

Propóleos interfiere con el ciclo celular en células de cáncer de mama

ANDREA CALDERÓN AHUMADA¹, EFRAÍN ALDAY², LUCILA RASCÓN³, CARLOS VELÁZQUEZ⁴, YULIA LIPOVKA⁵

RESUMEN

El cáncer de mama es el cáncer más común en las mujeres de México y en el mundo. Múltiples investigaciones se han centrado en buscar nuevas alternativas para el tratamiento de esta neoplasia, incluyendo el estudio de productos naturales. El propóleos, una resina elaborada por las abejas, tiene una composición química muy variada, que depende de las fuentes botánicas disponibles en la zona geográfica y estación del año de recolección. Su acción antiproliferativa se debe principalmente a la inducción de apoptosis y arresto del ciclo celular. Este artículo ofrece una visión general del cáncer de mama y sus clasificaciones, examina la importancia del ciclo celular y sus diferentes fases, y aborda la complejidad química del propóleos y su actividad biológica. Por último, detalla los mecanismos intracelulares responsables del efecto antiproliferativo del propóleos en el cáncer de mama, con particular énfasis en su capacidad para detener el ciclo celular.

Palabras clave: Propóleos, cáncer de mama, ciclo celular.

1Pasante de Químico Biólogo Clínico, Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México, andrecal.1801@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0009-0009-5602-9463>.

2Dr. en Ciencias Químico Biológicas y de la Salud, Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México, efrain.alday@unison.mx, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3680-2235>.

3M.C. en Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México, lucila.rascon@unison.mx, ORCID <https://orcid.org/0009-0008-3302-577X>.

4Dr. en Ciencias, Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México, velaz2@unison.mx, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3728-7848>.

5Dra. en Bioquímica, Biología Molecular y Celular, Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México, yulia.lipovka@unison.mx, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5302-0748>.

Autor de Correspondencia: Yulia Lipovka, yulia.lipovka@unison.mx

Recibido: 06 / 12 / 2024

Aceptado: 06 / 02 / 2025

Publicado: 25 / 02 / 2025

Cómo citar este artículo:

Calderón Ahumada, A., Alday, E., Rascón, L., Velázquez, C., & Lipovka, Y. (2025). Propóleos interfiere con el ciclo celular en células de cáncer de mama. *EPISTEMUS*, 19(38), e3802424. <https://doi.org/10.36790/epistemus.v19i38.424>.

Propolis interferes with the Cell Cycle in Breast Cancer Cells

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer in women in Mexico and worldwide. Multiple studies have focused on finding new alternatives for the treatment of this neoplasm, including research of natural products. Propolis, a resin produced by bees, has a highly variable chemical composition which depends on the botanical sources available in the geographic area and the season of collection. Its antiproliferative activity is mainly due to induction of apoptosis and cell cycle arrest. This article provides an overview of breast cancer and its classifications, examines the significance of the cell cycle and its different phases, and addresses the chemical complexity of propolis and its biological activity. Finally, it details the intracellular mechanisms responsible for the antiproliferative effects of propolis on breast cancer, with particular emphasis on its ability to halt the cell cycle.

Key words: Propolis, breast cancer, cell cycle.





INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las patologías que más aquejan a la población mundial; es la segunda causa de muerte por enfermedades a nivel global, después de las enfermedades del corazón [1]. Abarca un grupo heterogéneo de enfermedades, que se caracterizan por un crecimiento anormal de células. Dichas células provienen de tejidos normales, pero adquieren una serie de mutaciones que les permiten dividirse de manera descontrolada, al mismo tiempo que evitan la muerte celular. De esta manera, se genera un cúmulo de células anormales, conocido como tumor.

Si el tumor no se ha esparcido más allá de su sitio de origen, se considera benigno y, por lo general, se puede remover completamente con una cirugía. Cuando las células que componen al tumor además adquieren la capacidad de migrar de su sitio original hacia tejidos circundantes, el tumor se convierte en maligno. Esta capacidad de esparcirse por el cuerpo se llama metástasis. Los tumores metastásicos son los más difíciles de curar y requieren un manejo terapéutico complejo en combinación con diferentes fármacos.

Los tumores se clasifican en función de su sitio de origen, por su grado de diferenciación y por su estadio. En cuanto al sitio de origen, los tumores se dividen en (1) carcinomas, si se originan en tejidos epiteliales; (2) sarcomas, si se originan en tejidos conectivos, como huesos, músculos y cartílago; (3) leucemias, si afectan a las células de la sangre; (4) linfomas, si se originan en el sistema linfático, y (5) melanomas, si se producen en células productoras de pigmento, típicamente en la piel. La clasificación por estadios, que es una indicación de qué tanto se ha esparcido el cáncer por el cuerpo, abarca desde un tumor confinado en su sitio de origen (Estadio 0), hasta uno que se ha diseminado a partes del cuerpo lejanas (Estadio 4) [2].

En México, el cáncer más común en mujeres es el cáncer de mama, seguido de cáncer cervicouterino, de tiroides y colorrectal [3]. La tasa de supervivencia relativa a 5 años va desde 99% para pacientes con tumores mamarios localizados, hasta 31% para pacientes con metástasis a lugares distantes. Los principales tratamientos para el cáncer de mama incluyen cirugía, radiación y agentes quimioterapéuticos.



La cirugía tiene mayor eficacia en el tratamiento de tumores benignos; sin embargo, puede afectar a las pacientes de manera psicológica, al causarles dismorfia corporal. Por su parte, la radiación y los quimioterapéuticos no están dirigidos específicamente a células cancerosas, por lo que también matan células sanas. Pueden aliviar los síntomas por un periodo, alargar la vida de las pacientes y, en ocasiones, pueden curar esta enfermedad [4]. Sin embargo, presentan múltiples efectos secundarios, como fatiga, insomnio, disfunción cognitiva, entre otros. De manera general, las pacientes que viven con esta enfermedad tienden a sufrir de ansiedad y depresión, lo cual afecta gravemente su calidad de vida, si no tienen un sistema de apoyo constante [5].

Debido a estos efectos secundarios, producto de la falta de especificidad de la radiación y los agentes quimioterapéuticos, se siguen buscando nuevas alternativas de tratamientos para el cáncer, incluyendo el de mama. El enfoque es encontrar fármacos cuyos blancos se encuentren en las células cancerosas, para detener su proliferación (crecimiento) y reducir los efectos secundarios, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de la paciente. En los últimos años, se ha puesto particular atención en compuestos químicos derivados de productos naturales, como extractos de plantas, productos apícolas, entre otros.

El propóleos, una sustancia resinosa elaborada por las abejas, con una composición química compleja y rica en sustancias con diversas propiedades biológicas, se ha investigado por más de 20 años por sus propiedades anticancerígenas [6]. Son varios los mecanismos a través de los cuales el propóleos detiene el crecimiento (conocido como efecto antiproliferativo) de células cancerosas. A nivel celular, destaca su capacidad de detener el ciclo de vida (ciclo celular) de las células cancerosas y de inducir en ellas muerte celular programada (apoptosis). En este artículo se discutirá, específicamente, la capacidad del propóleos de interferir con el ciclo celular de las células de cáncer de mama. Se presentarán ejemplos de propóleos recolectados en diferentes regiones del mundo que tienen capacidad de arrestar (detener) el ciclo celular de células de cáncer de mama.





CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en las mujeres. Ocupa el segundo lugar de incidencias en neoplasias en todo el mundo y el cuarto lugar como principal causa de mortalidad a nivel global; en el año 2022 acumuló 666,000 muertes [7]. El cáncer de mama se caracteriza por presentar una gran heterogeneidad inter e intratumoral [8] y existen diferentes formas de clasificarlo, entre ellas, por tipo histológico, por grado de diferenciación y por subtipo molecular.

Una manera de clasificar los diferentes tipos de cáncer de mama es por su estatus de expresión de receptores hormonales que, a su vez, pueden servir de blancos terapéuticos. Como se muestra en la **Figura 1**, esta clasificación divide a los tumores en cuatro subtipos: Luminal A, Luminal B, HER-2 enriquecido y triple negativo. El subtipo de cáncer de mama Luminal A es positivo a los receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR), pero es negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2). Es el subtipo más común y usualmente se diagnostica de manera temprana. Por su parte, el subtipo Luminal B también es positivo a ER y/o PR, y puede ser HER-2 positivo o negativo. Este subtipo incluye tumores de grado 3, es decir, con muy baja o nula diferenciación, según la clasificación WHO [9], y es más recurrente que el Luminal A.

El subtipo HER-2 positivo, como su nombre lo indica, es positivo a este receptor, pero negativo a ER y PR; este subtipo muestra un pronóstico pobre. El cuarto y último subtipo es el triple negativo, llamado así porque no presenta los receptores de estrógeno, progesterona y HER-2. Este subtipo también tiene un pronóstico pobre, no responde al tratamiento con terapias hormonales ni con terapia de HER-2, tiende a ser muy agresivo y tiene altas tasas de recurrencia [10].

Por otro lado, el cáncer de mama también se puede clasificar por su sitio de origen; en lobular, es decir, proveniente de los lóbulos, o ductal, proveniente de los conductos lácteos. Otra clasificación divide el cáncer de mama en no invasivo e invasivo [4]; el tipo no invasivo es aquel que no se ha extendido más de los lóbulos o ductos de donde se ha originado, por ejemplo, el carcinoma lobular *in situ* (LCIS, por sus siglas en inglés) y el carcinoma ductal *in situ* [11]. Por su parte, el cáncer de mama invasivo ocurre cuando las células anormales que están dentro de los lóbulos o ductos



afectados escapan y entran en contacto con tejido mamario. Estas células pueden escapar del tejido de la mama y llegar a diferentes partes del cuerpo a través de la circulación sanguínea y el sistema linfático. Dentro de esta clasificación está el carcinoma lobular infiltrante (ILC), carcinoma ductal infiltrante, carcinoma medular, carcinoma mucinoso, carcinoma tubular, la enfermedad de Paget mamaria y el tumor Phyllodes de mama [12].

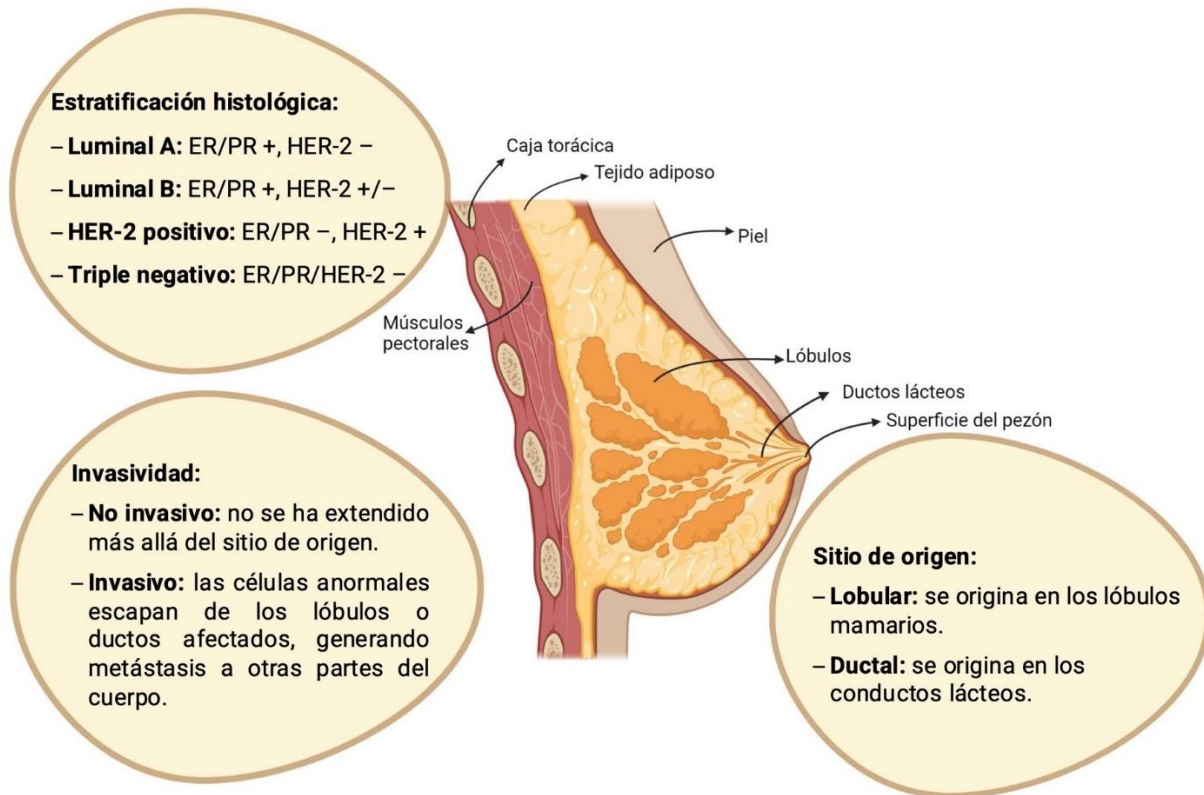


Figura 1. Clasificaciones del cáncer de mama.

CICLO CELULAR

El ciclo celular es el ciclo de vida de una célula. La célula nace por división de una célula preexistente, crece, cumple su función biológica y culmina su ciclo celular dividiéndose para formar dos células hijas, **Figura 2**. A diferencia de un organismo vivo, la muerte no es un proceso inherente al ciclo de vida de una célula; ocurre cuando esta acumula daños que es incapaz de





reparar, evitando así transmitir esos daños a futuras generaciones de células. Así como el ciclo de vida de un organismo se compone de diferentes etapas, el ciclo celular también se divide en fases, como se muestra en la **Figura 3**. Durante cada una de estas fases, ocurren eventos biológicos importantes, no solo necesarios para que la célula cumpla con su rol dentro de un sistema biológico complejo, sino también requeridos para prepararse para una división celular exitosa al final de su ciclo de vida.

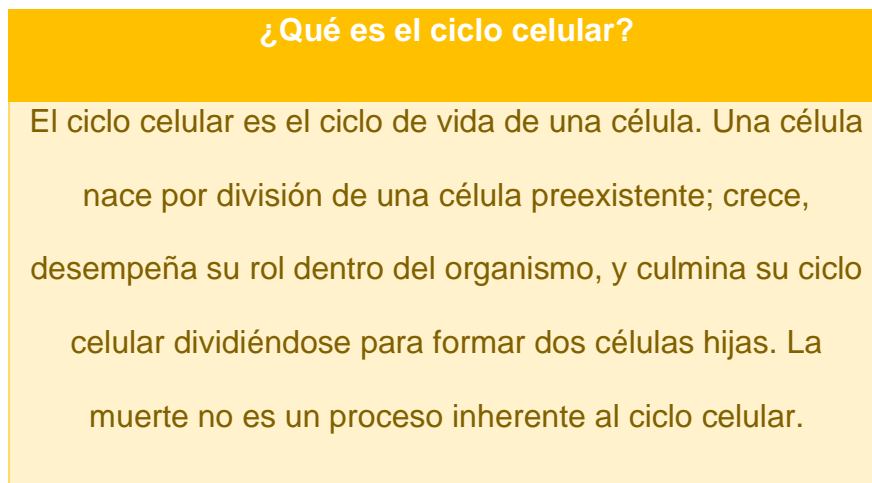


Figura 2. Definición de ciclo celular.

La primera fase del ciclo celular es la fase G1, también conocida como fase de crecimiento. Durante esta fase la célula aumenta de tamaño, sintetiza proteínas, crea ribosomas y organelos como mitocondrias y se empieza a preparar para una eventual división al final de su ciclo de vida. Una célula que no cuente con las condiciones necesarias para su crecimiento, como, por ejemplo, por una falta de nutrientes, puede entrar en una fase opcional de latencia, fase G0, y permanecer ahí hasta que las condiciones para su crecimiento sean óptimas. Sin embargo, la fase G0 no forma parte obligada del ciclo celular, por lo que no todas las células atraviesan por la fase G0 [13].

Una vez completada la fase G1, la célula entra en la fase S, o de síntesis. Es durante esa fase cuando la célula duplica su material genético mediante un proceso denominado replicación. La duplicación del material genético es necesaria para que, cuando eventualmente la célula se divida,



le pueda heredar dos copias idénticas de su ADN a las células hijas. También, durante la fase S se duplica una estructura llamada centrosoma, que durante la división celular será el punto de origen del huso mitótico, que va a separar las copias del ADN (en forma de cromosomas) en dos células hijas. Al terminar la fase S, la célula entra en una fase llamada G2. Durante esa fase se completan eventos bioquímicos adicionales necesarios para que la célula pueda empezar a dividirse [13].

La última fase del ciclo celular es la fase M, que comprende los procesos de mitosis y citocinesis. Durante esta fase, la célula se divide en dos células hijas a las que hereda su material genético. La mitosis se subdivide, a su vez, en varias fases, que se mencionan a continuación en orden secuencial y se muestran en la **Figura 3**. Durante la profase, el ADN dentro del núcleo de la célula se condensa y los centrosomas migran hacia polos opuestos de la célula. En la prometafase la envoltura nuclear se rompe, el núcleo desaparece y se hacen visibles los cromosomas, que constan de ADN altamente compactado. Los microtúbulos del huso mitótico entran al espacio que antes ocupaba el núcleo y se anclan a los cromosomas. Durante la metafase, los cromosomas, guiados por el huso mitótico, se alinean a lo largo del plano ecuatorial de la célula y cada cromosoma del par duplicado se dispone de cada lado. En anafase, los cromosomas migran hacia polos opuestos de la célula, listos para formar parte de los futuros núcleos de las células hijas. Durante la telofase, los núcleos de las futuras células hijas se forman y los cromosomas se relajan, volviéndose invisibles. En paralelo a la telofase, tiene lugar la citocinesis, proceso en el cual la célula divide su citoplasma físicamente en dos, formando dos células hijas y completando así la división celular [14].

La progresión de una célula a través de su ciclo celular está altamente regulada. Esta regulación es crucial para garantizar que la célula complete todas las tareas específicas de cada fase del ciclo celular antes de avanzar a la siguiente. De este modo se asegura el éxito del ciclo celular y la generación de células hijas con material genético íntegro que puedan desempeñar correctamente sus funciones dentro del organismo. Esta regulación se da por una expresión (producción) cíclica y controlada de diversas proteínas. Dentro de las principales proteínas que participan en la regulación del ciclo celular están las ciclinas y las quinasas dependientes de



ciclinas (CDKs), como se muestra en la **Figura 3**. Estas últimas se encuentran en forma inactiva cuando están solas, pero, una vez unidas a una ciclina, forman complejos que pueden fosforilar y activar múltiples proteínas blanco [15]. La expresión de las ciclinas está regulada a nivel transcripcional.

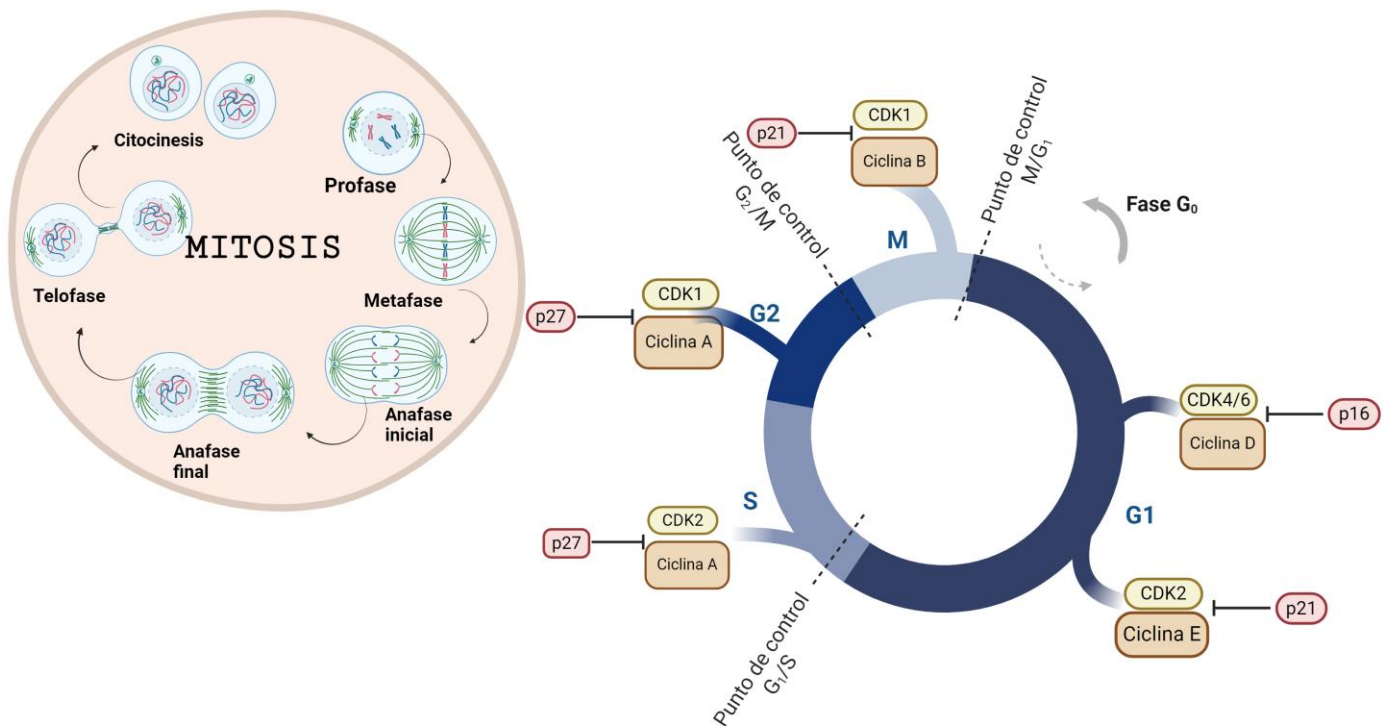


Figura 3. Representación gráfica del ciclo celular y de las proteínas que participan en su regulación. Imagen creada con BioRender.com

PROPÓLEOS

El propóleos es una mezcla natural de resinas, exudados y látex de hojas y brotes de plantas que las abejas recolectan y luego procesan con sus enzimas salivales para crear una sustancia resinosa que utilizan para recubrir sus panales. Es una matriz biológica compleja, que se compone de 50% resinas vegetales, 30% ceras, 10% aceites esenciales y aromáticos, 5% polen y 5% sustancias orgánicas.

A la fecha, se han descrito más de 500 compuestos químicos que componen a este producto natural, que son los responsables de sus múltiples propiedades biológicas, entre las cuales destacan la actividad antiinflamatoria, antibacteriana, antifúngica, [16-19] y anticancerígena [20-22]. Entre los tipos de compuestos bioactivos que se encuentran en los propóleos, están los flavonoides (como pinocembrina, crisina y galangina), ácidos fenólicos y sus ésteres (como ester fenílico del ácido cafeico, CAPE), benzofenonas preniladas (como nemorosona), diterpenos, entre otros [23]. En la **Figura 4** se muestran las estructuras químicas de algunos compuestos bioactivos del propóleos, que contribuyen a su actividad anticancerígena y que, además, son característicos de las muestras de propóleos que se mencionan más adelante en este artículo.

La composición química de cada muestra de propóleos es única y depende de varios factores que afectan la disponibilidad y el tipo de vegetación presente en el hábitat de las abejas. Esto, a su vez, depende de la temporada de recolección, y de las condiciones climáticas y geográficas de la región. Las abejas pueden volar distancias de hasta 5 a 8 kilómetros desde su colmena, para recolectar néctar, polen y resinas de plantas. Además, tienen la habilidad de seleccionar fuentes botánicas con características químicas específicas que se ajustan a sus necesidades particulares. Las abejas recubren sus panales con propóleos, no solo para reforzar su estructura, y regular la temperatura y humedad, sino también para proteger la colmena de microorganismos invasores, por lo cual eligen especies vegetales ricas en fitoquímicos con propiedades antimicrobianas. Así, la composición química y las propiedades biológicas del propóleos son un reflejo de la diversidad botánica local [24].



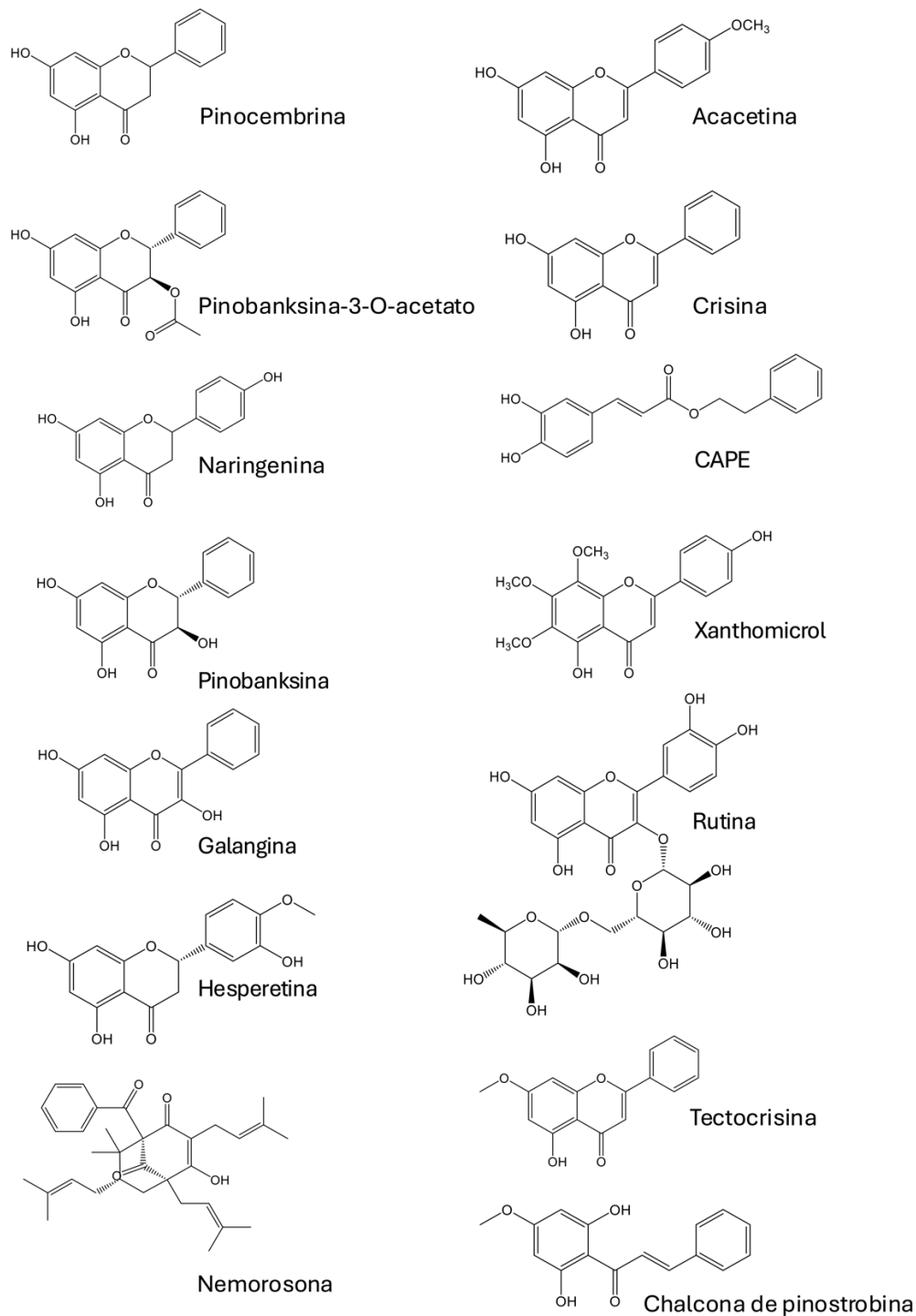


Figura 4. Estructuras químicas de algunos compuestos bioactivos del propóleo.

Para estudiar los propóleos comúnmente se realizan extracciones utilizando diferentes solventes, para aislar y concentrar diferentes tipos de compuestos químicos. La cera y otros componentes inertes suelen ser extraídos del propóleos mediante un proceso alcohólico o hidroalcohólico para purificarlo [25], [26]. Para extraer los componentes bioactivos del propóleos se utilizan solventes orgánicos como etanol, metanol, agua, propilenglicol y aceite [27], [28]. En los extractos metanólicos se encuentran altas concentraciones de flavonoides, flavonas, flavonoles, flavanonas y dihidroflavonoles, con propiedades biológicas.

Los extractos de propóleos tienen la capacidad de inhibir la proliferación celular *in vitro* de diferentes tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama [21], [23], [29-32]. Además, esta actividad antiproliferativa está dirigida específicamente a las células tumorales y no afecta el crecimiento de fibroblastos normales ni de células epiteliales [20], [33-35]. La actividad antiproliferativa se puede cuantificar y se representa mediante un valor que se denomina concentración inhibitoria media (IC₅₀). Este valor corresponde a la concentración del fármaco, o del producto natural, a la cual se logra disminuir la proliferación celular en un 50%. El mecanismo específico detrás de la actividad antiproliferativa del propóleos aún se sigue estudiando, pero se sabe que en muchos casos es una combinación de arresto del ciclo celular e inducción de muerte celular programada [36].

Propóleos de Sonora

El propóleos más estudiado de México es el de Sonora, un estado ubicado en el noroeste del país con un clima predominantemente semiárido. La composición química del propóleos de Sonora no varía significativamente a lo largo del año, pero su actividad antiproliferativa sí [33]. Los compuestos químicos característicos del propóleos de Sonora, son pinocembrina, pinobanksina 3-acetato, crisina, naringenina, CAPE, acacetina, galangina, pinobanksina, xanthomicrol, 3'-demetoxisudaquitina, rutina y hesperetina [18]. Los componentes que se presentan en concentraciones más altas son pinocembrina, pinobanksin 3-acetato y crisina [33].

Extractos metanólicos de propóleos recolectados en las localidades de Pueblo de Álamos, Ures y Caborca inhiben la proliferación de células de diferentes tipos de cáncer, entre ellos, cáncer de





pulmón, adenocarcinoma de colon y carcinoma cervicouterino [20]. El extracto del propóleo de primavera de Ures presenta la mayor actividad antiproliferativa, con respecto al propóleo de la misma localidad recolectado en otras estaciones del año. Esto puede deberse a pequeñas variaciones cuantitativas en la composición del propóleo o a la presencia de compuestos aún no identificados en las muestras [33], [37]. Además, los cambios morfológicos observados en células tratadas con extractos de propóleo de Sonora sugieren que estos inducen apoptosis y arresto del ciclo celular [20], [37].

Efecto del propóleo en el ciclo celular del cáncer de mama

En el cáncer de mama, el propóleo tiene la capacidad de desencadenar varios procesos a nivel celular, que en conjunto ayudan a detener el crecimiento del tumor. Entre esos procesos se ha descrito su capacidad para inducir la muerte celular, inhibir la progresión del ciclo celular, reducir la proliferación, inducir autofagia, entre otros [38]. Se han realizado diversas investigaciones con propóleos recolectados en distintas partes del mundo y, a continuación, se describen los resultados de aquellos estudios que evaluaron el efecto del propóleo específicamente sobre la progresión del ciclo celular en células de cáncer de mama. En la **Figura 5** se muestran en color los países en donde fueron recolectadas dichas muestras de propóleos. Estos países abarcan regiones con clima tropical (Cuba), templado (Turquía y la región de Jijel en Argelia) y árido (Irán). Los resultados de dichos estudios se resumen en la **Tabla 1**.



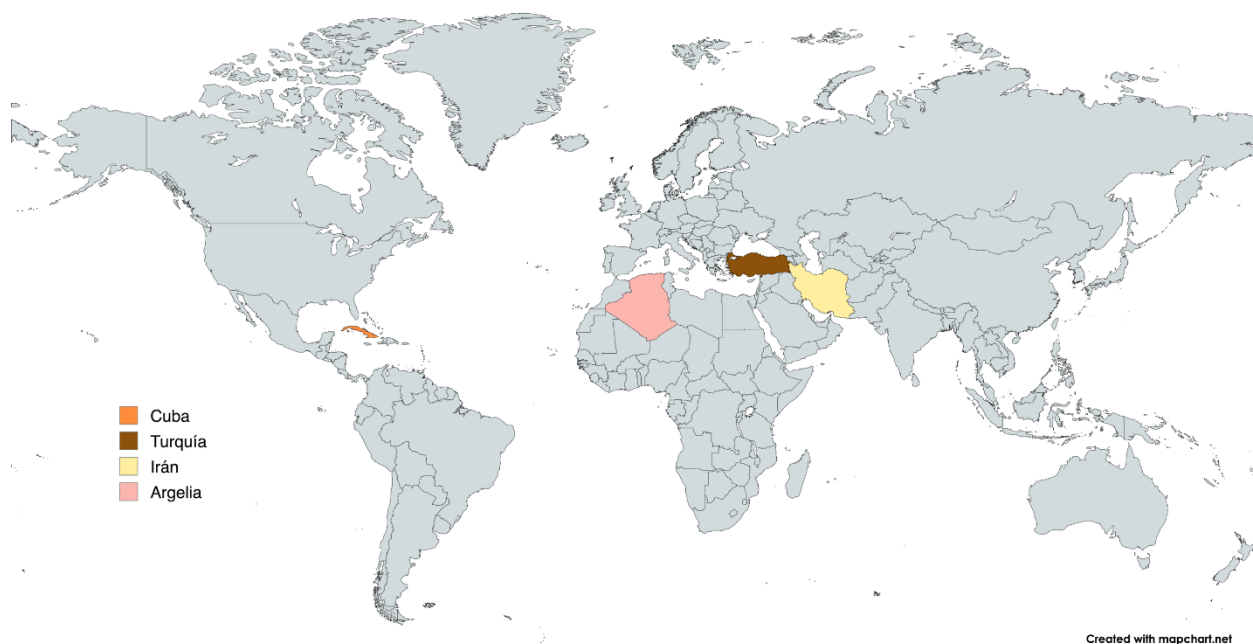


Figura 5. Mapa del mundo que muestra en color los países de donde provienen las muestras del propóleos, cuyo efecto se ha estudiado sobre el ciclo celular en el cáncer de mama. Imagen creada con mapchart.net

Dentro de los propóleos de Sudamérica, el propóleos café de Cuba (BCP) ha sido uno de los más extensamente estudiados. Su principal componente es la nemorosona, a la cual se le atribuye la actividad citotóxica (capacidad de matar a las células) de esta variedad del propóleos. El BCP tiene actividad citotóxica en la línea celular MCF-7 (adenocarcinoma mamario) a las 24 horas del tratamiento, mientras que en MDA-MB-231 (cáncer de mama triple negativo), el efecto es notorio hasta las 48 horas. Los autores sugieren que esta diferencia se podría deber a la presencia del receptor de estrógeno en la línea celular MCF-7. El BCP, además, induce un arresto en la fase G0/G1 del ciclo celular a las 24 y 48 horas en la línea celular MCF-7. Por el contrario, no se observa este efecto en la línea MDA-MB-231 [39].

Aunque el efecto del propóleos de Cuba en el ciclo celular de las células de cáncer de mama no se puede atribuir exclusivamente a la nemorosona, varios estudios han demostrado que la





nemorosa causa arresto del ciclo celular en la fase G1 [40-42]. Además, en las células MCF-7 BUS (una subclona de MCF-7) altera la expresión de genes implicados en la regulación de la apoptosis del ciclo celular, incluyendo aquellos que codifican ciclinas [40].

El propóleo de Turquía, específicamente aquel recolectado en la ciudad de Trabzon y sus alrededores, también posee actividad antiproliferativa y capacidad de inducir arresto del ciclo celular en células de cáncer de mama. Aunque no se han descrito a detalle los compuestos químicos que componen a esta variedad de propóleos, se sabe que en su extracto etanólico se encuentran principalmente flavonoides (43.55 %), cetonas (21.3 %), alcoholes (15.03 %) y ésteres de ácidos aromáticos (5.12 %) [43].

El extracto etanólico del propóleo de la región de Trabzon disminuye significativamente el número de células viables de la línea MCF-7, con una IC_{50} de 61 $\mu\text{g/mL}$. Por otro lado, también causa un arresto en la fase G1 del ciclo celular, a las 72 horas del tratamiento. Además, aumenta los niveles de expresión de p21, Bax, p53, y la fosforilación de p53 en los residuos de aminoácidos Serina 46 y Serina 15 [35]. Las proteínas p21 y p53 son inhibidores del ciclo celular, que causan el arresto en sus distintas fases, mientras que Bax, es una proteína que promueve la muerte celular por apoptosis en las células [44].

Por otro lado, el extracto etanólico del propóleo de la provincia de Jijel de Argelia detiene la proliferación de células MDA-MB-231 (IC_{50} de 45 $\mu\text{g/mL}$), causando arresto en la fase S del ciclo celular a las 24 horas del tratamiento e induciendo apoptosis. En combinación con el fármaco Doxorubicina, este propóleo aumenta significativamente la activación de las caspasas 3 y 9 (proteínas que desencadenan la muerte celular programada). Esto es, al menos parcialmente, debido a que el propóleo inhibe la actividad de la glicoproteína de permeabilidad (G-pg), que se encarga de expulsar fármacos de la célula. De esta manera, el propóleo ayuda a retener a la Doxorubicina más tiempo en las células [45].

Los flavonoides que predominan en esta variedad de propóleos son chalcona de pinostrobin, pinocembrina, tectocrisina, crisina y naringenina [46]. Crisina induce citotoxicidad en células de cáncer de mama y en la línea MCF-7 causa un arresto en la fase S del ciclo celular [47].



Naringenina y pinocembrina, por otro lado, causan un arresto en la fase G2/M en las células MDA-MB-231 [48-50]. En esta misma línea celular, tanto crisina como naringenina y pinocembrina inducen apoptosis con un aumento en la actividad de las caspasas 3, 8 y 9. Naringenina y pinocembrina, además, causan un aumento en la expresión de Bax y disminución en la expresión de Bcl-2 [47-50]. Finalmente, también en las células MDA-MB-231 pinocembrina disminuye la actividad de la vía PI3K/Akt, implicada en la proliferación, diferenciación y metástasis de tumores [50]. Todos estos eventos, sin duda, contribuyen al efecto anticancerígeno del propóleos de Argelia; sin embargo, el efecto final, incluyendo su capacidad de arrestar el ciclo celular, es el resultado de la interacción de varios de los muchos componentes químicos de esta muestra de propóleos.

Por último, el extracto etanólico del propóleos de Kermán (provincia de Irán) posee actividad citotóxica y antiproliferativa sobre las células MCF-7, MDA-MB-231 y SKBR-3 (adenocarcinoma mamario positivo a HER-2), con valores de IC₅₀ de 110, 60 y 83.59 µg/mL, respectivamente. Además, induce apoptosis a las 48 horas del tratamiento en las tres líneas celulares. El propóleos de Kermán causa arresto en diferentes fases del ciclo celular, dependiendo de la línea celular. En las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231, el arresto ocurre en la transición G0/G1 del ciclo celular, mientras que a las células SKBR-3 las arresta en la fase S [51]. La composición química del propóleos de Kermán aún se desconoce.

En la **Tabla 1** se resumen los efectos de los diferentes extractos de propóleos sobre la progresión del ciclo celular en células de cáncer de mama. El ciclo celular es un proceso complejo, regulado por la acción de múltiples moléculas diferentes. El propóleos proveniente de distintas regiones del mundo causa un arresto del ciclo celular en diferentes fases, afectando en paralelo la expresión y activación de distintas moléculas intracelulares. Los efectos de las diferentes muestras del propóleos son tan diversos por varias razones; primero, ya que, dependiendo del origen y el tipo de extracto, este contiene una combinación única de sustancias químicas bioactivas, cuya interacción química produce efectos biológicos únicos; segundo, una misma muestra de propóleos puede tener un efecto diferente en distintas líneas celulares cancerosas, dependiendo de la



combinación única de moléculas internas y externas (receptores de membrana) con las que cuentan las células para responder al estímulo.

Tabla 1. Efecto de propóleos provenientes de diferentes regiones del mundo sobre la progresión del ciclo celular en líneas celulares de cáncer de mama.

País de origen	Tipo de extracto	Fase del arresto	Duración del tratamiento	Línea celular	Referencia
Cuba	Etanólico	G0/G1	24 horas	MCF-7	[39]
Turquía	Etanólico	G1	72 horas	MCF-7	[35]
Argelia	Etanólico	S	24 horas	MDA-MB-231	[45]
Irán	Etanólico	S	48 horas	SKBR-3	[51]
Irán	Etanólico	G0/G1	48 horas	MDA-MB-231 y MCF-7	[51]

CONCLUSIÓN

El cáncer de mama es un grupo heterogéneo de enfermedades que afecta principalmente a las mujeres alrededor del mundo. A pesar de la disponibilidad de tratamientos, se siguen investigando mejores alternativas, incluyendo aquellas provenientes de productos naturales, como el propóleo. Los extractos de propóleos recolectados en distintas partes del mundo muestran actividad citotóxica en el cáncer de mama y alteran la expresión y actividad de moléculas intracelulares, impactando procesos como la muerte celular programada y la progresión del ciclo celular. El arresto del ciclo celular provocado por los extractos de propóleos puede ocurrir en diferentes fases del ciclo; sin embargo, cumple un mismo propósito: detener la proliferación de las células cancerosas. El efecto anticancerígeno de los propóleos es el resultado de los efectos individuales de sus componentes, así como de las posibles interacciones entre los compuestos químicos que lo constituyen. Estos hallazgos proporcionan una base esencial para el desarrollo futuro de fármacos a partir del propóleo y otros productos naturales, ya que ofrecen una comprensión detallada de los mecanismos moleculares detrás de su efecto anticancerígeno.



REFERENCIAS

- [1] W. R. Population. World Population Review. <https://worldpopulationreview.com/metrics/leading-causes-of-death-in-the-world> (accessed 12/04/2024, 2024).
- [2] R. D. Rosen and A. Sapro, "TNM classification," in StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing, 2023.
- [3] GLOBOCAN. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheet.pdf> (accessed 10/10/2024, 2024).
- [4] M. Akram, M. Iqbal, M. Daniyal, and A. U. Khan, "Awareness and current knowledge of breast cancer," Biological Research, vol. 50, no. 1, 2017-12-01 2017, DOI: <http://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>.
- [5] P. Mokhtari-Hessari and A. Montazeri, "Health-related quality of life in breast cancer patients: review of reviews from 2008 to 2018," Health and Quality of Life Outcomes, vol. 18, no. 1, 2020-12-01 2020, DOI: <http://doi.org/10.1186/s12955-020-01591-x>.
- [6] E. Forma and M. Bryś, "Anticancer Activity of Propolis and Its Compounds," Nutrients, vol. 13, no. 8, p. 2594, 2021.
- [7] F. Bray et al., "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," CA: A Cancer Journal for Clinicians, vol. 74, no. 3, pp. 229-263, 2024/05/01 2024, DOI: <http://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- [8] S. K. Yeo and J.-L. Guan, "Breast Cancer: Multiple Subtypes within a Tumor?," Trends in Cancer, vol. 3, no. 11, pp. 753-760, 2017-11-01 2017, DOI: <http://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.09.001>.
- [9] A. Carbone, "Cancer Classification at the Crossroads," Cancers, Article vol. 12, no. 4, Apr 2020, Art no. 980, DOI: <http://doi.org/10.3390/cancers12040980>.
- [10] E. J. Watkins, "Overview of breast cancer," Jaapa, vol. 32, no. 10, pp. 13-17, 2019.
- [11] A.-K. V. West et al., "Division induced dynamics in non-Invasive and invasive breast cancer," Biophysical Journal, vol. 112, no. 3, p. 123a, 2017.
- [12] L. N. Harris, N. Ismaila, L. M. McShane, and D. F. Hayes, "Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary," Journal of oncology practice, vol. 12, no. 4, pp. 384-389, 2016.
- [13] M. Malumbres, "Control of the cell cycle," in Abeloff's Clinical Oncology: Elsevier, 2020, pp. 56-73. e5.
- [14] J. R. McIntosh, "Mitosis," Cold Spring Harbor perspectives in biology, vol. 8, no. 9, p. a023218, 2016.
- [15] V. W. Yang, "The cell cycle," Physiology of the Gastrointestinal Tract, pp. 197-219, 2018.
- [16] V. Bankova et al., "Phytochemical Evidence for the Plant Origin of Brazilian Propolis from São Paulo State," vol. 54, no. 5-6, pp. 401-405, 1999, DOI: <http://doi.org/10.1515/znc-1999-5-616>.
- [17] J. M. Sforcin, A. Fernandes, C. A. M. Lopes, V. Bankova, and S. R. C. Funari, "Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity," Journal of Ethnopharmacology, vol. 73, no. 1, pp. 243-249, 2000/11/01/ 2000, DOI: [http://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00320-2](http://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00320-2).



- [18] C. Velazquez et al., "Antibacterial and free-radical scavenging activities of Sonoran propolis," *Journal of Applied Microbiology*, vol. 103, no. 5, pp. 1747-1756, 2007, DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2007.03409.x>.
- [19] B. Bueno-Silva, A. Marsola, M. Ikegaki, S. M. Alencar, and P. L. Rosalen, "The effect of seasons on Brazilian red propolis and its botanical source: chemical composition and antibacterial activity," *Natural Product Research*, vol. 31, no. 11, pp. 1318-1324, 2017/06/03 2017, DOI: <http://doi.org/10.1080/14786419.2016.1239088>.
- [20] J. Hernandez et al., "Sonoran Propolis: Chemical Composition and Antiproliferative Activity on Cancer Cell Lines," (in En), *Planta Med*, vol. 73, no. 14, pp. 1469-1474, 2007/11/27 2007, DOI: <http://doi.org/10.1055/s-2007-990244>.
- [21] D. Sawicka, H. Car, M. Borawska, and J. Nikliński, "The anticancer activity of propolis," (in en), *Folia Histochemica et Cytobiologica*, vol. 50, no. 1, pp. 25-37, 2012.
- [22] E. Alday et al., "Apoptotic induction by pinobanksin and some of its ester derivatives from Sonoran propolis in a B-cell lymphoma cell line," *Chemico-Biological Interactions*, vol. 242, pp. 35-44, 2015/12/05/ 2015, DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.09.013>.
- [23] Y. Lipovka, E. Alday, J. Hernandez, and C. Velazquez, "Molecular Mechanisms of Biologically Active Compounds from Propolis in Breast Cancer: State of the Art and Future Directions," *Food Reviews International*, pp. 1-38, 2021.
- [24] E. Alday, M. Navarro-Navarro, A. Garibay-Escobar, R. Robles-Zepeda, J. Hernandez, and C. Velazquez, "Advances in pharmacological activities and chemical composition of propolis produced in Americas," *Beekeeping and Bee Conservation—Advances in Research*, 2016.
- [25] V. Bankova, "Recent trends and important developments in propolis research," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2, p. 108379, 1900/01/01 2005, DOI: <http://doi.org/10.1093/ecam/neh059>.
- [26] O. Cuesta-Rubio, A. L. Piccinelli, and L. Rastrelli, "Tropical propolis: Recent advances in chemical components and botanical origin. ," 1st ed ed. *Medicinal plants: Biodiversity and drugs*: Taylor & Francis Group, 2012, pp. 209-240.
- [27] A. M. Gómez-Caravaca, M. Gómez-Romero, D. Arráez-Román, A. Segura-Carretero, and A. Fernández-Gutiérrez, "Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 41, no. 4, pp. 1220-1234, 2006/06/16/ 2006, DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.03.002>.
- [28] R. D. V. Sánchez, G. R. T. Urrutia, and A. S. Escalante, "El propóleos: conservador potencial para la industria alimentaria," *Interciencia*, vol. 38, no. 10, pp. 705-711, 2013.
- [29] J. M. Sforcin, "Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis," *Phytotherapy Research*, vol. 30, no. 6, pp. 894-905, 2016/06/01 2016, DOI: <http://doi.org/10.1002/ptr.5605>.
- [30] R. Thirugnanasampandan, S. B. Raveendran, and R. Jayakumar, "Analysis of chemical composition and bioactive property evaluation of Indian propolis," *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, vol. 2, no. 8, pp. 651-654, 2012/08/01/ 2012, DOI: [http://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60114-2](http://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60114-2).
- [31] F. Badria, H. Fathy, A. Fatehe, D. Elimam, and M. Ghazy, "Evaluate the cytotoxic activity of honey, propolis, and bee venom from different localities in Egypt against liver, breast, and colorectal



- cancer," *Journal of Apitherapy*, vol. 2, p. 1, 01/01 2017, DOI: <http://doi.org/10.5455/ja.20170203075953>.
- [32] P. Ruiz-Bustos et al., "Propolis: Antineoplastic Activity, Constituents, and Mechanisms of Action," *Current topics in medicinal chemistry*, vol. 23, no. 18, pp. 1753-1764, 2023.
- [33] D. Valencia et al., "Seasonal effect on chemical composition and biological activities of Sonoran propolis," *Food Chemistry*, vol. 131, no. 2, pp. 645-651, 2012/03/15/ 2012, doi: DOI: <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.08.086>.
- [34] H. Xuan et al., "Antitumor Activity of Chinese Propolis in Human Breast Cancer MCF-7 and MDA-MB-231 Cells," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2014, p. 280120, 2014/05/22 2014, DOI: <http://doi.org/10.1155/2014/280120>.
- [35] S. Misir, Y. Aliyazicioglu, S. Demir, I. Turan, and C. Hepokur, "Effect of Turkish Propolis on miRNA Expression, Cell Cycle, and Apoptosis in Human Breast Cancer (MCF-7) Cells," *Nutrition and Cancer*, vol. 72, no. 1, pp. 133-145, 2020/01/02 2020, DOI: <http://doi.org/10.1080/01635581.2019.1616100>.
- [36] S. Altabbal et al., "Propolis: A Detailed Insight of Its Anticancer Molecular Mechanisms," *Pharmaceuticals (Basel)*, vol. 16, no. 3, Mar 16 2023, DOI: <http://doi.org/10.3390/ph16030450>.
- [37] E. Alday et al., "Plant origin authentication of Sonoran Desert propolis: an antiproliferative propolis from a semi-arid region," *The Science of Nature*, vol. 106, no. 5, p. 25, 2019/05/08 2019, DOI: <http://doi.org/10.1007/s00114-019-1620-2>.
- [38] R. Masadah, D. Ikram, and S. Rauf, "Effects of propolis and its bioactive components on breast cancer cell pathways and the molecular mechanisms involved," *Breast Disease*, vol. 40, pp. S15-S25, 2021, DOI: <http://doi.org/10.3233/BD-219003>.
- [39] A. Popolo et al., "Antiproliferative activity of brown Cuban propolis extract on human breast cancer cells," *Nat Prod Commun*, vol. 4, no. 12, pp. 1711-6, Dec 2009. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20120113>.
- [40] M. Camargo et al., "Effects of nemorosone, isolated from the plant *Clusia rosea*, on the cell cycle and gene expression in MCF-7 BUS breast cancer cell lines," *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, vol. 22, no. 1, pp. 153-157, 2015.
- [41] D. Diaz-Carballo, S. Malak, W. Bardenheuer, M. Freistuehler, and H. P. Reusch, "Cytotoxic activity of nemorosone in neuroblastoma cells," *Journal of cellular and molecular medicine*, vol. 12, no. 6B, pp. 2598-608, Dec 2008, DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00232.x>.
- [42] F. Holtrup, A. Bauer, K. Fellenberg, R. A. Hilger, M. Wink, and J. D. Hoheisel, "Microarray analysis of nemorosone-induced cytotoxic effects on pancreatic cancer cells reveals activation of the unfolded protein response (UPR)," *British journal of pharmacology*, vol. 162, no. 5, pp. 1045-1059, 2011.
- [43] K. Sorkun, B. Süer, and B. Salih, "Determination of chemical composition of Turkish propolis," *Zeitschrift für Naturforschung C*, vol. 56, no. 7-8, pp. 666-668, 2001.
- [44] K. Engeland, "Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling," *Cell Death Differ*, vol. 29, no. 5, pp. 946-960, May 2022, DOI: <http://doi.org/10.1038/s41418-022-00988-z>.
- [45] R. Hassiba et al., "Algerian propolis: between protection of normal cells and potentialisation of the anticancer effects of doxorubicin against breast cancer cells via P-glycoprotein inhibition and



- cell cycle arrest in the S phase," *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, vol. 72, 04/01 2021, [DOI: http://doi.org/10.26402/jpp.2021.2.09](http://doi.org/10.26402/jpp.2021.2.09).
- [46] K. Boutabet, W. Kebsa, M. Alyane, and M. Lahouel, "Polyphenolic fraction of Algerian propolis protects rat kidney against acute oxidative stress induced by doxorubicin," *Indian journal of nephrology*, vol. 21, no. 2, pp. 101-106, 2011.
- [47] P. S. Ramos, C. Ferreira, C. L. A. Passos, J. L. Silva, and E. Fialho, "Effect of quercetin and chrysin and its association on viability and cell cycle progression in MDA-MB-231 and MCF-7 human breast cancer cells," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 179, p. 117276, 2024.
- [48] Z. Qi, S. Kong, S. Zhao, and Q. Tang, "Naringenin inhibits human breast cancer cells (MDA-MB-231) by inducing programmed cell death, caspase stimulation, G2/M phase cell cycle arrest and suppresses cancer metastasis," *Cellular and Molecular Biology*, vol. 67, no. 2, pp. 8-13, 2021.
- [49] R. Wang, J. Wang, T. Dong, J. Shen, X. Gao, and J. Zhou, "Naringenin has a chemoprotective effect in MDA-MB-231 breast cancer cells via inhibition of caspase-3 and-9 activities," *Oncology letters*, vol. 17, no. 1, pp. 1217-1222, 2019.
- [50] X. Zhu et al., "Pinocembrin inhibits the proliferation and metastasis of breast cancer via suppression of the PI3K/AKT signaling pathway," *Frontiers in Oncology*, vol. 11, p. 661184, 2021.
- [51] V. Soltaninejad, N. Kazempour, M. M. Yaghoobi, and A. Pardakhty, "Ethanollic Extract of Propolis from Kerman Area Triggers Apoptosis and Arrests Cell Cycle in Three Human Breast Cancer Cell Lines MDA-MB-231, SKBR and MCF-7," (in en), *Journal of Kerman University of Medical Sciences*, vol. 27, no. 2, pp. 120-133, 2020, [DOI: http://doi.org/10.22062/jkmu.2020.90615](http://doi.org/10.22062/jkmu.2020.90615).

Cómo citar este artículo:

Calderón Ahumada, A., Alday, E., Rascón, L., Velázquez, C., & Lipovka, Y. (2025). Propóleos interfiere con el ciclo celular en células de cáncer de mama. *EPISTEMUS*, 19(38), e3802424. <https://doi.org/10.36790/epistemus.v19i38.424>.

