



ACTIVIDAD ANTINEOPLÁSICA DE *NIGELLA SATIVA* (AJENUZ)

Md. Asaduzzaman Khan¹, Han-chun Chen^{1*}, Mousumi Tania¹ and Dianzheng Zhang^{1,2}

¹Department of Biochemistry, School of Biological Science and Technology, Central South University, Changsha, Hunan 410013, P R China. ²Department of Biochemistry/Molecular Biology, Philadelphia College of Osteopathic Medicine, Philadelphia, PA 19131, USA

*E-mail: chenhanchun@mail.csu.edu.cn, asadkhanbmj@yahoo.com

Resumen

Nigella sativa se ha empleado durante siglos como medicamento tradicional. El aceite crudo y la timoquinona (TQ) que se extraen de sus semillas y aceite son eficaces contra muchas enfermedades, tales como el cáncer, las complicaciones cardiovasculares, la diabetes, el asma, las nefropatías, etc. Es eficaz, a la vez que bastante inocua, contra los cánceres del sistema sanguíneo, de pulmón, de riñones, de hígado, de próstata, de mama, de cuello uterino y de piel. Los mecanismos moleculares que controlan esta función antineoplásica siguen sin estar claramente definidos; sin embargo, algunos estudios han mostrado que la TQ desempeña una función antioxidante y que mejora las defensas del organismo, induce la apoptosis y controla la vía Akt. A pesar de que hace miles de años desde que se reconoció que los compuestos de *N. sativa* tienen actividad antineoplásica, solo hace 2 o 3 décadas desde que se han empezado a realizar investigaciones científicas adecuadas sobre este importante medicamento tradicional. No hay muchos trabajos de investigación acerca de este importante medicamento tradicional y solo existen unos pocos artículos en las bases de datos científicas. En este artículo, hemos compendiado las diferentes acciones que poseen la TQ y el aceite crudo de *N. sativa* junto a la hora de hacer frente a los diferentes cánceres y, además, se han especificado sus mecanismos moleculares.

Palabras clave: Medicina tradicional; *Nigella sativa*; Timoquinona; Antioxidante; Mecanismo antineoplásico

Introducción

El cáncer es una de las principales amenazas de la vida moderna; se le considera la segunda causa de muerte tras el infarto de miocardio (Grundt, 1991). Millones de personas mueren cada año a causa del cáncer pese a los enormes esfuerzos realizados para encontrar métodos de control y cura. Durante el último siglo, se han realizado grandes avances en las ciencias médicas modernas para controlar las enfermedades, pero aún no es posible curar completamente muchas de ellas; es el caso del cáncer. Con el fin de encontrar tratamientos nuevos y originales, los científicos están trabajando de forma paralela tanto con la medicina tradicional o popular como con la medicina moderna. Así, *Nigella sativa* se ha utilizado con fines medicinales durante siglos. Procede del sudeste asiático, pero también se empleó en el antiguo Egipto, en Grecia, en el Oriente Medio y en África. En el Islam, se la percibe como uno de los remedios curativos más importantes (*Nigella-sativa-research.com*, 2010; Wikipedia, 2010). Es una planta con flores cuyas semillas se utilizan como especias. En español, la semilla recibe el nombre de "ajenuz", y en inglés, "blackcumin" (comino negro), mientras que en latín se la denominaba "panacea", cuyo significado es "cura de todas las enfermedades", y en árabe "habbabsawda" o "habbat al baraka", que traducido significa "semillas de la bendición". También se la conoce como "kalojeera" (en Bangladesh), "kalonji" (en India) y "hakjungchou" (en China) (Aggarwal *et al.*, 2008). Tanto las semillas como el aceite que se extraen de esta planta se utilizan con fines medicinales. Los principios activos de la *N. sativa* tienen efectos beneficiosos contra muchas enfermedades, los cánceres inclusive. Por ejemplo, es eficaz para reducir el riesgo de aterosclerosis, ya que disminuye los niveles séricos de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y aumenta los niveles séricos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad

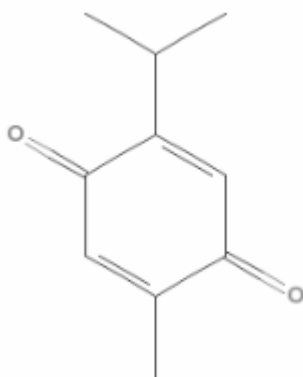


Khan *et al.*, Afr J Tradit Complement Altern Med. (2011) 8(S):226-232

(Dahriet *ál.*, 20055; Nader *et ál.*, 2010); en el caso de la diabetes, tiene efectos protectores y terapéuticos, ya que disminuye los cambios morfológicos y preserva la integridad de las células β (Kanter *et ál.*, 2009) y cambia para mejor las actividades de las enzimas hepáticas (Pari y Sankaranarayanan, 2009); es eficaz contra la hipertensión (Khattab y Nagi, 2007; Dehkordi y Kamkhah, 2008); tiene un efecto antihistamínico potente en las vías respiratorias de los pacientes asmáticos (Boskabady *et ál.*, 2010); sus compuestos son prometedores a la hora de complementar el tratamiento específico de la esquistosomiasis (El Shenawy *et ál.*, 2008); su aceite protege el tejido renal contra las radicales libres del oxígeno, lo cual obstaculiza la disfunción renal y las anomalías morfológicas (Bayraket *ál.*, 2008; Uzet *ál.*, 2008; Raghebet *ál.*, 2009). Durante miles de años, el Unani, el Ayurveda y el sistema de medicina chino, los cuales proceden de los árabes, de India y Bangladesh y de China, respectivamente, han empleado las semillas, los aceites y los extractos de *N. sativa* como sustancias antineoplásicas. En comparación, las investigaciones científicas modernas dedicadas a la actividad antineoplásica de *N. sativa* tienen una historia muy reciente (durante las últimas 2-3 décadas). No hay muchos trabajos de investigación en este campo y solo existe una cantidad muy limitada de artículos de revisión. Hemos realizado una búsqueda en las bases de datos científicas tipo Pubmed, Web of Science y Google Scholar y hemos resumido la información científica actual sobre las actividades antineoplásicas de *N. sativa* junto con sus mecanismos de acción.

Función de *N. sativa* como sustancia antineoplásica

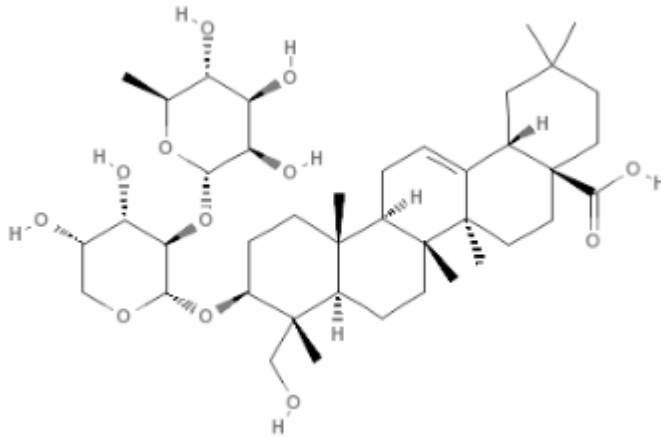
Se han descubierto muchos principios activos en las semillas de *N. sativa*. Las semillas contienen aceites fijos y esenciales, proteínas, alcaloides y saponinas (Ali y Blunden, 2003). Ghoshe *et ál.* (1999) describieron cuantitativamente cuatro compuestos farmacológicos importantes en el aceite de las semillas de *N. sativa* usando la HPLC: timoquinona (TQ), ditimoquinona (DTQ), timohidroquinona (THQ) y timol (THY). Se ha puesto de manifiesto que muchas de las actividades biológicas de estas semillas se deben a la timoquinona, el principal compuesto del aceite esencial, que también se encuentra presente en el aceite fijo (Ali y Blunden, 2003). A la TQ se la considera una potente sustancia antioxidante (Badary *et ál.*, 2003), anticancerígena y antimutágena (Bourgouet *ál.*, 2008; Khader *et ál.*, 2010) (véase la estructura de la timoquinona en la Figura 1a). Además, la TQ es un compuesto relativamente inocuo, en particular cuando se administra por vía oral a animales experimentales (Al-Ali *et ál.*, 2008). También se observó que la hederina- α , una saponina triterpénica pentacíclica (véase su estructura en la figura Figura 1b) que se extrae de las semillas de *N. sativa*, tiene una actividad antitumoral *in vivo* potente (Swamy y Huat, 2003).



(a) Timoquinona (fuente: PubChem-CID [10281](#))



Khan *et al.*, Afr J Tradit Complement Altern Med. (2011) 8(S):226-232



(b) Hederina- α (fuente: PubChem-CID [73296](#))

Figura 1. Estructura química de las sustancias antitumorales extraídas de *N. sativa*

Las semillas, aceites o principios activos (como la TQ) de *N. sativa* son eficaces contra diferentes cánceres:



Neoplasia hemática

El-Mahdy *et al.* (2005) observaron que la TQ tiene un efecto antiproliferativo en las células HL-60 de leucemia mieloblástica humana. Effenberger *et al.* (2010) pusieron a prueba los derivados de la TQ que portan residuos de 6-alquilo con grupos terminales terpénicos en células HL-60 y en las de melanoma 518A2. Descubrieron que estos derivados inducen la apoptosis asociada a la fragmentación en escalera del ADN, la disminución del potencial de la membrana mitocondrial y un ligero aumento de las especies reactivas del oxígeno. Swamy y Huat (2003) observaron que la hederina- α también inducía la muerte de las células P388 de leucemia murina, ya que se producía un aumento de la apoptosis, el cual que iba en función de la dosis y del tiempo.

Cáncer de mama

Se descubrió que los extractos acuosos y alcohólicos de *N. sativa* tenían eficacia *in vitro* a la hora de inactivar las células del cáncer de mama (Farah y Begum, 2003). Además, administrar *N. sativa* en combinación con melatonina y ácido retinoico a ratas con carcinomas de mama provocaba una disminución de los efectos cancerígenos de DMBA (7,12-dimetilbenzoantraceno) (El-Aziz *et al.*, 2005). Effenberger *et al.* (2010) pusieron a prueba los residuos de 6-alquilo con grupos terminales terpénicos de la TM en células de carcinoma de mama MCF-7/Topo. Descubrieron que estos derivados provocaban la muerte celular mediante apoptosis.

Cáncer de colon

Gali-Muhtasib *et al.* (2004) sugirieron que la TQ tenía una acción antineoplásica y proapoptótica en el caso de la estirpe celular HCT116 de cáncer de colon. Salim y Fukushima (2003) pusieron de manifiesto que el aceite volátil de *N. sativa* era una sustancia que no tenía efectos secundarios manifiestos y que podía inhibir la carcinogénesis en el colon de ratas cuyo cáncer se encuentra en un estadio postinicial. Norwood *et al.* (2006) sugirieron emplear la TQ como antineoplásico en el caso de las células de cáncer de colon SW-626; esta, además, tiene una acción similar al 5-fluorouracil. Sin embargo, en células HT-29 (adenocarcinoma de colon), no se percibió ningún efecto por parte de la TQ (Rooney y Ryan, 2005).

Cáncer de páncreas

Chehlet *et al.* (2009) mostraron que la TQ, el principal elemento constitutivo del extracto oleoso de *N. sativa*, inducía la apoptosis e inhibía la proliferación de las células de ADP (adenocarcinoma ductal pancreático). También sugirieron emplear TQ para inhibir las vías proinflamatorias; esta sería una estrategia novedosa prometedor, puesto que combina modos de acción antiinflamatorios y proapoptóticos. La TQ también anula la activación de NF- κ B inducida por la gemcitabina o el oxaliplatino, y esto da lugar a una quimiosensibilización por parte de los tumores pancreáticos a los tratamientos convencionales (Banerjee *et al.*, 2009). La glucoproteína de alto peso molecular alto mucin 4 (MUC4) se expresa de manera anormal en el cáncer de páncreas y contribuye a la regulación de la diferenciación, la proliferación, la metástasis y la quimiorresistencia de las células de cáncer de páncreas. Torres *et al.* (2010) sopesaron el efecto de regulación por disminución que tenía la TQ sobre la MUC4 en las células de cáncer de páncreas. Sin embargo, en otro estudio, Rooney y Ryan (2005) no percibieron que la TQ tuviera una función preventiva en el caso de las células MIA PaCa-2 (carcinoma de páncreas).

Cáncer de hígado

Thabrew *et al.* (2005) pusieron a prueba la actividad citotóxica de las semillas de *N. sativa* en la estirpe celular de hepatoma humano HepG2, y se percibió un efecto inhibitorio de un 88% en tales células tras una incubación de 24 h y administrar diferentes concentraciones (0-50 mg/ml) de extracto de *N. sativa*. Nagi y Almakki (2009) observaron que administrar TQ por vía oral tenía eficacia a la hora de aumentar la actividad de la quinona-reductasa y de la glutatión-transferasa; por esto, se la considera una sustancia profiláctica prometedor contra la carcinogénesis y la toxicidad químicas en el cáncer de hígado.



Cáncer de pulmón

Swamy y Huat (2003) mencionaron que la hederina- α extraída de *N. sativa* poseía una actividad antitumoral a la hora de hacer frente al LL/2 (carcinoma pulmonar de Lewis) en ratones BDF1. Asimismo, Mabrouk et al. (2002) mostraron que complementar la dieta con miel y *N. sativa* producía un efecto protector contra la agresión oxidativa inducida por MNU (metilnitrosourea), contra la respuesta inflamatoria y contra la carcinogénesis en los pulmones, en la piel y en el colon. Sin embargo, Rooney y Ryan (2005) observaron que la hederina- α y la TQ, los dos principales compuestos bioactivos de *N. sativa* no potenciaban ni la citotoxicidad ni la apoptosis en las células A549 (carcinoma pulmonar) y HEP-2 (carcinoma epidermoide de laringe).

Cáncer de piel

La aplicación tópica del extracto de *N. sativa* inhibía las etapas iniciación/promoción [dimetilbenzantraceno (DMBA)/aceite de croton] de la carcinogénesis de piel en ratones. De nuevo, la administración por vía intraperitoneal de *N. sativa* (100 mg/kg de peso corporal) pasados 30 días desde la administración por vía subcutánea de MCA (20-metilcolantreno) inhibía los sarcomas de las partes blandas a un 33,3%, mientras que en el caso de los controles tratados con MCA, el sarcoma permanecía en un 100% (Salomiet al., 1991).

Fibrosarcoma

Se administró la TQ extraída de *N. sativa* (0,01% en agua potable) una semana antes y después del tratamiento con MCA, e inhibió la incidencia tumoral (fibrosarcoma) y la masa tumoral en alrededor de un 43% y un 34% respectivamente, en comparación con los resultados del grupo que recibía MCA en monoterapia. Asimismo, la TQ retrasaba el inicio de los fibrosarcomas inducidos por MCA. Además, ciertos estudios *in vitro* mostraron que la TQ inhibía la supervivencia de las células de fibrosarcoma; la IC50 (mitad de la concentración inhibitoria máxima) era de 15 mm (Badary y Gamal, 2001). El aceite de *N. sativa* también disminuía el potencial fibrinolítico de la estirpe celular de fibrosarcoma humano HT1080 *in vitro* (Awad, 2005).

Cáncer renal

Khan y Sultana (2005) observaron que *N. sativa* tenía un efecto quimiopreventivo contra la agresión oxidativa renal inducida por el nitrilotriacetato de hierro (Fe-NTA), contra la respuesta hiperproliferativa y contra la carcinogénesis renal. Un tratamiento por vía oral con *N. sativa* (50 – 100 mg/kg de peso corporal) en las ratas dio lugar a una disminución notable de la generación de H₂O₂, de la síntesis de ADN y de la incidencia tumoral.

Cáncer de próstata

La TQ extraída de *N. sativa* inhibía, mediante la disminución del AR (receptor de andrógenos) y del E2F-1 (un factor de transcripción), la síntesis de ADN, la proliferación y la viabilidad de las células epiteliales cancerosas de la próstata (LNCaP, C4-B, DU145 y PC-3), pero no de las no cancerosas (BPH-1) (Kasebet al., 2007). En este estudio, los investigadores sugirieron que la TQ era eficaz a la hora de tratar los cánceres de próstata sensibles y resistentes al tratamiento hormonal. Yiet al. (2008) descubrieron que la TQ bloqueaba la angiogénesis *in vitro* e *in vivo*, evitaba la angiogénesis tumoral en un modelo de xenoinjerto de cáncer de próstata humano (PC3) implantado en ratones, e inhibía el crecimiento tumoral de la próstata en dosis bajas mientras que no tenía apenas efectos secundarios quimiotóxicos. Además, observaron que las células endoteliales eran más sensibles a la apoptosis celular y a la inhibición de la proliferación y migración celulares inducidas por la TQ que las células cancerosas PC3. La TQ también inhibía la activación de las cinasas reguladas por señales extracelulares provocada por el factor de crecimiento del endotelio vascular, pero no mostró un efecto inhibitorio sobre la activación del receptor 2 del factor del crecimiento del endotelio vascular.



Cáncer de cuello uterino

Shafiet *ál.* (2009) observaron que los extractos de metanol, de n-hexano y de cloroformo de *N. sativa* destruían eficazmente las células HeLa (cáncer de cuello uterino epitelial humano) mediante la inducción de la apoptosis. Effenberger et *ál.* (2010) probaron los residuos de 6 alquilo con grupos terminales terpénicos de la TQ sobre el carcinoma de cuello uterino KB-V1/Vb1 resistente a múltiples fármacos y descubrieron que estos derivados inducían la muerte celular mediante apoptosis.

Mecanismos moleculares de la acción de *N. sativa* contra el cáncer

El cáncer puede definirse como un crecimiento celular anómalo causado por una alteración genética. Así que, cualquier sustancia que tenga actividad antineoplásica, o bien protegerá el material genético de las alteraciones, o bien destruirá las células cancerosas alteradas genéticamente. Los principios activos (principalmente, la TQ) de *N. sativa* actúan mediante diversas vías moleculares sobre las células cancerosas con el fin de facilitar su destrucción (Figura 2).

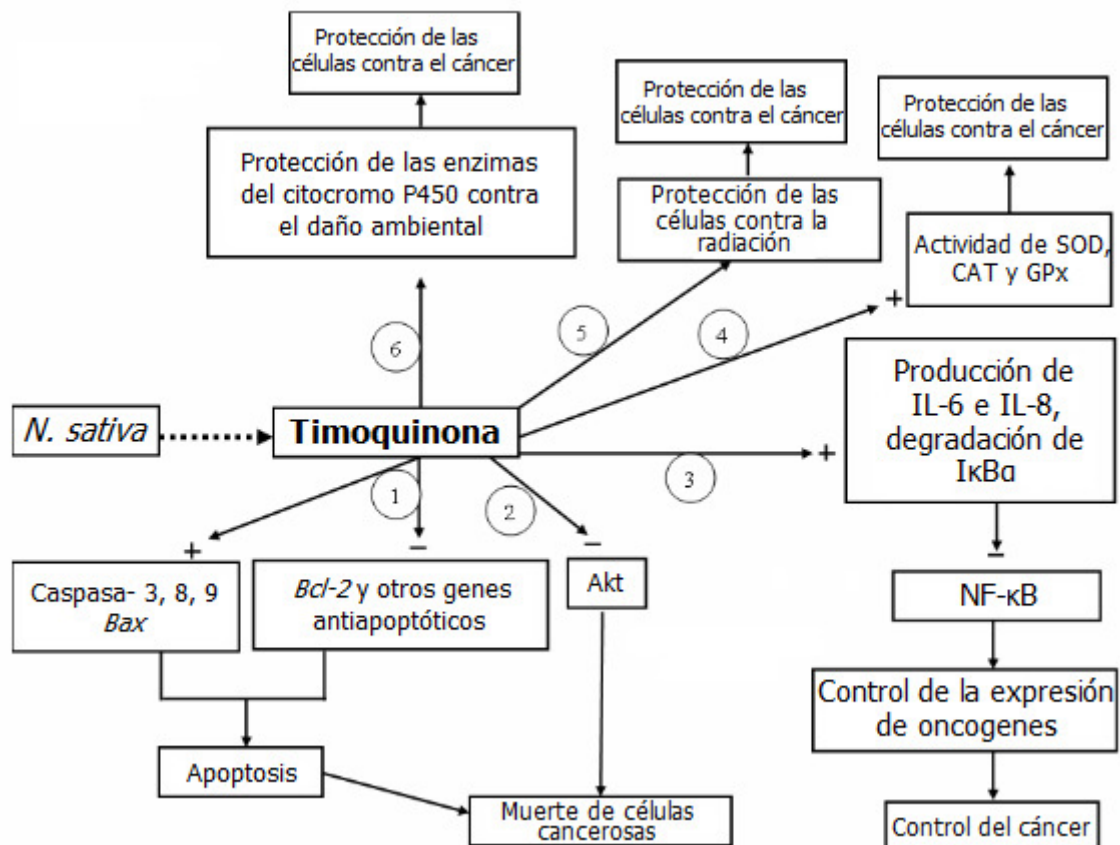


Figura 2: Posibles mecanismos de la acción de la timoquinona (TQ). (1) La TQ induce la muerte celular apoptótica en los tejidos canceroso aumentando la expresión de los genes apoptóticos (Caspasas y *Bax*) y disminuye la expresión de los genes antiapoptóticos (p. ej., *Bcl-2*); (2) la TQ inhibe la activación de Akt mediante desfosforilación y, por tanto, bloquea la supervivencia de las células cancerosas; (3) la TQ desactiva la vía *NF-κB* al inducir la producción de citocinas y, por tanto, controla la expresión oncogénica; (4) la TQ incrementa la actividad de las enzimas antioxidantes y protege las células del cáncer; (5) la TQ protege la lesión de las células normales causada por la radiación ionizante en el tratamiento del cáncer; (6) la TQ impide que se produzca una lesión en las enzimas del CYP450. '+' indica que el efecto es de aumento y '-', que es de disminución.



Khan *et al.*, Afr J Tradit Complement Altern Med. (2011) 8(S):226-232

El-Mahdy *et al.* (2005) hicieron una sugerencia acerca de cuáles pensaban que eran los mecanismos apoptóticos que se encontraban tras el efecto antiproliferativo de la TQ (de *N. sativa*) en el caso de las células HL-60 de leucemia mieloblástica. Observaron que la TQ induce la apoptosis, deteriora el potencial de la membrana mitocondrial y desencadena la activación de las caspasas 8, 9 y 3 en las células HL-60. Había ciertos inhibidores que se encargaban de inhibir la apoptosis inducida por la TQ; estos eran: (1) z-VAD-FMK, inhibidor general de las caspasas; (2) z-DEVD-FMK, inhibidor específico para la caspasa 3; y (3) z-IETD-FMK, inhibidor específico para la caspasa 8. Además, el inhibidor de la caspasa 8 bloqueaba la activación de la caspasa 3 inducida por la TQ, la escisión de PARP y la liberación de citocromo c al citoplasma por parte de la mitocondria. Además, realizar un tratamiento con TQ en las células HL-60 propició un notable aumento de la relación Bax/Bcl-2 debido a que se producía un incremento regulado de la proteína Bax y un descenso regulado de la proteína Bcl-2. Los resultados obtenidos indicaron que la apoptosis inducida por la TQ se asocia a la activación de las caspasas 8, 9 y 3, y es la caspasa 8 la que actúa como activadora corriente arriba; una vez activada la caspasa 8, esta inicia la liberación de citocromo c durante la apoptosis inducida por la TQ. También se descubrió que la TQ tenía una acción proapoptótica contra la estirpe celular HCT116 de cáncer de colon (Gali-Muhtasib *et al.*, 2004). Se mostró que los efectos apoptóticos de la TQ quedaban modulados por la proteína Bcl-2 y que estaban vinculados y dependían de p53. La TQ también disminuye la expresión de los productos génicos antiapoptóticos (IAP1, IAP2, XIAP, Bcl-2 y survivina) regulados por NF- κ B (Sethi *et al.*, 2008). Torres *et al.* (2010) descubrieron que, en el caso de las células de cáncer de páncreas, la TQ inducía la apoptosis mediante las vías de la cinasa c-Jun NH(2) terminal y de la proteína cinasa activada por mitógenos p38.

También se ha observado que la TQ posee una acción que le permite controlar la vía Akt. Yiet *et al.* (2008) descubrieron que la TQ inhibe de manera eficaz la migración, la invasión y la formación de un tubo endotelial por parte de las células endoteliales de la vena umbilical humana al bloquear la activación de AKT y de la cinasa regulada por señales extracelulares. Xuan *et al.* (2010) descubrieron que la TQ anulaba la fosforilación de las cinasas pro-supervivencia Akt y ERK1/2 inducida por LPS (lipopolisacáridos, un componente bacteriano) en el caso de las células dendríticas.

NF- κ B desempeña un papel crucial en la regulación de la respuesta inmunitaria; además, se ha descubierto que una incorrecta regulación de NF- κ B está asociada al cáncer (Albensi y Mattson, 2000). Sethi *et al.* (2008) descubrieron que la TQ bloqueaba la activación de NF- κ B inducida por el factor de necrosis tumoral en función de la dosis y del tiempo y que inhibía la activación de NF- κ B inducida por diversos carcinógenos y estímulos inflamatorios. Existe una relación entre bloqueo de la activación de NF- κ B y la inhibición de la activación secuencial de la cinasa I κ B- α , de la fosforilación de I κ B- α , de la degradación de I κ B- α , de la fosforilación de p65, de la translocación nuclear de p65 y de la expresión del gen marcador dependiente de NF- κ B. Asimismo, Oberget *et al.* (2009) observaron que una melanina herbaria (MH) de *N. sativa* modulaba la producción de citocinas; también sugirieron que podría ser un ligando del TLR4 (receptor 4 de tipo *tol*). Estudiaron la posibilidad de que la producción de citocinas inducida por la MH siguiese la vía de señalización NF- κ B, y descubrieron que la MH inducía la degradación de I κ B- α , lo cual es un paso crucial para la activación de la NF- κ B. Además, añadir inhibidores específicos de la cinasa I κ B (IKK) provocaba una inhibición eficaz de la producción de IL-8 e IL-6 inducida por la MH por parte de las células HEK293 transfectadas con TLR-4 (riñón embrionario) y de las células THP-1 (leucemia monocítica aguda humana) (Oberget *et al.*, 2009).

Un gran número de estudios puso de manifiesto que el aceite o la TQ extraídos de *N. sativa* tienen actividad antioxidante e incrementan la actividad de ciertas enzimas antioxidantes tales como la superóxido-dismutasa (SOD), la catalasa (CAT), el glutatión-peroxidasa (GPx), etc. (Ebruet *et al.*, 2008; Barronet *et al.*, 2008; Ismaile *et al.*, 2010). Además, las enzimas antioxidantes están claramente relacionadas con el cáncer: así, en esencia, un aumento de su actividad tiene un efecto beneficioso contra el cáncer (Khan *et al.*, 2010). Administrar aceite o TQ de *N. sativa* puede aminorar la toxicidad que provocan otros antineoplásicos (por ejemplo, la ciclofosfamida), debido a que se produce un aumento de los mecanismos antioxidantes, lo cual indica una posible aplicación clínica de estas sustancias con el fin de reducir al máximo los efectos tóxicos del tratamiento con antineoplásicos (Alenzi *et al.*, 2010).

Además de estas propiedades inhibitorias con respecto al cáncer, los compuestos de *N. sativa* tienen un papel protector contra el cáncer. Ibrahim *et al.* (2008) observaron que administrar aceite de *N. sativa* tenía un efecto protector contra el bloqueo del CYP (enzimas del citocromo P450 metabolizadoras de fármacos) mediado por CCl₄. Además, las anomalías genéticas y los polimorfismos de las enzimas del CYP se asocian al cáncer (Sim y Ingelman-Sundberg, 2006; Chen *et al.*, 2008). La radioterapia es una de las estrategias más frecuentes para tratar los cánceres humanos, pero es algo arriesgada para los tejidos normales. Cemek *et al.* (2006) mostraron que el tratamiento con *N. sativa* y glutatión antagoniza notablemente los efectos de la radiación. Por tanto, *N. sativa* podría ser una sustancia beneficiosa para



Khan et al., Afr J Tradit Complement Altern Med. (2011) 8(S):226-232

proteger contra las lesiones debidas a la radiación ionizante. Assayed (2010) investigó la capacidad radioprotectora del aceite crudo de *N. sativa* contra los efectos adversos hematopoyéticos de la radioterapia con rayos γ . Descubrió que la radioterapia daba lugar a una reducción notable del título de hemolisinas (un anticuerpo) y a una respuesta hipersensible de tipo tardía en las ratas tratadas con radioterapia, además de una leucopenia considerable y una disminución notable de la proteína total plasmática y de la concentración de globulina, y una depleción de los folículos linfoides del bazo y del timo. Además, hubo un aumento notable de la concentración de malondialdehído que conllevó una reducción importante de la actividad del GPx y de la CAT en plasma y del SOD en eritrocitos. Pero la administración por vía oral del aceite de *N. sativa* antes de la radioterapia normalizaba considerablemente todos los criterios anteriormente mencionados y producía una regeneración importante de los folículos del hígado y del timo. Por tanto, se considera que el aceite de *N. sativa* es una sustancia radioprotectora natural prometedora contra los efectos oxidativos e inmunosupresores de la radiación ionizante.

Observaciones finales

La actividad antineoplásica de los compuestos de *N. sativa* se reconoció hace miles de años, pero las investigaciones científicas adecuadas sobre este importante medicamento tradicional tienen una historia muy reciente. Deben realizarse más trabajos de investigación al respecto, porque es un antineoplásico seguro y prometededor. En concreto, los investigadores deberían estudiar en más extensión los principios activos, porque hay muy pocos artículos originales sobre la composición química de las semillas o el aceite de *N. sativa*. Además, también deberían investigarse con más atención los mecanismos moleculares exactos de la timoquinona y otros compuestos sobre diversos cánceres, porque hasta ahora, los datos que se tienen al respecto no son muy claros. Por ejemplo, se dice que el aceite de *N. sativa* puede proteger las células de la radiación, pero no se comprenden correctamente los mecanismos que hay detrás de este hecho. En la actualidad, está volviendo a despertar el interés por los remedios tradicionales en diversas partes del mundo. Ahora, muchos investigadores creen que la medicina tradicional ofrece nuevos tratamientos prometedores contra el cáncer. Investigar de manera extensa sobre *N. sativa* podría contribuir a descubrir nuevas estrategias para enfrentar al cáncer.



Referencias

1. Aggarwal, B.B., Kunnumakkara, A.B., Harikumar, K.B., Tharakan, S.T., Sung, B. and Anand, P. (2008). Potential of spice-derived phytochemicals for cancer prevention. *Planta Med.*, **74**: 1560-1569.
2. Al-Ali, A., Alkhawajah, A.A., Randhawa, M.A. and Shaikh, N.A. (2008). Oral and intraperitoneal LD50 of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.*, **20**: 252-257.
3. Albeni, B.C. and Mattson, M.P. (2000). Evidence for the involvement of TNF and NF-kappaB in hippocampal synaptic plasticity. *Synapse*, **35**: 151-159.
4. Alenzi, F.Q., El-Bolkiny, Yel.-S. and Salem, M.L. (2010). Protective effects of *Nigella sativa* oil and thymoquinone against toxicity induced by the anticancer drug cyclophosphamide. *Br. J. Biomed. Sci.*, **67**: 20-28.
5. Ali, B.H. and Blunden, G. (2003). Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother. Res.*, **17**: 299-305.
6. Assayed, M.E. (2010). Radioprotective effects of black seed (*Nigella sativa*) oil against hemopoietic damage and immunosuppression in gamma-irradiated rats. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, **32**: 284-296.
7. Awad, E.M. (2005). In vitro decreases of the fibrinolytic potential of cultured human fibrosarcoma cell line, HT1080, by *Nigella sativa* oil. *Phytomedicine*, **12**: 100-107.
8. Badary, O.A. and Gamal El-Din, A.M. (2001). Inhibitory effects of thymoquinone against 20-methylcholanthrene-induced fibrosarcoma tumorigenesis. *CancerDetect. Prev.*, **25**: 362-368.
9. Badary, O.A., Taha, R.A., Gamal el-Din, A.M. and Abdel-Wahab, M.H. (2003). Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. *Drug Chem. Toxicol.*, **26**: 87-98.
10. Banerjee, S., Kaseb, A.O., Wang, Z., Kong, D., Mohammad, M., Padhye, S., Sarkar, F.H. and Mohammad, R.M. (2009). Antitumor activity of gemcitabine and oxaliplatin is augmented by thymoquinone in pancreatic cancer. *Cancer Res.*, **69**: 5575-5583.
11. Barron, J., Bnghuzzi, H. and Tucci, M. (2008). Effects of thymoquinone and selenium on the proliferation of mg 63 cells in tissue culture. *Biomed. Sci. Instrum.*, **44**: 434-440.
12. Bayrak, O., Bavbek, N., Karatas, O.F., Bayrak, R., Catal, F., Cimentepe, E., Akbas, A., Yildirim, E., Unal, D. and Akcay, A. (2008). *Nigella sativa* protects against ischaemia/reperfusion injury in rat kidneys. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **23**: 2206-2212.
13. Bourgou, S., Ksouri, R., Bellila, A., Skandrani, I., Falleh, H. and Marzouk, B. (2008). Phenolic composition and biological activities of Tunisian *Nigella sativa* L. shoots and roots. *C. R. Biol.*, **331**: 48-55.
14. Boskabady, M.H., Mohsenpoor, N. and Takaloo, L. (2010). Antiasthmatic effect of *Nigella sativa* in airways of asthmatic patients. *Phytomedicine* Epub ahead of print. PMID: 20149611.
15. Cemek, M., Enginar, H., Karaca, T. and Unak, P. (2006). In vivo radioprotective effects of *Nigella sativa* L oil and reduced glutathione against irradiation-induced oxidative injury and number of peripheral blood lymphocytes in rats. *Photochem. Photobiol.*, **82**: 1691-1696.
16. Chehl, N., Chipitsyna, G., Gong, Q., Yeo, C.J. and Arafat, H.A. (2009). Anti-inflammatory effects of the *Nigella sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *HPB (Oxford)*, **11**: 373-381.
17. Chen, H.C., Hu, W.X., Liu, Q.X., Li, W.K., Chen, F.Z., Rao, Z.Z., Liu, X.F., Luo, Y.P. and Cao, Y.F. (2008). Genetic polymorphisms of metabolic enzymes CYP1A1, CYP2D6, GSTM1 and GSTT1 and leukemia susceptibility. *Eur. J. Cancer Prev.*, **17**: 251-258.
18. Dahri, A.H., Chandiol, A.M., Rahoo, A.A. and Memon, R.A. (2005). Effect of *Nigella sativa* (kalonji) on serum cholesterol of albino rats. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.*, **17**: 72-74.
19. Dehkordi, F.R. and Kamkhah, A.F. (2008). Antihypertensive effect of *Nigella sativa* seed extract in patients with mild hypertension. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **22**: 447-452.
20. Ebru, U., Burak, U., Yusuf, S., Reyhan, B., Arif, K., Faruk, T.H., Emin, M., Aydin, K., Atilla, I.I., Semsettin, S. and Kemal, E. (2008). Cardioprotective effects of *Nigella sativa* oil on cyclosporine A-induced cardiotoxicity in rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **103**: 574-580.
21. Effenberger, K., Breyer, S. and Schobert, R. (2010). Terpene conjugates of the *Nigella sativa* seed-oil constituent thymoquinone with enhanced efficacy in cancer cells. *Chem. Biodivers.*, **7**: 129-139.
22. El-Aziz, M.A., Hassan, H.A., Mohamed, M.H., Meki, A.R., Abdel-Ghaffar, S.K. and Hussein, M.R. (2005). The biochemical and morphological alterations following administration of melatonin, retinoic acid and *Nigella sativa* in mammary carcinoma: an animal model. *Int. J. Exp. Pathol.*, **86**: 383-396.
23. El-Mahdy, M.A., Zhu, Q., Wang, Q.E., Wani, G. and Wani, A.A. (2005). Thymoquinone induces apoptosis through activation of caspase-8 and mitochondrial events in p53-null myeloblastic leukemia HL-60 cells. *Int. J. Cancer*, **117**: 409-417.



Khan *et al.*, Afr J Tradit Complement Altern Med. (2011) 8(S):226-232

24. El Shenawy, N.S., Soliman, M.F. and Reyad, S.I. (2008). The effect of antioxidant properties of aqueous garlic extract and *Nigella sativa* as anti-schistosomiasis agents in mice. Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paulo., **50**: 29-36.
25. Farah, I.O. and Begum, R.A. (2003). Effect of *Nigella sativa* (N. sativa L.) and oxidative stress on the survival pattern of MCF-7 breast cancer cells. Biomed. Sci. Instrum., **39**: 359-364.
26. Gali-Muhtasib, H., Diab-Assaf, M., Boltze, C., Al-Hmaira, J., Hartig, R., Roessner, A. and Schneider-Stock, R. (2004). Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. Int. J. Oncol., **25**: 857-866.
27. Ghosheh, O.A., Houdi, A.A. and Crooks, P.A. (1999). High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa* L.). J. Pharm. Biomed. Anal., **19**: 757-762.
28. Grundy, S.M. (1991). Recent nutrition research: implications for foods of the future. Ann. Med., **23**: 187-193.
29. Ibrahim, Z.S., Ishizuka, M., Soliman, M., ElBohi, K., Sobhy, W., Muzandu, K., Elkattawy, A.M., Sakamoto, K.Q. and Fujita, S. (2008). Protection by *Nigella sativa* against carbon tetrachloride-induced downregulation of hepatic cytochrome P450 isozymes in rats. Jpn. J. Vet. Res., **56**: 119-128.
30. Ismail, M., Al-Naqeep, G. and Chan, K.W. (2010). *Nigella sativa* thymoquinone-rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats. Free Radic. Biol. Med., **48**: 664-672.
31. Kanter, M., Akpolat, M. and Aktas, C. (2009). Protective effects of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds on beta-cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats: a light and electron microscopic study. J. Mol. Histol., **40**: 379-385.
32. Kaseb, A.O., Chinnakannu, K., Chen, D., Sivanandam, A., Tejwani, S., Menon, M., Dou, Q.P. and Reddy, G.P. (2007). Androgen receptor and E2F-1 targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. Cancer Res., **67**: 7782-7788.
33. Khader, M., Bresgen, N. and Eckl, P.M. (2010). Antimutagenic effects of ethanolic extracts from selected Palestinian medicinal plants. J. Ethnopharmacol., **127**: 319-324.
34. Khan, M.A., Tania, M., Zhang, D.Z. and Chen, H.C. (2010). Antioxidant enzymes and cancer. Chin. J. Cancer Res., **22**: 87-92.
35. Khan, N. and Sultana, S. (2005). Inhibition of two stage renal carcinogenesis, oxidative damage and hyperproliferative response by *Nigella sativa*, Eur. J. Cancer Prev., **14**: 159-168.
36. Khattab, M.M. and Nagi, M.N. (2007). Thymoquinone supplementation attenuates hypertension and renal damage in nitric oxide deficient hypertensive rats. Phytother. Res., **21**: 410-414.
37. Mabrouk, G.M., Moselhy, S.S., Zohny, S.F., Ali, E.M., Helal, T.E., Amin, A.A. and Khalifa, A.A. (2002). Inhibition of methylnitrosourea (MNU) induced oxidative stress and carcinogenesis by orally administered bee honey and *Nigella* grains in Sprague Dawely rats. J. Exp. Clin. Cancer Res., **21**: 341-346.
38. Nader, M.A., el-Agamy, D.S. and Suddek, G.M. (2010). Protective effects of propolis and thymoquinone on development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. Arch. Pharm. Res., **33**: 637-643.
39. Nagi, M.N. and Almakki, H.A. (2009). Thymoquinone supplementation induces quinone reductase and glutathione transferase in mice liver: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. Phytother. Res., **23**: 1295-1298.
40. Nigella-sativa-research.com (2010). *Nigella Sativa* – History & Origins; Available at: http://nigella-sativa-research.com/?page_id=41. Accessed February, 03, 2010.
41. Norwood, A.A., Tan, M., May, M., Tucci, M. and Bengehuzzi, H. (2006). Comparison of potential chemotherapeutic agents, 5fluoruracil, green tea, and thymoquinone on colon cancer cells. Biomed. Sci. Instrum., **42**: 350-356.
42. Oberg, F., Haseeb, A., Ahnfelt, M., Pontén, F., Westermark, B. and El-Obeid, A. (2009). Herbal melanin activates TLR4/NF-kappaB signaling pathway. Phytomedicine, **16**: 477-484.
43. Pari, L. and Sankaranarayanan, C. (2009). Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. Life Sci., **85**: 830-834.
44. Ragheb, A., Attia, A., Eldin, W.S., Elbarbry, F., Gazarin, S. and Shoker, A. (2009). The protective effect of thymoquinone, an antioxidant and anti-inflammatory agent, against renal injury: a review. Saudi J. Kidney Dis. Transpl., **20**: 741-752.
45. Rooney, S. and Ryan, M.F. (2005). Modes of action of alpha-hederin and thymoquinone, active constituents of *Nigella sativa*, against HEP-2 cancer cells. Anticancer Res., **25**: 4255-4259.
46. Salim, E.I. and Fukushima, S. (2003). Chemopreventive potential of volatile oil from black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds against rat colon carcinogenesis. Nutr. Cancer, **45**: 195-202.



Khan et al., Afr J Tradit Complement Altern Med. (2011) 8(S):226-232

47. Salomi, M.J., Nair, S.C. and Panikkar, K.R. (1991). Inhibitory effects of *Nigella sativa* and saffron (*Crocus sativus*) on chemical carcinogenesis in mice. *Nutr. Cancer*, **16**: 67-72.
48. Sethi, G., Ahn, K.S. and Aggarwal, B.B. (2008). Targeting nuclear factor-kappa B activation pathway by thymoquinone: role in suppression of antiapoptotic gene products and enhancement of apoptosis. *Mol. Cancer Res.*, **6**: 1059-1070.
49. Shafi, G., Munshi, A., Hasan, T.N., Alshatwi, A.A., Jyothy, A. and Lei, D.K. (2009). Induction of apoptosis in HeLa cells by chloroform fraction of seed extracts of *Nigella sativa*. *Cancer Cell Int.*, **9**: 29-36.
50. Sim, S.C. and Ingelman-Sundberg, M. (2006). The human cytochrome P450 Allele Nomenclature Committee Web site: submission criteria, procedures, and objectives. *Methods Mol. Biol.*, **320**: 183-191.
51. Swamy, S.M. and Huat, B.T. (2003). Intracellular glutathione depletion and reactive oxygen species generation are important in alphahederin-induced apoptosis of P388 cells. *Mol. Cell Biochem.*, **24**: 127-139.
52. Thabrew, M.I., Mitry, R.R., Morsy, M.A. and Hughes, R.D. (2005). Cytotoxic effects of a decoction of *Nigella sativa*, *Hemidesmus indicus* and *Smilax glabra* on human hepatoma HepG2 cells. *Life Sci.*, **77**: 1319-1330.
53. Torres, M.P., Ponnusamy, M.P., Chakraborty, S., Smith, L.M., Das, S., Arafat, H.A. and Batra, S.K. (2010). Effects of Thymoquinone in the Expression of Mucin 4 in Pancreatic Cancer Cells: Implications for the Development of Novel Cancer Therapies. *Mol. Cancer Ther.*, **9**: 1419-1431.
54. Uz, E., Bayrak, O., Uz, E., Kaya, A., Bayrak, R., Uz, B., Turgut, F.H., Bavbek, N., Kanbay, M. and Akcay, A. (2008). *Nigella sativa* oil for prevention of chronic cyclosporine nephrotoxicity: an experimental model. *Am. J. Nephrol.*, **28**: 517-522.
55. Wikipedia: The free encyclopedia. (2010). *Nigella Sativa*. Available at: http://en.wikipedia.org/wiki/Nigella_sativa. Accessed April, 03, 2010.
56. Xuan, N.T., Shumilina, E., Qadri, S.M., Götz, F. and Lang, F. (2010). Effect of thymoquinone on mouse dendritic cells. *Cell Physiol. Biochem.*, **25**: 307-314.
57. Yi, T., Cho, S.G., Yi, Z., Pang, X., Rodriguez, M., Wang, Y., Sethi, G., Aggarwal, B.B. and Liu, M. (2008). Thymoquinone inhibit tumor angiogenesis and tumor growth through suppressing AKT and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways. *Mol. Cancer Ther.*, **7**: 1789-1796.