



# Efecto antitumoral del extracto etanólico de *Prunella vulgaris* L. en linfoma murino *in vivo*

[Antitumoral effect of the ethanolic extract of *Prunella vulgaris* L. in an *in vivo* murine lymphoma]

Georgina Almaguer<sup>1</sup>, Eva M. Molina<sup>2</sup>, Ernesto Alanis<sup>3</sup>, Marco A. Becerril<sup>2</sup>, Abelardo Camacho<sup>4</sup>, Alberto Díaz<sup>2</sup>, José R. Montejano<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Área Académica de Farmacia, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Hidalgo, México.

<sup>2</sup>Área Académica de Medicina, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Hidalgo, México.

<sup>3</sup>Área Académica de Nutrición, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Hidalgo, México.

<sup>4</sup>Facultad de Medicina y Nutrición, Universidad Juárez del Estado de Durango. Durango, México.

\*E-mail: [jose\\_montejano5902@uaeh.edu.mx](mailto:jose_montejano5902@uaeh.edu.mx)

## Abstract

**Context:** *Prunella vulgaris* L. is a plant used by various cultures around the world due to its antitumor effect, among others. *In vitro* investigations have described various mechanisms of cytotoxic action but, it is necessary to further extend the observations of *in vivo* models, what the possibility of analyzing the effect on tumor grown, time of life, as well as toxicity, which that will allow to promote the possible use of *P. vulgaris* in cancer in a safe and effective way.

**Aims:** To evaluate the antitumor effect of *P. vulgaris* L. on L5178Y lymphoma in BALB/c mice as well as its acute toxicity in CD1 mice.

**Methods:** For the tests, the crude ethanolic extract of *P. vulgaris* was used. Acute oral toxicity was studied in female CD1 mice. The antitumor effect was observed with the L5178Y ascitic tumor model, the effect on tumor growth and survival of the groups with vehicle, vincristine and with the extract were compared.

**Results:** In the toxicity test, no mouse died at the doses used. In relation to the antitumor effect, it was observed that tumor growth was lower both in the positive control and in the different doses used of the *P. vulgaris* extract compared to the vehicle, while the estimate of survival was similar in the vehicle and in the groups with the extract.

**Conclusions:** In this work, the ethanolic extract of *P. vulgaris* did not show toxicity and inhibited tumor growth, without improving survival.

**Keywords:** cancer; lymphoma; medicinal plants; tumor.

## Resumen

**Contexto:** *Prunella vulgaris* L. es una planta utilizada por diversas culturas en el mundo debido entre otros a su efecto antitumoral. Las investigaciones *in vitro* han descrito varios mecanismos de acción citotóxicos, pero, es necesario extender las observaciones hacia modelos *in vivo*, esto con la posibilidad de analizar el efecto en el crecimiento tumoral, en el tiempo de vida, así como en la toxicidad; lo que permitirá favorecer la posible utilización de *P. vulgaris* en cáncer de modo seguro y eficaz.

**Objetivos:** Evaluar el efecto antitumoral de *P. vulgaris* L. en linfoma L5178Y en ratón BALB/c así como su toxicidad aguda en ratón CD1.

**Métodos:** Para las pruebas se empleó el extracto etanólico crudo de *P. vulgaris*. Se observó la toxicidad oral aguda en ratones hembra CD1. El efecto antitumoral se probó con el modelo de tumor ascítico L5178Y en ratones macho BALB/c, comparando el efecto en el crecimiento tumoral y la supervivencia de los grupos con vehículo, vincristina y con el extracto.

**Resultados:** En la prueba de toxicidad no hubo muertes con las diferentes dosis utilizadas del extracto. Con relación al efecto antitumoral se observó que el crecimiento del tumor fue menor tanto en el control positivo, como en las diferentes dosis empleadas de *P. vulgaris* en comparación con el vehículo, mientras que la supervivencia fue similar en este último y en los grupos con el extracto.

**Conclusiones:** En el presente trabajo el extracto etanólico de *P. vulgaris* no mostró toxicidad, e inhibió el crecimiento tumoral, sin incrementar la supervivencia de los animales tratados.

**Palabras Clave:** cáncer; linfoma; plantas medicinales; tumor.

### ARTICLE INFO

Received: May 24, 2023.

Accepted: October 4, 2023.

Available Online: November 28, 2023.

### AUTHOR INFO

ORCID:

[0000-0002-0396-752X](https://orcid.org/0000-0002-0396-752X) (GA)

[0000-0003-4251-1469](https://orcid.org/0000-0003-4251-1469) (MEM)

[0000-0003-1540-4908](https://orcid.org/0000-0003-1540-4908) (EA)

[0000-0002-2322-4686](https://orcid.org/0000-0002-2322-4686) (MAB)

[0000-0002-0054-2569](https://orcid.org/0000-0002-0054-2569) (AC)

[0000-0002-3503-7079](https://orcid.org/0000-0002-3503-7079) (AD)

[0000-0002-5744-381X](https://orcid.org/0000-0002-5744-381X) (JRM)

---

## INTRODUCCIÓN

---

El término cáncer engloba un numeroso grupo de enfermedades caracterizadas por una replicación celular rápida, anormal y desordenada, lo cual es ocasionado por diversos factores de riesgo que pueden ser o conducir a modificaciones en oncogenes y genes supresores de tumores, los cuales se encuentran asociados con vías de señalización oncogénicas y con la posibilidad de originar entre otras alteraciones: células que evaden la muerte, y con capacidad de invasión hacia otros tejidos e inducir angiogénesis; así mismo pueden tener el potencial de estimular diferentes vías de proliferación, o inhibir a supresores de las mismas (Garraway, 2013; OMS, 2022; Zhu et al., 2015).

De acuerdo con la OPS se pronostica que en las siguientes dos décadas la incidencia de este grupo de enfermedades se incremente hasta en un 60% (OPS, 2021). Los países pobres serán los más afectados debido a el mayor número a factores de riesgo. La incidencia y la mortalidad impacta no solo en la vida de los pacientes, sino también al sistema de salud, así como al sector laboral y a la economía familiar (Allemani et al., 2015; OPS, 2021; Solidoro, 2010).

Restar dicha mortalidad, disminuir la toxicidad y mejorar la asequibilidad del tratamiento, es el objetivo en la búsqueda de nuevas y mejores terapias. Entre algunas de las estrategias empleadas se incluyen, un mayor conocimiento de este grupo de enfermedades, la inclusión de fármacos innovadores más eficaces, así como sus combinaciones y la utilización de tratamientos coadyuvantes.

Algunos de dichos tratamientos podrían tomar en cuenta a las plantas medicinales, las cuales son usadas por sus efectos antiinflamatorios y antitumorales (Yin et al., 2013). Es interesante mencionar que *Prunella vulgaris* (PV), es un candidato para utilizar en el tratamiento contra el cáncer, esto debido a que ya ha sido empleada para tratar esta patología en diferentes partes del mundo de manera tradicional (Pan et al., 2022) incluyendo a México; donde de acuerdo con Pérez et al. (2003) PV es aprovechada por su efecto anticancerígeno. Se trata de una planta que pertenece a la familia *Lamiaceae*, mide entre 10 a 20 cm de alto, y presenta flores de color morado agrupadas en espigas (Villavicencio y Pérez 1995). En México se ubica distribuida ampliamente en la zona centro. En el continente americano la planta es nativa de las regiones templadas de América del norte, pero se extiende hasta Costa Rica (Hanan y Mondragon, 2005). Esta especie también crece y es considerada antitumoral en otros países de Asia y Europa (Luo et al., 2022), y a

pesar de que se reporta su uso en México desde el siglo XVI (Gheno-Heredia y Chaves, 2019), en China el estudio de PV se ha llevado a cabo por largo tiempo, y está más avanzado que en otras partes del mundo debido posiblemente a la brillante estrategia de incluir a las plantas medicinales en su modelo de atención para la salud (Lozoya y Zolla, 2015).

Son numerosas las investigaciones realizadas en diferentes líneas celulares de cáncer, y entre los mecanismos de acción que se han encontrado *in vitro*, se encuentran principalmente apoptosis e inhibición de la proliferación celular entre otros; sin embargo, los estudios *in vivo* aún son escasos (Chi y Mak, 2021). Por lo tanto, es relevante incrementar las investigaciones en este sentido para encontrar alternativas antitumorales terapéuticas seguras y asequibles. Por lo que el objetivo del presente trabajo es evaluar el efecto antitumoral de *P. vulgaris in vivo* en un linfoma murino.

---

## MATERIALES Y MÉTODOS

---

### Reactivos y materiales

Los equipos, reactivos y materiales fueron rotavapor Büchi (R-200 Büchi Labortechnik AG, Suiza); microcentrífuga (AS INSTRUMENT); células de linfoma murino L5178Y-R [(ATCC) Estados Unidos]; sulfato de vincristine (Oncovin, Pfizer, Estados Unidos); pentobarbital sódico (pentobarbital de Aranda, México); microscopio invertido, (Axiovert 40 C/40 CFL, ZEISS® - ICT, SL, Alemania); cámara de neubauer (CridOptic); balanza analítica (EX4954A, Daigger y báscula digital (Acculab, Canadá).

### Material vegetal

La parte aérea de *Prunella vulgaris* L. (*Lamiaceae*) designada por Hedge (WFO, 2023), se colectó en el municipio de Pachuca, Hidalgo México en el mes de julio, coordenadas (GPS) 20°10'58.6"N 98°42'57.6"W. La identificación taxonómica la realizó el M en C. Manuel González Ledesma en el Herbario del Centro de Investigaciones Biológicas en la Universidad del Estado de Hidalgo (UAEH-HGOM). Para la obtención del extracto crudo, la planta se secó a temperatura ambiente a la sombra durante 30 días, se seleccionaron las hojas y flores que no tuvieran variación en el color y se cortaron en trozos de 0.2 a 0.5 cm. Posteriormente 100 g de PV se colocaron en maceración con etanol al 70% en proporción 1:10 durante 7 días, posteriormente se destiló en un rotavapor Büchi a presión de 175 mbar a 40°C.

## Animales

### Ética y manejo zootécnico

Tanto el manejo zootécnico y experimental se realizó siguiendo la NOM-062-ZOO-1999 (SAGARPA, 2021), el proyecto fue aprobado por el Comité Interno de Ética para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CIEQUAL) de la UAEH con el número CIEQUAL/ 007/2019.

Todos los ratones fueron adquiridos en el Bioterio de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH). Los animales fueron mantenidos en el mismo Bioterio y cada grupo se alojó en cajas de policarbonato con cama de aserrín esterilizado y tamizado en cuarto aislado, con humedad y temperatura controlada (22°C), ciclo de luz oscuridad de 12 horas, se proporcionó agua *ad libitum* y fueron alimentados con pellets marca purina 308. Todos los ratones se mantuvieron en periodo de adaptación de 7 días.

### Evaluación de la toxicidad oral aguda

Para la prueba de toxicidad se siguió el procedimiento de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) prueba 423. Toxicidad oral aguda-Método de clase tóxica aguda (OECD, 2002), en este método se menciona que "es un procedimiento gradual con el uso de tres animales de un solo sexo" por cada dosis, por lo cual se emplearon ratones hembra CD1 de 22 g en promedio, con las cuales se formaron 5 lotes al azar de tres animales cada uno. Se utilizaron solo ratones hembra porque nos apegamos a la metodología de OECD/OCDE; en la descripción del método se menciona que normalmente se usan hembras, y se argumenta que existe una mayor sensibilidad en hembras que en los machos. El alimento se retiró 4 horas previas al inicio del experimento. Se administró el vehículo, y 5, 50, 300 y 2000 mg/kg del extracto con cánula intragástrica (i.g.), la dosis en mg correspondiente a cada individuo se diluyó en agua y se ajustó a un volumen total de 1 mL para administrar el mismo volumen de la solución a todos los grupos. Después de 4 horas de finalizada la administración, se les colocó nuevamente el alimento. Los animales se observaron durante 14 días, se pesaron los días uno, siete y catorce. El día 14 fueron sacrificados con pentobarbital sódico (Pentobarbital de Aranda) (i.v.), y se llevó a cabo una necropsia exploratoria para observar posibles cambios anatómopatológicos macroscópicos ocasionados por el extracto a estas dosis en riñón, hígado, bazo, corazón y gónadas (OECD, 2002).

### Evaluación del efecto antitumoral

Para la evaluación del efecto antitumoral se emplearon ratones macho de la cepa BALB/c de entre 10

y 12 semanas de edad, con peso promedio de 18 g. Las células de linfoma murino L5178Y-R fueron adquiridas por The American Type Culture Collection (ATCC). El mantenimiento del tumor se realizó *in vivo* a través de trasplante intraperitoneal (i.p.) cada 10 días, para la inoculación de los animales se extrajo el tumor ascítico y se centrifugó con solución salina al 0.9%, el botón celular obtenido se resuspendió en 10 mL de la misma solución y se realizó el conteo de aproximadamente  $2 \times 10^6$  células en cámara de Neubauer, realizando el trasplante vía i.p. Tres días después de la inoculación se formaron 5 grupos,  $n = 7$  y comenzaron los tratamientos. El grupo 1) Control, recibió cada día 0.1 mL i.g. del vehículo (agua); el grupo 2) Grupo control positivo con sulfato de vincristina recibió dosis de 2 mg/m<sup>2</sup>/cada 7 días i.p. (Oncovin de Pfizer), la administración del extracto de *P. vulgaris* fue i.g., se emplearon tres grupos: grupo 3) 0.5 mg/kg; grupo 4) 5 mg/kg y grupo 5) 50 mg/kg la administración de todos ellos fue cada 24 horas. Los animales de los diferentes grupos se pesaron con intervalos de dos días. Para la evaluación del crecimiento tumoral se interpretó la ganancia de peso en gramos en los diferentes grupos al día 13.

### Supervivencia

Se observó la mortalidad anotando el día de muerte de los individuos de cada grupo.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo usando la prueba de análisis de varianza (ANOVA). Los resultados del crecimiento tumoral se expresaron como la media  $\pm$  error estándar de la media (SEM). La realización de la prueba de comparación múltiple fue por Tukey's. La comparación de curvas de supervivencia se realizó a través de Log-rank. Todos los análisis se realizaron con GraphPad Prism 7.0. Los valores de  $p < 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

---

## RESULTADOS

---

### Toxicidad oral aguda

Las dosis administradas del extracto de PV no ocasionaron la muerte en los animales de experimentación. Los diferentes grupos se observaron durante 14 días post-administración sin que se presentaran cambios en el comportamiento o en el peso corporal. A la inspección física, se observó pelo brillante, mucosas normales, húmedas y rosadas. Comportamiento normal para la especie. A la necropsia no se observaron cambios macroscópicos en los órganos observados. Por lo que PV a estas dosis no se considera tóxica y se

dedujo que la  $DL_{50}$  se encuentra por arriba de 2000 mg/kg.

### Efecto antitumoral

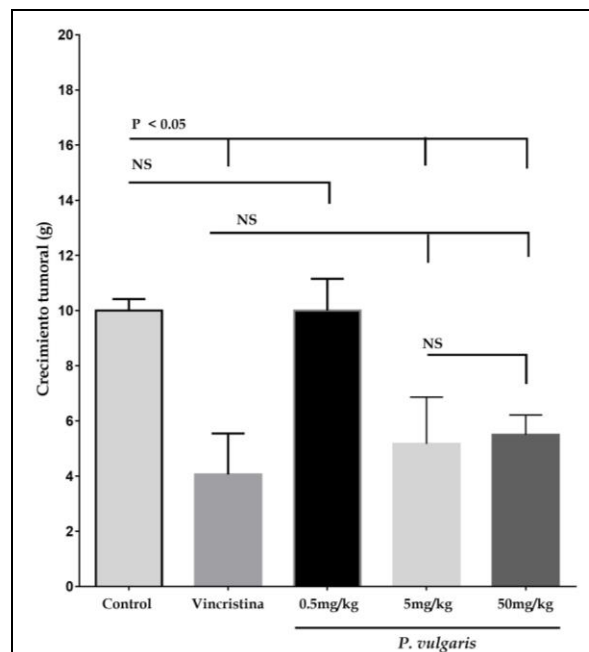
Por otra parte, también se evaluó el desarrollo tumoral en el modelo de linfoma ascítico L5178Y *in vivo*. Los resultados mostraron una diferencia significativa entre el control negativo y el control positivo, es decir, en el grupo con el vehículo la ganancia fue de 10 g, mientras que el grupo con vincristina presentó una ganancia de 4 g ( $p < 0,01$ ). Así mismo, en relación con el grupo vehículo, se observaron tumores más pequeños empleando el extracto de PV con las dosis de 5 mg /kg ( $p < 0,05$ ) y 50 mg /kg ( $p < 0,05$ ), representando de forma relevante el 40% del crecimiento promedio del vehículo; sin embargo, con la dosis de 0.5 mg/kg dicho crecimiento fue similar al del control negativo, por lo que se consideró que no presentó dicho efecto. De forma importante el efecto producido por vincristina fue similar al observado con las concentraciones más altas de *P. vulgaris* utilizadas en este trabajo (Fig. 1).

### Supervivencia

En lo referente con la supervivencia, al realizar el análisis de las curvas de los grupos vehículo y vincris-

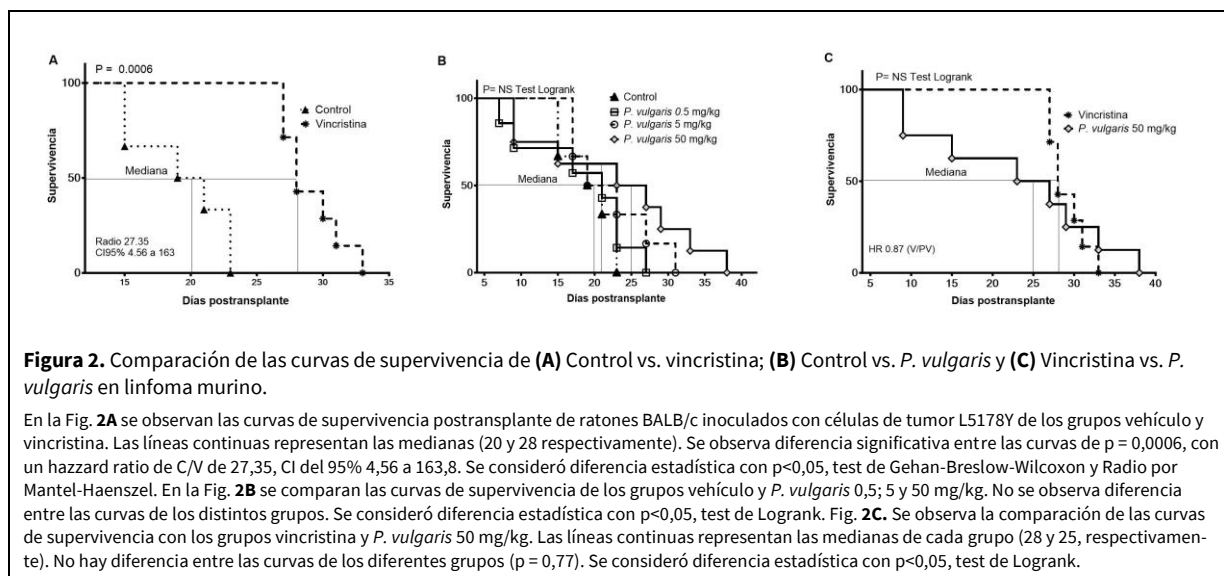
tina se observó que en el primer grupo hubo muerte temprana postransplante mientras que, con el fármaco derivado de la vinca, la curva se desplazó favorablemente a la derecha al mostrar más días de supervivencia con una mediana de 20 días para el control negativo y de 28 días para vincristina; los resultados mostraron mayor pronóstico de vida para el grupo del alcaloide ( $p = 0,0002$ ), con un hazzard ratio (HR) de control/vincristina de 27,35, CI del 95% entre 4,56 a 163,8 (Fig. 2A).

Por otro lado, al comparar las curvas de los grupos vehículo y *P. vulgaris* 5 y 50 mg/kg, se observó que tanto en el grupo vehículo como con los grupos del extracto se presentaron muertes tempranas encontrando una sobreposición de las diferentes curvas en los primeros días del experimento, proporcionando medianas similares de 21 y 25 días respectivamente, sin que se presente diferencia estadística significativa (Fig. 2B); por lo que se puede decir que en el presente trabajo no hay un mayor pronóstico de vida para el grupo con PV en relación al vehículo. Sin embargo, considerando el desplazamiento a la derecha de la curva con la dosis de 50 mg/kg del extracto se comparó esta con el grupo de vincristina y se evidenció que dichas curvas se sobreponen sin mostrar diferencia estadística significativa (Fig. 2C).



**Figura 1.** *P. vulgaris* en el crecimiento tumoral de linfoma murino

En la figura se observa el crecimiento tumoral de los grupos control, vincristina y diferentes dosis de *P. vulgaris* (0,5; 5; 50 mg/kg). El crecimiento tumoral en los grupos con tratamiento fue menor que en el vehículo ( $p < 0,05$ ) excepto con la dosis de 0,05 mg/kg de PV. Cada barra representa la media  $\pm$  SEM.  $n \geq 5$ . El análisis se realizó por la prueba estadística de análisis de varianza (ANOVA), para la comparación múltiple se utilizó Newman-Keuls. Los valores de  $p < 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos.



## DISCUSIÓN

En México la medicina tradicional a base de herboraria es vasta en parte a su riqueza cultural, su variedad en ecosistemas y por su situación geográfica. De manera interesante algunas de las plantas utilizadas por la población contra el cáncer son llamadas popularmente “hierbas del cáncer”, en un estudio etnofarmacológico realizado en Hidalgo, México por Pérez et al. (2003) reportan entre ellas a *Cuphea aequipetala* Cav., *Cuphea lanceolata* W.T.Aiton, *Cuphea procumbens* Cav., *Lythrum vulneraria* Ait. ex Schrank, *Acalypha brevicaulis* Müll.Arg., *Mimulus glabratus* H.B.K. y *Prunella vulgaris* L. En relación con esta última, son escasos los reportes de investigaciones antitumorales en México, aunque es relevante que a nivel internacional la medicina tradicional de otras culturas también le atribuye efecto antitumoral a dicha especie (Huang et al., 2015).

Algunos de los fitoquímicos que podrían estar involucrados en el efecto antitumoral para cáncer de mama son principalmente dos fenoles, el ácido rosmarínico y el ácido caféico (Zhao et al., 2018); en carcinoma de pulmón algunos polisacáridos (Feng et al., 2010a) y en células de cáncer de próstata el triterpeno ácido ursólico (Park et al., 2013).

La presencia de los fitoquímicos en general puede diferir en las diferentes regiones geográficas por diversos factores farmacogéuticos (Martínez y Cuellar, 2001), por lo que el efecto proporcionado por la planta podría variar de acuerdo con esta aseveración. En este estudio PV colectada en Hidalgo, mostró efecto antitumoral como se reporta en la literatura internacional (Feng et al., 2010a; Luo et al., 2022; Mao et al., 2013) y como se menciona por parte de la población mexicana (Pérez et al., 2003).

Debido a esto, es importante favorecer su uso racional, por lo que una parte de este trabajo incluyó la toxicidad del extracto etanólico de *P. vulgaris*, sin encontrar toxicidad con las dosis empleadas en este protocolo incluyendo la de 2000 mg/kg, en una sola administración.

Tampoco se observó toxicidad en otro estudio con un extracto acuoso, el cual fue realizado en China, donde la dosis fue acumulativa, esto debido a que si bien solo se administraron 1000 mg/kg del extracto hidroetanólico al 50% de *P. vulgaris*, la prueba consistió en la administración de esta cantidad durante 14 días, ellos reportaron la supervivencia del 100% de los animales de experimentación sin que se presentara pérdida de peso en relación con el grupo control, por lo que la planta no se considera tóxica (Luo et al. 2022); notoriamente en este sentido, y en este mismo país se menciona que *P. vulgaris* es considerada como un alimento (Pan et al., 2022).

En cuanto al efecto antitumoral, se ha observado que los extractos etanólico y acuoso presentan efectos citotóxicos en varias líneas celulares de cáncer (Ahmad et al., 2020). Esto también se ha observado *in vivo*, tal es el caso del uso del extracto etanólico en diferentes modelos tumorales como linfoma EL-4 donde los grupos tratados con el extracto etanólico al 60% mostraron efecto antitumoral con respecto al vehículo, esto, empleando las dosis de 400 y 600 mg/kg y de manera importante dicho efecto fue similar al control positivo ciclofosfamida 0.2 mg/kg. Los autores mencionan que el mecanismo de acción fue a través de favorecer el proceso apoptótico con la dosis alta, disminuyendo la expresión de la proteína Bcl-2 e incrementando la de Bax (Mao et al., 2013). La inhibición del desarrollo tumoral *in vivo* también se observó en un modelo triple negativo de cáncer de mama mu-

rino, en donde PV disminuyó la proliferación celular y se estimuló la apoptosis a través de caspasa 3 con diferentes fracciones de extractos etanólicos obtenidos de un extracto acuoso. El mejor efecto se presentó con la dosis de 300 mg/kg, los autores reportaron que el efecto de *P. vulgaris* fue muy similar al obtenido con tamoxifen 5 mg/kg (Luo et al. 2022). En cáncer de pulmón (carcinoma de Lewis) en ratón C57BL/6 el efecto inhibitorio del desarrollo tumoral fue también con extracto etanólico 60%, mostrando un efecto similar al que presentó el grupo control positivo (ciclofosfamida) atribuyendo el efecto antitumoral a la modulación de la enzima superóxido dismutasa (Feng et al., 2010b). Así también se presentó efecto antitumoral en carcinoma papilar de tiroides humano donde se administraron 500 mg/kg como dosis mayor en ratones de extracto etanólico al 50% al inhibir la proliferación y migración de las células (Yu et al., 2021). Como se mencionó anteriormente, el estudio de la planta está más avanzado en China, ya que el efecto antitumoral de PV fue evaluado con éxito en 424 pacientes con cáncer de mama donde la terapia neoadyuvante fue con taxanos y el extracto de *P. vulgaris* se administró en una solución comercial, vía oral (10 mL/dos veces al día c/24 horas) junto con docetaxel 175 mg/m<sup>2</sup> c/21 días o taxano 75 mg/m<sup>2</sup> c/21 días. En los estudios realizados como tratamiento coadyuvante poscirugía, los autores reportan que se encontró menor invasión de tejido canceroso en las pacientes tratadas con *P. vulgaris* (Zhao et al., 2018).

La similitud del efecto de los extractos etanólicos de *P. vulgaris* con los fármacos de referencia ciclofosfamida, tamoxifeno y VCR sugieren la eficacia de PV en estos modelos. Es interesante también observar que estos fármacos de referencia son los que normalmente se utilizan en los diferentes tipos de cáncer evaluados, y que PV fue eficaz en los diferentes modelos.

Los fitoquímicos que podrían estar involucrados en el efecto del extracto etanólico de PV al 70% son fenoles y taninos, poliuurónidos, resinas, azúcares reductores, triterpenos, esteroides, cumarinas (Montejano and Almaguer, 2023). La bibliografía menciona que algunos de los metabolitos que presentan la actividad antitumoral son los fenoles ácidos rosmarínico y el ácido caféico en cáncer de mama (Zhao et al., 2018), polisacáridos en carcinoma de pulmón (Fen et al., 2010a) y el triterpeno ácido ursólico en células de cáncer de próstata (Park et al., 2013), entre otros.

Por otro lado, los resultados negativos en las curvas de supervivencia en este trabajo pudieron deberse en parte a una variabilidad muy alta en los grupos de PV. Es de comentar que las muertes con el extracto de *P. vulgaris* comenzaron de manera temprana, incluso en relación al grupo control (día 7 para 5 mg/kg y 9

para 50 mg/kg), mientras que otro ratón a esta última dosis vivió hasta los 38 días postratamiento, también es de considerarse que la mediana no es sensible a los valores extremos y que las curvas del vehículo y PV se entrecruzan en diferentes puntos como se puede observar en la Fig. 2B, por lo que no se observó mayor pronóstico en la supervivencia.

Es importante mencionar que no se encontraron reportes de supervivencia en otros estudios de investigación básica *in vivo*. Si bien el presente trabajo coincide con otro estudio en el menor desarrollo tumoral en cuanto a supervivencia (Zhao et al., 2018), los resultados difieren porque allí se menciona que, cuando se empleó el extracto de la planta en el estudio de cáncer de mama en mujeres, se encontró un mayor pronóstico en la supervivencia; sin embargo, el tipo de investigación fue diferente y en el presente trabajo el extracto se usó como monoterapia, mientras que en el estudio anterior se empleó como coadyuvante junto con la quimioterapia.

Debido el efecto antitumoral que presentó *P. vulgaris* en este trabajo, sería conveniente fomentar e incrementar su uso y comercialización en México, esto beneficiaría su ecosistema y la economía de la región. Para lograr esto es necesario continuar con otros estudios como una marcha analítica para identificar los compuestos responsables de la actividad antitumoral, observar los posibles mecanismos de acción y probar su efecto coadyuvante en cáncer con diversas quimioterapias.

---

## CONCLUSIÓN

---

*Prunella vulgaris* L. no presentó toxicidad aguda a ninguna de las concentraciones utilizadas, por lo tanto, se considera que la DL<sub>50</sub> se posiciona por arriba de la dosis de 2000 mg/kg. Con el extracto etanólico de la planta se inhibió el crecimiento tumoral con relación al grupo que recibió el vehículo, esto de forma similar al grupo con vincristina. Sin embargo, no se observó mayor supervivencia en los animales postrasplante del linfoma L5178Y.

---

## CONFLICTO DE INTERÉS

---

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

---

## AGRADECIMIENTOS

---

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de organismos de financiación de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

---

## REFERENCIAS

---

Ahmad G, Masoodi MH, Tabassum N, Ahamd RR (2020) Phytochemical analysis and anti-inflammatory activity of

- various extracts obtained from floral spikes of *Prunella vulgaris* L. *Jordan J Pharm Sci* 13(1): 41-52.
- Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP (2015) Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 385: P977-1010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
- Chi W, Mak K (2021) Review of the studies on the anti-tumoral effect of *Prunella vulgaris*. *J Biosci Med* 9: 124-153. <https://doi.org/10.4236/jbm.2021.912011>
- Feng L, Jia X, Zhu M, Chen Y, Feng Shi F (2010a) Chemoprevention by *Prunella vulgaris* L. extract of non-small cell lung cancer via promoting apoptosis and regulating the cell cycle. *Asian Pac J Cancer Prev* 11: 1355-1358. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21198292/>
- Feng L, Jia X, Zhu MM, Chen Y, Shi F (2010b) Antioxidant activities of total phenols of *Prunella vulgaris* L. *in vitro* and in tumor-bearing mice. *Molecules* 15: 9145-9156. <https://doi.org/10.3390/molecules15129145>
- Garraway LA (2013) Genomics-driven oncology: Framework for an emerging paradigm. *J Clin Oncol* 31: 1806-1814. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.8934>
- Gheno-Heredia Y, Chaves R (2019) Las plantas medicinales de la organización Masehual Ixtlamachilistli de Zongolica, Veracruz, México: Una perspectiva histórica. *Communication to the Ethnobotany & Allied Disciplines Conference 2019*. Veracruz, México.
- Hanan A, Mondragón P (2005) Malezas de México. *Prunella vulgaris*. CONABIO <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/lamiaceae/prunella-vulgaris/fichas/ficha.htm> [Consultado el 27 abril del 2023].
- Huang M, Wang Y, Xu L, You M (2015) Anti-tumor properties of *Prunella vulgaris*. *Curr Pharmacol Rep* 1: 401-419. <https://doi.org/10.1007/s40495-015-0038-6>
- Lozoya X, Zolla C (2015) *Lo invisible es verde*. 1a Ed. México: El vidrio en el espejo.
- Luo H, Zhao L, Li Y, Xia B, Lin Y, Xie J, Wu P, Liao D, Zhang Z, Lin L (2022) *Heliyon* 8(11): e11183. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11183>
- Mao X, Wang G, Zhang W, Li S (2013) A study on Inhibitory effect of spica *Prunella* extract on T lymphoma cell EL-4 tumour. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 10(5): 318-324. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3847423/>
- Martínez MM, Cuellar CA (2001) *Farmacognosia y productos naturales*. Habana: Felix Varela.
- Montejano R, Almaguer G (2023) Tamizaje fitoquímico del extracto etanólico de *Prunella vulgaris* L. *Educación y Salud Boletín Científico Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo* 11: 33-39. <https://doi.org/10.29057/icsa.v11i22.10320>
- OECD (2002) Test No. 423: Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264071001-en>
- OMS (2022) Informe Mundial sobre el Cáncer 2 de febrero 2022. Datos y cifras en Centro de prensa. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [Consultado el 22 de septiembre del 2022].
- OPS (2021) Día Mundial contra el Cáncer 2021: yo soy y voy a. Tendencias a futuro <https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-contra-cancer-2021-yo-soy-voy> [Consultado el 22 de mayo del 2023]
- Pan J, Wang H, Chen Y (2022) *Prunella vulgaris* L. A review of its ethnopharmacology, phytochemistry, quality control and pharmacological effects. *Front Pharmacol* 23 (13): 903171. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.903171>
- Park JH, Kwon HY, Sohn EJ, Kim KA, Kim B, Jeong SJ, Song JH, Koo JS, Kim SH (2013) Inhibition of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling mediates ursolic acid-induced apoptosis in PC-3 prostate cancer cells. *Pharmacol Rep* 65(5): 1366-1374. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71495-6](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71495-6)
- Pérez EBE, Villavicencio NMA, Ramírez AA (2003) *Lista de las plantas útiles del estado de Hidalgo*. 1a ed. Hidalgo: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
- SAGARPA (2021) Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio, Diario Oficial [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/203498/NOM-062-ZOO-1999\\_220801.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/203498/NOM-062-ZOO-1999_220801.pdf) [Consultado el 10 de julio del 2019].
- Solidoro SA (2010) Pobreza, inequidad y cáncer. *Acta Méd Peruana* 27(3): 204-206.
- Villavicencio NMA, Pérez EBE (1995) *Plantas Útiles del Estado de Hidalgo*. 1a ed. Hidalgo: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
- WFO (2023) The World Flora Online. wfo-0000283746 <http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000283746> [Consultado el 26 de abril del 2023].
- Yin SY, Wei WC, Jian FY, Yang NS (2013) Therapeutic applications of herbal medicines for cancer patients. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013: 302426. <https://doi.org/10.1155/2013/302426>
- Yu F, Zhang L, Ma R, Liu C, Wang Q, Yin D (2021) The antitumour effect of *Prunella vulgaris* extract on thyroid cancer cells *in vitro* and *in vivo*” *Evid Based Complement Alternat Med* 2021: 8869323. <https://doi.org/10.1155/2021/8869323>
- Zhao J, Ji D, Zhai X, Zhang L, Luo X, Fu X (2018) Oral administration of *Prunella vulgaris* L improves the effect of taxane on preventing the progression of breast cancer and reduces its side effects. *Front Pharmacol* 9: 806. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00806>
- Zhu K, Liu Q, Zhou Y, Tao C, Zhao Z, Sun J, Xu H (2015) Oncogenes and tumor suppressor genes: Comparative genomics and network perspectives. *BMC Genomics* 16 (Suppl. 7): S8. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-16-S7-S8>

**AUTHOR CONTRIBUTION:**

Contribution	Almaguer G	Molina EM	Becerril MA	Alanís E	Camacho A	Díaz A	Montejano JR
Concepts or ideas	x	x	x	x	x	x	x
Design	x	x	x	x	x	x	x
Definition of intellectual content	x	x	x	x	x	x	x
Literature search	x			x	x	x	x
Experimental studies	x	x	x				x
Data acquisition							
Data analysis	x	x		x			x
Statistical analysis	x		x		x	x	x
Manuscript preparation	x	x	x				
Manuscript editing				x	x	x	x
Manuscript review	x	x	x	x	x	x	x

**Citation Format:** Almaguer G, Molina EM, Becerril MA, Alanís E, Camacho A, Díaz A, Montejano JR (2024) Efecto antitumoral del extracto etanólico de *Prunella vulgaris* L. en linfoma murino *in vivo*. [Antitumoral effect of the ethanolic extract of *Prunella vulgaris* L. in an *in vivo* murine lymphoma]. J Pharm Pharmacogn Res 12(1): 164–153. [https://doi.org/10.56499/jppres23.1700\\_12.1.146](https://doi.org/10.56499/jppres23.1700_12.1.146)

**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.

**Open Access:** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits use, duplication, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license and indicate if changes were made.