

Ensayo de Investigación

Los tres mosqueteros contra la leucemia: ¿timol, carvacrol e imatinib?

The three musketeers against leukemia: thymol, carvacrol, and imatinib?

Salvador Enrique Meneses Sagrero¹, María Evarista Arellano García^{2*}

¹Departamento de Agricultura y Ganadería
Universidad de Sonora

²Facultad de Ciencias
Universidad Autónoma de Baja California

Autor de correspondencia:
*evarista.arellano@uabc.edu.mx

Recibido: 31-10-2023 Aceptado: 07-04-2025 (Artículo Arbitrado)

Resumen

En la actualidad existen una amplia variedad de tratamientos en contra de la leucemia, sin embargo, la presencia de pacientes con quimiorresistencia a fármacos de primera línea como el imatinib y sus derivados lo cual ha propiciado la necesidad de nuevas alternativas para eliminar estas células resistentes. El uso de fitoquímicos juega un rol esencial en el desarrollo de fármacos anticancerígenos desde principios del siglo por lo que su investigación es primordial para generar nuevas formas de tratar esta enfermedad. Compuestos como el timol y carvacrol extraídos de plantas como el orégano han demostrado ser una opción potencial a nivel experimental para eliminar diferentes tipos de células de leucemia. Ambos monoterpenos han presentado efectos antiproliferativos de manera individual o combinados con antineoplásicos en diversos tipos de cáncer tales como las leucemias, mostrándolos como candidatos para nuevos tratamientos como la terapia combinatoria con fármacos antileucémicos como el imatinib. El presente trabajo explora el potencial de timol y carvacrol como antileucémico y su posible aplicación en combinación con imatinib como una nueva alternativa terapéutica.

Palabras clave: Antineoplásicos, cáncer, fitoquímicos, monoterpenos, productos naturales.

Abstract

Currently, exist a wide range of treatment against leukemia, however, the presence of chemoresistance to first-line drugs as imatinib and their derivatives in patients requirement new alternatives to eliminate this resistant cells. Use of phytochemicals play an essential role in the development of anticancer drugs from early century which their research is important to generate novel therapeutic alternatives against this disease. Compounds as thymol and carvacrol obtained from oregano have demonstrated be a potential choice at experimental level to eliminate different type of leukemia cells. Both monoterpenes have presented antiproliferative effects, single and combined with antineoplastic on diverse types of cancer such as leukemia showing to be as candidates to novel treatments as combinatorial therapy with anti-leukemic drugs as imatinib. The present work explores the potential of thymol and carvacrol as antileukemic and their possible application in combination with imatinib as novel alternative therapy.

Keywords: Antineoplastic, cancer, monoterpenes, natural products, phytochemicals.

Introducción

En la actualidad existen diversas enfermedades que afectan la salud de los seres humanos. Padecimientos tales como los problemas cardiovasculares, la obesidad, la diabetes o las infecciones respiratorias como el COVID-19 son algunas de las patologías más comunes a nivel mundial. Entre estas enfermedades destaca el cáncer por sus altos índices de mortalidad

e incidencia global. Esta enfermedad se caracteriza por un crecimiento sin control de las células de un tejido específico causado por una serie de cambios en el material genético de éstas por diversos factores lo que ocasiona que se generen nuevas células con un potencial de crecimiento superior a las células normales generando a largo plazo el desarrollo de un tumor.

El cáncer es un padecimiento con una característica muy particular ya que cada tumor tiene diferentes cualidades dependiendo del tejido donde se exprese o se desarrolle (Mathur et al., 2015).

En el caso de las leucemias, estas son un tipo de cáncer que se desarrolla en las diferentes estirpes de glóbulos blancos lo que genera una variedad de subtipos. Las leucemias más comunes son la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la leucemia mieloide crónica (LMC). La LLA es un padecimiento común en infantes y la LMC en adultos. Ambos tipos de leucemias comparten una característica en común; ésta es la presencia de una mutación denominada como “cromosoma filadelfia”. Esta mutación interfiere con la capacidad de las células afectadas de regular procesos básicos como la diferenciación, proliferación y muerte celular. La presencia del cromosoma filadelfia en las LLA y LMC ha permitido el desarrollo de terapias específicas en contra de estos padecimientos por medio de terapias con los denominados inhibidores tirosina quinasa o TKIs (por sus siglas en inglés) (Dong et al., 2020).

Los TKIs comprenden un grupo de medicamentos que intervienen con el funcionamiento de una proteína denominada BCR/ABL, la cual se origina a partir de la fusión de los genes BCR y ABL de los glóbulos blancos que presenten el cromosoma filadelfia. La primera generación de TKI incluyen al medicamento imatinib, el cual es considerado el estándar dorado para tratar a los pacientes con LLA y LMC. Su mecanismo de acción consiste en bloquear de manera selectiva la proliferación celular e inducir la muerte celular por apoptosis de las células que expresen el cromosoma filadelfia y la proteína BCR/ABL. Al ser un medicamento selectivo y que ataca directamente las causas moleculares de la LMC y LLA es considerado como una opción segura y eficaz para tratar estos padecimientos presentando pocos efectos secundarios para los pacientes (Carretero, 2003). Sin embargo, gracias a la capacidad de generar mutaciones en la proteína BCR/ABL, las células de leucemia han desarrollado resistencia a fármacos como el imatinib e incluso a inhibidores de segunda generación como el nilotinib, dasatinib y bosutinib por lo que actualmente es importante seguir en la búsqueda y desarrollo de mejores alternativas que permitan enfrentar a esta enfermedad (Balavanov et al., 2014).

Las plantas medicinales como fuente de sustancias activas

Desde tiempos inmemoriales el ser humano ha encontrado en la naturaleza los materiales básicos para su supervivencia, esto incluye vestimenta, transporte, alimento, así como sustancias que le permiten aliviar sus afecciones. El uso de productos naturales, específicamente las plantas medicinales y sus compuestos derivados esta reportado desde hace siglos, esto incluye a civilizaciones tan antiguas como la egipcia o la cultura china. Esta información ha sido pasada de generación en generación produciendo un conocimiento milenario condensado en diversas etnofarmacopeas a nivel mundial (Waldegerima, 2009). De acuerdo con información de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproximadamente un 80 % de la población mundial utiliza algún tipo de planta medicinal para tratar sus afecciones y enfermedades (De la Cruz-Jiménez et al., 2022).

Desde hace décadas los compuestos obtenidos de plantas medicinales también llamados fitoquímicos o metabolitos secundarios han sido usados para el tratamiento de varias enfermedades crónicas tales como el cáncer. Estos compuestos, así como el uso de remedios obtenidos a partir de plantas medicinales juegan un rol en la prevención y tratamiento del cáncer debido a los múltiples efectos terapéuticos tales como la inhibición del crecimiento de células cancerosas por medio de la activación de enzimas y hormonas, estimular los mecanismos de reparación del ADN, promover la acción de enzimas protectoras, inducir la acción antioxidante y mejorar el sistema inmunitario de los pacientes (Shukla y Metha, 2015). Aproximadamente el 60 % de los fármacos anticancerígenos actuales han sido aislados de algún producto natural, siendo las plantas medicinales su fuente principal (Solowey et al., 2014). Gracias al descubrimiento de plantas, la elucidación de sus compuestos activos y el conocimiento de sus mecanismos de acción es posible desarrollar métodos alternativos y complementarios para la prevención y tratamiento del cáncer. Numerosos compuestos anticáncer como la vinblastina, la camptotecina y el taxol se aislaron y caracterizaron de diferentes especies de plantas incluyendo *Catharantus roseus*, *Camptotheca acuminata* y *Taxus brevifolia*, respectivamente, los cuales pueden actuar en contra de diversos tipos de cáncer (Shukla y Metha, 2015).

Los fitoquímicos se agrupan en 3 grandes grupos que incluyen los compuestos fenólicos, los alcaloides y los terpenos (Elshafie et al., 2023). De estos, el grupo de metabolitos secundarios más abundante son los terpenos con aproximadamente 50,000 compuestos conocidos. Los terpenos son ampliamente conocidos por sus diversas actividades biológicas tales como analgésica, anticonvulsiva y cardiovascular, además de poseer propiedades antiinflamatorias y anticancerígenas. Los terpenos se categorizan de acuerdo con el número de unidades de isopreno. Cada unidad de isopreno consta de 5 átomos de carbono. Así los monoterpenos contienen 2 unidades de isopreno (10 carbonos), los sesquiterpenos 3 unidades (15 carbonos), los diterpenos están formados por 4 unidades (20 carbonos) y los triterpenos por 6 unidades o 30 carbonos (Santana Souza et al., 2014).

Dentro de las categorías de los terpenos, los monoterpenos son reconocidos como potenciales agentes medicinales y han sido el foco de numerosas investigaciones científicas las cuales han explorado sus actividades biológicas, en particular su potencial anticáncer, el cual ha sido evaluado de forma *in vitro* en algunas líneas celulares de cáncer (Silva et al., 2021). La Figura 1 muestra algunos ejemplos de los monoterpenos más comunes y su fuente botánica. Compuestos como el limoneno, el mentol y el eugenol han demostrado tener un efecto anticáncer en contra de líneas celulares de cáncer de colon, pulmón, cervical, mamario, hígado, gástrico, melanomas, leucemias, entre otras (Araujo-Filho et al., 2021; Zari et al., 2021; Zhao et al., 2023). Otros monoterpenos como el eucaliptol han demostrado sus efectos anticáncer en modelos *in vitro* e *in vivo* deteniendo la migración e invasión de células de cáncer de piel indicando que este compuesto tiene efectos anti-metastásicos en los modelos utilizados (Rahaman et al., 2022).

Timol y carvacrol como agentes antileucémicos

El timol y carvacrol son compuestos monoterpénicos extraídos de los aceites esenciales de algunas especies de orégano (*Origanum vulgare* y *Lippia palmeri*) y el tomillo (*Thymus vulgaris*), las cuales son ampliamente utilizadas en los alimentos de diferentes culturas alrededor del mundo (Alves Sampaio et al., 2021). El timol es ampliamente utilizado en la industria cosmética, alimentaria y agrónoma. Por su parte, el carvacrol se utiliza como aditivo en la fabricación de dulces, alimentos y bebidas, así como un agente desinfectante, fungicida y como ingrediente en formulaciones cosméticas. En lo que respecta a las propiedades biológicas de ambos compuestos estas incluyen su capacidad como potentes agentes antioxidantes, así como efectos antiinflamatorios, antimicrobianos, antidepresivos, antidiabéticos, antiobesidad, inmunomoduladores, ansiolítico, ansiedad, antifúngico, acaricida, anticonceptivo, antiproliferativo, neuroprotectores, citoprotectores, entre otros (Suntres et al., 2016; Islam et al., 2018).

Dentro del gran abanico de efectos biológicos del timol y carvacrol podemos resaltar sus efectos antiproliferativos en modelos *in vitro* e *in vivo*. Como muestra la Figura 2, el timol y el carvacrol han sido reportados con actividad antiproliferativa en contra de carcinomas de origen humano como pulmón, hígado, colon, próstata, mamarios, cervicales, de riñón y gástricos. También se ha reportado que ambos compuestos pueden inhibir el crecimiento de células de leiomiomas y leucemias a nivel *in vitro*. (Alves Sampaio et al., 2021). Por otro lado, ambos monoterpenos han demostrado tener efectos antitumorales en modelos *in vivo*. Estudios realizados en animales con cáncer de hígado demostraron que la administración pre y post-tratamiento de carvacrol puede reducir el número de nódulos mostrando un efecto qui-

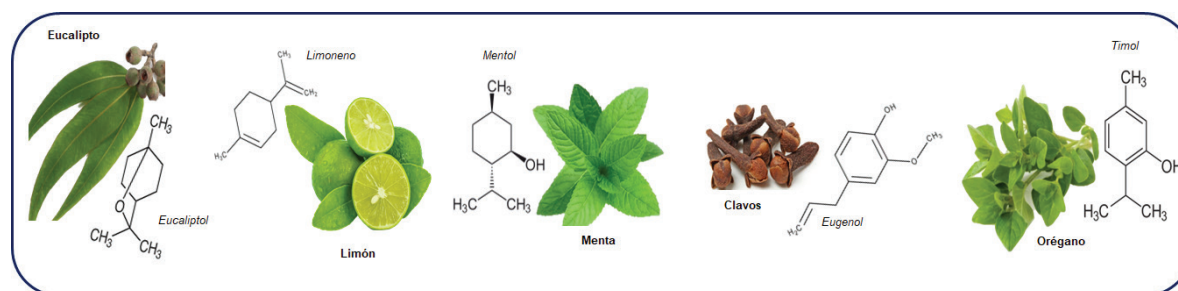


Figura 1. Compuestos monoterpénicos comunes y su fuente botánica.
Fuente: Elaboración propia.

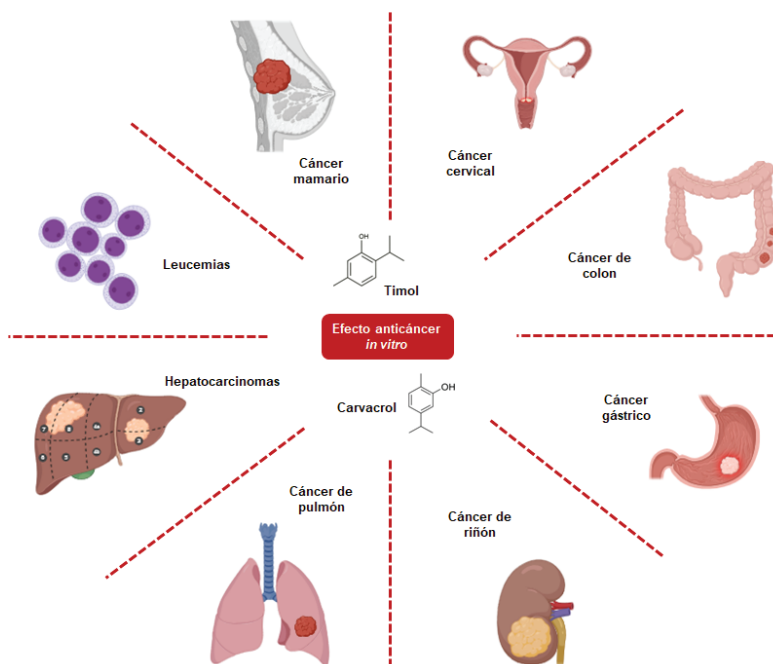


Figura 2. Actividad anticancerígena in vitro de timol y carvacrol.
Fuente: Elaboración propia.

miopreventivo (Jayakumar et al., 2012). Además, la suplementación de carvacrol mejoró la ganancia de peso y el radio de crecimiento de animales con cáncer de colon inducido, observando una baja incidencia de tumores y lesiones preneoplásicas sugiriendo la presencia de un efecto quimioprotector por parte del carvacrol (Alves Sampaio et al., 2021). Evaluaciones de modelos xenográficos con ratones Balb/c a los cuales se les inyectaron células de cáncer de colon, donde posterior a 7-10 días de la inyección de las células tumorales se les administró un tratamiento con 75 y 150 mg/kg de peso por día de timol, este compuesto mostró un efecto anti-metastásico después de la sexta semana de la administración del tratamiento (Zeng et al., 2020).

Uno de los efectos anticancerígenos con mayor potencial del timol y carvacrol es en contra de células de leucemia. Diversos autores han evaluado modelos celulares de LMC y LLA de origen humano con resultados prometedores. Estudios realizados por Horvathova et al. (2007) evaluaron la capacidad inhibitoria del tratamiento de timol y carvacrol por 24 horas sobre la línea celular de LMC (K562), donde ambos compuestos mostraron un efecto antileucémico a concentraciones de 100-200 μM y 400-500 μM , respectivamente. Asimismo, se observó que ambos compuestos reducían los niveles de daño inducido al ADN en las células K562 por un efecto oxidante de H_2O_2 demostrando un efecto genoprotector.

Estudios con células de leucemia promielocítica aguda (HL-60) y células polimorfonucleares de sangre humana (CPSH) demuestran que la exposición a 24 y 48 horas, respectivamente, con diferentes concentraciones de timol causan un efecto citotóxico sobre las células HL-60 a concentraciones de 50-100 μM pero no muestran citotoxicidad sobre las CPSH a la máxima concentración evaluada, lo que sugiere que este compuesto posee un efecto antileucémico y selectivo ante el modelo de leucemia. Adicionalmente, el efecto antileucémico del timol se asocia a la inducción del arresto del ciclo celular en la fase sub G0/G1 causando una muerte celular por apoptosis relacionada a la fragmentación genómica del ADN (Dutta-Dub et al., 2011). Estudios con líneas celulares HL-60 y Jurkat, así como en CPSH que fueron expuestas por 24 horas a diferentes concentraciones de carvacrol demuestran que este monoterpeno posee efectos citotóxicos y selectivos contra los modelos de leucemia. En las células tratadas con carvacrol se observó una reducción en los niveles de antioxidantes como la catalasa y la superóxido dismutasa, además se presentó un aumento en la expresión de proteínas pro-apoptóticas como Bax y una disminución de Bcl-2 acompañadas por la activación de caspasa 3 sugiriendo que el efecto citotóxico del carvacrol está asociado a un efecto apoptótico derivado de la generación de radicales libres en las células (Bhakkiyalakshmi et al., 2016).

Aunado a lo anterior, se han realizado estudios recientes de los efectos antileucémicos en células de leucemia mieloide aguda (LMA) y crónica (LMC) como KG-1, HL-60 y K562, respectivamente, así como en CPSH que fueron tratadas con diferentes concentraciones de timol y carvacrol, individualmente y combinados. Ambos compuestos presentaron un efecto citotóxico en las células de leucemia después de 24 y 48 horas de exposición. El carvacrol mostró la mayor citotoxicidad a los 300 μM en la línea celular KG-1 y en K562 y HL-60 a los 400 μM . El compuesto timol presentó la mayor citotoxicidad sobre la línea celular KG-1 a una concentración de 50 μM y en las líneas celulares K562 y HL-60 a los 100 μM . Ambos compuestos no presentaron un efecto citotóxico en las CPSH a la máxima concentración evaluada. La combinación de 50 μM de timol con 200 μM de carvacrol y 300 μM de carvacrol mostraron un mayor efecto citotóxico en todas las líneas celulares en comparación al efecto individual de cada compuesto, principalmente sobre la línea celular K562. También las combinaciones solo presentaron ligera toxicidad en las CPSH a la máxima concentración evaluada sin superar el 50 % de la viabilidad celular a la exposición de 48 horas, lo que indica que las combinaciones de timol/carvacrol presentan efectos sinérgicos conservando su selectividad hacia células de leucemia humana (Bouhtit et al., 2021).

Timol, carvacrol + agentes antineoplásicos

En la búsqueda de nuevas terapias en contra del cáncer, una aproximación prometedora es el uso de los compuestos naturales para detener, demorar o invertir la iniciación y progresión de la carcinogénesis. Algunos de estos compuestos actúan de manera sinérgica con diversos fármacos antineoplásicos o con la radiación siendo considerados como agentes quimiosensibilizadores o radiosensibilizadores. En este sentido, el uso de compuestos como los monoterpenos en combinación con fármacos antineoplásicos ha sido escasamente estudiado, no obstante, los resultados reportados demuestran el potencial que tienen estos compuestos para generar efectos sinérgicos.

El topotecan es un fármaco anticancerígeno utilizado para tratar el cáncer de pulmón de células pequeñas, ovario y algunos tipos de cáncer cervical. El potencial citotóxico de la combinación de carvacrol con topotecan fue evaluada frente a un panel de va-

rias líneas celulares de cáncer humano entre las que se incluyeron células de cáncer de mama (MCF-7), pulmón (A549), cérvix (HeLa), hígado (HepG2), ovario (SKOV3) y colon (HCT116). La adición de carvacrol y topotecan y su posterior exposición por 24 horas en las líneas celulares mostró que el efecto de la combinación en HeLa y HCT116 causa un efecto inhibitorio 7.7 y 5.71 veces más potente en comparación al efecto del topotecan individual lo que sugiere un efecto sinérgico por parte de la combinación carvacrol/topotecan. En el caso de las líneas celulares MCF-7, SKOV3, HepG2 y A549 la combinación de carvacrol/topotecan presentó una disminución del efecto citotóxico de 1.49, 1.5, 1.26 y 1.33 veces, respectivamente, en comparación al efecto del antineoplásico individual, lo que indica un efecto antagónico de la combinación en estos modelos celulares (Bayoumi et al., 2021).

El cisplatino es un agente quimioterapéutico utilizado para tratar varios tipos de sarcomas, carcinomas, linfomas y tumores de células germinales. Estudios realizados por Li et al. (2021) investigaron el efecto citotóxico de la combinación de carvacrol con el fármaco anticancerígeno cisplatino en líneas celulares triple negativas de cáncer de mama. La combinación de 100 μM de carvacrol con 5 μM de cisplatino redujo drásticamente la viabilidad celular de las líneas celulares de cáncer de mama y aumentó significativamente la muerte celular por apoptosis en comparación al efecto individual de cada compuesto. Aunado a esto, la combinación de carvacrol/cisplatino mejoró el radio de supervivencia y la supresión del crecimiento de los tumores de ratones con cáncer de mama inducido en comparación al efecto individual del cisplatino y el carvacrol.

Estudios realizados con el sorafenib, fármaco utilizado para tratar el hepatocarcinoma, en combinación con el carvacrol en modelos murinos ha demostrado que el monoterpeno puede mejorar el efecto antitumoral del sorafenib en ratas a las que se les indujo carcinoma hepatocelular con la sustancia química tioacetamida. La combinación sorafenib/carvacrol mejoró de manera significativa el radio de supervivencia y suprimió la resistencia al antineoplásico del grupo de ratas que fueron tratadas con la combinación en comparación al efecto individual de ambos tratamientos. Conjuntamente la adición de carvacrol disparó la ac-

tividad antiproliferativa y apoptótica del sorafenib disminuyendo los niveles de ciclina D y Bcl-2, así como aumento la expresión de caspasa 3 y mitigó la cardiotoxicidad del antineoplásico en los modelos tratados con la combinación (Yousef et al., 2023).

La doxorubicina es un fármaco anticáncer ampliamente utilizado en una gran variedad de tipos de cáncer, entre los que se incluyen las leucemias agudas, riñón, mama, cabeza, cuello y ovarios. Estudios realizados por Eid et al. (2012) evaluaron el tratamiento combinado de doxorubicina con fotoquímicos entre ellos el monoterpeno timol en células de adenocarcinoma de colon humano (Caco-2) y células de leucemia resistentes a adriamicina (CEM/ADR5000). Los resultados mostraron que la exposición por 24 horas de las células Caco-2 y CEM/ADR5000 a una concentración no citotóxica de timol (40 μ M) con doxorubicina presentaron una mejora en el efecto citotóxico de la doxorubicina en las células de aproximadamente 2.56 y 2.19 veces, respectivamente, lo que sugiere un fuerte efecto sinérgico del monoterpeno con el antineoplásico.

La bleomicina es un medicamento anticáncer utilizado principalmente para tratar el cáncer testicular, cervical, de cabeza, cuello y linfomas. Estudios realizados por Arab et al. (2015) con células de cáncer de ovario (SKOV3) pretratadas por 2 horas con 50, 100 y 150 μ M de timol y la posterior exposición de 10 μ g/mL de bleomicina por 48 horas no mostraron una diferencia significativa en la citotoxicidad de la combinación. No obstante, el pretratamiento con las mismas concentraciones de timol en linfocitos humanos sanos (LHS) y su posterior exposición con bleomicina mostraron una disminución de la genotoxicidad del antineoplásico en las células sanas en comparación de las que fueron tratadas con bleomicina solamente, lo que sugiere que el timol ejerce un efecto genoprotector en los linfocitos sanos.

La temozolamida es un agente quimioterapéutico utilizado para tratar el glioblastoma, tumores neuroendocrinos y cáncer adrenal. La combinación de temozolamida con timol (proporción 4:1) en células de glioblastoma humano (U-87) expuestas por 24 horas al tratamiento combinado presentó una mayor citotoxicidad en comparación al efecto individual de cada compuesto, lo que sugiere que el timol causa un efecto sinérgico con la temozolamida (Moheb Se-

raj et al., 2022). En adición a lo anterior, otros estudios demuestran que el carvacrol y timol combinados con quimioterapéuticos como cisplatino y metotrexato, el cual es ampliamente utilizado como agente anticancerígeno para atender la leucemia linfoblástica aguda infantil, mejoran el efecto citotóxico de ambos antineoplásicos en comparación a su efecto individual en células de mastocitoma murino (P-815), lo que demuestra que ambos monoterpenos pueden actuar de manera sinérgica con los antineoplásicos (Jaafari et al., 2012).

Timol, carvacrol e imatinib ¿Una posible alternativa terapéutica en contra de la leucemia?

A pesar de que actualmente existen diversos tratamientos para combatir las leucemias como la LLA y LMC, los TKI como el imatinib siguen siendo los más efectivos en contra de estas. Sin embargo, en tiempos recientes la presencia de quimiorresistencia por parte de estos tipos de leucemias ha disminuido la eficacia de este fármaco y de sus posteriores generaciones, por lo que es importante el seguir desarrollando terapias novedosas que permitan mejorar el efecto antileucémico de estos inhibidores. Una de las alternativas terapéuticas con gran potencial es el uso de terapias combinadas con productos naturales tales como los monoterpenos fenólicos. En la literatura existen diversos reportes del efecto de la combinación de imatinib con algunos monoterpenos y compuestos fenólicos en modelos celulares de LMC y LLA.

Según un estudio realizado por Bonifacio et al. (2012), la combinación del monoterpeno α -bisabolol con imatinib en líneas celulares de LLA (CML-T1 y LAMA-84) y LMC (K562) exhibió una mejor citotoxicidad en todas las células evaluadas en comparación al efecto presentado individualmente destacando el efecto sinérgico del monoterpeno con el anticancerígeno. Reddy et al. (2012) reporta que la combinación de imatinib con ácido gálico, un compuesto fenólico estructuralmente similar a los monoterpenos mejora el efecto citotóxico del imatinib en células de LMC sensibles (K562-s) y resistentes (K562-r) a este agente quimioterapéutico aproximadamente 10 veces en comparación a su efecto individual lo cual es asociado al mejoramiento del efecto inhibitorio de la BCR/ABL por parte del imatinib. De igual forma, la combinación de imatinib con ácido cafeico, el cual es un análogo del ácido gálico, muestra un efecto citotóxico

muy superior en células de LMC sensibles (K562-s) y resistentes al imatinib (K562-r) en comparación al tratamiento con solo imatinib, dicho efecto sinérgico es asociado al aumento de especies reactivas de oxígeno (ERO) que desencadena la muerte celular por apoptosis (Feriotto et al., 2021).

Actualmente no hay estudios *in vitro* relacionados al efecto citotóxico del timol y carvacrol en combinación con imatinib en modelos celulares de cáncer. No obstante, estudios *in silico* de acoplamiento molecular con timol e imatinib y la proteína BCR/ABL muestran que el monoterpeno podría interactuar con gran afinidad con aminoácidos de la proteína lo que sugiere que el timol puede tener un efecto como coadyuvante al combinarse con algún TKI como el imatinib (Lokesh et al., 2022). Asimismo, el carvacrol y el timol son compuestos conocidos por conferir protección en contra de los efectos de los radicales libres lo que les otorga su capacidad citoprotectora. Gracias a todas las propiedades biológicas que presentan, así como sus múltiples usos en la industria y en alimentos, ambos monoterpenos han sido catalogados por la Agencia de Protección Ambiental (EPA) y la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos como sustancias seguras en su uso como aditivos en alimentos debido a su baja toxicidad en animales y humanos lo que resalta el potencial que poseen estos compuestos para el desarrollo de nuevas terapias en contra de enfermedades como el cáncer y las leucemias tales como la terapia combinatoria.

Conclusiones

El uso de fitoquímicos en combinación con antineoplásicos ha sido una alternativa novedosa para mejorar la eficacia de fármacos en el tratamiento del cáncer. Actualmente el imatinib es uno de los anti-leucémicos más utilizados para tratar a los pacientes con LLA y LMC en todo el mundo, por lo que su posible uso en combinación con monoterpenos con baja toxicidad y potencial citoprotector como el timol y carvacrol podría ser una alternativa a explorar para potenciar su efecto antileucémico en pacientes con quimiorresistencia. Considerando lo descrito en el presente trabajo es importante aprovechar las ventajas que presentan los monoterpenos y los antineoplásicos para generar formulaciones que apoyen a combatir la quimiorresistencia de la leucemia.

Agradecimientos

Los autores agradecemos al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCyT) por la beca posdoctoral otorgada al Dr. Salvador Enrique Meneses Sagrero.

Referencias

- Alves Sampaio, L., Santos Pina, L.T., Russo Serafini, M., dos Santos Tavares, D., Guibara Guimarães, A. (2021). Antitumor effects of carvacrol and thymol: a systematic review. *Frontiers in Pharmacology*, Vol. 12, 1-32.
- Arab, H.A., Fathi, M., Mortezaei, E., Hosseini-mehr, S.J. (2015). Chemoprotective effect of thymol against genotoxicity induced by bleomycin in human lymphocytes. *Pharmaceutical and Biochemical Research*, Vol. 1(1), 26-31.
- Araujo-Filho, H.G., dos Santos, J.F., Carvalho, M.T.B., Picot, L., Frutier-Arnaudin, I., Groult, H., Quintans-Junior, L.J., Quintans, J.S.S. (2021). Anticancer activity of limonene: A systematic review of target signaling pathways. *Phytotherapy Research*, 1-14.
- Balavanov, S., Braig, M., Brummendorf, T.H. (2014). Current aspects in resistance against tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. *Drug Discovery Today: Technologies*, Vol. 11, 89-99.
- Bayoumi, H.M., Alkhatib, M.H., Al-Seen, M.N. (2021). Carvacrol effect on topotecan cytotoxicity in various human cancer cells *in vitro*. *Pharmacia*, Vol. 62(2), 353-363.
- Bhakkiyalakshmi, E., Suganya, N., Sireesh, D., Krishnamurthi, K., Devi, S.S., Rajaguru, P., Ramkumar, K.M. (2016). Carvacrol induces mitochondria-mediated apoptosis in HL-60 promyelocytic and Jurkat T lymphoma cells. *European Journal of Pharmacology*, Vol. 72, 92-98.
- Bonifacio, M., Rigo, A., Guardalben, E., Bergamini, C., Cavalieri, E., Fato, R., Pizzolo, G., Suzuki, H., Vinante, F. (2012). α -bisabolol is an effective proapoptotic agent against BCR-ABL+ cells in synergism with imatinib and nilotinib. *PLOS One*, 1-10.
- Bouhitt, F., Najar, M., Moussa Agha, D., Melki, N., Sadki, K., Boukhatem, N., Bron, D., Meuleman, N., Hamal, A., Lagneaux, L., Lewalle, P., Merimi, M. (2021). New anti-leukemic effect of carvacrol and thymol combination through synergistic induction of different cell death pathways. *Molecules*, Vol. 26(410), 1-20.
- Carretero, M. (2003). Medicamentos de vanguardia: Imatinib. *Revista Actualidad Científica*, Vol. 22(1), 138-140.
- De la Cruz-Jiménez, L., Hernández-Torres, M.A., Monroy-García, I.N., Rivas-Morales, C., Verde-Star, M.J., González-Villasana, V., Viveros-Valdez, E. (2022). Biological activities of seven medicinal plants used in Chiapas, México. *Plants*, Vol. 11(14), 1-12.
- Dong, Y., Shi, O., Zeng, Q., Lu, X., Wang, W., Li, Y., Wang, Q. (2020). Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Experimental Hematology and Oncology*, Vol. 14(9), 1-12.
- Dutta-Deb, D., Parimala, G., Saravana Debi, S., Chakraborty, T. (2011). Effect of thymol on peripheral blood mononuclear cell PMBC and acute promyelocytic cancer cell line HL-60. *Chemico-Biological Interactions*, Vol. 193, 97-106.

- Eid, S.Y., El-Readi, M.Z., Wink, M. (2012). Synergism of three-drug combinations of sanguinarine and other plant secondary metabolites with digitoxin and doxorubicin in multi-drug resistant cancer cells. *Phytomedicine*, Vol. 19, 1288-1297.
- Elshafie, H.S., Camele, I., Mohamed, A.A. (2023). A comprehensive review on the biological, agricultural, and pharmaceutical properties of secondary metabolites based-plant origins. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 24, 1-20.
- Feriotto, G., Tagliati, F., Giriolo, R., Casciano, F., Tabolacci, C., Beninati, S., Khan, M.T.H., Mischiati, C. (2021). Caffeic acid enhances the anti-leukemic effect of imatinib on chronic myeloid leukemia cells and triggers apoptosis in cells sensitive and resistant to imatinib. *International Journal of Molecular Science*, Vol. 22, 1-12.
- Horvathova, E., Turcanova, V., Slamenova, D. (2007). Comparative study of DNA-damaging and DNA-protective effects of selected components of essential plant oils in human leukemic cells K562. *Neoplasma*, Vol. 54(6), 478-483.
- Islam, M.T., Khalipha, A.B.R., Bagchi, R., Mondal, M., Smrity, S.Z., Uddin, S.J., Shilpi, J.A., Rouf, R. (2018). Anticancer activity of thymol: a literature-based review and docking study with emphasis on its anticancer mechanism. *IUBMB Life*, 9-19.
- Jaafari, A., Tilaoui, M., Mouse, H.A., M'bark, L.A., Aboufatima, R., Chait, A., Lepoivre, M., Ziad, A. (2012). Comparative study of the antitumor effect of natural monoterpenes: relationship to cell cycle analysis. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, Vol. 22(3), 534-540.
- Jayakumar, S., Madankumar, A., Asokkumar, S., Raghynandhakumar, S., Gokuladhas, K., Kamaraj, S., Georget, M., Divya, J., Devaki, T. (2012). Potential preventive effect of carvacrol against diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, Vol. 360, 51-60.
- Li, J., Ye, H., Wang, J., Qin, J., Chen, L. (2021). Carvacrol promotes cisplatin-induced apoptosis of triple-negative breast cancer through TRPM7 channels. *Research Square*, 1-21.
- Lokesh, D., Mamilla, R., Raja, C. (2022). Comparative study of molecular interactions of thymol and imatinib with BCR-ABL fusion protein in-silico for the selective anti-CML activity of thymol. *Cardiometry*, No. 25, 1646-1653.
- Mathur, G., Nain, S., Sharma, P.K. (2015). Cancer: an overview. *Academic Journal of Cancer Research*, Vol. 1(8), 1-9.
- Moheb Seraj, F.Q., Heravi-Faz, N., Soltani, A., Ahmadi, S.S., Shahbeiki, F., Talebpour, A., Afshari, A.R., Ferns, G.A., Bahrami, A. (2022). Thymol has anticancer effects in U-87 human malignant glioblastoma cells. *Molecular Biology Reports*, Vol. 49, 9623-9632.
- Rahaman, A., Chaudhuri, A., Sarkar, A., Chakraborty, S., Bhattacharjee, S., Prasad Mandal, D. (2022). Eucalyptol targets PI3K/Akt/mTOR pathway to inhibit skin cancer metastasis. *Carcinogenesis*, Vol. 43, 571-583.
- Reddy, T.C., Reddy, D.B., Aparna, A., Arunasree, K.M., Gupta, G., Achari, C., Reddy, V., Lakshmipathi, V., Subramanyam, A., Reddanna, P. (2012). Anti-leukemic effects of gallic acid on human leukemia K562 cells: downregulation of COX-2, inhibition of BCR/ABL kinase and NF- κ B inactivation. *Toxicology in Vitro*, Vol. 26, 396-405.
- Santana Souza, M.T., Silva Almeida, J.R.G., Souza Araujo, A.A., Cavalcante Duarte, M., Pens Gelain, D., Fonseca Moreira, J.C., Viana dos Santos, M.R., Quintans-Junior, L.J. (2014). Structure-activity relationship of terpenes with anti-inflammatory profile – A systematic review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, Vol. 115, 244-256.
- Shukla, S., Mehta, A. (2015). Anticancer potential of medicinal plants and their phytochemicals: a review. *Brazilian Journal of Botany*, Vol. 2(38), 199-210.
- Silva, B.I.M., Nascimento, E.A., Silva, C. J., Silva, T.G., Aguiar, J.S. (2021). Anticancer activity of monoterpenes: a systematic review. *Molecular Biology Reports*, Vol. 48, 5775-5785.
- Solowey, E., Lichtenstein, M., Sallon, S., Paavilainen, H., Solowey, E., Lorberboum-Galski, H. (2014). Evaluating medicinal plants for anticancer activity. *The Scientific World Journal*, 1-12.
- Suntres, Z.E., Coccimiglio, J., Alipour, M. (2016). The bioactivity and toxicological actions of carvacrol. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, Vol. 53, 304-318.
- Waldegerima, B. (2009). Review on the importance of documenting ethnopharmacological information on medicinal plants. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Vol. 3(9), 400-403.
- Yousef, E.H., El-Magd, N.F.A., El Gayar, A.M. (2023). Carvacrol enhances anti-tumor activity and mitigates cardiotoxicity of sorafenib in thioacetamide-induced hepatocellular carcinoma model through inhibiting TRPM7. *Life Sciences*, Vol. 324, 1-15.
- Zari, A.T., Zari, T.A., Hakeem, K.R. (2021). Anticancer properties of eugenol: a review. *Molecules*, Vol. 26, 1-17.
- Zeng, Q., Che, Y., Zhang, Y., Chen, M., Guo, Q., Zhang, W. (2020). Thymol isolated from *Thymus vulgaris* L. inhibits colorectal cancer cell growth and metastasis by suppressing the Wnt/ β -catenin pathway. *Drug, Design, Development and Therapy*, Vol. 14, 2535-2547.
- Zhao, Y., Pan, H., Liu, W., Liu, E., Pang, Y., Gao, H., He, Q., Liao, W., Yao, Y., Zeng, J., Guo, J. (2023). Menthol: an underestimated anticancer agent. *Frontiers in Pharmacology*, Vol. 11, 1-13.