

## Impacto del extracto acuoso de *Bromelia pinguin* en los mecanismos de muerte celular en la línea MDA-MB-231 derivada de cáncer de mama

Montes-Castro Nereida<sup>4</sup>, Méndez-Nevárez Elizabeth<sup>1</sup>, Criollo-Mendoza Marilyn Shomara<sup>2</sup>, Martínez-Valenzuela Carmen<sup>3</sup>, Díaz-Camacho Sylvia Paz<sup>4</sup>, García-Aguilar Israel<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Programa Educativo de Ciencias Biomédicas, Departamento de Ciencias de la Salud, Unidad Regional Culiacán, Universidad Autónoma de Occidente, Boulevard Lola Beltrán S/N, 4 de marzo, C.P. 80054 Culiacán, Sinaloa, México.

<sup>2</sup>Laboratorio de Alimentos Funcionales y Nutraceuticos, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C., Unidad Culiacán.

<sup>3</sup>Laboratorio de Genotoxicología "Dr. Jesús Kumate Rodríguez", Unidad de Investigación en Ambiente y Salud, Universidad Autónoma de Occidente, Unidad Regional Los Mochis.

<sup>4</sup>Unidad de Investigaciones en Biotecnología Biomédica, Universidad Autónoma de Occidente, Unidad Regional Culiacán, Boulevard Lola Beltrán S/N, 4 de marzo, C.P. 80054

◆ **Correspondencia:** israel.garcia@uadeo.mx

**Área Temática:**  
Ciencias Biomédicas

Recibido: 01 de diciembre, 2024  
Aceptado: 26 de mayo, 2025  
Publicado: 25 de junio, 2025

**Cita:** Montes-Castro N, Méndez-Nevárez E, Criollo-Mendoza MS, Martínez-Valenzuela C, Díaz-Camacho SP y García-Aguilar I. 2025. Impacto del extracto acuoso de *Bromelia pinguin* en los mecanismos de muerte celular en la línea MDA-MB-231 derivada de cáncer de mama. *Bioc Scientia* 1(2). <https://doi.org/10.63622/RBS.2405>.



**Copyright:** © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

**Resumen:** El cáncer de mama constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial. En 2022, se registraron aproximadamente 2.3 millones de nuevos casos, siendo el tipo de cáncer más común entre las mujeres. En México, representa la principal causa de muerte por cáncer en la población femenina. Diversos fitoquímicos han demostrado inducir la muerte celular e inhibir el crecimiento tumoral. *Bromelia pinguin*, una planta tropical de la familia Bromeliaceae, ha sido empleada tradicionalmente como antiinflamatoria, antitusiva y antimicrobiana. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del extracto acuoso de *B. pinguin* sobre la viabilidad celular y la apoptosis en la línea MDA-MB-231 de cáncer de mama. Se realizaron ensayos de viabilidad y análisis por Western blot de marcadores de apoptosis. Los resultados indican que, a la concentración evaluada, el extracto no induce apoptosis, lo cual se evidenció por el procesamiento parcial de pro-caspasa-3 y la ausencia de escisión de PARP1. Este estudio representa un primer acercamiento al potencial antitumoral de *Bromelia pinguin* y destaca la necesidad de investigaciones adicionales que profundicen en su actividad biológica y aplicaciones terapéuticas.

**Palabras clave:** cáncer, cáncer de mama, fitoquímicos, *Bromelia pinguin*.

**Abstract:** Breast cancer is a major global public health issue. In 2022, approximately 2.3 million new cases were reported, making it the most common cancer among women. In Mexico, it is the leading cause of cancer-related death in women. Several phytochemicals have shown potential to induce cell death and inhibit tumor growth. *B. pinguin*, a tropical plant from the Bromeliaceae family, has been traditionally used as an anti-inflammatory, antitussive, and antimicrobial agent. This study aimed to evaluate the effect of aqueous *B. pinguin* extract on cell viability and apoptosis in the MDA-MB-231 breast cancer cell line. Viability assays and Western blot analysis of key apoptotic proteins were performed. Results indicate that at the tested concentration, the extract does not induce apoptosis, as evidenced by partial processing of pro-caspase-3 and the absence of PARP1 cleavage. This study represents a preliminary exploration of the antitumor potential of *Bromelia pinguin* and highlights the need for further research.

**Keywords:** Cancer, Breast cancer, Phytochemicals, *Bromelia pinguin*.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tipo cáncer de mayor incidencia en el mundo, con más de 2 millones de casos nuevos y cerca de 700 mil defunciones; lo que lo posiciona como la cuarta causa más frecuente de muerte por cáncer (International Agency for Research on Cancer, 2022). En México, durante 2023, se registraron más de 8,000 muertes a causa del cáncer de mama, cifra que aumenta cada año. Para las mujeres, a partir de los 30 años, la tasa más alta de mortalidad se debió al cáncer de mama, que fue también la principal causa de muerte por cáncer en mujeres de 60 años y más. A nivel nacional, por cada 100,000 mujeres de 20 años o más, la tasa de mortalidad por cáncer de mama fue de 17.9. Sinaloa presenta una tasa de 20.5, ubicándose entre las entidades con las tasas más altas y por encima del promedio nacional (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2022). La incidencia creciente y la alta tasa de mortalidad se deben, en parte, a la detección tardía y a la resistencia a terapias convencionales, especialmente en subtipos agresivos como el cáncer de mama triple negativo (CMTN), caracterizado por la ausencia de receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y HER2 (Bianchini et al., 2016).

Las terapias oncológicas actuales suelen estar asociadas, en mayor o menor medida, con la aparición de efectos tóxicos o secundarios. Ante la necesidad de alternativas terapéuticas eficaces, la investigación científica ha centrado su atención en compuestos bioactivos derivados de plantas, debido a su diversidad estructural y potencial citotóxico selectivo contra células tumorales. Entre estos compuestos destacan los polifenoles, flavonoides, taninos y otros metabolitos secundarios con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y proapoptóticas (Cragg et al., 2014; Newman y Cragg, 2020).

*B. pinguin*, conocida en Centroamérica como “muta”, “maya”, “piñuela” y “piña de ratón”; como guámara en Nayarit y como aguama en el estado de Sinaloa, México, presenta frutos con un alto contenido de vitamina C y minerales (Ca, Mg, Mn y Zn), a los cuales se le han atribuido actividades antibacterianas, antihelmínticas y antitusivas; adicionalmente, se ha evidenciado la presencia de antioxidantes, tales como compuestos fenólicos (taninos y flavonoides), terpenos, saponinas y ácidos grasos (Abreu-Payrol et al., 2005; Pío-León et al., 2009). Estas propiedades fitoquímicas y funcionales han contribuido a que los frutos de aguama sean considerados un recurso prometedor en investigaciones recientes orientadas al desarrollo y aprovechamiento de compuestos bioactivos de origen vegetal (Looby y Eaton, 2014; Masías-Ambriz et al., 2024; Meza-Espinoza et al., 2018; Moreno-Hernández et al., 2017; Tejada-Portero et al., 2023). Sin embargo, son escasos los trabajos que evalúan su efecto sobre líneas celulares de cáncer de mama, en particular sobre CMTN.

Dado el creciente interés en agentes naturales como posibles coadyuvantes terapéuticos, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto del extracto acuoso de *B. pinguin* sobre la viabilidad y expresión de marcadores

proapoptóticos en la línea celular MDA-MB-231, derivada de un subtipo agresivo de cáncer de mama triple negativo. Este trabajo busca contribuir al conocimiento sobre los mecanismos de acción de extractos vegetales con potencial uso oncológico.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Material vegetal**

Los frutos maduros de *B. pinguin* fueron recolectados en el municipio de El Fuerte, Sinaloa. Posteriormente, se lavaron cuidadosamente, se desinfestaron y se les retiró la cáscara. La pulpa obtenida fue liofilizada para obtener harina, la cual se almacenó adecuadamente hasta su uso. A partir de esta harina liofilizada, se preparó el extracto acuoso siguiendo el protocolo descrito por Pio-León et al. (2009).

### **Cultivo celular**

La línea celular de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-231 (ATCC® HTB-26™) fue adquirida de American Type Culture Collection (ATCC, EE. UU.). El mantenimiento y subcultivo se realizaron conforme a las recomendaciones del proveedor. Las células se cultivaron en placas de 60 mm o 100 mm × 15 mm, y/o en frascos de cultivo de 75 cm<sup>2</sup>, a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5% de CO<sub>2</sub>, utilizando medio DMEM (#11966025) suplementado con 10% de suero fetal bovino (#16000-044) y 50 µg mL<sup>-1</sup> de estreptomomicina – 50 U mL de penicilina (#15140122). Todos los reactivos fueron adquiridos de Gibco™ (Thermo Fisher Scientific, EE. UU.).

### **Ensayo de viabilidad celular**

Para evaluar el efecto sobre la viabilidad de la línea celular MDA-MB-231 del extracto acuoso de *B. pinguin* se siguió el protocolo reportado por Crowley et al. (2016). Brevemente, se sembraron 4x10<sup>6</sup> células en botellas de cultivo de 75 cm<sup>2</sup> y fueron tratadas con 135 µg mL<sup>-1</sup> del extracto por 24, 48 y 72 horas. Una vez que se cumplieron los tiempos de tratamiento las células fueron recuperadas con Tripsina-EDTA (#25300062, Thermo Fisher Scientific, EE. UU) y lavadas dos veces con PBS 1X centrifugando a 1500 rpm durante 5 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, el botón celular se resuspendió en PBS 1X, se tomó una alícuota de la suspensión de células y se mezcló 1:1 con azul tripano (#15250061, Thermo Fisher Scientific, EE. UU.); se depositaron en la cámara de Neubauer y se visualizaron en un microscopio invertido Leica DM IL LED para realizar el conteo y determinar el porcentaje de viabilidad celular. Se utilizó como control de muerte a las células tratadas con 250 µM de Cisplatino, donado por el Dr. José Basilio Heredia del Laboratorio de Alimentos Funcionales y Nutracéuticos, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C., Unidad Culiacán. Los resultados se expresan como la media ± desviación estándar

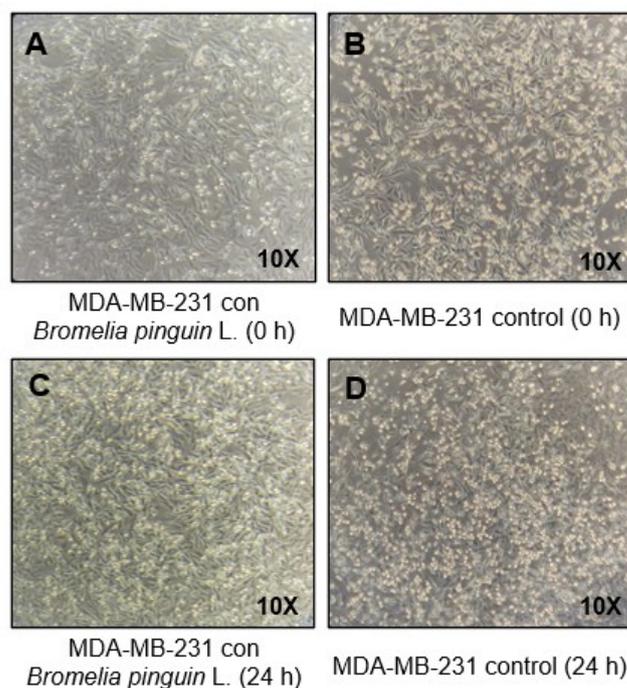
(DE) de tres experimentos independientes. Las diferencias entre el control y los tratamientos con el extracto acuoso de *B. pinguin* se analizaron mediante un análisis de varianza de una vía (ANOVA), seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Tukey. Se consideraron diferencias significativas aquellas con un valor de  $P < 0.05$ . El análisis estadístico se realizó utilizando el software GraphPad Prism 5.

### Ensayos de Western blot

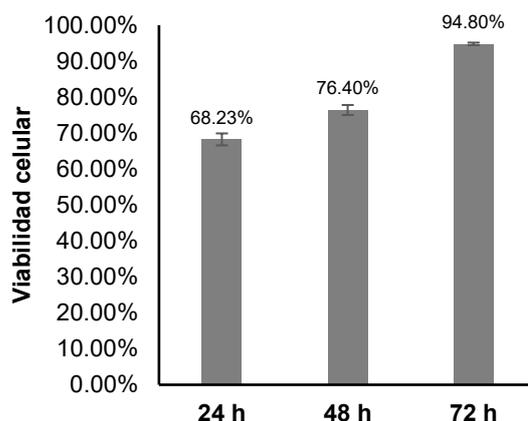
El análisis de proteínas mediante Western blot se realizó como se describe en el estudio de Martínez-Castillo et al. (2016), con ligeras modificaciones en las condiciones de incubación de anticuerpos. Los extractos de proteínas totales fueron preparados utilizando  $5-10 \times 10^6$  células. Las células fueron lavadas con PBS 1X y lisadas en 500  $\mu$ L de Buffer RIPA Buffer (150 mM de NaCl, 5 mM de EDTA, 50 mM de Tris, 1% de Triton X-100, 0.5% de Deoxicolato de Sodio y 0.1% de SDS) adicionado con inhibidor de proteasas cOmplete™ (11697498001, Merck, Alemania). Los extractos fueron clarificados por centrifugación a 13,000 rpm a 4 °C durante 15 min. La concentración de proteínas fue determinada utilizando el Kit de ensayo de proteínas Coomassie (Bradford) (#23200, Thermo Fisher Scientific, EE. UU.). Los extractos de proteína (30  $\mu$ g) fueron mezclados con una concentración apropiada de Buffer Laemmli 2X (1:1) o 4X (1:3), fueron hervidas a 96 °C, y separadas por SDS-PAGE; posteriormente transferidas a membranas de PVDF (LC2002, Thermo Fisher Scientific, EE. UU.). Las membranas fueron bloqueadas con 5% de leche en polvo sin grasa en TBS 1X suplementada con 0.1 % de Tween-20 y se dejaron incubando toda la noche a 4° C. Se utilizaron como anticuerpos primarios anti-Caspasa-3 (#9662), anti-PARP1 (#9542) y anti- $\beta$ -Actina (#4967) los cuales fueron adquiridos de Cell Signaling Technology (EE. UU.). Para la inmunodetección, las membranas se lavaron tres veces con TBS 1X-Tween-20 y se incubaron durante 1.30 horas con el anticuerpo secundario Anti-IgG de conejo ligado a peroxidasa de rábano picante (HRP) (#7074, Cell Signaling Technology, EE. UU.) diluido 1:3000 en TBS 1X-Tween-20 con 5% de leche en polvo sin grasa. Después, las membranas se lavaron tres veces con TBS 1X y los inmunocomplejos se revelaron por quimioluminiscencia con el equipo ChemiDoc™ MP Imaging System (BioRad, EE. UU.). La mayoría de las membranas fueron desnudadas y se volvieron a probar para detectar  $\beta$ -Actina como control de carga.

## RESULTADOS

Realizamos el ensayo de exclusión con azul tripano con el objetivo de evaluar el efecto del extracto acuoso de *B. pinguin* sobre la viabilidad celular de la línea MDA-MB-231, correspondiente a un subtipo agresivo de cáncer de mama triple negativo. Basándonos en estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación, se seleccionó una concentración de  $135 \mu\text{g mL}^{-1}$  (Masías-Ambriz et al., 2024). Nuestros resultados muestran que a dicha concentración el extracto no afectó significativamente la viabilidad celular en ninguno de los tiempos evaluados, en comparación con los niveles de muerte observados en las células control tratadas con  $250 \mu\text{M}$  de Cisplatino durante 24 horas. En la Figura 1 se representa una comparación de las células no tratadas con aquellas tratadas con el extracto acuoso de *B. pinguin* a las 24 horas. Ambas condiciones mostraron un comportamiento similar y una morfología celular normal. De manera interesante, las células tratadas con el extracto mostraron un aumento gradual en la viabilidad a lo largo del tiempo, con valores de 68.2% a las 24 h, 76.4% a las 48 h y 94.8% a las 72 h (Figura 2).

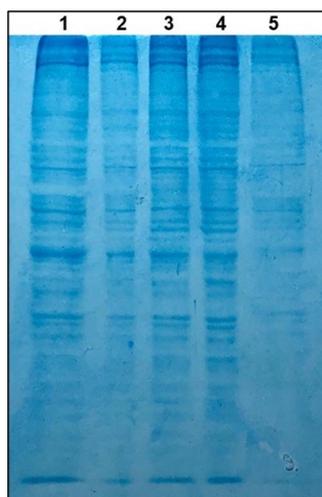


**Figura 1.** Comparación del cultivo de células MDA-MB-231 tratadas con o sin el extracto acuoso de *Bromelia pinguin*. A y C: imagen representativa del cultivo celular de MDA-MB-231 tratadas con el extracto al inicio de la cinética y después de 24 horas de incubación, respectivamente. B y D: imagen representativa del cultivo celular de MDA-MB-231 sin tratamiento al inicio de la cinética y después de 24 horas de incubación, respectivamente. Las células fueron observadas a un objetivo de 10X. Las imágenes son representativas de tres ensayos independientes.

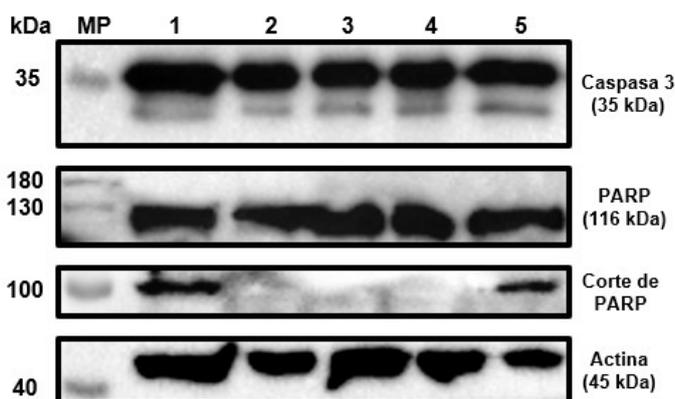


**Figura 2.** Viabilidad de las células MDA-MB-231 tratadas con el extracto acuoso de *Bromelia pinguin*. Se sembraron  $4 \times 10^6$  células y fueron tratadas con  $135 \mu\text{g mL}^{-1}$  del extracto por 24, 48 y 72 horas. Se realizó el ensayo de exclusión con azul tripano para determinar los porcentajes de viabilidad. Se muestran los datos obtenidos de los tres experimentos independientes y se presentan como la media  $\pm$  SD. Los datos fueron analizados mediante ANOVA de una vía y se realizó la prueba post-hoc de Tukey.

Para evaluar si el extracto acuoso de *B. pinguin* induce activación de apoptosis en la línea celular MDA-MB-231, se analizó mediante Western blot la expresión y el procesamiento de caspasa-3 y PARP1, marcadores clásicos de apoptosis (Figuras 3 y 4). En el caso de caspasa-3, se detectó una banda correspondiente a su forma como zimógeno (pro-caspasa-3;  $\sim 35$  kDa) en todas las condiciones experimentales. No obstante, no se observaron los fragmentos de 17 y 19 kDa, generados por escisión proteolítica y necesarios para su completa activación. Este resultado se mantuvo incluso tras la sobreexposición de las membranas empleando el sustrato quimioluminiscente ultrasensible SuperSignal™ West Femto. De manera paralela, al evaluar el procesamiento de PARP1, se detectó una banda correspondiente a la forma completa de esta proteína (116 kDa) en todas las condiciones analizadas; sin embargo, el fragmento de 89 kDa, generado por la acción de caspasas efectoras (caspasa-3, -6 y/o -7) y considerado un marcador clásico de apoptosis, no fue detectado en las condiciones tratadas con el extracto acuoso de *B. pinguin*, en concordancia con los datos obtenidos en nuestros ensayos de viabilidad.



**Figura 3.** Perfil proteico de las células MDA-MB-231 obtenido por SDS-PAGE. Imagen representativa de un gel de poliacrilamida al 10% teñido con Azul de Coomassie de tres ensayos de SDS-PAGE independientes. Se cargaron 30  $\mu$ g de muestra en Buffer Laemmli 2X (1:1) o 4X (3:1). Carriles: control de células sin tratamiento (1), células tratadas con el extracto acuoso de *Bromelia pinguin* a las 24 (2), 48 (3) y 72 horas (4); y células tratadas con cisplatino (5). Se utilizó anti-actina como control de carga.



**Figura 4.** Análisis del efecto del extracto acuoso de *B. pinguin* en la activación de caspasa-3 y el procesamiento de PARP1 en células MDA-MB-231. Imagen representativa de tres ensayos independientes de western blot para el análisis de proteínas involucradas en la activación de la cascada de apoptosis. Carriles: MP: marcador de peso molecular; control de células sin tratamiento (1), células tratadas con el extracto acuoso de *B. pinguin* a las 24 (2), 48 (3) y 72 horas (4); y células tratadas con cisplatino (5). Se utilizó anti-actina como control de carga.

## DISCUSIÓN

En este estudio evaluamos los efectos del extracto acuoso de *B. pinguin* sobre la viabilidad y marcadores de apoptosis en células MDA-MB-23, derivadas de un cáncer de mama triple negativo. Nuestros resultados indican que a la concentración evaluada el extracto no afecta significativamente la viabilidad celular de la línea MDA-MB-231. En comparación, estudios previos reportan efectos citotóxicos significativos de extractos acuosos en células MDA-MB-231. Zhang et al. (2018) observaron una disminución dependiente de dosis y tiempo al

tratar estas células con el extracto acuoso de hojas de *Ficus carica* (0-8 mg mL<sup>-1</sup>, 24-72 h). De forma similar, Kahlout y Eid (2014) demostraron una disminución en la viabilidad utilizando extractos de hojas de *Origanum syriacum* (0.8-1.6 mg mL<sup>-1</sup>). Nuestros hallazgos subrayan la necesidad de explorar concentraciones más altas del extracto de *B. pinguin* para determinar su potencial citotóxico.

Por otro lado, Wan-Ibrahim et al. (2019) reportaron que el extracto acuoso de hojas de *Abrus precatorius* a 99 µg mL<sup>-1</sup> no mostró actividad significativa en células MDA-MB-231; mientras que el extracto metanólico indujo la muerte celular. Esto resalta la importancia de evaluar diferentes tipos de extractos, debido a que la composición química varía considerablemente según el método de extracción. Consideramos que la evaluación de extractos orgánicos, como el etanólico o metanólico, podría revelar propiedades adicionales de *B. pinguin*.

En cuanto a los efectos antitumorales de la familia *Bromeliaceae*, se ha demostrado que compuestos purificados como la bromelina presentan propiedades anticancerígenas. Chang et al. (2019) reportaron actividad antiproliferativa en células de carcinoma gástrico y de colon. De manera similar, se encontró que a una dosis de 50 µg mL<sup>-1</sup>, la bromelina redujo la viabilidad celular en un 75% en células DLD-1 de carcinoma colorrectal posterior a 12 horas de tratamiento (Park et al., 2018). Por otro lado, la fastuosaina, una cisteína proteasa aislada de *Bromelia fastuosa*, mostró propiedades antitumorales significativas, incluyendo la inhibición del crecimiento de células de melanoma B16F10-Nex2 (Guimarães-Ferreira et al., 2007). Considerando estas evidencias, proponemos futuras investigaciones dirigidas a la purificación y caracterización de cisteína proteasas del extracto de *B. pinguin* para evaluar su potencial antitumoral.

Aunque no observamos una disminución en la viabilidad celular en nuestras condiciones experimentales, analizamos el efecto del extracto acuoso sobre la vía de apoptosis en células MDA-MB-231. Los resultados son consistentes con los obtenidos en los ensayos de viabilidad y sugieren que el extracto no induce apoptosis, dado que únicamente se detectó un procesamiento parcial de la pro-caspasa-3 y no se observó la escisión de PARP1 en ninguno de los tiempos de tratamiento; esto último nos pareció un hallazgo particularmente llamativo ya que el fragmento de 89 kDa fue detectable tanto en el control negativo como en el control positivo de apoptosis tratado con cisplatino, lo que nos pudiera sugerir que el extracto acuoso a la concentración de 135 µg mL<sup>-1</sup> está actuando como un citoprotector más que como un agente citotóxico. Este efecto fue observado por Masías-Ambriz et al. (2024), donde reportaron que la coexposición de PBMC con extractos de *B. pinguin* mejoró significativamente la viabilidad de estas células cuando eran expuestas a sales de glifosato y al herbicida Faena®.

Nuestros resultados representan un primer acercamiento al análisis de la posible actividad antitumoral de *B. pinguin* en células de cáncer de mama; sin embargo, es clara la importancia de realizar investigaciones adicionales que podrían centrarse en evaluar el efecto biológico del extracto acuoso de esta fruta a diferentes concentraciones y en diversas líneas celulares, así como en explorar el impacto de extractos de distinta naturaleza obtenidos de su fruto, para profundizar

en su potencial biológico, lo que permitirá ampliar el conocimiento sobre sus propiedades y aplicaciones terapéuticas.

## CONCLUSIONES

El extracto acuoso de *B. pinguin* a una concentración de 135  $\mu\text{g mL}^{-1}$  no afectó la viabilidad ni promovió la apoptosis en la línea celular MDA-MB-231. Sin embargo, este estudio representa el primer antecedente que evalúa una posible actividad antitumoral de este fruto nativo, lo que resalta la necesidad de realizar investigaciones adicionales para explorar su potencial biológico.

## Contribución de los autores

Conceptualización: E.M.N., N.M.C., e I.G.A.; metodología: E.M.N., M.S.C.M., e I.G.A.; software: N.M.C., e I.G.A.; validación: I.G.A.; análisis formal: C.M.V. y S.P.D.C.; recursos: N.M.C., C.M.V., S.P.D.C., e I.G.A.; curación de datos: N.M.C., e I.G.A.; redacción del borrador original: E.M.N.; redacción, revisión y edición: M.S.C.M., N.M.C., C.M.V., S.P.D.C., e I.G.A.; supervisión: N.M.C., e I.G.A. Todos los autores han leído y aprobado la versión publicada del manuscrito

## Financiamiento

Este proyecto fue financiado en parte por el estímulo otorgado como parte del Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores (SNII) del CONAHCYT.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. José Andrés Medrano-Félix y al Dr. Juan Daniel Lira-Morales del Laboratorio Nacional para la Investigación en Inocuidad Alimentaria (LANIIA) del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C., Coordinación Regional Culiacán, por las facilidades para el uso del ChemiDoc™ MP Imaging System.

## Conflicto de interés

Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo sin ninguna relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- Abreu-Payrol J, González-Mosquera DM, Meneses A, Cruz-de-la-Cruz ME, Banze F, Miranda-Martínez M, Ros-López O. 2005. Determinación de parámetros farmacognósticos y bromatológicos y evaluación de la actividad antiparasitaria de una preparación obtenida del fruto de bromelia pinguin L. que crece en Cuba. *Acta Farm. Bonaerense*. ISSN: 0326-2383.
- Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. 2016. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 10.1038/nrclinonc.2016.66.
- Chang TC, Wei PL, Makondi PT, Chen WT, Huang CY, Chang YJ. 2019. Bromelain inhibits the ability of colorectal cancer cells to proliferate via activation of ROS production and autophagy. *Plos One*. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0210274.
- Cragg GM, Grothaus PG, Newman DJ. 2014. New horizons for old drugs and drug leads. *Journal of Natural Products*. 10.1021/NP5000796/ASSET/IMAGES/MEDIUM/NP-2014-000796\_0012.GIF.
- Crowley LC, Marfell BJ, Christensen ME, Waterhouse NJ. 2016. Measuring cell death by trypan blue uptake and light microscopy. *Cold Spring Harbor Protocols*. 10.1101/PDB.PROT087155.

- Guimarães-Ferreira CA, Rodrigues EG, Mortara RA, Cabral H, Serrano FA, Ribeiro-dos-Santos R, Travassos LR. 2007. Antitumor effects in vitro and in vivo and mechanisms of protection against melanoma B16F10-Nex2 cells by fastuosain, a cysteine proteinase from *Bromelia fastuosa*. *Neoplasia*. 10.1593/neo.07427.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. 2022. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- International Agency for Research on Cancer. 2022. *Cancer Today*. [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars-compare-populations?mode=cancer&group\\_populations=1&types=0\\_1&sort\\_by=value1&sexes=2&key=total&populations=904](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars-compare-populations?mode=cancer&group_populations=1&types=0_1&sort_by=value1&sexes=2&key=total&populations=904)
- Kahlout A, Eid A. 2014. Aqueous Extract Of *Origanum Syriacum* Inhibits Proliferation, Migration, Adhesion As Well As Erk1/2 Phosphorylation In Aggressive Breast Cancer. *Hamad bin Khalifa University Press*. 10.5339/QFARC.2014.HBSP1103.
- Looby CI, Eaton WD. 2014. Effects of *Bromelia pinguin* (Bromeliaceae) on soil ecosystem function and fungal diversity in the lowland forests of Costa Rica. *BMC Ecology*. 10.1186/1472-6785-14-12/TABLES/5.
- Martínez-Castillo M, Bonilla-Moreno R, Aleman-Lazarini L, Meraz-Rios MA, Orozco L, Cedillo-Barron L, Cordova EJ, Villegas-Sepulveda N. 2016. A Subpopulation of the K562 Cells Are Killed by Curcumin Treatment after G2/M Arrest and Mitotic Catastrophe. *Plos One*. 10.1371/JOURNAL.PONE.0165971.
- Masías-Ambríz LO, Caba-Flores MD, Montes-Castro N, García-Aguiré I, Ruiz-Ramos R, Zenteno E, Martínez-Valenzuela C. 2024. *Bromelia pinguin* Extract Mitigates Glyphosate-Induced Toxicity in Human Cells. *Cureus*. 10.7759/CUREUS.74701.
- Meza-Espinoza L, de los Ángeles Vivar-Vera M, de Lourdes García-Magaña M, Sáyago-Ayerdi SG, Chacón-López A, Becerra-Verdín EM, Montalvo-González E. 2018. Enzyme activity and partial characterization of proteases obtained from *Bromelia karatas* fruit and compared with *Bromelia pinguin* proteases. *Food Science and Biotechnology*. 10.1007/S10068-017-0244-6/METRICS.
- Moreno-Hernández JM, Hernández-Mancillas XD, Navarrete E, Mazorra-Manzano MÁ, Osuna-Ruiz I, Rodríguez-Tirado VA, Salazar-Leyva JA. 2017. Partial Characterization of the Proteolytic Properties of an Enzymatic Extract From “Aguama” *Bromelia pinguin* L. Fruit Grown in Mexico. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 10.1007/S12010-016-2319-X/METRICS.
- Newman DJ, Cragg GM. 2020. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*. 10.1021/ACS.JNATPROD.9B01285/SUPPL\_FILE/NP9B01285\_SI\_009.PDF.
- Park S, Oh J, Kim M, Jin EJ. 2018. Bromelain effectively suppresses Kras-mutant colorectal cancer by stimulating ferroptosis. *Animal Cells and Systems*. 10.1080/19768354.2018.1512521.
- Pío-León JF, López GG, Paredes-López O, de Jesús MB, Díaz-Camacho SP, Delgado-Vargas F. 2009. Physicochemical, nutritional and antibacterial characteristics of the fruit of *Bromelia pinguin* L. *Plant Foods for Human Nutrition*. 10.1007/S11130-009-0125-0
- Tejada-Portero L, Abellán-Guillén A, Bueno-Gavilá E, Salazar-Serna E, Rodríguez-Jiménez M, Montalvo-González E, López-García, M, Barros-Castillo CJ, Ragazzo-Sánchez AJ, García-Magaña M. 2023. Guamara and Cocuixtle: Source of Proteases for the Transformation of Shrimp By-Products into Hydrolysates with Potential Application. *Biology*. 10.3390/BIOLOGY12050753.
- Wan-Ibrahim W, Ismail N, Mohd-Salleh S, Yajid A, Wong M, Md Hashim M. 2019. Methanolic extract of *Abrus precatorius* promotes breast cancer MDA-MB-231 cell death by inducing cell cycle arrest at G0/G1 and upregulating Bax. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 10.4103/2221-1691.260397.
- Zhang Y, Wan Y, Huo B, Li B, Jin Y, Hu X. 2018. Extracts and components of *Ficus carica* leaves suppress survival, cell cycle, and migration of triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cells. *Oncotargets and Therapy*. 10.2147/OTT.S171601.