



UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Reporte final de actividades de servicio social

“Documentación bibliográfica de la actividad anticancerígena de plantas del género Salvia de los últimos 5 años para el desarrollo de investigación experimental en productos naturales”

Alumno:
Méndez-Silva Alan

Matrícula:
2173029913

Ciudad de México, Junio, 2022

I. Datos generales y matrícula del prestador

Nombre: Alan Méndez Silva.

Matrícula: 2173029913.

Correo electrónico: 2173029913@alumnos.xoc.uam.mx

II. Lugar y periodo de realización

Lugar: Departamento de Sistemas Biológicos. Actividad no presencial.

Período: 02 de agosto de 2021 a 02 de febrero de 2022

III. Unidad, División y licenciatura que cursa

Unidad: Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

División: Ciencias Biológicas y de la Salud.

Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica.

IV. Nombre del plan, programa o proyecto en el que participó

Proyecto Genérico del Departamento de Sistemas Biológicos:

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos.

Etapas: “Extracción de principios activos o sustancias auxiliares a partir de productos naturales”

V. Nombre de asesores

Asesor Interno: Fernando Rodríguez Ramos.

No. Económico: 35133

Asesor Externo: María Salud Pérez Gutiérrez.

No. Económico: 2212

The image shows two handwritten signatures in black ink. The top signature is for Fernando Rodríguez Ramos, and the bottom signature is for María Salud Pérez Gutiérrez. Both signatures are written in a cursive, flowing style.

Índice

I. Datos generales y matrícula del prestador	2
II. Lugar y periodo de realización	2
III. Unidad, División y licenciatura que cursa	2
IV. Nombre del plan, programa o proyecto en el que participó.....	2
V. Nombre de asesores.....	2
VI. Introducción	4
VII. Antecedentes.....	4
VII.1. Cáncer	4
VII.2. Epidemiología del cáncer	5
VII. 3. Tratamientos contra el cáncer	5
VII. 3.1. Cirugía y tecnología.....	5
VII. 3.2. Quimioterapia	6
VII. 3.3. Radioterapia	6
VII. 3.4. Desventajas de los tratamientos contra el cáncer	7
VII.4. Plantas medicinales y su importancia en el tratamiento de enfermedades	8
VII. Objetivo general.....	8
VIII. Objetivos específicos.....	9
IX. Metodología.....	9
X. Resultados y discusión	10
IX.1 Principales especies del género <i>Salvia</i> estudiadas como anticancerígenas, citotóxicas y antitumorales	11
IX. 2. Localización geográfica de las especies de <i>Salvia</i> estudiadas con actividad anticancerígena, citotóxica y antitumoral.....	12
IX.3. Métodos de extracción reportados para el estudio de especies de <i>Salvia</i>	13
IX.3.1. Extractos estudiados de <i>Salvia</i>	13
IX.4. Aislamiento y caracterización.....	14
IX.5. Metabolitos secundarios y su evaluación.....	15
IX.5.1. <i>Salvia</i> como fuente de metabolitos secundarios potenciales en el tratamiento contra el cáncer. 15	
IX.5.2. Reporte de la actividad anticancerígena de <i>Salvia</i>	16
IX.5.3. Reporte de la actividad citotóxica de <i>Salvia</i>	16
IX.5.4. Reporte de la actividad antitumoral de <i>Salvia</i>	17
IX.5.5. Fitoquímica de <i>Salvia</i> relacionada con la actividad anticancerígena, citotóxica y antitumoral	18
X. Conclusiones.....	43
XI. Bibliografía	44

VI. Introducción.

En el presente trabajo se realizó una investigación documental de los avances experimentales de la actividad anticancerígena, citotóxica y antitumoral de plantas medicinales del género *Salvia* y de sus metabolitos secundarios del año 2017 al 2021. El análisis de la información recopilada de los artículos obtenidos en la plataforma Web of Science se llevó a cabo mediante una revisión bibliográfica con el fin de evidenciar la importancia de este género como una fuente/alternativa de nuevos metabolitos secundarios útiles para el tratamiento del cáncer. De esta manera, se espera que la información recopilada y analizada presentada para este informe contribuya al planteamiento y desarrollo de investigaciones experimentales sobre nuevos fármacos con propiedades anticancerígenas o de metabolitos secundarios bioactivos que sirvan como base estructural para la síntesis de nuevos fármacos.

El cáncer es una enfermedad caracterizada por la replicación incontrolada de células de cualquier tipo que puede desarrollarse a cualquier edad, produciendo la aparición de tumores. Es una enfermedad de alta morbilidad y mortalidad en el mundo. A causa de su impacto a la salud es de vital importancia la investigación enfocada en la búsqueda de nuevos metabolitos secundarios, los cuales pueden obtenerse de plantas como por ejemplo del género *Salvia*.

De las distintas especies del género *Salvia* se han reportado metabolitos secundarios compuestos en distintos modelos de evaluación relacionados con el cáncer, siendo así considerados como potenciales agentes terapéuticos y/o coadyuvantes en el tratamiento quimioterapéuticos.

VII. Antecedentes

VII.1. Cáncer

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud [OMS], el cáncer es un término genérico utilizado para designar un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de -tumores malignos- y -neoplasias malignas-. De acuerdo con Mehmood y colaboradores (2017), la característica de la propia enfermedad es la multiplicación rápida de células anormales y la proliferación celular sin control, causada por una disfunción de varios genes. Como resultado estas células pueden invadir diversos

órganos con su amplio poder de propagación, lo cual es denominado <metástasis>, lo cual es la principal causa de muerte por cáncer (OMS, 2022).

VII.2. Epidemiología del cáncer

El cáncer está ubicado como una de las principales causas de muerte y es considerada una barrera importante para aumentar la esperanza de vida en la gran mayoría de los países. Según las estimaciones de la OMS en 2019, el cáncer se encontró entre los dos primeros lugares de muerte antes de los 70 años (WHO, 2019). De acuerdo con la información mencionada por Mattiuzzi y Lippi (2019), se diagnosticaron 18 millones de nuevos casos en el mundo, de los cuales el cáncer de pulmón (2.9 millones de casos), mama (2.9 millones de casos) y próstata (1.28 millones de casos) fueron los tres más frecuentes. Del total de casos, se estima que alrededor de 9 millones fallecieron a causa de esta enfermedad, del total un millón de personas en América ha perecido. En México se ha reportado que del año 2015 al 2020, un millón de personas han padecido de la enfermedad, manteniéndose en estado de remisión (Sung *et al.*, 2021).

Los datos epidemiológicos presentados y, lo que es aún más preocupante, la mortalidad del cáncer seguirá prevaleciendo por mucho tiempo hasta contar las herramientas disponibles para el diagnóstico, tratamiento adecuado, y accesibilidad a los mismos para reducir considerablemente los niveles de mortalidad y morbilidad en el mundo (Mattiuzzi & Lippi, 2019).

VII.3. Tratamientos contra el cáncer

VII. 3.1. Cirugía y tecnología

Posterior al invento de la anestesia (1846), un cirujano, informó que las células cancerosas se logran diseminar desde el tumor principal/primario hacia otros órganos mediante el torrente sanguíneo, lo que en la actualidad se conoce como metástasis. A partir de este punto se comprendió las limitaciones que ofrece la cirugía ante los tumores cancerosos, por lo cual se comenzaron a estudiar los mecanismos de propagación del cáncer. No obstante, hasta 1970, el progreso computacional permitió reemplazar la mayoría de las cirugías mediante ecografías, tomografías y resonancia magnética nuclear, incluso el diagnóstico ha sido más eficiente mediante endoscopias. Dentro de las alternativas modernas que se tienen para la

extirpación de tumores sin métodos invasivos, se cuenta con el uso de nitrógeno líquido y láseres para destruir y cortar el tejido invadido (Sudhakar A, 2019).

VII. 3.2. Quimioterapia

De acuerdo con lo señalado por Chu y Sartorelli (2018), la quimioterapia se utiliza en tres entornos clínicos principales:

- 1) Tratamiento de inducción primario para enfermedades avanzadas o cánceres para los cuales no existen otros enfoques de tratamientos efectivos.

La quimioterapia avanzada se refiere a aquella que es administrada como tratamiento primario en pacientes que presentan cáncer avanzado para los que no existe un tratamiento alternativo, en general, administrada para aliviar los síntomas relacionados con la enfermedad, mejorar la calidad de vida y prolongar el tiempo hasta la progresión del tumor.

- 2) Tratamiento neoadyuvante para pacientes que presentan enfermedad localizada, para quienes las formas locales de terapia, como cirugía o radiación (o ambas), son poco efectivas.

Este tipo de tratamiento se refiere al uso de quimioterapia en pacientes que presentan cáncer localizado para los cuales existen terapias locales.

- 3) Tratamiento adyuvante a métodos locales de tratamiento, los cuales incluyen cirugías, radioterapia o ambas.

Sin embargo, la quimioterapia contra el cáncer puede ser curativa solo en un pequeño subconjunto de pacientes, presentando efectos adversos graves por la poca selectividad celular de los mismos medicamentos.

VII. 3.3. Radioterapia

En 1896, se descubrieron los rayos X, y posterior se utilizaron como una alternativa para el cáncer. A principios del siglo XX, los investigadores descubrieron que la radiación podría causar cáncer, así como curarlo (Sudhakar A, 2019). Actualmente la radioterapia es comúnmente usada para el tratamiento del cáncer, no obstante, los pacientes con cáncer reciben este tratamiento con el objetivo de ser curativo o paliativo, además, la radioterapia puede ser usada sola o en conjunto con tratamientos contra el cáncer. Esta técnica usa la radiación ionizante para apuntar y matar el tejido tumoral, sin embargo, el tejido normal de

igual manera puede ser dañado, lo que provoca una alta toxicidad para las células en general. La radioterapia moderna y precisa, así como aquellas de intensidad modulada pueden prevenir la toxicidad, empero, es aún común la presencia de los efectos adversos (De Ruyscher *et al.*, 2019).

VII. 3.4. Desventajas de los tratamientos contra el cáncer

De acuerdo con los tratamientos mencionados anteriormente, la cirugía y las nuevas tecnologías son altamente invasivas, además, presentan el inconveniente de la llegada de las células cancerígenas al torrente sanguíneo, lo que puede ser traducido en la distribución del cáncer a órganos adyacentes, siendo la extirpación de los tumores una tarea ineficaz.

Por su parte, de acuerdo con Tang y colaboradores (2017) mencionan que la resistencia a la quimioterapia es uno de los principales desafíos/desventajas en el tratamiento contra el cáncer debido a la capacidad de las células cancerosas para evadir los diferentes tipos de fármacos utilizados para desencadenar la muerte celular, sin embargo, en diferentes estudios realizados se ha encontrado que ciertos compuestos logran mejorar la acción de medicamentos utilizados; adicionalmente se ha logrado demostrar que su uso revierte la multiresistencia de las células contra los mecanismos o vías de señalización para la activación de la apoptosis, así como autofagia y activación de proteínas proapoptóticas (Taniguchi *et al.*, 2016; Khan *et al.*, 2011). La quimioterapia mantiene una limitada efectividad, mientras que resulta ser altamente tóxica frente a células normales (Mehemood *et al.*, 2017).

De igual manera, la radioterapia, presenta una limitada efectividad y alta toxicidad en células normales, lo cual resulta altamente dañino para los pacientes con efectos adversos tales como la fibrosis, trastornos reproductivos, deformidad ósea, pérdida de cabello, enfermedades gastrointestinales, daños cardíacos y cognitivos (De Ruyscher *et al.*, 2019).

Por consiguiente, es necesario buscar nuevas moléculas que tengan actividad biológica potencial en el tratamiento del cáncer. Las plantas medicinales han demostrado ser una fuente de moléculas bioactivas útiles en el tratamiento del cáncer, por lo que su uso puede ser de vital importancia como una gran alternativa en su aplicación dentro de la medicina.

VII.4. Plantas medicinales y su importancia en el tratamiento de enfermedades

Las plantas medicinales han sido utilizadas desde hace miles de años para el tratamiento y prevención de diversas enfermedades, así mismo, siguen siendo usadas por un gran porcentaje de la población (Bamola *et al.*, 2018).

Algunas plantas han demostrado tener efectos bioactivos útiles en el tratamiento del cáncer como: *Catharanthus roseus*, con metabolitos alcaloides como vincristina y vindesina, encargados de bloquear las células que se encuentran en mitosis; *Taxus brevifolia*, con actividad antitumoral gracias a su acción de bloqueo en la tubulina, bloqueando células que se encuentran en mitosis, esto debido a los compuestos taxanos que contiene en su corteza como el Paclitaxel y Docetaxel, actualmente sintetizados debido a su poca concentración en el árbol (Lorraine y Mendoza-Espinoza, 2010).

Sin embargo, una de las plantas que ha tomado mayor interés en los recientes años ha sido la *Salvia*, uno de los géneros de la familia Lamiaceae que comprende alrededor de 900 especies y está distribuida alrededor del mundo, la cual ha sido utilizada desde tiempos ancestrales para aliviar diversas enfermedades (Jash *et al.*, 2016). La diversidad del género en cuanto a su localización geográfica además ha permitido conocer la riqueza de las especies en metabolitos secundarios, los cuales han guiado a la extracción de estos (p.e. tanshinonas, ácidos, terpenos, triterpenos, flavonoides, fenoles y carotenos) con el manejo de diversos disolventes con el fin de disponer de mejores alternativas en enfermedades que acechan a la población mundial (enfermedades infecciosas, parasitarias y crónico-degenerativas), en su uso *in vivo* y como base para la síntesis de principios activos.

VII. Objetivo general

- Realizar una investigación documental de los avances experimentales de la actividad anticancerígena de plantas medicinales del género *Salvia* y de sus metabolitos secundarios del año 2017 al 2021.

VIII. Objetivos específicos

1. Realizar una búsqueda inicial sobre la especie y familia de las plantas medicinales del género *Salvia* con actividad anticancerígena reportadas en artículos científicos experimentales de los últimos 5 años.
2. Clasificar sobre qué tipo de cáncer se ha reportado la actividad de plantas medicinales del género *Salvia*.
3. Identificar que parte de la planta medicinal o extracto se ha probado y si es posible a qué tipo de metabolito secundario se atribuye su actividad anticancerígena. Se incluirá como actividad anticancerígena trabajos sobre efecto citotóxico y antitumoral.
4. Identificar los mecanismos de acción descritos para las plantas medicinales del género *Salvia*, así como de los metabolitos secundarios responsables de la actividad anticancerígena.
5. Realizar un análisis de la relación estructura-actividad anticancerígena de los metabolitos secundarios reportados del género *Salvia*.
6. Recopilar la información descrita en una bitácora y en archivos electrónicos que será compartida con los asesores.
7. Realizar el informe de servicio social que cumpla con el objetivo general de esta investigación.

IX. Metodología

1. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica inicial sobre las plantas medicinales del género *Salvia* con actividad anticancerígena reportadas en artículos científicos experimentales de los últimos 5 años en la plataforma Web of Science (perteneciente a Clarivate Analytics) dicha plataforma está conformada por una amplia colección de bases de datos de artículos científicos publicados en revistas científicas con factor de impacto y con citas en otras revistas. Se contó con acceso a la Biblioteca Digital de la Universidad Autónoma Metropolitana (BIDI-UAM) se hizo la búsqueda con las palabras clave: “*Salvia*, Medicinal plant y Anti-cancer activity”. Se usó como criterios de inclusión solo artículos científicos experimentales en revistas con factor de impacto, se incluyeron “Open-access” y de pago solo aquellas cuya suscripción este vigente en BidiUAM.

2. El análisis de los artículos versó sobre los alcances descritos en los objetivos particulares del proyecto, tomando el artículo adecuado si cumplía con al menos uno de los objetivos específicos previamente descritos. Así mismo como criterio de exclusión se omitieron aquellos artículos de revistas sin factor de impacto o que no fuera posible su descarga y revisión, así como la ausencia de información relacionada al proyecto.
3. Para una revisión bibliográfica avanzada se adicionaron las palabras clave: “salvia AND anti-cancer, salvia AND antitumoral y salvia AND cytotoxic”, utilizando los mismos criterios de inclusión y exclusión descritos en el punto uno.
4. La recopilación de los artículos se llevó a cabo en Google-Drive: <https://drive.google.com/drive/u/0/folders/1o8SXmfqkrrbmMlhceNjWsJ2dfMmzJqRV>
5. Para el análisis de la información de la búsqueda avanzada, se leyeron y analizaron los artículos obtenidos tomando en cuenta los objetivos específicos anteriormente descritos.
6. La información obtenida de los artículos de la revisión avanzada se enlistó en una hoja de cálculo, localizado en el mismo Google-Drive de 2173029913@correo.xoc.uam.mx en una carpeta llamada “ALAN SERVICIO SOCIAL” en la cual se encuentra el documento nombrado “Tabla SS”, donde para la organización de los datos se colocaron las siguientes columnas: número de artículo, género y especie, país, parte de la planta estudiada, extractos, modelos de evaluación, metabolitos, fitoquímica, aislamiento y caracterización, extracción e identificación, grupo de metabolitos o derivados y actividad biológica estudiada. Las estructuras de metabolitos secundarios importantes para el proyecto se dibujaron utilizando el ChemBioOffice Ultra proporcionado por la BIDUAM. De igual manera se separó por pestañas la información de acuerdo con la actividad que presentaban los metabolitos secundarios.
7. Todas las actividades del proyecto de servicio social se encuentran descritas en una bitácora bien identificada la cual se entregó a los asesores.

X. Resultados y discusión

De la revisión bibliográfica en la plataforma “Web of Science”, con las palabras clave: “**Salvia Medicinal plant AND anti-cancer activity**”, se obtuvieron 79 y 19 artículos respectivamente. De estos 98 artículos se identificó que tenían tres enfoques que ejemplificaban la importancia de la actividad anticancerígena, antitumoral y citotóxica de los compuestos bioactivos y extractos obtenidos del género *Salvia*, por lo que se realizó una revisión avanzada con estos enfoques obteniendo 265 artículos de la misma base de datos del año 2017 al 2021, los

artículos se agruparon de acuerdo con sus palabras clave como: “**Salvia and anti-cancer activity**”, “**Salvia and cytotoxic**” y “**Salvia and antitumor**” es decir estudios de *Salvias* con actividad anticancerígena, citotóxica y antitumoral.

Después de analizar los artículos, se evidencia que hay dos formas de abordar la búsqueda de metabolitos bioactivos del género *Salvia*, la primera es lograr el aislamiento y caracterización directamente de la fuente natural y la otra es comprar el metabolito y evaluarlo.

El 27% de los artículos extraen los compuestos/extractos bioactivos y llevan a cabo una investigación muy completa sobre la planta describiendo claramente género, especie, ubicación geográfica de la recolección del material vegetal, parte de la planta estudiada donde se encuentran el o los compuestos, métodos de extracción, fitoquímica, purificación e identificación del metabolito y evaluación biológica en modelos *in vitro* e *in vivo*. El 73% de los artículos llevan a cabo la adquisición de metabolitos secundarios bioactivos y tienen como objetivo demostrar la actividad de estos en modelos específicos de evaluación y en los cuales no se han probado, lo cual muestra un seguimiento o nuevas evaluaciones a metabolitos presentes en el género *Salvia*. Por lo tanto, después de este análisis se analizaron 73 artículos que cumplen con los objetivos específicos.

IX.1 Principales especies del género *Salvia* estudiadas como anticancerígenas, citotóxicas y antitumorales

Dentro de la revisión de los artículos que informan sobre la actividad anticancerígena, se observó que la especie con mayor interés es la *Salvia Miltiorrhiza* (74%), seguida de la *S. officinalis* (7%), *S. nemorosa* (4%), *S. rosmarinus* (4%), *S. libanotica* (4%), *S. chinensia* (4%) y por último *S. cerinopruinosa* (3%).

Con respecto a los estudios con actividad citotóxica nuevamente la *S. miltiorrhiza* (15%) es la que tiene una mayor mención en los artículos enfocados en esta actividad biológica, seguida de *S. officinalis* (14%), *S. sclarea* (6%), *S. lachnocalyx* (6%), *S. multicaulis* (5%), *S. ceratophylla*, (4%) *S. tebesana* (4%), *S. fruticosa* (4%), *S. hispanica* (4%), *S. ballotiflora* (4%), *S. apiana* (2%), *S. atropana* (2%), *S. triloba* (2%), *S. corrugata* (2%), *S. deserta* (2%), *S. kroenburgii* (2%), *S. verbeneca* (2%) y otras especies que representan el 1%.

Los estudios con actividad antitumoral, mostraron una mayor cantidad en *S. miltiorrhiza* (71%), *S. officinalis* (5%), y *S. lachnocalyx* (3%) y el 21% restante se distribuye en especies como *S. printis*, *S. verbenaca*, *S. multicaulis*, *S. plebeia*, *S. clandestina*, *S. bowleyana*, *S. sclarea*, *S. ballotiflora*, *S. fruticosa*, *S. hispanica* y *S. kronenburgii*.

IX. 2. Localización geográfica de las especies de *Salvia* estudiadas con actividad anticancerígena, citotóxica y antitumoral

En el estudio de los productos naturales, el origen geográfico de las especies vegetales estudiadas pudiera ser uno de los factores que determina la presencia o ausencia de los metabolitos secundarios por lo que la identificación del origen geográfico es importante. De los artículos revisados se puede destacar que la localización del material vegetal si influye en las investigaciones en el campo del cáncer con plantas del género *Salvia*. En el continente asiático existe un interés particular por el género *Salvia* en países como China, Corea y Japón, pues especies como *S. miltiorrhiza* se han obtenido de estas regiones en un 99%, y solo 1% en américa del sur. La localización predominante de la *S. officinalis* se ha encontrado principalmente en el continente asiático (37%), europeo (50%), americano (13%). Por su parte, la *S. lachnocalyx* tiene predominancia en el continente asiático como (50%) y americano (50%).

Por su parte, cabe resaltar la importancia de México como un país que también hace investigaciones sobre el género *Salvia*, así como el desarrollo de estudios que demuestran la importancia de los metabolitos secundarios pertenecientes a este género. Dentro de las especies que se han estudiado y que son localizadas en México para demostrar su actividad anticancerígena, antitumoral o citotóxica son *S. ballotiflora*, recolectada en San Luis Potosí y Nuevo León (Campos- Xolalpa *et al.*, 2017; Esquivel *et al.*, 2017), *S. involucrata*, recolectada en San Luis Potosí (Bustos-Brito *et al.*, 2021), *S. hirsuta*, recolectada en el Estado de México (Toscano *et al.*, 2020), *S. apiana*, recolectada en Baja California (Krol *et al.*, 2021) y *S. hispánica*, recolectada en Guadalajara (Quintal-Bojórquez *et al.*, 2021).

IX.3. Métodos de extracción reportados para el estudio de especies de *Salvia*

De acuerdo con la información recopilada de los 81 artículos que hacen extractos o aíslan y purifican el compuesto con su actividad correspondiente se analizaron las metodologías para la extracción de los componentes activos de la planta, la cual se llevó a cabo mediante maceración (64%), reflujo (10%), método Soxhlet (8%), percolación (7%), hidrodestilación (4%), decocción (3%), infusión (3%) y lixiviación (1%).

Dependiendo de la estrategia a seguir por cada estudio se siguieron dos diferentes vías, las cuales fueron estudios biodirigidos (49%) enfocados con la purificación de las fracciones más activas con el objetivo de evaluarlo en un tejido u animal específico a estudiar, y, mediante extractos (51%) los cuales emplean distintos disolventes en función de su polaridad para extraer las moléculas activas de las plantas a estudiar en un extracto, con el fin de probar su efectividad en modelos de evaluación sin la necesidad de aislar y caracterizar los compuestos.

Acorde con el análisis de las publicaciones, se observa una constancia en el contenido químico de las especies, aunque cambien su origen geográfico, esto debido a que aún se han localizado compuestos bioactivos iguales en variadas regiones con el uso de uno o diferentes disolventes.

IX.3.1. Extractos estudiados de *Salvia*

Con respecto a la parte de la planta estudiada se pudo constatar en los artículos que la parte de la planta más empleada fueron las partes aéreas 59% (incluye flores y hojas), seguida por las raíces 37% (incluye rizomas y brotes). Un 3% utilizó la planta completa y por último se encuentra el tallo con 1%. Por su parte, los disolventes más utilizados para la extracción fueron metanol (MeOH) con 23%, agua (H₂O) y diclorometano (DCM) con 14%, hexano con un 13%, etanol (EtOH) y acetato de etilo (EtOAc) con 11%, éter de petróleo (EP) con 7%, acetona con 3% y, por último, acetonitrilo, ácido trifluoroacético y un extracto hidroalcohólico (1%).

Para el aislamiento de los metabolitos, se recurre a la extracción con disolventes orgánicos con polaridad de orden creciente; las extracciones sucesivas con los disolventes permiten la separación de los metabolitos ya que de este dependerá en gran medida la polaridad del compuesto así de su afinidad con el disolvente utilizado (Marcano & Hasegawa, 2018).

IX.4. Aislamiento y caracterización

Los artículos revisados en los cuales se lleva a cabo una investigación avanzada de los metabolitos responsables de la actividad, se identificó que la metodología que siguen para la purificación del metabolito y su aislamiento siguen un proceso que se explica en el diagrama que se muestra en la Figura 1, donde describen los pasos a seguir por los 73 artículos que extraen los metabolitos con actividad específica.

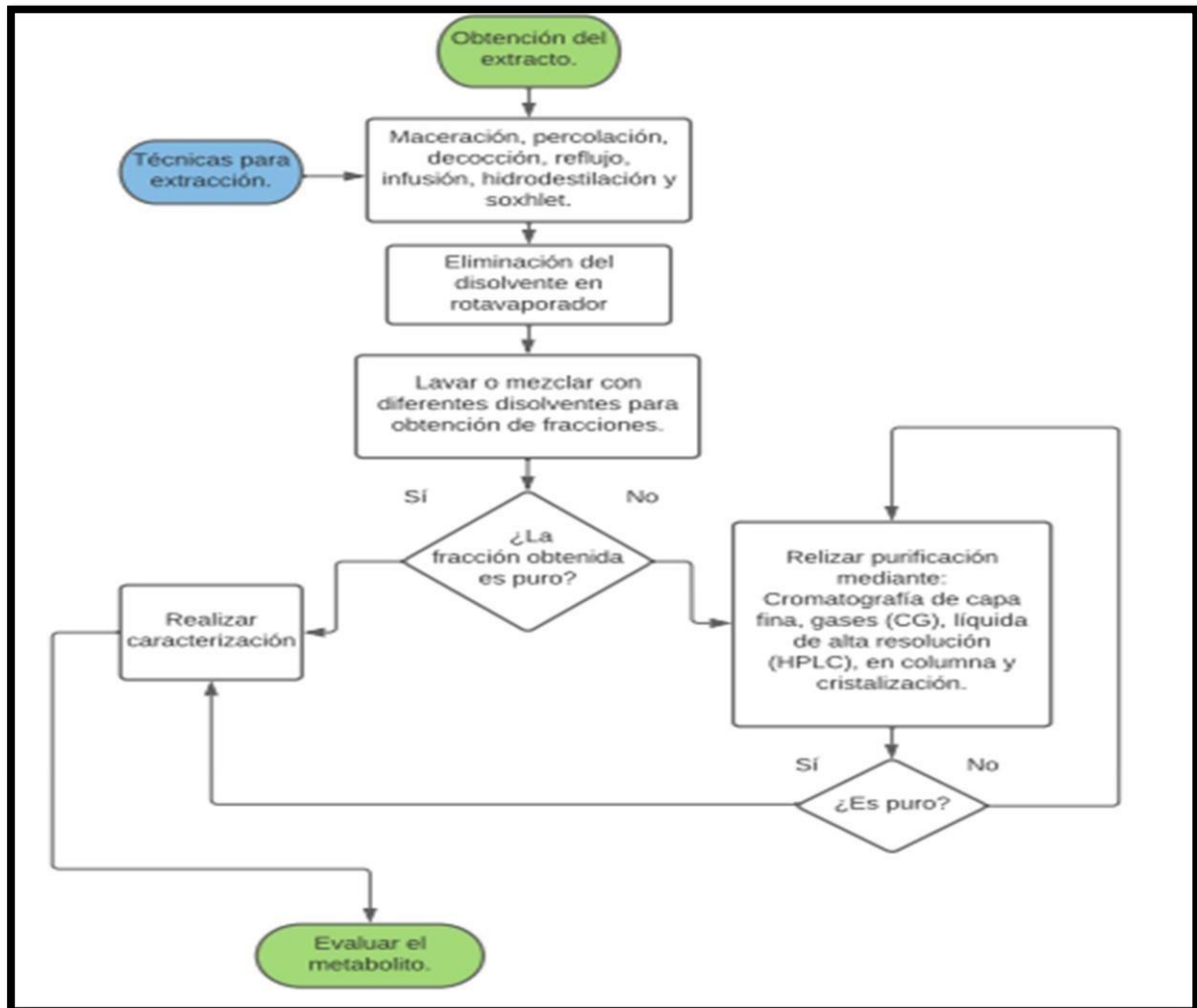


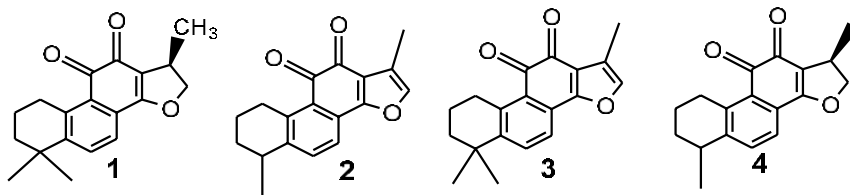
Figura 1. Diagrama de flujo de la metodología para la purificación y caracterización del metabolito secundario.

Para la caracterización, los artículos reportan que una vez aislado y purificado el metabolito este se caracterizó utilizando Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C (RMN), Cromatografía de gases acoplado a Espectrometría de masas (CG-EM), infrarrojo (IR) y UV-visible.

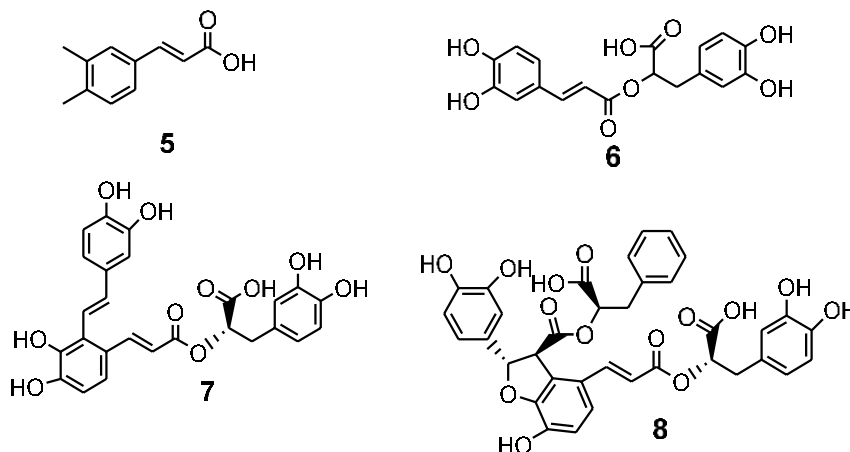
IX.5. Metabolitos secundarios y su evaluación

IX.5.1. *Salvia* como fuente de metabolitos secundarios potenciales en el tratamiento contra el cáncer

El género *Salvia* es el miembro más grande de la familia Lamiaceae y comprende más de 900 especies. Siendo más de 200 compuestos bioactivos identificados en diversas especies (Wang *et al*, 2017). Dentro de estos se ha logrado identificar y aislar ciertos metabolitos específicos como lo son las tanshinonas entre las cuales se encuentran criptotanshinona (**1**), tanshinona I (**2**), tanshinona IIA (**3**), 15,16-dihidrotanshinona (**4**), considerados como principios activos liposolubles (Shi *et al.*, 2019).



Mientras que por parte de los hidrosolubles se encuentran los ácidos fenólicos como: cafeico (**5**), rosmarinico (**6**), salvianólico A (**7**) y salvianólico B (**8**) (Shi *et al.*, 2019).



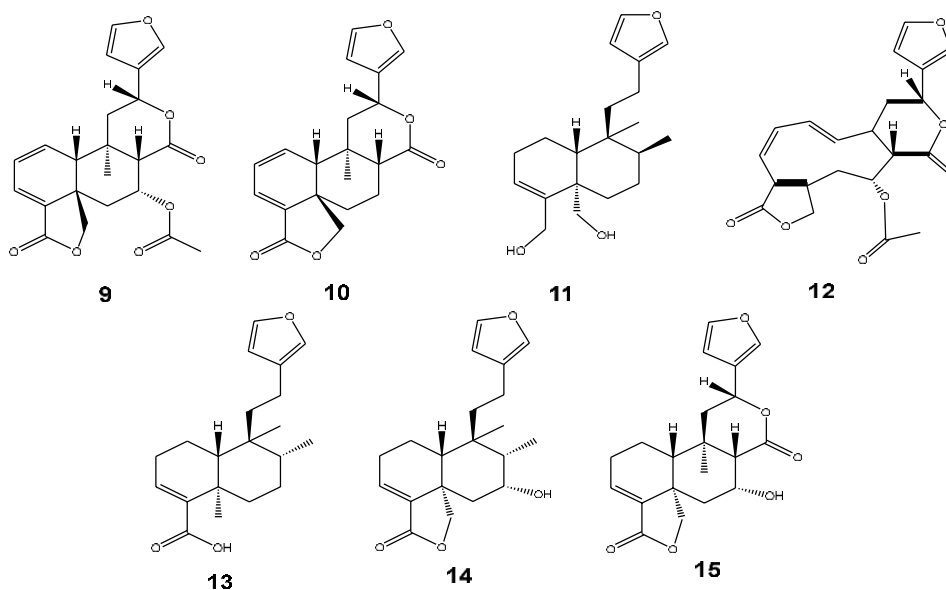
Los metabolitos **1** - **8** han demostrado variados efectos farmacológicos como: antituberculosos, antisépticos, diuréticos, antiinflamatorios, antitumorales, anticancerígenos, citotóxicos, antioxidantes, antihistamínicos, antiprotozoarios, antidiabéticos, anti-VIH, antimicrobiano, insecticida, neuroprotectores y con propiedades cardiovasculares (Bahadori *et al*, 2018).

IX.5.2. Reporte de la actividad anticancerígena de Salvia

De acuerdo con la actividad anticancerígena o quimio-preventiva, en la Universidad Médica de Guanzhou (China), se llevó a cabo un estudio con la acción de **3** como inhibidor de la proliferación celular de cáncer y crecimiento tumoral en células gástricas. En los resultados se logra observar la efectividad de la inhibición celular de aproximadamente del 77% para inducir la expresión de caspasas y proteínas para la apoptosis con una dosificación de 10 μmL . Esto pudo observar en ensayos *in vitro*, con lo que se sugiere y concluye una relación directa del efecto del metabolito secundario con la actividad anticancerígena (Zhang *et al.*, 2018).

IX.5.3. Reporte de la actividad citotóxica de Salvia

En México, unos estudios realizados por la Universidad Nacional Autónoma de México demostraron el efecto citotóxico de diterpenoides de clerodano (Involucratin A (**9**), B (**10**) y Kingidiol (**11**), siendo estos compuestos con mayor actividad) y 5,10-Seco-Clerodano (**12**) pertenecientes a la *Salvia involucrata* contra líneas celulares de adenocarcinoma mamario, de pulmón, leucemia crónica mieloide, glioblastoma humano, cáncer de colon y próstata, mostrando actividad antiproliferativa y citotóxica. Adicionalmente al aislamiento y caracterización de estos compuestos ya mencionados, de igual manera se realizó para los demás compuestos presentes: ácido hardwickiic (**13**), 1-desoxibacrispina (**14**) y 7 α -hidroxibacotricuneatina A (**15**). Algunos de los compuestos fueron probados medir su actividad antiproliferativa contra el cáncer y solamente el compuesto **9** ($\text{Cl}_{50} = 66.8 \pm 5.7 \mu\text{M}$) y **11** ($\text{Cl}_{50} = 19.0 \pm 1.8 \mu\text{M}$) demostrando moderada actividad contra glioblastoma humano y leucemia crónica mieloide respectivamente (Bustos-Brito *et al.*, 2021).



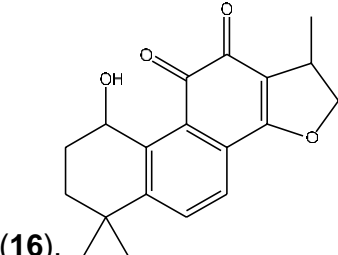
IX.5.4. Reporte de la actividad antitumoral de *Salvia*

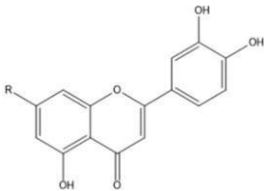
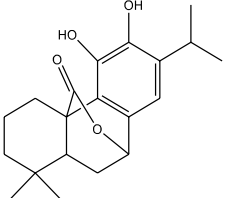
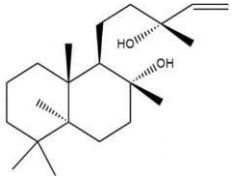
En virtud de demostrar la importancia de la actividad y mecanismos antitumorales de la criptotanshinona, Han *et al.*, (2019a) realizaron una investigación en Estados Unidos sobre tumores en murinos (una subfamilia de roedores). El compuesto fue aislado de la raíz seca de la *Salvia Miltiorrhiza*, el cual exhibió actividades citotóxicas y antitumorales demostrando que posee una capacidad dual para inhibir concomitantemente la proliferación de células de cáncer de pulmón y promover la generación de inmunidad antitumoral. De igual manera los ensayos *in vivo* e *in vitro* realizados demostraron la acción en diferentes tipos de cáncer, además de la inducción de apoptosis en células del hígado. En adición al estudio se incluyó rutas mediante las cuales el cáncer prolifera, así como la reducción de tumores por activación de macrófagos, sin embargo, para la obtención de los resultados se investigó la contribución de la respuesta inmune al efecto antitumoral del compuesto, comparando ratones inmunocompetentes contra inmunodeficientes, evidenciando un mayor decremento en el tamaño del tumor en ratones inmunocompetentes.

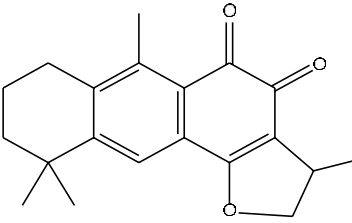
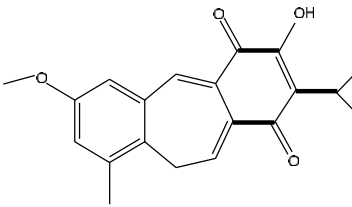
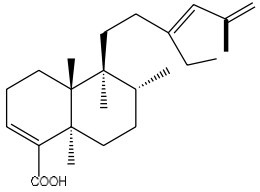
IX.5.5. Fitoquímica de *Salvia* relacionada con la actividad anticancerígena, citotóxica y antitumoral

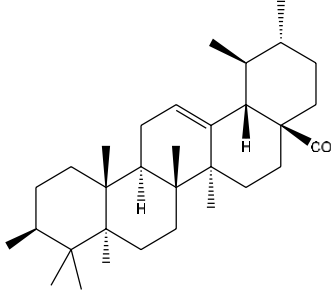
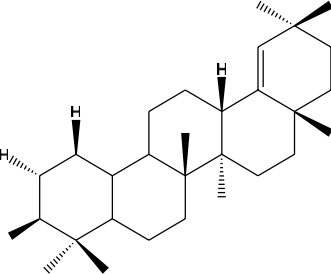
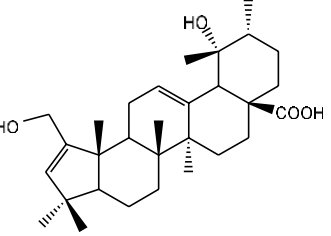
A continuación, en la *tabla 1*, se muestra la importancia de ciertos metabolitos secundarios y extraídos de las plantas, así como los modelos de evaluación donde han mostrado efectividad al realizar los ensayos necesarios para determinar su actividad anticancerígena, antitumoral y citotóxica. Para la construcción de la tabla se analizaron las estructuras mostradas del total de artículos de los tres grupos donde se incluyó la extracción y caracterización del metabolito.

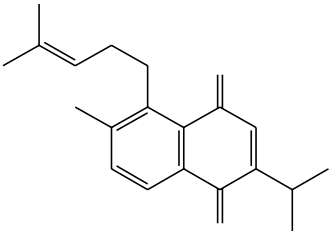
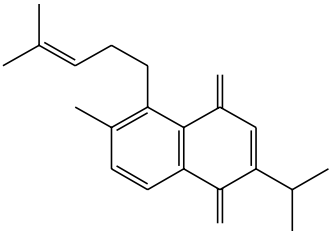
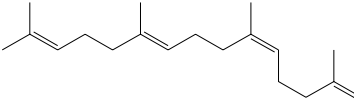
Tabla 1. Evaluación biológica de plantas del género *Salvia* en bioensayos relacionados con el Cáncer.

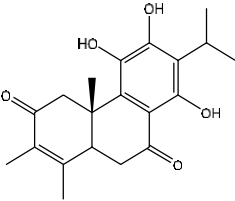
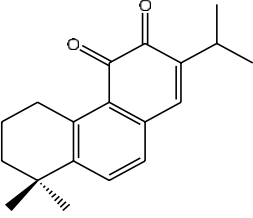
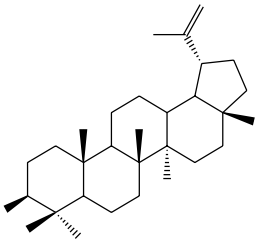
Género y especie.	Extracto o Fracción.	Modelo de evaluación e CI_{50}/ GI_{50} ($\mu g/mL$).	Metabolito secundario y estructura molecular.	Evaluación biológica		
				Anti-cancerígena	Citotóxica	Anti-tumoral
<i>Salvia miltiorrhiz.</i>	Extracto MeOH de raíz (Ye <i>et al.</i> , 2017).	Cáncer de pulmón (Glc-82). $CI_{50}= 20.7$	1, 2 y 3	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia bowleyan.</i>	Fracción EtOH de raíz (Chen <i>et al.</i> , 2020).	Cáncer gástrico (HGC-27 y AGS). $CI_{50}= 511$ y 615 (μM)	8	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia involucrat.</i>	Fracción DCM-MeOH de partes aéreas (Bustos-Brito <i>et al.</i> , 2021).	Leucemia mielógena crónica (K562). $CI_{50}= 19.0 \pm 1.8$ (μM)	11	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia abrotanoides.</i>	Fracción EP-EtOAc de raíz (Zaker <i>et al.</i> , 2017).	Carcinoma cervical (HeLa) y cáncer de mama (MCF-7). $CI_{50}= 17.55$ y 16.97 (μM)	Hidroxicriptotanshinona  (16).	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

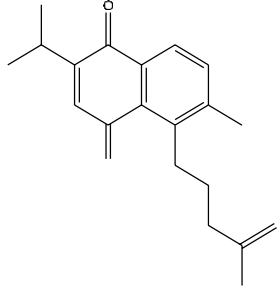
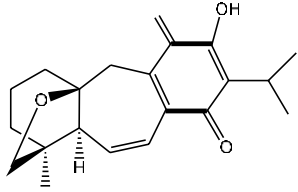
<p><i>Salvia officinalis.</i></p>	<p>Fracción MeOH de partes aéreas (Yanagimichi <i>et al.</i>, 2021).</p>	<p>Carcinoma hepatocelular (HepG2) y Adenocarcinoma pulmonar (A549). $CI_{50} = 3.6 \text{ } (\mu\text{M})$</p>	<p>Luteolina (17)</p>  <p>Carnosol (18).</p> 	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>
<p><i>Salvia sahendica.</i></p>	<p>Fracción n-hexano-EtOAc de partes aéreas (Tabatabaei <i>et al.</i>, 2017).</p>	<p>Cáncer de mama (MDA-MB-231). $CI_{50} = 81 \text{ } (\mu\text{M})$</p>	<p>Sclaerol (19).</p> 	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>

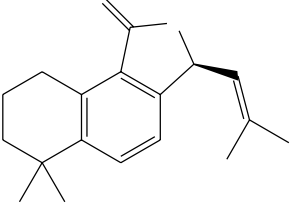
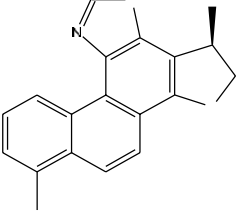
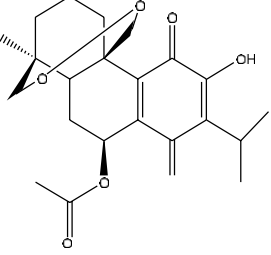
<i>Salvia tebesana.</i>	Fracción EP - EtOAc de raíz (Eghbaliferiz <i>et al.</i> , 2018)	Adenocarcinoma de mama (MCF-7), melanoma (B16F10), próstata (PC-3) y colon (C26). $Cl_{50} = 8.19 \pm 0.56, 8.19 \pm 0.7, 2.11 \pm 1.11$ y 6.95 ± 0.54 (μM)	Aegiptinona A (20). 	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia lachnostachy s.</i>	Fracción hexano de hojas (Corso <i>et al.</i> , 2019).	Adenocarcinoma de mama (MCF-7), carcinoma hepatocelular (HepG2) y fibroblastos. $Cl_{50} = 57.7, 119.4$ y 145.3 (μM)	Fructiculina A (21). 	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia nemorosa.</i>	Fracción DCM de partes aéreas (Bahadori <i>et al.</i> , 2018).	Adenocarcinoma pulmonar (A-549). $Cl_{50} = 35$	Ácido Clerodérmico (22). 	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

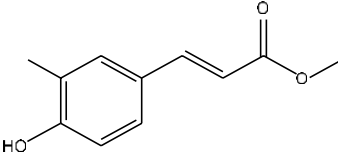
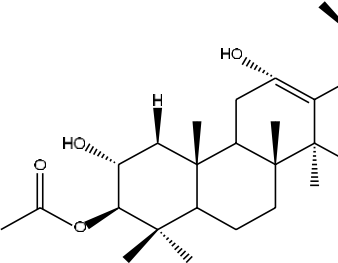
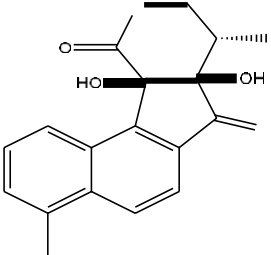
<p><i>Salvia syriaca.</i></p>	<p>Fracción n-hexano-cloroformo y MeOH de raíz (Bahadori <i>et al.</i>, 2019).</p>	<p>Adenocarcinoma pulmonar (A-549). $CI_{50} = 12.5$</p>	<p>Ácido Corosólico (23).</p> 	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<p><i>Salvia barrelieri.</i></p>	<p>Fracción n-hexano-EtOAc de partes aéreas (Lehbili <i>et al.</i>, 2018).</p>	<p>Leucemia promielocítica (HL60), eritomioblastoide (K562) y fibrosarcoma (HT1080). $CI_{50} = 42 \pm 0.6$, 82 ± 1.4 y 37.5 ± 0.6</p>	<p>Germanicol (24).</p> 	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<p><i>Salvia buchananii.</i></p>	<p>Extracto DCM de raíz (Beladjila <i>et al.</i>, 2018).</p>	<p>Leucemia (Jurkat), carcinoma cervical (HeLa) y adenocarcinoma de mama (MCF-7). $CI_{50} = 30 \pm 13$, 25 ± 1.5 y 55 ± 2.3 (μM)</p>	<p>Ácido Hiptadiénico (25).</p> 	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

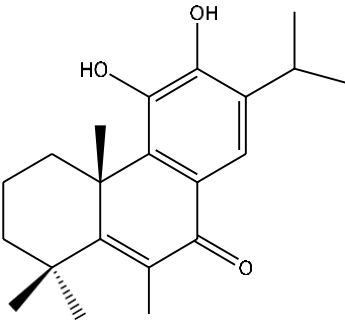
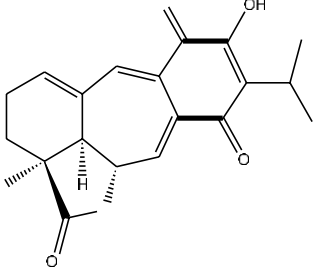
<i>Salvia lachnocalyx.</i>	Fracción hexano-DCM de raíz (Mirzaeri <i>et al.</i> , 2017b).	Adenocarcinoma colorectal (HT-29), adenocarcinoma de mama (MCF-7) y leucemia linfoblástica (MOLT-4). Cl ₅₀ = 1.78 ± 0.33, 3.20 ± 0.60 y 0.41 ± 0.04	Sahandinona (26). 	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia sahendica.</i>	Fracción n-hexano-EtOAc de raíz (Moradi-Afrapoli <i>et al.</i> , 2018).	Carcinoma cervical (HeLa) y adenocarcinoma colorectal (Caco-2). Cl ₅₀ = 14.2 ± 6.9 y 22.9 ± 0.6		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia lachnocalyx.</i>	Fracción hexano-EtOAc de tallos (Mirzaei <i>et al.</i> , 2017a).	Leucemia linfoblástica (MOLT-4), adenocarcinoma de mama (MCF-7) y de colon (HT-29). Cl ₅₀ = 20.2 ± 1.7, 18.9 ± 1.90 y 9.6 ± 0.8	(2Z, 6Z, 10Z, 14E)-Geranylfarsenol (27). 	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

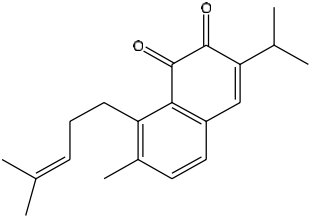
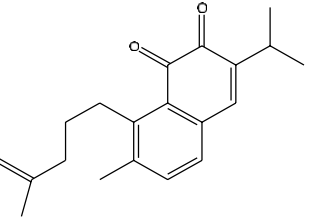
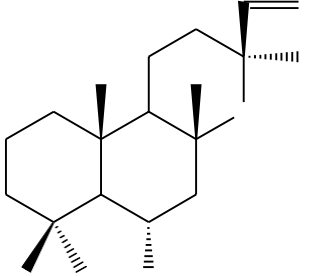
<i>Salvia multicaulis</i> .	Fracción MeOH- H ₂ O de partes aéreas (Hegazy <i>et al.</i> , 2018).	Leucemia (CCRF-CEM y CEM-ADR 5000). Cl ₅₀ = 15.32 ± 0.29 y 8.36 ± 0.16 (μM)	<p>Salvimulticanol (28).</p> 	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia miltiorrhiza</i>	Raíz (Zhang <i>et al.</i> , 2020).	Carcinoma hepatocelular (HepG2) y hepatoma murino (Hepa 1-6). Cl ₅₀ = 23.18 y 10.49	<p>Miltirona (29).</p> 	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia suffruticosa</i> .	Fracción EP de partes aéreas (Rustaie <i>et al.</i> , 2018).	Cáncer de mama (MCF-7, T-47D y MDA-MB-231). Cl ₅₀ = 33.38 ± 2.6, 36.70 ± 3.1 y 23.66 ± 1.4. Cáncer de próstata (LNCap y CWR22Rv1). Cl ₅₀ = 8.96 y 7.89	<p>Lupeol (30).</p> 	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

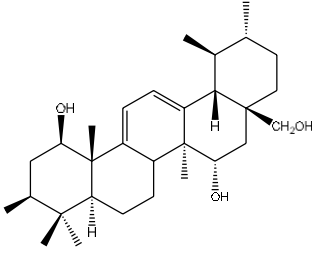
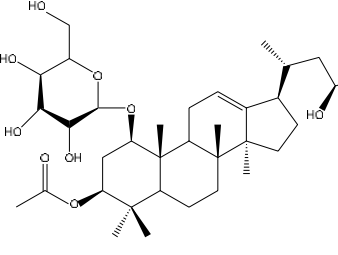
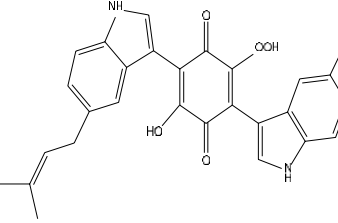
<i>Salvia hypargeia.</i>	Fracción n-hexano-EtOAc-MeOH de hojas (Bakir <i>et al.</i> , 2020).	Cáncer de colon (HT-29), cáncer de mama (MCF-7) y fibroblastos dermales (PDF). Cl ₅₀ = 53.35 ± 0.18, 36.19 ± 0.17 y 4.15 ± 0.02		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia ceratophylla.</i>	Fracción MeOH-DCM de raíz (Mirzaei <i>et al.</i> , 2019).	Leucemia linfoblástica (MOLT-4) y adenocarcinoma de mama (MCF-7). Cl ₅₀ = 1.6 ± 0.1 y 3.4 ± 0.1 (μM)	12-desoxisalvipisona (31). 	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia ballotiflora.</i>	Fracción hexano-EtOAc de partes aéreas (Campos-Xolalpa <i>et al.</i> , 2017).	Cáncer cervical (HeLa), de mama (MCF-7), y de pulmón (A549). Cl ₅₀ = 3.20 ± 1.9, 14.87 ± 3.6 y 5.11 ± 2.9	19-dexosiicetexona (32). 	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

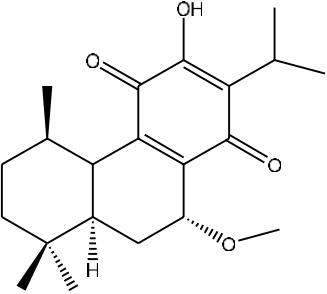
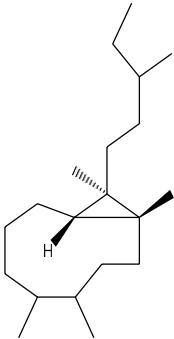
<p>Salvia miltiorrhiza.</p>	<p>Fracción cloroformo- MeOH de raíz (Pan <i>et al.</i>, 2018).</p>	<p>Carcinoma hepatocelular (BEL-7402), colon (HT-29) y adenocarcinoma pancreático (CI₅₀= >100 μmol).</p>	<p>Miltiorolida A (33).</p>  <p>Hendersina B (34).</p> 	<p><input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>Salvia corrugata.</p>	<p>Fracción cloroformo de brote (Cortese <i>et al.</i>, 2019).</p>	<p>Cáncer de mama (SKBR-3 y BT474) CI₅₀ = 50 y 75 (μM)</p>	<p>7β-acetoxi-20-hidroxi- 19,20-epoxiroileanona (35).</p> 	<p><input type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/></p>

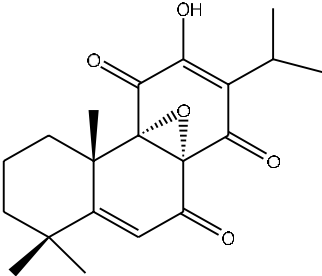
<p><i>Salvia clandestina.</i></p>	<p>Extracto H₂O del brote (Muscella <i>et al.</i>, 2021).</p>	<p>Osteosarcoma (MG-63). Cl₅₀= 18.5 ± 4.5 (µg/mL)</p>	<p>Ácido Cafeoilmálico (36)</p> 	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>
<p><i>Salvia grossheimii</i></p>	<p>Fracción MeOH- H₂O DCM de partes aéreas (Zare <i>et al.</i>, 2020).</p>	<p>Cáncer de mama (MCF-7). Cl₅₀= 6.2 ± 0.5</p>	<p>3 β -acetoxi-urs-12-eno-2 α, 11 α, 20 β -triol (37)</p> 	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>
<p><i>Salvia miltiorrhiza.</i></p>	<p>Fracción MeOH- H₂O rizomas (Yin <i>et al.</i>, 2020).</p>	<p>Melanoma (A-375). Cl₅₀= 2.83 (µM)</p>	<p>Tanshin ciclopentanona A (38)</p> 	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>

<p><i>Salvia lachnocalyx.</i></p>	<p>Fracción EtOH de raíz (Mirzaei <i>et al.</i>, 2020).</p>	<p>Adenocarcinoma de mama (MCF-7) y leucemia crónica mieloide (K-562). Cl₅₀= 2.70 ± 0.09 y 2.63 ± 0.10</p>	<p>14-desoxicoleón U (39)</p> 	<p><input type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/></p>
<p><i>Salvia ballotiflora.</i></p>	<p>Fracción EP-EtOAc de partes aéreas (Esquivel <i>et al.</i>, 2017).</p>	<p>Glioblastoma humano (U-251), adenocarcinoma de pulmón (SKLU-1) y riñón de mono normalizado (COS-7). Cl₅₀= 0.27 ± 0.08, 0.46 ± 0.05 y 0.61 ± 0.007 (μM)</p>	<p>Anastomosina (40)</p> 	<p><input type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>

<p><i>Salvia atropatana.</i></p>	<p>Fracción MeOH y H₂O de raíz (Shakeri <i>et al.</i>, 2021).</p>	<p>Cáncer de próstata (PC3) y de mama (MCF-7 y MDA-MB-231). $Cl_{50} = 8.73 \pm 0.3, 32.40 \pm 3.4$ y 77.65 ± 4.2</p>	<p>Saprorthoquinona (41)</p>  <p>y</p> <p>Aethiopinona (42)</p> 	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>
<p><i>Salvia macrosiphon.</i></p>	<p>Fracción DCM-acetona de partes aéreas (Balaei-Kahnamoei <i>et al.</i>, 2021).</p>	<p>Cáncer de pulmón (A549) y de mama (MCF-7 y MDA-MB-231). $Cl_{50} = 19.37 \pm 1.96, 15.79 \pm 0.35$ y 22.24 ± 1.72</p>	<p>13-epi óxido de manoilo (43).</p> 	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>

<p><i>Salvia argentea.</i></p>	<p>Fracción MeOH-H₂O de partes aéreas (Bechkri <i>et al.</i>, 2019).</p>	<p>Fibrosarcoma (HT1080) y leucemia mieloide crónica (K562). Cl₅₀= 30.25 ± 0.41 y 26.5 ± 3.98 (μM)</p>	<p>1β, 3β,15α, 28-tetrahidrox-urs-9(11),12-dieno (44).</p> 	<p><input type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/></p>
<p><i>Salvia russelli.</i></p>	<p>Fracción DCM-MeOH de partes aéreas (Ghoran <i>et al.</i>, 2021).</p>	<p>Adenocarcinoma de mama (MCF-7), carcinoma de pulmón (A549) y fibroblastos (NIH/3T3). Cl₅₀= 7.07 ± 1.07, 33.92 ± 0.29 y 31.54 ± 1.85</p>	<p>Russelinósido A (45).</p> 	<p><input type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/></p>
<p><i>Salvia officinalis.</i></p>	<p>Fracción MeOH-H₂O de tallos (Mallouk <i>et al.</i>, 2020).</p>	<p>Linfoma de ratón (L5178Y). Cl₅₀= 3.5</p>	<p>Hidroperoxicochliodinol (46).</p> 	<p><input type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/></p>

<p><i>Salvia deserta.</i></p>	<p>Fracción acetoniitrilo (CH₂CN) /H₂O /ácido trifluoroacético (CF₃COOH) de raíz (Wang <i>et al.</i>, 2018b).</p>	<p>Carcinoma de pulmón (A549), epidermoide de la nasofaringe (KB) y cáncer de mama (MDA-MB-231 y MCF-7). CI₅₀= 7.19 ± 0.26, 10.28 ± 0.64, 8.45 ± 0.17 y 13.71 ± 0.65 (µM)</p>	<p>7-O-metilhormomina (47).</p> 	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>
<p><i>Salvia hirsuta.</i></p>	<p>Fracción hexano- EtOAc de hojas y flores (Toscano <i>et al.</i>, 2020).</p>	<p>Cáncer de mama (MCF-7). CI₅₀= 0.1922 ± 0.035, 0.6296 ± 0.143 y 0.0037 ± 0.001</p>	<p>Microfilandiolido (48).</p> 	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>

<p><i>Salvia deserta.</i></p>	<p>Fracción EP raíz (Zheng <i>et al.</i>, 2020).</p>	<p>Carcinoma de pulmón (A-549), hepatocarcinoma (SMMC-7721), cáncer de colon (SW480), de mama (MCF-7) y leucemia promielocítica (HL-60). $Cl_{50} = 18.97 \pm 0.46, 17.07 \pm 1.16, 24.41 \pm 1.52, 26.08 \pm 2.44$ y 18.92 ± 0.54 (μM)</p>	<p>8α,9α-epoxi-6-desoxicoleón U (49).</p> 	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>
<p><i>Salvia fruticosa.</i></p>	<p>Extracto EtOH de partes aéreas (Duletić-Laušević <i>et al.</i>, 2018).</p>	<p>Carcinoma de colon (HCT-116). $Cl_{50} = 375.96 \pm 2.550$ (72 horas)</p>	<p>N/A</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>
<p><i>Salvia macrosiphon.</i></p>	<p>Extracto n-hexano de partes aéreas (Balaei-Kahnamoei <i>et al.</i>, 2021).</p>	<p>Cáncer de pulmón (A549) y de mama (MCF-7 y MDA-MB-231). $Cl_{50} = 20.89 \pm 0.35, 10.24 \pm 0.15$ y 20.98 ± 0.25</p>	<p>N/A</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/></p>

<i>Salvia kronenburgii.</i>	Extracto MeOH de toda la planta (Cebi <i>et al.</i> , 2019).	Cáncer de mama (MCF-7 y MDA-MB-231). CI ₅₀ = 6.06 y 1.99	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia libanotica.</i>	Extracto EtOH de hojas (Soomro & Sibgatullah, 2019).	Cáncer cervical (HeLa) y fibroblastos de ratón (3T3). CI ₅₀ = 11.5 ± 0.7	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia officinalis</i> (SO), y <i>S. miltiorrhiza</i> (SM).	Extracto EtOH y Acetona de raíz (Jiang <i>et al.</i> , 2017).	Carcinoma hepatocelular (HepG2) y cáncer de hígado (WRL-68). CI ₅₀ = 24 y 18.9 (SM-EtOH), 75.8 y 100.8 (SO-Acetona).	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia cerathopylla.</i>	Extracto MeOH y H ₂ O de partes aéreas y raíz (Uysal <i>et al.</i> , 2021).	Cáncer de hígado (HepG2) y melanoma de ratón (B16 4A5). Viabilidad celular= 30.9 ± 2.5 (raíz-MeOH) y 57.3 ± 1.5 % (partes aéreas H ₂ O)	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

<i>Salvia hydrangea.</i>	Extracto DCM raíz (Zare <i>et al.</i> , 2021).	Adenocarcinoma de mama (MCF-7) y leucemia linfoblástica (MOLT-4). CI ₅₀ = 7 ± 2 y 2.8 ± 0.7	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia officinalis.</i>	Extracto MeOH de hojas (Rajagopalan <i>et al.</i> , 2020).	Carcinoma escamoso oral (SCC 25 y SCC15). GI ₅₀ = 340.7 y 287.7	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia officinalis.</i>	Extracto EtOH de partes aéreas (Mocan <i>et al.</i> , 2020).	Adenocarcinoma pulmonar (A549), cáncer de mama (MCF-7), carcinoma hepatocelular (HepG2) y fibroblastos gingivales humanos (HGF). CI ₅₀ = 35.5 ± 1.9, 56.4 ± 2.0, 50.9 ± 2.4 y 110.7 ± 7.7	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

<i>Salvia lachnocalyx.</i>	Extracto H ₂ O de partes aéreas (Asadollahi <i>et al.</i> , 2019).	Adenocarcinoma colorectal (HT-29), de mama (MCF-7) y leucemia linfoblástica (MOLT-4). CI ₅₀ = 127.7 ± 9.1, 419 ± 37.5 y 135.4 ± 19.3	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia kronenburgii.</i>	Extracto MeOH de partes aéreas (Karakas <i>et al.</i> , 2017).	Cáncer de mama (MCF-7 y MDA-MB-231). CI ₅₀ = 22.1 y 33.0	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia multicaulis.</i>	Extracto EtOH de hojas (Akdeniz <i>et al.</i> , 2021).	Cáncer de mama (MCF-7), colon (Caco-2) y de ovario (Skov-3). CI ₅₀ = 55.07 ± 1.40, 112.05 ± 1.74 y 17.31 ± 0.05	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia officinalis.</i>	Extracto EtOH de hojas (Salama <i>et al.</i> , 2020).	Adenocarcinoma colorectal (Caco-2) y carcinoma de próstata (PC-3). CI ₅₀ =23.1 ± 0.3 y 5.5 ± 0.5	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

<i>Salvia pachyphylla.</i>	Extracto n-hexano de partes aéreas (Almada-Taylor <i>et al.</i> , 2018).	Carcinoma de ovario (A-2780), mama (HBL-100), pulmón (SW-1573), ductal de mama (T-47D), adenocarcinoma cervical (HeLa), y colorectal (WiDr). GI ₅₀ (n-hexano) = 60, 5.9, 6.1, 6.6, 11 y 8.6	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia multicaulis.</i>	Extracto MeOH de partes aéreas (Abdollahi-Ghehi <i>et al.</i> , 2019).	Adenocarcinoma de mama (MCF-7), neuroblastoma (SH-SY5Y) y leucemia promielocítica (HL-60). CI ₅₀ = 51.1 ± 2.4, 45.9 ± 3.5 y 64.3 ± 1.7	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia chloroleuca.</i>	Extracto DCM de raíz (Shakeri <i>et al.</i> , 2019).	Cáncer de mama (MCF-7) y próstata (PC-3 y LNCap). CI ₅₀ = 39.55, 33.59 y 38.53	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia spinosa.</i>	Extracto DCM de raíz (Jassbi <i>et al.</i> , 2021).	Cáncer de mama (MCF-7). CI ₅₀ = 32.7 ± 2.1	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

<i>Salvia tebesana.</i>	Extracto H2O de partes aéreas (Asili <i>et al.</i> , 2021).	Cáncer de próstata (PC-3), melanoma (B16F10) y adenocarcinoma de mama (MCF-7) CI ₅₀ = 29.81, 45.20 y 64.16	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia ceratophylla.</i>	Extracto hexano de partes aéreas (Abu-Darwish <i>et al.</i> , 2020).	Melanoma maligno (SK-MEL), carcinoma KB (KB), carcinoma ductal de mama (BT-549) y de ovario (SK-OV-3) CI ₅₀ = 95, 70, 70 y 100	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia pocolata.</i>	Extracto EP de partes aéreas (Yener I, 2020).	Cáncer de colon (HT-29). CI ₅₀ = 165.36 ± 2.62	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia ballotiflora.</i>	Extracto cloroformo de partes aéreas (Campos-Xolalpa <i>et al.</i> , 2021).	Macrofagos murinos (J774A.1) CI ₅₀ = 165.36 ± 2.62 Tumor murino (CT-26) ED ₅₀ (mg/kg) = 291.51	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

<i>Salvia atropatana.</i>	Extracto EP de raíz (Shakeri <i>et al.</i> , 2021).	Cáncer de próstata (PC3) y de mama (MCF-7 y MDA-MB-231). CI ₅₀ = 8.83 ± 0.5, 26.15 ± 1.4 y 66.23 ± 6.7	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia tebesana.</i>	Extracto EP de raíz (Eghbaliferiz <i>et al.</i> , 2019).	Carcinoma de ovario (A2780), adenocarcinoma de mama (MCF-7) y cáncer de próstata (DU 145). CI ₅₀ = 19.47 ± 1.09, 17.48 ± 0.72 y 6.25 ± 2.56	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia amplexicauli.</i>	Extracto H ₂ O de partes aéreas (Alimpić <i>et al.</i> , 2017a).	Carcinoma de colon (HCT-116). CI ₅₀ = 114.1 ± 4.12 (24 horas) y 160.8 ± 3.64 (72 horas)	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia jurisicii.</i>	Extracto MeOH de partes aéreas (Alimpić <i>et al.</i> , 2017b).	Carcinoma de colon (HCT-116). CI ₅₀ = 393.33 ± 2.71 (24 horas) y 341.23 ± 2.85 (72 horas)	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

<i>Salvia marashica.</i>	Extracto acetona de partes aéreas (Aydin <i>et al.</i> , 2021).	Fibroblastos (L929) y cáncer de pulmón (A549).	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia miltiorrhiza.</i>	Extracto EtOH de raíz (Chen <i>et al.</i> , 2017).	Linfocitos T de pacientes con cáncer. 25 µg/mL: 44.86 ± 0.538 50 µg/mL: 47.60 ± 0.931 100 µg/mL: 50.01 ± 1.442	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia officinalis.</i>	Extracto hidroalcohólico (Marian <i>et al.</i> , 2018).	Melanoma murino (B16-F10). CI ₅₀ = 47.99 ± 1.38	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia officinalis.</i>	Extracto H ₂ O de partes aéreas (Velandia <i>et al.</i> , 2018).	Cáncer de hígado (HepG2), de mama (MCF-7) y cervical (HeLa). CI ₅₀ =320 ± 72.7, 50.0 y 370 ± 109.1	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

<i>Salvia apiana.</i>	Extracto H2O de partes aéreas (Afonso <i>et al.</i> , 2019).	Adenocarcinoma de mama (MCF-7), carcinoma cervical (HeLa), hepatocelular (HepG2) y cáncer de pulmón (NCI-H460). GI ₅₀ = 60.2 ± 4.2, 57.3 ± 5.1, 40.9 ± 3.3 y 245.7 ± 6.3	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia fruticosa.</i>	Extracto MeOH de partes aéreas. (Tundis <i>et al.</i> , 2017).	Cáncer de mama (MCF-7 y MDA-MB-231), carcinoma colorectal (Caco-2) y fibroblastos de ratón (3T3-L1). CI ₅₀ = 43.17 ± 1.2, 41.27 ± 0.9, 64.65 ± 1.1, 43.46 ± 0.7 y 201.1 ± 1.0	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia sclarea</i> , <i>S. officinalis</i> y <i>S. discolor.</i>	Extracto MeOH de partes aéreas y raíz (Sharopov <i>et al.</i> , 2018).	Leucemia (CCRF-CEM y CEM/ADR 5000) y cáncer de mama (MCF-7). CI ₅₀ = 25.3 a 65 y 34.5 a 89.8; 138.5 y 139.2	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

<i>Salvia rosmarinus.</i>	Extracto MeOH de partes aéreas (Brindisi <i>et al.</i> , 2020).	Cáncer de mama (MCF-7, MDA-MB-231y MCF-10A). Cl ₅₀ = 10.96 a 32.17, 6.83 a 15.67 y 212.3 a 285.6	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia miltiorrhiza.</i>	Extracto DCM-MeOH de planta completa (He <i>et al.</i> , 2019).	Línea de células tumorales humanas NCI-60 Cl ₅₀ = 1.78	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia blepharochlaea</i> (SB), y <i>S. euphratica</i> (SE).	Extracto DCM, MeOH y H ₂ O de partes aéreas (Zengin <i>et al.</i> , 2018).	Adenocarcinoma de mama (MCF-7) y carcinoma epitelial de pulmón alveolar (A549). Cl ₅₀ = 75 y 135 (SB-H ₂ O), 46 y 135 (SB-MeOH) y 44 y 176 (SE-DCM)	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

<i>Salvia officinalis.</i>	Extracto EtOH de partes aéreas (Duletić-Laušević <i>et al.</i> , 2019).	Melanoma (A375) y cáncer de pulmón (A549). CI ₅₀ = 107.52 ± 2.00 y 168.20 ± 9.28	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Salvia pilifera.</i>	Extracto DCM y MeOH de planta completa (Yumrutaş <i>et al.</i> , 2018).	Cáncer de próstata (DU145). CI ₅₀ = ≥ 50 y ≥100 (µg mL ⁻¹)	N/A	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

La importancia del género *Salvia* como fuente natural para la obtención de compuestos bioactivos ha sido demostrada en una gran variedad de estudios, así como el impacto de los modelos de evaluación dando como resultado la identificación de metabolitos secundarios con prometedora efectividad y por lo tanto se vuelven prometedoras moléculas que con mayores estudios pueden ser una alternativa contra los diferentes tipos de cáncer que se presentan.

Los modelos de evaluación *in vitro* han demostrado ser altamente eficientes para las investigaciones relacionadas con la búsqueda de nuevas moléculas para tratar el cáncer, mostrando su impacto dentro de la población mundial. Entre las líneas celulares más utilizadas se puede encontrar: células de cáncer de mama (27%), pulmón (11%), leucemia (9%), hígado (8%), colon (7%), próstata (6%), cervical (5%), células de ratón, dentro de las cuales se incluyen fibroblastos, melanomas, macrófagos, linfomas y hepatomas murinos (5%), colorectal (4%), melanoma, fibroblastos (3%), y ovarios (2%). Ciertas líneas celulares han comenzado a tomar importancia debido a su poca información científica mostrada en los artículos revisados, entre los cuales, puede destacarse cáncer de nasofaringe, gástrico, páncreas, fibro y osteosarcoma, glio y neuroblastoma, eritoblastos, linfocitos T de pacientes con cáncer y células cancerígenas de mono (1%), además, dentro de los modelos utilizados se encontró el uso del panel de líneas celulares NCI-60 para la detección de actividades anticancerígenas.

X. Conclusiones

En resumen, se concluye que el género *Salvia* es una fuente excelente para buscar moléculas bioactivas útiles para en un futuro desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer. Hasta el momento, los compuestos bioactivos aislados de este género mostraron tener actividad anticancerígena, antitumoral, citotóxica y antimetastásica, esto último debido a los mecanismos inhibitorios que inducen dentro de la célula, evitando así la proliferación de la enfermedad. Así mismo los metabolitos secundarios de este género manifiestan interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas benéficas en tratamientos con quimioterapia

XI. Bibliografía

1. Abdollahi-Ghehi, H., Sonboli, A., Ebrahimi, S. N., Esmaeili, M. A., & Mirjalili, M. H. (2019). Triterpenic acid content and cytotoxicity of some *Salvia* species from Iran. *Natural Product Communications*, 14(5), 1934578X19842722.
2. Abu-Darwish, M. S., Cabral, C., Ali, Z., Wang, M., Khan, S. I., Jacob, M. R., & Efferth, T. (2020). *Salvia ceratophylla* L. from South of Jordan: new insights on chemical composition and biological activities. *Natural Products and Bioprospecting*, 10(5), 307-316.
3. Afonso, A. F., Pereira, O. R., Fernandes, Â. S., Calhelha, R. C., Silva, A., Ferreira, I. C., & Cardoso, S. M. (2019). The health-benefits and phytochemical profile of *Salvia apiana* and *Salvia farinacea* var. *victoria blue* decoctions. *Antioxidants*, 8(8), 241.
4. Akdeniz, M., Yener, I., Yilmaz, M. A., Kandemir, S. I., Tekin, F., & Ertas, A. (2021). A potential species for cosmetic and pharmaceutical industries: Insight to chemical and biological investigation of naturally grown and cultivated *Salvia multicaulis* Vahl. *Industrial Crops and Products*, 168, 113566.
5. Alimpić, A., Knežević, A., Milutinović, M., Stević, T., Šavikin, K., Stajić, M., & Duletić-Laušević, S. (2017a). Biological activities and chemical composition of *Salvia amplexicaulis* Lam. extracts. *Industrial crops and products*, 105, 1-9.
6. Alimpić, A., Knežević, A., Šavikin, K., Ćurčić, M., Veličković, D., Stević, T., & Duletić-Laušević, S. (2017b). Composition and biological activities of different extracts of *Salvia jurisicii*, a rare and endemic Macedonian species. *Plant Biosystems-An International Journal Dealing with All Aspects of Plant Biology*, 151(6), 1002-1011.
7. Almada-Taylor, G., Díaz-Rubio, L., Salazar-Aranda, R., Waksman de Torres, N., Uranga-Solis, C., Delgadillo-Rodríguez, J., & Córdova-Guerrero, I. (2018). Biological activities of extracts from aerial parts of *Salvia pachyphylla* epling ex munz. *Plants*, 7(4), 105.
8. Asadollahi, M., Firuzi, O., Jamebozorgi, F. H., Alizadeh, M., & Jassbi, A. R. (2019). Ethnopharmacological studies, chemical composition, antibacterial and cytotoxic activities of essential oils of eleven *Salvia* in Iran. *Journal of Herbal Medicine*, 17, 100250.
9. Asili, J., Tayarani-Najaran, Z., Emami, S. A., Iranshahi, M., Sahebkar, A., & Eghbali, S. (2021). Chemical Composition, Cytotoxic and Antibacterial Activity of Essential Oil from Aerial Parts of *Salvia tebesana* Bunge. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 24(1), 31-39.
10. Aydin, S., Ertas, A., Boga, M., Erol, E., Toraman, G., Saygi, T., & TOPÇU, G. (2021). Di-, and Triterpenoids Isolation and LC-MS Analysis of *Salvia marashica* Extracts with Bioactivity Studies. *Records of Natural Products*, 15(6).
11. Bahadori, M. B., Eskandani, M., De Mieri, M., Hamburger, M., & Nazemiyeh, H. (2018). Anti-proliferative activity-guided isolation of clerodermic acid from *Salvia nemorosa* L.: Geno/cytotoxicity and hypoxia-mediated mechanism of action. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 120, 155-163.
12. Bahadori, M. B., Vandghanooni, S., Dinparast, L., Eskandani, M., Ayatollahi, S. A., Ata, A., & Nazemiyeh, H. (2019). Triterpenoid corosolic acid attenuates HIF-1 stabilization upon cobalt (II) chloride-induced hypoxia in A549 human lung epithelial cancer cells. *Fitoterapia*, 134, 493-500.
13. Bakir, D., Akdeniz, M., Ertas, A., Yilmaz, M. A., Yener, I., Firat, M., & Kolak, U. (2020). A GC-MS method validation for quantitative investigation of some chemical markers in *Salvia hypargeia* Fisch. & CA Mey. of Turkey: Enzyme inhibitory potential of ferruginol. *Journal of Food Biochemistry*, 44(9), e13350.
14. Balaei-Kahnmoeei, M., Eftekhari, M., Ardekani, M. R. S., Akbarzadeh, T., Saeedi, M., Jamalifar, H., & Khanavi, M. (2021). Phytochemical constituents and biological activities of *Salvia macrosiphon* Boiss. *BMC chemistry*, 15(1), 1-7.

15. Bamola, N., Verma, P., & Negi, C. (2018). A review on some traditional medicinal plants. *International Journal of Life-Sciences Scientific Research*, 4(1), 1550-1556.
16. Bechkri, S., Magid, A. A., Voutquenne-Nazabadioko, L., Berrehal, D., Kabouche, A., Lehbili, M., & Kabouche, Z. (2019). Triterpenes from *Salvia argentea* var. *aurasiaca* and their antibacterial and cytotoxic activities. *Fitoterapia*, 139, 104296.
17. Beladjila, K. A., Cotugno, R., Berrehal, D., Kabouche, Z., De Tommasi, N., Braca, A., & De Leo, M. (2018). Cytotoxic triterpenes from *Salvia buchananii* roots. *Natural product research*, 32(17), 2025-2030.
18. Brindisi, M., Bouzidi, C., Frattaruolo, L., Loizzo, M. R., Tundis, R., Dugay, A., & Cappello, M. S. (2020). Chemical profile, antioxidant, anti-inflammatory, and anti-cancer effects of Italian *Salvia rosmarinus* Spenn. methanol leaves Extracts. *Antioxidants*, 9(9), 826.
19. Bustos-Brito, C., Pérez-Juanchi, D., Rivera-Chávez, J., Hernández-Herrera, A.D., Bedolla-García, B.Y., Zamudio, S., Ramírez-Apan, T., Quijano, L., & Esquivel, B. (2021). Clerodane and 5 10- Seco-Clerodane- type diterpenoides from *Salvia involucrata*. *Journal of Molecular Structure*, 1237
20. Campos-Xolalpa, N., Alonso-Castro, Á. J., Ortiz-Sanchez, E., Zapata-Morales, J. R., González-Chávez, M. M., & Pérez, S. (2021). Anti-inflammatory and antitumor activities of the chloroform extract and anti-inflammatory effect of the three diterpenes isolated from *Salvia ballotiflora* Benth. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1), 1-11.
21. Campos-Xolalpa, N., Alonso-Castro, Á. J., Sánchez-Mendoza, E., Zavala-Sánchez, M. Á., & Pérez-Gutiérrez, S. (2017). Cytotoxic activity of the chloroform extract and four diterpenes isolated from *Salvia ballotiflora*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 27, 302-305.
22. Cebi, A., Akgun, E., Celikler, S., Firat, M., Ozel, M. Z., Ulukaya, E., & Ari, F. (2019). Cytotoxic and genotoxic effects of an endemic plant of Turkey *Salvia kronenburgii* on breast cancer cell lines.
23. Chen, B., Huang, C., Zhang, Y., Tang, X., Li, S., Wang, Q., & Lin, Y. (2020). *Salvia bowleyana* Dunn root is a novel source of salvianolic acid B and displays antitumor effects against gastric cancer cells. *Oncology letters*, 20(1), 817-827.
24. Chen, Y., Li, H., Li, M., Niu, S., Wang, J., Shao, H., & Wang, H. (2017). *Salvia miltiorrhiza* polysaccharide activates T Lymphocytes of cancer patients through activation of TLRs mediated-MAPK and-NF- κ B signaling pathways. *Journal of ethnopharmacology*, 200, 165-173.
25. Corso, C. R., Stipp, M. C., Adami, E. R., da Silva, L. M., Mariott, M., de Andrade, S. F., & Acco, A. (2019). *Salvia lachnostachys* Benth has antitumor and chemopreventive effects against solid Ehrlich carcinoma. *Molecular Biology Reports*, 46(5), 4827-4841.
26. Cortese, K., Marconi, S., D'Alesio, C., Calzia, D., Panfoli, I., Tavella, S., & Castagnola, P. (2019). The novel diterpene 7 β -acetoxy-20-hydroxy-19, 20-epoxyroyleanone from *Salvia corrugata* shows complex cytotoxic activities against human breast epithelial cells. *Life sciences*, 232, 116610.
27. Chu, E., & Sartorelli, A. C. (2018). Cancer chemotherapy. *Lange's Basic and Clinical Pharmacology*, 948-976.
28. De Ruyscher, D., Niedermann, G., Burnet, N. G., Siva, S., Lee, A. W., & Hegi-Johnson, F. (2019). Radiotherapy toxicity. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 1-20
29. de Oliveira, M. R., Schuck, P. F., & Bosco, S. M. D. (2017). Tanshinone I induces mitochondrial protection through an Nrf2-dependent mechanism in Paraquat-Treated Human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Molecular Neurobiology*, 54(6), 4597-4608.
30. Duletić-Laušević, S., Alimpić-Aradski, A., Živković, J., Gligorijević, N., Šavikin, K., Radulović, S., & Marin, P. D. (2019). Evaluation of bioactivities and phenolic composition of extracts of *Salvia officinalis* L. (Lamiaceae) collected in Montenegro. *Botanica Serbica*, 43(1), 47-58.
31. Duletić-Laušević, S., Aradski, A. A., Šavikin, K., Knežević, A., Milutinović, M., Stević, T., & Marin, P. D. (2018). Composition and biological activities of Libyan *Salvia fruticosa* Mill. and *S. lanigera* Poir. extracts. *South African Journal of Botany*, 117, 101-109.
32. Eghbaliferiz, S., Emami, S. A., Tayarani-Najaran, Z., Iranshahi, M., Shakeri, A., Hohmann, J., & Asili, J. (2018). Cytotoxic diterpene quinones from *Salvia tebesana* Bunge. *Fitoterapia*, 128, 97-101.

33. Eghbaliferiz, S., Soheili, V., Tayarani-Najaran, Z., & Asili, J. (2019). Antimicrobial and cytotoxic activity of extracts from *Salvia tebesana* Bunge and *Salvia sclareopsis* Bornm cultivated in Iran. *Physiology and Molecular Biology of Plants*, 25(4), 1083-1089.
34. Esquivel, B., Bustos-Brito, C., Sánchez-Castellanos, M., Nieto-Camacho, A., Ramírez-Apan, T., Joseph-Nathan, P., & Quijano, L. (2017). Structure, absolute configuration, and antiproliferative activity of abietane and icetexane diterpenoids from *Salvia ballotiflora*. *Molecules*, 22(10), 1690.
35. Ghoran, S. H., Firuzi, O., Asadollahi, M., Stuppner, H., Alilou, M., & Jassbi, A. R. (2021). Dammarane-type triterpenoid saponins from *Salvia russellii* Benth. *Phytochemistry*, 184, 112653.
36. Han, Z., Liu, S., Lin, H., Trivett, A. L., Hannifin, S., Yang, D., & Oppenheim, J. J. (2019a). Inhibition of murine hepatoma tumor growth by cryptotanshinone involves TLR7-dependent activation of macrophages and induction of adaptive antitumor immune defenses. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*, 68(7), 1073-1085.
37. He, M., Grkovic, T., Evans, J. R., Thornburg, C. C., Akee, R. K., Thompson, J. R., & O'Keefe, B. R. (2019). The NCI library of traditional Chinese medicinal plant extracts-Preliminary assessment of the NCI-60 activity and chemical profiling of selected species. *Fitoterapia*, 137, 104285.
38. Hegazy, M. E. F., Hamed, A. R., El-Halawany, A. M., Hussien, T. A., Abdelfatah, S., Ohta, S., & Efferth, T. (2018). Cytotoxicity of abietane diterpenoids from *Salvia multicaulis* towards multidrug-resistant cancer cells. *Fitoterapia*, 130, 54-60.
39. Jash, S. K., Gorai, D., & Roy, R. (2016). *Salvia* genus and triterpenoids. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, 7(12), 4710.
40. Jassbi, A. R., Hadavand M. H., Firuzi, O., Pirhadi, S., Asadollahi, M., Chandran, J. N., & Schneider, B. (2021). Cytotoxic abietane-type diterpenoids from roots of *Salvia spinosa* and their in Silico pharmacophore modeling. *Natural Product Research*, 1-6.
41. Jiang, Y., Zhang, L., & Rupasinghe, H. V. (2017). Antiproliferative effects of extracts from *Salvia officinalis* L. and *Salvia miltiorrhiza* Bunge on hepatocellular carcinoma cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 85, 57-67.
42. Karakaş, D., Ari, F., & Ulukaya, E. (2017). The MTT viability assay yields strikingly false-positive viabilities although the cells are killed by some plant extracts. *Turkish Journal of Biology*, 41(6), 919-925.
43. Khan, M., Rasul, A., Yi, F., Zhong, L., & Ma, T. (2011). Jaceosidin induces p53-dependent G2/M phase arrest in U87 glioblastoma cells. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12(12), 3235-3238.
44. Krol, A., Kokotkiewicz, A., & Luczkiewicz, M. (2021). White Sage (*Salvia apiana*)-a Ritual and Medicinal Plant of the Chaparral: Plant Characteristics in Comparison with Other *Salvia* Species. *Planta Medica*.
45. Lehbili, M., Alabdul Magid, A., Kabouche, A., Voutquenne-Nazabadioko, L., Abedini, A., Morjani, H., & Kabouche, Z. (2018). Antibacterial, antioxidant and cytotoxic activities of triterpenes and flavonoids from the aerial parts of *Salvia barrelieri* Etl. *Natural product research*, 32(22), 2683-2691.
46. Loraine, S., & Mendoza-Espinoza, J. A. (2010). Las plantas medicinales en la lucha contra el cáncer, relevancia para México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 41(4), 18-27.
47. Mallouk, S., Mohamed, N. S. E. D., & Debbab, A. (2020). Cytotoxic hydroperoxycochloridinol derivative from endophytic *Chaetomium* sp. isolated from *Salvia officinalis*. *Chemistry of Natural Compounds*, 56(4), 701-705.
48. Marcano, D., & Hasegawa, M. (2018). Fitoquímica orgánica. *Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela, 2018*, 140.
49. Marian, E., Vicas, L. G., Jurca, T., Muresan, M., Pallag, A., Stan, R. L., & Hangan, A. C. (2018). *Salvia officinalis* L. and *Verbascum phlomoides* L. chemical, antimicrobial, antioxidant and antitumor investigations. *Rev. Chim*, 69, 365-370.
50. Mattiuzzi, C., & Lippi, G. (2019). Current Cancer Epidemiology. *Journal of epidemiology and global health*, 9(4), 217-222.

51. Mehmood, T., Maryam, A., Ghramh, H. A., Khan, M., & Ma, T. (2017). Deoxyelephantopin and isodeoxyelephantopin as potential anticancer agents with effects on multiple signaling pathways. *Molecules*, 22(6), 1013.
52. Mirzaei, H. H., Firuzi, O., & Jassbi, A. R. (2020a). Diterpenoids from Roots of *Salvia lachnocalyx*; In-silico and In-vitro Toxicity against Human Cancer Cell Lines. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 19(4), 85.
53. Mirzaei, H. H., Jassbi, A. R., Pirhadi, S., & Firuzi, O. (2020b). Study of the mechanism of action, molecular docking, and dynamics of anticancer terpenoids from *Salvia lachnocalyx*. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 40(1), 24-33.
54. Mirzaei, H. H., Firuzi, O., Baldwin, I. T., & Jassbi, A. R. (2017a). Cytotoxic activities of different iranian solanaceae and lamiaceae plants and bioassay-guided study of an active extract from *Salvia lachnocalyx*. *Natural Product Communications*, 12(10), 1563-1566.
55. Mirzaei, H. H., Firuzi, O., Chandran, J. N., Schneider, B., & Jassbi, A. R. (2019). Two antiproliferative seco-4, 5-abietane diterpenoids from roots of *Salvia ceratophylla* L. *Phytochemistry Letters*, 29, 129-133.
56. Mirzaei, H. H., Firuzi, O., Schneider, B., Baldwin, I. T., & Jassbi, A. R. (2017b). Cytotoxic diterpenoids from the roots of *Salvia lachnocalyx*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 27, 475-479.
57. Mocan, A., Babotă, M., Pop, A., Fizeşan, I., Diuzheva, A., Locatelli, M., & Crişan, G. (2020). Chemical constituents and biologic activities of Sage species: a comparison between *Salvia officinalis* L., *S. glutinosa* L. and *S. transsylvanica* (Schur ex Griseb. & Schenk) Schur. *Antioxidants*, 9(6), 480.
58. Moradi-Afrapoli, F., Shokrzadeh, M., Barzegar, F., Gorji-Bahri, G., Zadali, R., & Nejad Ebrahimi, S. (2018). Cytotoxic activity of abietane diterpenoids from roots of *Salvia sahendica* by HPLC-based activity profiling. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 28, 27-33.
59. Muscella, A., Stefàno, E., De Bellis, L., Nutricati, E., Negro, C., & Marsigliante, S. (2021). Antitumor and antimigration effects of *Salvia clandestina* L. extract on osteosarcoma cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1500(1), 34-47.
60. Organización Mundial de la Salud (2022). Cáncer.
61. Pan, X. G., He, J., Wang, X. X., Zhang, J., Ma, B. Z., Zhang, W. K., & Xu, J. K. (2018). An unusual racemic C12-norabietane diterpene and a new abietane diterpene alkaloid from *Salvia miltiorrhiza* Bunge. *Fitoterapia*, 125, 240-244.
62. Quintal-Bojórquez, N. D. C., Carrillo-Cocom, L. M., Hernández-Álvarez, A. J., & Segura-Campos, M. R. (2021). Anticancer activity of protein fractions from chia (*Salvia hispanica* L.). *Journal of Food Science*, 86(7), 2861-2871.
63. Rajagopalan, P., Wahab, S., Dera, A. A., Chandramoorthy, H. C., Irfan, S., Patel, A. A., & Ahmad, I. (2020). Anti-cancer activity of ethanolic leaf extract of *Salvia officinalis* against oral squamous carcinoma cells in vitro via caspase mediated mitochondrial apoptosis. *Pharmacognosy Magazine*, 16(5), 546.
64. Rustaie, A., Hadjiakhoondi, A., Akbarzadeh, T., Safavi, M., Samadi, N., & Sabourian, R. (2018). Phytochemical constituents and biological activities of *Salvia suffruticosa*. *Research Journal of Pharmacognosy*, 5(2), 25-32.
65. Salama, H. H., Elsaid, M. M., Abdel Hamid, S. M., Abozed, S. S., & Mounier, M. (2020). Effect of fortification with sage loaded liposomes on the chemical, physical, microbiological properties and cytotoxicity of yoghurt. *Egyptian Journal of Chemistry*, 63(10), 3879-3890.
66. Shakeri, A., Delavari, S., Ebrahimi, S. N., Asili, J., Emami, S. A., & Tayarani-Najaran, Z. (2019). A new tricyclic abietane diterpenoid from *Salvia chloroleuca* and evaluation of cytotoxic and apoptotic activities. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 29, 30-35.
67. Shakeri, A., Farahmand, S. S., Tayarani-Najaran, Z., Emami, S. A., Kúsz, N., Hohmann, J., & Asili, J. (2021). 4, 5-Seco-5, 10-friedo-abietane-type diterpenoids with anticancer activity from *Salvia atropatana* Bunge. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 394(2), 241-248.

68. Sharopov, F., Valiev, A., Sobeh, M., Arnold, E., & Winka, M. (2018). Bioactivity of three *Salvia* species in relation to their total phenolic and flavonoid contents. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 52(7), 596-600.
69. Soomro, S., & Sibgatullah Sangi, A. A. M. (2019). In Vitro Biological Activity of Ethanolic Extract of Maramiyah (*Salvia Libanotica*) and Its Combination with Essential Oil. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research (eIJPPR)*, 9(2), 32-37.
70. Sudhakar, A. (2009). History of cancer, ancient and modern treatment methods. *Journal of cancer science & therapy*, 1(2), 1.
71. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
72. Tabatabaei, S. M., Salehi, P., Moridi Farimani, M., Neuburger, M., De Mieri, M., Hamburger, M., & Nejad-Ebrahimi, S. (2017). A nor-diterpene from *Salvia sahendica* leaves. *Natural product research*, 31(15), 1758-1765.
73. Tang, X. L., Yan, L., Zhu, L., Jiao, D. M., Chen, J., & Chen, Q. Y. (2017). Salvianolic acid A reverses cisplatin resistance in lung cancer A549 cells by targeting c-met and attenuating Akt/mTOR pathway. *Journal of pharmacological sciences*, 135(1), 1-7.
74. Taniguchi, R., Miura, Y., Koyama, H., Chida, T., Anraku, Y., Kishimura, A., & Watanabe, T. (2016). Adequately-sized nanocarriers allow sustained targeted drug delivery to neointimal lesions in Rat arteries. *Molecular pharmaceutics*, 13(6), 2108-2116.
75. Toscano, R. A., Cárdenas, J., Ortiz-Pastrana, N., Fragoso-Serrano, M., Ortega, A., Pérez-Vázquez, F. J., & Bautista, E. (2020). NMR and SC-XRD analyses of a solid solution of diastereomers of microphyllane diterpenoids from *Salvia hirsuta*. *Journal of Molecular Structure*, 1203, 127409.
76. Tundis, R., Iacopetta, D., Sinicropi, M. S., Bonesi, M., Leporini, M., Passalacqua, N. G., & Loizzo, M. R. (2017). Assessment of antioxidant, antitumor and pro-apoptotic effects of *Salvia fruticosa* Mill. subsp. *thomasi* (Lacaita) Brullo, Guglielmo, Pavone & Terrasi (Lamiaceae). *Food and Chemical Toxicology*, 106, 155-164.
77. Uysal, S., Zengin, G., Sinan, K. I., Ak, G., Ceylan, R., Mahomoodally, M. F., & Custodio, L. (2021). Chemical characterization, cytotoxic, antioxidant, antimicrobial, and enzyme inhibitory effects of different extracts from one sage (*Salvia ceratophylla* L.) from Turkey: open a new window on industrial purposes. *RSC Advances*, 11(10), 5295-5310.
78. Velandia, S. A., Quintero, E., Stashenko, E. E., & Ocazonez, R. E. (2018). Antiproliferative activity of essential oils from Colombian plants. *Acta Biológica Colombiana*, 23(2), 189-198.
79. Wang, L., Ma, R., Liu, C., Liu, H., Zhu, R., Guo, S., Tang, M., Li, Y., Niu, J., Fu, M., Gao, S., & Zhang, D. (2017). *Salvia miltiorrhiza*: A Potential Red Light to the Development of Cardiovascular Diseases. *Current pharmaceutical design*, 23(7), 1077-1097.
80. Wang, Y. R., Yu, Y., Li, S. M., Liu, W., Li, W., Morris-Natschke, S. L., & Huang, X. F. (2018b). Salvisertin a, a new Hexacyclic Triterpenoid, and other bioactive Terpenes from *Salvia deserta* root. *Chemistry & biodiversity*, 15(4), e1800019.
81. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020.
82. Yanagimichi, M., Nishino, K., Sakamoto, A., Kurodai, R., Kojima, K., Eto, N., & Nagao, M. (2021). Analyses of putative anti-cancer potential of three STAT3 signaling inhibitory compounds derived from *Salvia officinalis*. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 25, 100882.
83. Ye, Y. T., Zhong, W., Sun, P., Wang, D., Wang, C., Hu, L. M., & Qian, J. Q. (2017). Apoptosis induced by the methanol extract of *Salvia miltiorrhiza* Bunge in non-small cell lung cancer through PTEN-mediated inhibition of PI3K/Akt pathway. *Journal of ethnopharmacology*, 200, 107-116.
84. Yener, I. (2020). Determination of antioxidant, cytotoxic, anticholinesterase, antiurease, antityrosinase, and antielastase activities and aroma, essential oil, fatty acid, phenolic, and terpenoid-phytosterol contents of *Salvia pocolata*. *Industrial Crops and Products*, 155, 112712.

85. Yin, Z. K., Feng, Z. M., Jiang, J. S., Zhang, X., Zhang, P. C., & Yang, Y. N. (2020). New diterpenoid quinones derived from *Salvia miltiorrhiza* and their cytotoxic and neuroprotective activities. *RSC Advances*, 10(24), 14235-14242.
86. Yumrutaş, Ö., Pehlivan, M., Güven, C., Bozgeyik, I., Bozgeyik, E., Yumrutaş, P., & Üçkardeş, F. (2018). Investigation of cytotoxic effect of *salvia pilifera* extracts and synthetic chlorogenic and caffeic acids on DU145 prostate cancer cells line. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 21(2), 141-147.
87. Zaker, A., Asili, J., Abrishamchi, P., Tayarani-Najaran, Z., & Mousavi, S. H. (2017). Cytotoxic and apoptotic effects of root extract and tanshinones isolated from *Perovskiaabrotanoides* Kar. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(12), 1377.
88. Zare, S., Hatam, G., Firuzi, O., Bagheri, A., Chandran, J. N., Schneider, B., & Jassbi, A. R. (2021). Antileishmanial and pharmacophore modeling of abietane-type diterpenoids extracted from the roots of *Salvia hydrangea*. *Journal of Molecular Structure*, 1228, 129447.
89. Zare, S., Mirkhani, H., Firuzi, O., Moheimanian, N., Asadollahi, M., Pirhadi, S., & Jassbi, A. R. (2020). Antidiabetic and cytotoxic polyhydroxylated oleanane and ursane type triterpenoids from *Salvia grossheimii*. *Bioorganic Chemistry*, 104, 104297.
90. Zengin, G., Llorent-Martínez, E. J., Fernández-de Córdoba, M. L., Bahadori, M. B., Mocan, A., Locatelli, M., & Aktumsek, A. (2018). Chemical composition and biological activities of extracts from three *Salvia* species: *S. blepharochlaena*, *S. euphratica* var. *leiocalycina*, and *S. verticillata* subsp. *amasiaca*. *Industrial Crops and Products*, 111, 11-21.
91. Zhang, X., Zhang, P., An, L., Sun, N., Peng, L., Tang, W., & Chen, J. (2020). Miltirone induces cell death in hepatocellular carcinoma cell through GSDME-dependent pyroptosis. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(8), 1397-1413.
92. Zhang, Y., Guo, S., Fang, J., Peng, B., Zhang, Y., & Cao, T. (2018). Tanshinone IIA inhibits cell proliferation and tumor growth by downregulating STAT3 in human gastric cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16, 2931-2937.
93. Zheng, X., Kadir, A., Zheng, G., Jin, P., Qin, D., Maiwulanjiang, M., & Yao, G. (2020). Antiproliferative abietane quinone diterpenoids from the roots of *Salvia deserta*. *Bioorganic Chemistry*, 104, 104261.



Vo.Bo.

Dr. Fernando Rodríguez Ramos.

Nombre y firma de asesor interno

Cargo: Asociado Nivel D

No. Económico: 35133



Vo.Bo.

Dra. María Salud Pérez Gutiérrez.

Nombre y firma de asesor externo

Cargo: Titular C

No. Económico: 2212