



Efecto citoreparador de *Aloe vera* L. “sábila” en tejidos embrionarios de *Allium cepa* L. “cebolla” con daño cromosómico inducido por amoxicilina

Gonzales LLontop Luis Felipe¹, Díaz Vargas César²

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de octubre de 2014

Aceptado el 15 de febrero de 2015

Palabras claves:

Efecto citoreparador

Daño cromosómico

Aloe vera L. “sábila”

Genotóxicidad

Amoxicilina

RESUMEN

Se determinó el efecto citoreparador de *Aloe vera* L. “sábila” en tejidos embrionarios de *Allium cepa* L. “cebolla” con daño cromosómico inducido por amoxicilina. Se seleccionó raicillas de 2,5 cm de 45 bulbos de *Allium cepa* L. a fin de asegurar una cinética de mitosis constante de la muestra. Se usó un diseño experimental con 5 grupos tratados, fijándose las raicillas cada 10 minutos para detectar las células en diversos momentos de mitosis. Se aplicó la técnica de coloración rápida de Tjio y Levan. Los tejidos de *A. cepa* L. que fueron inducidos por amoxicilina 1% presentaron daño cromosómico del tipo: puente (15,8%), fragmentaciones (5,2%), reordenamiento (14,6%) y sin aberraciones cromosómicas (64,4%) mientras el grupo que recibió amoxicilina 1% más sábila mostró: puente (7,6%), fragmentaciones (2,3%), reordenamiento (4,4%) y sin aberraciones (85,7%). Se confirma el notable efecto citoreparador de *A. vera* L. al encontrar que las diferentes alteraciones cromosómicas halladas disminuyeron porcentualmente y se presenta la posibilidad de que *A. cepa* L. se constituya en componente de un bioensayo que identifique el perfil genotóxico de los potenciales fármaco-mutagénicos que actualmente se consumen en nuestro país.

¹ Doctor en Ciencias Biomédicas y Docente de la Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas, Amazonas, Perú.

Email: lgonzales@usat.edu.pe

² Licenciado en Enfermería. Enfermero del Hospital de ESSALUD de Bagua Grande, Amazonas-Perú. Email: cdiaz@gmail.com

Effect repaircell of Aloe vera L. "sábila" in embryonic tissues of Allium cepa L. "cebolla" with chromosomal damage induced by amoxicillin

ABSTRACT

Keywords:

Citoprotector effect
Chromosomal damage
Aloe vera L. "aloe"
Genotoxicity
Amoxicillin

Repaircell effect of the Aloe vera L. "aloe" in embryonic tissues of Allium cepa L. "onion" with amoxicillin-induced chromosomal damage was determined. 2.5cm rootlets 45 Allium cepa L. bulbs to ensure mitosis kinetics constant of the sample was selected. An experimental design was used with five treatment groups, setting rootlets every 10 minutes to detect cells at various stages of mitosis. The technique of rapid coloring and Levan Tjio applied. The tissues of A. cepa L. were induced by amoxicillin 1% had chromosomal damage types: bridge (15.8%), fragmentation (5.2%), rearrangement (14.6%) and without chromosomal aberrations (64.4%) while the group receiving amoxicillin 1% plus aloe showed: bridge (7.6%), fragmentation (2.3%), rearrangement (4.4%) without aberrations (85.7%). Citoprotector remarkable effect of Aloe vera L. to find that the different chromosomal aberrations found percentage decreased and the possibility of A. cepa L. component is constituted in a bioassay to identify genotoxic drug profile presented potential confirmed –mutagenic currently consumed in our country.

Introducción

Se ha iniciado un nuevo siglo y la vida de los seres humanos se halla sumergida y propensa al consumo de sustancias químicas indeseables tales como la amoxicilina cuyo uso para sofocar ciertas dolencias en el ser humano ya sea por prescripción médica automedicación y que sin medir sus consecuencias (efectos colaterales), conjuntamente acompañado de otros agentes, puede iniciar el nacimiento de una proliferación celular maligna a nivel gastrointestinal^{1,2}.

Las enfermedades gastrointestinales como la gastritis puede ser ocasionada en un 90% por el H. pylori pero también puede estar acompañada de los efectos secundarios de ciertos fármacos de la familia de los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) y de los antibióticos (amoxicilina) usados en la terapia médica agravando de esta manera más la enfermedad que puede terminar en el desarrollo de un tejido maligno³.

El estudio de los procesos de reparación del ADN es una de las vías principales para el entendimiento del cáncer, desarrollo individual y envejecimiento humano^{4,5}. Ya Gonzales en el 2002, usando aminol-extra logró reparar tejidos meristemáticos de V. faba L. "haba" dañados por efecto del herbicida 2,4-Diclorofenoxiacético logrando repotenciar la maquinaria enzimática reparadora del vegetal.

Los trabajos de transformación celular ya iniciados han dado luz verde que ciertos agentes químicos, ^{1,6} como el 2,4-diclorofenoxiacético, el metilcolantreno, el benzopireno y otros agentes más usados como conservantes de alimentos, en un momento determinado pueden originar una cascada de células malignas. Su centro de ataque de estos mutágenos se centraría en el núcleo de las células donde ocasiona múltiples aberraciones cromosómicas; clave biológicas para la ulterior transformación celular⁷.

Estando ya informados del efecto dañino de la amoxicilina,^{3,8} sobre el material cromosómico en células simples eucariotas cuyo consumo a gran escala sobre todo en países subdesarrollados como el Perú es ya una voz de ALERTA de que a través de nuestras autoridades emitan leyes y reglamentos para prohibir su consumo y ordenar su retiro de las principales establecimientos de producción y de venta.

Los efectos colaterales producidos por amoxicilina han sido comprobados y demostrados en más de un paciente en muchas naciones desarrolladas y subdesarrolladas; sin embargo el efecto regenerador (células epiteliales) del A. vera L. por su riqueza de constituyentes biológicos (11 aminoácidos esenciales, las quinonas y otros componentes activos) no ha sido demostrada.

El Aloe vera L. “sábila” es una planta semitropical, mencionada a través de la historia y se le ha dado un alto valor como planta medicinal de uso múltiple^{8,9}. La propiedad bactericida de A. vera se basa en la presencia de quinonas, un grupo importante de compuestos vegetales por sus propiedades medicinales. Las quinonas son diacetonas insaturadas, que por reducción se convierten en polifenoles⁹.

Con los resultados se pretende aportar evidencias de la posibilidad de constituir el gel de Aloe vera L. “sábila” en componentes de una estrategia preventivo terapéutico de bajo costo, que pueda contribuir al permita identificar el perfil toxicológico de los restablecimiento de la salud de las personas y nos compuestos químicos, que como la aspirina, son usados y consumidos actualmente en el país.

El presente trabajo tuvo como objetivos: determinar el efecto citoreparador de Aloe vera L. “sábila” en Allium cepa L. con daño cromosómico inducido por amoxicilina y determinar la posibilidad de emplear a Aloe vera L. “sábila” como probable componente de un test de reparación celular.

Metodología

La investigación fue cuantitativa, de diseño experimental con 5 grupos tratados, fijándose las raicillas cada 10 minutos para detectar las células en diversos momentos de mitosis. Se aplicó la técnica de coloración rápida de Tjio y Levan.

Para el tratamiento de las raicillas de Allium cepa L.; se trabajó con 45 bulbos de Allium cepa L. “cebolla” variedad arequipeña. El número de bulbos utilizados fue de 09 y se hicieron 05 tratamientos. Los bulbos fueron mantenidos en agua constantemente, renovada bajo permanente aireación en oscuridad y a temperatura de 20°C. Tres días después se seleccionaron solamente las raicillas que tuvieron una longitud promedio de 2,5 cm a fin de asegurar muestras con cinética de mitosis constante.

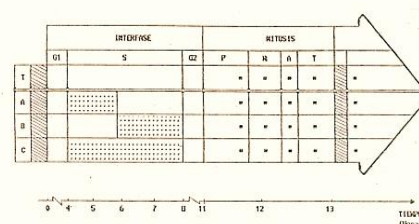
Luego se realizó la determinación del tiempo del ciclo celular promedio de la población mononucleada de Allium cepa L.; tomando como base la duración de la onda celular binucleada de Allium cepa L. usando cafeína 0,1% por una hora de iniciado los tratamientos. Para tal efecto, se estableció previamente los índices interfásicos y mitótico promedio como se muestra en la Tabla 1 determinándose las duraciones promedio de la interfase y de las 4 fases de la mitosis^{10,11}.

Una vez conocidas las duraciones de los eventos celulares, en el grupo experimental A, las raicillas de Allium cepa L., fueron sometidas a la acción de la amoxicilina al 1% a partir de la 4ª hasta la 6ª hora en la etapa “S” del periodo inicial de la etapa de interfase a fin de inducir la formación de alteraciones cromosómicas deseadas; simultáneamente en el grupo experimental C dichas raicillas se sometieron a la acción combinada de la amoxicilina al 1% como agente inductor del daño cromosómico y de Aloe vera L. “sábila” con el fin de lograr la citoreparación cromosómica esperada, para tal efecto se usó un diseño experimental^{12,13}.

Finalmente se realizó la concentración y cuantificación óptima de Aloe vera L. “sábila”, el cual se obtuvo utilizando el extracto concentrado de aloína previamente separado del parénquima de A. vera L. La extracción y concentración de principios activos se realizó disolviendo una parte del parénquima en diez partes de agua hirviendo acidulada con ácido clorhídrico al 5%. Se dejó enfriar y se decantó, separando la resina y se filtró. Se dejó evaporar a calor suave no mayor a 35°C hasta aproximadamente dos partes, se dejó reposar dos semanas hasta la formación de un gel moderadamente diluido. Se lavó con acetato de etilo al 10% (Laboratorios QUILAB) para eliminar las impurezas y se dejó secar evitando la humedad.

En las repeticiones, se trabajó con 9 bulbos de cebolla para cada uno de los 5 grupos. El cálculo del índice mitótico: Apreciamos en la tabla 1 los índices promedio de los periodos del ciclo celular y de las fases de la mitosis de A. cepa que ya fueron realizados y calculados; ^{1,10} a partir del 14,6% de células mitóticas halladas, se determinaron los índices de cada fase mitótica siendo profase y anafase la más y menos numerosa, respectivamente. Dichos valores permitieron calcular a su vez, las duraciones promedio en horas de dichas fases, ^{11,12,14,15,16,17}

Para realizar el análisis estadístico se recolectó información de las raicillas de los bulbos de Allium cepa L. mediante una ficha de observación, en luego evaluarse su efecto cada 1,000 campos seguida se ensayó las sustancias en mención para microscópicos en un microscopio marca Leica, modelo 1349522X, los daños cromosómicos en términos de porcentaje, luego se calculó la media aritmética y la desviación estándar, previa transformación arco seno de los porcentajes originales.



Fuente: Elaborado por el autor, 2003.

- = Tratamiento con cafeína 0,1%
 - = Tratamiento con amoxicilina 1%
 - = Tratamiento con Aloe vera L. "sábila" 1%
 - = Fijación de raicillas
- T= testigo
 A y C= sistemas experimentales G1= Inicio de la Interfase
 S= Etapa de síntesis del ADN G2= Término de la interfase
 P= Profase, M= Metafase, A= Anafase y T= Telofase.

El diseño experimental mostrado en el Esquema 1 es un diseño clásico donde se utilizó grupos cuatro grupos experimentales y un testigo. Se tomó en consideración que las aberraciones cromosómicas pueden ser adecuadamente inducidas en el periodo terminal de la duplicación del ADN (Stent & Calendar, 2007); (Alberts et al., 2011). Se separó el período duplicativo “S” en dos segmentos llamados temprano y terminal buscando inducir el daño cromosómico por amoxicilina así como estimular la acción regeneradora de Aloe vera L. “sábila”. El proceso experimental ya fue descrito anteriormente.

Resultados, análisis y discusión

Tabla 1: Índices y duraciones promedio de los periodos y fases del ciclo celular de la población celular mononucleada de *Allium cepa* L.

Indicadores	Ciclo celular		Fases de la mitosis			
	Inter fase	Mitosis	Profase	Anafase	Anafase	Telofase
Índices promedio	85,4	14,6	44,6	15,4	9,2	30,8
Varianza	3,1	2,8	3,2	1,4	1,8	2,7
Error estándar	0,7	0,75	0,80	0,53	0,60	0,73
Duración promedio (HS)	11,2	2,0	0,89	0,32	0,18	0,61

Fuente: Ficha de observación de los investigadores, 2003.

En la Tabla 1 apreciamos los índices promedio de los períodos del ciclo celular y de las fases de la mitosis de A. cepa; a partir del 14,6% de células mitóticas halladas, se determinaron los índices de cada fase mitótica siendo profase y anafase la más y menos numerosa (44,6% y 9,2%), respectivamente. Dichos valores permitieron calcular a su vez, las duraciones promedio en horas de dichas fases. Estos valores fueron determinados realizando estudios en *Allium cepa* L.

Tabla 2: Porcentajes promedio de los tipos de aberraciones cromosómicas halladas en tejidos embrionarios de *Allium cepa* L. "cebolla" tratadas con amoxicilina 1%.

	Puentes Cromosómicos	Fragmentaciones cromosómicas	Reorganización cromosómica	Sin aberraciones
CÉLULAS ANAFÁSICAS	16,6	6,4	13,8	63,2
VARIANZA	3,9	0,8	1,2	1,0
ERROR ESTÁNDAR	0,77	0,25	0,48	0,36

Fuente: Ficha de observación de los investigadores, 2003.

Respecto a la Tabla 2 observamos los porcentajes de aberraciones cromosómicas tipo: puentes cromosómicos (16,6%), fragmentaciones cromosómicas (6,4%), reorganización cromosómica (13,8%) y sin aberraciones (63,2%) halladas en células mononucleadas durante el ciclo celular de *A. cepa* con sus medidas centrales y de dispersión.

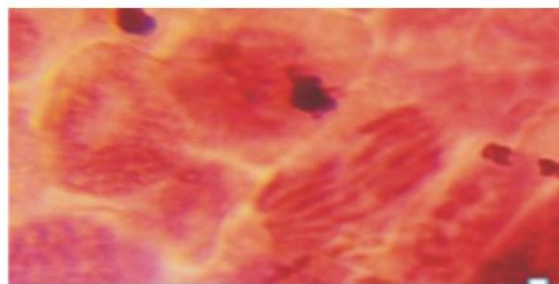
Tabla 3: Porcentajes promedio de los tipos de aberraciones cromosómicas halladas en tejidos embrionarios de *Allium cepa* L. "cebolla" tratadas con amoxicilina 1% más *Aloe vera* L. "sábila"

	Puentes Cromosómicos	Fragmentaciones cromosómicas	Reorganización cromosómica	Sin aberraciones
CÉLULAS ANAFÁSICAS	*5,3	*2,9	*4,9	*86,9
VARIANZA	1,4	0,4	0,7	0,9
ERROR ESTÁNDAR	0,08	0,12	0,5	0,17

Fuente: Ficha de observación de los investigadores, 2003.

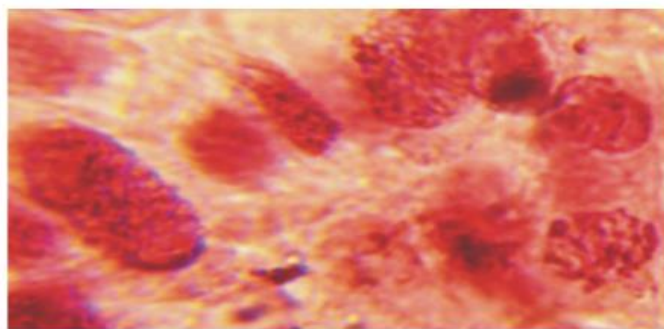
Respecto a la Tabla 3 observamos los porcentajes de aberraciones cromosómicas tipo: puentes cromosómicos (5,3%), fragmentaciones cromosómicas (2,9%), reorganización cromosómica (4,9%) y sin aberraciones (86,9%) halladas en células mononucleadas durante el ciclo celular de *A. cepa* con sus parámetros estadísticos descritos.

Fig.1: Tejido embrionario de *Allium cepa* L. "cebolla" mostrando puentes cromosómicos causadas por efecto de la amoxicilina 1% (1000X).



Fuente: Ficha de observación de los investigadores, 2003.

Fig.2: Tejido embrionario de *Allium cepa* L. "cebolla" exhibiendo reorganización y fragmentaciones cromosómicas causadas por la amoxicilina 1% (1000X).



Fuente: Ficha de observación de los investigadores, 2003.

En la Tabla 1 los índices del ciclo celular y de las fases mitóticas de la población mononucleada de *A. cepa* fueron calculados,^{12,3,13,14,18} dichos índices expresaron las duraciones de 11,2 hs. para interfase y de 2,0 hs. para mitosis, habiendo sido tomados como base en este trabajo para enfrentar a los bulbos de *A. cepa* L. con la amoxicilina. Tomando en consideración que las aberraciones intracromosómicas son inducidas en el periodo terminal de la duplicación del ADN,^{11,12,19} se separó el período duplicativo "S" en dos grandes segmentos, llamados temprano y terminal, buscando inducir tanto el daño cromosómico por la amoxicilina así como la acción citoregeneradora de *Aloe vera* L. "sábila".

En la Tabla 2, donde las raicillas embrionarias de *Allium cepa* L. se enfrentaron únicamente a la amoxicilina 1%, se puede apreciar en la tabla 3 que nos indica que los meristemos de *A. cepa* L. solo

reflejaron una disminución del daño cromosómico quedando demostrado el mejor nivel de reparación de *A. vera* L.

Esta reducción en el reordenamiento cromosómico podría deberse al efecto de los once (11) aminoácidos y minerales, que posee la *A. vera* L. “sábila”, los cuales habrían estimulado eficientemente la maquinaria de reparación celular de los tejidos meristemáticos de *A. cepa* L. Los resultados de este trabajo se compararon con otro estudio cuyo autor,¹⁹ utilizando el látex de *C. lechleri* L. “sangre de grado” 1% e induciendo anomalías cromosómicas con metronidazol respecto al reordenamiento cromosómico (15,7%) se descubrió que la dosis empleada de sábila fue superior (2,2%) en *A. cepa* L.

De Robertis afirma que aumentando las dosis de agentes mutagénicos como las radiaciones ultravioleta, rayos X, rayos beta y gamma, partículas aceleradas (neutrones rápidos y protones), sustancias químicas,¹⁷ virus, micoplasmas o cambios de temperaturas; las mutaciones génicas aumentan directamente, en cambio las aberraciones cromosómicas lo hacen en forma exponencial¹².

Otros investigadores,^{20,21} llevando a cabo experimentos en linfocitos de ratón, manifiestan que la reorganización cromosómica es el producto de un mecanismo de rotura-fusión de los brazos de un cromosoma debido al efecto destructivo de algún agente citotóxico. En nuestro estudio la amoxicilina 1% habría ocasionado la alteración²².

Analizando la Tabla 2, el grupo de células apicales de *Allium cepa* L. que recibió tratamiento con amoxicilina 1% presentó anomalías cromosómicas tales como: puentes (16,6%), fragmentaciones (6,4%) y reordenamiento (13,8%) y sin aberraciones (63,2%). Estos resultados al ser comparados con los valores obtenidos en la Tabla 3 cuyas alteraciones cromosómicas halladas fueron: puentes (5,3%), fragmentaciones (2,9%), reordenamiento (4,9%) y sin aberraciones (86,9),

señalan el alto poder regenerativo que tiene el gel de *A. vera* L. “sábila” que al estimular la reparación celular podría corregir los errores cromosómicos y posiblemente genéticos que pudo haberse originado en la molécula del ADN^{12, 16}.

Los grupos 3 y 5 de las Tablas 2 y 3 en ellos se realizaron tratamientos continuos con amoxicilina 1% seguido de la aplicación de *A. vera* L. “sábila” lográndose inducir una mayor presencia de alteraciones como fragmentaciones cromosómicas así como un alto poder de reducción de tales aberraciones; esto concuerda con otros estudios,¹⁶ en los que se utilizaron tratamientos continuos lográndose una mayor cantidad de daño cromosómico que con tratamientos intermitentes.

De Robertis afirma que las dosis bajas no son suficientes como para ocasionar aberraciones en un cromosoma. Al aumentar las dosis el número de fragmentaciones se incrementa y las “conexiones aberrantes” aumentan más su frecuencia. Con una dosis baja existe mayor posibilidad de que la ruptura pueda repararse como en la estructura original, antes de que ocurra una nueva rotura que sea capaz de suscitar tal aberración Según los resultados obtenidos de las Tablas 2 y 3 esto concuerda con lo manifestado por De Robertis. En la comparación de los resultados obtenidos según las Tablas mencionadas, se comprobó que a mayor dosis de amoxicilina (1%) ocasionó una mayor aparición de anomalías cromosómicas²³.

El tratamiento de células embrionarias de *Allium cepa* L. con amoxicilina determinó lesiones localizadas, que se podrían equilibrarse y formar los llamados “espacios” (gaps) tal como se aprecia en la figura 3. Las lesiones son estables (grupo 4, testigo). En el grupo 5, las raicillas de *A. cepa* L. al ser sometidas al mismo tiempo al agente supuestamente mutagénico como a la sábila, los daños cromosómicos podrían haberse reparado eficientemente tal como se puede verificar con los resultados de las Tablas 2 y 3 presentándose

disminución del porcentaje de aberraciones cromosómicas²⁴.

Los puentes cromosómicos se producen por la rotura de los brazos cromosómicos en el momento de la división celular (telofase). Durante la mitosis, los dos centrómeros se mueven hacia los polos opuestos y pueden quedar estables formando "puentes" debido a la resistencia física que estos ofrecen. En la figura 2 se observa que los puentes cromosómicos formados no se rompieron con lo cual se deduce la alta incidencia de desorden cromosómico ocasionado por la sustancia en ensayo.

En la Figura 3 se observa reordenamiento cromosómico ocasionado por la amoxicilina 1% y tal como lo afirman Croce y Klein, el reordenamiento cromosómico es el producto de translocaciones recíprocas (aberraciones intercromosómicas) entre dos cromosomas de las células afectadas, existiendo intercambio de segmentos entre cromosomas no homólogos. Por este proceso se origina un nuevo tipo de cromosomas y se reduce el número de cromosomas de una especie. Se trata de un mecanismo que ha intervenido en la evolución de diversas especies como la filogenia de la drosophila, langostas, reptiles, aves, mamíferos y otros. La reorganización cromosómica (delecciones, duplicaciones e inversiones) está relacionadas con enfermedades congénitas en el ser humano como: síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome XYY, mujeres con polisomía del X, mongolismo, harmafroditismo, monosomías y trisomías. Además ciertos tumores cancerígenos,²⁵ mostraron reorganización cromosómica, así tenemos la Leucemia Mieloide Crónica (relacionada con el cromosoma Filadelfia), el linfoma de Burkitt, el retinoblastoma (cáncer de la retina),²⁶ y el cáncer de pulmón²⁷.

En todos los tratamientos se observó un alto grado de porcentaje de células embrionarias sin aberraciones, esto podría deberse a las células mononucleadas ingresaron a la subetapa de G₀

(interfase) debido a la influencia de factores externos del ambiente (aspirina 0,5% y 1%, pH, temperatura y otros) e internos (actividad fosforilante y desfosforilante de ciertas enzimas clave del ciclo celular); 28 podría deberse a la poderosa estimulación de la maquinaria de reparación celular que la hizo muy eficiente debido a los factores biológicos como: aminoácidos, nutrientes, sales minerales y otros presentes en el extracto de A. vera L. "sábila".²⁹

En las condiciones experimentales de nuestro laboratorio a una dosis de 150 ml de A. vera L. "sábila" se observó el mejor efecto citoreparador en tejidos embrionarios de Allium cepa L. "cebolla" dañados por amoxicilina.

Conclusiones

1. En las condiciones experimentales de nuestro laboratorio a una dosis de 150 ml de A. vera L. "sábila" se observó el mejor efecto citoreparador en tejidos embrionarios de Allium cepa L. "cebolla" dañados por amoxicilina.
2. El grupo control de Allium cepa L. que fue inducida por amoxicilina 1% presentó alteraciones cromosómicas como: puentes, fragmentaciones, reordenamiento y sin aberraciones en porcentajes de: 16,6%, 6,4%, 13,8%, y 63,2% mientras que el grupo comparativo que recibió amoxicilina 1% más sábila presentó: puentes (5,3%), fragmentaciones (2,9%), reordenamiento (4,9%) y sin aberraciones (86,9%), respectivamente.
3. Se presenta la posibilidad de que A. cepa L. se constituya en componente de un bioensayo que identifique el perfil genotóxico de los potenciales fármaco-mutagénicos que actualmente se consumen en nuestro país.

Bibliografía

1. Gonzáles L. Efecto citotóxico del herbicida 2,4-D sobre meristemos de Allium cepa L. y Vicia faba L. Rev. REBIOL. Vol. 17, diciembre; 1997.

2. Gonzáles L. Efecto reparador del aminolextra en meristemos de Vicia faba L. tratados con el herbicida 2,4 D. Rev. SCIENDO Vol. 12, junio; 2002.
3. Gonzáles L. Efecto del ibuprofeno en células eucariontes de Allium cepa L. tratados con cafeína. 1.^a ed. Chachapoyas: Universidad Nacional de Amazonas; 2006.
4. Cairns, V. El problema del cáncer. 19.^a ed. Barcelona: Prensa Científica. 2010.
5. Devoret, R. Test bacterianos de sustancias potencialmente cancerígenas. 18.^a Ed. Barcelona: Prensa Científica. 2008.
6. Dubinin, N. Genética General. 1.^a ed. Moscú: MIR. 2005.
7. Hayflick, L. Biología celular del envejecimiento humano. 18.^a ed. Barcelona: Prensa Científica. 2008.
8. Lezaeta, M. La medicina natural al alcance de todos. 10.^a ed. Buenos Aires: Keir. S.A. 2011.
9. Hunter, T. Proteínas de oncogenes. 11.^a ed. Barcelona: Prensa Científica. 1994.
10. De la Torre. C. ; Gimenez Abian, MG; Giménez Martin, G. Stringency at Four Regions of the Plant Cell Cycle were Proteins Regulating its Progresión are Synthesized. Rev. Journal of cell Science N° 94. 1999.
11. Stent, G. S. y R. Calendar. Genética molecular. 1.^a ed. Barcelona: Omega S.A. 2007.
12. Ahmed M. y Grant, W. Cytological affects of the pesticidas Phosdrin and Bladex on Tradescantia and Vicia fava. Rev. Journal Genet. Cytol. N° 78. 1972.
13. Alberts, B.; Lewis; M. Raff Robertis; J. D. Watson. Biología Celular. 15.^a ed. Barcelona: Omega S.A. 2011.
14. Beltrán R. y Gonzáles, L. Inducción de puentes cromosómicos permanentes en meristemos de Allium cepa L. Rev. REBIOL. Vol. 15, diciembre; 1995.
15. Vann” Hoff, J. Experimental Procedures for Measuring Cell Population Kinetic Parameters in. Plant Roots Meristems. Rev. Methods in Cell Physiology. . N° 03. 1998
16. Sans J., Giménez G., De La Torre, C. Onset of Cell Bulbs Kinetics Analysis. Rev. Biology Cell N°38. Proliferation in Dormant Roots of Allium cepa L. 2000
17. De Robertis E., y E. De Robertis. Biología celular y molecular. 19. a ed. Buenos Aires: Ateneo. 2011.
18. Gonzáles L. Efecto reparador de aloe vera “sábila” en tejidos mitóticos de Allium cepa con daño cromosómico por efecto del ibuprofeno. 1. ^a ed. Chachapoyas: Universidad Nacional de Amazonas; 2007.
19. Gonzáles L. Efecto de Croton lechleri L. “sangre de grado” en la reparación cromosomática de tejidos mitóticos dañados por acción del metronidazol 1%. Chachapoyas–2009. 1.^a ed. Chachapoyas: Universidad Nacional de Amazonas; 2009.
20. Croce, C; Klein. Translocaciones cromosómicas y cáncer humano. 19.^a ed. Barcelona: Prensa Científica. 2009.
21. Weinberg, R. Base molecular del cáncer. 16. ^a ed. Barcelona: Prensa Científica. 2005.
22. Golias C. Charalabopoulos, A. and Charalabopoulos, K. Cell Proliferation and cell cycle control. Rev. Journal Genet. Cytol. N° 58. 2004. Bishop, M. Oncogenes. 13.^a ed. Barcelona: Prensa Científica. 1998.

23. Tortora G. y Grawosky S. Principios de anatomía y fisiología. 13.ª ed. Barcelona: Mosby. 2011.
24. Howard, F. Flanders. Reparación inducible del DNA. 15.ª ed. Barcelona: Prensa Científica. 2004.
25. Gariglio P. Genética molecular del cáncer humano. Rev. Ciencia y Desarrollo. N° 20. 2001.
26. Bishop M. Oncogenes. 17.ª ed. Barcelona: Prensa Científica. 2008.
27. Castell J. y Gómez M. Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes. Photobiol, Rev.Journal
28. Goldstein A., Aronow L. y Kalman M. Farmacología. Genet. Cytol. N° 56. 2003. 12.ª ed. Mexico: Limusa. 1979.
29. Mostacero J.; Ramírez R.; Mejía F. Evaluación de plantas preventivas y terapéuticas del tracto gastrointestinal en Trujillo – La Libertad. Rev. REBIOL. Vol. 31, enero; 2011.