

EFFECTO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DEL CÁLIZ DE *PHYSALIS PERUVIANA* L. SOBRE LA VIABILIDAD EN LÍNEAS CELULARES DE CÁNCER DE MAMA, CERVICOUTERINO, DE PRÓSTATA Y COLORRECTAL

**Tesis para obtener el grado de Licenciado/a en Obstetricia y
Puericultura**

PROFESOR GUÍA: JOAN VILLENA

SUSAN DEL POZO AYALA

DAFNE GÓMEZ PANELLI

FARYDE GÓMEZ SAN MARTÍN

CARLA NARVÁEZ GONZÁLEZ

CARMEN TAPIA ALDEA

Viña del Mar, 2022

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiéramos agradecer a nuestro tutor, el profesor Joan Villena, quien con mucha sabiduría, voluntad y paciencia nos guió en la construcción de este trabajo, estando presente en cada momento de este largo proceso. A la Universidad de Valparaíso, por darnos la oportunidad de llevar a cabo este estudio y a sus docentes quienes nos alentaron e inspiraron para seguir en el camino de la investigación. A la Escuela de Obstetricia y Puericultura de la Universidad de Valparaíso por inspirarnos y enseñarnos a amar la hermosa profesión que es la matronería. Por último, agradecer a nuestras familias quienes fueron y seguirán siendo nuestro pilar fundamental durante el periodo universitario, ya que sin su apoyo incondicional todo lo logrado hasta este momento no sería posible.

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVOS E HIPÓTESIS	11
Objetivo general	11
Objetivos específicos	11
Operacionalización de objetivos	11
Hipótesis o pregunta investigativa	18
MARCO TEÓRICO	19
Cáncer de Mama	23
Cáncer Cervicouterino	25
Cáncer de Próstata	27
Cáncer de Colón	29
Planta: Physalis peruviana L.	31
MATERIAL Y MÉTODO	34
Enfoque y alcance	36
Diseño general	36
Población y muestra	36
Fuente/s de información	36
Instrumento/s de recolección de datos	37
Consideraciones éticas	37
Análisis de datos	37
Limitaciones	38
RESULTADOS	39
DISCUSIÓN	44
CONCLUSIÓN	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXO	51

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Resultados	
Figura 1: Viabilidad porcentual de las células HT29	39
Figura 2: Viabilidad porcentual de las células MCF7	40
Figura 3: Viabilidad porcentual de las células MCF10A	41
Figura 4: Viabilidad porcentual de las células HELA	42
Figura 5: Viabilidad porcentual de las células PC3	43
Anexos	
Anexo 1	51
Lectura de placas HT29, concentraciones altas y bajas	51
Lectura de placas MCF10A, concentraciones altas y bajas	52
Lectura de placas MCF7, concentraciones altas y bajas	53
Lectura de placas HELA, concentraciones altas y bajas	54
Lectura de placas PC3, concentraciones altas y bajas	55
Anexo 2	56
Gráfico 6: Histograma con la distribución de los datos correspondiente a HT29. Con $P=0,00000$; Para una distribución no paramétrica.	56
Gráfico 7: Histograma con la distribución de los datos correspondiente a MCF7. Con $P=0,00000$; Para una distribución no paramétrica.	56

Gráfico 8: Histograma con la distribución de los datos correspondiente a MCF10A. Con $P = 0,00000$; Para una distribución no paramétrica.	57
Gráfico 9: Histograma con la distribución de los datos correspondiente a HELA. Con $P = 0,00000$; Para una distribución no paramétrica.	57
Gráfico 10: Histograma con la distribución de los datos correspondiente a PC3. Con $P = 0,00000$; Para una distribución no paramétrica.	58

RESUMEN

- **Introducción:** La planta *Physalis Peruviana L*, conocida como golden berries, endémica de los Andes sudamericanos, específicamente de Perú, y que posee propiedades anticancerosas, antimicobacterianas, antipiréticas, e inmunomoduladores, se ha convertido en un fruto innovador cuyo uso en la medicina alternativa es una opción para el tratamiento de enfermedades que afectan a un gran porcentaje de la población, entre ellas el cáncer de colon, mama, cérvico uterino y próstata.
- **Métodos:** Se evaluó la viabilidad celular en cultivos celulares de HELA, HT29, PC3, MCF7 y MCF10A siendo respectivamente cáncer cervicouterino, colon, próstata, mama y células inmortalizadas del epitelio mamario (control); expuestos a extracto del envoltorio de *Physalis Peruviana L* en concentraciones desde los 500 µg/ml a 5 µg/ml, cuyas placas serán leídas en un lector de microplacas y los resultados serán ordenados en un Excel para posteriormente ser evaluados mediante el programa STATISTICA 7.
- **Resultados:** Al tratamiento con extracto etanólico del cáliz de *Physalis Peruviana L*, las células MCF10A, MCF7, HELA, HT29 y PC3 demostraron resultados no paramétricos, indicando diferencias significativas en relación al control, que conllevan a la reducción del porcentaje de viabilidad, principalmente en concentraciones altas de 500 µg/mL, 375 µg/mL, 250 µg/mL, 125 µg/mL, 50 µg/mL; siendo no significativo el poder citotóxico del extracto de *Physalis Peruviana L* en concentraciones bajas de 37,5 µg/mL, 25 µg/mL, y disminuyendo aún más su efecto en las concentraciones de 12,5 µg/mL y 5 µg/mL.
- **Conclusiones:** El tratamiento con el extracto del cáliz de *Physalis Peruviana L* disminuyó la viabilidad en líneas celulares de cáncer de mama, cérvico uterino, colon y próstata, cumpliendo con la hipótesis establecida. La citotoxicidad de *Physalis Peruviana L* es dosis dependiente, a mayores concentraciones mayor reducción de la viabilidad celular.
- **Palabras claves:** *Physalis peruviana L*, Golden Berries, antitumoral, cáncer, neoplasia, cáncer de mama (MCF7), cáncer cérvico uterino (HELA), cáncer de colon (HT29), cáncer de próstata (PC3), epitelio de mama inmortalizada (MCF10A).

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se desarrolla un fenómeno mundial asociado a cambios demográficos que conlleva a un incremento en el envejecimiento de la población. La población mayor de 65 años crece aceleradamente a nivel mundial, generándose cambios en la pirámide poblacional, según datos entregados por las Naciones Unidas en su informe “Perspectivas de la población Mundial 2019”. En el año 2050 una de cada seis personas en el mundo tendrá más de 65 años (16%), de igual forma se estima que las personas mayores de 80 años se triplicarán, llegando a 426 millones. (1)

En Chile, el envejecimiento acelerado de la población se ha visto reflejado en un aumento considerable de personas mayores a 65 años. El cambio demográfico se relaciona directamente con la disminución en las tasas de mortalidad y el aumento de la esperanza de vida al nacer lo que contribuye al envejecimiento de la población actual. Según datos del INE (Instituto Nacional de Estadísticas) y el Censo realizado en el año 2017, se proyecta que para el año 2050 exista una relación de 176 mayores de 64 años por cada 100 menores de 15 años. (2)

Los cambios demográficos relacionados con el envejecimiento de la población generan consecuencias a nivel social, económico y político. La población mayor a 65 años, debido a alteraciones propias de la vejez, presenta altibajos en su salud que conllevan a una disminución de la calidad de vida. Diversas patologías muestran un aumento de incidencia a medida que avanza la edad, entre ellas las enfermedades crónicas no transmisibles como el cáncer, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades cardiovasculares y diabetes. (3)

En Chile, según estadísticas del INE (Instituto Nacional de Estadísticas), la población más afectada por el cáncer en el año 2017 y que conllevó a 19.391 muertes, fue la población de personas mayor a 65 años, en donde el cáncer fue la segunda causa de muerte más importante para este grupo etario. (3)

El cáncer corresponde a un crecimiento celular descontrolado que conlleva la formación de un tumor, que tiene posibilidades de diseminarse por otras partes del cuerpo. Las mayores tasas de incidencia de cáncer se encuentran en la población de 65 años y más, generando alteraciones psicosociales para este grupo etario. Dentro de los cambios producidos por esta patología, se adicionan alteraciones emocionales, interpersonales y de la calidad de vida.

El cáncer, según su nivel de agresividad y compromiso, posee tratamientos variables, siendo los más conocidos la cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia. Las terapias son entregadas a través de elementos citotóxicos que buscan eliminar las células cancerígenas y que, por consecuencia, poseen efectos secundarios relevantes para quienes poseen la patología y se encuentran bajo tratamiento. Es por ello, la gran importancia que tiene la innovación y búsqueda de nuevas formas de tratar y erradicar el cáncer, permitiendo entregar mayores opciones de calidad de vida a las personas afectadas. (4)

El uso de la medicina alternativa se remonta al inicio de la historia humana, en donde el hombre utilizaba los recursos naturales para mitigar dolores y curar enfermedades. Es por esta razón que entre las distintas prácticas complementarias utilizadas y difundidas a través de la cultura popular, las plantas medicinales siempre han ocupado un lugar destacado y durante mucho tiempo fueron el principal recurso terapéutico utilizado para tratar la salud de las personas

Como se indicaba anteriormente, desde tiempos remotos las plantas han sido utilizadas para fines medicinales debido a los principios activos que estas poseen. En nuestro país, los pueblos indígenas fueron pioneros en el uso de la flora para fines terapéuticos, entregando una nueva alternativa para promover la salud sin necesidad de recurrir a medicina farmacológica como tal, ya que no contaban con ella.

En la actualidad a nivel mundial predomina el uso de la medicina tradicional para el tratamiento de patologías transmisibles y no transmisibles, como el cáncer, los cuales tienden a poseer altos

costos y diversos efectos colaterales ante su uso. Por lo general, la farmacología actual incorpora elementos de la naturaleza como la flora, sin embargo, su uso se basa en los principios activos y no en la totalidad de propiedades de la planta. Es por esto, que surge la necesidad de indagar sobre las alternativas de tratamiento para patologías como el cáncer, que actualmente posee terapias cuyos efectos secundarios pueden afectar de sobremanera a la persona tratada.(5)

De acuerdo a lo mencionado, la medicina alternativa a través de la flora permitiría un importante avance en tratamientos alternativos para patologías como el cáncer mejorando así la calidad de vida, la economía y la salud de la población; por este motivo, surge la siguiente interrogante: ¿En nuestro país existen recursos fitogenéticos cuyos principios activos sean los adecuados para generar un beneficio para la salud?

En Chile, debido al gran ecosistema que posee, existen variedades de flora de las cuales se desconoce su potencial. En la búsqueda de una planta que permita su estudio debido a las propiedades activas que posee, y que permita ser una vía alternativa para el tratamiento de afecciones a la salud, se encuentra la *Physalis Peruviana L.*

Physalis peruviana L., es una planta originaria de los Andes sudamericanos, específicamente de Perú. Perteneciente a la familia de las Solanáceas, al género *Physalis*, y posee distintas y varias denominaciones comunes, en Chile, se conoce por “golden berries”, “*Physalis*” o “El fruto dorado”. Según estudios realizados, esta planta cumple con los requerimientos para poder ser utilizada como farmacología natural en algunos tipos de cáncer, permitiendo que en este estudio sea analizado su efecto en: Cáncer mama, Cáncer cervicouterino, Cáncer de próstata y Cáncer colorrectal.

Physalis Peruviana L., es considerado un fruto exótico por lo que su consumo a nivel mundial es muy bajo. Posee atributos nutricionales y sobre todo medicinales debido a su potencial anticanceroso, antimicobacteriano, antipirético, e inmunomodulador, siendo estas

características lo que permite que sea usado como medicina alternativa en enfermedades de diversa índole.

Con relación al cáncer, temática que será tratada en esta tesis, la mayoría de los tratamientos tradicionales no son suficientes para apaciguar las complicaciones que esta patología produce. Este corresponde a uno de los motivos por los cuales resulta relevante estudiar nuevas especies como *Physalis peruviana* L, que a través de sus principios activos podría indicar una línea investigativa en relación con sus beneficios para la salud.

Los tipos de cáncer que se utilizaran para fines de estudio en esta tesis son: cáncer de mama, cérvico uterino, cáncer de próstata y de colon, estos fueron seleccionados debido a su agresividad y gran prevalencia en la población actual.

El cáncer cervicouterino (CaCu) y de mama (CaMa) corresponde a la afección más común en mujeres de distinto rango etario. A pesar de los avances tecnológicos en materia de salud, el CaCu y CaMa sigue afectando a gran parte de la población, motivo por el cual se busca impulsar su prevención y detección precoz, donde los profesionales de salud matrócn y matrona cumplen un rol fundamental, a través de la toma de exámenes como el Papanicolau (PAP) y la mamografía. En cuanto al cáncer de próstata, este es considerado uno de los tumores malignos más frecuentes dentro de la población mundial masculina, en Chile fallecen 2.000 hombres por este tipo de cáncer al año (6). Respecto al cáncer de colon, este es considerado una de las neoplasias con mayor incidencia a nivel mundial, en Chile la tasa de mortalidad durante el año 2016 fue de 1.861 muertes, siendo la tasa de mortalidad ajustada de 7,19 por cada 100.000 habitantes. (7)

La prevención, diagnóstico y tratamiento temprano del cáncer tiene una importancia fundamental para reducir su mortalidad, mejorar la eficacia de la intervención médica, así como atenuar sus implicancias afectivas y psicológicas en la población.

Es por lo mencionado anteriormente que en esta tesis se abordará el uso del extracto etanólico del cáliz del fruto de *Physalis peruviana* L. y sus propiedades activas en relación a la citotoxicidad y proceso de muerte celular en líneas de cáncer cérvico uterino, mamario, de próstata y colorrectal.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Objetivo general

Investigar los efectos del extracto etanólico del cáliz de *Physalis Peruviana L.* sobre el crecimiento de las líneas celulares de Cáncer de mama, cervicouterino, de próstata y de colon (líneas MCF-7, HELA, PC3 y HT29 respectivamente), incluyendo una línea de control celular no tumoral de epitelio de mama inmortalizada (MCF10A).

Objetivos específicos

- Estudiar los efectos citotóxicos del extracto etanólico del cáliz de *Physalis Peruviana L.* sobre las líneas celulares de Cáncer de mama, cervicouterino, de próstata y colon (líneas MCF-7, HELA, PC3, HT29 respectivamente), incluyendo MCF10A, línea de control celular no tumoral de epitelio de mama inmortalizada.
- Determinar la concentración de extracto del envoltorio de *Physalis Peruviana L.* con mayores efectos beneficiosos sobre las líneas celulares de cáncer de mama, cervicouterino, próstata y colon (líneas MCF-7, HELA, PC3 y HT29 respectivamente), incluyendo la línea de control celular no tumoral de epitelio de mama inmortalizada (MCF10A).

Operacionalización de objetivos

1. Estudiar los efectos del extracto del envoltorio de *Physalis Peruviana L.* sobre las líneas celulares de Cáncer de mama, cervicouterino, de próstata y colon (líneas MCF-7, HELA, PC3 y HT29 respectivamente), incluyendo MCF10A, línea de control celular no tumoral de epitelio de mama inmortalizada.

NOMBRE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADORES	SUBINDICADOR
Efectividad del extracto de	Efectos del extracto de	Concentración del extracto	500 µg/ml 375 µg/ml	Microgramo por mililitro

<i>Physalis Peruviana</i> L. sobre líneas celulares de cáncer de mama	<i>Physalis Peruviana</i> L. sobre las líneas celulares de cáncer de mama, MCF-7.	Acción frente a línea celular MCF-7	250 µg/ml 125 µg/ml 50 µg/ml 37,5 µg/ml 25 µg/ml 12,5 µg/ml 5 µg/ml Favorable. Desfavorable. Ninguna	Viabilidad celular (%)
Efectividad del extracto de <i>Physalis Peruviana</i> L. sobre líneas celulares de cáncer cervicouterino	Efectos del extracto de <i>Physalis Peruviana</i> L. sobre las líneas celulares de cáncer cervicouterino, HELA.	Concentración del extracto Acción frente a línea celular HELA	500 µg/ml 375 µg/ml 250 µg/ml 125 µg/ml 50 µg/ml 37,5 µg/ml 25 µg/ml 12,5 µg/ml 5 µg/ml Favorable. Desfavorable. Ninguna	Microgramo por mililitro Viabilidad celular (%)
Efectividad del extracto de <i>Physalis</i>	Efectos del extracto de <i>Physalis Peruviana</i>	Concentración del extracto	500 µg/ml 375 µg/ml 250 µg/ml	Microgramo por mililitro

<i>Peruviana L.</i> sobre líneas celulares de cáncer de próstata	<i>L.</i> sobre las líneas celulares de cáncer de próstata, PC3.	Acción frente a línea celular PC3	125 µg/ml 50 µg/ml 37,5 µg/ml 25 µg/ml 12,5 µg/ml 5 µg/ml Favorable. Desfavorable. Ninguna	Viabilidad celular (%)
Efectividad del extracto de <i>Physalis</i> <i>Peruviana L.</i> sobre líneas celulares de cáncer de colon	Efectos del extracto de <i>Physalis Peruviana</i> <i>L.</i> sobre las líneas celulares de cáncer de colon, HT29.	Concentración del extracto Acción frente a línea celular HT29	500 µg/ml 375 µg/ml 250 µg/ml 125 µg/ml 50 µg/ml 37,5 µg/ml 25 µg/ml 12,5 µg/ml 5 µg/ml Favorable. Desfavorable. Ninguna	Microgramo por mililitro Viabilidad celular (%)
Efectividad del extracto de <i>Physalis</i> <i>Peruviana L.</i>	Efectos del extracto de <i>Physalis Peruviana</i> <i>L.</i> sobre las líneas	Concentración del extracto Acción frente a	500 µg/ml 375 µg/ml 250 µg/ml 125 µg/ml	Microgramo por mililitro Viabilidad

sobre líneas celulares MCF10A línea de control celular no tumoral de epitelio de mama inmortalizada	celulares de MCF10A línea de control celular no tumoral de epitelio de mama inmortalizada	línea celular MCF10A línea de control	50 µg/ml 37,5 µg/ml 25 µg/ml 12,5 µg/ml 5 µg/ml Favorable. Desfavorable. Ninguna	celular (%)
--	---	---------------------------------------	---	-------------

2. Determinar la concentración de extracto del envoltorio de *Physalis Peruviana L.* con mayores efectos beneficiosos sobre las líneas celulares de cáncer de mama, cervicouterino, de próstata y colon (líneas MCF-7, HELA, PC3 y HT29 respectivamente), incluyendo MCF10A, línea de control celular no tumoral de epitelio de mama inmortalizada.

NOMBRE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADORES	SUBINDICADOR
Extracto de <i>Physalis Peruviana L.</i> que genera efectos beneficiosos en líneas celulares	El extracto de <i>Physalis Peruviana L.</i> que sea beneficiosa en líneas celulares de cáncer de mama, MCF-7.	Extractos que actuaron en los casos favorables	Más beneficiosa entre los extractos de etanol	Frecuencia en porcentaje (%)
Concentración con mayor efecto de los extractos de <i>Physalis</i>	Concentración de <i>Physalis Peruviana L.</i> que genera un mayor efecto, de	Concentración de extracto que actuaron en los casos	Más beneficiosa entre las concentraciones (500 µg/ml, 375	Frecuencia en porcentaje (%)

<i>Peruviana L.</i> beneficiosos en líneas celulares	los extractos beneficiosos, en líneas celulares de cáncer de mama, MCF-7.	favorables	µg/ml, 250 µg/ml, 125 µg/ml, 50 µg/ml, 37,5 µg/ml, 25 µg/ml, 12,5 µg/ml, 5 µg/ml)	
Extracto de <i>Physalis Peruviana L.</i> que genera efectos beneficiosos en líneas celulares	El extracto de <i>Physalis Peruviana L.</i> que sea beneficiosa en líneas celulares de cáncer cervicouterino, HELA.	Extractos que actuaron en los casos favorables	Más beneficiosa entre los extractos de etanol	Frecuencia en porcentaje (%)
Concentración con mayor efecto de los extractos de <i>Physalis Peruviana L.</i> beneficiosos en líneas celulares	Concentración de <i>Physalis Peruviana L.</i> que genera un mayor efecto, de los extractos beneficiosos, en líneas celulares de cáncer cervicouterino, HELA.	Concentración de extracto que actuaron en los casos favorables	Más beneficiosa entre las concentraciones (500 µg/ml, 375 µg/ml, 250 µg/ml, 125 µg/ml, 50 µg/ml, 37,5 µg/ml, 25 µg/ml, 12,5 µg/ml, 5 µg/ml)	Frecuencia en porcentaje (%)
Extracto de	El extracto de	Extractos que	Más beneficiosa	Frecuencia en

<i>Physalis Peruviana</i> L. que genera efectos beneficiosos en líneas celulares	<i>Physalis Peruviana</i> L. que sea beneficiosa en líneas celulares de cáncer de próstata, PC3.	actuaron en los casos favorables	entre los extractos de etanol	porcentaje (%)
Concentración con mayor efecto de los extractos de <i>Physalis Peruviana</i> L. beneficiosos en líneas celulares	Concentración de <i>Physalis Peruviana</i> L. que genera un mayor efecto, de los extractos beneficiosos, en líneas celulares de cáncer de próstata, PC3.	Concentración de extracto que actuaron en los casos favorables	Más beneficiosa entre las concentraciones (500 µg/ml, 375 µg/ml, 250 µg/ml, 125 µg/ml, 50 µg/ml, 37,5 µg/ml, 25 µg/ml, 12,5 µg/ml, 5 µg/ml)	Frecuencia en porcentaje (%)
Extracto de <i>Physalis Peruviana</i> L. que genera efectos beneficiosos en líneas celulares	El extracto de <i>Physalis Peruviana</i> L. que sea beneficiosa en líneas celulares de cáncer de colon, HT29.	Extractos que actuaron en los casos favorables	Más beneficiosa entre los extractos de etanol	Frecuencia en porcentaje (%)
Concentración con mayor efecto de los extractos	Concentración de <i>Physalis Peruviana</i> L. que genera un	Concentración de extracto que actuaron en los	Más beneficiosa entre las concentraciones	Frecuencia en porcentaje (%)

de <i>Physalis Peruviana</i> L. beneficiosos en líneas celulares	mayor efecto, de los extractos beneficiosos, en líneas celulares de cáncer de colon, HT29.	casos favorables	(500 µg/ml, 375 µg/ml, 250 µg/ml, 125 µg/ml, 50 µg/ml, 37,5 µg/ml, 25 µg/ml, 12,5 µg/ml, 5 µg/ml)	
Extracto de <i>Physalis Peruviana</i> L. que genera efectos beneficiosos en líneas celulares	El extracto de <i>Physalis Peruviana</i> L. que sea beneficiosa en líneas celulares de MCF10A, línea de control celular no tumoral de epitelio de mama inmortalizada	Extractos que actuaron en los casos favorables	Más beneficiosa entre los extractos de etanol	Frecuencia en porcentaje (%)
Concentración con mayor efecto de los extractos de <i>Physalis Peruviana</i> L. beneficiosos en líneas celulares	Concentración de <i>Physalis Peruviana</i> L. que genera un mayor efecto, de los extractos beneficiosos, en líneas celulares de MCF10A, línea de control celular no	Concentración de extracto que actuaron en los casos favorables	Más beneficiosa entre las concentraciones (500 µg/ml, 375 µg/ml, 250 µg/ml, 125 µg/ml, 50 µg/ml, 37,5 µg/ml, 25 µg/ml)	Frecuencia en porcentaje (%)

	tumoral de epitelio de mama inmortalizada		$\mu\text{g/ml}$, 12,5 $\mu\text{g/ml}$, 5 $\mu\text{g/ml}$)	
--	---	--	--	--

Hipótesis o pregunta investigativa

Pregunta investigativa: ¿Qué propiedades tiene el extracto natural de *Physalis Peruviana L.* en líneas celulares de Cáncer de Mama, Cáncer Cervicouterino, Cáncer de Próstata, Cáncer de Colon y células no tumorales de mama inmortalizada?

Hipótesis:

El extracto etanólico del cáliz de *Physalis Peruviana L.* disminuye la viabilidad celular de las líneas celulares HELA de cáncer cervicouterino, MCF7 de cáncer de mama, PC3 de cáncer de próstata y HT29 de cáncer de colon.

MARCO TEÓRICO

La proliferación celular descontrolada en procesos de división genera la formación de tumores, los cuales pueden ser benignos o malignos. Los tumores cancerosos (malignos) pueden viajar a partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso denominado metástasis. (8)

El cáncer es una enfermedad no transmisible que afecta a millones de personas cada año, es por ello, se mantiene la necesidad de investigar y buscar nuevos y mejores tratamientos para esta patología. Durante el año 2020 el cáncer causó casi 10 millones de defunciones, siendo los tipos más comunes, cáncer de mama, cáncer pulmonar, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de piel y cáncer gástrico. (9)

Los tratamientos para el cáncer son variables, siendo los más conocidos la cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia. Comúnmente los tratamientos son administrados de forma combinada; generalmente y bajo criterios médicos se realiza la cirugía con la posterior terapia para erradicar las células neoplásicas. La cirugía consta en la extirpación del tumor canceroso y en algunos casos incluyendo la red linfática cercana al cáncer. La radioterapia corresponde a la administración de radiación cuya principal función es destruir las células cancerosas y disminuir el tamaño del tumor. Por su lado, la quimioterapia e inmunoterapia corresponden a un tratamiento farmacológico para eliminar las células cancerígenas y apoyar el sistema inmune en este proceso. (10)

En cuanto a los factores de riesgo del cáncer, es decir, factores que aumentan la probabilidad del desarrollo de dicha patología, se encuentra el consumo de tabaco, consumo de alcohol, dieta poco saludable, inactividad física y la contaminación ambiental. Dos tercios de las muertes por cáncer se relacionan directamente con los factores mencionados. (11)

Entre un 30% y un 50% de los cánceres son prevenibles, para esto se deben evitar los factores de riesgo anteriormente mencionados. También la detección precoz de la patología juega un rol importante en cuanto a la posibilidad de recuperación de la persona afectada reduciendo de esta manera la mortalidad, ya que aumenta la posibilidad de que el tratamiento funcione de manera correcta. (9)

En nuestro país, al igual que en el resto del mundo, se ha experimentado un marcado cambio demográfico asociado a un incremento en el envejecimiento poblacional, demostrando un aumento de las personas mayores de 65 años en las cuales se centra la mayor cantidad de comorbilidades y en especial, la morbilidad y mortalidad asociada a cáncer. (12)

En el año 2016 el cáncer en Chile fue la segunda causa de muerte luego de las enfermedades asociadas al sistema circulatorio. En cuanto a las proyecciones de mortalidad, cada año mueren más personas por cáncer y se espera que hacia el año 2023, el cáncer sea la primera causa de muerte en el país. (7)

Las células normales, crecen y se dividen para formar nuevas células según los requerimientos del cuerpo, cuando envejecen o se dañan, mueren y se generan nuevas células en su lugar. En la carcinogénesis, este proceso sistemático se altera, generando que las células dañadas que deben morir sobrevivan o que se produzcan más células de las que el cuerpo necesita (proliferación celular descontrolada) dando origen a tumores. (13)

El cáncer se produce por cambios en los genes que se encargan de controlar la forma en cómo funcionan las células, en especial, la forma en cómo estas se dividen y crecen. Como se mencionó anteriormente existen factores de riesgo que favorecen las alteraciones de las células del organismo; a los ya mencionados como el consumo de tabaco, alcohol y exposiciones ambientales, se suma la herencia genética de los progenitores. Estos factores se asocian a daños en el ADN, desencadenándose errores en la división celular.

Los cambios genéticos que favorecen al cáncer tienden afectar tres tipos principales de genes:

1. Protooncogenes: Son los encargados del crecimiento y división celular normal. Sin embargo, cuando se alteran pueden convertirse en genes causantes de cáncer (oncogenes), favoreciendo la sobrevivencia de las células que se encuentran dañadas o deben morir.
2. Genes supresores: Encargados de controlar el crecimiento y división celular. Estos genes son capaces de inducir la apoptosis de las células mutadas y de esta forma, evitar su proliferación.
3. Genes reparadores del ADN: Se dedican a reparar los daños presentes en el ADN. Al estar presente la alteración a este gen, su capacidad de reparación disminuye y se tienden a formar mutaciones adicionales a otros genes, cuyas alteraciones juntas pueden causar células cancerosas. (14)

Características biológicas de las células cancerosas

Las características celulares distintivas del cáncer, comprenden seis capacidades biológicas adquiridas durante el desarrollo de varios pasos de los tumores humanos, las cuales incluyen la mantención de señalización proliferativa, evasión de supresores del crecimiento principalmente las proteínas RB quien transduce señales inhibidores del crecimiento de origen extracelular y TP53 que recibe entradas de sensores de estrés y anomalías intracelulares pudiendo llegar a desencadenar apoptosis; resistencia a la muerte celular, inmortalidad replicativa, inducción de la angiogénesis, y por último, la activación de la invasión y metástasis. Detrás de estas funciones que caracterizan a las células cancerosas, existe una pérdida de estabilidad del genoma, lo que tiene como consecuencia una diversidad genética que acelera la adquisición de estas características y posibilita una inflamación crónica, lo cual fomenta otras funciones perjudiciales para la homeostasis del organismo.

La creación de un “ambiente tumoral” por parte de un grupo de células aparentemente normales es la otra dimensión que poseen los tumores, esto es beneficioso para la adquisición de estas características tan distintivas de las células cancerosas.(15)

Gen TP53

El gen TP53 corresponde a un gen supresor cuya función principal es detener la proliferación celular descontrolada que conlleva al desarrollo neoplásico. El gen TP53 se activa cuando la célula sufre daños en el ADN o es sometida a estrés celular, sufriendo un proceso de activación post-transduccional. Las mutaciones en el gen se relacionan en mayor porcentaje al desarrollo de los cánceres que afectan a la población.

Las mutaciones en el gen TP53 se pueden producir debido a herencia de los padres, factores ambientales y errores propios de la división celular. La mutación del gen de origen hereditario se denomina Síndrome de Li-Fraumeni, el cual corresponde a una alteración genética poco común que aumenta el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer, entre ellos el cáncer de mama. (15)

Gen RB

Corresponde a un gen que codifica para la proteína pRB, relevante para el control del ciclo celular, actuando principalmente en la fase G1. Se ve involucrado en cánceres como el de vejiga, hueso y mama.

Esta proteína está unida al factor de transcripción E2F, cuya primera función es detener el inicio de la fase S del ciclo celular. En segundo lugar, el complejo E2P-RB reprime la transcripción de otro tipo de genes. (16)

Gen BRCA1 - BRCA2 (Hereditario)

La presencia de BRCA1 se asocia en 50-80% de probabilidades de desarrollar cáncer de mama y predisposición al cáncer de ovario.

El gen oncosupresor BRCA1 se expresa en el cáncer de ovario y mama, por su lado el gen BRCA2 se expresa principalmente en el cáncer de mama. Su transmisión es hereditaria, lo que se debe en general, a la mutación de un alelo que se manifestara en la hija desarrollando un tumor.

Los seres humanos poseen 2 copias de cada gen en el cuerpo (BRCA1 y BRCA2), lo que permite que las células no se vuelvan cancerígenas e inicien una proliferación descontrolada. Cuando las personas heredan mutaciones tienen un gen que no funciona correctamente. Si por algún motivo, se pierde el gen restante, se inicia una proliferación descontrolada que conlleva a la formación de tumores con alto poder oncogénico. (16)

Cáncer de Mama

El Cáncer de mama (CaMa) se origina cuando las células de la mama comienzan a proliferar rápidamente y sin control, producto de la acumulación de células cancerosas se genera un bulto o tumor, el cual puede ser detectado mediante la palpación o a través de una mamografía. Si bien, la mayoría de los casos de cáncer de mama afectan a mujeres, los hombres también lo pueden padecer.

El cáncer de mama tiene diferentes clasificaciones, siendo la gran mayoría carcinomas, los cuales corresponden a tumores originados de células epiteliales que revisten órganos y tejidos. Cuando los carcinomas se forman en la mama, son específicamente adenocarcinomas, es decir, comienzan en las células de los conductos (los conductos de la leche) o los lobulillos (glándulas productoras de leche). (17)

Existen 2 tipos comunes de cáncer de mama, los cuales son **Carcinoma ductal infiltrante** y **Carcinoma lobulillar infiltrante**:

“El Carcinoma ductal infiltrante son células cancerosas que se originan en los conductos, luego salen de ellos y se multiplican en los tejidos mamarios, estas células cancerosas invasoras pueden llegar a diseminarse o formar metástasis en otras partes del cuerpo”. Por otro lado, “el Carcinoma lobulillar infiltrante son células cancerosas que se originan

en los lobulillos y después de diseminan de los lobulillos a los tejidos mamarios cercanos, al igual que el otro tipo de cáncer de mama, estas células cancerosas también pueden diseminarse a otras partes del cuerpo humano” (Centro para el control y la prevención de enfermedades, 2022).

Este cáncer se puede propagar a través del sistema linfático. El sistema linfático posee ganglios y una red de vasos linfáticos que los unen. Cuando se produce un cáncer de mama, las células cancerosas pueden ingresar a los vasos linfáticos y comenzar a acumularse en los ganglios linfáticos cercanos a la mama, es decir, en los ganglios linfáticos axilares, supraclaviculares, infraclaviculares o en los mamarios internos. Si las células cancerosas han invadido los ganglios linfáticos, existe una alta posibilidad de que haya ocurrido una propagación de estas hacia otras partes del cuerpo. (18)

La tasa de proliferación de las células cancerosas se calcula mediante una prueba KI-67, esta prueba se puede hacer para medir la proliferación celular y de esta manera ayudar a planificar el tratamiento o predecir los resultados del tratamiento. Por otro lado, también se puede determinar la tasa de proliferación de las células en la división celular, en la fase S, el cual es el porcentaje de células que muestra que están copiando su ADN a medida que se prepara para dividirse en dos o más células nuevas. Finalmente, si la fracción de la fase S o el índice de marcador ki-67 es alto, significa que las células cancerosas se están dividiendo de manera rápida.(19)

Pesquisa

El diagnóstico del CaMa se confirma mediante el informe histológico positivo. La biopsia percutánea mamaria es aceptada y utilizada en forma universal como el método de elección para la confirmación diagnóstica, dependiendo de la presentación clínica y/o imagenológica de la enfermedad, hay distintas opciones de biopsias, entre ellas, la core para nódulos sólidos, palpables y no palpables, sospechosos, BIRADS 4 y 5. Excepcionalmente, en casos donde existe descarga a través del pezón, podría indicarse citología. (18)

Tratamiento

Según la guía de Cáncer de Mama del MINSAL (Ministerio de Salud), los tratamientos actualmente utilizados para tratar el cáncer de mama son:

- Cirugía: Mastectomía parcial o tumorectomía (conservadora) o mastectomía total
- Quimioterapia y radioterapia adyuvante
- Cirugía de ganglios centinelas: Extirpación de sólo aquellos ganglios que están comprometidos.
- Terapia endocrina adyuvante: Comúnmente se usa tamoxifeno.

Cáncer Cervicouterino

El cáncer cervicouterino (CaCu) se produce cuando las células del cérvix, tercio inferior de la vagina, comienzan a crecer sin control. El cuello uterino está compuesto por dos principales grupos celulares, que dan origen al endocérvix, parte interna compuesta por células glandulares, y el exocérvix, parte externa compuesta por células escamosas. Entre los dos tipos predominantes de células, existe una zona de transformación (metaplasia), lugar donde se originan la gran mayoría de células neoplásicas.(20)

Las células de la zona de transformación en el cuello uterino no se vuelven neoplásicas repentinamente. En un inicio las células normales que componen el cérvix comienzan a tener alteraciones que desarrollan células precancerosas. En términos médicos a estos cambios se les denomina neoplasias intraepiteliales (NIE), las cuales se clasifican según grado de afectación del cuello uterino (NIE I, II, III, IV), siendo el NIE IV cáncer in situ, es decir, cuando las células neoplásicas cubren todo el cérvix, pero aún no atraviesan el estroma, por tanto, no corresponde a un cáncer invasor.

Los cánceres y pre-cánceres más comunes del cuello uterino se clasifican según su aspecto al microscopio, entre ellos se encuentran: **Carcinomas de células escamosas** desarrollados en la zona de transición (metaplasia) en el exocérnix y **Adenocarcinomas** producidos en las glándulas productoras de mucosidad en el endocérnix.(21)

Pesquisa

La mejor forma de pesquisar el CaCu es a través de los exámenes preventivos, como la prueba de VPH y papanicolaou (PAP). La detección temprana del cáncer mejora el pronóstico y tratamiento favoreciendo la sobrevivencia de las mujeres que desarrollan la enfermedad. El diagnóstico definitivo, ante la presencia de neoplasia, al igual que los demás cánceres se realiza a través de un estudio anatomopatológico en conjunto con estudios complementarios de etapificación y grado de metástasis.

La Sociedad Americana Contra el Cáncer recomienda a las personas con cuello uterino iniciar las pruebas de detección desde los 25 años hasta los 64 años, con la toma del papanicolaou (PAP) cada 3 años y examen de VPH cada 5 años para diagnosticar de forma temprana las lesiones precancerígenas y/o presencia de CaCu. (22)

Tratamiento

Según la Guía Clínica del MINSAL sobre CaCu, los tratamientos actualmente utilizados para tratar el cáncer cervicouterino son:

- Histerectomía
- Linfadenectomía: Extirpación de ganglios linfáticos.
- Traquelectomía: Cirugía para extirpar el cuello uterino. También es posible que se extirpe la parte superior de la vagina y algunos ganglios linfáticos de la pelvis.
- Braquiterapia
- Conización
- Tratamientos paliativos

Virus del Papiloma Humano:

El VPH (virus del papiloma humano), que afecta entre el 5 y 40% de las mujeres en edad reproductiva (15 - 49 años), corresponde al principal factor responsable de los cambios celulares en la zona de transformación dando origen a células neoplásicas en el cuello uterino. El VPH es un virus oportunista que posee más de 200 variantes de bajo y alto riesgo, siendo el tipo 16 y 18 (alto riesgo) las generadoras de gran parte del cáncer cervicouterino.

Actualmente y por norma del MINSAL (Ministerio de Salud) existe una vacuna contra el VPH. El Ministerio de Salud a través de su Plan Nacional de Inmunizaciones, implementó a partir del 2014, la vacunación contra VPH en las niñas de 4to (Primera dosis) y 5to Básico (Segunda dosis) de todos los establecimientos educacionales del país (3). La vacuna es tetravalente, por lo que protege contra los serotipos 6, 11, 16 y 18; siendo estas cepas las responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino. (23)

Cáncer de Próstata

El cáncer de próstata se origina cuando las células de la próstata comienzan a proliferar sin control, es un cáncer que se caracteriza por una lenta evolución. La próstata es una glándula que la poseen los hombres. Esta glándula produce parte del líquido que conforma el semen.

La próstata limita por superior con la vejiga y por posterior con el recto. Por el centro de la próstata pasa la uretra, conducto que transporta la orina y el semen fuera del cuerpo a través del pene.

Gran parte de los cánceres de próstata corresponden a adenocarcinomas. Estos cánceres se desarrollan a partir de las células glandulares. Otros tipos de cáncer que se pueden originar en la próstata son, carcinomas de células pequeñas, tumores neuroendocrinos, carcinomas de células transicionales y sarcomas, sin embargo, estos tipos de cáncer son poco comunes.

Dentro de los factores de riesgo que aumentan la posibilidad de tener cáncer de próstata encontramos la edad mayor de 45 años; hombres de raza negra y del caribe con ascendencia africana; hombres que vivan en Estados Unidos, el Caribe, Australia y noreste de Europa y hombres con mutaciones hereditarias del gen BRCA2. (24)

En Chile, la mortalidad por cáncer de próstata ha ido en aumento, llegando a 17,4 por 100.000 en el 2002, convirtiéndose en la 3era causa de muerte por cáncer en los hombres. El pronóstico y modalidad de tratamiento depende exclusivamente de la etapa del cáncer.(25)

Pesquisa

Existen dos formas de detectar el cáncer de próstata, una de ellas es el examen de Prueba Sanguínea del Antígeno Prostático Específico (PSA), este examen detecta el antígeno prostático, proteína producida por las células de la glándula prostática. Este antígeno se encuentra principalmente en el semen, aunque también existen pequeñas cantidades en la sangre. La relación entre el riesgo de tener cáncer de próstata con el nivel de PSA es directamente proporcional.

El segundo método para pesquisar el cáncer de próstata es mediante el examen digital del recto (tacto rectal). Este examen detecta cualquier abultamiento que se pueda encontrar en la zona de la próstata, lo cual podría ser un indicio de cáncer.(26)

Tratamiento

Según la Guía Clínica del MINSAL, los tratamientos actualmente utilizados para tratar el cáncer de próstata, cuya elección depende del estadio del cáncer, son:

- Cirugía
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Crioterapia
- Terapia hormonal

Cáncer de Colón

El colón corresponde a la parte más larga del intestino grueso cuya función es extraer el agua, algunos nutrientes y electrolitos de los alimentos parcialmente digeridos. La materia de desecho que queda posterior al paso por el colon se dirige al recto, la parte final del sistema digestivo.(27)

El cáncer de colon y al igual que la gran variedad de cánceres, se produce cuando las células comienzan a crecer descontroladamente. Según donde ocurre esta alteración, y debido a la cercanía de los órganos se puede producir cáncer de colon o rectal (cáncer colorrectal).

Dentro de los factores de riesgo existentes para el desarrollo de cáncer de colon se encuentra la edad, dietas pobres en fibras, frutas y verduras, además de factores genéticos, los cuales corresponden al 20% de los cánceres colorrectales. Sin embargo, a pesar de los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer, el 75% corresponde a cánceres colorrectales esporádicos.

En Chile, entre el año 2003-2007, en ambos sexos, se produjeron 1.626 nuevos casos de cáncer de colon, siendo más prevalente en el sexo masculino (10,8 por 100.000 habitantes). En el año 2016 se reportaron 1.862 muertes a raíz de cáncer colorrectal. La tasa de mortalidad va en aumento, motivo por el cual es de suma importancia el diagnóstico precoz de las alteraciones que conducen a la formación de tumores malignos. (28)

El cáncer de colon se tiende a producir cuando existe un crecimiento del revestimiento interno del colon, modificación denominada pólipos. No todos los pólipos desarrollados en el colon se transforman en cáncer, la producción de células neoplásicas depende principalmente del tipo de pólipo: **Pólipos adenomatosos (adenomas)**, tienden a generar cáncer y, **Pólipos inflamatorios y pólipos hiperplásicos**, estos son mucho más frecuentes y generalmente no son precancerosos.

Los adenocarcinomas (pólipos adenomatosos) constituyen el 96% de los cánceres de colon. Las células neoplásicas responsables del cáncer de colon se originan a partir de las células que producen mucosidad al interior del colon.

Si existe presencia de células neoplásicas en los pólipos, estas pueden traspasar a las capas del colon, puesto que, los pólipos se originan en la mucosa (capa más interna del órgano). Cuando las células neoplásicas se encuentren en la pared del colon, pueden afectar a vasos sanguíneos y ganglios linfáticos desarrollando la metástasis del cáncer a otras zonas del cuerpo. (29)

Pesquisa

En el cáncer de colon y recto (colorrectal), al igual que en otros cánceres, existen exámenes que permiten detectar tempranamente la presencia de una neoplasia, inclusive cuando ésta aún no genera síntomas. Dentro de ellos se encuentran: Prueba de sangre oculta en la materia fecal, sigmoidoscopia, colonoscopia, colonoscopia virtual, prueba de ADN en la materia fecal. (28)

La pesquisa temprana de procesos neoplásicos en el colon y/o recto permiten un mejor resultado en el tratamiento, calidad y sobrevida de quien posee el cáncer.

Tratamiento

Según la American Cancer Society, los tratamientos actualmente utilizados para tratar el cáncer colorrectal son: Los tratamientos varían según la etapa del cáncer y el momento de la pesquisa, entre ellos los más comunes son:

- Cirugía de colon y recto
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Inmunoterapia
- Ablación (destrucción de tumores pequeños < 4 cm): Con radiofrecuencia, etanol, crioterapia.

- Embolización (inyección en vasos sanguíneos para reducir el flujo sanguíneo): De arteria, quimioembolización, radioembolización.

El uso de la medicina alternativa se remonta al inicio de la historia humana, en donde el hombre utilizaba los recursos naturales para mitigar dolores y curar enfermedades. En nuestro país, los pueblos indígenas fueron pioneros en el uso de la flora para fines terapéuticos, entregando una nueva alternativa para promover la salud sin necesidad de recurrir a medicina farmacológica como tal. En la búsqueda de una planta que permita su estudio debido a las propiedades activas que posee, y que permita ser una vía alternativa para el tratamiento de afecciones a la salud, se encuentra la *Physalis Peruviana* L.

Planta: *Physalis peruviana* L.

Physalis peruviana L. es una planta semi arbustiva, anual o perenne, perteneciente al género *Physalis*, su tamaño varía entre 1 - 1,6 metros. En condiciones ideales de cultivo necesita alta luminosidad, temperaturas promedio entre 13 C° y 18 C° y humedad relativa de 70 a 80%; se prefieren suelos que presenten altos contenidos de materia orgánica y un pH entre 5,5 y 6,8. (30)

Su fruto es una baya carnosa con gran cantidad de semillas (100 a 300 semillas) envuelta en un cáliz de cinco sépalos que le otorga gran protección natural. El fruto es de apariencia esférica y evoluciona de un color verde a un amarillo-anaranjado. Posee un diámetro entre 1.25 y 2.5 cm, y un peso entre 4 y 10 gramos. (31)



Figura 1: Fruto y cáscara *Physalis peruviana* L.

Numerosos estudios han relacionado la planta *Physalis peruviana* L. con propiedades antioxidantes, lo cual previene el envejecimiento celular, además funciona como un antidiabético lo que ayuda a estabilizar los niveles de glucosa en sangre (32). Los beneficios de la planta también ayudan a fortalecer el sistema inmunológico y a evitar la aparición de cáncer, favorece la cicatrización de heridas y ayuda a combatir alergias como asma y sinusitis.

Dentro de su composición se encuentran vitamina A (30, 1 mg/100g), vitamina C (20 mg/100g) y vitaminas de complejo B como: tiamina (0,01 mg /100g), niacina (0,80 mg/100g) riboflavina (0, 17 mg/100g) y vitamina E (0,86 mg/100g). (5) Los principales componentes activos de vitamina A son los carotenos, específicamente los alfa-carotenos, betacarotenos y betacriptoxantinas.(31)

La principal característica del grupo *Physalis* es la producción de esteroides denominados witaesteroides (withanólidos, witafigalinas, acnistinas, ixocarpalactonas, perulactonas y figalinas), los cuales son originados a partir de la vía del ácido mevalónico y poseen gran interés farmacológico. *Physalis peruviana* L. elabora en su biogénesis los withanólidos y las witafigalinas. Sintetiza figalinas que se definen como lactonas sesquiterpénicas esteroidales, con estructura bastante compleja. Estas moléculas también han sido objeto de numerosos estudios en el campo de la medicina, con resultados promisorios como inmunoestimulantes, con actividad citotóxica para varios tipos de células cancerígenas y leucémicas, además de poseer propiedades antimicrobianas.

Fisalinas

Las fisalinas corresponden a un tipo de witaesteroides, sin embargo, además de presentar la lactona típica de los witoesteroides, poseen una α -lactona fusionada al anillo D. Son derivados esteroidales del tipo 13,14-seco-16,24 ciclo ergostano con carbonilo en C-15. Los principales compuestos activos en *Physalis* son las fisalinas A, B, D y F.

Las fisalinas se asocian a características inmunosupresoras, utilizadas, por ejemplo, en alergias, enfermedades autoinmunes y trasplantes de órganos. (33)

Withanólidos

Se denomina Withanólidos al conjunto de esteroides naturales de veintiocho átomos de carbono, los cuales poseen un esqueleto base de ergostano y en el cual sus carbonos 22 y 26 se encuentran oxidados formando una δ -lactona.

Los withanólidos se han asociado con propiedades tales como, hepatoprotector, antiinflamatorio, antitumoral y actividad citotóxica. (33)

Las propiedades antitumorales de los withanólidos se basan en NF- κ B, una vía de señal clásica en la formación de tumores. Las señales entre TP53 y NF- κ B están involucradas en la regulación de la supervivencia celular por la fisión mitocondrial. Dentro de las propiedades de los withanólidos destacan sus efectos anticancerígenos y la combinación de antiproliferativo y pro-apoptosis, convirtiéndose en complemento en la protección celular. A través del efecto antitumoral, los withanólidos favorecen la división celular controlada.

MATERIAL Y MÉTODO

Materiales:

- Hexano
- Diclorometano
- Acetato de Etilo
- Etanol
- Planta *Physalis Peruviana L*
- Matraces
- Tubos eppendorf
- Placas de 96 pocillos
- Pipetas de diversa capacidad
- Puntas de pipeta estériles
- Parafilm
- Guantes
- Pipeta graduada
- DMSO
- Balanza analítica
- Agitador vortex
- Agua miliq estéril
- Ácido tricloroacético al 50%
- Agua destilada
- Sulforodamina
- Trisbase

Metodología:

Protocolo de trabajo para el análisis de productos naturales. (Ver Anexo 1).

- 1) Para generar los extractos de la planta se utilizó extracto de etanol. Se colocó la planta en cada uno de los solventes por al menos 3 días, posterior a esto se evaporó el solvente en un matraz a una temperatura de 40-50 °C, formándose una película en el matraz que corresponde al extracto.
- 2) Cada extracto se diluyó a una concentración de 50 mg/ml en DMSO, siendo ésta la solución madre, la cual se congeló para su adecuada mantención.
- 3) Se preparó la solución de trabajo cada vez que se utilizó, diluyendo 100 veces la solución madre, obteniendo una concentración de 0,5 mg/ml en la que ya no existe citotoxicidad celular por parte de la concentración de solvente. Para ello se descongeló la solución madre y se extrajo 3µl para diluirse en 297µl de agua estéril Milli-Q.

- 4) Se trabajó con líneas celulares HELA, MCF7, HT29, PC3 y MCF10A (control) cada una en su placa. Se utilizaron placas de 96 pocillos, cada uno con 3000 células.
- 5) Se trataron las células con el extracto etanólico del cáliz de *Physalis peruviana* L. en las siguientes concentraciones:
- A: Células Control.
 - B: Control solvente (DMSO al 1% 10 µl en 100 µl de medio, es decir, diluido 10 veces más).
 - C: 500 µg/ml extracto en el medio.
 - D: 375 µg/ml extracto en el medio.
 - E: 250 µg/ml extracto en el medio.
 - F: 125 µg/ml extracto en el medio.
 - G: 50 µg/ml extracto en el medio.
 - H: 37,5 µg/ml extracto en el medio.
 - I: 25 µg/ml extracto en el medio.
 - J: 12,5 µg/ml extracto en el medio.
 - K: 5 µg/ml extracto en el medio.
- 6) Así a cada pocillo se le adicionó las concentraciones de trabajo indicadas anteriormente.
- 7) Luego la placa se dejó en cultivo por 72 horas.
- 8) Tras el tratamiento las células se fijaron con 50% ácido tricloroacético (25 µl/pocillo) a 4°C durante 1h.
- 9) Las células se lavaron con agua destilada, 3 veces por inmersión.
- 10) Se tiñeron las células con 0.1% sulforodamina B (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) disuelto en 1% ácido acético (50 µl/pocillo) durante 30 min y lavadas 3 veces con ácido acético al 1% (100-150 µl/pocillo) para eliminar el colorante no unido.
- 11) El colorante unido a proteína se solubilizó con 100 µl de 10 mM Tris base no tamponado.
- 12) La densidad celular se analizó en un lector de placas a 540 nm.
- 13) Los datos son expresados como absorbancia, luego transformados a viabilidad celular porcentual y por último analizados como media $\pm$ desviación estándar.

Enfoque y alcance

Cuantitativo

Diseño general

Se diseñó un estudio de tipo experimental, donde se analizarán los efectos del extracto etanólico de la envoltura del fruto de *Physalis peruviana* L. sobre las líneas celulares de cáncer de mama, cervicouterino, próstata y colon (líneas MCF-7, HELA, PC3 y HT29 respectivamente), incluyendo MCF10A, línea de control celular no tumoral de epitelio de mama inmortalizada.

Población y muestra

- Universo: Se utilizarán líneas celulares MCF-7 de cáncer de mama, HELA de cáncer cervicouterino, PC3 de cáncer de próstata y HT29 de cáncer de colon para realizar el estudio. Incluyendo MCF10A, línea de control celular no tumoral de epitelio de mama inmortalizada.
- Muestra: Corresponde a las células que se sembrarán, 3000 células por cada pocillo.
 - Línea celular MCF-7 (Cáncer de Mama)
 - Línea celular HELA (Cáncer Cervicouterino)
 - Línea celular PC3 (Cáncer de Próstata)
 - Línea celular HT29 (Cáncer de Colón)
 - Línea celular MCF10A (No tumoral, Epitelio de mama inmortalizada)

Fuente/s de información

- Unidad de estudio: Células de líneas celulares MCF-7, HELA, PC3 y HT29 tratadas con extractos del envoltorio de *Physalis Peruviana* L. Incluyendo MCF10A, línea de control celular no tumoral de epitelio de mama inmortalizada.
- Unidad informante: Planilla Excel con datos obtenidos en base a la lectura de las placas de líneas celulares de MCF-7, HELA, PC3 y HT29, incluyendo MCF10A, línea de control celular no tumoral de epitelio de mama inmortalizada.

- Unidad referencial: Espacio físico y equipo del laboratorio de la Universidad de Valparaíso.

Instrumento/s de recolección de datos

- Lector de microplacas

Consideraciones éticas

En esta tesis sobre *Physalis Peruviana L.* y su efecto en líneas celulares MCF-7, HELA, PC3 y HT29 (Cáncer de mama, cervicouterino, de próstata y colon respectivamente), incluyendo MCF10A, línea de control celular no tumoral de epitelio de mama inmortalizada; no existen consideraciones éticas, puesto que se trabajará con líneas celulares comerciales.

Análisis de datos

Para el proceso de análisis estadístico se utilizaron los programas Microsoft Excel 2010 y STATISTICA 7. Los datos recolectados a partir de la lectura de placas de las líneas celulares (n= 1320 datos), expresados en absorbancia fueron convertidos a viabilidad celular porcentual. Estos últimos datos, fueron ordenados en una planilla de Excel (Anexo 1), y según los criterios de exclusión se eliminaron datos erróneos. A partir de esta planilla se obtuvieron gráficos de barra por línea celular con los valores de la media y desviación estándar, de cada extracto y sus concentraciones.

En el primer análisis de datos, se pretende determinar si la distribución de los datos de cada línea celular (HT29, PC3, MCF7, HELA, MCF10) se comporta de forma paramétrica o no paramétrica, de acuerdo con este resultado, se utilizan determinados test. Se realizó la prueba de Chi cuadrado, prueba que hace referencia a lo observado v/s lo esperado, evaluando el valor de P. Cuando el valor de P es menor a 0,05 corresponde a un comportamiento no paramétrico y que, por tanto, existe una diferencia significativa; por otro lado, cuando el valor de P es mayor a 0,05 corresponde a un comportamiento paramétrico y que por tanto, no existe diferencia significativa.

Limitaciones

Dentro de las limitaciones o dificultades en la realización de este proyecto se encuentran:

- Durante el trabajo en laboratorio, debido a la poca experticia del manejo por parte de las investigadoras, se generaron “errores” en la adición de la solución de extracto de *Physalis peruviana* L. en algunos pocillos.
- Durante el trabajo en laboratorio, se realizó un rótulo incorrecto de algunas placas trabajadas.
- Dificultades en la siembra de las células cancerígenas (HELA y PC3 específicamente) retrasaron el trabajo en laboratorio, además de la entrega de resultados erróneos.

Dichas situaciones conllevaron a realizar nuevamente las placas afectadas, por lo tanto, a pesar de los errores cometidos, nuestra muestra continuó siendo considerable para obtener resultados significativos.

RESULTADOS

El total de la muestra analizada correspondió a 1320 datos de viabilidad celular porcentual, donde cada línea celular contaba con 264 datos.

En el análisis de datos y en base a las pruebas realizadas (Chi cuadrado) se obtuvo el siguiente resultado: Como se observa en los gráficos 1, 2, 3, 4 y 5 (Ver Anexo 2), el valor de P resulta $< 0,05$, por lo tanto, las variables correspondientes a las líneas celulares: HT29, MCF10A, MCF7, PC3 y HELA se comportan como no paramétricas.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Para la representación de los datos obtenidos (Ver anexo 2) se utilizaron gráficos de barras. En el eje Y se encuentra el porcentaje de viabilidad de cada línea celular y en el eje X, las concentraciones utilizadas del extracto etanólico de *Physalis Peruviana L.*, en concentraciones altas y bajas. El “*” representa la presencia de diferencias significativas.

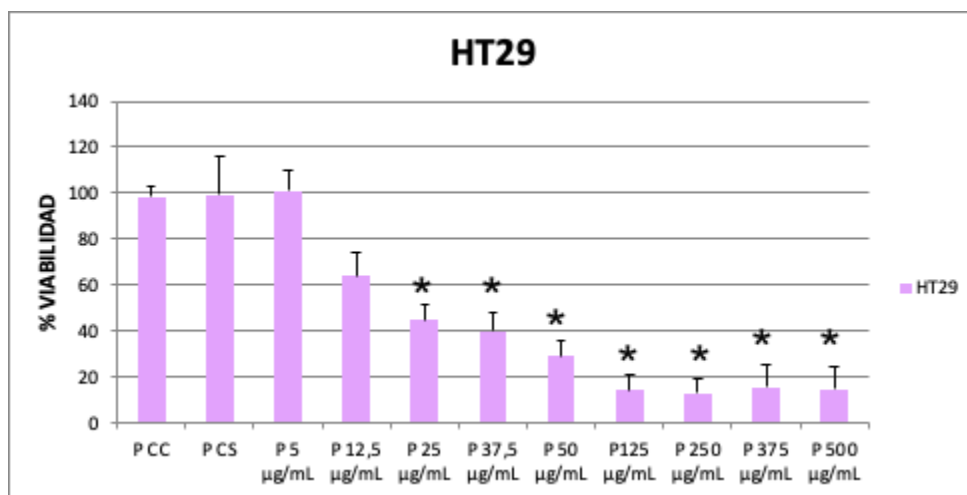


FIGURA 1: Viabilidad porcentual de las células HT29 expuestas a concentraciones de *Physalis Peruviana L.*: 500 $\mu\text{g/mL}$, 375 $\mu\text{g/mL}$, 250 $\mu\text{g/mL}$, 125 $\mu\text{g/mL}$, 50 $\mu\text{g/mL}$, 37,5 $\mu\text{g/mL}$, 25 $\mu\text{g/mL}$, 12,5 $\mu\text{g/mL}$ y 5 $\mu\text{g/mL}$.

En las células HT29 (Cáncer de Colon) tratadas con el extracto etanólico del cáliz de *Physalis Peruviana L*, se observa la reducción considerable de viabilidad celular en altas concentraciones (500, 375, 250, 125 $\mu\text{g/mL}$), tendiendo el mayor efecto a 250 y 125 $\mu\text{g/mL}$, reduciendo el porcentaje de viabilidad a un 15% aproximadamente. Sin embargo, en las concentraciones bajas (50, 37,5, 25, 12,5 y 5 $\mu\text{g/mL}$) se observa también una disminución de la viabilidad celular, pero en menor porcentaje; teniendo mayor efecto en concentraciones de 50 $\mu\text{g/mL}$, reduciendo el porcentaje de viabilidad a un 30% aproximadamente.

A medida que disminuye la concentración del extracto etanólico del cáliz de *Physalis Peruviana L*, se reduce considerablemente su poder citotóxico en las células HT29.

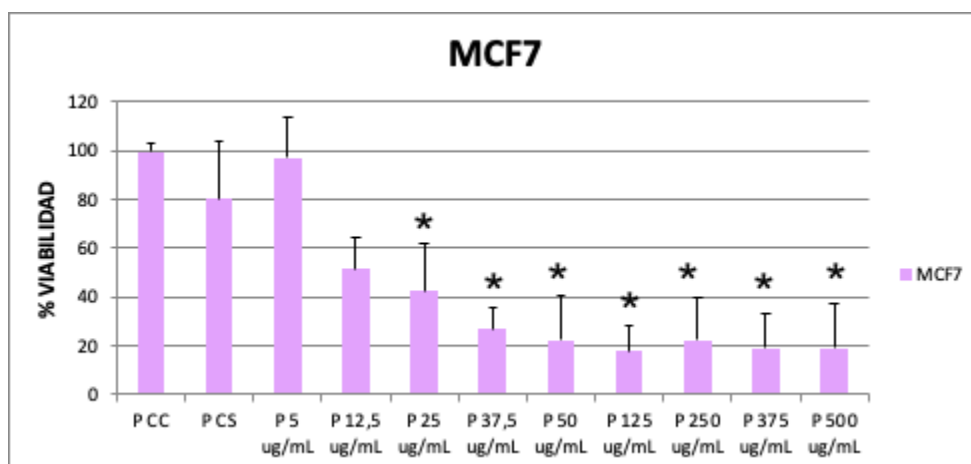


Figura 2: Viabilidad porcentual de las células MCF7 expuestas a concentraciones de *Physalis Peruviana L*: 500 $\mu\text{g/mL}$, 375 $\mu\text{g/mL}$, 250 $\mu\text{g/mL}$, 125 $\mu\text{g/mL}$, 50 $\mu\text{g/mL}$, 37,5 $\mu\text{g/mL}$, 25 $\mu\text{g/mL}$, 12,5 $\mu\text{g/mL}$ y 5 $\mu\text{g/mL}$.

En las células MCF7 (Cáncer de Mama) tratadas con el extracto etanólico del cáliz de *Physalis Peruviana L*, se aprecia la reducción de viabilidad celular en altas concentraciones (500 , 375 , 250 , 125 $\mu\text{g/mL}$), disminuyendo el porcentaje de viabilidad a un 20% aproximadamente. Sin embargo, en las concentraciones bajas (50, 37,5, 25 $\mu\text{g/mL}$) se observa, de igual forma, una reducción de la viabilidad celular, pero en menor porcentaje; teniendo mayor efecto en concentraciones de 50 $\mu\text{g/mL}$, aminorando el porcentaje de viabilidad a 21% aproximadamente.

De forma similar a lo observado en las células HT-29, al disminuir la concentración del extracto etanólico del cáliz de *Physalis Peruviana L.* se reduce considerablemente su poder citotóxico en las células MCF7. En concentraciones de 12,5 y 5 $\mu\text{g/mL}$ no existieron diferencias significativas respecto al control.

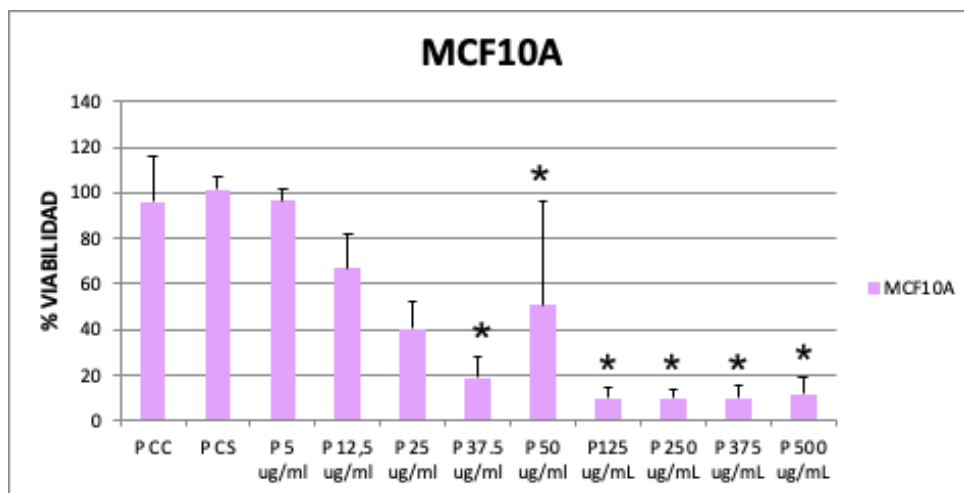


Figura 3: Viabilidad porcentual de las células MCF10A expuestas a concentraciones de *Physalis Peruviana L.*: 500 $\mu\text{g/mL}$, 375 $\mu\text{g/mL}$, 250 $\mu\text{g/mL}$, 125 $\mu\text{g/mL}$, 50 $\mu\text{g/mL}$, 37,5 $\mu\text{g/mL}$, 25 $\mu\text{g/mL}$, 12,5 $\mu\text{g/mL}$ y 5 $\mu\text{g/mL}$.

La línea control de células no tumorales MCF10A, que de igual manera fue tratada con el extracto etanólico del cáliz de *Physalis Peruviana L.*, demostró una reducción de viabilidad celular en altas concentraciones (500, 375, 250, 125 $\mu\text{g/mL}$), reduciendo el porcentaje de viabilidad a 10% aproximadamente. En las concentraciones bajas (50, 37,5 $\mu\text{g/mL}$) se observa una decrecimiento en la viabilidad celular, pero en menor porcentaje; teniendo mayor efecto y diferencias significativas, en concentraciones de 37,5 $\mu\text{g/mL}$, disminuyendo el porcentaje de viabilidad a 18% aproximadamente.

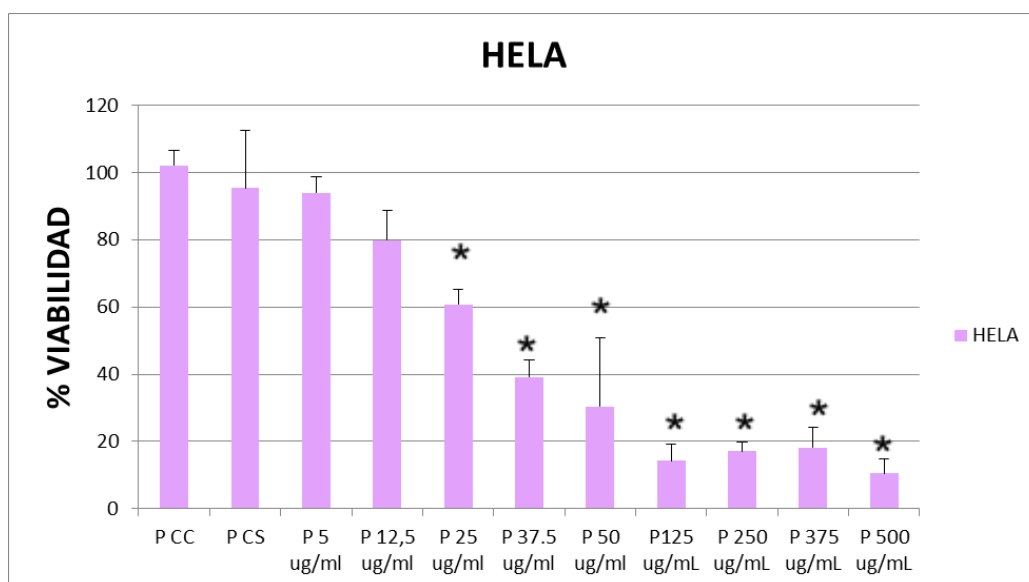


Figura 4: Viabilidad porcentual de las células HELA expuestas a concentraciones de *Physalis Peruviana L*: 500 $\mu\text{g/mL}$, 375 $\mu\text{g/mL}$, 250 $\mu\text{g/mL}$, 125 $\mu\text{g/mL}$, 50 $\mu\text{g/mL}$, 37,5 $\mu\text{g/mL}$, 25 $\mu\text{g/mL}$, 12,5 $\mu\text{g/mL}$ y 5 $\mu\text{g/mL}$.

Las células HELA que fueron tratadas con el extracto etanólico del cáliz de *Physalis Peruviana L*, muestran una simplificación significativa del porcentaje de viabilidad a altas concentraciones (500, 375, 250, 125 $\mu\text{g/mL}$), disminuyendo el porcentaje de viabilidad a 10% aproximadamente en la concentración de 500 $\mu\text{g/mL}$. A concentraciones bajas del extracto de *Physalis* (50, 37,5, 25 $\mu\text{g/mL}$) se presentan diferencias significativas y por consiguiente, un decrecimiento del porcentaje de viabilidad; siendo la concentración de 50 $\mu\text{g/mL}$ la que logró reducir el porcentaje de viabilidad a 30% aproximadamente.

A medida que disminuye la concentración del extracto, no existen diferencias significativas respecto al control (12,5 y 5 $\mu\text{g/mL}$) y por tanto, no afectan a la viabilidad celular.

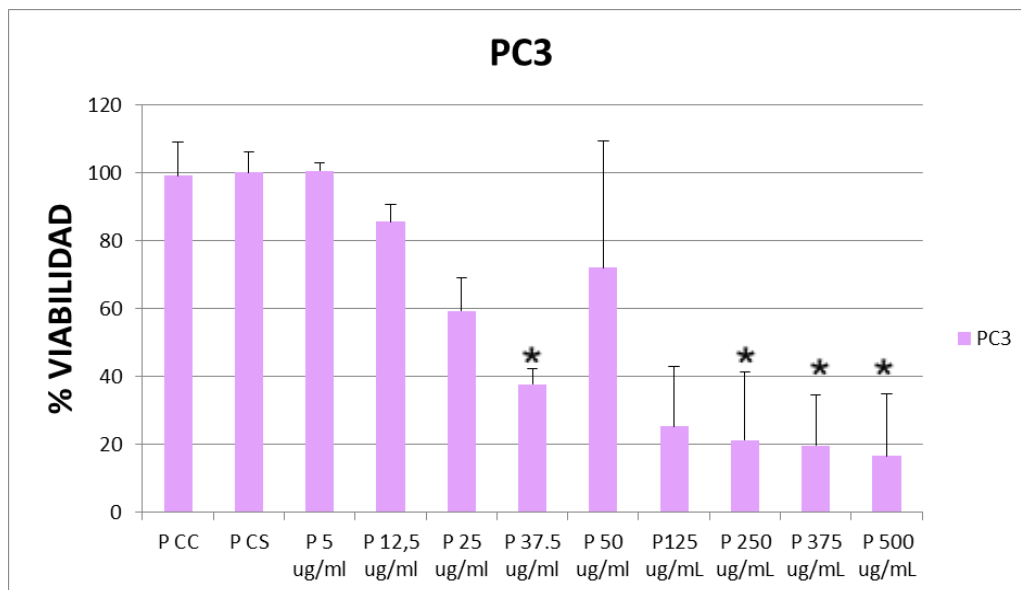


Figura 5: Viabilidad porcentual de las células PC3 expuestas a concentraciones de *Physalis Peruviana L*: 500 µg/mL, 375 µg/mL, 250 µg/mL, 125 µg/mL, 50 µg/mL, 37,5 µg/mL, 25 µg/mL, 12,5 µg/mL y 5 µg/mL.

Las células PC3 tratadas con el extracto etanólico del cáliz de *Physalis Peruviana L*, muestran diferencias significativas en relación al control y reducción del porcentaje de viabilidad en concentraciones altas (500, 375, 250 µg/mL), tendiendo un valor de la viabilidad celular de un 20% aproximadamente. Este mismo comportamiento se observa en las concentraciones de 125 y 50 µg/mL, pero en ellas no se encontraron diferencias significativas respecto al control. Dentro de las concentraciones bajas que fueron utilizadas en el tratamiento de las células, solo disminuye considerablemente el porcentaje de viabilidad en la concentración de 37,5 µg/mL, a un 38% aproximadamente.

Al igual que en todos los tratamientos realizados, al decrecer la concentración del extracto etanólico de *Physalis Peruviana L*, no existen diferencias significativas en relación al control y, por tanto, no disminuye el porcentaje de viabilidad celular.

DISCUSIÓN

Luego de analizar los resultados de la presente investigación se puede considerar que el extracto etanólico del cáliz de *Physalis Peruviana L.* reduce la viabilidad celular de las líneas celulares utilizadas: HT29, MCF10A, MCF7, PC3 y HELA. Todas las líneas demostraron diferencias significativas (Ver FIGURAS 1,2,3,4 y 5) al ser tratadas con el extracto etanólico del cáliz de *Physalis Peruviana L.*, reduciendo el porcentaje de viabilidad.

El estudio publicado por Zavala ET AL. 2006 utilizó el extracto etanólico de hojas y tallos de *Physalis peruviana* y línea celular de cáncer de colon: colo-205. Demostró que, a mayores concentraciones de extracto, mayor era el porcentaje de destrucción celular e inhibición de su crecimiento. Mientras que las concentraciones más bajas (1, 2 y 3) de los extractos de tallos y hojas de *Physalis peruviana* mostraron un crecimiento similar al de los controles sin extracto. (34)

Al igual que en el presente bioensayo se evidenció que la viabilidad celular y el efecto citotóxico son dosis dependientes, es decir, que a mayor concentración del extracto también es mayor la disminución de la viabilidad celular, mientras que a menor concentración esta no se ve mayormente afectada.

La investigación DE AREIZA-MAZO ET AL. 2013 utilizó el extracto acuoso de la fruta *Physalis peruviana* en concentraciones de entre 25 y 400 µg/mL y líneas celulares de cáncer de colon: células de adenocarcinoma SW480 y sus derivadas metastásicas SW620. Esta investigación evidenció que el extracto acuoso de uchuva presentó actividad citotóxica, selectiva, anti proliferativa contra SW480 y SW620, mediante inducción de apoptosis. (35)

Por consiguiente, se puede evidenciar que el extracto de *Physalis peruviana L.* es compatible con los efectos citotóxicos que se buscaban sobre la viabilidad celular en cada investigación,

incluyendo la nuestra en distintas líneas celulares cancerígenas y no cancerígenas. Sin embargo, no existe selectividad para células cancerígenas, puesto que el extracto etanólico de cáliz afecta tanto a las células tumorales como no tumorales (en nuestro caso, MCF-10A).

CONCLUSIÓN

A partir de los resultados obtenidos en la presente investigación se concluye que los tratamientos realizados a las líneas celulares tumorales HT29, MCF7, HELA, PC3 y en la línea control no tumoral MCF10A con el extracto etanólico del cáliz de *Physalis Peruviana L*, muestran disminución en la viabilidad celular, tal y como se esperaba y planteaba en la hipótesis, demostrando citotoxicidad del extracto en células tumorales. Sin embargo, este extracto no es selectivo para estas células, puesto que afecta de igual manera a células no cancerígenas, por lo que si se tratara a una persona con cáncer, este extracto atacaría a todas sus células por igual sin distinción alguna.

El extracto etanólico del cáliz de *Physalis Peruviana L*, generan disminución de la viabilidad celular a las más altas concentraciones (500, 375, 250, 125, 50 $\mu\text{g/mL}$), mientras que el efecto fue menor en concentraciones bajas (37,5 y 25 $\mu\text{g/mL}$) y nulo en las concentraciones de 12,5 y 5 $\mu\text{g/mL}$.

También se puede concluir que el efecto del extracto etanólico del cáliz de *Physalis Peruviana L* en las líneas celulares de cáncer de mama, cervicouterino, próstata y colon, son dosis dependientes, es decir, a mayor concentración del extracto favorece la disminución de la viabilidad celular.

Nuestra investigación da lugar a futuros estudios de los extractos de *Physalis Peruviana L*. y su citotoxicidad, con el objetivo de poder continuar con la búsqueda de la selectividad del extracto. Asimismo invita a la carrera de Obstetricia y Puericultura a introducirse en el área investigativa dándole versatilidad a nuestro perfil profesional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nations U. Envejecimiento [Internet]. 2019. Available from: <https://www.un.org/es/global-issues/ageing>
2. INE. Demografía y vitales [Internet]. Demografía y vitales. 2021. Available from: <https://www.ine.cl/estadisticas/sociales/demografia-y-vitales>
3. INE. Cáncer en Chile: 25,9% de las muertes en 2017 se produjo por tumores [Internet]. Available from: <https://www.ine.cl/prensa/detalle-prensa/2020/02/04/cáncer-en-chile-25-9-de-las-muertes-en-2017-se-produjo-por-tumores>
4. Instituto Nacional del Cáncer. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. ¿Qué es el cáncer? 2021. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
5. El País. Fármacos nacidos de plantas [Internet]. Fármacos nacidos de plantas. 2004. Available from: https://elpais.com/diario/2004/10/17/eps/1097994420_850215.html
6. Pontificia Universidad Católica de Chile. Cáncer de próstata: anualmente fallecen 2 mil chilenos por la enfermedad [Internet]. Cáncer de próstata: anualmente fallecen 2 mil chilenos por la enfermedad. 2019. Available from: <https://medicina.uc.cl/noticias/cancer-de-prostata-anualmente-fallecen-2-mil-chilenos-por-la-enfermedad/#:~:text=En Chile se estima que,año por cáncer de próstata>
7. MINSAL. Plan Nacional de Cáncer [Internet]. Plan Nacional de Cáncer. 2018. Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/01/2019.01.23_PLAN-NACIONAL-DE-CANCER_web.pdf
8. Brigitte Osterath. Cáncer: crecimiento celular descontrolado [Internet]. Cáncer: crecimiento celular descontrolado. 2014. Available from: <https://www.dw.com/es/cáncer-crecimiento-celular-descontrolado/a-1741310>
9. OMS. Cáncer [Internet]. Cáncer. 2022. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

10. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del Cáncer [Internet]. Tratamiento del Cáncer. 2022. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos>
11. Anderson M. Factores de riesgo de cáncer [Internet]. Factores de riesgo de cáncer. Available from: <https://mdanderson.es/el-cancer/prevencion/factores-de-riesgo-de-cancer>
12. MINSAL. PROGRAMA NACIONAL DE SALUD DE LAS PERSONAS ADULTAS MAYORES [Internet]. 2014. Available from: https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/Borrador documento Programa Nacional de Personas Adultas Mayores- 04-03_14.pdf
13. Society AC. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/que-es-el-cancer.html>
14. Isacaz N. Cambios genéticos y factores de riesgo del cáncer [Internet]. 2018. Available from: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/cancer-cambios-geneticos-factores-riesgo>
15. Augusto Silva, Ana Gutiérrez del Arroyo CA e IL. Estructura, regulación y funciones del gen supresor de tumores p53 [Internet]. 2002. Available from: <https://conganat.uninet.edu/conferencias/C016/index.html>
16. Brandan N. Genética del cáncer: Protooncogenes y genes supresores de tumores [Internet]. 2014. Available from: <https://obgin.net/wp-content/uploads/2016/12/Oncogenes-y-Genes-Supresores-de-Tumores.pdf>
17. Society AC. ¿Qué es el cáncer de seno? [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/que-es-el-cancer-de-seno.html>
18. MINSAL. Guías Clínicas AUGE: Cáncer de mama. 2015; Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaMama.pdf>
19. Society AC. Ploidía y proliferación celular en el cáncer de seno [Internet]. 2019. Available from:

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/pruebas-de-ploidia-y-de-proliferacion-celular.html>

20. Society AC. ¿Qué es cáncer de cuello uterino (cervical)? [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/acerca/que-es-cancer-de-cuello-uterino.html>
21. MINSAL. Guías Clínicas AUGE: Cáncer Cervico Uterino [Internet]. 2015. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaCU.pdf>
22. Society AC. Guías de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para la prevención y la detección temprana del cáncer de cuello uterino [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/guias-de-deteccion-del-cancer-de-cuello-uterino.html>
23. MINSAL. Vacunación contra el Virus del Papiloma Humano [Internet]. 2018. Available from: <https://www.minsal.cl/vacunacion-contr-el-virus-del-papiloma-humano/>
24. Society AC. Cáncer de Próstata [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata.html>
25. MINSAL. Guía Clínica: Cáncer de Próstata en personas de 15 años y más. 2010.
26. Society AC. Pruebas de detección para el cáncer de próstata [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/pruebas-de-deteccion-para-el-cancer-de-prostata.html>
27. Clinic M. Cáncer de Cólón [Internet]. 2022. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/colon-cancer/symptoms-causes/syc-20353669>
28. Ministerio de Salud; Gobierno de Chile. Guía de Práctica Clínica Cáncer Colorectal en Personas de 15 años y más [Internet]. 2018. Available from: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/05/RE_GPC-Cáncer-Colorectal-en-personas-de-15-años-y-más_2018.pdf

29. Society AC. ¿Qué es el cáncer colorrectal? [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/acerca/que-es-cancer-de-colon-o-recto.html>
30. Crosley L, Henríquez JM, Parra F, Pacheco P, Escobar H, Parra C. Rescue of the cultivation of goldenberry (*Physalis peruviana*) in the andes of northern chile. *Idesia*. 2019;37(4):115–8.
31. Fischer G, Almanza-Merchán PJ, Miranda D. Importancia y cultivo de la uchuva (*Physalis peruviana* L.). *Rev Bras Frutic*. 2014;36(1):01–15.
32. Cahuana Canaza R. Efecto Hipoglicemiante de *Physalis Peruviana*, “AGUAYMANTO” en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2, Hospital Regional “MANUEL Núñez Butrón”. [Internet]. 2016. Available from: <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/3274308>
33. Hernández Peves MM. Actividad antioxidante y citotóxica de las fisalinas y de los flavonoides presentes en las hojas de *Physalis peruviana* L. -UNMSM. Univ Nac Mayor San Marcos [Internet]. 2015;91. Available from: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/4786/Hernández_pm.pdf?sequence=1&isAllowed=y
34. Zavala D, Quispe A, Posso M, Rojas J, Vaisberg A. Efecto citotóxico de *Physalis peruviana* (capulí) en cáncer de colon y leucemia mieloide crónica [Internet]. Vol. 67. UNMSM. Facultad de Medicina; 2006 [cited 2022 Dec 5]. 283–289 p. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832006000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
35. Areiza-mazo N, Maldonado ME, Rojano B. Extracto acuoso de uchuva (*Physalis peruviana*): actividades antiproliferativa, apoptótica y antioxidante. 2013;15:41–55.

ANEXO

Anexo 1

Placas HT29:

Altas:

HT29-6-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2,789	2,905	2,88	2,799	2,83	2,812	2,692	2,93	2,953	2,908	2,76	2,856
B	2,938	3,075	3,145	2,755	2,997	2,694	2,994	3,005	3,164	3,118	3,196	2,592
C	0,543	0,511	0,486	0,476	0,828	0,571	0,865	0,85	0,609	0,665	0,849	0,704
D	0,437	0,518	0,625	0,45	0,694	0,7935	0,982	0,869	0,7935	0,87	0,461	0,7935
E	0,447	0,45	0,454	0,565	0,609	0,567	0,711	0,749	0,489	0,569	0,389	0,42
F	0,445	0,525	0,539	0,528	0,593	0,608	0,551	0,656	0,6025	0,713	0,701	0,397
G	0,526	0,656	0,673	0,685	0,627	0,705	0,716	0,6985	0,68	0,694	0,708	0,62
H	2,798	2,95	2,776	2,919	2,891	2,871	2,76	2,885	2,81	2,972	2,822	2,902

HT29-10-01-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2,936	2,882	3,035	3,251	2,809	2,645	2,907	2,633	3,028	3,011	2,947	2,842
B	2,987	2,959	3,052	2,66	2,459	0,886	2,69	2,722	3,289	3,175	2,917	3,069
C	0,219	0,183	0,167	0,186	0,177	0,172	0,184	0,183	0,169	0,186	0,157	0,205
D	0,254	0,176	0,191	0,187	0,185	0,187	0,226	0,21	0,204	0,203	0,174	0,231
E	0,192	0,16	0,197	0,181	0,174	0,218	0,219	0,19	0,206	0,211	0,17	0,255
F	0,372	0,197	0,207	0,233	0,228	0,197	0,243	0,216	0,218	0,245	0,252	0,285
G	1,21	1,057	0,925	1,089	1,022	1,056	1,024	0,836	0,9508	1,2	0,709	1,081
H	2,941	3,012	2,981	3,076	2,87	2,964	3,2	2,645	2,98	2,988	2,77	2,894

Bajas:

HT29-17-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	3,057	3,085	3,052	3,047	2,994	3,007	2,928	3,025	3,038	3,061	3,026	2,909
B	3,06	3,121	3,121	3,059	3,061	3,049	3,043	3,015	3,039	3,077	2,96	2,96
C	0,603	0,716	0,685	0,764	0,658	0,59	0,671	0,316	0,715	0,605	0,646	0,512
D	1	1,022	1,008	1,047	1,033	1,108	0,991	1,142	1,05	1,049	0,95	0,819
E	1,138	1,195	1,175	1,241	1,164	1,224	1,213	1,179	1,114	1,2	1,091	1,021
F	1,771	1,853	1,902	1,85	1,934	1,788	1,845	1,063	1,759	1,66	1,631	1,657
G	2,69	2,917	2,898	2,89	2,924	2,951	2,887	2,851	2,865	2,781	2,815	2,634
H	2,946	3,003	2,962	2,913	3	2,996	2,884	2,955	2,904	2,952	2,899	2,949

HT29-20-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2,731	3,133	2,629	2,837	2,892	2,94	3,131	3,193	2,779	2,95	3,107	2,631
B	2,697	3,01	3,224	3,073	3,234	3,211	3,232	3,123	3,173	3,29	3,127	2,907
C	0,9	1,326	1,182	1,09	1,264	1,313	1,312	1,119	1,298	1,189	0,891	1,148
D	1,432	1,505	1,255	1,434	1,501	1,408	1,428	1,208	1,472	1,309	1,005	1,231
E	1,406	1,507	1,376	1,762	1,278	1,533	1,494	1,608	1,358	1,247	1,621	1,459
F	1,712	2,081	2,273	2,195	2,362	2,108	1,971	2,257	2,079	2,089	1,817	1,796
G	3,067	3,095	3,058	3,344	3,332	3,232	3,333	3,226	3,162	3,085	3,311	2,487
H	3,307	3,357	3,368	3,208	3,317	3,241	2,995	3,203	3,334	2,882	3,017	2,843

Placas MCF10A:

Altas:

MCF10A-10-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2,415	2,547	2,662	2,211	2,408	2,614	2,573	2,368	2,57	2,565	2,488	2,435
B	2,696	2,54	2,436	2,383	2,362	2,403	2,534	2,554	2,39	2,359	2,222	2,704
C	0,123	0,126	0,112	0,118	0,124	0,127	0,126	0,124	0,119	0,127	0,111	0,127
D	0,124	0,118	0,132	0,135	0,135	0,137	0,14	0,15	0,15	0,155	0,158	0,166
E	0,163	0,14	0,165	0,152	0,166	0,159	0,157	0,147	0,157	0,137	0,163	0,183
F	0,128	0,124	0,145	0,151	0,144	0,161	0,138	0,124	0,128	0,134	0,149	0,156
G	0,599	0,12	0,444	0,141	0,136	0,144	0,159	0,14	0,174	0,158	0,486	0,196
H	2,539	2,573	2,193	2,54	2,483	2,556	2,593	2,585	2,623	2,602	2,458	2,58

MCF10A-24-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2,232	2,406	2,397	2,187	2,427	2,356	2,431	2,424	2,173	2,526	2,246	2,084
B	2,33	2,45	2,619	2,461	2,253	2,474	2,497	2,332	2,573	2,424	2,295	2,206
C	0,284	0,277	0,352	0,273	0,478	0,572	0,457	0,542	0,515	0,481	0,382	0,5
D	0,339	0,236	0,256	0,249	0,241	0,278	0,343	0,429	0,372	0,326	0,436	0,498
E	0,317	0,278	0,302	0,28	0,269	0,264	0,286	0,336	0,344	0,301	0,363	0,446
F	0,3	0,261	0,285	0,292	0,365	0,381	0,332	0,386	0,397	0,309	0,334	0,372
G	1,87	2,279	2,107	2,42	2,285	2,224	2,107	2,31	2,577	2,476	2,448	2,251
H	2,241	2,223	2,261	2,337	2,296	2,33	2,374	2,376	2,353	2,464	2,36	2,153

Bajas:

MCF10A-17-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2,747	2,812	2,641	2,767	2,781	2,883	2,635	2,787	2,733	2,736	2,819	2,729
B	2,753	2,717	2,755	2,754	2,927	2,944	2,823	2,906	2,789	2,79	2,916	2,906
C	0,22	0,186	0,22	0,214	0,237	0,244	0,225	0,216	0,234	0,224	0,192	0,162
D	0,233	0,368	0,254	0,342	0,496	0,524	0,392	0,401	0,464	0,277	0,197	0,191
E	1	0,848	0,793	0,857	0,697	1,091	0,939	0,827	0,52	1,055	0,676	0,677
F	1,476	1,427	1,448	1,555	1,493	1,375	1,524	1,369	1,317	1,496	1,461	1,299
G	2,261	2,574	2,509	2,477	2,601	2,703	2,686	2,758	2,693	2,607	2,687	2,47
H	2,782	2,809	2,739	2,712	2,686	2,838	2,687	2,729	2,807	2,837	2,801	2,709

MCF10A-20-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2,509	2,532	2,511	2,538	2,542	2,569	2,623	2,441	2,447	2,466	2,523	2,598
B	2,555	2,535	2,771	2,473	2,522	2,437	2,761	2,435	2,668	2,335	2,797	2,82
C	0,787	0,429	0,551	0,569	0,45	0,649	0,482	0,577	0,469	0,411	0,575	0,423
D	0,626	0,606	0,662	0,708	0,663	0,61	0,778	0,576	0,585	0,544	0,483	0,437
E	1,182	1,132	1,2	1,295	1,565	1,414	1,252	1,308	1,231	1,232	1,276	1,309
F	2,045	2,189	2,26	2,284	2,03	2,013	1,958	2,074	1,991	1,896	1,925	1,948
G	2,318	2,561	2,627	2,678	2,579	2,541	2,451	2,532	2,349	2,552	2,44	2,406
H	2,581	2,528	2,649	2,599	2,598	2,727	2,624	2,451	2,502	2,543	2,643	2,578

Placas MCF7:

Altas:

MCF7-6-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2,33	2,373	2,445	2,642	2,527	2,541	2,592	2,543	2,62	2,299	2,489	2,401
B	2,275	1,863	1,979	2,099	1,935	2,156	2,164	2,07	2,109	2,419	2,158	2,291
C	0,808	0,556	0,461	0,447	0,497	0,917	0,449	0,58	0,626	0,749	0,46	0,643
D	0,737	0,687	0,825	0,618	0,679	0,982	0,657	0,581	0,746	1,084	0,595	0,654
E	1,027	0,802	1,041	0,706	0,828	0,864	0,967	0,739	1,12	1,017	0,743	0,516
F	0,882	0,674	0,664	0,539	0,65	0,794	0,697	0,578	0,791	0,756	0,579	0,574
G	0,601	0,66	0,579	0,76	0,758	0,736	0,579	0,699	0,57	0,806	0,477	0,774
H	2,489	2,395	2,457	2,478	2,525	2,588	2,454	2,472	2,531	2,406	2,37	2,373

MCF7-10-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2,085	2,116	2,198	2,242	2,121	2,233	2,373	2,439	2,508	2,133	2,314	2,231
B	1,978	1,808	0,127	0,136	1,87	1,994	2,032	2,033	2,029	2,046	1,962	2,073
C	0,154	0,136	0,149	0,14	0,161	0,148	0,148	0,157	0,165	0,146	0,142	0,144
D	0,161	0,155	0,148	0,138	0,145	0,149	0,147	0,15	0,149	0,142	0,165	0,158
E	0,167	0,15	0,155	0,167	0,158	0,166	0,154	0,171	0,17	0,177	0,156	0,168
F	0,222	0,178	0,17	0,187	0,162	0,177	0,198	0,173	0,181	0,17	0,189	0,206
G	0,349	0,2	0,163	0,175	0,174	0,187	0,172	0,196	0,179	0,18	2,14	0,802
H	2,152	2,117	2,1	2,121	2,296	2,296	2,321	2,245	2,407	2,239	2,202	2,367

Bajas:

MCF7-17-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2,471	2,596	2,59	2,331	2,489	2,568	2,516	2,543	2,547	2,665	2,683	2,607
B	2,588	2,699	2,707	2,583	2,612	2,579	2,628	2,495	2,613	2,707	2,695	2,566
C	0,22	0,31	0,348	0,316	0,344	0,179	0,308	0,373	0,314	0,271	0,283	0,232
D	0,401	0,487	0,492	0,584	0,561	0,532	0,578	0,569	0,511	0,505	0,537	0,359
E	0,685	0,775	0,81	0,747	0,694	0,649	0,663	0,697	0,676	0,586	0,723	0,626
F	1,275	1,015	1,131	1,122	0,985	0,989	1,017	0,989	1,026	0,935	1,019	0,96
G	2,248	2,143	2,328	2,069	2,074	2,255	2,059	2,222	1,964	2,19	1,405	2,296
H	2,664	2,562	2,712	2,713	2,711	2,548	2,593	2,586	2,559	2,651	2,76	2,664

MCF7-20-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2,39	2,432	2,233	2,282	2,358	2,111	2,234	2,349	2,218	2,312	2,282	1,936
B	2,423	2,426	2,533	2,443	2,486	2,354	2,196	2,288	2,613	2,54	2,472	2,278
C	0,589	0,602	0,505	0,547	0,517	0,62	0,584	0,499	0,708	0,584	0,655	0,608
D	0,557	0,582	0,697	0,764	0,724	0,84	0,709	0,811	0,863	0,707	0,754	0,681
E	0,952	0,944	1,062	1,011	1,011	1,06	1,011	1,038	1,097	0,969	1,045	0,932
F	1,248	1,316	1,623	1,656	1,67	1,498	1,503	1,445	1,3	1,166	1,23	1,272
G	2,276	2,586	2,61	2,45	2,407	2,617	2,355	2,714	2,572	2,752	2,457	2,465
H	2,76	2,766	2,643	2,755	2,546	2,685	2,752	2,552	2,467	2,85	2,707	2,461

Placas PC3:

Altas:

PC3-6-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2,415	2,886	2,929	2,883	2,94	3,061	3,031	3,029	2,987	2,993	3,614	2,983
B	2,544	2,799	2,86	2,865	2,921	2,645	2,904	2,901	2,924	2,864	3,461	2,909
C	0,66	0,521	0,487	0,552	0,668	0,567	0,637	0,664	0,701	0,695	2,76	0,98
D	0,486	0,579	0,715	0,796	0,655	0,676	0,745	0,742	0,722	0,575	2,482	0,826
E	0,679	0,695	0,467	0,6	0,591	0,713	0,601	0,609	0,763	0,587	3,224	1,326
F	0,666	0,52	0,635	0,673	0,711	0,703	0,591	0,715	0,587	0,434	2,997	0,728
G	0,673	0,711	0,549	0,619	0,675	0,89	0,893	2,949	2,432	0,787	2,705	1,07
H	2,284	2,818	2,895	2,95	2,994	2,928	2,913	2,877	2,935	2,918	3,778	2,904

PC3-26-9-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2,898	2,98	3,1	3,068	3,038	2,923	3,058	3,105	3,083	3,1	3,136	2,808
B	3,058	3,166	3,162	3,178	3,154	3,124	3,135	3,134	3,148	3,118	3,131	3,025
C	0,113	0,297	0,141	0,237	0,134	0,135	0,162	0,13	0,122	0,263	0,122	0,158
D	0,166	0,268	0,369	0,323	0,363	0,468	0,431	0,236	0,285	0,307	0,456	0,435
E	0,414	0,329	0,492	0,49	0,359	0,28	0,452	0,407	0,346	0,275	0,317	0,354
F	0,259	0,439	0,884	0,71	0,605	1,065	1,15	1,227	0,588	0,425	0,489	0,488
G	3,078	3,099	3,094	3,119	3,101	3,138	3,024	3,117	3,122	3,078	3,126	3,063
H	2,711	2,824	2,969	2,84	3,056	3,07	3,064	3,086	3,048	3,095	3,125	2,991

Bajas:

PC3-17-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	3,118	3,177	3,131	3,118	3,155	3,141	3,155	3,138	3,152	3,192	3,186	3,168
B	3,17	3,212	3,18	3,175	3,163	3,186	3,164	3,152	3,199	3,165	3,264	3,335
C	0,637	0,659	0,64	0,605	0,686	0,64	0,742	0,655	0,891	0,729	0,733	0,518
D	1,345	1,335	1,354	1,31	1,271	1,376	1,361	1,313	1,353	1,303	1,273	1,011
E	1,819	1,876	1,991	1,937	2,033	1,954	1,891	1,985	2,008	2,004	1,838	1,655
F	2,787	2,842	2,901	2,843	2,827	2,813	2,753	2,832	2,619	2,825	2,8	2,6
G	3,125	3,23	3,13	3,138	3,223	3,217	3,153	3,216	3,144	3,129	3,099	3,103
H	3,106	3,226	3,098	3,124	3,125	3,119	3,096	3,137	3,135	3,118	3,116	3,096

PC3-24-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	3,452	3,224	3,442	3,634	3,226	3,287	3,324	3,21	3,243	3,285	3,24	2,203
B	3,332	3,529	3,672	3,449	3,548	3,357	3,264	3,265	3,115	3,644	3,327	3,448
C	0,52	0,492	0,476	0,471	0,589	0,477	0,484	0,483	0,373	3,122	3,518	3,457
D	0,493	0,523	0,484	0,474	0,508	0,552	0,469	0,468	0,426	3,32	3,452	3,603
E	0,534	0,496	0,587	0,538	0,536	0,501	0,489	0,565	0,457	3,413	3,38	3,242
F	1,196	1,556	1,862	0,575	0,524	0,581	0,494	0,529	0,469	3,334	3,481	3,082
G	3,302	3,332	3,165	3,243	3,025	3,248	3,085	3,189	3,164	3,074	3,045	3,112
H	3,108	2,919	3,171	3,002	3,265	3,19	3,18	3,226	3,231	3,324	3,291	3,357

Placas HELA:

Altas:

HELA-10-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1,841	1,892	2,03	1,899	1,872	1,931	1,851	1,851	1,796	1,897	1,881	1,8
B	2,009	1,886	2,046	1,896	1,908	1,998	1,941	1,933	1,883	1,951	1,851	1,941
C	0,227	0,257	0,273	0,274	0,281	0,315	0,282	0,297	0,261	0,283	0,265	0,261
D	0,23	0,272	0,295	0,286	0,26	0,295	0,272	0,271	0,267	0,28	0,278	0,283
E	0,238	0,248	0,268	0,272	0,283	0,304	0,267	0,303	0,296	0,26	0,277	0,308
F	0,061	0,215	0,243	0,246	0,256	1,995	0,207	0,234	0,213	0,216	0,213	0,321
G	0,235	0,172	0,266	0,442	0,193	0,272	0,197	1,204	0,185	1,277	0,193	0,461
H	1,963	2,068	2,11	2,007	1,972	1,968	1,982	1,909	1,973	1,839	1,881	1,824

HELA-29-9-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1,239	1,097	1,127	1,391	1,161	1,362	0,983	1,081	1,357	1,069	1,212	1,016
B	0,284	1,048	1,053	1,277	1,064	1,052	1,114	1,075	1,294	1,085	1,037	0,986
C	0,078	0,078	0,078	0,078	0,078	0,078	0,078	0,078	0,078	0,078	0,078	0,078
D	0,192	0,243	0,238	0,21	0,252	0,198	0,192	0,178	0,252	0,393	0,419	0,324
E	0,197	0,246	0,24	0,192	0,244	0,251	0,248	0,247	0,241	0,22	0,216	0,203
F	0,159	0,227	0,202	0,224	0,205	0,211	0,201	0,209	0,256	0,207	0,192	0,208
G	0,379	0,503	0,604	0,644	0,605	0,516	0,576	0,683	0,562	0,608	0,588	0,656
H	1,03	0,998	0,969	1,144	1,105	1,443	0,975	1,186	1,045	1,47	1,335	0,922

Bajas:

HELA-17-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1,943	2,066	2,06	2,001	2,064	2,039	2,108	2,014	1,919	2,13	2,071	1,835
B	2,05	2,13	2,157	2,101	2,216	2,007	1,778	2,055	1,935	2,188	2,198	1,7
C	0,339	0,427	0,42	0,491	0,476	0,506	0,446	0,448	0,502	0,567	0,414	0,33
D	0,622	0,837	0,853	0,763	0,905	0,85	0,8	0,808	0,797	0,849	0,558	0,515
E	1,15	1,261	1,24	1,314	1,171	1,373	1,199	1,251	1,185	1,259	1,197	1,076
F	1,847	1,292	1,521	1,483	1,555	1,692	1,524	1,502	1,56	1,519	1,58	1,312
G	1,803	1,857	1,838	1,881	1,929	1,9	1,642	2,09	1,865	1,857	1,839	1,803
H	1,812	1,955	1,909	1,951	1,989	2,052	2,092	2,025	1,942	1,976	1,907	1,804

HELA-20-1-22	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2,025	1,899	1,916	1,884	2,312	1,85	2,101	2,144	1,992	1,815	2,106	2,16
B	2,372	2,054	2,306	1,961	1,883	1,281	2,423	2,065	2,131	2,076	2,251	1,996
C	0,787	0,746	0,687	0,634	0,673	0,665	0,862	0,908	0,831	0,896	0,647	0,839
D	0,872	0,785	0,796	0,869	0,881	0,722	0,853	0,791	0,951	0,709	0,752	0,807
E	1,22	1,214	1,163	1,134	1,055	1,221	1,196	1,126	1,349	1,289	1,434	1,349
F	1,905	1,291	1,657	1,774	1,488	1,788	1,592	1,788	1,77	1,574	1,877	1,782
G	1,955	2,088	1,968	1,89	1,889	1,857	1,885	1,892	1,866	1,989	2,015	1,921
H	2,133	2,233	2,162	2,047	2,936	2,065	1,871	2,117	2,222	2,266	1,899	2,422

Anexo 2

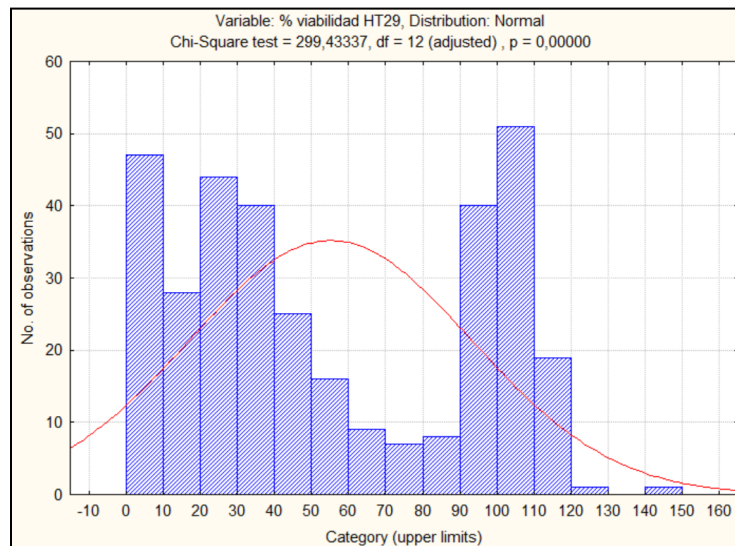


Gráfico 6: Histograma con la distribución de los datos correspondiente a HT29. Con $P = 0,00000$; Para una distribución no paramétrica.

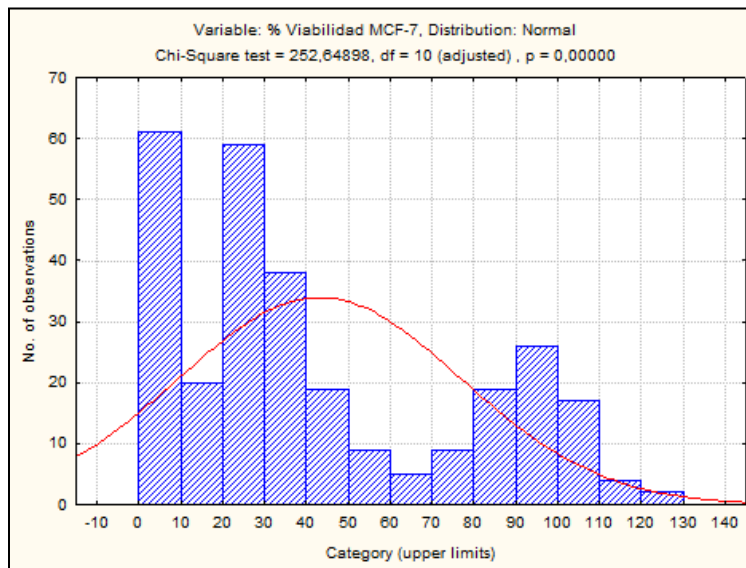


Gráfico 7: Histograma con la distribución de los datos correspondiente a MCF7. Con $P = 0,00000$; Para una distribución no paramétrica.

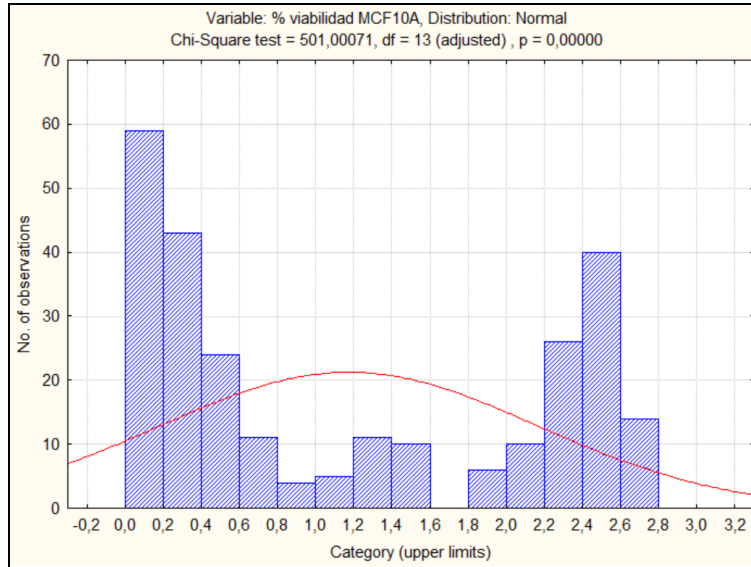


Gráfico 8: Histograma con la distribución de los datos correspondiente a MCF10A. Con $P=0,00000$; Para una distribución no paramétrica.

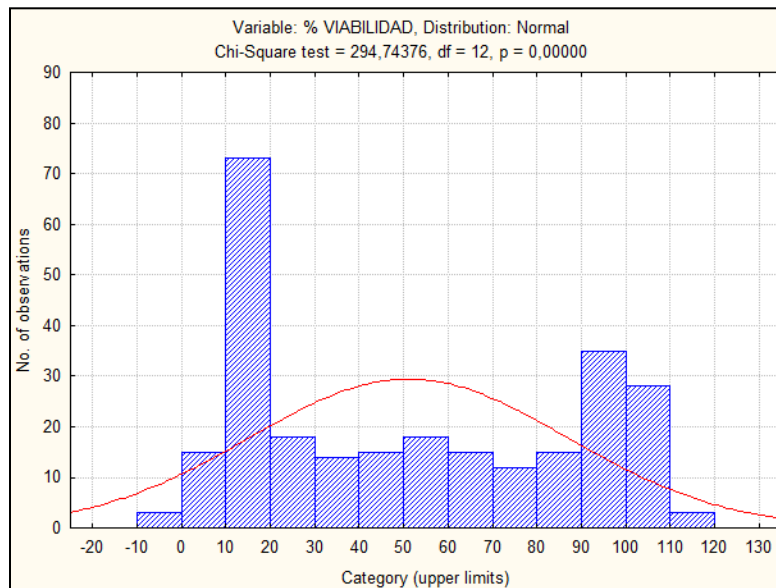


Gráfico 9: Histograma con la distribución de los datos correspondiente a HELA. Con $P=0,00000$; Para una distribución no paramétrica.

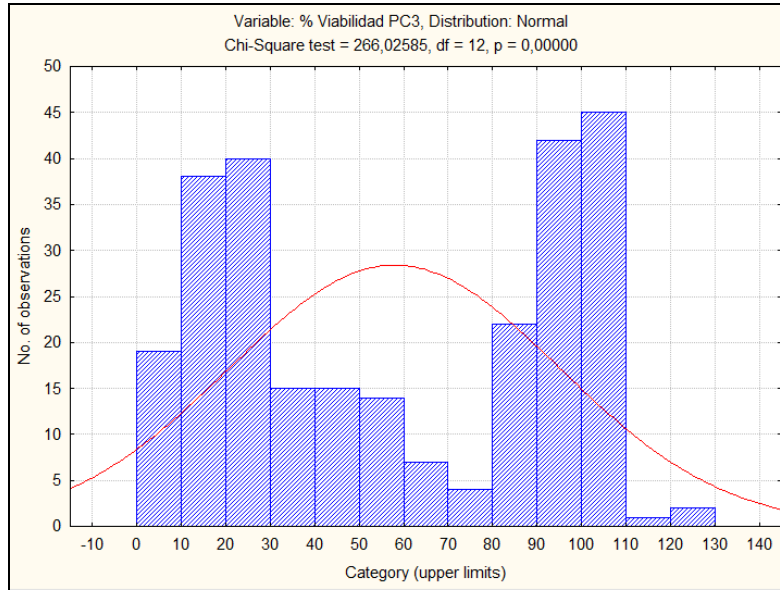


Gráfico 10: Histograma con la distribución de los datos correspondiente a PC3. Con $P = 0,00000$; Para una distribución no paramétrica.