



Pectinas modificadas con actividad contra el cáncer de colon: Una revisión sistemática de 2010-2021

[Modified pectins with activity against colon cancer: A systematic review from 2010-2021]

Matías Pérez-Loyola, Marisela Valdés-González, Gabino Garrido*

Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias, Universidad Católica del Norte, Angamos 0610, Antofagasta, Chile.

*E-mail: gabino.garrido@ucn.cl

Abstract

Context: Colon cancer is a serious disease that can be hereditary or arise from exposure to carcinogens in unhealthy food. Current chemotherapy treatment has serious cardiovascular adverse effects, is not always effective, and there may be resistance to treatment. Recently, studies have found an optimal anticancer activity of modified pectins on colon cancer.

Aims: To systematically review the scientific literature, with PRISMA guidelines, of the articles found in the last 11 years, on the potential anticancer effects of pectins on colon cancer.

Methods: PRISMA and Rayyan were used for the selection of studies and a standardized search was followed in four databases with the terms: modified pectins, cancer, therapy. Data extraction was performed using Excel and relevant information on anticancer activity was collected.

Results: In total, 16 articles were included, finding seven *in vitro*, three mixed and six *in vivo* studies. The anticancer activity and optimization of the formulation, encapsulation, release of pectin-based drugs were evaluated by different methods in 12 and six articles, respectively. Most of the studies were classified as high quality with the AXIS tool. Furthermore, 11 out of 12 articles showed positive effects of modified pectins on colon cancer both *in vivo* and *in vitro* and six out of six articles found positive effects on pectin-based formulations.

Conclusions: The evidence found suggests a beneficial effect of modified pectins on colon cancer, however, more *in vivo* studies are required.

Keywords: colon cancer; modified pectin; systematic review; therapy.

Resumen

Contexto: El cáncer de colon es una patología grave que puede ser hereditaria o surgir por exposición a carcinógenos en la alimentación no saludable. El tratamiento mediante quimioterapia actual posee efectos adversos cardiovasculares graves, no siempre es efectivo y puede existir resistencia al tratamiento. Recientemente, estudios han encontrado una óptima actividad anticancerígena de las pectinas modificadas sobre cáncer de colon.

Objetivos: Revisar sistemáticamente la literatura científica, con directrices PRISMA, de los artículos encontrados en los últimos 11 años, sobre los potenciales efectos anticancerígenos de las pectinas sobre el cáncer de colon.

Métodos: Se utilizó PRISMA y Rayyan para la selección de estudios y se siguió una búsqueda estandarizada en cuatro bases de datos con los términos: *modified pectins*, *cancer*, *therapy*. La extracción de datos se realizó mediante Excel y se recopiló información relevante sobre la actividad anticancerígena.

Resultados: En total, se incluyeron 16 artículos, encontrándose siete estudios *in vitro*, tres mixtos y seis *in vivo*. Se evaluó por diferentes métodos la actividad anticancerígena y la optimización de la formulación, encapsulación, liberación de fármacos a base de pectina, en 12 y seis artículos, respectivamente. Mayoritariamente, los estudios fueron clasificados de alta calidad con la herramienta AXIS. Además, 11 de 12 artículos mostraron efectos positivos de las pectinas modificadas sobre el cáncer de colon tanto *in vivo* como *in vitro* y seis de seis artículos obtuvieron efectos positivos en las formulaciones a base de pectina.

Conclusiones: La evidencia encontrada sugiere un efecto beneficioso de las pectinas modificadas sobre el cáncer de colon, sin embargo, se requieren más estudios *in vivo*.

Palabras Clave: cáncer de colon; pectina modificada; revisión sistemática; terapia.

ARTICLE INFO

Received: February 1, 2022.

Accepted: March 18, 2022.

Available Online: April 8, 2022.

AUTHOR INFO

ORCID: 0000-0003-3338-1439 (MVG)

0000-0002-4547-4109 (GG)



INTRODUCCIÓN

El cáncer se define como una enfermedad en la cual las células se multiplican o proliferan sin control, de esta manera las células cancerosas en los tejidos logran formar tumores malignos o benignos (Instituto Nacional del Cáncer, 2021). En los últimos años el cáncer se ha convertido en la enfermedad no transmisible con mayor mortalidad en el mundo siendo la segunda causa de muerte, generando alrededor de 10 millones de fallecimientos a nivel global el año 2020 (Organización Mundial de la Salud, 2021). Sin embargo, para el año 2030 se espera que el cáncer sea la primera causa de muerte en el mundo (Itriago et al., 2013). Según datos epidemiológicos a nivel internacional los países con mayor incidencia y prevalencia de cáncer son: Brasil, Alemania, India, Estados Unidos y China. Siendo los cánceres de mama, pulmón, colon y próstata los más frecuentes en la población. En cuanto a mortalidad, en primer lugar, se encuentra el cáncer de pulmón, seguido por el cáncer de colon que provocó 935 mil muertes en el mundo el año 2020 (Ferlay et al., 2020; Organización Mundial de la Salud, 2021). A nivel latinoamericano, Chile se encuentra tercero en el ranking de mortalidad por cáncer de colon con 3177 muertes registradas en 2020, siendo superado por Argentina y Brasil (Global Cancer Observatory, 2020).

El tratamiento actual del cáncer de colon consiste principalmente en cirugía, radioterapia y quimioterapia con fármacos como cetuximab, doxorubicina, irinotecán, oxaliplatino y 5-fluorouracilo, entre otros. El problema principal es que la quimioterapia produce efectos adversos que incapacitan al paciente. El más importante es la cardiotoxicidad que puede generar taquicardia, bradicardia, isquemia cardiaca, angina, incluso muerte súbita (Morales Yera et al., 2018). Es por ello que, si se lograra reducir la dosis de farmacoterapia y agregar como coadyuvante una sustancia que también posea actividad anticancerígena se podría optimizar la terapia, para así reducir reacciones adversas y mejorar la efectividad del tratamiento. Una forma de optimizar dicha terapia es añadir al tratamiento farmacológico, coadyuvantes como las pectinas, que son sustancias de origen natural que logran mejorar la sensibilidad de las células cancerosas hacia la quimioterapia (Wang et al., 2010). Esto debido fundamentalmente a su actividad anticancerígena, antioxidante y anti proliferativa. Es por ello que surge la interrogante: ¿En pacientes con cáncer de colon el uso de pectinas modificadas como coadyuvante en comparación con la quimioterapia sola disminuye la progresión de la enfermedad?

Esto es interesante, ya que las personas y los profesionales comenzaron a preferir medicamentos naturales, ya que son menos dañinos y muchas veces la quimioterapia con 5-fluorouracilo no es efectiva sobre el cáncer de colon generando resistencia intrínseca al tratamiento una vez se sensibiliza la célula (Lizano Soberón y Barrera Rodríguez, 1993; Khazir et al., 2013; Saz-Peiró y Tejero-Lainez, 2016; Cervantes, 2018).

Las pectinas se encuentran en la pared celular vegetal, se pueden obtener al consumir una dieta rica en fibras y frutas o verduras, ya que se encuentran en la pulpa y cáscaras de manzana, también en limón, tunas y en el tomate (Chasquibol-Silva et al., 2008). Las pectinas son polisacáridos-oligosacáridos, fibras no digeribles de gran peso molecular que contienen cadenas largas constituidas por unidades de 1,4- α -D-ácido galacturónico (GalpA). La absorción de las pectinas en el organismo es baja, pero gracias a las modificaciones como temperatura y pH, se disminuye considerablemente el peso molecular de estas, lo que facilita su absorción (Chasquibol-Silva et al., 2008). Se cree que las pectinas tienen actividad sinérgica y logran inhibir la galectina-3 de células cancerosas lo que disminuye la agregación y finalmente la proliferación celular (Glinsky y Raz, 2009). El uso de las pectinas actualmente está limitado al ámbito *in vitro* e *in vivo* en animales y pocos estudios han explorado la utilidad *in vivo* en humanos. Sin embargo, si se lograra contrastar la potencial utilidad que estos estudios *in vitro* generan, animaría a realizar mayor cantidad de estudios *in vivo* en humanos, para lograr optimizar la terapia anticancerígena, mejorando la efectividad y seguridad del tratamiento.

Las pectinas poseen múltiples usos, tanto en el área cosmética, industrial y potencial actividad farmacológica antiinflamatoria, digestiva y actividad anticancerígena frente a cánceres como los de colon, próstata, mama y pulmón (Eliaz y Raz, 2019). Por ello, en este trabajo se realizó una revisión sistemática de estudios *in vitro* e *in vivo* en animales, sobre la actividad anticancerígena de las pectinas modificadas frente al cáncer de colon, con el objetivo de dilucidar la información de estudios realizados en los últimos 11 años para definir si es posible optimizar la terapia mediante pectinas modificadas como coadyuvante al tratamiento farmacológico. De esta forma, identificar la evidencia científica que relaciona las pectinas modificadas con el cáncer de colon en artículos que publiquen estudios *in vitro* e *in vivo*; así como analizar las estrategias utilizadas para demostrar la efectividad anticancerígena de las pectinas modificadas como coadyuvante en el tratamiento anticancerígeno.

METODOLOGÍA

Resumen del tipo de estudio

En este trabajo se realizó una investigación documental, de tipo retrospectiva, descriptiva que corresponde a una revisión sistemática de estudios experimentales seleccionados, que abarcó estudios en animales (*in vivo*) y estudios en células humanas (*in vitro*), donde se investigó la actividad anticancerígena de las pectinas modificadas frente a cáncer de colon. La revisión sistemática se realizó siguiendo la declaración de directrices PRISMA (*Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-analyses*) para asegurar el correcto desarrollo de la revisión sistemática de la literatura (Moher et al., 2009).

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas preliminares en bases de datos referenciales como PubMed, Scopus y Web of Science y en recursos electrónicos multidisciplinares como ScienceDirect las cuales arrojaban gran cantidad de resultados al no optimizar la estrategia de búsqueda. Luego, en estos recursos se realizó una búsqueda avanzada y se utilizaron las mismas palabras claves en el idioma inglés en todas las bases de datos (Tabla 1), las cuales fueron "modified pectins", "cancer", "therapy". Siendo estas últimas las utilizadas para realizar la revisión sistemática. Los resultados de la búsqueda se restringieron a los 11 últimos años, por lo que solo se encontraron artículos con fecha desde 2010 hasta 2021. En el caso de ScienceDirect se restringió la búsqueda a solo publicaciones de libre acceso ya que al ser multidisciplinario posee gran cantidad de material. La revisión incluyó artículos con tema orientado al cáncer, tema con pectinas modificadas, ya sea por pH o temperatura u otros métodos. La evaluación de la actividad anticancerígena de las pectinas incluyó estudios realizados *in vivo* (animales) y en células humanas (*in vitro*). Se excluyeron todos los estudios que tenían una temática diferente al cáncer, que no involucraban pectinas modificadas como intervención realizada y estudios donde no se evaluó la actividad anticancerígena ni efectos de las pectinas en la formulación.

Tabla 1. Términos utilizados en la búsqueda de evidencia.

Término de búsqueda	Búsqueda y sinónimos del término en inglés
Pectinas modificadas	<i>Modified pectins</i>
Cáncer	<i>Cancer</i>
Terapia	<i>Therapy</i>

Criterios de elegibilidad

La pregunta de investigación (P.I.C.O.) se declaró explícitamente según sus componentes (Tabla 2), la cual fue: ¿En pacientes con cáncer de colon el uso de pectinas modificadas como terapia coadyuvante tiene mejor actividad anticancerígena en comparación con la quimioterapia sola?

Tabla 2. Protocolo y contenido de la pregunta de investigación.

Elementos P.I.C.O.	Resultados
(P) Población	Pacientes con cáncer humanos o animales, cualquier edad, sexo, gravedad. Incluso líneas celulares.
(I) Intervención	Pectinas modificadas con temperatura, pH u otro método (sin exclusión).
(C) Comparación	Quimioterapia, Farmacoterapia.
(O) Outcomes (Resultados)	1. Actividad anti proliferativa, apoptótica y citotóxica frente a células cancerígenas. 2. Actividad coadyuvante de encapsulación y liberación del fármaco o preparado.

Criterios de inclusión

- Estudios experimentales en pacientes con cáncer (*in vivo* e *in vitro*).
- Pectinas modificadas por pH o temperatura u otro.
- Artículos de los últimos 11 años (2010-2021).
- Artículos en idioma inglés y español.
- Evaluación de citotoxicidad, apoptosis e inhibición de proliferación celular (*in vitro* e *in vivo*).
- Efectos coadyuvantes de pectinas: encapsulación y liberación en preparados a base de pectina (*in vitro* e *in vivo*).

Criterios de exclusión

- Idiomas diferentes a inglés y español.
- Artículos de revisión.
- Artículos fuera del periodo de estudio.
- Pacientes humanos o animales con patologías cardiovasculares, gastrointestinales y otras que no fueran cáncer de colon.
- Cáncer diferente al de colon.
- Intervenciones sin pectinas ni preparados a base de pectina.

Selección de estudios

Para reportar las diferentes etapas del proceso de la revisión sistemática de la metodología (Fig. 1), se utilizó el diagrama PRISMA (Moher et al., 2009), el cual fue generado a partir del software Review Manager RevMan 5,4 proporcionado por Cochrane y colaboradores (RevMan, 2020). Todos los resultados de búsqueda se exportaron en formato "ris" y "txt" y se subieron al programa Rayyan (Ouzzani et al., 2016), el cual recopiló todos los resultados de búsqueda. Posteriormente, con este programa se resolvieron duplicados y se redujo el total de resultados. Luego se analizaron y seleccionaron los artículos con este programa por dos analistas, cada uno de ellos leyó el título, las palabras clave y el resumen para definir si el artículo era de utilidad para esta revisión, la diferencia de opinión en la selección de artículos se solucionó mediante discusión entre los dos analistas.

Análisis cualitativo y extracción de datos

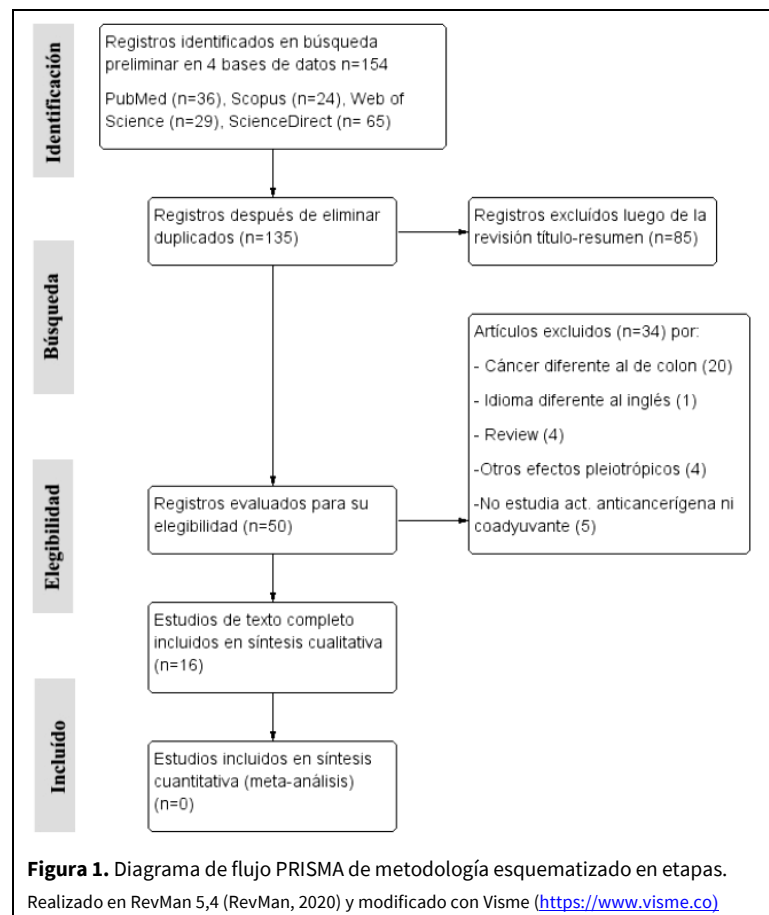
Para el cumplimiento de los objetivos de la investigación se utilizó el programa Microsoft Excel. Se fabricó una tabla donde se distinguieron las variables extraídas de los artículos incluidos en Rayyan: autores, autor principal, afiliación y país del autor, mues-

tra o población, control e intervención, método de evaluación, tiempo de exposición y dosis utilizada, pectina involucrada, tipo de modificación de pectina, tipo de cáncer, revista y categoría de origen del artículo, variables de relevancia de la revista, año de publicación, conclusión del estudio (Tabla 3). Estas variables se consideraron para representar las tablas de resultados de cada estudio analizado.

Para el análisis de información se realizaron tablas para diferenciar la actividad anticancerígena descrita por diferentes autores frente al cáncer de colon de todos los artículos seleccionados. De este modo, se contrastaron los resultados obtenidos de la actividad anticancerígena analizada por los métodos de viabilidad celular (MTT, sulforrodamina B y WST-1), ensayo de hemaglutinación de galectina-3 (GEH) e incidencia del tumores y focos de criptas aberrantes (en animales), que producían las pectinas modificadas por pH, temperatura u otro, así como el tiempo de exposición, dosis y la cantidad de repeticiones de los ensayos. Además, se diferenció la actividad de liberación y encapsulación de las pectinas o preparados, según los mismos criterios y se detallaron los resultados obtenidos por diferentes autores.

Tabla 3. Variables consideradas en la extracción de datos para el análisis cualitativo de los estudios.

Variables	Contexto
Autores	Todos los autores que participaron en la investigación
Autor principal	Autor más importante y el que lideró el estudio
Afiliación y país del autor	Institución y país al cual pertenece el autor principal del estudio
Muestra/población	Grupo hacia el cual está dirigido el estudio pudiendo ser líneas celulares y animales
Control e intervención	Control y número de intervenciones realizadas <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>
Método de evaluación	La técnica utilizada para determinar la actividad anticancerígena de las pectinas o eficacia de encapsulación y liberación del fármaco
Tiempo de exposición y dosis	Duración del ensayo de efecto antiproliferativo/liberación y encapsulación y dosis de la pectina utilizada o del preparado de pectina
Pectina involucrada	Origen de pectina involucrada en el estudio
Tipo de modificación de pectina	Modificación de la pectina mediante pH, temperatura u otro
Tipo de cáncer	Tipo de cáncer frente al cual se probó la actividad anticancerígena de las pectinas
Revista y categoría de origen del artículo	Revista de la cual proviene el artículo y categoría en la que se encuentra
Variables de relevancia de la revista	JIF: Journal impact factor, Cuartil (Q) y percentil (Pn) del cuartil, JCI: Journal cites indicador, índice H de Scopus y WoS
Año de publicación	Especifica el año en que se publicó el artículo de investigación
Conclusión del estudio	Resumen de resultados de los artículos



Adicionalmente, se realizó análisis estadístico básico de las variables complementario al análisis cualitativo, mediante gráficos de barras realizados con el programa *Microsoft Excel* y *Visme*, se determinó el porcentaje de resultados positivos anti-proliferativos, se determinaron las estrategias más frecuentes para evaluar la actividad anticancerígena en los estudios, como método de viabilidad celular MTT, ensayo G3H de hemaglutinación, incidencia de tumores y origen de los artículos según el país de procedencia del autor principal. Finalmente se realizó el análisis sobre las poblaciones de estudio más frecuentes como, líneas celulares y animales utilizados y se determinó el método de modificación de pectina más utilizado. Los resultados de los análisis se expresaron en frecuencia y porcentaje.

Análisis de calidad de los estudios

Se utilizó la herramienta AXIS (Downes et al., 2016) para determinar la calidad de evidencia de los artículos con el objetivo de reducir el sesgo generado por la selección de estudios poco confiables. Se evaluaron las 20 preguntas descritas para cada aspecto de los artículos como, introducción, metodología, resultados, discusión y otros. En el análisis se incluyeron estudios *in vitro* e *in vivo* en animales y se respondieron las interrogantes de calidad según los criterios: Si

(cumple), No (no cumple), No medible (no detallado) y No aplica (N/A), según la situación de cada artículo evaluado (Tabla 4). La calidad de los artículos fue definida según el puntaje obtenido de este, como se consideró calidad alta a los artículos que obtuvieron >15 puntos, calidad media entre 12-15 puntos y calidad baja a los artículos que obtuvieron menos de 12 puntos, similar a lo realizado en estudios de Mat Shari et al. (2022) y Aldulaymi y Al Meslamani (2022).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estudios seleccionados y excluidos

La búsqueda de registros en las cuatro bases de datos (PubMed, Scopus, Web of Science y Science Direct), arrojó 154 resultados (Fig. 1). Estos fueron exportados al programa Rayyan que recopiló los resultados de búsqueda de cada una de las bases de datos. Luego se eliminaron 19 artículos duplicados, quedando 135 artículos. De ellos se excluyeron 85 al leer el título y resumen, asegurándose de que los artículos estudiaran cáncer y pectinas como intervención. Los 50 artículos restantes fueron evaluados para su elegibilidad. Posteriormente se excluyeron 34 artículos por las razones descritas en los criterios de exclusión: idioma diferente al inglés (n = 1), cáncer diferente al de colon (n = 20), artículo de revisión (n =

4), otros efectos pleiotrópicos de las pectinas ($n = 4$) y artículos que no estudiaron actividad anticancerígena ni actividad coadyuvante en la formulación de las pectinas ($n = 5$). Finalmente, se incluyeron 16 artículos en el análisis cualitativo, no se incluyeron artículos en el análisis cuantitativo para meta-análisis dada la heterogeneidad de datos y diferentes resultados de los preparados de pectina modificada.

La búsqueda de información en las cuatro bases de datos se restringió a artículos publicados entre los años 2010-2021. Se incluyeron aquellos artículos en que se realizaron estudios experimentales con pectinas (modificadas o intactas) o preparados a base de estas como intervención sobre el análisis antineoplásico *in vitro* o *in vivo* en animales. En los artículos incluidos, la intervención se relacionó con la actividad antineoplásica, la actividad en la formulación o ambas actividades complementarias, dirigidas al cáncer de colon.

Análisis de calidad de los estudios

En el análisis de calidad, realizado mediante la herramienta Axis para estudios transversales, se encontró que cuatro artículos obtuvieron 13-15 puntos, por lo que se catalogaron con una calidad general media. Por otro lado, 12 artículos obtuvieron entre 16-17 puntos, por lo que se catalogaron con una calidad general alta (Tabla 4).

El análisis realizado sobre la relevancia de la información contenida en las revistas fue variado. Se escogieron las categorías más importantes en cuanto a visibilidad de las revistas. Se encontró que ocho artículos provenían de revistas Q1 en Web of Science, tres artículos de revistas Q2, tres artículos de revistas Q3 y dos artículos se encontraban en revistas Q4.

El análisis de calidad varió en algunos estudios *in vitro* respecto de estudios *in vivo*, debido a que la herramienta AXIS esta principalmente dirigida para estudios transversales *in vivo*, dada las características de las preguntas establecidas por la comisión (Downes et al., 2016). Por lo que, las preguntas que no se pudieron responder se catalogaron como N/A (no aplica), como fue el caso de las preguntas 6, 7 y 20. Estas preguntas no sumaron puntaje, lo que afectó la evaluación de calidad general de los artículos *in vitro*, por lo que, muchos obtuvieron una calidad general media. Además, la escala de puntaje de calidad fue la misma para todos los artículos a pesar de que algunos lograban mayor puntaje máximo alcanzado. Esto generó una notable diferencia de puntaje, que favoreció principalmente a estudios *in vivo*, ya que los estudios *in vitro* tuvieron un puntaje de base máximo menor y se vieron más afectados por respuestas negativas (No cumple). Sin embargo, la representación de las res-

puestas positivas en porcentajes solucionó este problema, donde se consideró la diferencia del puntaje máximo de acuerdo con la escala de puntaje de estudios *in vitro* e *in vivo*. Se encontró que el porcentaje de respuestas positivas de los estudios *in vitro*, *in vivo* y mixtos varios entre 76,5-100%, 80-85%, respectivamente. Se encontró que los artículos *in vitro* de calidad media obtuvieron un porcentaje de respuestas positivas que varió entre 76,2 y 88,2%.

El análisis de la relevancia de las revistas en que estaban publicados los artículos indicó que dos artículos de Odun-Ayo et al. (2015; 2016) pertenecían a revistas Q4. A pesar de ello, ambos artículos fueron clasificados de calidad general alta, ya que cumplían con los criterios de la herramienta AXIS. Esto podría indicar que la calidad de los artículos no se afecta por el cuartil de la revista, por lo tanto, el cuartil está relacionado principalmente con la visibilidad de los artículos.

Por otro lado, también ocurrió que, en algunos artículos evaluados de moderada calidad según el AXIS, fueron encontrados en revistas Q1 de alta visibilidad, como en el estudio de Almeida et al. (2015).

Adicionalmente, en este estudio ningún artículo se clasificó de calidad baja. Esto puede deberse a la exigencia de las revistas científicas por la claridad y transparencia de datos en los estudios, antes de su publicación, independientemente de su cuartil.

En esta revisión sistemática se encontró que se podría utilizar la herramienta AXIS para evaluar la calidad simultánea de estudios *in vitro* e *in vivo*, tal como lo descrito en el estudio de Mat Sharil et al. (2022). Sin embargo, se podría utilizar como alternativa la herramienta modificada Rob1 del estudio de Rojas Castillo y Zúñiga Corvalan (2020) que igualmente permitiría evaluar la calidad de estudios *in vitro* e *in vivo*, pero no de manera simultánea.

Análisis cualitativo de la evidencia y extracción de datos

El origen de cada artículo se definió según el país de la afiliación del autor principal, que correspondió con el lugar donde se realizó el estudio.

Los 16 artículos incluidos en la revisión sistemática provenían de nueve países diferentes de todo el mundo. China fue el país de origen de la mayoría de los artículos con cinco artículos incluidos (31,25%), seguido de Sudáfrica, Brasil e India, cada país con dos artículos incluidos (12,5% de cada país). Finalmente, se encontró que, de España, Estados Unidos, Malasia, Singapur y Tailandia, provenía solo un artículo por cada país (6,25% cada uno) (Fig. 2).

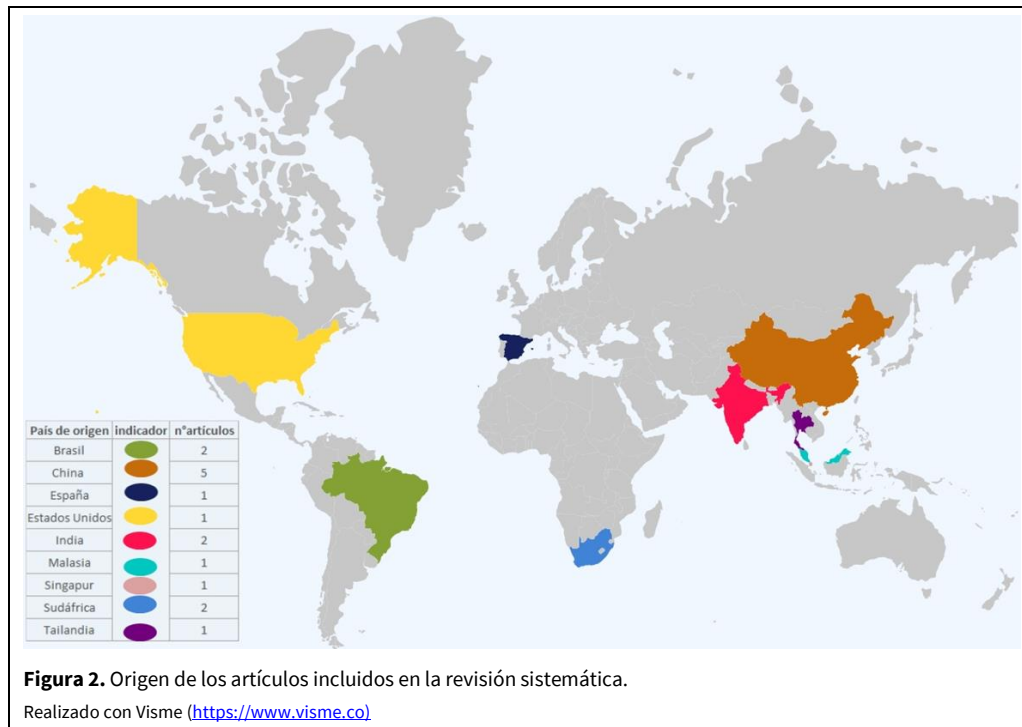
Tabla 4. Resultados del análisis de calidad de artículos con la herramienta Axis.

Autores	Estudio	Preguntas de herramienta AXIS																				Puntaje	Calidad	Respuestas positivas (%)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20			
Cheng et al. (2011)	in vitro	Si	Si	Si	Si	Si	N/A	N/A	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	N/A	15	Media	88,2
Gao et al. (2013)		Si	Si	Si	Si	Si	N/A	N/A	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	N/A	14	Media	82,4
Almeida et al. (2015)		Si	Si	Si	Si	No	N/A	N/A	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	N/A	13	Media	76,5
Cheewatanakornkool et al. (2017)		Si	Si	Si	Si	No	N/A	N/A	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	N/A	15	Media	88,2
Do Prado et al. (2019)		Si	Si	Si	Si	Si	N/A	N/A	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	N/A	16	Alta	94,1
Sabra et al. (2019)		Si	Si	Si	Si	Si	N/A	N/A	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	N/A	17	Alta	100
Cao et al. (2020)		Si	Si	Si	Si	Si	N/A	N/A	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	N/A	16	Alta	94,1
Srivastava et al. (2012)	in vitro / in vivo	Si	Si	Si	Si	No	Si	N/M	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	17	Alta	85	
Li et al. (2014)		Si	Si	Si	Si	Si	Si	N/M	Si	Si	Si	Si	Si	Si	N/M	Si	Si	Si	No	Si	Si	16	Alta	80
Chen et al. (2021)		Si	Si	No	Si	Si	N/M	N/M	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	17	Alta	85
Das et al. (2011)	in vivo	Si	Si	Si	Si	Si	Si	N/M	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	17	Alta	85
Cho et al. (2012)		Si	Si	Si	Si	Si	Si	N/M	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	17	Alta	85
Odun-Ayo et al. (2015)		Si	Si	Si	Si	Si	Si	N/M	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	16	Alta	80
Odun-Ayo et al. (2016)		Si	Si	Si	Si	Si	Si	N/M	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	17	Alta	85
Arya et al. (2019)		Si	Si	Si	No	Si	Si	N/M	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	16	Alta	80
Ferreira-Lazarte et al. (2021)		Si	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	16	Alta	80

Criterios de respuestas: Si: cumple; No: no cumple; N/M: no medible (No detallado) y No aplica (N/A). *Pregunta 19 Si = 0 puntos No = 1 punto (Downes et al., 2016; Aldulaymi et al., 2022; Mat Sharil et al., 2022). El máximo puntaje para estudios *in vitro* e *in vivo* 17 y 20 puntos, respectivamente. Para estudios mixtos se consideró la escala del puntaje de estudios *in vivo*.

Tabla 4. Resultados del análisis de calidad de artículos con la herramienta Axis (continuación...)

Preguntas de la herramienta Axis para evaluar la calidad de los artículos.		
N° pre-gunta	Sección	Preguntas AXIS
1	Introducción	¿Fueron claros los propósitos / objetivos del estudio?
2	Métodos	¿El diseño del estudio fue apropiado para los objetivos establecidos?
3		¿Estaba justificado el tamaño de la muestra?
4		¿Se definió claramente la población objetivo / de referencia? (¿Está claro de quién se trataba la investigación?)
5		¿Se tomó el marco de la muestra de una base de población adecuada para que representara de cerca a la población objetivo / de referencia bajo investigación?
6		¿Era probable que el proceso de selección seleccionara sujetos / participantes que fueran representativos de la población objetivo / de referencia bajo investigación?
7		¿Se tomaron medidas para abordar y clasificar a los que no respondieron?
8		¿Fueron los factores de riesgo y las variables de resultado medidas apropiadas para los objetivos del estudio?
9		¿Se midieron correctamente el factor de riesgo y las variables de resultado utilizando instrumentos / mediciones que habían sido probados, puestos a prueba o publicados anteriormente?
10		¿Está claro qué se utilizó para determinar la significación estadística y / o estimaciones de precisión? (p. ej., valores de p, IC)
11		¿Se describieron los métodos (incluidos los métodos estadísticos) lo suficiente como para permitir su repetición?
12	Resultados	¿Se describieron adecuadamente los datos básicos? SD, Media y error
13		¿La tasa de respuesta genera preocupaciones sobre el sesgo de no respuesta?
14		Si fue apropiado, ¿se describió la información sobre los que no respondieron?
15		¿Fueron los resultados internamente coherentes?
16		¿Se presentaron los resultados de los análisis descritos en los métodos?
17	Discusión	¿Se justificaron las discusiones y conclusiones de los autores por los resultados?
18		¿Se discutieron las limitaciones del estudio?
19	Otro	¿Hubo alguna fuente de financiación o conflicto de intereses que pueda afectar la interpretación de los resultados por parte de los autores?
20		¿Se obtuvo la aprobación o el consentimiento ético de los participantes?
Puntaje de calidad: baja = <12,5 puntos, media = 12,5-15 puntos, alta >15 puntos (Downes et al., 2016; Aldulaymi et al., 2022; Mat Sharil et al., 2022).		



La gran cantidad de artículos provenientes de China indica que este es un país donde se han estudiado mayoritariamente los usos biomédicos de las pectinas para optimizar la terapia frente al cáncer. Esto coincide con el hecho de que China es uno de los países con mayor incidencia y mortalidad por cáncer (Ferlay et al., 2020; Global Cancer Observatory, 2020). Sin embargo, en occidente también se han realizado estudios relevantes con pectinas en los últimos once años, tales como aquellos realizados en Brasil y Estados Unidos, lo que podría indicar que la optimización de la terapia anticancerígena mediante pectinas coadyuvantes al tratamiento está siendo investigada y se promoverá también su investigación a futuro, independientemente del país de origen, debido a la relevancia y potencial uso que presentan las pectinas en la quimioterapia.

Para analizar la actividad coadyuvante de las pectinas en la terapia se generó una tabla de resumen general de la actividad anticancerígena de las pectinas, gracias a la extracción de datos realizada en Excel. Esta tabla se fabricó a partir de los datos que se recopilaban según las variables consideradas en el análisis cualitativo (Tabla 3). Se recopiló la información necesaria y se limitaron las variables solo a título del artículo, autor principal, año, diseño de estudio, objetivo, preparado a analizar, pectina involucrada y conclusión de cada artículo evaluado. Cada artículo contenido en la Tabla 5, tenía como objetivo de estudio evaluar la actividad anticancerígena ya sea mediante antiproliferación, citotoxicidad, o apoptosis. También se realizó una tabla similar para analizar la

actividad de las pectinas en la formulación, la cual contenía las mismas variables de estudio, principalmente porque ambas eran tablas de resumen general, que tenían la finalidad de contextualizar qué artículos se incluyeron y los resultados obtenidos con la intervención de pectinas modificadas. Los artículos contenidos en la Tabla 6, tenían como objetivo de estudio evaluar la optimización de los preparados a base de pectinas en la liberación, encapsulación o carga y capacidad de dirigir el fármaco hacia el colon.

La intervención con pectinas en los artículos incluidos en esta revisión sistemática fue directa o indirecta (como componente en la formulación). Sin embargo, a pesar de que varios de los estudios evaluaron aspectos similares entre ellos, como actividad anticancerígena o actividad de optimización en la formulación a base de pectinas, existió una tendencia a la heterogeneidad de las intervenciones realizadas. Por lo que, no fue posible realizar un análisis cuantitativo o meta-análisis de la evidencia. Se encontró que once de doce artículos que analizaron la actividad anticancerígena presentaron resultados de efecto positivo por las pectinas modificadas hacia el cáncer de colon (92% del total), por lo cual podría ser útil como anticancerígeno, tanto *in vitro* como *in vivo* en animales. No obstante, solo el estudio de Ferreira-Lazarte et al. (2021) obtuvo efectos negativos de la intervención de pectinas y pectinas modificadas *in vivo* (8% del total), las cuales no tuvieron efecto anticancerígeno, incluso produjeron la muerte del 50% de los animales del grupo estudiado.

Tabla 5. Artículos que estudiaron la actividad antiproliferativa de las pectinas modificadas.

Título del artículo	Autor principal	Año	Diseño estudio	Objetivo	Preparado a analizar	Pectina involucrada	Conclusión
Comparative studies of the antiproliferative effects of ginseng polysaccharides on HT-29 human colon cancer cells (Cheng et al., 2011)	Cheng H	2011	<i>In vitro</i>	Evaluar viabilidad celular y antiproliferación por método MTT	Fracciones de pectina: WGP, WGPN, WGPA, WGPA 3-HG, WGPA 1-HG y sus fracciones MWGPN-3-HG	Pectina de raíces <i>Panax ginseng</i> C.A.Mey.	Las fracciones ácidas MWGPA-3 HG de pectinas modificadas por temperatura ricas en HG poseen mejor actividad antiproliferativa que pectinas crudas por inducción de apoptosis con caspasa-3 dosis dependiente a dosis altas y mejor detención del ciclo celular en fase G2/M a dosis bajas
The inhibitory effects of a rhamnogalacturonan (RG-I) domain from ginseng pectin on galectin-3 and its structure activity relationship (Gao et al., 2013)	Gao X	2013	<i>In vitro</i>	Evaluar mecanismo antiproliferativo y antiagregante vía galectina-3	Fracciones de pectina: WGPA 1-HG, WGPA 2-HG, WGPA 3-HG, HGPA 4-HG, WGPA-1-RG, WGPA 2-RG, WGPA 3-RG, WGPA 4-RG	Pectina cítrica MCP y fracciones de <i>Panax ginseng</i> C.A.Mey.	Los fragmentos de pectina como el RG-1-4 y MCP fueron más efectivos que pectinas intactas, RG-1-4 fue el más potente inhibió Gal-3, tanto en hemaglutinación G3H, adhesión y agregación celular. La acción se debe gracias a estructura base de Gal como a la acción cooperativa de cadenas laterales largas (mayor o igual a un tetrámero)
Synthesis and characterization of pectin derivative with antitumor property against Caco-2 colon cancer cells (Almeida et al., 2015)	Almeida EA	2015	<i>In vitro</i>	Evaluar actividad antiproliferativa de preparados de pectina	Pectina con ac. Maleico (Pec-MA) y Pectina cruda (Pec)	Pectina	Pec-Ma inhibe significativamente el crecimiento de células de cáncer de colon siendo selectivo hacia estas y biocompatible con células sanas, incluso más que pectina cruda (Pec)
Migration and proliferation of cancer cells in culture are differentially affected by molecular size of modified citrus pectin (do Prado et al., 2019)	Do Prado S	2019	<i>In vitro</i>	Evaluar actividad antiproliferativa, agregación y viabilidad celular por método MTT	Fracciones: CP 22,2 kDa, MCP30 (35,2 kDa), MCP30/10 (27,5 kDa), MCP10/3 (10,2 kDa) y MCP3 (5,1 kDa)	Pectina cítrica (CP) y pectina cítrica modificada (MCP)	MCP estaba compuesto principalmente por la forma 4-GalA. CP no disminuye la hemaglutinación. La inhibición de viabilidad celular de MCP depende del tipo celular y el tamaño molecular. Los fragmentos pequeños como MCP: 10/3 y 3, son más efectivos para inhibir la proliferación, adhesión y migración de células cancerosas, por inhibición de Gal-3
Cetuximab-conjugated chitosan-pectinate (modified) composite nanoparticles for targeting colon cancer (Sabra et al., 2019)	Sabra R	2019	<i>In vitro</i>	Evalúa actividad antiproliferativa, apoptótica y viabilidad celular por método MTT	Nanopartículas de MCP-quitosano conjugadas con cetuximab que encapsulan curcumina (Cet-MCPCNP)	Pectina cítrica modificada (MCP)	Cet-MCPCNP fue eficaz y más potente sobre células tumorales (Caco-2) ya que expresan EGFR, se mejora la captación celular y mucoadhesión, el efecto antiproliferativo es dosis/tiempo dependiente y la apoptosis por citotoxicidad ocurre en etapa G2/M y fue selectiva (segura)
Modified citrus pectins by UV/H ₂ O ₂ oxidation at acidic and basic conditions: Structures and <i>in vitro</i> anti-inflammatory, anti-proliferative activities (Cao et al., 2020)	Cao J	2020	<i>In vitro</i>	Evaluar actividad antiinflamatoria y antiproliferativa por método MTT	Fracciones: CMCP4-5, CMCP4-15, CMCP4-30, CMCP10-5, CMCP10-15, CMCP10-30	Pectina cítrica (CP), pectina cítrica modificada cruda (CMCP)	El purificado de pectina MCP a pH 10 tiene actividad antiproliferativa, y anti-inflamatoria más potente sobre Caco-2, debido al mayor grado de ramificación (DB ~61%) y al bajo grado de metoxilación (24%) ya que posee mayor composición de RG-1-4 y menos HG respectivamente. Genera menos expresión NF-κB y disminuye factores pro-inflamatorios

Tabla 5. Artículos que estudiaron la actividad antiproliferativa de las pectinas modificadas (continuación...)

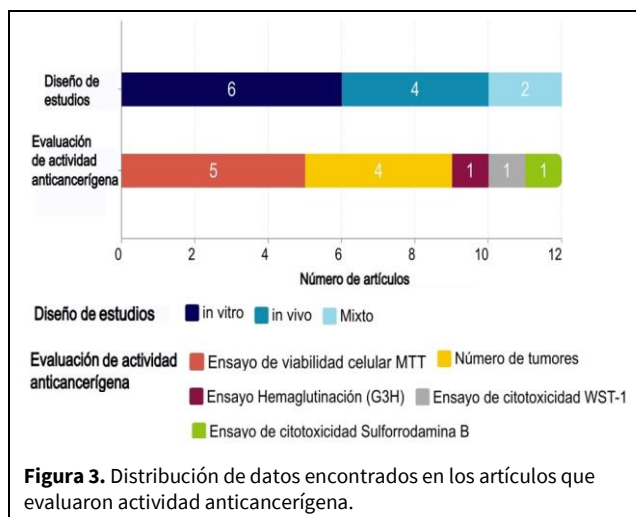
Título del artículo	Autor principal	Año	Diseño estudio	Objetivo	Preparado a analizar	Pectina involucrada	Conclusión
An apple oligogalactan potentiates the growth inhibitory effect of celecoxib on colorectal cancer (Li et al., 2014)	Li Y	2014	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i>	Evaluar actividad antiproliferativa y viabilidad celular por método MTT	Pectina de oligogalactano de manzana (AOG) con celecoxib añadido	Pectina de oligogalactano de manzana (AOG)	AOG + celecoxib presentaron <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i> en ratones el mejor efecto antiproliferativo y antiinflamatorio al inhibir fosforilación de MAPK y la expresión ARN de COX-2 y síntesis de PGE ₂
Citrus-derived DHCP inhibits mitochondrial complex II to enhance TRAIL sensitivity via ROS-induced DR5 upregulation (Chen et al., 2021)	Chen L	2021	<i>In vitro</i> / <i>In vivo</i>	Evaluar el mecanismo de acción del efecto antiproliferativo vía ROS mitocondrial y viabilidad celular por ensayo WST-1	Aislado trans-4,5-dihidroxi-2-ciclopenteno-1-ona (DHCP)	Pectina cítrica modificada (MCP)	DHCP aislado de pectina tratada con calor, es un efectivo y seguro sensibilizador dosis dependiente del ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), indujo apoptosis, ya que genero muerte celular, inhibición de fosforilación oxidativa e inducción vía ROS mitocondrial por aumento de la expresión de TRAIL 5 (DR5) a través de rutas de proteínas p53 y C / EBP
A chemoprotective fish oil/pectin diet enhances apoptosis via Bcl-2 promoter methylation in rat (Cho et al., 2012)	Cho Y	2012	<i>In vivo</i>	Evaluar el mecanismo antiproliferativo y apoptosis por modulación del gen Bcl-2	Dieta de aceite de pescado y pectina (FO/P)	Pectina	La dieta rica en pectinas es efectiva y selectiva ya que redujo el n° de tumores provocados por azoximetano (15 mg/kg) en ratones, a las 16 y 34 semanas al inducir apoptosis por aumento de metilación del promotor Bcl-2 solo en ratas con tumor siendo seguro en células normales
Chemoprevention of azoxymethane-induced colonic carcinogenesis in Balb/c mice using a modified pectin alginate probiotic (Odun-Ayo et al., 2015)	Odun-Ayo F	2015	<i>In vivo</i>	Evaluar actividad antiproliferativa preventiva	Microperlas de alginato de MCP con <i>Lactobacillus acidophilus</i> . (MCPA)	Pectina cítrica modificada (MCP).	La dosis de AOM 15 mg/kg / semana por cuatro semanas (i.p.) fue más tolerable para inducir cáncer de colon en ratones. MCPA logra la menor incidencia tumoral en ratones gracias a la reducción más efectiva de inmunoexpresión de Gal-3 y VEGF, regulando la proliferación tumoral y angiogénesis
Pectin-encrusted gold nanocomposites containing phytic acid and jacalin: 1,2-dimethyl hydrazine-induced colon carcinogenesis in Wistar rats, PI3K/Akt, COX-2, and serum metabolomics as potential targets (Arya et al., 2019)	Arya M	2019	<i>In vivo</i>	Evaluar actividad antiproliferativa y restauradora, así como la expresión de genes de proteínas	Nanopartículas de jacalina-pectina-oro cargadas con PA ácido fítico (PA-J-PGNP)	Pectina	Las nanopartículas de PA-J-PGNP disminuyen y restauran de mejor manera el daño inducido por carcinógeno DMH y la expresión genética de proteínas PI3K, Akt y COX-2 y cambios metabólicos disminuyeron lipoproteínas VLDL/LDL, lactato y ácidos grasos, por otro lado, aumentaron o restauraron niveles de glucosa
Behaviour of citrus pectin and modified citrus pectin in an azoxymethane/dextran sodium sulfate (AOM/DSS) induced rat colorectal carcinogenesis model (Ferreira-Lazarte et al., 2021)	Ferreira-Lazarte A	2021	<i>In vivo</i>	Evaluar la actividad antiproliferativa mediante recuento de tumores	Pectina cítrica (FP) y pectina cítrica modificada (FMP)	Pectina cítrica	Ni la pectina ni la pectina cítrica modificada obtuvieron una prevención de tumorigénesis, en los dos grupos murieron más del 50% de las ratas (nueve ratas) con cáncer por disbiosis grave en el intestino que generó desequilibrio de la microbiota intestinal y un estado proinflamatorio mortal. Se observó un beneficio ya que disminuyeron los niveles de glucosa y triacilglicéridos

Tabla 6. Artículos que estudiaron la actividad en la formulación de preparados con pectinas modificadas.

Título del artículo	Autor principal	Año	Diseño estudio	Objetivo	Preparado a analizar	Pectina involucrada	Conclusión
Characterization and <i>in vitro</i> release studies of oral microbeads containing thiolated pectin-doxorubicin conjugates for colorectal cancer treatment (Cheewatanakornkool et al., 2017)	Cheewatana kornkool K	2017	<i>In vitro</i>	Evaluar liberación del fármaco doxorubicina	Microperlas a base de pectina y conjugado de pectina tiolada que contienen doxorubicina	Pectina tiolada de bajo y alto metoxilo	El preparado conjugado de pectina tiolada fue efectivo para encapsular y liberar doxorubicina en el colon gracias al microambiente tumoral
Cetuximab-conjugated chitosan-pectinate (modified) composite nanoparticles for targeting colon cancer (Sabra et al., 2019)	Sabra R	2019	<i>In vitro</i>	Evaluar encapsulación y liberación de curcumina	Nano partículas de MCP-quitosano conjugadas con cetuximab que encapsulan curcumina (Cet-MCPCNP)	Pectina cítrica modificada (MCP)	El tamaño del preparado Cet-MCPCNP se mantuvo menor a 400 nm, fue eficaz para encapsular curcumina, mejora la captación celular y la liberación del fármaco hacia células tumorales del colon
Colonic luminal surface retention of meloxicam microsponges delivered by erosion-based colon-targeted matrix tablet (Srivastava et al., 2012)	Srivastava R	2012	<i>In vitro</i> / <i>in vivo</i>	Evalúa eficacia de atrapamiento y liberación de meloxicam	Tabletas de microesponjas de meloxicam con pectinato de calcio como matriz.	Pectinato de calcio, (producido con pectina PCT al 20% p/v)	Las tabletas de meloxicam con pectinato de calcio (MS5T2) fueron las más resistentes a la degradación G.I y más eficaz en liberar meloxicam en el colon <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (v.o). El pectinato de calcio fue útil como vehículo específico para dirigir microesponjas de MLX y tabletas de microesponjas hacia el colon
Design of a pectin-based microparticle formulation using zinc ions as the cross-linking agent and glutaraldehyde as the hardening agent for colonic-specific delivery of resveratrol: <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> evaluations (Das et al., 2011)	Das S	2011	<i>In vitro</i> / <i>in vivo</i>	Evaluar eficacia encapsulación y liberación de resveratrol	Micropartículas de pectinato de zinc reticulado y glutaraldehído cargadas con resveratrol	Pectina Genu® tipo LM-104 AS-FS	El preparado administrado por cirugía logra retrasar la liberación de resveratrol dirigiéndola hacia el colon de ratas. Siendo efectiva la encapsulación gracias a la matriz de pectinato de zinc y glutaraldehído
Improving the survival of probiotic in simulated conditions and azoxymethane induced colon tumor bearing mice using modified citrus pectin-alginate microencapsulation (Odun-Ayo et al., 2016)	Odun-Ayo F	2016	<i>In vivo</i> / <i>in vitro</i>	Evaluar eficacia encapsulación de <i>L. acidophilus</i>	Microperlas de alginato de MCP que contienen <i>Lactobacillus acidophilus</i> (MCPA)	Pectina cítrica modificada (MCP)	El preparado (v.o) fue eficaz en la liberación y encapsulación de probióticos hacia el intestino, mejorando la supervivencia de ratones incluso en ensayos <i>in vitro</i> se observó que el preparado permitió la supervivencia de probiótico a pH gástrico
Pectin-encrusted gold nanocomposites containing phytic acid and jacalin: 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in Wistar rats, PI3K/Akt, COX-2, and serum metabolomics as potential targets (Arya et al., 2019)	Arya M	2019	<i>In vivo</i>	Evaluar eficacia de carga y liberación de ácido fítico (PA)	Nanopartículas de jacalina-pectina-oro cargadas con PA (PA-J-PGNP)	Pectina	El preparado PA-J-PGNP fue efectivo para cargar jacalina y ácido fítico en las nanopartículas, además logró una liberación controlada dirigida al colon

También se encontró que los preparados ensayados en todos los artículos en los que se analizó la función de las pectinas en la formulación, liberación y encapsulación del fármaco (los cuales fueron solo seis artículos) mejoraron la encapsulación o carga y la liberación del fármaco, ya que la acción fue dirigida hacia el colon en estudios *in vivo* y en estudios *in vitro* la liberación del fármaco aumentó a pH 7,4. Cabe destacar que dentro de estos preparados existió heterogeneidad, ya que la formulación fue diferente en cada caso. Sin embargo, se observó que tres estudios prepararon micropartículas a base de pectinas, dos estudios prepararon nanopartículas y solo un estudio preparó tabletas que contenían microesponjas y pectinas en su formulación (Tabla 6).

El diseño de los 12 artículos que evaluaron la actividad anticancerígena de las pectinas se distribuyó en seis estudios *in vitro* que correspondieron a los estudios de Cheng et al. (2011), Gao et al. (2013), Almeida et al. (2015), do Prado et al. (2019), Cao et al. (2020), Sabra et al. (2019); dos estudios se realizaron *in vitro* e *in vivo* que correspondieron a los estudios de Li et al. (2014) y Chen et al. (2021) y cuatro estudios se realizaron *in vivo* en animales, que fueron los estudios de Cho et al. (2012), Odun-Ayo et al. (2015), Arya et al. (2019) y Ferreira-Lazarte et al. (2021) (Fig. 3).



Por otro lado, la variedad del diseño de los artículos que evaluaron la actividad en la formulación con preparados a base de pectina fue de dos estudios *in vitro* como aquellos de Cheewatanakornkool et al. (2017) y Sabra et al. (2019), un estudio *in vitro* e *in vivo* que fue el de Srivastava et al. (2012) y tres estudios *in vivo* que fueron los de Das et al. (2011), Odun-Ayo et al. (2016) y Arya et al. (2019). La relación entre la acti-

vidad anticancerígena y la optimización de la liberación del fármaco de los preparados de pectina para dirigir la terapia antineoplásica hacia el colon es relevante y solo algunos de los artículos hicieron ambos análisis, principalmente fueron preparados de pectina como nanopartículas cargadas con ácido fólico o que encapsulaban curcumina, observados en los estudios de Arya et al. (2019) y Sabra et al. (2019). Estos artículos se presentan en las Tablas 5 y 6.

Mayoritariamente, los análisis de actividad anticancerígena fueron realizados para evaluar la viabilidad celular por métodos de citotoxicidad como el método MTT, utilizado en los estudios de Cheng et al. (2011), do Prado et al. (2019), Sabra et al. (2019), Cao et al. (2020) y Li et al. (2014). El ensayo de sulforrodamina B se utilizó en el estudio de Almeida et al. (2015) y el ensayo de WST-1 se utilizó en el estudio de Chen et al. (2021). No obstante, cuatro artículos evaluaron la incidencia o el número de tumores en animales, que fueron los estudios de Cho et al. (2012), Odun-Ayo et al. (2015), Arya et al. (2019) y Ferreira-Lazarte et al. (2021). Finalmente, el estudio de Gao et al. (2013) evaluó hemaglutinación mediada por galectina-3 (ensayo G3H) (Fig. 3). Todos los ensayos *in vitro* fueron realizados por triplicado y en los ensayos *in vivo*, el tipo de animal experimental y el tamaño de población fueron diferentes entre los estudios (Tabla 7).

Los ensayos de citotoxicidad, como los métodos MTT, sulforrodamina B y WST-1, miden la viabilidad celular mediante colorimetría y estos compuestos cambian de color en células viables. El método MTT es un método colorimétrico cuantitativo para evaluar citotoxicidad a partir de cambios metabólicos, ya que, el colorante bromuro de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolioe (MTT) de color amarillo, se reduce rápidamente en células viables a formazán que son cristales de color azul-violeta insolubles en agua. Esta reducción es producida por la enzima mitocondrial succinato-deshidrogenasa. De esta forma, la viabilidad celular se determina a partir de la cantidad de formazán generada, ya que si la célula es viable tiene una funcionalidad mitocondrial óptima. Por el contrario, si se produce citotoxicidad, disminuye la coloración intracelular y la viabilidad celular, lo que indica que el tratamiento anticancerígeno surge efecto (Escobar et al., 2010). A diferencia del método MTT, el ensayo WST-1 es menos estable para evaluar citotoxicidad y es más costoso, aunque produce menos residuos, es más simple y se puede realizar en menor tiempo (López et al., 2020).

Tabla 7. Resumen de los efectos antiproliferativos de las pectinas encontrados en los estudios.

Autores	Pectina	Modificación de pectina	Método antiproliferativo	Control/intervención	Tiempo exposición y dosis	N° eventos en células y animales	Resultados
Cheng et al. (2011)	Pectina de raíces <i>Panax ginseng</i> C.A.Mey.	Temperatura vapor 121°C por 40 min	Viabilidad celular por MTT (0,5 mg/mL)	Control: células sin tratamiento con pectinas. Intervención: fracción de pectina de <i>P. ginseng</i>	Dosis: 0,3/0,6/1,25/2,5/5 mg/mL Tiempo: 72/120 h	Ensayo por triplicado células HT-29 de cáncer de colon humano	Las pectinas modificadas obtuvieron la mejor actividad antiproliferativa, la más efectiva fue MWGPA-3-HG (fracción ácida rica en homogalacturonano) a concentraciones 0,6; 1,25; 2,5; y 5 mg/mL inhibió la proliferación hasta 82%, 20%, 9%, y 2% del control, de manera dosis dependiente. La detención del ciclo celular podría ocurrir en etapa G2/M por inducción de apoptosis mediada por caspasa-3 y PARP
Gao et al. (2013)	Pectina MCP y de raíces <i>Panax ginseng</i> C.A.Mey. RG-1-4	Digestión enzimática con ácido trifluoroacético 80°C por 16 h con hidrólisis parcial (RG-1-4)	Hemaglutinación mediada por galectina-3 (G3H) y adhesión celular	Control: glucosa, manosa, galactosa, lactosa, galactano de papa, RG-I de papa Intervención: Fracciones MCP y ginseng	Ensayo G3H: Dosis: 45 a 323 µg/mL Tiempo: 1,30 h Ensayo adhesión celular: 1 h	Ensayo por triplicado células HT-29 de cáncer de colon humano	Las pectinas de ginseng modificadas obtuvieron la mejor actividad. El fragmento RG-1-4 (pectina rica en ramnogalacturonano-I modificada enzimáticamente) inhibió la adhesión celular mediada por galectina-3 fue 15 veces más potente que MCP (modificada por pH) a una CI50 de 0,02 g/mL. Para G3H fue similar inhibió fuertemente la hemaglutinación mediada por galectina-3 a una CIM de 0,25 a 0,02 g/mL. MCP tuvo CIM 0,6 a 0,05 g/mL
Almeida et al. (2015)	Pectina cruda (Pec) y pectina con ácido malónico (Pec-MA)	Esterificación derivada metacrilado a temperatura a 70°C por 24 h	Citotoxicidad y viabilidad celular con sulforrodamina -B (midió concentración media de citotoxicidad CC ₅₀)	Control: Células VERO (células sanas de riñón de mono verde africano) Intervención: Pectina con ácido malónico (Pec-MA) y pectina cruda	Dosis: Pec 140 µg/mL (células CaCo-2) Pec-MA 25 µg/mL (células CaCo-2) Tiempo: 48 h	Ensayo por triplicado , células Caco-2 de cáncer de colon humano (adenocarcinoma)	Pec-MA inhibió potentemente la proliferación y viabilidad celular en células Caco-2 y VERO CC ₅₀ = 25 g/mL y 500 g/mL respectivamente, lo que demuestra selectividad de citotoxicidad hacia células tumorales. Para Pec CC ₅₀ fue más débil sobre Caco-2 y VERO siendo 140 g/mL y 380 g/mL, respectivamente
do Prado et al. (2019)	Pectina cítrica y MCP	Temperatura vapor 121°C por 1 h y ultrafiltración	Viabilidad celular por MTT (0,5 mg/mL)	Control: lactosa unión a galectin-3) o sacarosa no unión a galectina-3, 10, 33 o 100 mM Intervención MCP30, MCP30/10 MCP10/3 y MCP3	Dosis: MCP 0,2, 0,5 o 1,0% Tiempo: 24, 48, 72 y 96 h	Ensayo por triplicado células HCT116 (adenocarcinoma) y HT29 (carcinoma) y células PC3 cáncer de próstata	La pectina cítrica intacta no inhibió viabilidad celular ni G3H, pero MCP y fracciones pequeñas MCP 30/10, 10/30 y 3 tienen mejor acción antiproliferativa generando necroptosis y necrosis principalmente sobre células HT116 y PC3. Solo MCP3 tuvo efecto antiproliferativo sobre células HT-29 pero no fue capaz de inducir apoptosis por reducción de niveles de pERK y no ocurrió migración celular

Tabla 7. Resumen de los efectos antiproliferativos de las pectinas encontrados en los estudios (continuación...)

Autores	Pectina	Modificación de pectina	Método antiproliferativo	Control/intervención	Tiempo exposición y dosis	N° eventos en células y animales	Resultados
Sabra et al. (2019)	Pectina cítrica modificada - quitosano 2,5 mg/mL	Modificación por pH y gelificación iónica para formar nanopartículas	Viabilidad celular por MTT (10 µL de 5 mg/mL)	Control: Positivo células no tratadas con DMSO. Negativo células no tratadas. Intervención: Cet-MCPCNP, MCPCNP o solución de curcumina	Citotoxicidad: Dosis: 2,5; 5; 10 y 20 µg/mL Tiempo: 24, 48 y 72 h Apoptosis: Dosis: 2,5 y 20 µg/mL Tiempo: 24 h	Ensayo por triplicado células HCT116 y células Caco-2 de cáncer de colon humano (adenocarcinoma)	Cet-MCPCNP a las 24 h obtuvo CI_{50} de $8,23 \pm 1,46$ y $11,72 \pm 2,04$ (µg/mL) para células Caco-2 y HT116, respectivamente. La concentración inhibitoria fue menor que el preparado sin cetuximab, debido a la mejor absorción de Cet-MCPCNP. El preparado conjugado fue más efectivo para inducir citotoxicidad y apoptosis sobre células Caco-2 a dosis y tiempo dependiente. Siendo selectivo y seguro sobre células normales MRC5
Cao et al. (2020)	Pectina cítrica y MCP	pH ácido = 4 y básico = 10, luego ambas pectinas se degradaron con oxidación UV/H ₂ O ₂	Viabilidad celular por MTT (20 µL 5 mg/mL) y efecto antiinflamatorio o por método ELISA	Control: Negativo células sin tratamiento con MCP (ensayo MTT) y células sin tratamiento LPS (1 µg/mL) (ensayo antiinflamatorio) Intervención: Pectina cítrica cruda modificada MCP a pH 4 y 10 y purificada CMCP4 y CMCP10	Dosis: 0,1-2,0 mg/mL Tiempo: 48 h	Ensayo por triplicado Actividad antiproliferativa células CaCo-2 (adenocarcinoma de colon) y actividad anti-inflamatoria con THP-1 células duales	La actividad antiinflamatoria de las MCP fue mejor que las pectinas crudas, logrando una inhibición de IL-1β y TNF-α de 29 a 34% para MCP10 (gran contenido de RG-I) y 24 a 42% para MCP4, respectivamente. A concentraciones sobre 0,5 mg/mL, ambas MCP inhibieron significativamente la expresión de NF-κB. La proliferación celular fue inhibida a una concentración de 1,0 mg/mL a 39,5-40,3% por MCP 10 y MCP 4, respectivamente
Li et al. (2014)	Pectina de oligolactano de manzana (AOG)	pH 3-5 durante 12 h y pH alcalino durante 6 h	In vitro: viabilidad celular con MTT (0,5 mg/mL) y medición de PGE ₂ In vivo: viabilidad celular con DMH 15 mg/kg / DSS 2%	In vitro: control negativo células no tratadas con AOG + celecoxib. Intervención: AOG + celecoxib In vivo: Control n = 10 ratones con solución salina (i.p) Intervención: n = 30 ratones. Tratamiento AOG, celecoxib y AOG+ celecoxib	In vitro: Dosis: 0,1 g/L, celecoxib (0,25 µmol/L) Tiempo: 48 h In vivo: Dosis: 2,5% de AOG, 0,04% de celecoxib y celecoxib + AOG a la novena sem. Tiempo: 20 sem	In vitro: Ensayo por triplicado células Caco-2 y HT-29 de cáncer de colon humano In vivo: (n = 40) ratones macho IRC de 5 sem	AOG 2,5% + celecoxib 0,04% redujo significativamente el n° de células Caco-2 y HT-29 un $43,4 \pm 2,2\%$ y $38,2 \pm 3,4\%$, respectivamente. <i>In vivo</i> se redujo la incidencia de tumores a 10% solo 1 de 10 ratones presentó tumor. Para 2,5% de AOG y celecoxib 0,04% se redujo la incidencia de tumores un 30 y 40%, respectivamente, de manera dosis dependiente. El grupo control sin tratamiento presentó 100% incidencia de tumores, es decir 10/10 ratones. Además, el tratamiento combinado redujo significativamente la expresión de ARN, enzima COX-2, síntesis PGE ₂ en un 80% y >70% <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , respectivamente. Además, inhibió activación de MAPK por reducción de fosforilación de ERK, JNK y P38. AOG fue segura frente células normales del epitelio intestinal humano H-IEC

Tabla 7. Resumen de los efectos antiproliferativos de las pectinas encontrados en los estudios (continuación...)

Autores	Pectina	Modificación de pectina	Método antiproliferativo	Control/intervención	Tiempo exposición y dosis	N° eventos en células y animales	Resultados
Chen et al. (2021)	Pectina cítrica (0,5% 2 g) modificada por temperatura a fracción F3 = DHCP	Temperatura vapor 121°C	In vitro: Ensayo WST-1. de viabilidad celular. In vivo: sensibilidad TRAIL/DHCP con antiproliferación	In vitro: control células no tratadas con DHCP. Intervención: preparados DHCP In vivo: Control negativo ratones con xenoinjertos HCT116, HT-29 con solución salina (i.p.) Intervención: ratones. Tratamiento con DHCP 0,5 mg/kg, TRAIL o ambos	In vitro: Dosis: 0, 100, 200, 300, 400, 500 µM. Tiempo: 0; 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36; 48 h In vivo: Dosis: DHCP 0,5 mg/kg Y TRAIL 100 µg. (i.p.) Tiempo: 3 sem	In vitro: ensayos por triplicado, células HCT116, HT-29 SW480 y colo205 de cáncer de colon In vivo: xenoinjertos en ratones Balb-c hembras de 6-8 sem	DHCP disminuyó la viabilidad celular en líneas de cáncer de colon siendo dosis y tiempo dependiente. Además, indujo producción de ROS modulado por actividad mitocondrial que aumentó DR5 aumentando proteínas p53 y CHOP que genera muerte celular. DHCP sensibilizó la terapia de 5-fluorouracilo, irinotecán, oxaliplatino y TRAIL disminuyendo la viabilidad celular de HT116. DHCP indujo apoptosis sobre HT116 y HT-29 en un 21,1 y 13%, siendo superior el tratamiento DHCP+TRAIL con 90 y 93,4% de apoptosis en etapa subG1, respectivamente. También indujo apoptosis eficientemente por caspasa 3, 8 y 9 y PARP. <i>In vivo</i> se redujo el volumen tumoral en ratones en un orden creciente DHCP+TRAIL >TRAIL>DHCP. No se afectó el peso corporal por lo que la terapia podría ser segura en células normales. El efecto sinérgico y sensibilizador de DHCP+TRAIL se observó <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (terapia dirigida)
Cho et al. (2012)	Dieta con pectina (v.o)	No indica, solo menciona pectinas en dieta	PCR cuantitativa del estado de metilación de Bcl-2 generado por dieta de pectina y estudio de incidencia tumoral y apoptosis por ensayo TUNEL	Control: Aceite de maíz y celulosa (CO/C) tratamiento 16 sem: n = 12, tratamiento 34 sem: n = 41 Intervención: tratamiento 16 semanas FO/P: n = 10 tratamiento 34 semanas FO/P: n = 33	Dosis: FO/P en dieta balanceada Tiempo: 16 semanas (primera inyección AOM) y 34 sem (segunda inyección de AOM)	n = 96 ratas macho Sprague-Dawley de 5 semanas de edad. Grupo tto 34 sem utilizado para análisis tumoral final	La dieta FO/pectinas aumentó la metilación del promotor Bcl-2 hasta casi un 250%, en 14-25 ratas fue significativa a las 34 semanas, lo que disminuye la transcripción de bcl-2 y la expresión de genes. Existiendo una correlación negativa entre la metilación del promotor bcl-2 y la expresión genética de este en carcinomas. La dieta con FO/P disminuyó significativamente la incidencia de tumores en 17 de 33 ratas (51,7%) en comparación al control, además, la intervención aumentó el índice apoptótico de las ratas
Odun-Ayo et al (2015)	Pectina cítrica y MCP (PectaSol 8,5%) adquirido	Modificación por pH y el preparado de MCPA mediante emulsificación	Observar lesiones precancerosas para estudiar incidencia e inmunotinción del tejido para estudiar inmunoexpresión de Gal-3 y VEGF	Control: (2 grupos) ratones con solución salina 2-4 semanas. Intervención: 4 (grupos) Microperlas de MCPA, microperlas probiótico AP, solución MCP	Dosis: 0,2 mL Tiempo: 16 sem	n = 40 ratones Balb/c machos de 7 sem de edad de 20-25 g.	Casi el 67% de los ratones tratados con AOM 15 mg/kg /semana por 4 semanas desarrolló tumores precancerosos (4 ratones). La inmunotinción de Gal-3 fue intensa en 25% de los ratones con AOM 15 mg/kg por 4 semanas y fue de 17% en grupo con 10 mg/kg de AOM por 4 semanas. La inmunotinción de VEGF aumentó débilmente en el 50% de los ratones con 15 mg/kg AOM y fue de 33% en los ratones con 10 mg/kg de AOM. Tanto Gal-3 como VEGF aumentaron progresivamente su expresión desde la semana 12 de exposición a AOM. Todas las intervenciones redujeron significativamente las lesiones precancerosas, pero MCPA fue el mejor, en el grupo tratado se observó 20% de tumores, para AP y MPC se observó incidencia de 40-50 de tumores

Tabla 7. Resumen de los efectos antiproliferativos de las pectinas encontrados en los estudios (continuación...)

Autores	Pectina	Modificación de pectina	Método antiproliferativo	Control/intervención	Tiempo exposición y dosis	N° eventos en células y animales	Resultados
Arya et al. (2019)	Pectina (0,5% p/v) No detallado	No se modificó, solo menciona que utilizó un método ecológico de reducción con ácido cloroáurico para la preparación de nanopartículas de pectina-oro (PGNP)	Incidencia de tumores, recuperación del tejido tumoral y expresión de proteínas mediante transferencia de Western y RT-PCR	Control: 1 mM EDTA + solución salina 2 mL/kg/día (v.o), Control tóxico: DMH. Intervención: (8 ratas por grupo) DMH + PA, DMH + PA-PGNPs y DMBA + PA-J-PGNPs (PA = 2 mL/kg/día (v.o) en todos los grupos)	Dosis: No indicada solo menciona 2 mL/kg/día (v.o) Tiempo: 6 sem	n = 40 ratas albinas Wistar (100 y 120 g). Se indujo cáncer de colon con DMH 20 mg/kg/sem (s.c)	PA-PGNP logró restaurar a la normalidad el daño generado en la mucosa colónica por criptas aberrantes ya que se observaron las 3 zonas: mucosa, submucosa y muscular. PA y PA-J-PGNP restauraron en menor medida. La expresión genética de proteínas PI3K, Akt y COX-2 estaban aumentadas en tumores, así como el ARNm, las que fueron disminuidas y restauradas completamente a la normalidad por PA-J-PGNP y en menor medida PA y PA-PGNP. Las restauraciones máximas a la normalidad fueron debidas a la jacalina. Esta permitió direccionar el preparado gracias a la funcionalidad superficial que presenta en la corona de la nanopartícula
Ferreira-Lazarte et al. (2021)	Pectina cítrica modificada (MCP) y pectina cítrica (CP)	No indica, ya que no se modificó, sino que fue adquirida	Efecto de la dieta de pectinas sobre la reducción del cáncer de colon	Control: n = 6, 2 ratas por grupo con solución salina. Intervención: 3 grupos (de 10 ratas) Grupo 1: dieta universal (F) con fibra 20% (celulosa BW200), Grupo 2: contenía dieta y pectina cítrica 20% (FP), Grupo 3: contenía dieta y pectina cítrica modificada 20% (FMP)	Dosis: (v.o) dieta, dieta más FP 20%, y dieta más FMP 20% Tiempo: 21 sem	n = 30 ratas Fischer macho 5 sem de edad , cáncer de colon inducido por AOM 10 mg/kg/sem y DSS 2 y 3% a 8 ratas de cada grupo (24 ratas con cáncer inducido)	Las pectinas cítricas y modificadas en la dieta no lograron prevenir el cáncer, murieron 5 ratas del grupo FP y 4 del grupo que consumieron FMP. En todas las dietas se observó número de pólipos similares. El diámetro tumoral más alto lo presentó el grupo con la dieta universal 629,1 ± 270 nm, que se redujo en 23,5% y 5% en las dietas FP y FMP, respectivamente, pero no fue significativo. La dieta a base de pectinas y pectinas modificadas, aumentaron 14,8% y 4,3%, respectivamente <i>filo Proteobacteria</i> en ratas con cáncer. Lo que generó inflamación y colitis ulcerosa que ocasionó la muerte de las ratas. Se encontró un aumento de ácido láctico y disminución de ácidos propiónico y butírico. Se observó aumento significativo de bacterias con dietas de pectinas: <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Bifidobacteriaceae</i> , <i>Prevotellaceae</i> beneficioso

La sulforradamina B es un colorante aminoxantano rosado brillante, el cual es capaz de medir los componentes celulares como proteínas mediante cambios de pH. De acuerdo con una comparación de métodos colorimétricos para evaluar la viabilidad celular, el método de sulforradamina B es tan efectivo como el método de rezasurina (otro compuesto colorimétrico para evaluar citotoxicidad celular según cambios metabólicos) (Escobar et al., 2009). Esto es relevante ya que se sabe que el método MTT es tan efectivo para determinar viabilidad celular como el método de rezasurina (Escobar, 2007). Por lo tanto, los métodos MTT y sulforradamina B podrían ser igualmente efectivos para evaluar citotoxicidad y viabilidad celular, siempre y cuando se realicen en condiciones establecidas (Escobar et al., 2009).

Por otro lado, el ensayo de hemaglutinación de galectina-3 (G3H) consiste en exponer las células tumorales en un medio con un anticuerpo LM5 (anti Gal-3), el anticuerpo evitará que la galectina-3 presente en las células tumorales comience la aglutinación celular (Gao et al., 2013). Por lo general, se compara la actividad inhibitoria de galectina-3 del anticuerpo con la actividad de la pectina modificada.

En los artículos incluidos en la revisión sistemática se demostró que se alcanzaron altos valores de inhibición de viabilidad celular. Esto significa que las pectinas y los preparados a base de pectinas poseen actividad antiproliferativa y citotóxica sobre las células estudiadas. Sin embargo, las intervenciones con pectinas fueron diferentes, tales como, WGPA-3-HG, pectina modificada de bajo peso molecular, nanopartículas de MCP-quitosano conjugadas con cetuximab que encapsulan curcumina (Cet-MCPCNP), pectina cítrica modificada a pH básico y pectina de oligogalactano de manzana (AOG) de los estudios de Chen et al. (2011), do Prado et al. (2019), Sabra et al. (2019), Cao et al. (2020) y Li et al. (2014), respectivamente (Tabla 5).

El análisis cualitativo de los artículos que estudiaron la actividad anticancerígena de las pectinas se resume en la Tabla 7. Se encontró que siete estudios incluidos en la presente revisión sistemática utilizaron pectina cítrica (Adun-Ayo et al., 2015; 2016; do Prado et al., 2019; Sabra et al., 2019; Cao et al., 2020; Chen et al., 2021; Ferreira-Lazarte et al., 2021), cuatro estudios no detallaron el tipo de pectina (Das et al., 2011; Almeida et al., 2015; Arya et al., 2019) y dos estudios utilizaron pectina de *Panax ginseng* (Chenng et al., 2011; Gao et al., 2013). Finalmente, tres estudios utilizaron pectinas diferentes como, pectina de oligogalactano de manzana (Li et al., 2014), pectina tiolada (Cheewatanakornkool et al., 2017) y pectinato de calcio (Srivastava et al., 2012) (Fig. 4).

<https://jppres.com>

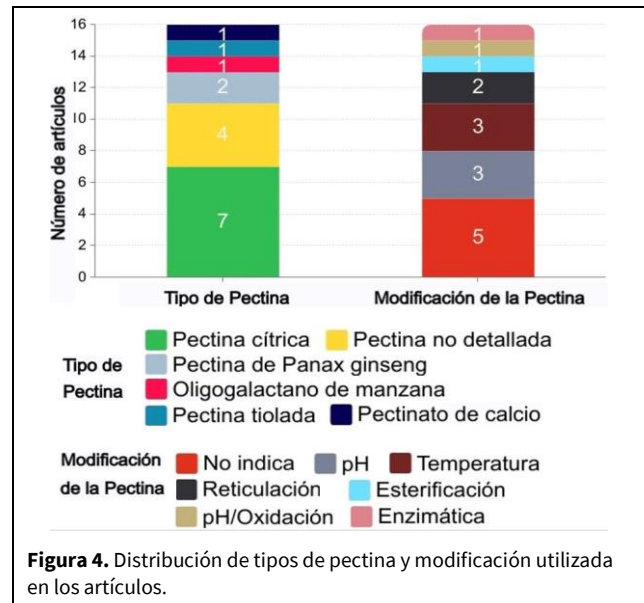


Figura 4. Distribución de tipos de pectina y modificación utilizada en los artículos.

El proceso de modificación de pectina no fue descrito en los estudios de Cho et al. (2012), Odun-Ayo et al. (2015), Arya et al. (2019), Ferreira-Lazarte et al. (2021) y Cheewatanakornkool et al. (2017). Las modificaciones de las pectinas no fueron del todo claras en los estudios *in vivo*, incluso, las pectinas fueron facilitadas por terceros y fueron modificadas posteriormente, o también se adquirieron pectinas modificadas como tal, como sucedió en el estudio de Ferreira-Lazarte et al. (2021). Se encontró que tres estudios utilizaron pectinas modificadas por pH (Li et al., 2014; Odun-Ayo et al., 2015; Sabra et al., 2019), otros tres estudios utilizaron pectinas modificadas por temperatura (Cheng et al., 2011; do Prado et al., 2019; Chen et al., 2021), dos estudios utilizaron pectina modificada por reticulación (Das et al., 2011; Srivastava et al., 2012) y tres estudios realizaron modificaciones diferentes de pectina como modificación por esterificación (Almeida et al., 2015), pH/oxidación (Cao et al., 2020) y enzimática (Gao et al., 2013) (Tabla 7).

Las pectinas poseen microheterogeneidad estructural, ya que están compuestas por diversos residuos de azúcar, es por ello que la composición estructural de las pectinas se ve afectada por el tipo de modificación a la que se someten, lo que a su vez influye en la actividad anticancerígena de los fragmentos de estas (Basak y Annapue, 2022). La modificación de la pectina por pH disminuye la longitud de la cadena principal mediante la eliminación de enlaces glicosídicos, lo que implica un aumento de residuos laterales de galactano y RG-I, la cual es la composición estructural asociada a la inhibición de la interacción de galectina-3 con células cancerígenas y la metástasis (Zhang et al., 2015). La modificación por temperatura genera diferentes actividades, por una parte, se ha encontrado que fracciones pequeñas de pectinas modificadas

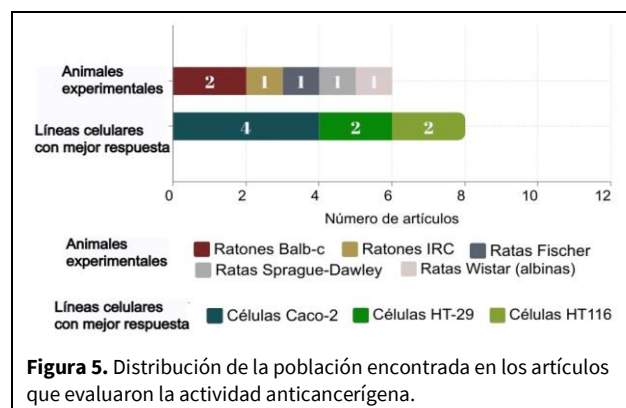
tienen alta composición de HG esterificado y menor composición de RG-I (do Prado et al., 2019). Por lo visto el mecanismo implicado en la inducción de apoptosis es independiente de Gal-3 (Leclere et al., 2013), además, las pectinas modificadas ricas en HG son útiles como antiinflamatorio. La modificación por esterificación mediante la interacción de la pectina con anhídridos genera una disminución en la hinchazón, erosión e hidratación que es beneficiosa en los sistemas de administración de fármacos (Li et al., 2021).

La modificación por reticulación es una buena opción para que la pectina incorporada en la formulación contribuya a mejorar la encapsulación de fármacos, ya que se forma una red densamente interconectada que mejora la estabilidad oxidativa del compuesto en el núcleo y también se optimiza la liberación sostenida de bioactivos (Li et al., 2021; Basak y Annapure, 2022). Por otro lado, existen métodos verdes o ecológicos de modificación de pectina los cuales corresponden a métodos biológicos y físicos, que no requieren compuestos químicos y son menos dañinos para el medio ambiente. Estos consisten en la modificación enzimática y oxidación mediante UV/H₂O₂ con cambios de pH, respectivamente. El método de modificación enzimático se lleva a cabo mediante enzimas específicas como las enzimas poligalacturonasas, pectina metilesterasas que degradan HG y enzimas degradantes de ramnogalacturonano RG-I como las hidrolasas, liasas y acetil esterases. La degradación y rotura de la cadena ocurre en diferentes sitios, por lo que se generan fragmentos de diversos tamaños y con diferentes actividades, ya que contienen diversos residuos de azúcar (Basak y Annapure, 2022). El método de oxidación con cambios de pH genera aumento de GalA, disminución del grado de metoxilación y mayor contenido de RG-I y de HG a pH 10 y pH 4, respectivamente, encontrado en el estudio de Cao et al. (2020). Además, genera despolimerización estructural y reduce la cadena de azúcares neutros mejorando la adsorción de la pectina modificada (Li et al., 2021).

Las modificaciones de la pectina mejoran la actividad anticancerígena, la capacidad de encapsulación de fármacos y la actividad gelificante, que es útil en la industria alimenticia y en la formulación de sistemas de administración de fármacos. Pero no se puede determinar la superioridad sobre un método u otro dada la heterogeneidad que la propia modificación genera sobre la composición estructural. Además, no todos los estudios revisados estudiaron la relación estructura actividad de la pectina modificada, la cual es un aspecto relevante y se debería considerar en estudios futuros (Leclere et al., 2013; Zhang et al., 2015). Es por ello que, la elección del método de mo-

dificación dependerá de la aplicación deseada de la pectina.

La población de estudio fue variable, en los estudios *in vitro* cinco artículos utilizaron células de adenocarcinoma de colon humano HT-29 (Cheng et al., 2011; Gao et al., 2013; Li et al., 2014; do Prado et al., 2019; Chen et al., 2021), cuatro artículos utilizaron células Caco-2 de adenocarcinoma colorrectal humano, que fueron los estudios de Cao et al. (2020), Almeida et al. (2015), Li et al. (2014) y Sabra et al. (2019), aunque estos últimos también utilizaron células HT-29 y células HT116 de carcinoma de colon humano, respectivamente. Finalmente, el estudio de do Prado et al. (2019) utilizó células HT116, adicionalmente a células HT-29 y células de cáncer de próstata PC3. Sin embargo, la mayoría de los estudios utilizaron células Caco-2 y también se obtuvo una mejor actividad anticancerígena sobre estas líneas celulares (Fig. 5).



Las líneas celulares HT-29 y HT116 son utilizadas en estudios oncológicos. La diferencia es que la primera es de adenocarcinoma, un cáncer originado en las glándulas mucosas del colon y esta diferenciado (posee células maduras especializadas) y la segunda es un carcinoma, que es un cáncer originado en la superficie epitelial del colon, no está diferenciado (posee células inmaduras) y suele ser metastásico. Por otro lado, la línea celular Caco-2 es más utilizada en estudios de transporte gastrointestinal. Los diferentes tipos de líneas celulares podrían influir en las respuestas hacia las intervenciones con pectinas, ya que la distinta sensibilidad al tratamiento se asocia a propiedades metabólicas diferentes (Escobar et al., 2010). Las células tumorales tienen una sobre expresión de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y Gal-3 (Valdespino-Gómez et al., 2015), estas corresponden a células KRAS salvajes, como las células Caco-2. Esta característica las hace más susceptibles a anticuerpos monoclonales, ya que estos se unen al dominio de la proteína de membrana de EGFR inhibiendo competitivamente la unión del ligando, por lo que se suprime la proliferación tumoral. Por otro lado, las células

HT116 de carcinoma de colon humano son KRAS mutantes, ellas disminuyen la expresión de EGFR y se vuelven más resistentes a la quimioterapia con anticuerpos monoclonales (Zhao et al., 2017; Sabra et al., 2019).

Todas las líneas celulares sobre las que se evaluó la actividad anticancerígena en los estudios de esta revisión, también se han utilizado en propósitos oncológicos para evaluar la citotoxicidad del tratamiento farmacológico del cáncer de colon, como 5-fluorouracilo, irinotecán, oxaliplatino y trifluridina/tipiracilo. Lo que orienta sobre la utilidad de las pectinas modificadas en estos modelos celulares (Öztürk et al., 2017; Orlandi et al., 2020; Chen et al., 2021), incluso estas líneas celulares se han utilizado para evaluar la actividad anticancerígena de fitoquímicos como curcuma y germanicol proveniente de la especie *Lecythis pisonis* (Hu et al., 2016; Santana-Gálvez et al., 2020).

Los estudios *in vivo*, que evaluaron la actividad anticancerígena, se desarrollaron en ratas Sprague-Dawley, Wistar (albinas) y Fischer (Arya et al., 2019; Cho et al., 2021; Ferreira-Lazarte et al., 2021), respectivamente. De los tres estudios restantes dos utilizaron ratones Balb-c para evaluar la actividad antiproliferativa de las pectinas (Odun-Ayo et al., 2015; Chen et al., 2021) y finalmente solo un estudio utilizó ratones IRC (Li et al., 2014) (Fig. 5).

Las ratas Sprague Dawley y Wistar son no-consanguíneas y las ratas Fischer (F344) son consanguíneas. Todos estos tipos de ratas son utilizados en estudios oncológicos, principalmente, debido a similitudes metabólicas, anatómicas y fisiológicas con los seres humanos y debido a una base de datos ampliamente estudiada y la facilidad de mantener estos animales (Chales River, 2021). Sin embargo, las ratas Sprague Dawley y Wistar son más utilizadas y poseen una incidencia de cáncer mayor que las ratas Fischer (Weber, 2017).

Por otro lado, los ratones Balb-c y los ratones IRC (CD-1) el primero corresponde a un tipo de ratón consanguíneo y el segundo a un ratón no-consanguíneo, ambos son utilizados en estudios oncológicos (Charles River, 2021).

La similitud entre las características metabólicas entre roedores (ratas) y humanos hacen que estos animales sean utilizados para determinar cambios en el epitelio del colon luego de la inducción de cáncer con agentes carcinógenos, como el azoximetano (AOM) y la 1,2-dimetilhidrazina (DMH) (Charles River, 2021). Los cuales fueron utilizados en los estudios incluidos en esta revisión sistemática.

El estudio de Cheng et al. (2011) encontró que la fracción ácida de ginseng WGPA-3-HG (rica en ho-

mogalacturonano), modificada por alta temperatura con vapor, inhibió significativamente la viabilidad celular, al inducir apoptosis y detener el ciclo celular en etapa G2/M mediado por caspasa-3 y PARP (poli ADP ribosa polimerasa). No obstante, la fracción WGPN rica en almidón no tuvo efecto alguno. Esto pudo deberse a que la pectina compuesta por almidón no se logró modificar por el método de alta temperatura (Kim et al., 2000), por lo que la actividad antiproliferativa dependió tanto de la modificación por temperatura como de la composición de la pectina (Fig. 6).

Por otro lado, el estudio de Gao et al. (2013) encontró que la fracción de pectina de ginseng RG-1-4, modificada por método enzimático, inhibió significativamente la hemaglutinación mediada por Gal-3, siendo superior a MCP. Además, RG-1-4 también inhibió la adhesión celular 15 veces más que MCP. La inhibición directa de Gal-3 por las pectinas modificadas coincidió con el estudio de Nangia-Makker et al. (2002). Esto podría influir en las interacciones celulares que ocurren en la metástasis, ya que las pectinas inhiben la angiogénesis, invasión tumoral, adhesión celular, agregación homotípica y metástasis (Inohara y Raz, 1994). Esta inhibición de Gal-3 podría ser útil para revertir la quimiorresistencia de células tumorales. Ya que la sensibilización de las células por pectinas está mediada por la activación de calpaina (proteasa). El efecto proapoptótico logra inhibir Gal-3, lo que facilita la apoptosis por quimioterapia (Wang et al., 2010) y por inhibición directa de pectina (rica en galactosa) sobre la proteína β -galactósido de Gal-3 evitando que la galectina-3 se adhiera a la mucina colónica (Sabra et al., 2018). Por lo tanto, las fracciones de pectina de ginseng influyen en la actividad anticancerígena, ya que la fracción WGPA-3-HG rica en homogalacturonano tuvo mejor acción citotóxica y la fracción RG-1-4 rica en ramnogalacturonano inhibió la hemaglutinación y la adhesión celular, aspectos relevantes asociados al mecanismo del cáncer (Sánchez, 2013).

Por su parte, el estudio de Almeida et al. (2015) encontró que Pec-MA, una pectina esterificada con anhídrido maleico (M.A), disminuyó significativamente la viabilidad celular, con una concentración citotóxica media (CC_{50}) = 25 g/mL sobre células Caco-2 y 500 g/mL sobre células sanas VERO. Esto indicó que el derivado metacrilado de pectina fue selectivo sobre células tumorales (Caco-2) con CC_{50} más baja y seguro sobre células normales (VERO) con CC_{50} más alta. El aumento de actividad de Pec-M.A sobre pectina cruda se podría atribuir a la esterificación con M.A, que ocurrió probablemente gracias al ataque nucleofílico de hidroxilos presentes en la pectina hacia grupos

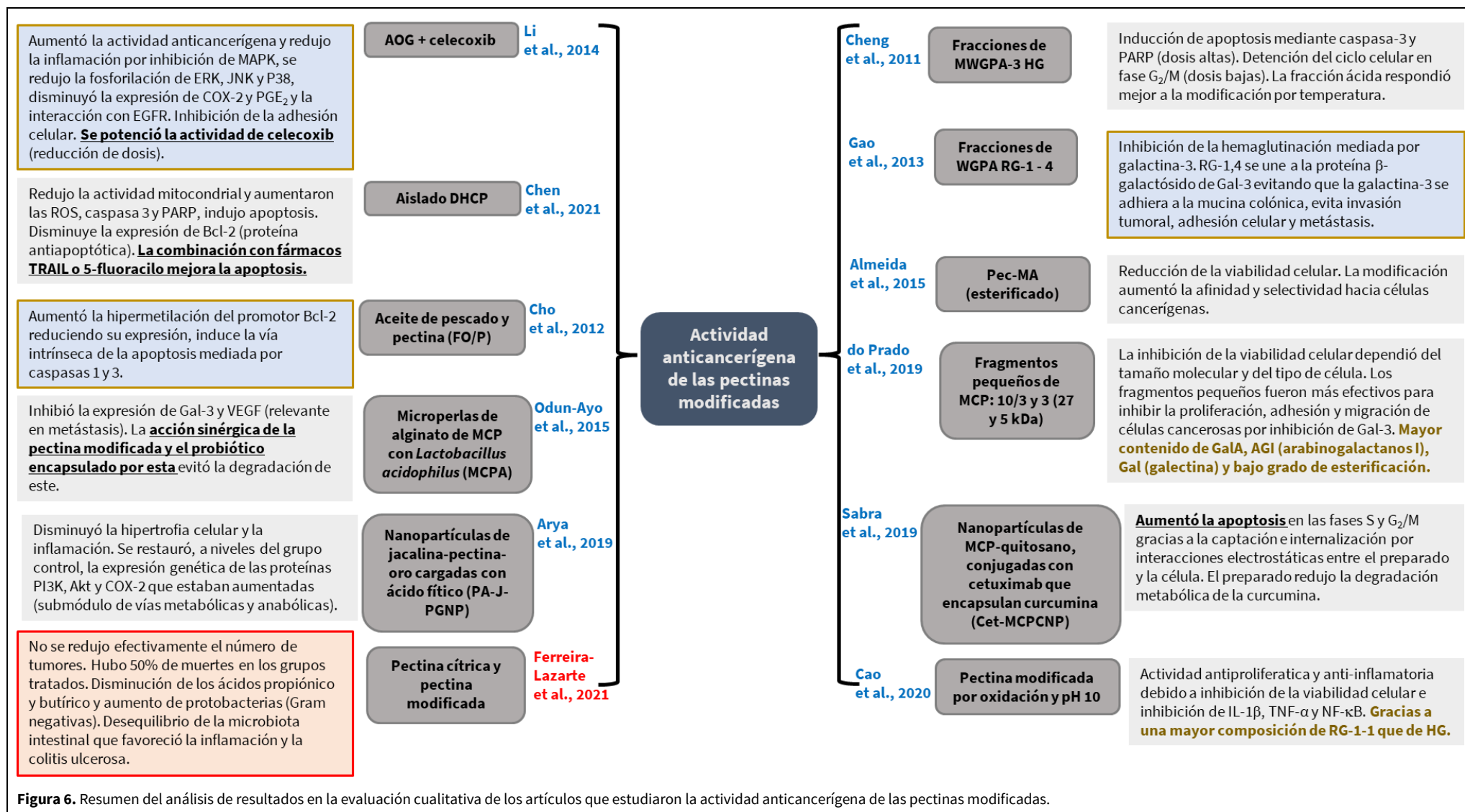


Figura 6. Resumen del análisis de resultados en la evaluación cualitativa de los artículos que estudiaron la actividad anticancerígena de las pectinas modificadas.

carboxilo presentes en M.A, lo que aumentaría la afinidad hacia células cancerígenas (Martins et al., 2012).

El estudio de Sabra et al. (2019) encontró que las nanopartículas de MCP-quitosano, conjugadas con cetuximab que encapsulan curcumina (Cet-MCPCNP), disminuyeron la viabilidad celular con afinidad sobre células Caco-2 por sobre células HT116, a una concentración inhibitoria media (CI_{50}) de $8,23 \pm 1,46 \mu\text{g}/\text{mL}$ e indujo apoptosis, principalmente en fase S y G2/M, la actividad fue dosis tiempo dependiente. La mejor actividad anticancerígena pudo deberse a que se disminuyó la degradación metabólica de la curcumina, lo que detuvo el ciclo celular en fase G2/M y aumentó la apoptosis (Tyagi et al., 2002). Además, la actividad de Cet-MCPCNP fue superior al preparado sin conjugación con cetuximab, debido a que las interacciones electrostáticas entre la carga catiónica de Cet-MCPCNP y la carga neutra de la mucosa colónica mejoraron la captación y se disminuyó la viabilidad celular de una forma más efectiva (Fröhlich, 2012). Además, la conjugación con cetuximab mejoró la internalización de las nanopartículas en las células cancerígenas volviéndolas más citotóxicas (Sabrá et al., 2019). Aunque Cet-MCPCNP fue útil como anticancerígeno, se debe considerar la susceptibilidad y resistencia a la quimioterapia de células KRAS tipo salvaje (Caco-2) y mutante (HT116), respectivamente, para evitar resistencia hacia la quimioterapia dirigida con anticuerpos monoclonales, principalmente en etapas tardías del cáncer con metástasis (Zhao et al., 2017; American Cancer Society, 2018).

En el estudio de Cao et al. (2020), se encontró que la pectina modificada por UV/ H_2O_2 y pH básico = 10 (MCP10) logró inhibir de forma más efectiva la proliferación de células Caco-2, ya que redujo la viabilidad celular a 39,5% a dosis tiempo dependiente. Esto se debió a que la cadena principal estaba compuesta por ramnogalacturonano I (RG-1) y era ramificada. Esto le otorgó un mejor efecto anticancerígeno, dado que el grado de metilación disminuyó a 25,2%, lo que facilitó la desesterificación en medio básico. La modificación de la pectina disminuyó los GalA insaturados y aumentó los residuos Gal terminales y Ara en MCP10, posiblemente debido a que el pH básico otorga más estabilidad a los enlaces glicosídicos de azúcares neutros durante la modificación por oxidación (BeMiller, 1967). Por otro lado, la pectina modificada con pH ácido = 4 (MCP4) contenía mayor cantidad de homogalacturonano (HG), por lo que presentó menor actividad antiproliferativa. La pectina modificada en este estudio MCP10, podría tener buena actividad inhibitoria frente a Gal-3 y en la metástasis, ya que contiene mayor cantidad de RG-1, como lo que indicó el estudio de Gao et al. (2013). Además, la fracción RG-1

podría tener optima actividad antiinflamatoria, ya que MCP10 inhibió, de manera dependiente de la dosis, IL-1 β y TNF- α inducidas por LPS (29-34%), tal como lo que sugirió el estudio de Popov y Ovodov (2013), incluso inhibió la vía de señalización NF- κ B, lo que contribuyó al efecto antiinflamatorio.

El estudio de do Prado et al. (2019) encontró que el tamaño molecular de la fracción de pectina, así como la línea celular, influyeron en la citotoxicidad y disminución de la viabilidad celular, ya que las células Caco-2, HT-29 y HT116 poseen características metabólicas diferentes (Escobar et al., 2010). Las fracciones pequeñas de MCP obtuvieron una mejor inhibición de la proliferación celular, adhesión y migración sobre las células HT116. Estas fueron MCP30/10 y MCP10/3, que tenían gran cantidad de GalA, AGI (arabinogalactanos I), Gal (galectina) y una relación estructural que contenía menos cantidad de RG-I (ramnogalacturonano-I) y mayor cantidad de homogalacturonano desesterificado (HG). La actividad anticancerígena podría estar ligada a estas características estructurales tal como lo que se encontró en los estudios de Jackson et al. (2007), donde las fracciones de pectinas fueron capaces de inducir apoptosis y necroptosis sobre células tumorales. A pesar de estas diferencias estructurales, todas las fracciones de MCP obtuvieron algún efecto anticancerígeno en alguna de las líneas celulares estudiadas. Se cree que el grado de esterificación bajo de las pectinas o la cantidad de enlaces ésteres carboximéticos de HG, así como el tamaño molecular bajo de las fracciones de pectinas modificadas influyó sobre la óptima actividad anticancerígena. El mecanismo apoptótico implicado podría coincidir con lo reportado en el estudio de Zhao et al. (2017b). Se encontró que la sobreexpresión de proteína cinasa B fosforilada (pAKT) podría actuar como proapoptótica, ya que indujo necroptosis por aumento del estrés metabólico generada por especies reactivas de oxígeno. Además, MCP30/10 aumentó los niveles de proteína p21, lo que también contribuyó a la muerte celular de células HT116. Esto coincidió con el estrés metabólico en el microambiente tumoral.

El estudio de Li et al. (2014) encontraron que la pectina rica en oligogalactano de manzana (AOG), a dosis de 2,5% + celecoxib 0,04%, redujeron significativamente el número de células Caco-2 y HT-29 en $43,4 \pm 2,2\%$ y $38,2 \pm 3,4\%$, respectivamente, mediante el ensayo MTT, y en ratones redujo las criptas aberrantes y la incidencia de tumores, lo cual demostró la mejor actividad citotóxica de la terapia conjunta. Además, se redujo la expresión de COX-2 de manera dosis dependiente, ya que disminuyó PGE₂ un 80% en ambos tipos celulares y en ratones disminuyó PGE₂ un 70%. Por ello, AOG potencia la actividad de cele-

coxib e incluso permite disminuir la dosis de este, haciendo la terapia más segura. Además, el mecanismo involucrado en la actividad antiinflamatoria fue por inhibición de la vía MAPK, ya que AOG + celecoxib inhibió la fosforilación de ERK, JNK y P38, evitándose así la activación transcripcional de COX-2. Con ello disminuyó la activación de COX-2 sobre la proliferación celular, ya que se inhibió la transactivación de PGE₂ sobre EGFR, lo que impidió la adhesión de células del epitelio intestinal a las proteínas de matriz celular, desencadenándose finalmente la muerte celular y, de esta forma, se evitó la resistencia a la apoptosis (Pai et al., 2002; Zhao et al., 2017a).

La mejor actividad antiproliferativa sobre células Caco-2 puede deberse a que estas son KRAS salvajes, por lo que expresan mayor cantidad de EGFR y PGE₂. Debido a esto, la inhibición de la viabilidad celular y el efecto antiinflamatorio inducido por AOG será más afín y efectivo hacia estas células (Zhao et al., 2017b). La sobreexpresión de Gal-3 en estas células podría aumentar la afinidad de fragmentos de RG-1 de pectina, que podrían estar contenidos en AOG, según lo encontrado en los estudios de Gao et al. (2013) y Sabra et al. (2019). Además, la actividad antiinflamatoria *in vitro* coincide con el estudio de Cao et al. (2020) en el que la actividad anticancerígena se asocia a la inhibición de la vía inflamatoria de la carcinogénesis (Sánchez et al., 2013).

La pectina de AOG tiene actividad antiinflamatoria *in vivo*, ya que actúa competitivamente con el LPS [glicolípido de la membrana externa de bacterias Gram (-)]. La acción conjunta de LPS y AOG permite que se unan a diferentes sitios de TLR4. Esto produjo que se redistribuyera el receptor tipo Toll 4 (TLR4) que esta sobre expresado por la acción de bacterias Gram (-) del intestino. De esta forma aumentó la expresión en el citoplasma de TLR4 y disminuyó en la membrana, de manera que se evitó la unión de LPS a TLR4 por redistribución, evitándose así finalmente la activación de la vía inflamatoria NF- κ B, lo que sería útil en la enfermedad inflamatoria intestinal y la colitis ulcerosa para prevenir el cáncer de colon (Liu et al., 2010).

El estudio de Chen et al. (2021) encontró que, el compuesto aislado de pectina cítrica modificada por temperatura trans-4,5-dihidroxi-2-ciclopenteno-1-ona (DHCP), disminuyó significativamente la viabilidad celular por el método WST-1, sobre células HT116 y HT-29 de forma dosis dependiente, desde 100 μ M a 500 μ M. Este resultado aumentó aún más cuando se combinó la terapia DHCP con TRAIL tanto *in vitro* como *in vivo*, pero el efecto antiproliferativo e inductor de apoptosis fue mayor en células HT116. De la misma forma, DHCP (0,5 mg/kg) fue efectiva para inhibir la proliferación celular *in vivo*, tanto en ratones

Balb-c con xenoinjertos de células HT-29 y HT116, ya que se observó una disminución significativa de antígeno Ki-67 (indicador de crecimiento de células tumorales) luego de la intervención, que fue similar en ambos grupos de ratones. La actividad anticancerígena positiva en ratones con xenoinjertos cancerosos en el colon coincidió con lo encontrado en el estudio de Nangia-Makker et al. (2002). A pesar de ello, se observó una mayor reducción del volumen tumoral luego de la intervención con DHCP en ratones con xenoinjertos de células HT-29. Para ambos xenoinjertos de HT116 y HT-29, la actividad antiproliferativa ocurrió sin afectar el peso corporal de los ratones. Esto indicó que el tratamiento *in vivo* podría tener toxicidad selectiva hacia células tumorales, por lo tanto, podría ser seguro. La célula HT-29 fue menos sensible que la HT116, ya que DHCP indujo apoptosis celular en 13 y 18%, respectivamente, pero esto se invirtió cuando se combinó la terapia DHCP con TRAIL. Esto indujo apoptosis en 93,4% y 90% en las células HT-29 y HT116, respectivamente.

Se encontró que la actividad antiproliferativa de DHCP estaba mediada por la inhibición de la actividad mitocondrial, ya que se inhibió la fosforilación oxidativa y se inhibió el complejo mitocondrial II. Esto afectó la reducción de ubiquinona, lo que aumentó las especies reactivas de oxígeno (ROS) tanto *in vitro* como *in vivo*, lo que podría haber inducido la muerte de células tumorales (Holze et al., 2018), pero dependió de caspasa-3, -8, -9 y PARP. Adicionalmente, DHCP actuó como un sensibilizador de las células tumorales hacia TRAIL, un fármaco en estudios preclínicos (ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral alfa), ya que revirtió la resistencia hacia TRAIL mediante el aumento de expresión del receptor DR5 en la superficie celular, lo que aumentó los niveles de p53 y CHOP para producir muerte celular. La combinación de ambos generó un efecto sinérgico en la producción de ROS que disminuyó la expresión de Bcl-2 (proteína de supervivencia celular) y aumentó las proteínas de muerte (Bax, Cyt-c y tBid), lo que aumentó considerablemente la apoptosis *in vitro* y la reducción de tumores *in vivo*. Esto podría considerarse para revertir la resistencia a la quimioterapia de las células tumorales y crear una ventana terapéutica temporal, de manera que el tratamiento logre sensibilizar las células tumorales, lo cual sería útil en la metástasis, al igual que la terapia dirigida con Cet-MCPCNP del estudio de Sabra et al. (2019) (Wang et al., 2018).

Respecto a los estudios *in vivo* que evaluaron la actividad anticancerígena, la intervención con pectinas se realizó por vía oral en los estudios de Li et al. (2014), Cho et al. (2012), Odun-Ayo et al. (2015), Arya et al. (2019) y Ferrerira-Lazarte et al. (2021). Solo en el

estudio de Chen et al. (2021) administraron la intervención por vía parenteral. Se ha demostrado que la dieta rica en carbohidratos y polisacáridos como pectinas podría prevenir el cáncer de colon. La administración v.o permite que las pectinas interactúen con células del tracto gastrointestinal y en el colon son degradadas por bacterias intestinales, lo cual reduce su tamaño y produce ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que son importantes en la acción anticancerígena (Tremaroli y Bäckhed, 2012).

Todos los estudios *in vivo* mantuvieron el bienestar general de los animales, ya que se implementaron las condiciones de alojamiento adecuadas para satisfacer las necesidades físicas y el comportamiento de los animales, tales como humedad, temperatura, iluminación, así como el acceso al agua y comida. De esta forma se evitó que el comportamiento animal influyera sobre la intervención realizada en el estudio y se obtuvieran resultados indeseados (Jar, 2014; Romero-Fernandez et al., 2016). Además, todos los estudios realizados en animales fueron aprobados por los comités de ética para el cuidado y uso adecuado de animales de laboratorio.

El cáncer colorrectal en los estudios *in vivo*, incluidos en esta revisión, fue inducido en los roedores por agentes carcinogénicos específicos intraperitoneales, como 1,2 dimetilhidrazina (DMH) y su metabolito el azoximetano (AOM). Estos son ampliamente utilizados dado que generan en los animales características morfológicas y moleculares similares al cáncer de colon esporádico humano. La administración del DMH puede variar entre 20 mg/kg una vez a la semana durante al menos dos semanas y 150 mg/kg una vez a la semana durante al menos 15 semanas, para inducir carcinogénesis aguda y crónica, respectivamente. Por otro lado, el azoximetano se administra en dosis entre 10-15 mg/kg, una vez por semana durante cuatro semanas, habitualmente. Ambos agentes inducen cáncer de manera dosis dependiente y se dispone de una semana de descanso entre la primera y segunda dosis (Perše y Anton, 2011). Lo que coincidió con los estudios *in vivo* incluidos en esta revisión.

Los agentes carcinogénicos producen focos de criptas aberrantes (ACF) que pueden ser displásicos (microadenomas) o hiperplásicos (adenomas), los cuales pueden evolucionar en el cáncer de colon esporádico o hereditario. En humanos los ACF tienen mutaciones en genes supresores de tumores, KRAS y APC, el primero es abundante en ACF hiperplásicos y varía entre 40-67% para cánceres esporádicos. Por otro lado, las mutaciones en el gen APC se relacionan a ACF displásicas, como lo que ocurre en la poliposis adenomatosa familiar que es un tipo de cáncer de colon hereditario. Variados estudios incluidos en esta revisión evaluaron el número de focos de criptas abe-

rrantes como biomarcador que luego se representaron como incidencia de tumores en los animales. La importancia de esto es que se podría detectar precozmente el cáncer de colon y se mejoraría el pronóstico, ya que en etapas tempranas las ACF se encuentran como microadenomas displásicos, que es una etapa previa a su conversión en cáncer de colon. Por lo que las pectinas, incluso, podrían tener actividad en esta etapa previa del cáncer de colon (Clapper et al., 2020).

La inflamación intestinal o colitis ulcerosa fue inducida por dextrán sulfato sódico (DSS). Este normalmente es utilizado para mejorar la carcinogénesis inducida por AOM o DMH y es administrado en el agua de los animales una vez por semana, en dosis que varían entre 0,7-3% y el tiempo de administración varía entre 5-14 días o dos meses, para generar colitis aguda y colitis crónica, respectivamente. Los estudios incluidos en esta revisión utilizaron dosis de DSS de 2% una vez por semana. Este agente proinflamatorio es utilizado en animales dada la similitud de las alteraciones intestinales inducidas en el proceso inflamatorio intestinal con los humanos (Wirtz et al., 2007).

El estudio de Cho et al. (2012) encontró que la dieta rica en aceite de pescado y pectina (FO/P) disminuyó significativamente la incidencia de tumores en ratas Sprague-Dawley, dado que solo 17 de 33 ratas presentaron tumores. La dieta fue segura, ya que no influyó en el peso corporal de las ratas, lo que indicó la toxicidad selectiva hacia células tumorales. Los resultados obtenidos indicaron que la actividad anticancerígena podría estar relacionada con la hipermetilación del promotor Bcl-2. De esta forma se podría inhibir la transcripción de genes Bcl-2, que expresan proteína antiapoptótica y favorecen la proliferación de células tumorales. Por lo tanto, la hipometilación de Bcl-2 en células tumorales aumenta la expresión de Bcl-2, lo cual inhibe la vía intrínseca de la apoptosis, mediada por caspasa-1 y caspasa-3 (Sánchez, 2013; Zhang et al., 2015). Esto podría ser relevante, ya que orienta sobre un mal pronóstico de supervivencia en cáncer de colon que se podría revertir con la dieta FO/P (Dhalin et al., 2010). Por otra parte, el aceite de pescado también fue útil para incrementar la apoptosis en este estudio, por lo que podría haber actuado de manera sinérgica con pectinas en la dieta inhibiendo la expresión de Bcl-2 (Habermann et al., 2010). Esto podría deberse a la composición del aceite de pescado, ya que contiene ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) a diferencia del aceite de maíz. Los resultados fueron similares al estudio de Chang et al. (1997), ya que la dieta (v.o) de aceite de pescado y pectinas (FO/P) protegió a las ratas Sprague-Dawley frente a la incidencia de tumores en comparación a la dieta con aceite de maíz.

El estudio de Odun-Ayo et al. (2015) encontró que la intervención con MCP, disminuyó significativamente la incidencia de tumores en ratones Balb-c entre 40-50%. Esto se redujo aún más con microperlas de MCPA (pectina cítrica modificada con alginato que contenía *L. acidophilus*) detectándose solo 20% de criptas aberrantes en los animales. La actividad anticancerígena podría estar relacionada con la baja inmunoexpresión de Gal-3 después de la intervención de MCPA, MCP y AP (alginato probiótico), ya que se detectó solo 15-20% y 30% de Gal-3, respectivamente, en células de la mucosa colónica. Adicionalmente, la inmunoexpresión del factor de crecimiento vascular (VEGF) fue reducida por todas las intervenciones, pero MCP fue superior, ya que redujo VEGF a menos del 10%. Esto podría indicar que tanto Gal-3 como VEGF son inhibidos por la pectina cítrica modificada y esta inhibición aumenta cuando se asocia con un probiótico como el alginato, lo que demuestra el efecto sinérgico entre ambos. Esto se debe principalmente a que la pectina encapsula el probiótico, modifica las propiedades funcionales de este, por lo que el preparado no se degrada en el tracto gastrointestinal y llega estable al colon, y gracias a las proteínas de superficie del probiótico, MCP interacciona fácilmente con la célula epitelial intestinal o macrófagos, lo que permite que un fragmento bioactivo de β -glucano, como las fracciones ricas en RG-I (ramnogalacturonano), inhiban galectina-3, que es un marcador de la proteína de señalización celular, facilitándose la apoptosis (Maxwell et al., 2012). La actividad de las pectinas modificadas sobre células HT-29 fue similar a lo encontrado en el estudio de Gao et al. (2013). Esto podría ser relevante para evitar la metástasis, ya que, en ella, tanto Gal-3 como VEGF se encuentran aumentados (Sánchez, 2013; Wu et al., 2018) y las pectinas modificadas podrían tener actividad dirigida sobre las células tumorales con estas características, gracias a la toxicidad selectiva que no influye en el peso de los animales, como lo que se encontró en el estudio de Chen et al. (2021).

En el estudio de Arya et al. (2019) encontraron que las nanopartículas de jacalina-pectina-oro cargadas con ácido fítico (PA-J-PGNP) inhibieron significativamente la carcinogénesis de colon en las ratas Wistar, ya que las criptas aberrantes se regeneraron hasta la normalidad. El preparado reguló la expresión de PI3K, Akt y COX-2 significativamente. Esto reestableció las alteraciones en el metabolismo como glucosa disminuida y lactato aumentado. Se reguló la hipertrofia celular y se detuvo la inflamación mediante la disminución de expresión de COX-2. El efecto antiinflamatorio coincide con lo encontrado por el estudio de Li et al. (2014), ya que disminuyó la transcripción de COX-2 a pesar de ser preparados de pectina diferentes. Esto podría haber ocurrido gracias a que PA-J-

PGNP reguló el submódulo de vías de acción metabólicas y anabólicas de PI3K-Akt-mTor que se encontraba alterado en ratas con cáncer de colon, luego de la administración de DMH (Sánchez, 2013; Valdespino-Gómez et al., 2015). Adicionalmente, PA-J-PGNP reguló las alteraciones hemodinámicas como alteración del ECG, generadas por la reacción inflamatoria del cáncer de colon inducido por DHM, lo que podría ser útil para revertir las reacciones adversas graves que produce la quimioterapia, como las arritmias (Wang et al., 2010). Por otra parte, se observó que la jacalina mejoró el efecto de las nanopartículas de oro incrustadas con pectina, ya que la jacalina posee grupos hidroxilo que interactúan con grupos carboxilo de la pectina, lo que aumenta la capacidad de reconocer disacáridos en células tumorales, aumentando la funcionalización superficial para dirigir la terapia hacia el sitio de acción.

El estudio de Ferreira-Lazarte et al. (2021) encontró que la dieta que contenía 20% de MCP (pectina cítrica modificada) y la que contenía 20% CP (pectina cítrica) no lograron reducir significativamente la incidencia de pólipos de colon, dado que las dietas con CP y MCP los redujeron solo 23,5% y 5%, respectivamente, en comparación a la dieta universal que contenía mayor cantidad de pólipos. Incluso, se produjo la muerte en cinco ratas Fischer del grupo alimentado con CP y cuatro ratas del grupo alimentado con MCP. Estas murieron mayoritariamente 10 días después de terminar el primer tratamiento con DSS al 3% y otras tres ratas murieron tres días después de terminar el segundo tratamiento con DSS al 2%. La muerte de las ratas pudo deberse a varios factores, como que la pectina fue inefectiva, debido a que la disminución de pH no permitió que las bacterias colónicas degradaran efectivamente las pectinas en ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (Jacobs y Lupton, 1986). Esto debido a que no se alcanzó un aumento significativo del metabolismo de lactato ni acetato por las bacterias y la producción de butirato fue escasa, lo que afectó la diferenciación celular normal e inducción de apoptosis en células tumorales, por lo que estos metabolitos son esenciales en la actividad anticancerígena (Jacobsch et al., 2008; Li et al., 2021).

La asociación de azoximetano 10 mg/kg con DSS al 3% podría no ser segura, ya que el DSS se encontraba en dosis altas y la mayoría de las ratas alimentadas con pectinas murieron después de la primera administración de DSS. Además, estudios en animales indican que las concentraciones de DSS al 3% (p/v) sin asociación de AOM son eficaces para inducir colitis ulcerosa y las pectinas de bajo grado de esterificación tuvieron efectos positivos en la regulación de la inflamación (Fan et al., 2020). Adicionalmente, el estudio de Li et al. (2014) utilizó DSS al 2% y asoció

AOM 15 mg/kg y obtuvo resultados antiinflamatorios positivos igualmente en animales; sin embargo, la pectina era un oligogalactano de manzana, por lo tanto, la respuesta podría variar según el tipo de pectina utilizada y la toxicidad de la terapia asociada de dextrán sulfato sódico y AOM. También, la baja actividad de la dieta con pectinas se pudo deber a que el DSS aumenta la permeabilidad intestinal, aumentando la transferencia de células bacterianas desde el lumen a la submucosa intestinal, que son las que producen disbiosis sobre la microbiota intestinal y se incrementaron las bacterias inflamatorias Gram negativas como las proteobacterias que son capaces de liberar toxinas que favorecen la inflamación intestinal (Blachier et al., 2017).

El análisis cualitativo de los artículos que estudiaron los efectos en la liberación y encapsulación en preparados a base de pectinas se resumen en la Tabla 8. Se encontró que solo un artículo realizó modelos farmacocinéticos de liberación de doxorubicina en medio tumoral simulado con DTT, que fue el estudio de Cheewatanakornkool et al. (2017). De los artículos restantes, dos realizaron evaluaciones en células de cáncer de colon y otros tres estudios fueron *in vivo*. Estos fueron los estudios de Das et al. (2011), Srivastava et al. (2012) y Odun-Ayo et al. (2016) realizados en ratas Sprague-Dawley, conejos Zealand y ratones Balb-c, respectivamente.

La cantidad de pectina utilizada en la confección de los diferentes preparados fue muy variable, la cual se detalló en las columnas de tipo de pectina y modificación de la pectina de la Tabla 8, solo cuando los autores la informaron debidamente. En los preparados a base de pectina, esta se adicionó principalmente por sus cualidades gelificantes y los preparados se realizaron mayoritariamente mediante modificación de pectina por reticulación ionotrópica. Los estudios de Sabra et al. (2019) y Arya et al. (2019) formularon nanopartículas, los estudios de Cheewatanakornkool et al. (2017) y Odun-Aya et al. (2016) formularon micropérlas y los estudios de Das et al. (2011) y Srivastava et al. (2012) formularon micropartículas y tabletas con microesponjas a base de pectina, respectivamente. Las células Caco-2 son ampliamente utilizadas para evaluar el transporte gastrointestinal. El estudio de Courts (2013) sobre el comportamiento de pectinas en el tracto gastrointestinal simulado en monocapas de células Caco-2, encontró que estos polisacáridos son transportados a través de difusión pasiva en el colon. En estudios *in vivo*, la absorción de pectina es leve en el colon, ya que, principalmente, ocurre fermentación de las pectinas por la microbiota intestinal. Pues así lo demostraron los preparados a base de

pectina de los estudios de Das et al. (2011) y Srivastava et al. (2013) debido a que la exposición sistémica fue menor, lo que indicó que el fármaco fue liberado en una pequeña cantidad en el tracto gastrointestinal superior; por ello, se absorbió una pequeña porción a nivel estomacal e intestinal, se retardó su liberación hacia el colon, lo que disminuyó su biodisponibilidad sistémica y el fármaco del preparado actuó principalmente a nivel local. Adicionalmente, los preparados evaluados en estudios *in vitro* indicaron que actuaban selectivamente sobre células tumorales de colon, por lo que disminuyó la toxicidad en células sanas en los estudios de Cheewatanakornkool et al. (2017) y Sabra et al. (2019). Por lo que estos preparados a base de pectina podrían ser seguros y efectivos al dirigir los fármacos hacia el colon.

El estudio de Sabra et al. (2019) obtuvo efectos positivos en la encapsulación y liberación de curcumina a pH 7,4 lo que indica que podría tener mejor actividad a nivel de la mucosa colónica, ya que, el preparado presentó mayor afinidad hacia células de cáncer de colon. El preparado contenía quitosano y pectina cítrica como revestimiento. La función del quitosano fue contribuir a la mucoadhesión celular mediante interacciones iónicas, para prolongar el tiempo del preparado dentro del colon y la pectina cítrica modificada de bajo metoxilo tenía como función mantener la integridad frente a pH gástrico de curcumina encapsulada en el interior gracias a su acción gelificante (Nangia-Makker et al., 2002). El conjunto de estas características y la ventaja del cetuximab para dirigir las nanopartículas por interacciones iónicas hacia las células tumorales colónicas que sobre expresan EGFR, permitieron optimizar el tratamiento (Fröhlich, 2012; Zhao et al., 2017a). Adicionalmente, las nanopartículas podrían tener mayor mucoadhesión que las micropartículas, según estudios, debido a mayor superficie de contacto, ya que tienen menor tamaño de partícula, lo que mejora la adsorción del preparado (Fig. 7) (Moghaddam et al., 2009).

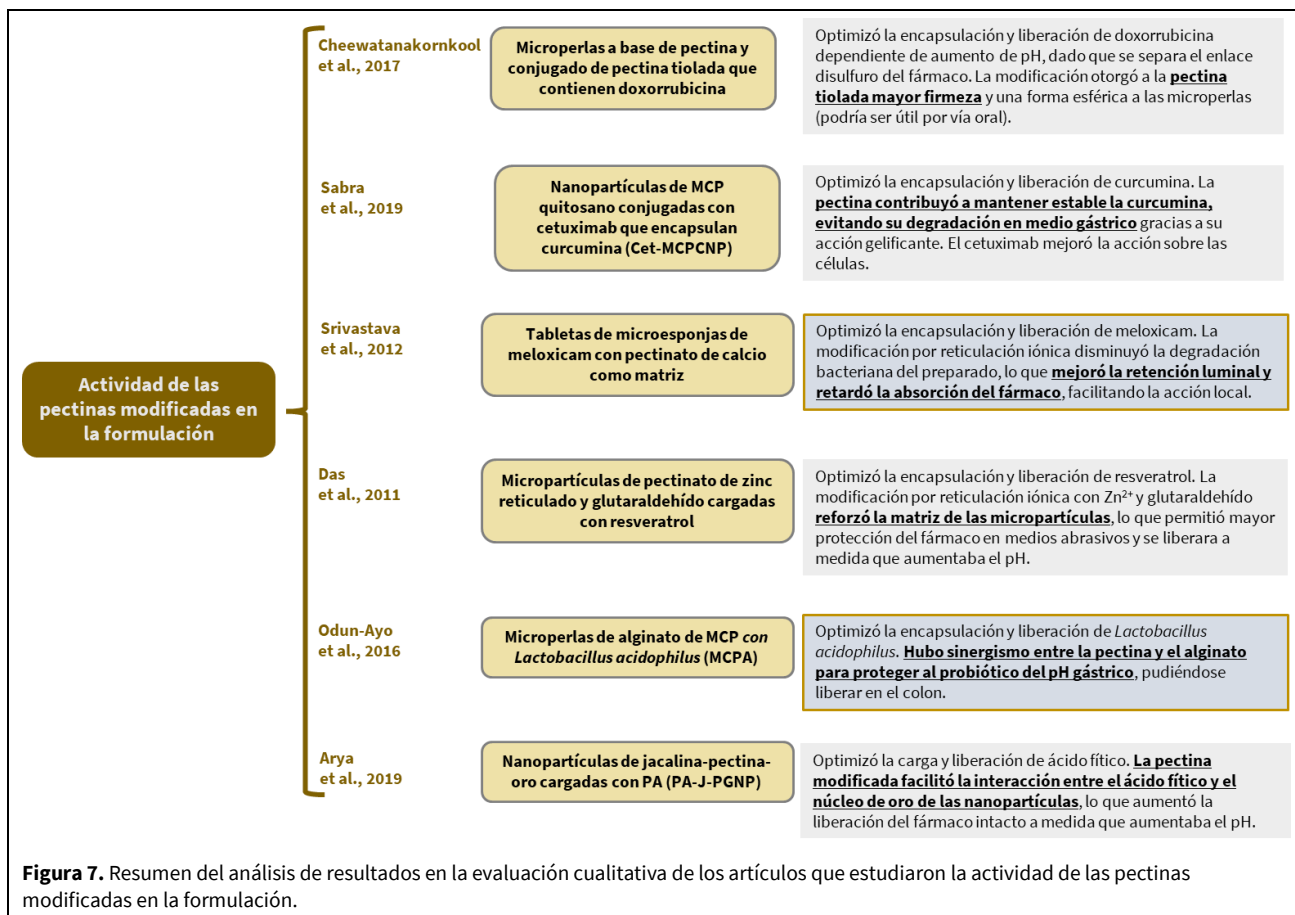
El estudio de Arya et al. (2019) encontró efectos positivos en la carga y la liberación de ácido fólico en modelos de membrana de diálisis. La pectina facilitó la interacción entre ácido fólico y el núcleo de oro de las nanopartículas, lo que permitió una mayor liberación del fármaco intacto en el colon (en medio básico) y menor cantidad en medios ácidos, por lo que el preparado funcionó como un sistema de liberación dependiente de pH (Liu et al., 2003). La jacalina, por su parte, permitió la dirección de las nanopartículas hacia la mucosa colónica celular, gracias a que es capaz de identificar la glicosilación atípica de disacáridos de las células tumorales (Marangoni et al., 2013).

Tabla 8. Resumen de los efectos de las pectinas en la formulación encontrados en los estudios.

Autores	Pectina del preparado	Modificación de pectina	Método coadyuvante en formulación	Control / intervención	Tiempo exposición y dosis preparado	N° eventos en células y animales	Resultados
Das et al. (2011)	Pectina Genu® tipo LM-104 AS-FS (5% p/v para endurecer la matriz)	Reticulación con iones Zn y modificación con glutaraldehído al 0,25; 0,5 y 1%	In vitro: Liberación en pH G.I simulado. In vivo: PK y liberación, análisis tumoral	In vitro: control micropartículas intactas. Intervención: Micropartículas pectinato de Zn modificado con glutaraldehído contiene resveratrol. In vivo: Control: ratas con micropartículas sin fármaco. Intervención: ratas con pec-Zn-glu + fco, pec-Zn + solución de resveratrol	In vitro: Dosis: 3:1 pectina/resveratrol) micropartículas de 25 mg aprox. Tiempo: SGF (pH 1,2) de 0 a 2 h, SIF (pH 6,8) de 2 a 5 h, y líq. colón simulado (SCF) pH 6 x 5-8 h. In vivo: Dosis pectina/resveratrol 3:1 20 mg aprox. Tiempo: 0, 0,08; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8 h	In vitro: Ensayo por triplicado In vivo: (3 grupos) ratas macho n = 18 adultas Sprague-Dawley (250-300 g)	Se obtuvieron micropartículas reticuladas a un pH 1,5 de pectinato de zinc con glutaraldehído 0,5 y 1% que contenían resveratrol. La mejor relación para retención se obtuvo en preparados con pectina: resveratrol 3:1, generó baja liberación del fármaco a pH 1,5 y alcanzó un 93% de retención del resveratrol a las 5 h, por tener una matriz reticulada más fuerte. Las micropartículas alcanzaron una eficiencia de encapsulación de resveratrol del 94%, el glutaraldehído fue esencial para retardar y dirigir el preparado al colon, ya que no se detectó fármaco en el plasma hasta 4 h desde la administración en ratas
Srivastava et al. (2012)	Pectinato de calcio. (agente formador de matriz para tabletas dirigidas al colon)	Reticulación por gelificación ionotrópica (Pectina PCT al 20% p/v)	In vitro: Liberación en pH G.I simulado In vivo: Liberación PK dirigida al colon y retención luminal	In vitro: Control: N/A Intervención: tabletas de MLX con pectinato de calcio MS5T1, MST2, MS5T3 y MS5T4. In vivo: Control n = 3 forma liberación rápida 4 mg MLX. Intervención: n = 3 conejos en tratados con microesponjas cargadas con meloxicam y pectinato de calcio, preparados con MS5T1, MS5T2 y MS5T4	In vitro: Dosis: 10 mg MLX y 250 mg pectinato de calcio, aparato USP 1 con 900 mL 50 rpm 37 ± 0,5°C Tiempo: 0, 2, 5, 8, 10, 14, 18 y 24 h In vivo farmacocinética Dosis: 10 mg MLX y 250 pectinato de calcio. Tiempo: 0, 1, 2, 4, 7, 10, 15, 20, 24, 30, 36, 40 y 44 h	In vitro: Liberación G.I. (n = 6) tabletas (SGF pH 1,2 x 2 h SGF pH 7,4 x 6 h 37°C) In vivo: Liberación en colon grupo prueba+ C (n = 6) conejos blancos machos Zealand (3-5 kg)	Las tabletas de microesponjas de meloxicam (MS5) con pectinato de calcio que mejor liberación retardada (CRD) tuvieron fueron las MS5T2, las cuales lograron liberación del fármaco a las 24 h del 99,87% por erosión completa y se mantuvieron intactas en las 8 primeras horas. Estas tenían un contenido de fármaco de 99,56 ± 0,25. Luego se erosionó, pero no se fragmentó. El estudio <i>in vivo</i> de liberación reveló que la tableta se mantuvo intacta en el estómago e intestino delgado, luego de 7 y 8 h comenzó su erosión en el colon. Ocurrió un retraso de 7 h, hubo retención luminal y dirección del preparado hacia el colon, evitándose la absorción sistémica en el intestino y estómago, por lo que la biodisponibilidad fue más reducida 61,047%, esto mejoró la acción local

Tabla 8. Resumen de los efectos de las pectinas en la formulación encontrados en los estudios (continuación...)

Autores	Pectina del preparado	Modificación de pectina	Método coadyuvante en formulación	Control / intervención	Tiempo exposición y dosis preparado	N° eventos en células y animales	Resultados
Odun-Ayo et al. (2016)	Microperlas de alginato (AP al 2%) de pectina cítrica modificadas (MCP 8,5%) que contienen <i>Lactobacillus acidophilus</i>	La pectina cítrica modificada (MCP) fue adquirida	In vitro: Liberación en pH G.I y jugo gástrico. In vivo: recuento de bacterias en las heces de las ratas	In vitro: Control: Agua Intervención: MCP, MCPA (alginato de pectina) y PA (alginato de calcio). In vivo: Control: Agua Intervención: MCP, MCPA	In vitro: Dosis: 1 g Tiempo: 30, 60,120,180 min In vivo: Dosis: 0,2 mL Tiempo: 28 semanas (Se indujo cáncer de colon con azoximetano intraperitoneal 15 mg/kg)	In vitro: Ensayo realizado en triplicado Liberación en medio G.I simulado a pH 2 y pH 8 a 37 °C y 60 rpm. In vivo: (n = 40) ratones macho Balb-c de 7 sem de edad (20-25 g)	Las microperlas de alginato de pectina cítrica modificada (MCPA) encapsularon eficientemente el <i>Lactobacillus acidophilus</i> con un 88,6 ± 0,8% y AP obtuvo un 88,0 ± 0,4%. Gracias a ello, este probiótico logró sobrevivir a pH gástrico en un 82,7% y en los estudios <i>in vivo</i> se observó que aumentaron las bacterias en las heces en un 10,2% en un tiempo de 28 días. Por lo tanto, esta forma farmacéutica podría ser útil para administrar probióticos por vía oral, los que contribuyen a prevenir el cáncer de colon
Cheewata nakornko ol et al. (2017)	Pectina tiolada de alto y bajo metoxilo HMP y LMP (se utilizaron como polímero formador de gel) y pectina nativa (2% p/p)	No indica, solo se reveló preparación de microperlas por conjugación por gelificación ionotrópica	Contenido de DOX en las microperlas por espectrometría de fluorescencia y liberación por método diálisis modificado	Control: microperlas de pectina tiolada cargadas con doxorubicina Intervención: Microperlas con conjugado de pectina tiolada-DOX, (pectina HMP y LMP)	Dosis: (HMP) y baja metilación (LMP). 1 g de microperlas. Tiempo: 2 h (pH 1,2) y 2 h (pH 6,8) y 6 h (pH 7,4). Tiempo: 1,2,3,4,5,6,7,8 h	Modelos de liberación cinéticos de DOX con DTT 10 Mm	Las microperlas con conjugado de pectina de bajo metoxilo-doxorrubicina tiolada (LMP-DOX tiolado), preparadas con intercambio de enlace disulfuro obtuvieron el valor más alto de encapsulación del fármaco 906,8 ± 90,1 ug/g, la liberación fue bifásica siendo este preparado el que más lento liberaba fármaco a las 2 h en pH 1,2, luego se liberó fármaco significativamente a pH 6,8 y aún más cuando el medio contenía agente reductor DTT 10 mM. Estas microperlas que contenían pectina tiolada como nativa, fueron más esféricas y más resistentes. El tamaño de estas fue de 1,10 ± 0,07 mm. La cinética de liberación fue de orden 0 y las microperlas podrían ser útiles para administrarse vía oral
Sabra et al. (2019)	Pectina cítrica modificada- quitosano 2,5 mg/mL	Modificación por pH y para formar nanopartículas se utilizó reticulación iónica	Contenido de curcumina liberada de nanopartículas Cet-MCPCNP en el sobrenadante para determinar eficiencia de encapsulación	Control: Positivo células no tratadas con DMSO. Negativo células no tratadas. Intervención: Cet-MCPCNP. (Nanopartículas de quitosano-pectina cítrica modificadas cargadas con curcumina conjugadas con cetuximab)	Dosis: suspensión de 1,3 mg en 2 mL de pH 1,2 al 33% p/v con agitación 120 rpm a 37°C. Tiempo: 2 o 24 h	Ensayo por triplicado en células HCT116 y células Caco-2 de cáncer de colon humano (adenocarcinoma)	Cet-MCPCNP encapsuló curcumina en un 68,43 ± 2,4% similar a lo obtenido sin la conjugación de Cet. La liberación de curcumina las primeras 2 h a pH 1,2 fue de 19,74 ± 0,37%, luego a pH básico a las 24 h se liberó 63,79 ± 0,66%, Cet-MCPCNP obtuvo levemente mayor liberación en medio ácido y mayor en medio básico debido a la mayor y menor protonación del grupo amina de Cetuximab (Cet), respectivamente
Arya et al. (2019)	Pectina (0,5 %p/v)	No se modificó, solo menciona preparación nanopartículas de pectina-oro (PGNP)	Estudios de liberación de fármacos <i>in vitro</i>	No informa	No informa	Condiciones de pH fisiológicas en membrana de diálisis	La carga de ácido fítico y jacalina fue de 76,1 ± 2,69 y 68,3 ± 5,9% respectivamente en el preparado PA-J-PGNP, el tamaño de partícula de 283 ± 4,94 nm y obtuvo PDI de 0,32 ± 0,08. Se obtuvo un patrón de liberación similar en PA-PGNP y PA-J-PGNP la cual fue significativamente bajo en pH ácido y alto en pH básico, dirigiendo la terapia hacia el colon



Estas características potenciaron la actividad de las nanopartículas de oro, las que reducen la permeabilidad de los vasos tumorales mediante la regulación de la expresión de VEGF (Zhao et al., 2018), lo que podría ser útil en la resistencia a la metástasis (Zhao et al., 2017a).

El estudio de Cheewatanakornkool et al. (2017) encontró efectos positivos en la encapsulación y liberación de doxorubicina en microperlas con conjugado de pectina de bajo metoxilo-tiolada (LMP-tiolado), preparadas con intercambio de enlace disulfuro. Esto se debió a que la pectina-tiolada confirió firmeza a las microperlas y una forma esférica, que se atribuye a las interacciones iónicas entre el grupo carboxilo de las pectinas con carga aniónica y los contraiones con carga positiva del acetato de zinc, características que se adquirieron en el proceso de modificación con reticulación iónica (Sriamornsak y Nunthanid, 1998). Además, se encontró que la liberación de doxorubicina aumentaba en medios de pH básico a medida que separaba el enlace disulfuro del fármaco, similar a lo descrito en el estudio de Arya et al. (2019). Este estudio farmacocinético ayuda a comprender la cinética de liberación que representa mejor al fármaco para así poder compararlo con los otros estudios.

En el estudio de Srivastava et al. (2012) encontraron una óptima liberación de meloxicam de tabletas

con microesponjas de pectinato de calcio en el colon de conejos. Esto podría deberse a que la pectina se volvió resistente a la degradación enzimática de la microbiota intestinal mediante la reticulación con calcio. Por lo tanto, el pectinato de calcio generado se utilizó como vehículo y como componente de la matriz de las tabletas que contenían el fármaco. El pectinato de calcio se comportó según el modelo de "caja de huevos", lo que permitió movilizar sustancias en medios acuosos alcanzando la mucosa colónica, donde se liberó el meloxicam que mantuvo una acción local y una mayor retención luminal dado que no se degradó rápidamente por las bacterias colónicas (Morris et al., 1982). La mayor retención luminal del fármaco retrasó la absorción del meloxicam y favoreció la acción a nivel local, lo que coincidió con lo descrito sobre las formulaciones de microesponjas (Comoglu et al., 2007). Este sistema de administración controlada de fármacos puede ser relevante, ya que se optimiza la acción del meloxicam a nivel colónico, lo que podría favorecer su actividad antiproliferativa en el cáncer de colon, al inhibir la expresión de VEGF y su actividad antiinflamatoria al inhibir la síntesis de prostaglandinas. Lo cual es similar a la acción de los COXIBs, que son inhibidores específicos de COX-2 y se ha demostrado que son los mejores inhibidores de la carcinogénesis, debido a que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas está relacionada con la

disminución de la proliferación, metástasis y apoptosis celular. Por lo tanto, el meloxicam y el celecoxib podrían ser fármacos útiles como adyuvantes en la quimioterapia (Grau de Castro, 2005) y mejoran sus acciones si se utiliza pectina modificada en la formulación como vehículo, al igual que en el estudio de Sabra et al. (2019).

En el estudio de Das et al. (2011) se encontraron efectos positivos en la encapsulación y liberación del resveratrol de micropartículas de pectinato de Zn^{2+} , reticuladas con resveratrol, en el colon de ratas Sprague-Dawley. Esto se debió a que la modificación de la pectina, mediante reticulación iónica con Zn^{2+} y glutaraldehído, reforzaron la matriz de las micropartículas, lo que permitió que se liberara el fármaco en pH más alto (Chang et al., 2007). El glutaraldehído jugó un papel esencial en la liberación del resveratrol, ya que a pH 1,5 (ácido) se facilitó la interacción entre glutaraldehído y grupos hidroxilo de las pectinas formando un enlace acetal. Esto generó que las micropartículas se vuelvan rígidas, por lo que se evita la liberación del fármaco en partículas, ya que este es insoluble en agua. Esto se revierte en pH 6, ya que las micropartículas se erosionan y se hinchan, lo que afecta la reticulación con la matriz de pectina y glutaraldehído, por lo tanto, se libera resveratrol en el colon (Biagi et al., 2010; Das et al., 2010). El sistema de administración dependiente del medio reductor coincide con los otros estudios incluidos en la revisión sistemática.

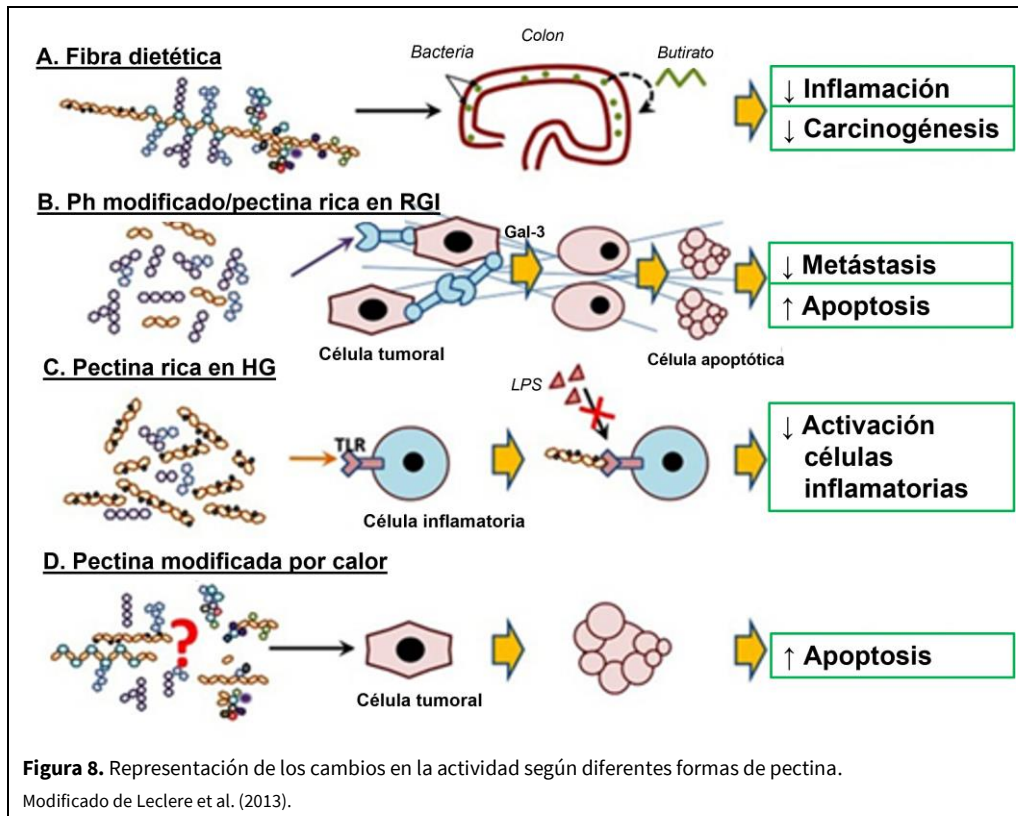
El estudio de Odun-Ayo et al. (2016) encontró efectos positivos en la encapsulación y liberación de *Lactobacillus acidophilus* en las microperlas de alginato de pectina recubiertas con quitosano en el colon de animales. Esto se debió a la actividad sinérgica de la pectina y del alginato para proteger el probiótico dentro de las microperlas para ser liberado en el colon. Por lo que la viabilidad del probiótico se mantuvo alta en el tracto gastrointestinal superior que demuestra la efectiva encapsulación para proteger las bacterias del pH ácido. Por otro lado, la viabilidad bacteriana disminuyó cuando el preparado alcanzó el tracto gastrointestinal inferior, lo que indicó que el probiótico se liberó a pH básico, donde tuvo acción local. MCPA incrementó variadas cepas bacterianas en las heces, principalmente *Lactobacillus*. Pero, MCP no consiguió aumentar el número de *Lactobacillus* fecales, por lo que se cree que no estimuló el crecimiento de la microbiota colónica. Los variados tipos de bacterias en las heces de los ratones Balb-c, luego de la administración de MCPA son un indicador de la estimulación de la proliferación bacteriana del colon, lo que coincide con lo descrito en otros estudios animales (Biagi et al., 2010).

Esto es relevante, ya que la formulación MCPA optimiza la actividad del probiótico y se ha descrito que

Lactobacillus acidophilus podría ser efectivo en el tratamiento del cáncer de colon (Hansen et al., 2002). Esto podría deberse a su capacidad para mantener el equilibrio de la microbiota colónica y evitar la reacción inflamatoria (Blanchier et al., 2017). La falta de estimulación bacteriana por MCP coincide con el estudio de Ferreira-lazarte et al. (2021) en el cual se encontró menor cantidad de *Lactobacillus acidophilus* y mayor cantidad de bacterias inflamatorias. Pero se debe considerar que en este estudio se utilizó solo AOM para inducir carcinogénesis, al contrario de la combinación invasiva de AOM y DSS del último estudio, que culminó con la muerte de algunos animales.

Los estudios que evaluaron la actividad de la formulación de las pectinas coincidieron en que se retrasó y dirigió la liberación de los fármacos hacia el colon, gracias a que las pectinas modificadas tienen resistencia a la degradación enzimática del tracto gastrointestinal, por lo que las pectinas se degradaron por la microbiota colónica lo que facilitó su acción local (Liu et al., 2003). Esto también se encontró en los doce estudios que evaluaron la actividad anticancerígena que fueron incluidos en esta revisión sistemática.

A pesar de la heterogeneidad de los estudios, cada uno aportó información que respalda la utilidad de las pectinas en la terapia frente al cáncer de colon tanto *in vitro* como *in vivo*. Gran cantidad de estudios utilizaron pectina cítrica. Se sabe que existe una molécula citotóxica involucrada en este tipo de pectina que es responsable de la actividad anticancerígena y su acción se optimiza por la modificación con temperatura (Leclere et al., 2016). No obstante, la actividad anticancerígena se mantuvo en diferentes tipos de pectina, lo que podría indicar que existen otros factores que favorecen la actividad frente al cáncer. Pues así lo demostraron los estudios revisados, donde se encontró que la actividad anticancerígena se relacionaba con la composición de las pectinas modificadas. Independientemente del tipo de pectina, se encontró que la composición de RG-1 alta, HG con bajos grados de esterificación, bajo grado de metilación, mayor composición de GalA y Gal optimizaban la actividad anticancerígena mediando procesos de apoptosis y muerte celular, gracias a la inhibición de la galectina-3 (antiapoptótico) (Eliaz y Raz, 2009; Zhang et al., 2015). Por otro lado, el mecanismo asociado a la actividad anticancerígena varía según el fragmento de pectina ya que fracciones ricas en RG-1 inducen apoptosis por inhibición de galectina-3, pero fracciones ricas en HG poseen efectos anti-inflamatorios (Fig. 8) (Leclere et al., 2013) y son capaces de inducir apoptosis cuando se encuentran desesterificados (Cheng et al., 2011; do Prado et al., 2019).



La actividad antiinflamatoria también se encontró en fracciones RG-I de pectina modificada mediante oxidación UV/H₂O₂ a pH básico. Respecto a la actividad anticancerígena coadyuvante de las pectinas, en esta revisión sistemática se demostró que la intervención con pectinas modificadas por diferentes métodos, podrían mejorar la actividad del tratamiento farmacológico y sensibilizar las células a la quimioterapia de fármacos como el 5-fluorouracilo, lo que coincide con los estudios de Cheng et al. (2021) y Li et al. (2017). Además, los preparados a base de pectina aportaron información de que los fitoquímicos como resveratrol, ácido fólico y curcumina mejoraron su actividad frente al cáncer de colon gracias a su asociación con pectinas modificadas (Salama et al., 2020).

En todos los artículos incluidos que evaluaron actividad anticancerígena se presentó una mayor actividad de las pectinas modificadas por sobre las pectinas naturales, crudas o intactas, lo cual ocurrió independiente del método de modificación y se encontró mayor actividad anticancerígena a mayores dosis, lo que coincidió con lo descrito en la literatura (Leclere et al., 2013; Eliaz y Raz, 2014). Aunque no se pudo determinar cuál tipo de modificación de pectina podría ser más efectiva para mejorar la actividad anticancerígena, dado que existió heterogeneidad en la modificación de las pectinas y en el tipo de pectinas utilizadas. Adicionalmente, se observó baja toxicidad de las pectinas modificadas en todos los estudios, lo que podría

indicar que estas actuaron a nivel local con baja toxicidad sistémica, excepto en el estudio de Ferreira-Lazarte et al. (2021), lo que puso en duda la utilidad de estas *in vivo*. Pero esto último se debió a que se utilizó una combinación agresiva de agentes carcinogénicos que fueron AOM y DSS, por lo que, existe controversia cuando se combinan dos agentes inductores de cáncer de colon en animales. Por lo tanto, serían necesarios más estudios *in vivo* que esclarezcan esta duda. No obstante, se observó que la inducción de carcinogénesis en animales, solo con un agente carcinogénico, no es mortal, así como la combinación de DMH y AOM tampoco lo fue y las pectinas modificadas tuvieron efectos positivos en inhibir la carcinogénesis colónica. Los estudios que evaluaron la actividad de encapsulación y liberación de fármacos demostraron que en todos estos se retardaba la absorción, lo que indica que poseen acción retardada absorbiéndose principalmente en el colon.

Los resultados encontrados en esta revisión sistemática respaldan las respuestas esperadas (*outcomes*) que se desglosaron de la pregunta de investigación planteada. Ya que la información encontrada en esta revisión sistemática sugiere que tanto la actividad coadyuvante de las pectinas en la terapia anticancerígena, como a la actividad de las pectinas en la formulación, podrían ser efectivas para optimizar la terapia del cáncer de colon, debido a que la intervención en los estudios incluidos redujo la viabilidad celular en

células de cáncer de colon en estudios *in vitro* y se redujo la incidencia de focos de criptas aberrantes y tumores en estudios *in vivo*. Además, la intervención optimizó la encapsulación y la liberación de fármacos en los preparados a base de pectina, lo que permitió su acción a nivel local en el colon de los animales e *in vitro* en ensayos de liberación simulada. Esto coincide con la actividad dual de las pectinas descrita en la literatura (Zhang et al., 2015). Por lo tanto, la pectina podría utilizarse como coadyuvante en la quimioterapia y como parte de formulación en medicamentos antineoplásicos y la evidencia sugiere que la vía de administración oral podría ser segura. No obstante, hacen falta más estudios *in vivo* para confirmar la utilidad de las pectinas modificadas en el tratamiento coadyuvante del cáncer de colon.

Limitaciones del estudio

En este estudio existieron variadas limitaciones por una parte se encontró una alta heterogeneidad en el tipo de modificación de pectinas y en algunos estudios no se detalló el tipo de modificación ni el tipo de pectina utilizado, lo que dificultó la toma de decisión sobre la modificación que optimiza de mejor manera la actividad anticancerígena de las pectinas y que podría utilizarse como coadyuvante en la quimioterapia, así mismo se dificultó levemente el proceso de evaluación del tipo y modificación de pectina utilizada más frecuentemente. Por otra parte, existieron diferencias en los métodos de análisis para determinar la actividad anticancerígena, ya que no todos los estudios evaluaron mecanismos de acción de dicha actividad. Por lo que, los estudios aportaron información diferente sobre el uso de las pectinas modificadas en la quimioterapia y en algunos casos la caracterización estructura actividad coincidió con lo descrito anteriormente y entre los estudios evaluados en esta revisión sistemática.

Además, se encontraron diferentes formulaciones de los preparados de pectina y una variada población de estudio que contenía diversos tipos celulares, conejos, ratas y ratones, lo que podría haber influido en la respuesta global de la utilidad de las pectinas, ya que no se mantuvo una uniformidad poblacional. Sin embargo, la población estudiada si se ha utilizado en otros estudios, tanto para evaluar actividad anticancerígena de la intervención con pectinas modificadas como para evaluar las respuestas a quimioterapia y nuevos tratamientos farmacológicos, por lo que esto podría no ser tan relevante.

CONCLUSIÓN

La evidencia encontrada en esta revisión sistemática sugiere que las pectinas modificadas podrían ser beneficiosas en el tratamiento del cáncer de colon y

<https://jppres.com>

utilizarse como coadyuvante a la quimioterapia, ya que, según los métodos evaluados, estas redujeron la viabilidad celular, la aglutinación en células cancerígenas y disminuyeron la incidencia de tumores y el número de focos de criptas aberrantes en ratas y ratones.

La actividad anticancerígena se analizó en 12 artículos y en 11 de ellos se encontraron efectos positivos de las pectinas como intervención, el efecto negativo encontrado en solo un estudio, se cree que se debió a las características agresivas de la combinación de los carcinogénicos utilizados para inducir cáncer de colon en ratas. Mediante el uso de diferentes métodos de evaluación de la actividad anticancerígena se encontró que la actividad de las pectinas modificadas se debía a que estas inhiben la proliferación celular e inducen apoptosis en las células tumorales. Por otro lado, la actividad de las pectinas en la formulación se analizó en seis artículos y en todos ellos se encontraron resultados positivos de la intervención de preparados a base de pectina, ya que los sistemas de administración de fármacos a base de esta aumentaron la encapsulación y controlaron la liberación de fármacos, permitiendo una acción a nivel local en el colon.

Finalmente, la actividad anticancerígena tuvo una tendencia a la superioridad de las pectinas modificadas por sobre las pectinas intactas o nativas. Este hallazgo fue independiente del tipo de pectina y de la modificación realizada. Por lo que, las pectinas sufrieron modificaciones estructurales que fueron necesarias para aumentar la bioactividad. Sin embargo, la heterogeneidad de la composición estructural de las pectinas modificadas dificultó generalizar la actividad anticancerígena a una estructura específica. No obstante, en los estudios evaluados existió una tendencia que atribuyó la actividad anticancerígena a pectinas modificadas que contenían fracciones RG-I, ya que estas optimizaron la actividad antiproliferativa mediante la inhibición de galectina-3 y provocaron la inducción de apoptosis.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

AGRADECIMIENTOS

El contenido de este estudio formó parte del proyecto FONDECYT 1130601 (Chile).

REFERENCIAS

Aldulaymi R, Al Meslamani AZ (2022) Systematic review of the safety and efficacy of antazoline in the treatment of atrial fibrillation. *J Pharm Pharmacogn Res* 10(1): 147-157.

- Almeida EAMS, Facchi SP, Martins AF, Nocchi S, Schuquel ITA, Nakamura CV, Rubira AF, Muniz EC (2015) Synthesis and characterization of pectin derivative with antitumor property against Caco-2 colon cancer cells. *Carbohydr Polym* 115: 139-145.
- American Cancer Society [Internet]. Tratamiento. 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/tratamiento.html> [Consultado 7 noviembre 2021].
- Arya M, Singh P, Tripathi CB, Parashar P, Singh M, Kanoujia J, Guleria A, Kaithwas G, Gupta KP, Saraf SA (2019) Pectin-encrusted gold nanocomposites containing phytic acid and jacalin: 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in Wistar rats, PI3K/Akt, COX-2, and serum metabolomics as potential targets. *Drug Deliv Transl Res* 9(1): 53-65.
- Basak S, Annapure US (2022) Trends in “green” and novel methods of pectin modification - A review. *Carbohydr Polym* 278: 118967.
- BeMiller JN (1967) Acid-catalyzed hydrolysis of glycosides. *Adv Carbohydr Chem* 22: 25-108.
- Biagi G, Cipollini I, Grandi M, Zaghini G (2010) Influence of some potential prebiotics and fibre-rich foodstuffs on composition and activity of canine intestinal microbiota. *Animal Feed Sci Technol* 159(1): 50-58.
- Blachier F, Beaumont M, Andriamihaja M, Davila AM, Lan A, Grauso M, Armand L, Benamouzig R, Tomé D (2017) Changes in the luminal environment of the colonic epithelial cells and physiopathological consequences. *Am J Pathol* 187(3): 476-486.
- Cao J, Yang J, Wang Z, Lu M, Yue K (2020) Modified citrus pectins by UV/H₂O₂ oxidation at acidic and basic conditions: Structures and *in vitro* anti-inflammatory, anti-proliferative activities. *Carbohydr Polym* 247: 116742.
- Cervantes A (2018) Resistencia a la quimioterapia: mecanismos y vías de modulación. Investigación sobre el cáncer en España: de la Biología Molecular a la clínica, pp. 93-99.
- Chang C, Wang ZC, Quan CY, Cheng H, Cheng SX, Zhang XZ, Zhuo RX (2007) Fabrication of a novel pH-sensitive glutaraldehyde cross-linked pectin nanogel for drug delivery. *J Biomater Sci Polym Ed* 18(12): 1591-1599.
- Chang WC, Chapkin RS, Lupton JR (1997) Predictive value of proliferation, differentiation and apoptosis as intermediate markers for colon tumorigenesis. *Carcinogenesis* 18(4): 721-730.
- Charles River (2021) Modelos de Investigación y Servicios. Charles River Acquires Vigene Biosciences. Disponible en: <https://www.criver.com/es> [Consultado 18 de diciembre del 2021].
- Chasquibol-Silva N, Arroyo-Benites E, Morales-Gomero J (2008) Extracción y caracterización de pectinas obtenidas a partir de frutos de la biodiversidad peruana. *Ing Ind* 26: 175-199.
- Cheewatanakornkool K, Niratisai S, Manchun S, Dass CR, Sriamornsak P (2017) Characterization and *in vitro* release studies of oral microbeads containing thiolated pectin-doxorubicin conjugates for colorectal cancer treatment. *Asian J Pharm Sci* 12(6): 509-520.
- Chen L, Hao M, Yan J, Sun L, Tai G, Cheng H, Zhou Y (2021) Citrus-derived DHCP inhibits mitochondrial complex II to enhance TRAIL sensitivity via ROS-induced DR5 upregulation. *J Biol Chem* 296: 100515.
- Cheng H, Li S, Fan Y, Gao X, Hao M, Wang J, Zhang X, Tai G, Zhou Y (2011) Comparative studies of the antiproliferative effects of ginseng polysaccharides on HT-29 human colon cancer cells. *Med Oncol* 28(1): 175-181.
- Cho Y, Turner ND, Davidson LA, Chapkin RS, Carroll RJ, Lupton JR (2012) A chemoprotective fish oil/pectin diet enhances apoptosis via Bcl-2 promoter methylation in rat azoxymethane-induced carcinomas. *Exp Biol Med* 237(12): 1387-1393.
- Clapper ML, Chang WL, Cooper HS (2020) Dysplastic aberrant crypt foci: biomarkers of early colorectal neoplasia and response to preventive intervention. *Cancer Prev Res* 13(3): 229-240.
- Comoglu T, Savaşer A, Ozkan Y, Gönül N, Baykara T (2007) Enhancement of ketoprofen bioavailability by formation of microsphere tablets. *Pharmazie* 62(1): 51-54.
- Courts FL (2013) Profiling of modified citrus pectin oligosaccharide transport across Caco-2 cell monolayers. *PharmaNutrition* 1(1): 22-31.
- Dahlin AM, Palmqvist R, Henriksson ML, Jacobsson M, Eklöf V, Rutegård J, Oberg A, Van Guelpen BR (2010) The role of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancer prognosis depends on microsatellite instability screening status. [Clin Cancer Res](https://doi.org/10.1185/13652060903333333) 16(6): 1845-1855.
- Das S, Ng KY, Ho PC (2011) Design of a pectin-based microparticle formulation using zinc ions as the cross-linking agent and glutaraldehyde as the hardening agent for colonic-specific delivery of resveratrol: *In vitro* and *in vivo* evaluations. *J Drug Target* 19(6): 446-457.
- Das S, Ng KY, Ho PC (2010) Formulation and optimization of zinc pectinate beads for the controlled delivery of resveratrol. *AAPS PharmSciTech* 11(2): 729-742.
- do Prado SBR, Shiga TM, Harazono Y, Hogan VA, Raz A, Carpita NC, Fabi JP (2019) Migration and proliferation of cancer cells in culture are differentially affected by molecular size of modified citrus pectin. *Carbohydr Polym* 211: 141-151.
- Downes MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS (2016) Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). *BMJ Open* 6: e011458.
- Eliaz I, Raz A (2019) Pleiotropic effects of modified citrus pectin. *Nutrients* 11(11): 2619.
- Escobar L, Rivera A, Aristizabal FA (2010) Comparison of resazurin and MTT methods on studies of cytotoxicity in human tumor cell lines. *Vitae* 17(1): 67-74.
- Escobar ML (2007) Estudio comparativo de los métodos de rezasurina y MTT empleados en la evaluación de citotoxicidad sobre tres líneas celulares tumorales [tesis

- de pregrado]. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Escobar ML, Aristizabal FA, Alfonso P (2009) Valoración de dos métodos de tinción en ensayos de citotoxicidad sobre líneas celulares tumorales. *Rev Col de Biotecnol* 11(2): 49-56.
- Fan L, Zuo S, Tan H, Hu J, Cheng J, Wu Q, Nie SP (2020) Preventive effects of pectin with various degrees of esterification on ulcerative colitis in mice. *Food Funct* 11: 2886-2897.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. (2020) Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: Centro Internacional de Investigaciones sobre el cáncer. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today> [Consultado el 09 de junio del 2021].
- Ferreira-Lazarte A, Fernández J, Gallego-Lobillo P, Villar CJ, Lombó F, Moreno FJ, Villamiel M (2021) Behaviour of citrus pectin and modified citrus pectin in an azoxymethane/dextran sodium sulfate (AOM/DSS)-induced rat colorectal carcinogenesis model. *Int J Biol Macromol* 167: 1349-1360.
- Fröhlich E (2012) The role of surface charge in cell uptake and cytotoxicity of medical nanoparticles. *Int J Nanomed* 7: 5577-5591.
- Gao X, Zhi Y, Sun L, Peng X, Zhang T, Xue H, Tai G, Zhou Y (2013) The inhibitory effects of a rhamnogalacturonan I (RG-I) domain from ginseng Pectin on galectin-3 and its structure-activity relationship. *J Biol Chem* 288(47): 33953-33965.
- Glinisky VV, Raz A (2009) Anti-metastatic properties of modified citrus pectin: one bullet, multiple targets. *Carbohydr Res* 344(14): 1788-1791.
- Global Cancer Observatory (2020) New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2020, UICC.
- Grau de Castro JJ (2005) Inhibidores de la ciclooxigenasa-2 en la prevención del cáncer. *Rev Clin Esp* 205(9): 446-456.
- Habermann N, Schön A, Lund EK, Gleit M (2010) Fish fatty acids alter markers of apoptosis in colorectal adenoma and adenocarcinoma cell lines but fish consumption has no impact on apoptosis-induction ex vivo. *Apoptosis* 15(5): 621-630.
- Hansen LT, Allan-Wojtas PM, Jin YL, Paulson AT (2002) Survival of Ca-alginate microencapsulated *Bifidobacterium* spp. in milk and simulated gastrointestinal conditions. *Food Microbiol* 19(1): 35-45.
- Holze C, Michaudel C, Mackowiak C, Haas DA, Benda C, Hubel P (2018) Oxeiptosis, a ROS-induced caspase-independent apoptosis-like cell-death pathway. *Nat Immunol* 19(2): 130-140.
- Hu YL, Wang XB, Chen DD, Guo XJ, Yang QJ, Dong LH, Cheng L (2016) Germanicol induces selective growth inhibitory effects in human colon HCT-116 and HT29 cancer cells through induction of apoptosis, cell cycle arrest and inhibition of cell migration. *J BUON* 21(3): 626-632.
- Inohara H, Raz A (1994) Effects of natural complex carbohydrate (citrus pectin) on murine melanoma cell properties related to galectin-3 functions. *Glycoconjugate J* 11(6): 527-532.
- Instituto Nacional del Cáncer (2021) ¿Que es el cáncer?», NIH, Estados Unidos. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es> [Consultado el 9 de junio del 2021].
- Itriago GL, Silva NI, Cortes GF (2013) Cáncer en Chile y el mundo: Una mirada epidemiológica, presente y futuro. *Rev Méd Clín Las Condes* 24(4): 531-552.
- Jackson CL, Dreaden TM, Theobald LK, Tran NM, Beal TL, Eid M, Gao MY, Shirley RB, Stoffel MT, Kumar MV, Mohnen D (2007) Pectin induces apoptosis in human prostate cancer cells: Correlation of apoptotic function with pectin structure. *Glycobiology* 17(8): 805-819.
- Jacobasch G, Dongowski G, Florian S, Müller-Schmehl K, Raab B, Schmiedl D (2008) Pectin does not inhibit intestinal carcinogenesis in APC-deficient min/+ mice. *J Agric Food Chem* 56(4): 1501-1510.
- Jacobs LR, Lupton JR (1986) Relationship between colonic luminal pH, cell proliferation, and colon carcinogenesis in 1,2-dimethylhydrazine treated rats fed high fiber diets. *Cancer Res* 46: 1727-1734.
- Jar AM (2014) Bienestar animal y el uso de animales de laboratorio en la experimentación científica. *Animal welfare and the use of laboratory animals in scientific research. Rev Argent Microbiol* 46(2): 77-79.
- Khazir J, Mir BA, Pilcher L, Riley DL (2013) Role of plants in anticancer drug discovery. *Phytochem Lett* 7(1): 173-181.
- Kim WY, Kim JM, Han SB, Lee SK, Kim ND, Park MK, Kim CK, Park JH (2000) Steaming of ginseng at high temperature enhances biological activity. *J Nat Prod* 63(2):1702-1704.
- Leclere L, Fransolet M, Cambier P, Bkassiny SEL, Tikad A, Dieu M, Vincent SP, Van Cutsem P, Michiels C (2016) Identification of a cytotoxic molecule in heat-modified citrus pectin. *Carbohydr Polym* 137: 39-51.
- Leclere L, Van Cutsem P, Michiels C (2013) Anti-cancer activities of pH-or heat-modified pectin. *Front Pharmacol* 4: 128.
- Li D-Q, Li J, Dong H-L, Li X, Zhang J-Q, Ramaswamy S, Xu F (2021) Pectin in biomedical and drug delivery applications: A review. *Int J Biol Macromol* 185: 49-65.
- Li Y, Fan L, Niu Y, Mian W, Zhang F, Xie M, Mei Q (2017) An apple oligogalactan enhances the growth inhibitory effect of 5-fluorouracil on colorectal cancer. *Eur J Pharmacol* 804: 13-20.
- Li Y, Niu Y, Sun Y, Mei L, Zhang B, Li Q, Liu L, Zhang R, Chen J, Mei Q (2014) An apple oligogalactan potentiates the growth inhibitory effect of celecoxib on colorectal cancer. *Nutr Cancer* 66(1): 29-37.
- Liu L, Fishman ML, Kost J, Hicks KB (2003) Sistemas basados en pectina para la administración de fármacos específicos al colon por via oral. *Biomateriales* 24(19): 3333-3343.
- Liu L, Li YH, Niu YB, Sun Y, Guo ZJ, Li Q, Li C, Feng J, Cao SS, Mei QB (2010) An apple oligogalactan prevents against inflammation and carcinogenesis by targeting

- LPS/TLR4/NF- κ B pathway in a mouse model of colitis-associated colon cancer. *Carcinogenesis* 31(10): 1822–1832.
- Lizano Soberon M, Barrera Rodriguez R (1993) Resistencia múltiple a drogas: un problema en la quimioterapia de cáncer. *Rev Invest Clin* 45(5): 481–492.
- López I, Balderas-Rentería I, Gómeza I, González-Santiago O, González-Barranco P, Garza-Ocañas L, Ramírez-Cabrera MA (2020) MTT Vs WST-1, efficiency, cost, time, and waste generation: evaluating the silver nanoparticles cytotoxicity. *Rev Cienc Farm Biomed* 3: 3–12.
- Marangoni VS, Paino IM, Zucolotto V (2013) Synthesis and characterization of jacalin-gold nanoparticles conjugates as specific markers for cancer cells. *Colloids Surf B Biointerfaces* 112: 380–386.
- Martins AF, de Oliveira DM, Pereira AGB, Rubira AF, Muniz EC (2012) Chitosan/TPP microparticles obtained by microemulsion method applied in controlled release of heparin. *Int J Biol Macromol* 51(5): 1127–1133.
- Mat Sharil AT, Ezzat MB, Widya L, Nurhakim Amri HM, Nor Hikmah AR, Nabilah Zafira Z, Haris MS (2022) Systematic review of flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) extract and formulation in wound healing. *J Pharm Pharmacogn Res* 10(1): 1–12.
- Maxwell EG, Belshaw NJ, Waldron KW, Morris VJ (2012) Pectin - an emerging bioactive food polysaccharide. *Trends Food Sci Technol* 24: 64–73.
- Moghaddam FA, Atyabi F, Dinarvand R (2009) Preparation and *in vitro* evaluation of mucoadhesion and permeation enhancement of thiolated chitosan-pHEMA core-shell nanoparticles. *Nanomed Nanotechnol Biol Med* 5: 208–215.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 339: b2535.
- Morales Yera R, Sierra Pérez L, Triana Díaz A (2018) Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud* 10(1): 68–77.
- Morris ER, Powell DA, Gidley MJ, Rees DA (1982) Conformations and interactions of pectins. I. Polymorphism between gel and solid states of calcium polygalacturonate. *J Mol Biol* 155(4): 507–516.
- Nangia-Makker P, Hogan V, Honjo Y, Baccarini S, Tait L, Bresalier R, Raz A (2002) Inhibition of human cancer cell growth and metastasis in nude mice by oral intake of modified citrus pectin. *J Natl Cancer Inst* 94(24): 1854–1862.
- Odun-Ayo F, Mellem J, Naicker T, Reddy L (2015) Chemoprevention of azoxymethane-induced colonic carcinogenesis in Balb/c mice using a modified pectin alginate probiotic. *Anticancer Res* 35(9): 4765–4776.
- Odun-Ayo F, Mellem J, Reddy L (2016) Improving the survival of probiotic in simulated conditions and azoxymethane induced colon tumor bearing mice using modified citrus pectin-alginate microencapsulation. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 13(2): 101–109.
- Organización Mundial de la Salud (2021) Cáncer, WHO. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [Consultado 3 de marzo 2021].
- Orlandi P, Gentile D, Banchi M, Cucchiara F, Di Desidero T, Cremolini C, Moretto R, Falcone A, Bocci G (2020) Pharmacological effects of the simultaneous and sequential combinations of trifluridine/tipiracil (TAS-102) and 5-fluorouracil in fluoropyrimidine-sensitive colon cancer cells. *Investig New Drugs* 38(1): 92–98.
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A (2016) Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 5(1): 210.
- Öztürk K, Mashal AR, Yegin BA, Çalış S (2017) Preparation and *in vitro* evaluation of 5-fluorouracil-loaded PCL nanoparticles for colon cancer treatment. *Pharm Dev Technol* 22(5): 635–641.
- Pai R, Soreghan B, Szabo IL, Pavelka M, Baatar D, Tarnawski AS (2002) Prostaglandin E2, transactivates EGF receptor: A novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. *Nat Med* 8(3): 289–293.
- Perše M, Anton C (2011) Morphological and molecular alterations of 1,2-dimethylhydrazine and azoxymethane induced colon carcinogenesis in rats. *J Biomed Biotechnol* 2011: 473964.
- Popov SV, Ovodov YS (2013) Polypotency of the immunomodulatory effect of pectins. *Biochemistry* 78(7): 823–835.
- RevMan (2020) Review Manager [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration.
- Rojas Castillo N, Zuñiga Corvalan C (2020) Potenciales Efectos Anticáncer de Fibras Prebióticas: Una Revisión Sistemática de la Literatura [Tesis de Pregrado]. Universidad de Talca, Talca, Chile.
- Romero-Fernandez W, Batista-Castro Z, De Lucca M, Ruano A, García-Barceló M, Rivera-Cervantes M, García-Rodríguez J, Sánchez-Mateo S (2016) El 1, 2, 3 de la experimentación con animales de laboratorio. *Rev Perú Med Exp Salud Publica* 33(2): 288–299.
- Sabra R, Billa N, Roberts CJ (2018) An augmented delivery of the anticancer agent, curcumin, to the colon. *React Funct Polym* 123: 54–60.
- Sabra R, Billa N, Roberts CJ (2019) Cetuximab-conjugated chitosan-pectinate (modified) composite nanoparticles for targeting colon cancer. *Int J Pharm* 572: 118775.
- Salama L, Pastor ER, Stone T, Mousa SA (2020) Emerging nanopharmaceuticals and nanonutraceuticals in cancer management. *Biomedicines* 8(9): 347.
- Sánchez C (2013) Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología Del Cáncer. *Rev Méd Clín Las Condes* 24(4): 553–562.
- Santana-Gálvez J, Villela-Castrejón J, Serna-Saldívar SO, Cisneros-Zevallos L, Jacobo-Velázquez DA (2020) Synergistic combinations of curcumin, sulforaphane, and dihydrocaffeic acid against human colon cancer cells. *Int J Mol Sci* 21(9): 3108.

- Saz-Peiró P, Tejero-Lainez MC (2016) Fitoterapia en la prevención y tratamiento del cáncer. *Med Natur* 10(2): 88–99.
- Sriamornsak P, Nunthanid J (1998) Calcium pectinate gel beads for controlled release drug delivery: I. Preparation and *in vitro* release studies. *Int J Pharm* 160: 207–212.
- Srivastava R, Kumar D, Pathak K (2012) Colonic luminal surface retention of meloxicam microsponges delivered by erosion based colon-targeted matrix tablet. *Int J Pharm* 427(2):153–162.
- Tremaroli V, Bäckhed F (2012) Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 489 (7415): 242–249.
- Tyagi AK, Singh RP, Agarwal C, Chan DC, Agarwal R (2002) Silibinin strongly synergizes human prostate carcinoma DU145 cells to doxorubicin-induced growth inhibition, G2-M arrest, and apoptosis. *Clin Cancer Res* 8(11): 3512–3519.
- Valdespino-Gómez VM, Valdespino-Castillo PM, Valdespino-Castillo VE (2015) Interacción de las vías de señalización intracelulares participantes en la proliferación celular: potencial blanco de intervencionismo terapéutico. *Cir Cir* 83(2): 165–174.
- Wang H, Gao Z, Liu X, Agarwal P, Zhao S, Conroy DW, Ji G, Yu J, Jaroniec CP, Liu Z, Lu X, Li X, He X (2018) Targeted production of reactive oxygen species in mitochondria to overcome resistance to anticancer drugs. *Nat Commun* 9(1): 562.
- Wang Y, Nangia-Makker P, Balan V, Hogan V, Raz A (2010) Activation of calpain through galectin-3 inhibition sensitizes prostate cancer cells to cisplatin treatment. *Cell Death Dis* 1: e101.
- Weber K (2017) Differences in types and incidence of neoplasms in Wistar Han and Sprague-Dawley rats. *Toxicol Pathol* 45(1): 64–75.
- Wirtz S, Neufert C, Weigmann B, Neurath MF (2007) Chemically induced mouse models of intestinal inflammation. *Nat Protocol* 2(3): 541–546.
- Wu KL, Kuo CM, Huang EY, Pan HM, Huang CC, Chen YF, Hsiao CC, Yang KD (2018) Extracellular galectin-3 facilitates the migration of colon cancer cells and is related to the epidermal growth factor receptor. *Am J Transl Res* 10(8): 2402–2412.
- Zhang W, Xu P, Zhang H (2015) Pectin in cancer therapy: A review. *Trends Food Sci Technol* 44(2): 258–271.
- Zhao B, Wang L, Qiu H, Zhang M, Sun L, Peng P, Yu Q, Yuan X (2017a) Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Oncotarget* 8 (3): 3980–4000.
- Zhao X, Pan J, Li W, Yang W, Qin L, Pan Y (2018) Gold nanoparticles enhance cisplatin delivery and potentiate chemotherapy by decompressing colorectal cancer vessels. *Int J Nanomedicine* 13: 6207–6221.
- Zhao Y, Hu X, Liu Y, Dong S, Wen Z, He W, Zhang S, Huang Q, Shi M (2017b) ROS signaling under metabolic stress: cross-talk between AMPK and AKT pathway. *Mol Cancer* 16(1): 79.

AUTHOR CONTRIBUTION:

Contribution	Pérez-Loyola M	Valdés-González M	Garrido G
Concepts or ideas	x		x
Design	x		x
Definition of intellectual content	x		x
Literature search	x		x
Experimental studies	x		x
Data acquisition	x		x
Data analysis	x		x
Statistical analysis	x		x
Manuscript preparation	x	x	x
Manuscript editing	x	x	x
Manuscript review	x	x	x

Citation Format: Pérez-Loyola M, Valdés-González M, Garrido G (2022) Pectinas modificadas con actividad contra el cáncer de colon: Una revisión sistemática de 2010-2021. [Modified pectins with activity against colon cancer: A systematic review from 2010-2021]. *J Pharm Pharmacogn Res* 10(4): 616–651. <https://doi.org/10.56499/jppres22.1387.10.4.616>

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.