síntesis de las nanopartículas desarrolladas. Asimismo, la formación de centros de nucleación en la síntesis verde de NPs depende en gran medida del pH. Por lo tanto, un aumento del pH podría incrementar la cantidad de centros de nucleación, lo que a su vez aumentaría la reducción de iones metálicos a nanopartículas (NPs) metálicas. Además, el tiempo de reducción de la sal metálica está relacionado con el pH del medio de reacción, ya que este influye en la interacción entre el ion metálico y los grupos funcionales del extracto

vegetal. Por otra parte, se ha demostrado que la síntesis de NPs de menor tamaño se produce con mayor frecuencia en un medio básico que en una solución ácida<sup>46</sup>.

#### **2.4.3.2 Temperatura**

Otro factor que podría influir en la síntesis verde de nanopartículas de metales y óxidos metálicos es la temperatura. Este parámetro también puede influir en la forma, el tamaño y la velocidad de síntesis, y, por consiguiente, afectar la nucleación. Además, la temperatura desempeña un papel importante en la síntesis verde de nanopartículas, afectando las propiedades morfológicas de la misma manera que el pH. Asimismo, la temperatura también influye en la formación de centros de nucleación, como se mencionó anteriormente. En este sentido, la disminución de la temperatura conlleva una disminución en la formación de centros de nucleación, lo que a su vez provoca una disminución en la velocidad de síntesis. Debido a la naturaleza de los metabolitos secundarios presentes en el extracto vegetal, se consideró que la temperatura ambiente era la necesaria para la síntesis de nanopartículas, a fin de prevenir la degradación y la distorsión de los grupos funcionales<sup>46</sup>.

Sin embargo, los investigadores han demostrado que las nanopartículas (NPs) de forma triangular se producen a temperaturas más bajas, mientras que las de forma esférica se producen a temperaturas más altas<sup>46</sup>.

#### **2.4.3.3 Tiempo**

Posteriormente, el periodo de reacción y el tiempo de incubación influyen significativamente en las propiedades morfológicas, la calidad y el rendimiento de las nanopartículas sintetizadas. Las variaciones en el tiempo de incubación, junto con las condiciones de almacenamiento, también afectan las propiedades de las nanopartículas sintetizadas<sup>46</sup>.

Numerosos estudios sugieren que un periodo de incubación prolongado puede inducir la agregación y el potencial de reducción durante la síntesis. La concentración de extractos vegetales es otro factor vital en la síntesis de nanopartículas metálicas mediante métodos de síntesis verde. El extracto vegetal actúa como fuente de electrones para la reducción del ion metálico. La disminución del volumen del extracto vegetal conlleva una menor formación de nanopartículas<sup>46</sup>.

Además, el uso de un mayor volumen de extractos vegetales en el proceso de síntesis podría generar una mayor cantidad de fitoquímicos, necesarios para la rápida reducción de la sal metálica. Sin embargo, a medida que aumenta la reducción de la sal metálica, se acentúa la disminución del tamaño de las nanopartículas<sup>46</sup>.

#### **2.4.3.4 Presión**

La presión también puede considerarse un parámetro crucial en la biosíntesis de nanopartículas. Se observó que la velocidad de síntesis de nanopartículas era mayor a presión ambiente, lo que indica que la presión también influye en dicha síntesis. Además, la presión utilizada en la mezcla de reacción también puede afectar la morfología de las nanopartículas<sup>46</sup>.

### **2.5 *M. oleifera***

*La M. oleifera*, también conocida como el "árbol de la vida" o "árbol milagroso", se clasifica como una planta herbácea importante debido a sus inmensos beneficios medicinales y no medicinales. Tradicionalmente, se utiliza para curar heridas, dolor, úlceras, enfermedades hepáticas, enfermedades cardíacas, cáncer e inflamación<sup>6</sup>.

#### **2.5.1 Clasificación taxonómica**

La planta *M. oleifera* pertenece al Reino: Plantae; Subreino: Tracheobionta; Superdivisión: Spermatophyta; División: Magnoliophyta; Clase: Magnoliopsida; Subclase: Dilleniidae; Orden: Capparales; Familia: Moringaceae; Género: Moringa; Especie: *oleifera*<sup>45</sup>

#### **2.5.2 Especies**

La familia Moringa comprende de 13 especies (*M. oleifera*, *M. arborea*, *M. rivae*, *M. ruspoliana*, *M. drouhardii*, *M. hildebrandtii*, *M. concanensis*, *M. borziana*, *M. longituba*, *M. pygmaea*, *M. ovalifolia*, *M. peregrina*, *M. stenopetala*), de las cuales *M. oleifera* se ha vuelto muy conocida por su uso en nutrición, producción de biogás, fertilizantes, etc. Moringa tiene la propiedad única de tolerar la sequía. Los estudios han demostrado que *M. oleifera* se encuentra entre las alternativas más baratas y confiables para una buena nutrición. Casi todas las partes del árbol se utilizan por sus nutrientes esenciales<sup>6</sup>.

### 2.5.3 Distribución botánica y geográfica

*La M. oleifera* se distribuye ampliamente por todo el mundo, pero su origen se encuentra en India, Arabia y las Indias Orientales. Es común en Asia, África, el Caribe, Latinoamérica, las islas del Pacífico, Florida, Madagascar, Centroamérica, Cuba, Filipinas, Etiopía y Nigeria. La historia de la planta explica que *la M. oleifera* fue introducida desde India a África, el sudeste africano y Filipinas en la antigüedad. Requiere regiones tropicales y subtropicales y crece a una temperatura de entre 25 y 35 °C<sup>45</sup>.

*La M. oleifera* es un árbol de hoja caduca que se cultiva típicamente en regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo. Crece mejor con luz indirecta y en suelos bien secos, ligeramente ácidos o alcalinos. El árbol comienza a dar frutos entre los 6 y 8 meses de edad. Comercialmente, se cultiva en diferentes países como África, México, Hawái y América del Sur, pero debido a las diferentes condiciones del suelo, el contenido de nutrientes varía de un país a otro<sup>45</sup>.

### 2.5.4 Usos farmacológicos

Metabolitos presentes en el árbol de *M. oleifera*

De todo lo mencionado anteriormente, la niazimicina parece considerarse un potente promotor antitumoral. 4 (alfa-L-ramnosiloxi)-bencil isotiocianato y beta-sitosterol-3-O-beta-D-glucopiranosido también mostraron actividad significativa<sup>47</sup>.

Los isotiocianatos (ITC) contienen agentes anticancerígenos que podrían ofrecer una solución para el tratamiento natural del cáncer de próstata, con menos efectos secundarios. Este estudio aporta más información sobre la potencia citotóxica del isotiocianato de glucomoringina (GMG-ITC) para inducir apoptosis en células de cáncer de próstata y determina las vías implicadas en la inhibición de la progresión tumoral o cancerosa<sup>47</sup>.

Los isotiocianatos han sido ampliamente estudiados por sus propiedades anticancerígenas. Ya que se han dado informes que los isotiocianatos de alilo (AITC) inhiben el crecimiento de células de cáncer de próstata humano independientes de andrógenos (PC-3) y dependientes de andrógenos (LNCaP). Este estudio también estableció una correlación entre la inhibición del crecimiento de células PC-3 en presencia de AITC y la acumulación de células gap2 / mitosis (G2 / M) junto con apoptosis. Se observó una reducción en los

niveles de proteína de la quinasa 1 dependiente de ciclina (CDK1), la proteína del ciclo de división celular 25B (CDC25B) y CDC25C después de tratar las células PC-3 y LNCaP con AITC durante 24 h<sup>34</sup>.

También *los alcaloides de M. oleifera* inhibieron la proliferación de células PC3. Para determinar los efectos anticancerígenos de MOA, se cultivaron de manera *in vitro* 10 líneas celulares de cáncer de próstata (U251, A431, A375, HeLa, PC3, HepG2, MDA-MB-231, HuTu80, HCT116 y HT29) con MOA (0, 25, 50, 100, 200, 400 u 800 µg/ml) durante 48 h. Los valores de CI50 de las líneas celulares fueron 459,3, 564,4, 876,2, 125,5, 95,95, 283, 413, 237,7, 276,9 y 379 µg/ml, respectivamente. Estos resultados demostraron que MOA indujo un efecto inhibitorio selectivo contra las células PC3<sup>47</sup>.

Los alcaloides han demostrado que los alcaloides *de M. oleifera* inhiben la proliferación y migración de células PC3 mediante la inhibición de la vía de señalización Wnt/β-catenina mediada por ciclooxigenasa-2 (COX-2), tanto en experimentos *in vivo* como *in vitro*. El cáncer de pulmón es uno de los tumores malignos más comunes. Diversos estudios han encontrado que los alcaloides *de M. oleifera* también poseen efectos terapéuticos en el cáncer de pulmón. Experimentos posteriores demostraron que *M. oleifera* puede inhibir la proliferación y migración de células de cáncer de pulmón de células no pequeñas humanas (A549) mediante la inhibición relacionado con la activación de la vía JAK2/STAT3, e inducir la apoptosis y la detención del ciclo celular, lo que resalta aún más su potencial para la prevención y el tratamiento del cáncer de pulmón<sup>47</sup>

### **2.5.5 Fitoquímica**

Los aislados que se pueden encontrar en extracciones alcohólicas se pueden encontrar en *M. oleifera* clasificar en proteínas y aminoácidos, ácidos fenólicos, carotenoides, alcaloides, glucosinolatos, flavonoides, esteroides, terpenos, taninos y saponinas, ácidos grasos, glucósidos y polisacáridos<sup>47</sup>.

*Las hojas de M. oleifera* contienen una alta concentración de ácidos fenólicos y flavonoides, entre los que se incluyen el ácido cinámico, el ácido sinápico, el ácido siríngico, el ácido gentísico, el ácido gálico, el ácido ferúlico, el ácido protocatecuico, la vainillina, el ácido cafeico, el ácido o-cumárico, el ácido p-cumárico y la epicatequina. Por otro lado, la

quercetina, la catequina, la miricetina y el kaempferol son flavonoides con excelente actividad terapéutica<sup>47</sup>

*M. oleifera* es una fuente rica en glucosinolatos. El glucosinolato más abundante presente en la especie es el 4-O-( $\alpha$ -L-ramnopiranosiloxi)-bencil glucosinolato, también conocido como glucomoringina. Se encontró un esteroil aislado, el  $\beta$ -sitosterol, en las semillas y hojas de *M. oleifera*. Otro tipo de glucósido de esteroil, el  $\beta$ -sitosterol-3-O- $\beta$ -D-galactopiranosido, se extrajo de la corteza de *M. oleifera*<sup>47</sup>.

En las hojas de *M. oleifera* se encuentra una interesante categoría de diterpenos y terpenos. Entre ellos, el fitol, un alcohol diterpénico y componente principal de la clorofila, se encuentra en abundancia en las hojas de la planta. Asimismo, se encuentran terpenos y sus derivados en cantidades traza (óxido de linalol, farnsilacetona, isolongifoleno,  $\alpha$ -ioneno y  $\alpha$ -y  $\beta$ -ionona), mientras que la hexahidrofarnesilacetona se encuentra en abundancia<sup>47</sup>.

En las semillas de *M. oleifera* se encuentran ácidos grasos como el ácido araquídico, el ácido octacosanoico, el ácido oleico, el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido linolénico, el ácido behénico y el ácido paulínico<sup>45</sup>. Dos glucósidos, a saber, niazirina y niazirinina, se extrajeron del extracto etanólico de *M. oleifera*<sup>47</sup>.

### 2.5.6 Toxicidad de *M. oleifera*

Se estudiaron los efectos tóxicos subagudos y agudos (5000 mg kg<sup>-1</sup>) del extracto de *M. oleifera* (40–1000 mg kg<sup>-1</sup>) en ratas. Se demostró que el extracto es razonablemente seguro para el consumo y se estudiaron la citotoxicidad de los frutos de *M. oleifera* en el cáncer de hígado humano y analizaron los parámetros de riesgo de mutagenicidad, tumorigenicidad, efectos reproductivos e irritabilidad, así como la toxicidad farmacológica de dichos frutos.<sup>23</sup> Los resultados mostraron que no existía toxicidad predictiva en los fármacos candidatos, lo que indica que el extracto del fruto de *M. oleifera* es un fármaco anticancerígeno seguro y con potencial<sup>55</sup>.

Se preparó e investigó el potencial de nanocompuestos de plata (MOS-PS-AGNPs) con polisacáridos de semillas de *M. oleifera* como apósito alternativo. También se investigó la citotoxicidad de los nanocompuestos *in vitro* utilizando fibroblastos de ratón (L929). Los resultados mostraron que las nanopartículas de plata funcionalizadas con MOS-PS (MOS-

PS-AGNPs) en concentraciones de 0 a 200  $\mu\text{g mL}^{-1}$  no presentaron citotoxicidad evidente en la línea celular L929. A concentraciones más altas (200  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ), la citotoxicidad observada fue leve y prácticamente nula. En resumen, las MOS-PS-AGNPs no resultaron tóxicas para los fibroblastos<sup>55</sup>.

Aunque se ha demostrado que *la M. oleifera* y sus extractos son seguros *in vivo* e *in vitro*, algunos estudios han mostrado que podría tener toxicidad reproductiva. Los hallazgos sugieren que el extracto metanólico de semillas de *Moringa stenopetala* no es seguro para embriones y fetos de rata. Sus efectos tóxicos se evidenciaron por un retraso significativo en el desarrollo embrionario y fetal, así como por un aumento en la resorción y la muerte fetales. Se investigó la capacidad anticonceptiva y la actividad uterina del extracto acuoso de hojas de *M. oleifera in vivo* e *in vitro*. Se observó que el extracto acuoso podía prevenir el embarazo, inducir el aborto y la contracción del miometrio en ratas. Por lo tanto, *la M. oleifera* es bastante segura cuando se usa dentro de un rango de dosis específico, y se debe prestar mayor atención a su uso en poblaciones objetivo-específicas<sup>55</sup>.

## **CAPÍTULO III. MARCO METOLÓGICO**

### **3.1. Tipo de estudio y enfoque de investigación**

#### **3.1.1 Tipo de estudio**

El tipo de estudio se clasifica de carácter *in silico* de enfoque cuantitativo, de tipo descriptivo-computacional y correlacional predictivo, por cuanto aplica métodos de investigación a la evaluación de programas para llegar a conclusiones sobre la eficiencia<sup>36</sup>. Está investigación pretende caracterizar las propiedades bioactivas y farmacológicas de los metabolitos secundarios presentes en flores, hojas y semillas de *M. oleifera*, relacionándolos con su potencial citotóxico frente a proteínas blanco del cáncer de próstata mediante modelado *in silico* y síntesis de literatura articulando su contribución a la citotoxicidad, a las propiedades farmacocinéticas y a la función reductora/estabilizante en la síntesis verde de nanopartículas de óxidos metálicos, para llegar a resultados que sean eficientes y pertinentes.

#### **3.1.2 Enfoque metodológico**

El enfoque metodológico es mixto con predominio cuantitativo con apoyo documental y predictivo por métodos computacionales, porque combina una fase documental científica, es decir, que se realizará una revisión de la documentación disponible orientada a determinar el potencial citotóxico de los metabolitos bioactivos presentes en las flores, hojas y semillas de *M. oleifera* con contra líneas celulares de cáncer de próstata y de cómo caracterizar nanopartículas a partir de los extractos naturales como agentes estabilizantes/reductora, y una segunda fase que es de carácter predictiva computacional debido al uso de herramientas bioinformáticas para obtener resultados numéricos y medibles sobre las energías de unión, farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas (ADME/Tox) a los metabolitos identificados como prospectos contra el cáncer de próstata

### **3.2 Diseño de investigación**

El estudio se va a llevar a cabo por medio de un enfoque mixto de tipo transversal el cual se va a enfocar en tres fases. La primera fase consistirá en la revisión documental referida a los metabolitos bioactivos presentes en las flores, hojas y semillas de *M. oleifera* con potencial citotóxico en ensayos *in silico* e *in vitro* contra líneas celulares de cáncer de próstata, además de recopilar información sobre la síntesis verde de nanopartículas mediada por extractos vegetales. Dicha revisión proveniente principalmente de artículos científicos

actualizados de bases de datos como PubMed, ScienceDirect, Scopus y Google Scholar. Además,

La segunda fase, consistirá en la fase experimental *in silico*, que se basa en modelados computacionales por medio del uso de programas especializados para el modelado molecular y simulación de interacciones proteína-ligando. Las condiciones de simulación se mantendrán constantes para todos los compuestos, garantizando reproducibilidad y control virtual de las variables independientes.

Es importante indicar, que en las fases 1 y 2 se desarrollarán simultáneamente, con el propósito de integrar y establecer correspondencias entre los conceptos teóricos y los hallazgos obtenidos en modelados computacionales.

Para la tercera fase, se realizará una recopilación bibliográfica orientada al análisis de la síntesis verde de nanopartículas, con énfasis en los fundamentos químicos, los mecanismos de formación y los factores que influyen en este proceso. Este abordaje permitirá examinar, a partir de la evidencia científica disponible, el papel de los metabolitos presentes en extractos vegetales como posibles agentes reductores y estabilizantes, así como su relevancia en la obtención de nanopartículas de óxidos metálicos. En este sentido, el cumplimiento de este objetivo se sustenta en la revisión y análisis de literatura especializada, sin implicar desarrollo experimental, sino una aproximación teórica que permita establecer criterios científicos para futuras aplicaciones e investigaciones.

### **3.3 Población, muestra y participantes (unidades de análisis)**

#### **3.3.1 Población**

La población de esta investigación estará constituida por una documentación los metabolitos bioactivos reportados en las flores, semillas y hojas de *M. oleifera* por su actividad citotóxica, antioxidante o antitumoral contra el cáncer de próstata y publicaciones científicas sobre síntesis verde de nanopartículas con artículos que reporten metodologías de síntesis verde de nanopartículas metálicas mediadas por metabolitos vegetales o por sus extractos naturales. A partir de lo anterior, la muestra se seleccionará mediante un muestreo no probabilístico, escogiendo únicamente las publicaciones y estructuras moleculares de

mayor relevancia, actualidad y validez metodológica, que reporten información relacionada con la actividad citotóxica, farmacológica o biotecnológica de los metabolitos presentes en la planta *M. oleifera* frente a células de cáncer de próstata.

Asimismo, dentro del componente *in silico*, la población incluirá estructuras moleculares y proteínas blanco asociadas a la fisiopatología del cáncer de próstata, en particular aquellas relacionadas con la expresión del antígeno prostático específico de membrana (PSMA), incluyendo las estructuras cristalográfica 1Z8L, que son utilizadas comúnmente en la evaluación computacional de interacciones proteína-ligando, especialmente aquellas vinculadas con los procesos de proliferación celular, apoptosis y regulación del crecimiento tumoral.

### 3.3.2 Muestra

La muestra estará conformada por un subconjunto representativo de artículos científicos y modelos moleculares seleccionados por relevancia y actualidad. La muestra incluirá metabolitos bioactivos representativos seleccionados por frecuencia de reporte y relevancia biológica y biotecnológica para la formación de nanopartículas en artículos analizados a texto completo. En el caso de la revisión documental, se incluirán estudios publicados entre los años 2020 y 2025, obtenidos de bases de datos especializadas como PubMed, ScienceDirect, Scopus y Google Scholar, priorizando aquellos con metodología validada y resultados verificables.

Para la fase *in silico*, se seleccionarán ciertos metabolitos bioactivos presentes en el árbol de *M. oleifera*, previamente descritos en la literatura por su potencial antioxidante o antitumoral, junto con proteínas blanco-relevantes del antígeno prostático específico de membrana (PSMA) cuyos modelos tridimensionales estén disponibles en el Protein Data Bank (PDB).

### 3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión

**Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión**

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Artículos en inglés y español	Artículos que no se encuentren en idioma inglés o español.

Artículos con cinco años de antigüedad	Artículos de más de cinco años
Artículos que analicen la actividad citotóxica de los metabolitos bioactivos de la <i>M. oleifera</i> sobre células de cáncer de p r ó s t a t a .	Artículos que excluyan actividad citotóxica en cáncer de mama, páncreas, riñón, entre otros.
Estudios científicos donde reporten resultados experimentales de la actividad citotóxica del compuesto activo	Estudios los cuales no se logren identificar los resultados numéricos a nivel experimental o de información de carácter cualitativa sobre la actividad citotóxica del compuesto activo
Estudios en donde utilicen modelos <i>in vitro</i> o <i>in silico</i> relacionado a la actividad citotóxica del compuesto activo	Estudios donde no se evidencien la actividad de los metabolitos secundarios encontrados en la <i>M. oleifera</i>
Artículos en donde se explica mecanismo de acción o dianas farmacológicas del compuesto activo en células de cáncer de mama	Artículos donde no se pueda lograr identificar o localizar las dianas farmacológicas

---

**Fuente: elaboración propia, 2026.**

### **3.4 Instrumentos y técnicas de recolección de datos**

#### **3.4.1 Fase *in silico***

Para la fase *in silico* se van a incluir software, bases de datos y plataformas que van a ayudar a la recolección de datos que se llevará a cabo mediante el uso de herramientas computacionales, directamente vinculadas con los objetivos específicos de la investigación.

En esta fase es de gran trascendencia para la tesis debido nos permitiría evaluar y simular las interacciones ligando a las proteínas de interés, además de proporcionar un análisis farmacocinético, los cuales permitirán evaluar de manera cuantitativa el comportamiento de los metabolitos seleccionados frente a las proteínas blanco que son asociadas al cáncer de próstata.

Con el fin de desarrollar la fase *in silico* de la investigación, se emplearon diversas herramientas computacionales, bases de datos y plataformas bioinformáticas que permiten analizar la interacción entre metabolitos bioactivos y proteínas asociadas al cáncer de próstata. Estas herramientas facilitan la obtención de información estructural y funcional de los compuestos de interés, así como la simulación de procesos moleculares relevantes, tales como el acoplamiento molecular, la predicción de propiedades farmacocinéticas y la evaluación preliminar de toxicidad.

En conjunto, el uso de estas plataformas permite optimizar el proceso de selección de candidatos bioactivos mediante un enfoque computacional, reduciendo tiempos y recursos experimentales. En la Tabla 2 se presentan las principales herramientas y bases de datos utilizadas en la fase *in silico*, así como su función dentro del desarrollo metodológico de la investigación.

**Tabla 2. Herramientas computacionales y plataformas bioinformáticas utilizadas en la fase *in silico* para el análisis de metabolitos bioactivos y su interacción con proteínas asociadas al cáncer de próstata.**

Herramienta / Plataforma	Función
AutoDock Vina 1.2.3	Realizar simulaciones de acoplamiento molecular ( <i>molecular docking</i> ) para determinar afinidades de unión entre metabolitos y proteínas receptoras.
PyMOL 2.5	Visualizar estructuras tridimensionales y analizar interacciones proteína-ligando.
SwissADME	Evaluar toxicidad y parámetros ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad).
Avogadro	Visualización de estructuras tridimensionales cristalinas a partir de la síntesis de nanopartículas
PubChem / Protein Data Bank (PDB)	Fuente primaria de estructuras moleculares y modelos proteicos validados.
ProTox 3.0	Plataforma utilizada para la predicción de toxicidad de sustancias químicas

**Fuente: elaboración propia, 2026.**

### **3.4.2 Fase documental**

En esta fase se empleará como instrumento principal una matriz de análisis bibliográfico, elaborada en Microsoft Excel, en la cual se registrará la información obtenida de cada fuente consultada.

La matriz incluirá las siguientes categorías: autor, año de publicación, título del estudio, país de procedencia, tipo de ensayo, metabolitos analizados, resultados principales, y su relación con los objetivos de la investigación.

La búsqueda bibliográfica se realizará en bases de datos científicas reconocidas como PubMed, ScienceDirect, Scopus, Google Scholar y SpringerLink, utilizando combinaciones de descriptores en inglés y español, tales como “*M. oleifera*”, “*cytotoxic activity*”, “*prostate cancer*”, “*bioactive compounds*”, “*in silico study*” y “*green synthesis of nanoparticles*”.

### **3.5 Etapas de la investigación por objetivos**

Con el propósito de organizar de manera sistemática el desarrollo de la investigación y asegurar el cumplimiento de los objetivos planteados, el estudio se estructuró en tres etapas metodológicas principales. Cada etapa corresponde a uno de los objetivos específicos de la investigación y describe las actividades y procedimientos necesarios para su ejecución.

En la primera etapa se realizó una revisión bibliográfica orientada a identificar metabolitos bioactivos presentes en diferentes partes de *M. oleifera* con evidencia de actividad citotóxica contra líneas celulares de cáncer de próstata. Posteriormente, en la segunda etapa se evaluaron las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas de los metabolitos priorizados mediante herramientas de cribado virtual y acoplamiento molecular con la proteína PSMA. Finalmente, la tercera etapa consistió en la recopilación y análisis de evidencia científica relacionada con la síntesis verde de nanopartículas mediada por metabolitos de *M. oleifera*, con el fin de establecer criterios experimentales sobre su posible función como agentes reductores y estabilizantes.



**Tabla 3. Etapas metodológicas de la investigación según los objetivos específicos**

Etapas de investigación	Objetivo específico	Actividades metodológicas
<b>Etapas 1:</b> <b>Revisión bibliográfica de metabolitos bioactivos</b>	Identificar mediante revisión bibliográfica los metabolitos bioactivos presentes en las flores, hojas y semillas de <i>M. oleifera</i> con potencial citotóxico reportado en ensayos <i>in vitro</i> e <i>in silico</i> contra líneas celulares de cáncer de próstata.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisión bibliográfica en bases de datos científicas (PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect y Google Scholar).</li> <li>• Uso de palabras clave: “<i>M. oleifera</i>”, “prostate cancer”, “LNCaP”, “cytotoxicity”, “apoptosis”, “<i>in silico</i>”, “molecular docking”, “bioactive compounds”, “leaves”, “seeds”, “flowers”. • Identificación de estudios con evidencia <i>in vitro</i> e <i>in silico</i> de actividad citotóxica.</li> </ul>
<b>Etapas 2:</b> <b>Evaluación <i>in silico</i> de metabolitos bioactivos</b>	Evaluar las propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas (ADME/Tox) de los metabolitos priorizados mediante técnicas de cribado virtual, con el propósito de estimar su viabilidad como candidatos bioactivos frente al antígeno prostático específico de membrana (PSMA), priorizando aquellos compuestos con mayor afinidad de unión y estabilidad de complejos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elaboración de una base de datos de metabolitos bioactivos reportados en la literatura. • Clasificación de los metabolitos según su tipo químico (flavonoides, compuestos fenólicos, alcaloides, entre otros).</li> <li>• Evaluación de propiedades farmacocinéticas mediante plataformas SwissADME y ProTox 3.0. • Análisis de parámetros ADME/Tox de los metabolitos seleccionados.</li> <li>• Organización de resultados en tablas comparativas para establecer un ranking de viabilidad farmacológica.</li> <li>• Preparación y optimización de estructuras moleculares mediante Discovery Studio. • Realización de acoplamiento molecular (molecular docking) con la proteína PSMA (PDB: 1Z8L).</li> <li>• Análisis de energías de unión y tipos de interacción molecular (puentes de hidrógeno, interacciones <math>\pi</math>-<math>\pi</math>, entre otras).</li> </ul>
<b>Etapas 3:</b> <b>Análisis de síntesis verde de</b>	Analizar el potencial de los metabolitos de <i>M. oleifera</i> en la síntesis verde de nanopartículas de óxidos metálicos, estableciendo criterios teóricos sobre su posible función como agentes reductores y estabilizantes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisión documental sistematizada sobre síntesis verde de nanopartículas mediada por <i>M. oleifera</i>.</li> <li>• Recopilación de información sobre condiciones experimentales relevantes (pH, temperatura, precursor metálico, tiempo de reacción, concentración de extracto).</li> </ul>

**nanopartículas**

- Identificación de metabolitos con función reductora o estabilizante en la síntesis de nanopartículas.
- Elaboración de una matriz de evidencia bibliográfica para sintetizar los resultados encontrados.
- Definición de criterios experimentales aplicables a futuras investigaciones en síntesis verde de nanopartículas.

---

**Fuente: elaboración propia, 2026**

## **CAPÍTULO IV- DISCUSIÓN Y ANALISIS DE RESULTADOS**

Este capítulo de la investigación se basará en el análisis de los resultados obtenidos según objetivo de la investigación. Específicamente, se identificará mediante revisión bibliográfica los metabolitos bioactivos presentes en las flores, hojas y semillas de *M. oleifera* con potencial citotóxico en ensayos *in silico* e *in vitro* contra líneas celulares de cáncer de próstata.

#### **4.1 Metabolitos bioactivos presentes en las flores, hojas y semillas de *M. oleifera* con potencial citotóxico reportado en ensayos *in vitro* e *in silico* contra líneas celulares de cáncer de próstata.**

Bajo un enfoque exploratorio, la identificación de metabolitos secundarios presentes en las hojas de *M. oleifera* constituye una etapa fundamental para la selección racional de compuestos candidatos en estudios posteriores de modelado molecular. Dado que la evidencia experimental directa en la línea celular LNCaP es limitada, resulta metodológicamente pertinente integrar los hallazgos *in vitro* disponibles con la información fitoquímica reportada en la literatura, con el fin de establecer un conjunto preliminar de metabolitos con potencial citotóxico y relevancia farmacológica.

El estudio *in vitro* realizado por Ahmed et al. (2022) demostró que el extracto etanólico de las hojas de *M. oleifera* reduce de manera significativa la viabilidad de la línea celular LNCaP de forma dependiente de la concentración y del tiempo de exposición, además de inducir apoptosis mediante el incremento de los niveles de TRAIL. Sin embargo, dicho estudio no realiza una caracterización individual de los metabolitos responsables de este efecto, lo que plantea la necesidad de recurrir a la literatura fitoquímica como herramienta complementaria para la identificación de compuestos bioactivos potencialmente implicados<sup>56</sup>.

Bajo este contexto, la presente sección se orienta a recopilar y analizar los metabolitos secundarios más frecuentemente reportados en las hojas de *M. oleifera*, tales como flavonoides, compuestos fenólicos e isotiocianatos, los cuales han sido asociados previamente con actividades antiproliferativas y proapoptóticas en diversos modelos de cáncer. La identificación de estos compuestos no tiene como finalidad establecer de manera definitiva su mecanismo de acción sobre dianas moleculares específicas, sino priorizar

aquellos metabolitos que, por su recurrencia, características estructurales y respaldo biológico, resulten adecuados como ligandos para estudios de docking molecular.

De esta manera, la aproximación exploratoria adoptada permite vincular la evidencia experimental *in vitro* existente con herramientas computacionales, facilitando la transición hacia estudios *in silico* dirigidos a dianas relevantes en cáncer de próstata, como el antígeno de membrana específico de próstata (PSMA). Esta estrategia metodológica contribuye a fortalecer la coherencia interna del estudio y a optimizar la selección de compuestos para etapas posteriores de análisis molecular.

Con el fin de identificar los metabolitos bioactivos con potencial actividad citotóxica frente a líneas celulares de cáncer de próstata, se realizó una revisión bibliográfica de estudios experimentales que evaluaran compuestos naturales, particularmente aquellos presentes en *M. oleifera* o en plantas con perfiles fitoquímicos similares. A partir de esta revisión se elaboró una matriz de evidencia científica que sintetiza la información más relevante encontrada en la literatura.

La Tabla 4 presenta un resumen comparativo de los estudios seleccionados, incluyendo el título del artículo, autor, metabolito evaluado y su clase química, la línea celular de cáncer de próstata utilizada, el tipo de estudio realizado, el efecto citotóxico reportado y la posible relevancia del mecanismo observado en relación con modelos celulares asociados a la expresión de PSMA. Esta organización permite visualizar de manera sistemática los patrones comunes entre los diferentes estudios, particularmente en relación con los metabolitos identificados, los modelos celulares utilizados y los mecanismos de acción implicados en la actividad antitumoral.

El análisis de esta información constituye una base fundamental para la selección y priorización de metabolitos candidatos que posteriormente serán evaluados mediante herramientas *in silico*, específicamente en estudios de cribado virtual y acoplamiento molecular contra la proteína PSMA, diana molecular relevante en el cáncer de próstata.



**Tabla 4.** Evidencia científica de metabolitos bioactivos con actividad citotóxica frente a líneas celulares de cáncer de próstata reportados en la literatura

Título	Autor	Metabolito y clase	Línea celular	Tipo	Efecto citotóxico	Relevancia PSMA
Quercetin inhibits prostate cancer by attenuating cell survival and inhibiting anti-apoptotic pathways <sup>57</sup>	Ward et al. (2018)	Quercetina - Flavonoide	LNCaP, PC-3, DU-145	in vitro	El efecto citotóxico de la quercetina sobre las células de cáncer de próstata incluye la inducción de muerte celular apoptótica y necrótica, afectando la integridad mitocondrial y la homeostasis de ROS. La quercetina reduce la viabilidad celular de manera dependiente del tiempo y la dosis, sin afectar las células epiteliales prostáticas normales. La apoptosis es un mecanismo clave, con un aumento en las células apoptóticas tempranas. La modulación de las vías de señalización Akt y NF-κB también contribuye a la reducción de la supervivencia celular.	Los mecanismos observados en el estudio, como la modulación de las vías AR y PI3K/Akt, podrían relacionarse indirectamente con modelos celulares asociados a PSMA, ya que estas vías influyen en la expresión y función de PSMA. La modulación de la apoptosis y la proliferación celular también podría impactar procesos relacionados con PSMA.
Induction of caspase cascade pathway by kaempferol-3-O-rhamnoside in	Halimah et al. (2015)	Kaempferol-3-O-ramnósido; Flavonoide	LNCaP	in vitro	El efecto citotóxico de kaempferol-3-O-rhamnoside sobre las células de cáncer de próstata LNCaP se caracteriza por la inhibición de la	No se menciona directamente la relevancia de PSMA en el estudio. Sin embargo, la inhibición de la proliferación celular y la

LNCaP prostate cancer cell lines<sup>58</sup>

proliferación celular en una inducción de apoptosis forma dependiente de la dosis, podrían relacionarse con un valor de IC50 de 218 indirectamente con  $\mu\text{M}$ . El mecanismo implica la modelos celulares asociados a PSMA en el contexto del tratamiento del cáncer de próstata.

Alleviatory effect of isoquercetin on benign prostatic hyperplasia via IGF-1/PI3K/Akt/mTOR pathway by Young-Jin Choi, Meiqi Fan, Nishala Erandi Wedamulla, Yujiao Tang, Eun-Kyung Kim (2023)<sup>59</sup>

Choi et al. (2024)

Isoquercetina (flavonoide)

LNCaP

in vivo, in vitro

El metabolito isoquercetina (IQ) ejerce un efecto citotóxico sobre las células de cáncer de próstata al inhibir la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR, causar detención en la fase G0/G1 del ciclo celular, y inducir apoptosis mediante la modulación de proteínas relacionadas con la apoptosis (disminución de Bcl-2 y aumento de BAX).

Los mecanismos observados en el estudio, como la inhibición de la vía AR y la PI3K/Akt/mTOR, podrían relacionarse indirectamente con modelos celulares asociados a PSMA, ya que afectan la proliferación y la apoptosis de células de cáncer de próstata que expresan PSMA.

Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin in vitro and in vivo

Hashemzadeh et al. (2017)

Quercetina - Flavonoide

LNCaP, PC-3

in vitro, in vivo

La quercetina induce apoptosis en células de cáncer de próstata (LNCaP y PC3) e inhibe la proliferación celular mediante

Los mecanismos observados en el estudio, como la inducción de apoptosis y la modulación

Antiproliferative activity of moringa oleifera's leaves ethanolic extract and docetaxel on Lncap cell line and on the level of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand <sup>56</sup>	Ahmed (2022)	Kaempferol	LNCaP	in vitro	<p>mecanismos como la modulación de la vía PI3K/Akt/mTOR, interfiriendo en la progresión del ciclo celular al actuar sobre proteínas como p27, topoisomerasa II, p21 y ciclina B, e inhibiendo la angiogénesis. También reduce las citocinas proinflamatorias como el TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p>Los resultados mostraron que el extracto etanólico de hojas de <i>M. oleifera</i> produjo una reducción significativa de la viabilidad de la línea LNCaP, con un comportamiento claramente dependiente de la concentración y del tiempo de incubación. De forma específica, se observó una disminución significativa de la viabilidad celular a concentraciones iguales o superiores a 500 <math>\mu\text{g/mL}</math> tras 24 horas, mientras que a las 48 horas el efecto fue todavía más intenso, alcanzando una reducción altamente significativa a 1000 <math>\mu\text{g/mL}</math>.</p>	<p>de la vía PI3K/Akt/mTOR, podrían relacionarse indirectamente con modelos celulares asociados a PSMA, especialmente en el contexto de cáncer de próstata. La inhibición de la angiogénesis en tumores de próstata también podría ser relevante para modelos de PSMA.</p> <p>Aunque el estudio se realizó en una línea de cáncer de próstata y demuestra actividad biológica antitumoral en ese contexto, no evalúa directamente la proteína PSMA, ni su expresión, ni su modulación, ni la interacción específica del extracto con dicho blanco molecular. Por tanto, su aporte respecto a PSMA debe considerarse indirecto. La principal relevancia del trabajo radica en que confirma que el extracto de hojas de <i>M. oleifera</i> posee actividad</p>
--	--------------	------------	-------	----------	---	--

Además, cuando el extracto se administró en combinación con la IC50 de docetaxel, el efecto antiproliferativo fue más marcado, ya que a las 24 horas se evidenció una reducción altamente significativa desde 250 µg/mL, y a las 48 horas una disminución significativa desde 31.25 µg/mL. Estos hallazgos indican no solo una actividad citotóxica intrínseca del extracto sobre células prostáticas tumorales, sino también un posible efecto potenciador sobre la respuesta a quimioterapia convencional<sup>56</sup>. Además, cuando el extracto se administró en combinación con un modelo prostático tumoral, lo cual justifica continuar investigando sus metabolitos en estudios más específicos orientados a blancos moleculares como PSMA<sup>56</sup>.

---

**Fuente:** elaboración propia, 2026.

Los resultados obtenidos a partir de la revisión bibliográfica evidenciaron que los metabolitos con mayor relevancia citotóxica frente a líneas celulares de cáncer de próstata corresponden principalmente a la familia de los flavonoides, destacándose quercetina, isoquercetina y kaempferol-3-O-ramnósido. Entre ellos, la quercetina fue el compuesto con mayor recurrencia en la literatura analizada, siendo reportada en diferentes modelos celulares prostáticos como LNCaP, PC-3 y DU-145. Este hallazgo permitió establecer que los flavonoides constituyen el grupo fitoquímico de mayor interés dentro de *M. oleifera*, no solo por su frecuencia de aparición, sino también por su asociación constante con efectos antiproliferativos y proapoptóticos, lo cual los convierte en candidatos prioritarios para estudios posteriores de cribado virtual y docking molecular.

Asimismo, se observó que la mayor parte de la evidencia disponible proviene de estudios *in vitro*, con predominio de la línea celular LNCaP, aspecto que resulta particularmente importante para esta investigación por su utilidad como modelo de cáncer de próstata hormonosensible a andrógenos. Los estudios revisados mostraron que estos metabolitos reducen la viabilidad celular de manera dependiente de la dosis y del tiempo de exposición, lo que sugiere una actividad citotóxica consistente. Aunque algunos trabajos incorporaron evidencia *in vivo*, la matriz construida puso en evidencia que la caracterización individual de metabolitos específicos sigue siendo limitada cuando se estudian extractos complejos, lo que refuerza la necesidad de seleccionar compuestos definidos para análisis moleculares más precisos.

Finalmente, aunque los estudios revisados no evaluaron de manera directa la interacción de estos compuestos con PSMA, sí se identificó una relación indirecta importante entre los mecanismos observados y procesos biológicos asociados con esta diana molecular. La modulación de rutas intracelulares implicadas en proliferación, supervivencia y apoptosis respalda la pertinencia de seleccionar estos flavonoides como ligandos de interés para estudios *in silico* frente a PSMA. De esta manera, los resultados de esta sección permitieron establecer una base científica sólida para justificar la priorización de quercetina, isoquercetina y kaempferol-3-O-ramnósido como metabolitos candidatos en las siguientes fases de la investigación.

#### 4.1.1 Metabolito y clase química

El análisis de los estudios incluidos en la matriz evidencia un predominio claro de metabolitos pertenecientes a la familia de los flavonoides, particularmente quercetina, kaempferol y sus derivados glucosilados como el kaempferol-3-O-ramnósido e isoquercetina.

Estos compuestos han sido ampliamente reportados en la literatura por su actividad biológica frente a diferentes tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de próstata. En el estudio realizado por Ward et al. (2018), la quercetina fue identificada como un flavonoide con capacidad significativa para reducir la viabilidad de células tumorales prostáticas mediante la modulación de vías de supervivencia celular<sup>57</sup>.

De manera similar, Halimah et al. (2015) demostraron que el flavonoide kaempferol-3-O-ramnósido ejerce efectos antiproliferativos sobre células LNCaP mediante la activación de la cascada de caspasas, evidenciando su papel en la inducción de apoptosis. Por otra parte, Choi et al. (2024) reportaron que la isoquercetina, también clasificada como flavonoide, posee capacidad para modular rutas intracelulares clave relacionadas con la proliferación celular prostática<sup>58</sup>.

Asimismo, el trabajo de Hashemzaei et al. (2017) respalda estos hallazgos al demostrar que la quercetina induce apoptosis y modula múltiples proteínas reguladoras del ciclo celular en modelos celulares de cáncer de próstata<sup>59</sup>.

La recurrencia de estos metabolitos dentro de los estudios analizados sugiere que los flavonoides representan una de las clases fitoquímicas más relevantes presentes en *M. oleifera* con potencial actividad citotóxica, lo cual permite priorizarlos como candidatos para estudios posteriores de evaluación farmacológica y modelado molecular.

## **4.2 Propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas (ADME/Tox) de los metabolitos priorizados mediante técnicas de cribado virtual, con el propósito de estimar su viabilidad como candidatos bioactivos frente al antígeno prostático específico de membrana**

El presente objetivo específico se centra en la caracterización *in silico* de las propiedades ADME/Tox de los metabolitos priorizados, empleando herramientas computacionales validadas como ProTox-3.0 y SwissADME. Estas plataformas permiten estimar indicadores clave tales como toxicidad oral aguda, posibles interacciones con dianas de toxicidad, inhibición de citocromos CYP, biodisponibilidad, absorción gastrointestinal, solubilidad, lipofilidad y área de superficie polar topológica, proporcionando una visión integral del comportamiento biológico esperado de cada compuesto.

Debido a que la toxicología es un parámetro importante a la hora de evaluar, porque, se centra en valorar la seguridad de los compuestos farmacéuticos desde las primeras etapas de investigación, ya que facilita la priorización de moléculas con mejores perfiles de absorción, distribución, metabolismo, excreción y seguridad, reduciendo costos, tiempo experimental y el uso innecesario de modelos biológicos en fases preliminares. En este sentido, es fundamental para asegurar que los metabolitos no solo sean eficaces, sino que también seguros para el consumo humano.

En el desarrollo de candidatos farmacéuticos, el análisis toxicológico no solo permite identificar posibles efectos adversos, sino también permite prever posibles limitaciones relacionadas con hepatotoxicidad, inmunotoxicidad, carcinogenicidad, mutagenicidad y toxicidad aguda, aspectos que pueden comprometer la viabilidad terapéutica de un compuesto aun cuando presente afinidad biológica favorable o actividad antitumoral prometedora. En este sentido, la integración de herramientas *in silico* para la predicción ADME/Tox representa una estrategia útil en etapas tempranas de investigación

A continuación, se van a resumir los datos y análisis más importantes obtenidos proporcionados por las diferentes plataformas, para la elección del candidato previo a realizar el docking molecular.

#### 4.2.1 Propiedades Toxicológicas

**Tabla 5. Predicción del perfil toxicológico de los diferentes metabolitos bioactivos predichos mediante ProTox-3.0**

Metabolito	LD50 mg/kg	Clasificación toxicológica	Seguridad
Quercetina	159	II	TÓXICO AL HOMBRE LEVEMENTE
Kaempferol	3919	IV	TÓXICO
Isoquercetina	5000	V	POCO TÓXICO

**Fuente: elaboración propia en ProTox 3.0, 2026.**

DL 50: dosis letal mediana para la toxicidad aguda por ingestión, es la dosis única obtenida estadísticamente de una sustancia de la que cabe esperar que, administrada por vía oral, cause la muerte de la mitad de un grupo de ratas albinas adultas jóvenes en el plazo de 14 días. El valor de la LD50 se expresa en términos de masa de la sustancia suministrada por el peso del animal sometido al ensayo (mg/Kg)<sup>60</sup>.

Su toxicidad, según su peligro de ingestión está establecida en los siguientes parámetros

Clase Toxicológica	DL50 en mg /kg*
I Altamente tóxico al hombre	50 ó menos
II Tóxico al hombre	50 a 500
III Moderadamente tóxico al hombre	500 a 5000
IV Poco tóxico al hombre	mayor a 5000

**Figura 3. Clasificación toxicológica DL50**

**Fuente: Imagen tomada de la referencia<sup>61</sup>**

La tabla 5 anteriormente mencionada, evidencia diferencias marcadas en el perfil de seguridad oral entre los flavonoides evaluados por el modelo computacional. La quercetina presenta una toxicidad clasificada como clase II, lo que limita su uso sistémico directo debido a su alta toxicidad. En cambio, kaempferol muestra valor de LD50 moderado, compatibles con una media baja toxicidad oral, el más destacando del modelo predictivo fue la isoquercetina como el compuesto con mayor margen de seguridad, ya que está establecido por me modelo predictivo que es de clase IV, este aspecto determinante para su priorización en aplicaciones farmacológicas indirectas<sup>62</sup>.

**Tabla 6. Resultados del perfil toxicológico en órganos y puntos finales dentro del modelo predictivo Protox 3.0**

<b>Parámetro</b>	<b>Quercetina</b>	<b>Kaempferol</b>	<b>Isoquercetina</b>
Hepatotoxicidad	Inactiva	Inactiva	Inactiva
Nefrotoxicidad	—	Activa	Activa
Cardiotoxicidad	—	Inactiva	Inactiva
Carcinogenicidad	Inactiva	Inactiva	Inactiva
Mutagenicidad	Inactiva	Inactiva	Inactiva
Citotoxicidad inespecífica	—	Inactiva	Inactiva

**Fuente: elaboración en ProTox 3.0, 2026.**

Los resultados de la Tabla 6 indican la ausencia de hepatotoxicidad, carcinogenicidad, mutagenicidad, cardiotoxicidad y genotoxicidad para los tres compuestos, lo cual es favorable desde el punto de vista de seguridad. La presencia de nefrotoxicidad moderada en el kaempferol como en la isoquercetina se asocian a un leve riesgo renal, sin representar una contraindicación absoluta. En general, el perfil toxicológico apoya la viabilidad de estos metabolitos en contextos donde la exposición sistémica sea controlada o limitada<sup>62</sup>.

**Tabla 7. Interacción con receptores nucleares y dianas de toxicidad**

<b>Dianas</b>	<b>Quercetina</b>	<b>Kaempferol</b>	<b>Isoquercetina</b>
Receptor androgénico (AR)	Probable unión	Inactivo	Inactivo
Receptor estrogénico (ER)	Activo	Activo	Inactivo
p53 (estrés celular)	—	Inactivo	Activación leve
COX-1	Probable	—	Probable leve

**Fuente: elaboración propia en ProTox 3.0, 2026<sup>62</sup>.**

La tabla muestra diferencias importantes entre quercetina, kaempferol e isoquercetina en relación con su posible interacción con receptores hormonales y con algunas dianas celulares asociadas a toxicidad. En conjunto, los resultados permiten observar que no todos los metabolitos comparten el mismo perfil biológico, y que esas diferencias son especialmente relevantes cuando se interpretan en el contexto de seguridad y de posible aplicación en cáncer de próstata. Mientras algunos compuestos presentan una interacción más marcada con receptores endocrinos, otros exhiben un comportamiento más limitado o selectivo, lo cual puede representar una ventaja dependiendo del objetivo terapéutico o experimental<sup>62</sup>.

En el caso de la quercetina, la tabla indica una probable unión al receptor androgénico (AR), además de una condición activa sobre el receptor estrogénico (ER) y una interacción probable con COX-1. Este patrón sugiere que la quercetina es el compuesto con el perfil más amplio de interacción dentro de los tres analizados, ya que se relaciona tanto con receptores hormonales como con una diana asociada a procesos inflamatorios<sup>62</sup>.

Desde un punto de vista biológico, esto puede interpretarse como un compuesto con mayor capacidad de modular distintas rutas celulares; sin embargo, esa misma amplitud de interacción también implica una mayor probabilidad de efectos fuera de la diana principal de interés. En otras palabras, la quercetina parece ser un metabolito con un comportamiento menos selectivo, ya que no solo podría influir en procesos vinculados al entorno hormonal, sino también en mecanismos inflamatorios a través de COX-1<sup>62</sup>.

En una investigación orientada al cáncer de próstata, esta característica puede ser ambivalente: por un lado, podría aportar efectos biológicos complementarios; por otro, podría aumentar la posibilidad de respuestas no deseadas o de interferencias fisiológicas, especialmente en tejidos sensibles a la regulación endocrina<sup>62</sup>.

La probable unión de la quercetina al receptor androgénico es particularmente relevante porque el eje androgénico tiene un papel central en la biología prostática. Cualquier interacción con este receptor merece una interpretación cuidadosa, ya que podría alterar la señalización hormonal de manera directa o indirecta<sup>62</sup>.

Aunque la tabla no afirma una activación plena, el simple hecho de reportar una probable unión ya indica que existe afinidad suficiente como para considerar un posible efecto biológico. Esto no significa necesariamente una consecuencia tóxica inmediata, pero sí plantea la necesidad de precaución al valorar a la quercetina como candidato en contextos donde se busca minimizar la modulación hormonal no específica. A esto se suma su condición activa sobre el receptor estrogénico, lo que refuerza la idea de que se trata de una molécula con potencial interacción endocrina relativamente importante<sup>62</sup>.

Por su parte, la actividad de la quercetina sobre el receptor estrogénico sugiere que este metabolito podría participar en mecanismos de modulación hormonal más complejos que los vinculados exclusivamente al sistema androgénico. En términos toxicológicos, este resultado

es importante porque una molécula activa sobre ER puede comportarse como modulador de rutas hormonales con repercusiones en proliferación celular, diferenciación y regulación transcripcional. En una visión integral, esto podría ser útil en algunos escenarios de investigación, pero también podría representar un factor de riesgo si se requiere un perfil de seguridad más limpio o específico<sup>62</sup>.

La observación de una interacción adicional con COX-1 respalda aún más esta idea, ya que amplía el espectro de acción del compuesto hacia una enzima relacionada con procesos homeostáticos e inflamatorios. Por ello, la quercetina puede interpretarse como un metabolito farmacológicamente interesante, pero con un perfil que exige mayor vigilancia debido a su diversidad de interacciones<sup>62</sup>.

El kaempferol, en cambio, presenta un comportamiento intermedio. Según la tabla, es inactivo en el receptor androgénico, pero activo en el receptor estrogénico, e inactivo frente a p53, sin reporte aparente para COX-1. Este patrón indica que el kaempferol posee una interacción más restringida que la quercetina, aunque todavía conserva una relación clara con la esfera hormonal a través del receptor estrogénico<sup>62</sup>.

El hecho de ser inactivo sobre AR puede considerarse favorable en estudios relacionados con cáncer de próstata, ya que disminuye la preocupación de una posible interferencia directa con la vía androgénica, que es una de las más sensibles en esta enfermedad. No obstante, la actividad observada sobre ER sugiere que el compuesto no está completamente exento de interacción endocrina, por lo que sigue siendo necesario interpretarlo con cautela<sup>62</sup>.

La inactividad del kaempferol frente a p53 también aporta información útil. Dado que p53 es una proteína clave en la respuesta al daño celular, control del ciclo celular y apoptosis, la ausencia de activación en esta diana puede entenderse como un indicio de que el compuesto no estaría generando, al menos en esta predicción, una señal destacable de estrés celular en esa vía específica<sup>62</sup>.

Desde el punto de vista toxicológico, esto podría considerarse una característica relativamente tranquilizadora, ya que no sugiere una activación asociada a daño genético o estrés celular importante. Sin embargo, la interpretación debe mantenerse prudente, porque

la ausencia de actividad sobre p53 no excluye otros posibles efectos celulares. En términos comparativos, el kaempferol parece tener un perfil menos amplio que la quercetina y, por ello, podría visualizarse como una molécula de riesgo intermedio: menos promisorio en número de interacciones, pero todavía con una señal endocrina que no debe ignorarse<sup>62</sup>.

La isoquercetina es el metabolito que exhibe el perfil más distintivo y, dentro de esta tabla, el que parece mostrar la mayor selectividad toxicológica. Se reporta como inactiva tanto sobre el receptor androgénico como sobre el receptor estrogénico, lo cual la diferencia claramente de quercetina y kaempferol<sup>62</sup>.

Esta ausencia de actividad sobre ambos receptores hormonales sugiere un potencial menor de disrupción endocrina, aspecto de gran relevancia cuando se estudian compuestos destinados a contextos oncológicos hormonodependientes, como el cáncer de próstata. Esta característica fortalece la percepción de la isoquercetina como una alternativa más segura desde la perspectiva de interferencia hormonal, ya que disminuye la probabilidad de efectos secundarios derivados de la modulación no deseada de receptores nucleares<sup>62</sup>.

La quercetina presenta interacción con receptores hormonales y múltiples dianas, lo que incrementa su riesgo de efectos adversos, especialmente en cáncer hormonodependiente. La isoquercetina, por el contrario, muestra ausencia de disrupción endocrina, lo cual representa una ventaja crítica en estudios relacionados con cáncer de próstata. La activación leve de p53 observada en isoquercetina puede interpretarse como un mecanismo regulado de respuesta celular y no como genotoxicidad<sup>62</sup>.

**Tabla 8. Parametros fisicoquímicos de los metabolitos secundarios predichos en ADMETlab**

<b>Parámetro fisicoquímico</b>	<b>Quercetina</b>	<b>Isoquercetina</b>	<b>Kaempferol</b>	<b>Valor óptimo</b>
<b>Peso molecular (g/mol)</b>	302.04	464.10	286.05	100-600
logP mol/L	2.155	0.225	2.656	0-3
logD mol/L	1.767	-0.005	2.233	1-3
<b>Área Polar Superficial Topológica (TPSA) (Å<sup>2</sup>)</b>	131.36	210.51	111.13	0-140
<b>Aceptores de hidrógeno</b>	7	12	6	0-12

<b>Donadores de hidrógeno</b>	5	8	4	0-7
<b>Enlaces rotables</b>	1	4	1	0-11
<b>Número de anillos</b>	3	4		$\leq 2$

Fuente: ADMETlab, 2026<sup>63</sup>.

#### 4.2.2 Propiedades fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas de los metabolitos bioactivos constituyen determinantes primarios de su comportamiento farmacocinético. Parámetros como peso molecular, número de donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno, área de superficie polar topológica (TPSA), lipofiliidad (logP) y flexibilidad estructural influyen directamente en la absorción intestinal, distribución tisular, metabolismo hepático y eliminación sistémica. Además, diversos estudios han demostrado que estas propiedades condicionan la permeabilidad pasiva a través de membranas biológicas y la interacción con transportadores y enzimas metabólicas

En el caso del peso molecular, se observa un perfil fisicoquímico relativamente equilibrado con respecto a los tres metabolitos para los tres flavonoides se encuentran dentro de un rango óptimo. Ya que la quercetina, isoquercetina y kaempferol presentan pesos moleculares de 302.04 g/mol, 464.10g/mol y 286.05g/mol respectivamente lo que significa que se encuentra en un rango óptimo entre 100 a 600 g/mol para moléculas con potencial absorción oral<sup>63</sup>.

En general, los compuestos con masa molecular moderada suelen atravesar con mayor facilidad de atravesar las membranas biológicas y presentar una mejor solubilidad que aquellos de mayor tamaño, siempre que otras propiedades no se conviertan en una barrera importante. En este caso, aunque su tamaño es adecuado, la presencia de varios grupos hidroxilo modifica de manera importante su comportamiento en el medio biológico<sup>63</sup>.

El logaritmo del coeficiente de distribución de n-octanol/agua o log P, el valor de quercetina y kaempferol son de 2.155 y 2.656 respectivamente, lo que sugiere una lipofiliidad ideal, lo que significa que la quercetina y kaempferol tiene una afinidad equilibrada entre fases acuosas y lipídicas. Esta condición suele ser favorable porque permite facilitar partición hacia la membrana celular sin ser excesivamente hidrofóbica<sup>63</sup>.

Sin embargo, en el caso de la isoquercetina presenta un valor de logP de 0.225, lo que la convierte en un metabolito altamente hidrofílico, lo que significa que el metabolito va a tener dificultad de atravesar membranas celulares y una fácil eliminación sistémica. Biológicamente, esto sugiere que el kaempferol debería atravesar con más facilidad las membranas celulares por difusión pasiva, mientras que la isoquercetina tendería a permanecer más en el medio acuoso y dependería más de hidrólisis, transportadores o mecanismos alternativos de absorción. El fundamento de este parámetro está directamente relacionado con la regla de Lipinski, donde una lipofilia moderada se asocia con mejor solubilidad/permeabilidad<sup>63</sup>.

Por otra parte, El logD representa la distribución entre fase lipídica y fase acuosa, pero ya considerando el pH fisiológico, habitualmente 7.4. Por eso es un descriptor más realista que el logP para anticipar el comportamiento in vivo. Lo que mide, en esencia, es la lipofilia efectiva de la molécula en condiciones biológicas reales, donde parte del compuesto puede estar ionizado<sup>63</sup>.

Con respecto a su logD a pH fisiológico de 7,4 indica que, kaempferol y la quercetina dentro del organismo, la molécula mantiene una distribución moderadamente favorable hacia entornos lipídicos, aunque no lo suficiente como para compensar completamente su elevada polaridad. En términos fisiológicos, esto quiere decir que la quercetina y kaempferol puede interactuar con membranas celulares, pero su paso transcelular puede seguir siendo limitado por otros factores estructurales, especialmente su capacidad de formar múltiples puentes de hidrógeno, el kaempferol vuelve a mostrar el valor más favorable, con logD 2.233, seguido de quercetina con 1.767, mientras que isoquercetina presenta -0.005, prácticamente acuoso<sup>63</sup>.

Desde el punto de vista biológico, esto confirma que kaempferol y quercetina conservan cierta capacidad de repartirse hacia membranas a pH fisiológico, mientras que isoquercetina pierde casi toda esa ventaja. En consecuencia, el kaempferol tendría el mejor compromiso entre permanecer disuelto y entrar a membranas, la quercetina tendría un perfil aceptable, pero algo más polar, y la isoquercetina tendería a mostrar una difusión muy limitada<sup>63</sup>.

La TPSA o área polar superficial topológica mide es la suma total de los átomos polares, sobre todo oxígeno, nitrógeno y los hidrógenos asociados, a la superficie molecular.

Este parámetro es muy importante porque funciona como un indicador de la capacidad de una molécula para interactuar con el agua y, al mismo tiempo, de su dificultad para pasar a través de membranas lipídicas<sup>63</sup>.

Cuanto mayor es la TPSA, mayor suele ser la polaridad efectiva y menor la permeabilidad pasiva, especialmente a nivel intestinal y en barreras más restrictivas como la hematoencefálica. En tus resultados, la isoquercetina posee una TPSA de 210.51 Å<sup>2</sup>, muy superior a la de quercetina con 131.36 Å<sup>2</sup> y a la de kaempferol con 111.13 Å<sup>2</sup>. Esto significa que la isoquercetina es, de los tres, el compuesto más polar y por ello el menos favorable para cruzar membranas por difusión pasiva. La quercetina se sitúa cerca del límite superior que suele considerarse compatible con buena absorción oral, de modo que ya presenta una restricción relevante. El kaempferol, al tener la menor TPSA, queda mejor posicionado para atravesar membranas<sup>63</sup>.

El número de aceptores de hidrógeno mide cuántos átomos de la molécula, típicamente oxígenos o nitrógenos con pares de electrones libres, pueden aceptar un enlace por puente de hidrógeno. El número de donadores de hidrógeno mide cuántos grupos, como hidroxilos o aminas, pueden donar ese hidrógeno para formar el puente. Estos parámetros sirven para estimar tanto la capacidad de interacción molecular con proteínas y receptores como la tendencia de la molécula a hidratarse intensamente en medios acuosos. En tus compuestos, la isoquercetina es la más alta en ambos descriptores, con 12 aceptores y 8 donadores, seguida por la quercetina con 7 aceptores y 5 donadores, y finalmente el kaempferol con 6 aceptores y 4 donadores<sup>63</sup>.

La presencia de múltiples donadores y aceptores en los tres metabolitos de enlaces de hidrógeno favorece la formación de redes de interacción con residuos clave como Glu424, His377 y Tyr552, mientras que la rigidez estructural influye en la estabilidad conformacional del complejo ligando–proteína. En este contexto, el análisis de acoplamiento molecular no debe interpretarse de manera aislada a partir de la energía de unión obtenida, sino como una extensión estructural de las propiedades fisicoquímicas previamente descritas, permitiendo integrar afinidad molecular, viabilidad farmacocinética y coherencia mecanística en la selección del metabolito más adecuado para el presente estudio<sup>63</sup>.

Los enlaces rotables miden el grado de libertad conformacional de la molécula, es decir, cuántos enlaces simples no terminales pueden rotar y cambiar la forma espacial del compuesto. Lo que aporta este parámetro es una estimación de la flexibilidad molecular. Una molécula muy flexible puede adaptarse a ciertos blancos biológicos, pero también suele pagar un costo entrópico mayor al unirse y, además, a menudo presenta peor absorción oral cuando esa flexibilidad se vuelve excesiva. En tus resultados, tanto quercetina como kaempferol presentan 1 enlace rotatable, mientras que isoquercetina presenta 4<sup>63</sup>.

Esto indica que quercetina y kaempferol son moléculas más rígidas y planas, con una arquitectura bastante fija, mientras que isoquercetina es claramente más flexible por el residuo glucosídico. Biológicamente, la mayor rigidez de quercetina y kaempferol puede favorecer un reconocimiento más definido por algunos blancos y suele correlacionarse con mejores probabilidades de biodisponibilidad que una estructura demasiado móvil. En cambio, la flexibilidad mayor de isoquercetina contribuye a aumentar su complejidad conformacional y, junto con su elevada polaridad, refuerza la expectativa de menor permeabilidad. La relación entre baja flexibilidad, menor número de enlaces rotables y mejor biodisponibilidad oral<sup>63</sup>.

El número de anillos cuantifica la proporción de fragmentos cíclicos presentes en la molécula y ayuda a describir su rigidez, planaridad y grado de aromaticidad. En tus compuestos, quercetina y kaempferol tienen 3 anillos, mientras que isoquercetina tiene 4, debido al anillo adicional proveniente del azúcar<sup>63</sup>.

**Tabla 10. Parametros farmacocinéticos de los metabolitos secundarios predichos en ADMETlab**

<b>Parámetro farmacocinético ADME</b>	<b>Quercetina</b>	<b>Isoquercetina</b>	<b>Kaempferol</b>
<b>Absorción</b>			
Permeabilidad Caco-2	-5.204	-6.265	-4.974
Permeabilidad MDCK	8e-06	8e-06	9e-06
Biodisponibilidad $\geq 20\%$ (F20%)	0.93	0.037	0.856
<b>Distribución</b>			
Unión a proteínas plasmáticas	95.49%	89.48%	97.86%
Fracción libre	7.423%	13.39%	4.411%
Volumen de distribución (VD, L/kg)	0.579	0.834	0.522
<b>Metabolismo</b>			
Sustrato de CYP2C9	0.643	0.283	0.867
Inhibición de CYP1A2	0.943	0.252	0.972
Inhibición de CYP2C19	0.053	0.021	0.181
Inhibición de CYP2C9	0.598	0.057	0.653
Inhibición de CYP2D6	0.411	0.135	0.722
Inhibición de CYP3A4	0.348	0.083	0.697
<b>Excreción</b>			
Aclaramiento (CL, mL/min/kg)	8.284	5.504	6.868
Vida media (T1/2)	0.929	0.917	0.905

**Fuente: ADMETlab**

### 4.2.3 Propiedades farmacocinéticas

Según la Tabla anteriormente mencionada y desde la perspectiva de la absorción, el parámetro más útil para comparar los tres compuestos es la permeabilidad Caco-2, que aproxima la capacidad de atravesar el epitelio intestinal por difusión pasiva. El mejor valor lo presenta kaempferol con -4.974, seguido por quercetina con -5.204, mientras que isoquercetina muestra el valor más desfavorable con -6.265<sup>63</sup>.

Además, los tres compuestos permanecen en un rango de permeabilidad MDCK media, con valores de  $8e-06$  a  $9e-06$ , lo que sugiere un paso transcelular moderado, pero no sobresaliente. Este patrón encaja con sus propiedades fisicoquímicas: kaempferol tiene menor peso molecular y menor TPSA que los otros dos, mientras que isoquercetina combina mayor masa, más grupos hidroxilo y una superficie polar muy elevada. En términos biológicos, esto implica que kaempferol tendría mayor facilidad para cruzar la barrera intestinal, quercetina una capacidad intermedia, e isoquercetina dependería mucho más de procesos adicionales como hidrólisis, transporte o transformación metabólica intestinal<sup>63</sup>.

La predicción de biodisponibilidad oral  $\geq 20\%$  también ayuda a integrar esa interpretación. En ADMETlab, el valor reportado corresponde a la probabilidad de pertenecer a la categoría desfavorable, es decir, de tener biodisponibilidad menor al 20%. Bajo esa lógica, quercetina (0.93) y kaempferol (0.856) conservan alta probabilidad de mala biodisponibilidad oral, pero isoquercetina (0.037) se diferencia porque el modelo la ubica con menor probabilidad de caer por debajo de ese umbral<sup>63</sup>.

Sin embargo, este hallazgo no debe leerse de manera aislada, porque choca con su muy baja permeabilidad Caco-2 y su enorme TPSA. La interpretación más razonable es que, aunque isoquercetina sea muy desfavorable para difusión pasiva, su naturaleza glucosilada puede permitir rutas biológicas alternativas de aprovechamiento intestinal, incluyendo hidrólisis en el lumen, absorción mediada o transformación a metabolitos más absorbibles. La literatura sobre isoquercitrina describe precisamente que su comportamiento in vivo no siempre sigue la misma lógica que la de la aglicona quercetina, y que ciertos conjugados glucosídicos pueden mostrar ventajas relativas en absorción dependiendo de la matriz y del sistema intestinal<sup>63</sup>.

En cuanto a la posible participación de transportadores de eflujo, los tres metabolitos muestran probabilidad muy baja de inhibir P-gp, y solo isoquercetina presenta una probabilidad de sustrato algo mayor (0.268) frente a los valores casi nulos de quercetina y kaempferol. Esto sugiere que, para quercetina y kaempferol, la baja exposición oral estaría más relacionada con su propia combinación de solubilidad, polaridad y metabolismo, y no tanto con expulsión activa por P-gp. En cambio, en isoquercetina podría existir una contribución adicional del transporte de eflujo, aunque no parece ser el factor dominante frente a su fuerte limitación estructural para difusión pasiva<sup>63</sup>.

La distribución sistémica muestra un patrón interesante. Los tres compuestos tienen alta unión a proteínas plasmáticas, pero con diferencias importantes: kaempferol 97.86%, quercetina 95.49% e isoquercetina 89.48%. En paralelo, la fracción libre sigue el patrón inverso: isoquercetina 13.39%, quercetina 7.423% y kaempferol 4.411%. Esto significa que, una vez absorbido, kaempferol tendría la menor proporción de molécula libre circulante, mientras que isoquercetina tendría la mayor disponibilidad fraccional en plasma<sup>63</sup>.

Desde el punto de vista farmacológico, una alta unión a proteínas puede prolongar la permanencia aparente en sangre, pero también limita la fracción inmediatamente disponible para penetrar tejidos y ejercer acción. Por eso, aunque kaempferol sea el compuesto con mejor potencial de entrada al organismo, no necesariamente tendrá la mayor fracción activa libre. En cambio, isoquercetina, si logra ser absorbida, dispondría de una fracción libre relativamente más alta<sup>63</sup>.

El volumen de distribución refuerza esa idea. Los tres metabolitos se ubican en un rango moderado, con isoquercetina 0.834 L/kg, quercetina 0.579 L/kg y kaempferol 0.522 L/kg. Esto sugiere que ninguno presenta una distribución masiva hacia compartimentos profundos, pero isoquercetina muestra una tendencia relativamente mayor a distribuirse fuera del plasma. Aun así, sus valores de penetración a barrera hematoencefálica son mínimos en los tres casos, por lo que no se esperaría un acceso relevante al sistema nervioso central. En términos prácticos, el comportamiento distributivo parece ser predominantemente periférico, con alta retención plasmática y poca probabilidad de alcanzar el SNC en cantidades importantes<sup>63</sup>.

La fase de metabolismo es probablemente donde aparecen las diferencias más importantes desde el punto de vista de interacciones farmacológicas. Kaempferol presenta el perfil más “reactivo” frente a enzimas CYP: tiene alta probabilidad de ser sustrato de CYP2C9 (0.867) y también valores altos de inhibición de CYP1A2 (0.972), CYP2C9 (0.653), CYP2D6 (0.722) y CYP3A4 (0.697) <sup>63</sup>.

Asimismo, la Quercetina también muestra un comportamiento metabólicamente relevante, sobre todo por su alta probabilidad de inhibición de CYP1A2 (0.943) y señales intermedias para CYP2C9 (0.598), además de probabilidad moderada de ser sustrato de CYP2C9 (0.643). Por el contrario, isoquercetina exhibe valores mucho más bajos tanto como sustrato como inhibidor de las principales isoenzimas evaluadas. Esto sugiere que, dentro del grupo, kaempferol sería el compuesto con mayor potencial de interacciones metabólicas, quercetina ocuparía un nivel intermedio, e isoquercetina sería el más “limpio” en ese aspecto <sup>63</sup>.

Ese resultado es compatible con lo descrito en la bibliografía sobre flavonoles. La quercetina se caracteriza por biodisponibilidad baja y metabolismo extenso, con fuerte formación de glucurónidos, sulfatos y derivados metilados; además, su exposición sistémica puede variar ampliamente según la forma química y la matriz de administración <sup>63</sup>.

La isoquercitina, por su parte, sigue una ruta fuertemente condicionada por la hidrólisis del grupo glucosídico y por transformaciones intestinales y hepáticas, lo que puede amortiguar parte de sus interacciones directas con CYP al nivel del compuesto intacto. En el caso del kaempferol, varias revisiones coinciden en que, pese a su buen perfil estructural de permeación, su utilidad clínica se ve limitada por baja solubilidad, biodisponibilidad reducida y metabolismo rápido, algo que encaja bien con el patrón de alta interacción metabólica predicho en tus resultados <sup>63</sup>.

Respecto a la excreción, los tres metabolitos muestran un aclaramiento moderado ya que se encuentran en un rango entre 5-15 mL/min/kg, con quercetina 8.284 mL/min/kg, kaempferol 6.868 mL/min/kg e isoquercetina 5.504 mL/min/kg. Ninguno entra en el rango de eliminación extremadamente rápida, pero tampoco en uno de depuración baja. En otras palabras, una vez absorbidos y distribuidos, tienden a ser eliminados a una velocidad intermedia <sup>63</sup>.

La predicción de vida media es también muy parecida en los tres casos, con probabilidades de vida media larga alrededor de 0.905–0.929, que el propio sistema interpreta dentro de una categoría corta ya que tiene una vida media menor a 3 horas. Esto sugiere que la permanencia del compuesto libre en el organismo sería limitada<sup>63</sup>.

Si se integran todas las fases ADME, el orden comparativo más coherente para tus tres metabolitos sería el siguiente: kaempferol parece ser el mejor candidato desde el punto de vista de entrada al organismo, porque combina la mejor permeabilidad Caco-2, buena relación logP/logD y menor TPSA; sin embargo, esta ventaja se compensa parcialmente con una altísima unión a proteínas plasmáticas y un mayor potencial de interacción con enzimas CYP, lo que puede reducir la fracción libre y aumentar el riesgo de interacciones<sup>63</sup>.

Finalmente, la Quercetina conserva un perfil intermedio, con permeabilidad moderada, alta unión plasmática y una señal metabólica importante, sobre todo en CYP1A2 y CYP2C9, además de la conocida limitación de baja biodisponibilidad descrita experimentalmente. Isoquercetina es el compuesto con peor desempeño en difusión pasiva, pero al mismo tiempo muestra menor tendencia a inhibir CYP y una fracción libre mayor, lo que sugiere que su principal barrera no es tanto la distribución ni la interacción metabólica, sino la absorción y el procesamiento intestinal previo<sup>63</sup>.

#### 4.2.1.1 Docking molecular

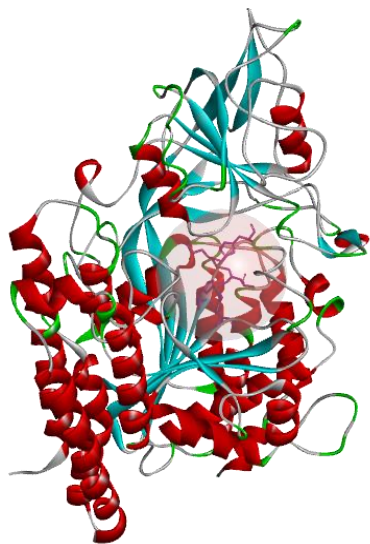
Los resultados de SwissDock mostraron energías de unión son muy favorables para los tres metabolitos, con valores de  $-8.423$  kcal/mol para quercetina,  $-8.232$  kcal/mol para isoquercetina y  $-7.707$  kcal/mol para kaempferol. En estudios de docking molecular, valores entre  $-7$  y  $-9$  kcal/mol suelen interpretarse como indicativos de interacciones estables y biológicamente relevantes. Por tanto, los tres flavonoides demuestran capacidad de estabilización dentro del centro catalítico de PSMA<sup>64</sup>.

<b>Metabolito</b>	<b>Energías de unión Kcal/mol</b>
<b>Quercetina</b>	$-8.423$
<b>Isoquercetina</b>	$-8.232$
<b>Kaempferol</b>	$-7.707$

Los resultados del docking molecular mostraron que la isoquercetina, la quercetina y el kaempferol presentan afinidades de unión favorables dentro del sitio catalítico de PSMA, lo que sugiere una interacción molecular estructuralmente viable con esta diana terapéutica. La relevancia de estos hallazgos no radica únicamente en los valores energéticos obtenidos, sino en que los tres compuestos lograron establecer contactos con residuos clave del entorno catalítico, entre ellos His377, Asp387, Glu425, Asp453 e His553, asociados al núcleo funcional de la proteína. Esto indica que los metabolitos no se acoplaron de manera superficial o inespecífica, sino en una región con importancia biológica para la actividad de PSMA<sup>64</sup>.

En este contexto, la discusión del docking respalda que los metabolitos priorizados de *M. oleifera* poseen un potencial farmacodinámico preliminar frente a PSMA, especialmente por la compatibilidad entre su estructura polifenólica y el microambiente polar del sitio activo<sup>64</sup>.

En la figura número 4, se visualiza la cavidad central se aprecia el sitio de unión del docking, resaltado con una superficie semitransparente rosada, dentro del cual se localiza el ligando acoplado en representación de líneas, indicando la zona de interacción molecular evaluada con los aminoácidos His377, Asp387, Glu425, Asp453 y His553.



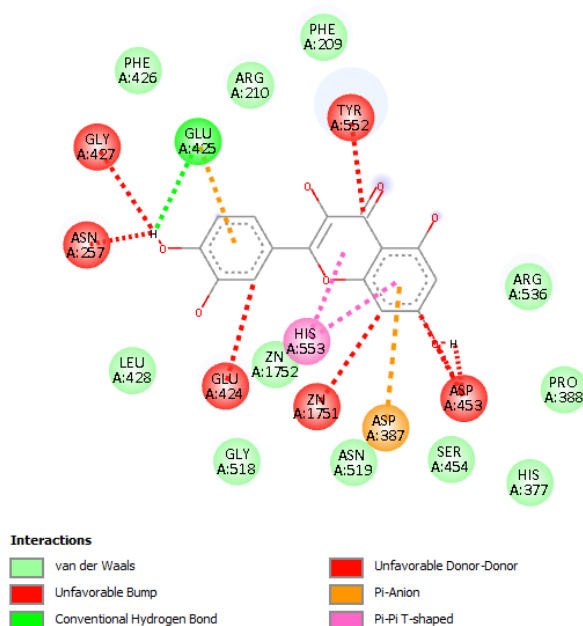
**Figura 1. Sitio del docking molecular**

**Fuente: Elaboración propia, 2025**

La quercetina presentó la afinidad más favorable ( $-8.423$  kcal/mol). Este resultado puede explicarse por su alta densidad de grupos hidroxilo, que incrementa la probabilidad de establecer redes de puentes de hidrógeno con residuos cargados negativamente como Glu425 y Asp453. Los carboxilatos de estos aminoácidos generan un entorno altamente polar que favorece interacciones electrostáticas y enlaces de hidrógeno fuertes con compuestos polifenólicos. Asimismo, la relativa rigidez estructural de la quercetina reduce la penalización entrópica asociada a la unión ligando–proteína, lo que puede contribuir a una energía de unión más negativa<sup>64</sup>.

**Figura 5. Acoplamiento molecular entre la proteína PSMA como diana y la quercetina como compuesto activo**

### Fuente: Elaboración propia, 2025



El análisis del acoplamiento molecular entre la quercetina y el sitio activo de la enzima PSMA evidencia un patrón de interacción complejo, caracterizado por la coexistencia de contactos favorables y desfavorables que, en conjunto, determinan una afinidad de unión moderada pero estructuralmente relevante desde el punto de vista farmacológico. Este comportamiento es consistente con la naturaleza polifenólica de la quercetina, cuya estructura aromática conjugada y abundancia de grupos hidroxilo le confieren la capacidad de participar en múltiples tipos de interacciones no covalentes dentro de cavidades enzimáticas altamente especializadas como la del PSMA<sup>64</sup>.

En relación con el centro catalítico de la enzima, constituido por el núcleo binuclear de  $Zn^{2+}$ , se observa que la quercetina no establece una coordinación directa con los iones metálicos, como ocurre con inhibidores clásicos diseñados específicamente para esta diana. Sin embargo, el ligando se posiciona en proximidad a este dominio catalítico, lo que le permite interactuar de manera indirecta con residuos clave asociados a la estabilización del entorno metálico, como His553 y Asp387. Esta proximidad sugiere que, aunque la quercetina no actúa como un inhibidor competitivo fuerte del centro catalítico, sí posee la capacidad de interferir parcialmente en la dinámica del sitio activo mediante interacciones mediadas por

residuos adyacentes, contribuyendo a una estabilización conformacional del complejo proteína-ligando<sup>64</sup>.

Particularmente relevante es la interacción observada con el residuo His553, donde se establece un contacto de tipo  $\pi$ - $\pi$  en configuración T-shaped entre el anillo aromático de la quercetina y el sistema imidazólico del aminoácido. Este tipo de interacción hidrofóbica-aromática es altamente significativa en sistemas biológicos, ya que favorece el anclaje del ligando dentro de la cavidad proteica y contribuye de manera importante a la estabilidad del complejo. La presencia de este tipo de interacción sugiere que la quercetina puede posicionarse de forma adecuada dentro del bolsillo activo del PSMA, aprovechando su sistema  $\pi$  conjugado para establecer contactos energéticamente favorables<sup>64</sup>.

En el caso del residuo Asp387, que actúa como un puente estructural dentro del centro catalítico y participa en la coordinación del  $Zn^{2+}$ , se identifican interacciones de tipo  $\pi$ -anión, en las cuales la densidad electrónica del sistema aromático de la quercetina interactúa con la carga negativa del grupo carboxilato del aminoácido. Este tipo de interacción electrostática contribuye a la estabilización del ligando dentro del entorno activo; no obstante, su efectividad depende de la orientación espacial y la distancia entre los grupos funcionales involucrados. En este caso, aunque la interacción es favorable, se encuentra parcialmente limitada por la geometría del acoplamiento, lo que reduce su contribución energética global<sup>64</sup>.

Por otro lado, el análisis revela la presencia de interacciones desfavorables con residuos clave como Glu425 (reportado en la imagen como Glu424) y Asp453. En el caso de Glu425, se identifica un “unfavorable bump”, lo que indica la existencia de un choque estérico entre el ligando y el residuo, probablemente debido a una orientación no óptima de los grupos hidroxilo de la quercetina. Este tipo de interacción implica una penalización energética que puede disminuir la afinidad global del ligando por la proteína. De manera similar, con Asp453 se observan interacciones de tipo donor-donor desfavorables, producto de la proximidad entre grupos capaces de donar enlaces de hidrógeno, lo que genera repulsión electrónica. Sin embargo, este mismo residuo también participa en interacciones  $\pi$ -anión, lo que evidencia un comportamiento dual donde coexisten efectos estabilizantes y desestabilizantes dentro de la misma región del sitio activo<sup>64</sup>.

En cuanto al residuo His377, su participación en la interacción con la quercetina es menos significativa desde el punto de vista energético, ya que se limita a contactos de tipo van der Waals. Aunque estas interacciones son débiles de manera individual, su contribución acumulativa dentro del entorno proteico puede favorecer el correcto posicionamiento del ligando, actuando como un soporte estructural que complementa las interacciones más fuertes<sup>64</sup>.

Adicionalmente, se identifican interacciones favorables como puentes de hidrógeno convencionales con residuos como Gln425, los cuales desempeñan un papel fundamental en la estabilización del complejo. Este tipo de enlace es altamente direccional y contribuye significativamente a la especificidad del reconocimiento molecular entre el ligando y la proteína, reforzando la permanencia de la quercetina dentro del sitio activo<sup>64</sup>.

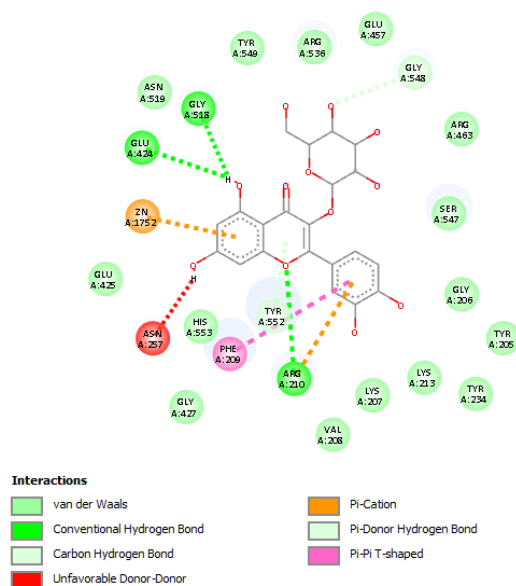
En conjunto, el perfil de interacción observado sugiere que la quercetina presenta una afinidad moderada hacia el PSMA, sustentada principalmente en interacciones aromáticas y electrostáticas, pero limitada por la ausencia de una coordinación directa con el centro binuclear de zinc y la presencia de interacciones estéricas desfavorables. Este comportamiento es coherente con su naturaleza como metabolito secundario no optimizado estructuralmente para esta diana específica. No obstante, su capacidad para interactuar con residuos críticos del sitio activo, particularmente aquellos asociados al entorno catalítico, respalda su potencial como compuesto base en estudios de diseño racional de inhibidores o como componente bioactivo<sup>64</sup>.

Desde una perspectiva teórica, estos hallazgos permiten sustentar que los metabolitos fenólicos de origen natural, como la quercetina, pueden establecer interacciones relevantes con dianas moleculares oncológicas, aun cuando no presenten una afinidad óptima comparable a fármacos diseñados. Esto refuerza la importancia de su evaluación mediante herramientas *in silico*, no solo para comprender su comportamiento molecular, sino también para orientar futuras modificaciones estructurales o estrategias de formulación que potencien su actividad biológica<sup>64</sup>.

Isoquercetina mostró una afinidad similar ( $-8.232$  kcal/mol), lo cual sugiere que la presencia del grupo glucósido no impide su estabilización en el núcleo catalítico. De hecho, la mayor cantidad de donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno podría facilitar múltiples interacciones con los residuos polares del sitio activo. Sin embargo, el incremento en tamaño molecular y flexibilidad estructural podría limitar una orientación óptima en un entorno relativamente compacto como el centro catalítico binuclear. La ligera diferencia energética respecto a quercetina puede atribuirse a este balance entre mayor capacidad de interacción polar y mayor penalización conformacional<sup>64</sup>.

**Figura 6. Acoplamiento molecular entre la proteína PSMA como diana y la isoquercetina como compuesto activo**

**Fuente: Elaboración propia, 2025**



El análisis del acoplamiento molecular entre la isoquercetina y el PSMA revela un patrón de interacción particularmente interesante, ya que este metabolito presenta una mayor diversidad de interacciones no covalentes en comparación con otros flavonoides como la quercetina y el kaempferol, lo cual se atribuye a la presencia de su fracción glicosilada. Esta característica estructural incrementa el número de grupos funcionales disponibles para la formación de enlaces, permitiendo una interacción más extendida dentro del sitio activo y regiones adyacentes del PSMA<sup>64</sup>.

Desde el punto de vista del centro catalítico binuclear de  $Zn^{2+}$  (ZN A:1752), la isoquercetina se posiciona en proximidad al sitio metálico, estableciendo una interacción de tipo  $\pi$ -catión, lo que indica una atracción electrostática entre el sistema aromático del ligando y la carga positiva del ion zinc. Esta interacción, aunque no constituye una coordinación directa clásica, sugiere que el ligando logra insertarse parcialmente en el entorno catalítico. La estabilidad de esta interacción puede considerarse moderada, ya que depende fuertemente de la orientación espacial del anillo aromático y de la distancia al metal, pero contribuye de manera relevante a la afinidad global del complejo<sup>64</sup>.

En relación con los residuos clave del PSMA, se observa que Glu424 (Glu425) participa en la formación de un puente de hidrógeno convencional con la isoquercetina. Este tipo de interacción es altamente favorable, debido a su carácter direccional y a la complementariedad entre los grupos hidroxilo del ligando y el grupo carboxilato del aminoácido. Esta interacción puede clasificarse como de alta estabilidad y es particularmente importante porque involucra un residuo directamente asociado al entorno catalítico<sup>64</sup>.

Asimismo, el residuo Arg210 establece un puente de hidrógeno convencional con el ligando, lo cual contribuye significativamente a la estabilización del complejo. Esta interacción refuerza el anclaje del ligando en la cavidad proteica, especialmente en la región inferior del sitio de unión, y puede considerarse también de alta estabilidad<sup>64</sup>.

Por otra parte, el residuo Tyr552, cercano al centro activo, participa en una interacción de tipo  $\pi$ - $\pi$  T-shaped, la cual es característica de contactos aromáticos entre sistemas conjugados. Esta interacción favorece la estabilización del ligando dentro del bolsillo hidrofóbico y contribuye a su orientación espacial. La estabilidad de este tipo de interacción es moderada-alta, siendo relevante para el posicionamiento del ligando en el sitio activo<sup>64</sup>.

El residuo Phe209 también participa en interacciones  $\pi$ - $\pi$  con la isoquercetina, reforzando la estabilización aromática del complejo. Estas interacciones hidrofóbicas son importantes en sistemas proteicos porque permiten un empaquetamiento eficiente del ligando dentro del bolsillo de unión, contribuyendo a la afinidad global<sup>64</sup>.

En cuanto al residuo His553, se observa una interacción de tipo donador-donador desfavorable, lo que indica la presencia de repulsión electrónica entre grupos funcionales del

ligando y el aminoácido. Este tipo de interacción introduce una penalización energética local, reduciendo parcialmente la estabilidad del complejo en esta región. No obstante, esta desventaja se ve compensada por la presencia de múltiples interacciones favorables en otras zonas del sitio activo<sup>64</sup>.

En el caso de Asp387, no se observa una interacción directa significativa en la imagen, lo que sugiere que la isoquercetina no interactúa de manera efectiva con este residuo puente del centro catalítico en este modelo específico. De igual manera, Asp453 y His377 no muestran interacciones relevantes en este acoplamiento, lo que indica que su contribución a la estabilización del ligando es limitada o indirecta<sup>64</sup>.

Adicionalmente, se identifican interacciones con residuos como Gly518 y otros aminoácidos cercanos, principalmente de tipo van der Waals, que aunque débiles individualmente, contribuyen al ajuste conformacional del ligando dentro del sitio de unión. También se observa una interacción de tipo  $\pi$ -donor hydrogen bond, la cual combina características de enlaces de hidrógeno y contactos aromáticos, aportando estabilidad adicional al complejo<sup>64</sup>.

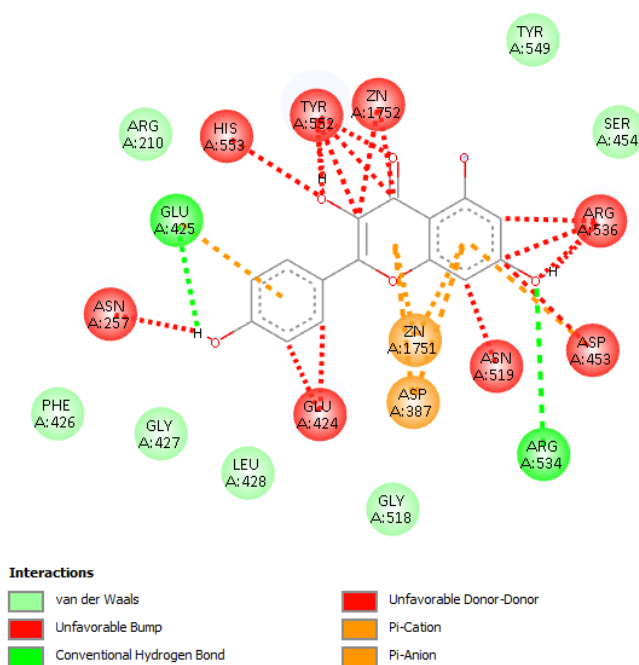
En conjunto, el perfil de interacción de la isoquercetina con el PSMA evidencia una afinidad global moderada-alta, superior a la observada para otros flavonoides analizados, debido a la mayor cantidad y diversidad de interacciones favorables. La combinación de puentes de hidrógeno, interacciones aromáticas y contactos electrostáticos con el entorno del  $Zn^{2+}$  permite una estabilización más eficiente dentro del sitio activo, a pesar de la ausencia de una coordinación metálica directa y de la presencia de algunas interacciones desfavorables<sup>64</sup>.

Kaempferol, por su parte, presentó una energía de unión de  $-7.707$  kcal/mol. Aunque este valor continúa dentro del rango considerado favorable, es el menos negativo de los tres metabolitos. Esta diferencia puede explicarse por la menor cantidad de grupos hidroxilo en comparación con quercetina, lo que reduce la capacidad de formar redes extensas de puentes de hidrógeno. Dado que el núcleo catalítico de PSMA es altamente polar y dependiente de la

coordinación metálica, la densidad de interacciones polares desempeña un papel determinante en la estabilización del complejo ligando–proteína<sup>64</sup>.

**Figura 7. Acoplamiento molecular entre la proteína PSMA como diana y la isoquercetina como compuesto activo**

**Fuente: Elaboración propia, 2025**



A partir de la figura 7 el docking entre kaempferol y PSMA, se evidencia un patrón de interacción mucho más relevante desde el punto de vista catalítico, ya que en este caso el ligando sí se posiciona dentro del entorno del centro activo, estableciendo contactos directos e indirectos con el centro binuclear de  $Zn^{2+}$  y con varios residuos clave del sitio catalítico. Esto permite realizar una interpretación teórica más sólida en comparación con el análisis previo<sup>64</sup>.

Desde una perspectiva estructural, el kaempferol muestra una orientación que le permite interactuar con el núcleo catalítico metálico (ZN A:1751 y ZN A:1752), lo cual constituye un elemento crítico para la afinidad hacia el PSMA. En la imagen se observan interacciones de tipo  $\pi$ -catión y  $\pi$ -anión entre los sistemas aromáticos del kaempferol y el

entorno cargado del sitio activo, particularmente con el ion zinc y residuos cargados como Asp387. Estas interacciones indican que el ligando logra posicionarse dentro de la cavidad catalítica, estableciendo contactos electrostáticos relevantes. Sin embargo, también se identifican múltiples interacciones desfavorables (marcadas en rojo), lo que sugiere que, aunque existe proximidad al  $Zn^{2+}$ , la geometría del acoplamiento no es completamente óptima para una coordinación metálica directa. Por tanto, la estabilidad en esta región puede clasificarse como moderada, con contribuciones tanto estabilizantes como desestabilizantes<sup>64</sup>.

En relación con His553, un residuo clave en la estabilización del entorno del zinc, se observa una interacción desfavorable (unfavorable bump), lo que indica un posible choque estérico entre el ligando y la cadena lateral del aminoácido. Este tipo de interacción implica una penalización energética importante, ya que limita la capacidad del kaempferol para acomodarse adecuadamente en el sitio activo profundo. A pesar de la cercanía estructural, la falta de una interacción favorable con His553 reduce la eficiencia del acoplamiento en esta zona crítica<sup>64</sup>.

El residuo Asp387, considerado un puente estructural del centro catalítico, muestra interacciones de tipo  $\pi$ -anión, lo cual es altamente relevante desde el punto de vista electrostático. Este tipo de interacción se produce entre la densidad electrónica del sistema aromático del kaempferol y la carga negativa del grupo carboxilato del aspartato. Esta interacción favorece la estabilización del ligando en el entorno del sitio activo y puede considerarse de estabilidad moderada-alta, ya que contribuye significativamente a la afinidad global del complejo<sup>64</sup>.

En el caso de Glu425 (Glu424 en la imagen), se identifica un puente de hidrógeno convencional, lo cual representa una interacción altamente favorable. Este tipo de enlace es direccional y fuerte, permitiendo una estabilización específica del ligando dentro del bolsillo proteico. La presencia de esta interacción sugiere que el kaempferol puede establecer contactos selectivos con residuos catalíticos importantes, contribuyendo de manera positiva a la estabilidad del complejo. Esta interacción puede clasificarse como de alta estabilidad<sup>64</sup>.

Por otro lado, Asp453 presenta interacciones predominantemente desfavorables, incluyendo contactos tipo donador-donador y posibles choques estéricos. Estas interacciones

reflejan una incompatibilidad espacial o electrónica entre los grupos funcionales del kaempferol y el residuo, lo que introduce inestabilidad local en el complejo. En consecuencia, la contribución de Asp453 al acoplamiento puede considerarse negativa o desestabilizante<sup>64</sup>.

Respecto a His377, no se observa una interacción directa significativa en la imagen, lo que indica que este residuo no participa activamente en la estabilización del kaempferol en este modelo de acoplamiento. Su contribución, por tanto, sería indirecta o limitada a interacciones débiles tipo van der Waals<sup>64</sup>.

Adicionalmente, el análisis muestra interacciones relevantes con otros residuos como Arg534, donde se establece un puente de hidrógeno convencional, contribuyendo de manera significativa a la estabilidad del ligando. También se observan interacciones con Tyr552 y Arg536, aunque en estos casos predominan contactos desfavorables, lo que sugiere que el ligando ocupa una posición parcialmente correcta dentro del sitio activo, pero con limitaciones geométricas que afectan la optimización del acoplamiento<sup>64</sup>.

En conjunto, el perfil de interacción del kaempferol con el PSMA revela un comportamiento más cercano al de un ligando activo en el sitio catalítico en comparación con modelos previos. La capacidad de interactuar con el centro binuclear de zinc y con residuos clave como Asp387 y Glu425 respalda su potencial como molécula bioactiva con afinidad hacia esta diana. No obstante, la presencia de múltiples interacciones desfavorables, especialmente con His553 y Asp453, limita la estabilidad global del complejo<sup>64</sup>.

### **4.3 Potencial de los metabolitos de *M. oleifera* en la síntesis verde de nanopartículas de óxidos metálicos, estableciendo criterios teóricos sobre su posible función como agentes reductores y estabilizantes.**

En el presente capítulo se va a desarrollar el aprovechamiento de *M. oleifera* en el campo de la nanotecnología verde representa una línea de investigación de gran interés, debido a la riqueza fitoquímica de esta especie y a la diversidad de compuestos bioactivos presentes en sus hojas, flores y semillas. Entre estos metabolitos destacan flavonoides, los cuales se han desarrollado a lo largo del trabajo, tales como la isoquercetina, kaempferol y quercetina. Sin embargo, el uso de compuestos fenólicos en humanos se ha visto limitado por diversos factores, como su baja solubilidad, escasa permeabilidad, inestabilidad, rápida liberación, susceptibilidad a las influencias ambientales y baja biodisponibilidad.

Para superar estas limitaciones, los polifenoles suelen incorporarse a diversos transportadores para mejorar su biodisponibilidad. Esto puede aumentar la biocompatibilidad, prevenir la degradación causada por el entorno externo y evitar la interacción con otros componentes del organismo. Se ha demostrado que los nanotransportadores son materiales excelentes para encapsular compuestos fenólicos y mejorar su biodisponibilidad<sup>65</sup>.

Con el auge actual para desarrollo de la nanotecnología en la industria farmacéutica, se han desarrollado muchas nanopartículas avanzadas para proteger y controlar/dirigir la liberación de ingredientes biológicamente activos, incluidos varios polifenoles. El tamaño de las nanopartículas y los nanotransportadores se encuentran en un rango de rango de 1–100 nm<sup>65</sup>.

Al cargar compuestos fenólicos en nanopartículas, no solo se puede mejorar su biodisponibilidad, sino que también se puede lograr la liberación controlada/dirigida y la protección de las sustancias activas. En los últimos años, se han desarrollado muchas nanopartículas para la administración de compuestos polifenólicos, incluidos liposomas, complejos de fosfolípidos, niosomas, nanopartículas basadas en proteínas, micelas,

emulsiones y nanopartículas metálicas que es donde se va a desarrollar con mayor regurosidad<sup>65</sup>.

#### 4.3.1 Proceso de síntesis de nanopartículas

La primera etapa propiamente química de la síntesis ocurre cuando el precursor de zinc habitualmente acetato de zinc o nitrato de zinc entra en contacto con el extracto. En solución, el  $Zn^{2+}$  no permanece como especie aislada durante mucho tiempo, sino que es rodeado por moléculas del medio y por grupos funcionales del extracto. Los grupos OH fenólico, C=O, COO,  $NH_2$  y NH de flavonoides, polifenoles, proteínas y aminoácidos pueden formar complejos Zn–fitometabolito. Esta complejación inicial es fundamental porque cambia la reactividad efectiva del ion metálico: disminuye la probabilidad de una precipitación inmediata y desordenada y, en cambio, genera microambientes químicos donde el zinc queda parcialmente estabilizado, distribuido y preorganizado<sup>66,67</sup>.

En otras palabras, el extracto amortigua la reactividad del precursor y convierte una simple mezcla salina en un sistema coloidal donde la disponibilidad del zinc queda regulada por la química de coordinación. La importancia de este papel interfacial del extracto se apoya en estudios donde los fitoquímicos de *M. oleifera* modificaron explícitamente el tamaño, la forma, las propiedades cristalinas y la composición química superficial del ZnO biosintetizado, lo que solo es posible si participan desde etapas muy tempranas del proceso.

En la hidrólisis alcalina del zinc coordinado o libre. Cuando el sistema se lleva a pH alcalino, el  $Zn^{2+}$  se transforma progresivamente en especies hidroxiladas como  $ZnOH^+$ ,  $Zn(OH)_2$  y otras formas precursoras ricas en Zn–OH. Este cambio de especiación es decisivo, porque reduce la estabilidad de las especies completamente solubles y empuja el sistema hacia la formación de una fase condensada. En sistemas acuosos de crecimiento de ZnO se ha demostrado que el proceso no va directamente de “sal de zinc” a “óxido final”, sino que pasa primero por la formación de sales básicas hidroxiladas de zinc o precursores tipo layered zinc hydroxy salts (LZHS); además, la naturaleza del anión del precursor importa, ya que el acetato y el nitrato favorecen finalmente la formación de ZnO, mientras que otros contraiones pueden estabilizar fases intermedias más persistentes e impedir o retrasar la generación del óxido<sup>68,69</sup>.

Una vez que la concentración de estas especies precursoras Zn–OH supera el umbral de equilibrio, el sistema entra en supersaturación, y allí comienza la nucleación. La nucleación puede entenderse como la aparición de pequeños agregados transitorios de especies hidroxiladas y coordinadas de zinc. La mayoría de esos agregados son inestables y se redisuelven, pero algunos alcanzan un tamaño crítico a partir del cual la ganancia energética asociada a la formación de una fase sólida supera el costo de crear nueva superficie. En ese momento nace el núcleo estable<sup>69,70</sup>.

Estudios cinéticos in situ sobre la formación de ZnO han mostrado que esta síntesis procede mediante una secuencia compleja de reacciones precursoras, nucleación y crecimiento, no como un evento único y brusco. En el contexto del extracto hidroalcohólico de *Moringa*, los metabolitos vegetales influyen precisamente en esta etapa al adsorberse sobre los agregados prenucleares y disminuir la energía interfacial, lo que puede facilitar que algunos embriones sobrevivan y alcancen el tamaño crítico. Dicho de otra forma, el extracto no solo acompaña la nucleación: la hace más probable, más distribuida y, en condiciones favorables, más homogénea<sup>66</sup>.

Una vez formados los núcleos estables, el sistema ya no necesita crear nuevas superficies con la misma frecuencia; ahora resulta energéticamente más favorable que las especies Zn–OH remanentes se depositen sobre los núcleos ya existentes. El crecimiento ocurre entonces por incorporación progresiva de monómeros o especies precursoras, por condensación superficial, por reordenamientos estructurales internos y, en algunos casos, por procesos de disolución–reprecipitación y maduración de Ostwald, en los que partículas más pequeñas y menos estables se redisuelven parcialmente para alimentar el crecimiento de otras mayores.

En un sistema mediado por *M. oleifera*, este crecimiento no es libre ni isotrópico: los fitoquímicos adsorbidos sobre la superficie actúan como capping agents, es decir, bloquean o ralentizan el crecimiento de determinadas caras cristalinas, cambian la velocidad relativa de expansión de los distintos planos y terminan modulando la morfología. Esto explica por qué el mismo ZnO puede formarse con diferencias de tamaño, ancho de pico en XRD, forma y química superficial cuando cambia el volumen del extracto o la riqueza fitoquímica del mismo<sup>66,67</sup>.

En síntesis, la formación de ZnO a partir de extracto hidroalcohólico de hojas de *M. oleifera* debe entenderse como un proceso donde los metabolitos vegetales no reducen al zinc metálico, sino que dirigen la química de formación del óxido. Los polifenoles, flavonoides, aminoácidos y proteínas del extracto participan en la complejación del precursor, favorecen una hidrólisis controlada, ayudan a estabilizar los agregados prenucleares, regulan el crecimiento de los cristalitos y permanecen parcialmente adsorbidos como recubrimiento superficial. Por eso, cuando se habla de “reducción” en este sistema, lo más correcto es reinterpretarla como una acción redox/antioxidante auxiliar del extracto dentro de un proceso más amplio de complejación, nucleación y crecimiento del ZnO, y no como una reducción metálica estricta.

A continuación, se le va a dar marcha al análisis de los aspectos fisicoquímicos que se desarrollan las nanopartículas en aspectos como.

#### **pH:**

Esta variable constituye uno de los factores de mayor influencia en la formación de nanopartículas de ZnO, ya que regula tanto la especiación del zinc en solución como el estado de ionización de los metabolitos del extracto. Cuando el medio se desplaza hacia valores alcalinos, aumenta la disponibilidad de especies hidroxiladas capaces de favorecer la formación del óxido y de los intermedios previos a su consolidación cristalina. En uno de los trabajos analizados, la síntesis de Mo/ZnO-NPs a partir de extracto acuoso de hojas de *M. oleifera* se llevó a cabo ajustando el sistema a pH 12, después de una primera etapa de calentamiento y agitación, lo cual sugiere que un medio fuertemente alcalino favorece la precipitación y posterior formación del ZnO<sup>68</sup>.

De manera complementaria, otro estudio señala expresamente que el pH afecta la eficacia de la síntesis y la estabilización nanoparticulada, porque altera la interacción entre los fitoconstituyentes y el precursor metálico. Así, teóricamente, un pH elevado no solo impulsa la conversión química del zinc hacia ZnO, sino que además favorece la exposición de grupos funcionales oxigenados del extracto vegetal, incrementando su capacidad de

coordinar iones  $Zn^{2+}$  y de adsorberse sobre la superficie naciente de los cristales, limitando la agregación excesiva<sup>68</sup>.

### **Temperatura:**

Es una de las variables más influyentes porque controla la movilidad molecular, la frecuencia de colisiones efectivas, la hidrólisis del precursor y la velocidad de reorganización cristalina. En las síntesis verdes con *M. oleifera* revisadas, se emplearon temperaturas cercanas a 80 °C. Estas condiciones sugieren que el calentamiento cumple una doble función: por una parte, favorece la conversión química de las especies de zinc hacia el óxido; y por otra, ayuda a consolidar la red cristalina y eliminar solvente residual<sup>69</sup>.

Desde la óptica cinética, mostró que el crecimiento temprano de ZnO ocurre con mayor rapidez a 50 °C que a 40 °C, lo que confirma que un aumento de temperatura acelera la fase inicial del proceso. La temperatura y la concentración del zinc alteran la velocidad de crecimiento nanopartículas. En el sistema estudiado, a 50 °C el crecimiento temprano termina más rápido que a 40 °C, y el aumento del radio de partícula ocurre en menos tiempo, lo que confirma que el calentamiento acelera la cinética global del proceso. Asimismo, los experimentos se realizaron con diferentes concentraciones iniciales de  $Zn^{2+}$ , mostrando que la disponibilidad del precursor influye en la evolución temporal del sistema<sup>69</sup>.

En un sistema con extracto vegetal, este efecto térmico se superpone con la acción de los metabolitos, de modo que la temperatura no solo acelera la reacción, sino que también influye en cómo esas biomoléculas se adsorben, complejan el zinc y modulan el crecimiento superficial.

### **Tiempo de reacción:**

Regula la transición entre las distintas etapas cinéticas. Durante los primeros momentos predomina la generación de especies reactivas y la nucleación; después se desarrolla el crecimiento de los núcleos y, en fases posteriores, la cristalización y estabilización. En los estudios con *M. oleifera* se emplearon tiempos de calentamiento de una a varias horas, lo que indica que la síntesis verde no depende solo de que se forme un precipitado inicial, sino de permitir que el sistema evolucione lo suficiente para consolidar una estructura nanocristalina definida<sup>69</sup>.

En los estudios de síntesis verde de ZnO con extracto de hojas de *M. oleifera*, los tiempos experimentales reportados para la formación del nanomaterial se ubican principalmente en escalas de horas. Parven et al. describieron un protocolo de reacción de 2 horas, dividido en dos etapas de 1 hora a 80 °C, con ajuste intermedio a pH 12; mientras que Parven et al. reportaron un tratamiento hidrotermal de 5 horas a 95 °C, seguido de 1 hora de secado a 80 °C<sup>69</sup>.

No obstante, estos trabajos no separan de forma directa el instante exacto de nucleación y crecimiento en segundos o minutos. Esa resolución temporal fue descrita con mayor precisión por Herbst et al. en un sistema de ZnO monitorizado in situ, donde se observó que la nucleación y el crecimiento temprano a partir de donde los radios de las partículas aumentan de 1,5 a 2,2 nm dentro de los primeros 500 segundos para temperaturas de 40°C, y dentro de los primeros 200 segundos para temperaturas de 50°C. se concentran en los primeros 1000 s ( $\approx$  16.7 min), que la conversión del precursor alcanza cerca de 97 % a los 2000 s ( $\approx$  33.3 min), y que posteriormente se desarrolla una segunda fase de crecimiento y cristalización que puede prolongarse durante varias horas<sup>69</sup>.

Después de la fase de crecimiento inicial, es decir, después de aproximadamente 1000 segundos, las nanopartículas aumentan de tamaño únicamente, muy ligeramente a menos de 0,2 nm durante un período de 4,5 horas durante una segunda fase de crecimiento. Del análisis numérico se deduce que el precursor de Zn<sup>2+</sup> es que consumió aproximadamente el 97% de su concentración inicial después de 2000 segundos, por lo que está casi lleno<sup>69</sup>.

A partir de ello, puede inferirse que, en los sistemas con *M. oleifera*, la nucleación ocurre probablemente en una fase temprana de segundos a minutos, mientras que el crecimiento, la maduración cristalina y la estabilización por metabolitos vegetales continúan a lo largo del intervalo térmico total descrito en cada protocolo.

#### **4.3.2 Caracterización de nanopartículas**

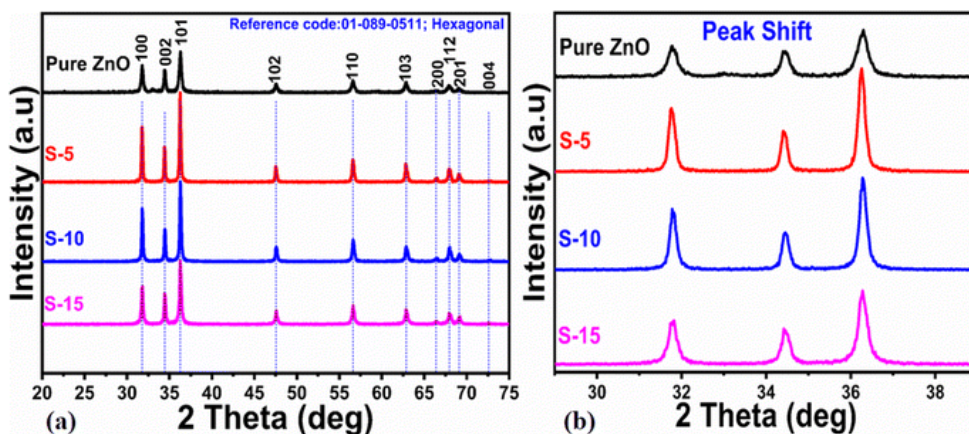
En este tipo de estudios, la caracterización no cumple una función meramente descriptiva, sino confirmatoria e interpretativa. Su propósito no es solo demostrar que se formó ZnO, sino establecer si la ruta verde realmente modificó el material en términos de tamaño cristalino, morfología, composición superficial, grupos funcionales asociados al extracto y propiedades ópticas. Los trabajos que me proporcionaste convergen precisamente

en ese punto: el extracto vegetal no actúa como un simple aditivo, sino como un componente que altera la nucleación, el crecimiento y la química de superficie del ZnO, por lo que la caracterización debe abarcar tanto la fase inorgánica como la huella química del medio biogénico<sup>69</sup>.

Una primera técnica indispensable es la difracción de rayos X (XRD), porque permite confirmar la estructura cristalina del ZnO y verificar si el producto final corresponde a la fase esperada. En el trabajo publicado en la revista RSC Advances, los patrones de XRD mostraron una fase hexagonal típica y los patrones de difracción ZnO los cuales presentaron los siguientes índices de Miller que incluyeron (100), (002), (101), (102), (110), (103), (200), (112), (201) y (004), además, permitieron seguir los cambios inducidos por diferentes cantidades de extracto de moringa. Los reflejos utilizados para estimar el tamaño cristalino fueron (100), (002) y (101), justamente los más representativos de la fase hexagonal del ZnO, lo cual nos indica que el extracto no representa ninguna impureza a las nanoestructuras del ZnO. A partir de la ecuación de Scherrer, los autores estimaron tamaños promedio de cristalito de 77.0 nm para el ZnO sin extracto y de 45.0, 44.0 y 35.0 nm para las muestras obtenidas con 5, 10 y 15 mL de extracto, respectivamente, lo que indica que los fitocompuestos de *M. oleifera* modificaron de manera real la cinética de formación cristalina<sup>69</sup>.

Además, los resultados morfológicos evidencian que el extracto de hojas de *M. oleifera* ejerce un efecto directo y dependiente de la concentración sobre el crecimiento estructural de las nanoestructuras de ZnO. En ausencia de extracto, el ZnO presentó la morfología típica de nanobarras con facetas hexagonales bien definidas, con diámetros cercanos a 500 nm y longitudes de varias micras, lo que indica un crecimiento cristalino preferencial en forma alargada<sup>69</sup>.

**Figura 8. Patrones de XRD de (a) ZnO puro y diferentes nanoestructuras de ZnO, incluyendo S-5, S-10 y S-15, y (b) desplazamientos de dos theta correspondiente a ángulos más altos para los extractos.**



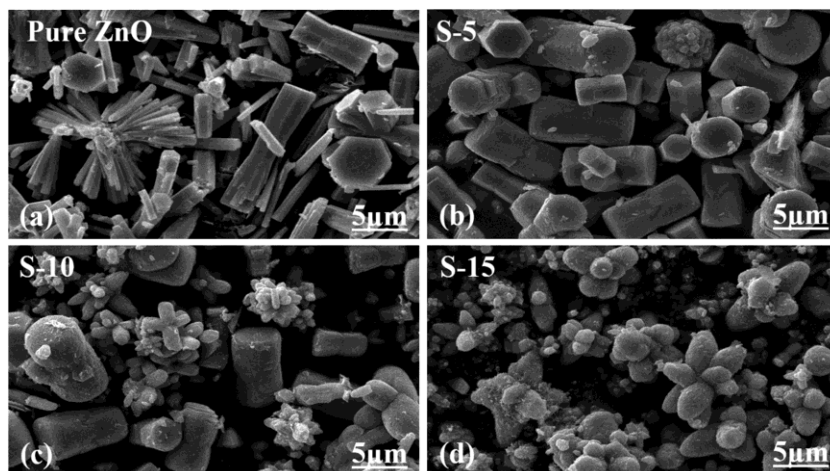
Fuente: imagen tomada de la referencia<sup>69</sup>

Sin embargo, al incorporar extracto de *M. oleifera* durante la síntesis, esta morfología comenzó a modificarse progresivamente. Con la adición de 5 mL de extracto, las facetas hexagonales aún se conservaron parcialmente, pero las nanobarras se observaron más cortas, lo que sugiere una interferencia inicial en el crecimiento longitudinal del cristal<sup>69</sup>.

Cuando la cantidad de extracto aumentó a 10 mL, la estructura de nanobarras se perdió por completo y dio lugar a una heteroestructura de ZnO, evidenciando un cambio más profundo en la dirección y cinética de crecimiento<sup>69</sup>.

Finalmente, con 15 mL de extracto, el efecto fue aún más marcado, ya que la morfología original desapareció totalmente y se transformó en partículas alargadas tipo cono de tamaño mucho menor, lo que demuestra que un aumento en la concentración del extracto favorece la formación de estructuras más pequeñas y con geometrías distintas a las del ZnO puro. Este comportamiento puede explicarse por la presencia de fitoquímicos como flavonoides, alcaloides, compuestos fenólicos, glucósidos, ácidos fenólicos y taninos, cuyos grupos oxigenados con pares de electrones libres pueden coordinarse con los iones  $Zn^{2+}$  durante el proceso de crecimiento y formar complejos intermedios<sup>69</sup>.

Esta interacción modifica la tasa de nucleación y el crecimiento de determinadas caras cristalinas, alterando de forma progresiva la forma, el tamaño y la orientación de las nanopartículas. En conjunto, estos hallazgos indican que el extracto de *M. oleifera* no solo participa como agente estabilizante, sino también como un modulador estructural del ZnO, favoreciendo nanoestructuras de menor tamaño, mayor área superficial y, potencialmente, un mayor número de sitios activos<sup>69</sup>.



**Figura 9.** Imágenes SEM de (a) ZnO puro y (b–d) nanoestructuras de ZnO sintetizadas con diferentes cantidades de extracto de hojas de *M. oleifera*, como S-5, S-10 y S-15.

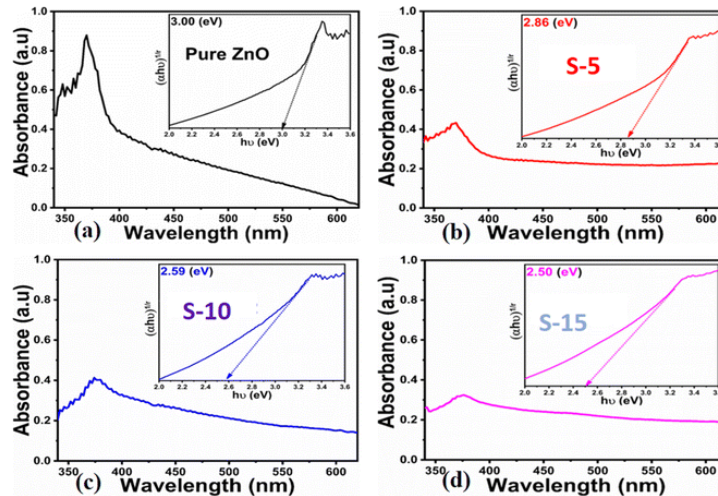
**Fuente:** imagen tomada de la referencia<sup>69</sup>

La microscopía electrónica de barrido (SEM) constituye otra técnica fundamental, porque traduce en evidencia visual lo que XRD y FTIR sugieren de manera indirecta. En el estudio de 2025, el SEM mostró que el ZnO sin extracto presentaba una morfología típica de nanorods con facetas hexagonales, mientras que la presencia del extracto de moringa modificó progresivamente esa arquitectura hasta dar lugar a partículas más pequeñas y morfologías elongadas diferentes. Los autores resumen que la morfología superficial cambió “de nanorods a nanopartículas elongadas de tamaño reducido”<sup>69</sup>.

En continuidad con lo anterior, el microanálisis por energía dispersiva de rayos X (EDX o EDS) es útil para verificar la composición elemental del material obtenido. En el trabajo de Parven et al, los espectros EDX confirmaron que las muestras contenían principalmente Zn y O, mientras que la señal de carbono fue atribuida al precursor o a residuos orgánicos asociados al extracto de moringa. El EDX sirve para mostrar que el extracto no impide la formación del ZnO como fase principal, pero sí puede dejar una impronta superficial coherente con su papel como agente biogénico<sup>69</sup>.

Otra técnica decisiva es la espectroscopía UV-Vis, especialmente cuando el objetivo es relacionar la formación del ZnO con sus propiedades ópticas y su posible desempeño funcional. En el estudio de RSC, la absorción alrededor de 380 nm fue asociada al comportamiento típico del ZnO, y los autores aplicaron el análisis de Tauc para calcular la energía de banda prohibida.

Los valores reportados fueron 3.00 eV para el ZnO puro y 2.86, 2.59 y 2.50 eV para las muestras sintetizadas con 5, 10 y 15 mL de extracto, respectivamente. Esa disminución del band gap fue interpretada como consecuencia de cambios en tamaño, morfología, estructura cristalina y química superficial. Esto es muy importante ya que permite argumentar que la síntesis verde no solo produce ZnO, sino un ZnO con propiedades electrónicas modificadas por la interacción con los fitoquímicos del extracto. En otras palabras, UV-Vis no es únicamente una técnica de confirmación de nanopartículas, sino una herramienta para vincular estructura con funcionalidad<sup>69</sup>.



**Figura 10.** Espectros de absorción UV-visible de (a) ZnO puro, (b–d) nanoestructuras de ZnO sintetizadas con extracto de hojas de *M. oleifera*, como S-5, S-10 y S-15

**Fuente:** imagen tomada de la referencia<sup>69</sup>

El extracto de hojas de *M. oleifera* interviene en la nucleación, el crecimiento y la estabilización superficial del ZnO, entonces las técnicas de caracterización deben ser capaces de detectar esos tres efectos. XRD demuestra cambios cristalinos y disminución del tamaño de cristalito; FTIR evidencia la participación de compuestos orgánicos del extracto; SEM revela la transformación morfológica; EDX confirma la composición elemental predominante; y UV-Vis muestra la modificación de las propiedades ópticas del material. Así, el valor de la caracterización no radica solo en describir nanopartículas, sino en sustentar que el método verde altera de forma medible la naturaleza del ZnO respecto de una síntesis convencional<sup>69</sup>.

## **CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## Conclusiones

Se logró identificar, mediante revisión bibliográfica, que las hojas de *M. oleifera* contienen metabolitos bioactivos, especialmente flavonoides, con potencial relevancia frente al cáncer de próstata asociado a PSMA. Entre los compuestos analizados, la isoquercetina, la quercetina y el kaempferol destacaron como los metabolitos de mayor interés, debido a su potencial citotóxico y a su recurrencia dentro de la evidencia científica evaluada en estudios *in vitro* e *in silico*. Aunque la relación con PSMA se estableció de forma indirecta, los hallazgos obtenidos a partir de la línea celular LNCaP resultan particularmente relevantes, ya que este modelo prostático es andrógeno sensible y se encuentra estrechamente vinculado con procesos biológicos asociados a la expresión y funcionalidad de la proteína PSMA.

Los resultados del análisis *in silico* del acoplamiento molecular, en conjunto, la evaluación permitió identificar que compuestos como la isoquercetina, la quercetina y el kaempferol presentan afinidades de unión favorables hacia el PSMA ( $-8.423$ ,  $-8.232$  y  $-7.707$  kcal/mol, respectivamente), con capacidad de interacción directa o indirecta con el entorno catalítico, incluyendo residuos clave como His553, Asp387, Glu425 y Asp453, así como proximidad al centro binuclear de  $Zn^{2+}$ . La quercetina destacó por la mayor afinidad global, asociada a interacciones aromáticas y electrostáticas relevantes; la isoquercetina mostró una mayor estabilización mediante puentes de hidrógeno, atribuida a su estructura glicosilada; mientras que el kaempferol presentó una afinidad menor debido a la presencia de más interacciones desfavorables. Desde un punto de vista farmacocinético y toxicológico, los metabolitos como la quercetina y el kaempferol mostraron perfiles más equilibrados desde el punto de vista de la biodisponibilidad teórica y las propiedades fisicoquímicas compatibles con una mejor disposición sistémica, mientras que la isoquercetina, aunque presentó interacciones moleculares relevantes, evidenció mayores restricciones farmacocinéticas asociadas a su mayor polaridad y complejidad estructural. No obstante, su afinidad por PSMA la mantiene como un compuesto de interés.

Se concluye que los metabolitos de *M. oleifera*, en especial los flavonoides y compuestos fenólicos priorizados, presentan un potencial teórico relevante para la síntesis verde de nanopartículas de óxidos metálicos, debido a que pueden participar tanto en la reducción de

los precursores metálicos como en la estabilización de las nanopartículas formadas. Asimismo, se determinó que el proceso de síntesis depende de variables fisicoquímicas críticas, entre ellas el pH, la temperatura, el tiempo de reacción, la concentración del extracto vegetal y la concentración del precursor metálico, ya que estas condicionan el tamaño de partícula, la morfología, la dispersión y la estabilidad coloidal de las nanopartículas obtenidas.

## Recomendaciones

Se recomienda que la Universidad impulse el desarrollo de líneas de investigación integradas en farmacognosia, modelado *in silico* y nanotecnología verde, enfocadas en metabolitos de *Moringa oleifera* como la isoquercetina, la quercetina y el kaempferol. Estas investigaciones pueden complementarse con ensayos experimentales accesibles, tales como evaluación de capacidad antioxidante, estudios de estabilidad y caracterización básica de extractos, con el fin de fortalecer la correlación entre los resultados computacionales y el comportamiento biológico real, promoviendo así una formación científica aplicada y sostenible.

Se recomienda ampliar para futuras investigaciones el análisis de los metabolitos priorizados de *M. oleifera*, particularmente isoquercetina, quercetina y kaempferol, hacia otros modelos oncológicos distintos al cáncer de próstata, como lo es el cáncer de mama, debido a que la evidencia reciente ha señalado la presencia de PSMA principalmente en contextos más agresivos como el cáncer de mama triple negativo. En este sentido, resulta pertinente considerar estudios *in silico* y preclínicos que permitan explorar si la afinidad molecular observada frente a PSMA y las propiedades bioactivas de estos metabolitos podrían tener aplicabilidad en este tipo de neoplasia.

Desde una perspectiva ambiental, se recomienda fomentar la síntesis verde de nanopartículas, utilizando extractos vegetales como agentes reductores y estabilizantes, lo cual reduce el uso de reactivos tóxicos y promueve prácticas de laboratorio más sostenibles. Asimismo, la implementación de protocolos de manejo adecuado de residuos químicos y el uso eficiente de recursos contribuiría a consolidar una cultura institucional alineada con principios de química verde. Se recomienda a la universidad promover el desarrollo de investigaciones experimentales en el campo de la síntesis verde de nanopartículas, particularmente a partir de extractos vegetales como *M. oleifera*, considerando que dispone

de equipos de laboratorio tale como espectrofotómetros UV-VIS, HPLC y FTIR ya que pueden servir como base para iniciar este tipo de estudios.

## CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Skelton WP. Cáncer de próstata. [Actualizado el 4 de octubre de 2024]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470550/>
2. Fallecimientos por cáncer de próstata reportan leve disminución en el 2022 [Internet]. Ministerio de Salud Costa Rica. Ministerio de Salud Costa Rica; [citado el 26 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/prensa/60-noticias-2023/1715-fallecimientos-por-cancer-de-prostata-reportan-leve-disminucion-en-el-2022>
3. Nakazawa M, Paller C, Kyprianou N. Mechanisms of therapeutic resistance in prostate cancer. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2017;19(2):13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-017-0568-7>

4. Salehi B, Fokou PVT, Yamthe LRT, Tali BT, Adetunji CO, Rahavian A, Mudau FN, Martorell M, Setzer WN, Rodrigues CF, Martins N, Cho WC, Sharifi-Rad J. Phytochemicals in Prostate Cancer: From Bioactive Molecules to Upcoming Therapeutic Agents. *Nutrients*. 2019 Jun 29;11(7):1483. doi: 10.3390/nu11071483. PMID: 31261861; PMCID: PMC6683070.
5. Rathore, J., y Das, CR (2022). *M. oleifera*: Una revisión de los componentes fitoquímicos y Propiedades medicinales como fuente futura de nuevos fármacos. *Revista Internacional de Ciencias de la Salud*, 6 (S1),6952 – 6976. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS1.6471>
6. Pareek A, Pant M, Gupta MM, Kashania P, Ratan Y, Jain V, et al. *M. oleifera*: An updated comprehensive review of its pharmacological activities, ethnomedicinal, phytopharmaceutical formulation, clinical, phytochemical, and toxicological aspects. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(3):2098. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24032098>
7. Petrovic S, Bitá B, Barbinta-Patrascu M-E. Nanoformulations in pharmaceutical and biomedical applications: Green perspectives. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024;25(11):5842. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25115842>
8. Wu YY, Xu YM, Lau ATY. Potencial anticancerígeno y medicinal del isotiocianato de moringa. *Molecules* [Internet]. 2021;26(24):7512. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26247512>
9. Calderon, Alejandro et al. “Epidemiological Patterns of Common Cancers in Costa Rica: An Overview up to 2020.” *Open journal of social sciences* vol. 11,6 (2023): 500-517. doi:10.4236/jss.2023.116033
10. Shrestha, Anne et al. “Quality of life versus length of life considerations in cancer patients: A systematic literature review.” *Psycho-oncology* vol. 28,7 (2019): 1367-1380. doi:10.1002/pon.5054
11. Virk P, Awad MA, Saleh Abdu-llah Alsaif S, Hendi AA, Elobeid M, Ortashi K, et al. Green synthesis of *M. oleifera* leaf nanoparticles and an assessment of their therapeutic potential. *J King Saud Univ Sci* [Internet]. 2023;35(3):102576. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jksus.2023.102576>

12. Crece la carga mundial de cáncer en medio de una creciente necesidad de servicios [Internet]. Quien.int. [citado el 24 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
13. Chacón MN. Plazos promedio en listas de espera bajaron de 540 a 353 días, asegura Gerencia Médica de la CCSS [Internet]. Semanario Universidad. 2025 [citado el 26 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://semanariouniversidad.com/pais/plazos-promedio-en-listas-de-espera-bajaron-de-540-a-353-dias-asegura-gerencia-medica-de-la-ccss>.
14. Sun L, Liu H, Ye Y, Lei Y, Islam R, Tan S, et al. Smart nanoparticles for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2023;8(1):418. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-023-01642-x>
15. Aarón R-H, Sheila C-M, Julio Emmanuel G-P, Oscar J-G, Aurelio L-M, Jocksan Ismael M-C. In Silico strategies for drug discovery: optimizing natural compounds from foods for therapeutic applications. *Discov Chem* [Internet]. 2025;2(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s44371-025-00201-3>
16. Singla RK, Sai CS, Chopra H, Behzad S, Bansal H, Goyal R, et al. Productos naturales para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración: Enfoque especial en estudios basados en nanopartículas. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021;9:745177. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2021.745177>
17. Soto, Javier Andrés et al. “Biological properties of *M. oleifera*: A systematic review of the last decade.” *F1000Research* vol. 13 1390. 30 Jan. 2025, doi:10.12688/f1000research.157194.2.
18. Khan F, Pandey P, Ahmad V, Upadhyay TK. El extracto metanólico de hojas de *M. oleifera* induce apoptosis y detención del ciclo celular G0/G1 mediante la regulación negativa de la vía de señalización Hedgehog en células de cáncer de próstata PC-3 humanas. *J Food Biochem* [Internet]. 2020;44(8):e13338. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jfbc.13338>
19. Singla RK, Sai CS, Chopra H, Behzad S, Bansal H, Goyal R, et al. Productos naturales para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración: Enfoque

- especial en estudios basados en nanopartículas. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021;9:745177. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2021.745177>
20. Huston, Matthew et al. "Green Synthesis of Nanomaterials." *Nanomaterials* (Basel, Switzerland) vol. 11,8 2130. 21 Aug. 2021, doi:10.3390/nano11082130
  21. Dalbanjan NP, Korgaonkar K, Eelager MP, Gonal BN, Kadapure AJ, Arakera SB, et al. In-silico strategies in nano-drug design: Bridging nanomaterials and pharmacological applications. *Nano TransMed* [Internet]. 2025;4(100091):100091. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntm.2025.100091>
  22. De decisiones DP la T. Objetivos de Desarrollo Sostenible - Agenda 2030: [Internet]. Ods.cr. [citado el 26 de octubre de 2025]. Disponible en: [https://ods.cr/sites/default/files/documentos/Antecedentes%20%20y%20diagnostico%20de%20los%20ODS%20en%20Costa%20Rica%20VF\\_0.pdf](https://ods.cr/sites/default/files/documentos/Antecedentes%20%20y%20diagnostico%20de%20los%20ODS%20en%20Costa%20Rica%20VF_0.pdf)
  23. Guevara AP, Vargas C, Sakurai H, Fujiwara Y, Hashimoto K, Maoka T, et al. An antitumor promoter from *M. oleifera* Lam. *Mutat Res* [Internet]. 1999;440(2):181–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1383-718\(99\)00025-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1383-718(99)00025-x)
  24. Wu YY, Xu YM, Lau ATY. Potencial anticancerígeno y medicinal del isotiocianato de moringa. *Molecules* [Internet]. 2021;26(24):7512. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26247512>
  25. Calderon, Alejandro et al. "Epidemiological Patterns of Common Cancers in Costa Rica: An Overview up to 2020." *Open journal of social sciences* vol. 11,6 (2023): 500-517. doi:10.4236/jss.2023.116033
  26. Shrestha, Anne et al. "Quality of life versus length of life considerations in cancer patients: A systematic literature review." *Psycho-oncology* vol. 28,7 (2019): 1367-1380. doi:10.1002/pon.5054
  27. Xie, Jing et al. "*M. oleifera* Alkaloids Inhibited PC3 Cells Growth and Migration Through the COX-2 Mediated Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway." *Frontiers in pharmacology* vol. 11 523962. 12 Nov. 2020, doi:10.3389/fphar.2020.523962.
  28. Abd Karim NA, Adam AHB, Jaafaru MS, Rukayadi Y, Abdull Razis AF. Apoptotic potential of glucomoringin isothiocyanate (GMG-ITC) isolated from *M. oleifera* Lam seeds on human prostate cancer cells (PC-3). *Molecules* [Internet]. 2023;28(7):3214. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules28073214>.

29. Rath, Sonali et al. “Molecular docking of bioactive compounds derived from *M. oleifera* with p53 protein in the apoptosis pathway of oral squamous cell carcinoma.” *Genomics & informatics* vol. 19,4 (2021): e46. doi:10.5808/gi.21062
30. Maes, Justine et al. “Prostate-Specific Membrane Antigen Biology and Pathophysiology in Prostate Carcinoma, an Update: Potential Implications for Targeted Imaging and Therapy.” *International journal of molecular sciences* vol. 25,17 9755. 9 Sep. 2024, doi:10.3390/ijms25179755
31. Plichta KA, Graves SA, Buatti JM. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) theranostics for treatment of oligometastatic prostate cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(22):12095. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222212095>
32. Davis MI, Bennett MJ, Thomas LM, Bjorkman PJ. Crystal structure of prostate-specific membrane antigen, a tumor marker and peptidase. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2005;102(17):5981–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0502101102>
33. Davis, Mindy I et al. “Crystal structure of prostate-specific membrane antigen, a tumor marker and peptidase.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 102,17 (2005): 5981-6. doi:10.1073/pnas.0502101102
34. Liolios C, Laros G, Georgiou K, Kolokouris A. Prodrugs targeting prostate-specific membrane antigen against prostate cancer. *J Med Chem* [Internet]. 2025;68(12):12296–330. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c02626>
35. Peace C, Aryee ANA, Chairperson C, Taylor BC. Evaluación in vitro de fitoconstituyentes, eficacia y citotoxicidad de extractos de plantas medicinales en células C4-2 de cáncer de próstata [Internet]. *Dspacedirect.org*. [Consultado el 31 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://desu.dspacedirect.org/server/api/core/bitstreams/c8e8cfdd-cf41-4c5a-96a8-83ae7a2938fc/content>
36. Liu, Feng et al. “PSMA-based theranostics in diagnosing and treating prostate cancer in the Asian male population: a narrative review.” *Frontiers in oncology* vol. 15 1655082. 5 Sep. 2025, doi:10.3389/fonc.2025.1655082

37. Sheehan B, Guo C, Neeb A, Paschalis A, Sandhu S, de Bono JS. Prostate-specific membrane antigen biology in lethal prostate cancer and its therapeutic implications. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2022;8(5):1157–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2021.06.006>
38. Davis MI, Bennett MJ, Thomas LM, Bjorkman PJ. Crystal structure of prostate-specific membrane antigen, a tumor marker and peptidase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(17):5981-5986.
39. Fuentes MA, Molecular Biophysics Laboratory of the Faculty of Sciences, Autonomous University of Mexico State, Mexico, Mandujano LA, López R, Guarneros LR, Azorín E, et al. In silico Analysis of the Structural Properties of PSMA and its Energetic Relationship with Zn as Cofactor. *J Nucl Phys Mater Sci Radiat Appl* [Internet]. 2018;6(1):115–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15415/jnp.2018.61020>
40. Davis MI, Bennett MJ, Thomas LM, Bjorkman PJ. Crystal structure of prostate-specific membrane antigen, a tumor marker and peptidase. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2005;102(17):5981–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0502101102>
41. Jajja SA, Sodhi N, Parent EE, Singh P. PSMA-directed theranostics in prostate cancer. *Biomedicines* [Internet]. 2025;13(8):1837. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines13081837>
42. He, Y., Xu, W., Xiao, YT. *et al.* Dirigir las vías de señalización en el cáncer de próstata: mecanismos y ensayos clínicos. *Sig Transduct Target Ther* 7 , 198 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01042-7>
43. Radulescu D-M, Surdu V-A, Ficai A, Ficai D, Grumezescu A-M, Andronescu E. Green synthesis of metal and metal oxide nanoparticles: A review of the principles and biomedical applications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(20):15397. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms242015397>
44. Ghabili K, Tosoian JJ, Schaeffer EM, Pavlovich CP, Golzari SEJ, Khajir G, et al. The history of prostate cancer from antiquity: Review of paleopathological studies. *Urology* [Internet]. 2016;97:8–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2016.08.032>

45. Yanes Chacón AN, Villalobos Campos NP, Cubas González SA. Cáncer de próstata: una perspectiva global. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 2023;8(12):e1124. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31434/rms.v8i12.1124>
46. Genetics of prostate cancer (PDQ®) [Internet]. Cancer.gov. 2003 [citado el 11 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-genetics-pd>
47. Saranyutanon S, Deshmukh SK, Dasgupta S, Pai S, Singh S, Singh AP. Cellular and molecular progression of prostate cancer: Models for basic and preclinical research. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020;12(9):2651. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12092651>
48. Namekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S. Application of prostate cancer models for preclinical study: Advantages and limitations of cell lines, patient-derived xenografts, and three-dimensional culture of patient-derived cells. *Cells* [Internet]. 2019;8(1):74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells8010074>
49. Bayda S, Adeel M, Tuccinardi T, Cordani M, Rizzolio F. The history of nanoscience and nanotechnology: From chemical-physical applications to nanomedicine. *Molecules* [Internet]. 2019;25(1):112. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25010112>
50. Huston, Matthew et al. “Green Synthesis of Nanomaterials.” *Nanomaterials (Basel, Switzerland)* vol. 11,8 2130. 21 Aug. 2021, doi:10.3390/nano11082130
51. Kou, Xianjuan et al. “Nutraceutical or Pharmacological Potential of *M. oleifera* Lam.” *Nutrients* vol. 10,3 343. 12 Mar. 2018, doi:10.3390/nu10030343
52. Rathore J, Das CR. *M. oleifera*: A review of phytochemicals constituents and medicinal properties as a future source of new drugs. *Int J Health Sci (IJHS)* [Internet]. 2022;6952–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.53730/ijhs.v6ns1.6471>
53. Casanova-Moreno MC, Bayarre-Vea HD, Navarro-Despaigne DA, Sanabria-Ramos G, Trasancos-Delgado M. Guía para evaluar el programa de educación en diabetes en la Atención Primaria de Salud. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2015;31(1).
54. Su X, Lu G, Ye L, Shi R, Zhu M, Yu X, et al. *M. oleifera* Lam.: a comprehensive review on active components, health benefits and application. *RSC Adv* [Internet].

- 2023 [citado el 13 de noviembre de 2025];13(35):24353–84. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2023/ra/d3ra03584k>
55. Sarwar K, Nazli ZH, Munir H, Aslam M, Khalofah A. Biosynthesis of zinc oxide nanoparticles using *M. oleifera* leaf extract, probing antibacterial and antioxidant activities. *Sci Rep*. 2025;15:1-16.
56. Ahmed A, Al-Mukhtar EJ, Ghaleb RA. Actividad antiproliferativa del extracto etanólico de hojas de *M. oleifera* y docetaxel en la línea celular Incap y en el nivel del ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral. *Int J Health Sci (IJHS)* [Internet]. 2022;13569–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.53730/ijhs.v6ns1.8605>
57. Ward AB, Mir H, Kapur N, Gales DN, Carriere PP, Singh S. Quercetin inhibits prostate cancer by attenuating cell survival and inhibiting anti-apoptotic pathways. *World J Surg Oncol*. 2018 Jun 14;16(1):108. doi: 10.1186/s12957-018-1400-z. PMID: 29898731; PMCID: PMC6001031.
58. Halimah, Eli et al. “Induction of caspase cascade pathway by kaempferol-3-O-rhamnoside in LNCaP prostate cancer cell lines.” *Biomedical reports* vol. 3,1 (2015): 115-117. doi:10.3892/br.2014.385
59. Alsolmi MM, Elshikh MS, Alharthi S, Althobaiti F, El-Metwally AE, et al. Biofabrication of zinc oxide nanoparticles using *M. oleifera*, characterization and statistical optimization for their application in crystal violet adsorption. *Sci Rep*. 2025;15:1-18.
60. ¿Qué es LD<sub>50</sub> y LC<sub>50</sub>? [Internet]. Ccohs.ca. 2025 [citado el 27 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://www.ccohs.ca/oshanswers/chemicals/ld50.html>
61. Ramos Sánchez, Jose. (2014). Análisis agroecológico comparado entre las normativas europeas y norteamericanas sobre fitosanitarios y de sus consecuencias en Latinoamérica.
62. ProTox-3.0: predicción de la TOXicidad de sustancias químicas [Internet]. Charité.de. [citado el 27 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://tox.charite.de/protox3/>
63. ADMETlab 2.0 [Internet]. [citado el 27 de marzo de 2026]. Disponible en: <http://admetmesh.scbdd.com/service/evaluación/index>

64. SwissDock [Internet]. Swisdock.ch. Grupo de Modelado Molecular del Instituto Suizo de Bioinformática; [citado el 27 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://www.swissdock.ch/>
65. Yang, B.; Dong, Y.; Wang, F.; Zhang, Y. Nanoformulations to Enhance the Bioavailability and Physiological Functions of Polyphenols. *Molecules* **2020**, *25*, 4613. <https://doi.org/10.3390/molecules25204613>.
66. Das PE, Abu-Yousef IA, Majdalawieh AF, Narasimhan S, Poltronieri P. Use of a hydroalcoholic extract of *M. oleifera* leaves for the green synthesis of bismuth nanoparticles and evaluation of their anti-microbial and antioxidant activities. *Front Microbiol.* 2020;11:858.
67. Parven N, Islam MT, et al. *M. oleifera* leaves extract-mediated synthesis of ZnO nanostructures for the enhanced photocatalytic oxidation of erythrosine. *RSC Adv.* 2025. 2025 [citado el 28 de marzo de 2026];15(4):2810–24. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2025/ra/d4ra08782h>
68. Herbst M, Hofmann A, Fratzl P, Zlotnikov I. Nucleation and growth kinetics of ZnO nanoparticles studied by in situ methods: the synthesis proceeds through a complex sequence of precursor reactions, nucleation, and growth processes. *Langmuir.* 2019;35(34).

## **ANEXO A**

<b>Aut or / Revista / Año</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Pobl ación</b>	<b>Obje tivo</b>	<b>Metodol ogía</b>	<b>Result ados</b>	<b>Conclu siones</b>
Bin gyan Yang et al., 2020, Not mentione d (the name of the journal is not provided in the text)	Nanoform ulations to Enhance the Bioavailability and Physiological Functions of Polyphenols	Líne a celular de cáncer de próstata: LNCaP	El objetivo principal de este estudio es resumir las actividades biológicas de los polifenoles y discutir los sistemas de entrega de nanopartícula s de polifenoles en alimentos y medicina.	Revisi ón de la literatura sobre las actividades biológicas de polifenoles y sistemas de entrega de nanopartícul as.	Los polifenoles inhiben la activación y promoción de células cancerosas, y promueven la apoptosis. Nanopartícul as como complejos de silibinina- fosfolípidos y nanopartícul as de EGCG aumentan la citotoxicidad y la apoptosis en células cancerosas.	Los polifenoles tienen un efecto anticanceríge no significativo al inhibir la activación y promoción de células cancerosas, fortalecer el sistema inmunológic o y reducir el riesgo de varios tipos de cáncer, como el cáncer de esófago, estómago, colon,

							hígado, pulmón, mama, ovario y piel.
Ashley Ward et al., 2018, Not mentioned (Springer Nature)	Not mentioned (the title of the article is not explicitly mentioned in the provided text)	- Línea celular de cáncer de próstata: LNCaP - Línea celular de cáncer de próstata: DU-145 - Línea celular de cáncer de próstata: PC-3	El objetivo principal del estudio es investigar los efectos anticancerígenos del quercetina en células de cáncer de próstata y definir los cambios moleculares que inducen la muerte celular.	in vitro (ensayos celulares, análisis molecular)	Quercetin reduce la viabilidad de células de cáncer de próstata (LNCaP, DU-145 y PC-3) de manera dependiente del tiempo y la dosis. Induce muerte celular apoptótica y necrótica al alterar la integridad mitocondrial y el equilibrio de ROS. Modula las vías de señalización ROS, Akt y NF-κB.	El compuesto quercetina ejerce efectos anticancerígenos al modular las vías ROS, Akt y NF-κB, y puede ser utilizado como agente quimiopreventivo o en combinación con terapias convencionales para mejorar los resultados en pacientes con cáncer de próstata.	
Ayemen Ahmed et al., 2021, Not mentioned (revista not specified)	Antiproliferative activity of moringa oleifera's leaves ethanolic extract and docetaxel on Incap cell line and on the level of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand	Línea celular de cáncer de próstata: LNCaP	El objetivo principal del estudio es determinar los efectos del extracto etanólico de las hojas de <i>M. oleifera</i> y del docetaxel, por separado y en combinación,	Ensayo <i>in vitro</i> celulares	El extracto etanólico de hojas de <i>M. oleifera</i> reduce la viabilidad de células LNCaP y aumenta el nivel de TRAIL de manera dependiente	El extracto etanólico de las hojas de <i>M. oleifera</i> reduce la viabilidad de las células LNCaP y aumenta el nivel de TRAIL, y también potencia el	

			sobre la proliferación de la línea celular LNCaP y el nivel de ligando de apoptosis inducido por TRAIL.			de la dosis y el tiempo. La combinación con docetaxel potencia el efecto antiproliferativo contra células LNCaP.	efecto anticancerígeno del docetaxel.
Hos sam S El-Beltagi et al., 2024, Heliyon	Green synthesis, characterization, and hepatoprotective effect of zinc oxide nanoparticles from <i>M. oleifera</i> leaves in CCl <sub>4</sub> -treated albino rats	No específico	El objetivo principal del estudio es investigar los efectos hepatoprotectores de nanopartículas de óxido de zinc (ZnO-NPs) sintetizadas a partir de hojas de <i>M. oleifera</i> en ratas tratadas con tetracloruro de carbono (CCl <sub>4</sub> ).	in vivo	Los resultados muestran que los ZnO-NPs sintetizados de manera verde tienen un efecto protector más alto contra el daño hepático inducido por CCl <sub>4</sub> en ratas albinas, debido a un mecanismo de entrega de fármacos mejorado.	Los nanopartículas de óxido de zinc sintetizadas de manera verde tienen un efecto protector más alto contra el daño hepático inducido por CCl <sub>4</sub> en superando a los extractos acuosos de hojas de <i>M. oleifera</i> y nanopartículas sintetizadas químicamente.	
Mes hayil M Alsolm et al., 2025, Not mentioned (the journal name is not included)	Biofabrication of zinc oxide nanoparticles using <i>M. oleifera</i> , characterization and statistical optimization for their application	No específico	El objetivo del estudio es sintetizar y caracterizar nanopartículas de óxido de zinc biogénicas, evaluar su potencial para	In vitro (síntesis y caracterización de nanopartículas de óxido de zinc utilizando <i>M. oleifera</i> , evaluación de la	El estudio demostró que los nanopartículas de óxido de zinc biofabricadas con <i>M. oleifera</i> pueden	Los nanopartículas de óxido de zinc biofabricados utilizando <i>M. oleifera</i> pueden ser un candidato prometedor para la	

<p>in the provided text)</p>	<p>in crystal violet adsorption</p>	<p>la biosorción del tinte violeta de cristal y determinar las condiciones óptimas para la remoción máxima del tinte violeta de cristal utilizando nanopartículas de óxido de zinc biogénicas sintetizadas por <i>M. oleifera</i> a través de la metodología de superficie de respuesta.</p>	<p>adsorción de violeta cristal)</p>	<p>remover hasta un 97.8% de violeta cristal con condiciones óptimas de pH 10, tiempo de incubación de 140 minutos, concentración de Mo/ZnO-NPs de 1.3 mg/mL y concentración de violeta cristal de 80 ppm.</p>	<p>adsorción de violeta cristal, alcanzando un máximo de 98.7% de remoción bajo condiciones óptimas de pH 10, tiempo de incubación de 140 min, concentración de Mo/ZnO-NPs de 1.3 mg/mL y concentración de violeta cristal de 80 ppm.</p>
<p>Nos haba Parven et al., 2025, Not mentione d (the name of the journal is not provided in the text)</p>	<p>M. <i>oleifera</i> leaves of nanostructures for the enhanced photocatalytic oxidation of erythrosine †</p>	<p>No especificado</p>	<p>El objetivo principal es desarrollar nanoestructuras de ZnO para la oxidación eficiente del tinte eritrosina y estudiar su actividad antibacteriana utilizando extracto de hojas de <i>M. oleifera</i> como protocolo de síntesis verde.</p>	<p>in vitro (síntesis de nanoestructuras de ZnO y evaluación de actividad antibacteriana)</p>	<p>Los nanoestructuras de ZnO sintetizadas con 15 mL de extracto de hojas de <i>M. oleifera</i> (S-15) mostraron una oxidación eficiente del tinte eritrosina bajo iluminación de luz solar natural. Además, se observó una actividad antibacteriana mejorada</p>

						contra E. coli y Bacillus subtilis. El rendimiento dual mejorado se atribuyó a la modificación de la superficie y la reducción de la brecha óptica.	que sugiere un potencial en la remediación ambiental y el tratamiento de aguas residuales.
Eli Halimah et al., 2015, Not mentioned (the name of the journal is not provided in the text)	Induction of caspase pathway by kaempferol-3-O-rhamnoside in LNCaP prostate cancer cell lines	Línea celular de cáncer de próstata: LNCaP	El objetivo principal del estudio fue investigar el potencial anticancerígenos de kaempferol-3-O-rhamnoside en líneas celulares de cáncer de próstata humana LNCaP.	in vitro (ensayos celulares, análisis molecular)	El compuesto kaempferol-3-O-rhamnoside inhibe la proliferación de células LNCaP de manera dependiente de la dosis, induciendo apoptosis a través de la activación de vías de señalización caspasa-dependientes	El compuesto kaempferol-3-O-rhamnoside inhibe la proliferación de células de cáncer de próstata LNCaP de manera dependiente de la dosis y tiene un potencial aplicación en el tratamiento del cáncer.	
María Herbst et al., 2019, Not mentioned (journal name not provided)	Nucleation and growth kinetics of ZnO nanoparticles studied by in situ microfluidic SAXS/WAXS/UV-Vis-experiments	No específica	Investigar el proceso de nucleación y crecimiento de nanopartículas de ZnO sintetizadas a partir de precursores de oleato utilizando técnicas de	in vitro (in situ SAXS/WAXS/UV-Vis experiments and TEM analysis)	Not mentioned (the paper does not discuss cytotoxic or antiproliferative effects)	Not mentioned (the paper does not discuss any anticancer effects or related compounds)	

			dispersión de rayos X y espectroscopía UV/Vis in situ.			
Young-Jin Choi et al., 2023, SciOpen journal	Alleviator y effect of isoquercetin on benign prostatic hyperplasia via IGF-1/PI3K/Akt/mTOR pathway	Línea celular de cáncer de próstata: LNCaP	Evaluar el efecto de isoquercetina en la hiperplasia prostática benigna (BPH) mediante la inhibición de la señalización de receptores de andrógenos y la vía IGF-1/PI3K/Akt/mTOR.	In vivo (rat model) and in vitro (cellular analysis) experiments were used to evaluate the effects of isoquercetin on BPH.	Isoquercetin (IQ) reduce el tamaño de la próstata en un modelo de rata con HBP, inhibe la señalización de AR y la vía PI3K/AKT/mTOR, induce parada en G0/G1 y apoptosis en células BPH-1.	El isoquercetina (IQ) reduce efectivamente el tamaño de la próstata en un modelo de rata con HBP y inhibe la señalización de AR y la vía PI3K/AKT/mTOR in vitro, sugiriendo su potencial como tratamiento para la HBP.
Kalboom Sarwar et al., 2025, Not mentioned (journal name not provided)	Biosynthesis of zinc oxide nanoparticles using <i>M. oleifera</i> leaf extract, probing antibacterial and antioxidant activities	No específica	El objetivo principal del estudio es desarrollar un método ecológico para sintetizar nanopartículas de óxido de zinc (ZnO-NPs) utilizando extracto de hojas de <i>M. oleifera</i> y evaluar sus actividades antibacterianas y antioxidantes.	El in vitro (síntesis de nanopartículas de óxido de zinc utilizando extracto de hojas de <i>M. oleifera</i> , caracterización mediante UV-Vis, XRD, SEM, EDX, FTIR; evaluación de actividad antibacteriana mediante método de difusión en disco;	Los ZnO-NPs sintetizados con extracto de hojas de <i>M. oleifera</i> mostraron actividad antibacteriana notable contra bacterias gram-positivas y gram-negativas, y una capacidad de captura de radicales dependiente	Not mentioned (the paper does not discuss the anticancer effects of the ZnO-NPs synthesized from <i>M. oleifera</i> leaf extract)

---

evaluación de la  
de actividad concentració  
antioxidante n, indicando  
mediante su potencial  
ensayo de como  
captura de agentes  
radicales antimicrobia  
DPPH) nos y  
antioxidante  
naturales.

---