

Ensayo expositivo

Cultivo de tejidos vegetales del árbol romerillo para obtener taxol

Recibido: 17-12-2019 Aceptado: 03-09-2020 (Artículo Arbitrado)

Resumen

Las plantas sintetizan compuestos importantes para la industria farmacéutica, agroquímica, cosmética y alimentaria. La mayoría de los compuestos con propiedades terapéuticas de interés farmacológico se encuentran en ciertos grupos taxonómicos de plantas con propiedades medicinales. En este sentido, las especies del género *Taxus* sintetizan alcaloides diterpénicos conocidos como taxanos, los cuales poseen propiedades anticancerígenas y actúan como agentes preventivos de enfermedades de las arterias coronarias. En este trabajo se revisó la importancia medicinal del taxol obtenido del romerillo, así como los avances en su cultivo de tejidos vegetales, dirigido hacia la mejora en la producción de taxanos para su aplicación terapéutica, con el fin de aportar información relevante para futuras investigaciones, enfocadas al aprovechamiento del romerillo en la biotecnología vegetal. En México, se distribuye la especie *Taxus globosa* Schltdl, árbol conocido de forma común como romerillo. Esta especie presenta alto contenido de taxanos, sin embargo, su aprovechamiento como fuente de estos compuestos se ve comprometida, debido a que es una especie en peligro de extinción.

Abstract

Plants synthesize important compounds for the pharmaceutical, agrochemical, cosmetic and food industries. Most of the compounds with therapeutic properties can be found in certain taxonomic groups of medicinal plants. The species from the genus *Taxus* biosynthesize diterpenic alkaloids known as taxanes has anti-cancer properties and acts as preventive agents for coronary artery diseases. In this work, the medicinal importance of the taxol obtained from the romerillo tree was reviewed, as well as the advances in the cultivation of its plant tissues, aimed at improving the production of taxanes for their therapeutic use in order to provide relevant information for future research, focusing on the use of rosemary in plant biotechnology. The *Taxus globosa* Schltdl species is found in Mexico and is commonly known as romerillo. This species presents a high taxane content, although there are fewer opportunities to exploit this source of compounds as it is endangered due to biotic and abiotic factors.

Résumé

Les plantes synthétisent des composés importants pour les industries pharmaceutique, agrochimique, cosmétique et alimentaire. La plupart des composés aux propriétés thérapeutiques d'intérêt pharmacologique se retrouvent dans certains groupes taxonomiques de plantes aux propriétés médicinales. En ce sens, les espèces du genre *Taxus* synthétisent des alcaloïdes diterpéniques appelés taxanes, qui ont des propriétés anticancéreuses et agissent comme agents préventifs des maladies coronariennes. Dans ce travail, l'importance médicinale du taxol obtenu à partir de romerillo a été examinée, ainsi que les progrès dans sa culture de tissus végétaux, visant à améliorer la production de taxanes pour son application thérapeutique, afin de fournir des informations pertinentes pour les recherches futures. axé sur l'utilisation du romarin en biotechnologie végétale. Au Mexique, l'espèce *Taxus globosa* Schltdl est distribuée, un arbre communément appelé romerillo. Cette espèce a une teneur élevée en taxanes, cependant, son utilisation comme source de ces composés est compromise, car c'est une espèce en danger d'extinction.

Israel Benítez García

Palabras clave: Anticancerígenos, biotecnología vegetal, paclitaxel, *Taxus globosa* Schltdl.
Keywords: Anticancer, paclitaxel, plant biotechnology, *Taxus globosa* Schltdl.
Mots-clés: Anticancéreux, biotechnologie végétale, paclitaxel, *Taxus globosa* Schltdl.

Introducción

Diversos estudios sobre plantas medicinales muestran la identificación de compuestos activos para el desarrollo de nuevos fármacos, dirigidos a contrarrestar enfermedades crónicas degenerativas como cáncer, artritis y enfermedades cardiovasculares, en este sentido, los árboles del género *Taxus* (*Taxus globosa*, *Taxus baccata*, *Taxus brevifolia*, *Taxus cuspidata*, *Taxus media* y *Taxus floridana*) son de interés farmacológico,

Universidad Politécnica de Sinaloa

Correspondencia:
ibenitez@upsin.edu.mx

debido a que biosintetizan taxanos (paclitaxel, baccatina III, 10-deacetilbaccatina III, 10-deacetiltaxo, cefalomanina y brevifolio) con actividad anticancerígena. El paclitaxel es conocido como Taxol (5b, 20-epoxi-1, 2a, 4, 7b, 13ahexahidroxitax-11-en-9one-4, 10-diacetato-2-benzoato 13 ester, (2R, 3S)-N-benzoil-3-feniliososerina), y es el metabolito secundario que presenta mayor actividad antitumoral frente a diversos tipos de cáncer y además muestra efectividad en el tratamiento de pacientes con infarto agudo al miocardio (IAM) (Schofer et al., 2003).

El interés farmacéutico por el romerillo o tejo mexicano (*T. globosa*) se debe a investigaciones que demuestran que acumula $433 \mu\text{g g}^{-1}$ con base en peso seco (PS) de taxol, concentración superior a las reportadas en especies europeas como el tejo negro (*T. baccata*) el cual acumula alrededor de $41 \mu\text{g g}^{-1}$ PS de taxol y con respecto a especies americanas como el tejo del Pacífico (*T. brevifolia*), en donde se ha reportado la acumulación de $130 \mu\text{g g}^{-1}$ de taxol PS (van Rozendaal et al., 2000).

Este hallazgo ha generado estudios enfocados a la conservación y la recuperación poblacional del romerillo para aprovechar este metabolito de interés farmacológico, sin embargo, para la extracción de taxol es necesario el descortezamiento de las plantas, hecho que conlleva a su muerte (Soto et al., 2000). No obstante, Soto et al. (2000) demostraron que la mayor concentración de taxol en el romerillo se encuentra en el follaje y no en corteza.

Este hecho posibilita la extracción de este fármaco a partir del follaje y no de la corteza, permitiendo la explotación del romerillo sin disminuir sus poblaciones. Aunado a lo anterior, existe otra alternativa para la obtención de taxol que también contribuye a la conservación del romerillo, y es mediante el empleo de estrategias biotecnológicas como el cultivo de tejidos vegetales, técnica que utiliza pequeñas porciones del árbol para generar células individuales capaces de dividirse hasta formar una masa celular conocida como callo, células con capacidad de producir mayor concentración de taxol con respecto al follaje (Barrios et al., 2009; Barrales Cureño et al., 2011; Tapia et al., 2015).

En este trabajo se realizó una revisión de los estudios más recientes relacionados al cultivo de tejidos vegetales para el aprovechamiento del taxol y otros taxanos, a partir de un recurso natural protegido y propiciar su conservación *in situ*.

Desarrollo

El romerillo (*Taxus globosa*)

El árbol de romerillo (ver la Figura 1) es un árbol poco conocido en México, y está catalogada como especie sujeta a protección especial por la NOM-059 (2010, SEMARNAT), y a pesar de acumular un compuesto anticancerígeno en la etnobotánica no se conocen usos medicinales, pero se tienen registros que la madera del árbol se ha utilizado como leña o para la fabricación de carbón o como ornato. Estas actividades aunadas a la destrucción del hábitat en donde se distribuye han contribuido a la disminución de sus poblaciones (Zamudio-Ruiz, 1992; Soto et al., 2000; Zavala-Chávez, 2002; López-Herrera, 2008).

Las poblaciones de la especie están conformadas por individuos machos e individuos hembras, son de lento crecimiento y pueden llegar a medir entre seis y diez metros de altura. Las hembras dispersan las semillas, las cuales se encuentra rodeadas de un arilo rojo (ver la Figura 1, D y E) el cual es tóxico al igual que su follaje y corteza.

La distribución de la especie está presente en siete estados de la República Mexicana (Oaxaca, Chiapas, Hidalgo, Querétaro, Nuevo León, San Luis Potosí y Tamaulipas) y a lo largo de la Sierra Madre Oriental, la Sierra Juárez de Oaxaca (ver la Figura 2) (López-Herrera, 2008). A pesar de haber existido programas para su conservación por parte de la CONAFOR (CONAFOR-CONACYT-2004-C04-06) para la propagación del romerillo por medio de brotes vegetativos del tallo (Muñoz-Gutiérrez et al., 2009) sus poblaciones se han reducido hasta 84% (Contreras-Medina et al., 2010).

Taxonómicamente, Cope (1998) identificó al romerillo como *Taxus baccata* subsp. *globosa* (Schltdl.) Pilg., mientras que van Rozendaal et al., (2000) la registró como *Taxus globosa* Schltdl, y recibe diferentes nombres de acuerdo a la región en donde se encuentre distribuida, por ejemplo: chuchún, tzetzal y romerillo colorado (Chiapas), granadillo (Querétaro), mezquitillo (Nuevo León), romerillo (Hidalgo y Veracruz) y tacxi (Oaxaca) y también es conocido como tejo mexicano (Zamudio-Ruiz, 1992).

Actividad terapéutica de taxol

El taxol es un agente anticancerígeno obtenido de la corteza de los árboles de todas las especies de *taxus* (Croteau et al., 2006), y su uso está aprobado por la

FDA (US Food and Drug Administration) para su aplicación vía intravenosa en pacientes con cáncer de mama, pulmón, próstata, ovárico y sarcoma de Kaposi (Kovács et al., 2007). El taxol promueve la polimerización de microtúbulos en las células, a diferencia de otros anticancerígenos como vinblastina y vincristina, que inhiben el crecimiento celular mediante su unión a los dímeros de tubulina α y β , evitando la polimerización de microtúbulos (Schiff et al., 1979).

Para entender el mecanismo de acción del taxol, considerar que los microtúbulos en los eucariontes están involucrados en diversas funciones como la mitosis, meiosis, movilidad y tráfico de macromoléculas. Estos microtúbulos están formados por heterodímeros de α y β tubulina (ver la Figura 3), los cuales no se disocian durante la división celular. Los heterodímeros de tubulina, se asocian formando 13 protofilamentos de 25 nm de diámetro que forman un cilindro con un

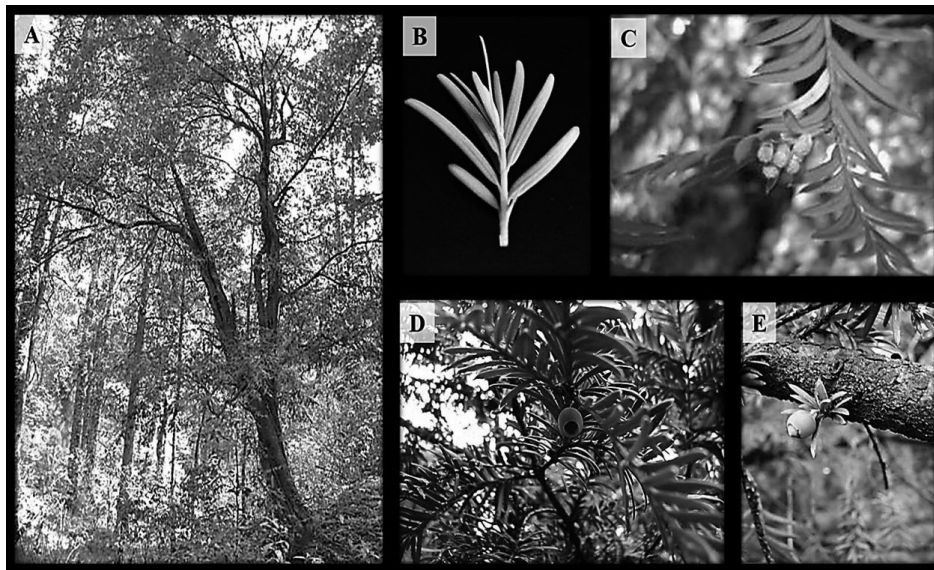


Figura 1. Características morfológicas del romerillo. A) Árbol, B) Follaje, C) Estróbilo masculino, D) Fruto, E) Tronco del árbol con fruto. (Fotos tomadas en el parque Nacional el Chico en Hidalgo, México).
Fuente: Elaboración propia.

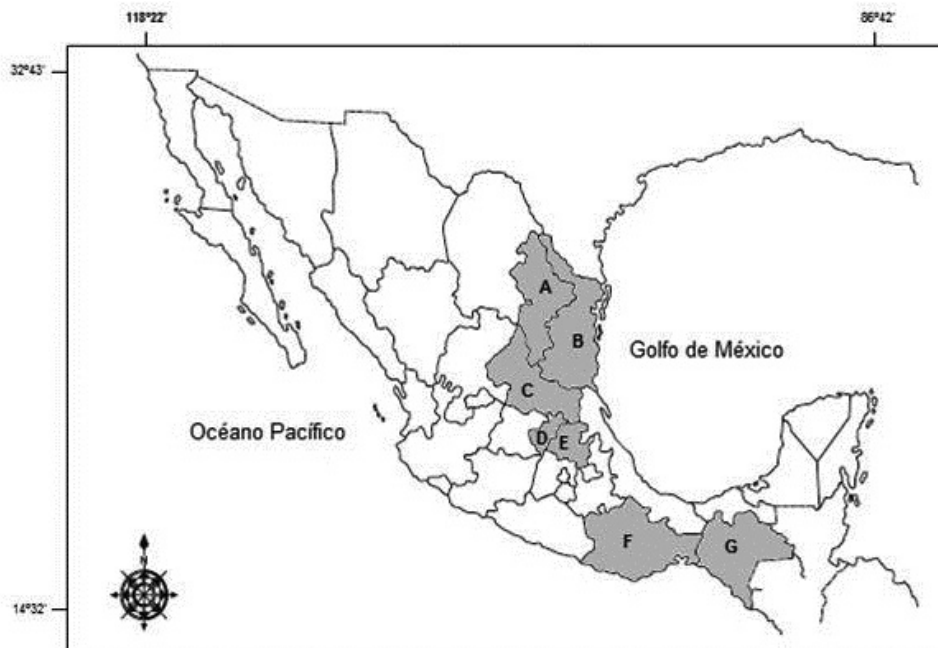


Figura 2. Distribución de romerillo (*Taxus globosa*) en la República Mexicana. A) Nuevo León, B) Tamaulipas, C) San Luis Potosí, D) Querétaro, E) Hidalgo, F) Oaxaca, G) Chiapas.
Fuente: Elaboración propia.

núcleo hueco llamado hueco central o lumen. Este cilindro posee dos extremos (cola y cabeza), en la cola se lleva a cabo la polimerización, la cual requiere que el extremo N-terminal de la β tubulina esté cargada con una molécula de guanósín trifosfato (GTP), la cual es hidrolizada al momento de la formación del heterodímero durante la elongación, generando una cabeza con una secuencia de GTP: α tubulina/GDP: β tubulina. Cuando el GTP de la cabeza se pierde por hidrólisis, los protofilamentos se desestabilizan y se despolimerizan liberando heterodímeros cargados con guanósín difosfato (GDP) (ver la Figura 3A) (Orr et al., 2003).

La importancia de la polimerización y despolimerización de los microtúbulos radica en que el taxol afecta la interfase del ciclo celular, impidiendo que los cromosomas se desplacen hacia los polos del huso mitótico impidiendo la división celular (Orr et al., 2003; Magnani et al., 2009). El mecanismo por el cual el taxol afecta el ciclo celular es debido a que impide la hidrólisis de GTP a GDP, manteniendo la polimerización de los microtúbulos (ver la Figura 3B). Esta acción bloquea la división durante la mitosis e inhibe la proliferación celular con mayor eficiencia con respecto a otros anticancerígenos, ya que genera anomalías en la unión del cinetocoro con los microtúbulos, provocando disrupción en el ensamblaje del huso y una catástrofe mitótica en la alineación cromosómica, que conlleva a la inducción de apoptosis celular (Buey et al., 2007; Ferrer y Sanchez-Lamar, 2016).

A partir de la elucidación del mecanismo de acción, se reportó que 175 mg/m² cada tres horas hasta 28 días es la dosis óptima de taxol para pacientes con cáncer (Kohn et al., 1994). Sin embargo, se han realizado diversos estudios para determinar la dosis empleada para otros tipos de cáncer. En la Tabla 1 se resume la dosificación y programación en ensayos clínicos. Además de sus propiedades anticancerígenas, el taxol es utilizado en el tratamiento de pacientes con infarto agudo al miocardio (IAM), mediante stents o cánula endoluminal cubiertos con 1 μ g/mm de taxol, colocados en las arterias coronarias para reducir la restenosis (reobstrucción de la arteria dilatada) (Schofer et al., 2003).

Acumulación de taxol y taxanos en romerillo (*Taxus globosa*)

En las poblaciones de romerillo, la acumulación de taxol y otros taxanos no es constante, ya que, depende del tipo de tejido (hoja o corteza), sexo, temporada del año e incluso la región en donde se distribuyen, por ejemplo, la concentración de taxol en diferentes tejidos (Soto et al, 2000).

Tabla 1. Dosis de taxol empleadas en diferentes tipos de cáncer.

Concentración de taxol	Tipo de cáncer	Referencia
80 mg/m ²	Cáncer de seno	Awada et al., 2016
175 mg/m ²	Carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello.	de Souza Viana et al., 2016
175 mg/m ²	Ovario	Bruixola et al., 2015
175 mg/m ²	Cáncer cervical.	Li et al., 2015
100 mg/m ²	Cáncer de esófago	Kawada et al., 2013

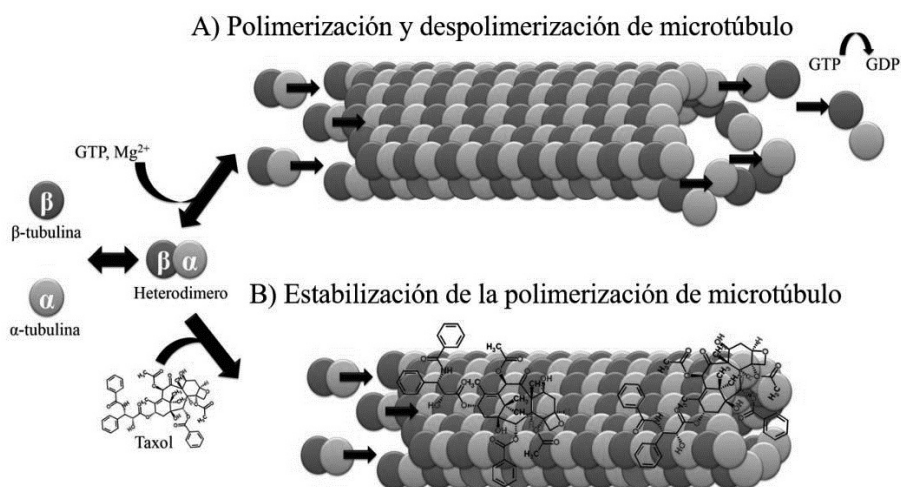


Figura 3. Mecanismo de acción de taxol. A) Polimerización y despolimerización del ensamble normal de microtúbulo, B) Polimerización estable por efecto del taxol.
Fuente: Elaboración propia.

En cuanto a la acumulación con respecto a otras especies del género, Shemluck et al. (2003) confirmaron el hecho de que el romerillo, también llamado tejo mexicano (*T. globosa*) presenta la mayor acumulación de taxol y de otros taxanos como baccatina III y cefalomanina, con respecto a las registradas en tejo negro (*T. baccata*), tejo del pacífico (*T. brevifolia*), tejo japonés (*T. cuspidata*), tejo Anglojap (*T. media*) y tejo de florida (*T. floridana*).

El taxol es un metabolito secundario que responde al estrés biótico o abiótico. Según el reporte de Ramos-Lobato et al. (2003), la acumulación de taxanos en romerillo varía en función de exposición a rayos solares, sexo y mes de colecta. La exposición a los rayos solares afecta negativamente la acumulación de taxol y otros taxanos. Siendo variable también en función del mes de colecta, la acumulación de estos compuestos se ve favorecida durante el mes de enero y se demostró que su acumulación depende del sexo de los ejemplares, siendo los árboles machos mejores productores de otros taxanos, mientras que las hembras acumulan mayor concentración de taxol (ver la Tabla 2).

Alternativas para producción de taxol

La obtención de taxol a partir del árbol se complica debido a sus bajos rendimientos de extracción. Para la obtención de 1Kg de taxol a partir de corteza se sacrificarían 750 árboles lo que compromete a la especie (Soto et al., 2000). Como consecuencia de esta problemática surgieron métodos alternativos para la producción de taxol que no requirieran la recolección masiva de corteza del tronco de los árboles del género *Taxus*. Estas alternativas incluyen su síntesis total o parcial a partir de precursores de taxol disponibles, extracción de precursores a partir de las hojas y producción de taxol en cultivo de tejidos vegetales (Barrios et al., 2009). La semisíntesis química, por ejemplo, el cultivo de tejidos vegetales, también llamados cultivos celulares *in vitro*, es considerada por

la FDA como la mejor estrategia para la obtención y producción de taxol debido a que proveen una fuente sustentable del compuesto y se puede llevar a cabo a gran escala (Nims et al., 2006). A principios de los años noventa se comenzó a estudiar la posibilidad de obtener taxol mediante cultivos celulares de *Taxus sp.* Durante esta época se establecieron los primeros cultivos de células indiferenciadas (callos) a partir de hoja, tallo y corteza, y posteriormente de células en suspensión (Fett-Neto et al., 1992). Uno de los logros principales fue el demostrar que los cultivos celulares de diversas especies de *Taxus* son capaces de producir taxol y baccatina III en cantidades parecidas a las obtenidas en condiciones naturales (Nims et al., 2006).

Con el fin de mejorar los niveles de producción de taxol en cultivos celulares, se han probado diferentes reguladores de crecimiento vegetal, vitaminas y fuentes de carbono como sacarosa y fructosa (Cusidó et al., 2002; Zhong, 2002). También se han desarrollado estrategias para incrementar la producción mediante la utilización de enzimas como lipoxigenasa (Huang et al., 2001) y precursores sintéticos del taxol como la fenilalanina (Khosroushahi et al., 2006).

A partir del establecimiento de cultivos celulares *in vitro* se desarrollaron cultivos a nivel de biorreactor en condiciones de laboratorio, por ejemplo, Navia-Orsorio et al. (2002) reportaron una producción de taxol (20.84 mg/L) y baccatina III (25.67 mg/L) en bioreactor air-lift de 20 litros a partir de cultivos celulares del tejo del Himalaya (*Taxus wallichiana*). Así mismo, se han empleado diferentes estrategias para la inmovilización de células de *Taxus* utilizando principalmente mallas de nylon (Seki et al., 1997) y perlas de alginato (Bonfill et al., 2007) con la finalidad de mejorar la producción en biorreactores.

Otra de las estrategias para incrementar la producción de taxanos es la adición de potenciadores para estimular su producción. Por ejemplo, Yukimune et al., (1996) fueron los primeros investigadores

Tabla 2. Acumulación de taxanos (mg.g-1 de hoja seca) de romerillo en diferentes condiciones (exposición a rayos solares, sexo y mes de colecta).

Taxanos	Sol	Sombra	Machos	Hembras	Enero	Mayo	Octubre
Taxol	33.0	13.4	19.6	26.8	42.4	0.0	0.0
Cefalomanina	28.4	44.2	24.7	9.4	57.0	11.0	4.0
10-deacetilbaccatina III	0.0	66.0	42.2	29.7	41.6	54.0	16.6
Total de taxanos	61.4	123.6	86.5	65.9	141	65	20.6

Fuente: Modificado de Ramos-Lobato et al. (2003)

que observaron el efecto del jasmonato de metilo ($100 \mu\text{M}$) sobre la acumulación de taxol en cultivos celulares del tejo Anglojap, llegando a obtener hasta 100 mg/L a los 14 días de cultivo. A partir de entonces en diversas investigaciones se ha utilizado jasmonato de metilo como inductor en la producción de taxanos (Cusidó et al., 2002; Yang et al., 2008). Por otra parte, Rezaei et al. (2011), reportaron el incremento de la producción de taxol en cultivos celulares del tejo negro al emplear como inductores ácido salicílico (50 mg/L) y estrés mecánico por sonicación (40 KHz), obteniendo 4.88 mg/g celular de taxol contra 0.29 mg/g celular de taxol en cultivos no inducidos. De igual forma, se han probado otros inductores abióticos como vanadil sulfato, nitrato de plata, cloruro de cobalto, ácido araquidónico, citrato de amonio, ciclodextrina y coronatina para mejorar la producción y acumulación de taxanos en cultivos de tejo negro (Khosroushahi et al., 2006).

Adicionalmente, se han probado otras variables abióticas en la inducción de la biosíntesis de taxanos que no han sido favorables. En este sentido Fett-Neto et al. (1995), reportaron el efecto negativo de luz blanca en la acumulación de taxol y bacatina III en cultivos en suspensión del tejo japonés, disminuyendo su producción de 3 mg/L a 0.08 mg/L .

Obtención de taxol en cultivos de tejidos vegetales de romerillo

La producción de taxanos a partir de cultivo de células vegetales se ha realizado en diferentes especies del género *Taxus*, sin embargo, actualmente son pocos los estudios realizados con el romerillo. Entre los casos exitosos está lo reportado por Barrios et al. (2009) que obtuvieron callo a partir de brotes de hoja en medio semisólido adicionado con ácido 1-naftalenacético (ANA) 1 mg/L , ácido 2,4 diclorofenoxiacético (2,4-D) 0.05 mg/L , benciladenina (BA) 0.025 mg/L y 0.5 mg/L de cloruro de clorocolina (CCC), obteniendo como resultado 0.0269 mg/g de taxol en peso seco de callo.

Por otro lado, Barradas-Dermitz et al. (2010) obtuvieron cultivos celulares de romerillo a partir de hoja y tallo en medio Gamborg B5 adicionado con sacarosa, 0.55 mg/L de 2,4-D, 100 mg/L de mioinositol y 30 mg/L de glicina elicitados con jasmonato de metilo, encontrando solamente la producción de bacatina III (6.45 g/L). Sin embargo, Barrales Cureño et al. (2011), reportaron la inducción de callo a partir

de explante de hoja en medio B5 suplementado con 20 g/L de sacarosa, 0.4% de polivinilpirrolidona (PVP), picloram (PIC) a una concentración de $4.14 \mu\text{M}$ a un pH de 6.2, logrando la producción de tres taxanos (taxol, cefalomanina y 10-deacetil baccatina). Bajo estas condiciones de cultivo, los autores reportaron una alta producción de taxol ($1.33 \times 10^{-2} \mu\text{g}$) y cefalomanina ($1.09 \times 10^{-3} \mu\text{g}$) en los cultivos de callo con respecto a las hojas que contienen $8.63 \times 10^{-5} \mu\text{g}$ de taxol y $5.62 \times 10^{-4} \mu\text{g}$ de cefalomanina, mientras que las concentraciones de 10-deacetil baccatina fueron mayores en las hojas ($9.36 \times 10^{-3} \mu\text{g}$) con respecto a los cultivos de callo ($2.52 \times 10^{-3} \mu\text{g}$).

Tapia et al. (2013), reportaron el establecimiento de cultivo *in vitro* a partir de explantes de hoja y brotes jóvenes de romerillo en medio Gamborg B5 (suplementado con 2 mg/L de 2,4-D, 0.5 mg/L de cinetina y 0.25 mg/L de AG_3). Posteriormente evaluaron la producción de taxanos usando dos medios de cultivo: Woody Plant Medium (WPM) y B5 suplementados con picloram (2 mg/L), cinetina (0.1 mg/L) y AG_3 (0.5 mg/L), elicitados con $100 \mu\text{M}$ de metil jasmonato (MJ), reportando la producción de $197.999 \mu\text{g/L}$ de taxol, $160.622 \mu\text{g/L}$ de bacatina III, $633.724 \mu\text{g/L}$ de bacatina III y 10-desacetil $229.611 \mu\text{g/L}$ 10-desacetil taxol, concentraciones superiores a las reportadas por Barradas-Dermitz et al. (2010) y Barrales Cureño et al. (2011).

Conclusiones

El romerillo (*Taxus globosa*) es una fuente natural no aprovechada para obtener taxol debido a que es una especie en peligro de extinción. Sin embargo, se ha logrado obtener cultivos celulares del romerillo a partir de técnicas de cultivo de tejidos vegetales para la producción de taxol y otros taxanos como baccatina III, Cefalomanina y 10-deacetilbaccatina III. Los estudios analizados, brindan información para coadyuvar a obtener las condiciones que sean eficientes para aumentar la producción de taxol a partir del cultivo de tejidos vegetales, y así se podrá contribuir la demanda global, que según Global Industry Analysts, la síntesis química de taxol y el cultivo celular de otras especies de *taxus* no es suficiente (www.stratigir.com: a granel taxol, un informe global de negocios estratégicos). Aunado a los trabajos enfocados a la producción de cultivos celulares, las perspectivas para incrementar la producción de taxol estarán en-

focadas en estudios de escalamiento de los cultivos en medio semisólido y en suspensión a biorreactores, así como, la implementación de DNA recombinante en las células vegetales para sobre expresar genes que codifican para enzimas clave en la biosíntesis de taxol y así incrementar su producción en los cultivos de tejidos vegetales del romerillo.

Bibliografía

- Awada, A., Colomer, R., Inoue, K., Bondarenko, I., Badwe, R. A., Demetriou, G., Lee, S. C., Mehta, A. O., Kim, S. B., Bachelot, T., Goswami, C., Deo, S., Bose, R., Wong, A., Xu, F., Yao, B., y Goswami, C. (2016). Neratinib plus paclitaxel vs trastuzumab plus paclitaxel in previously untreated metastatic ERBB2-positive breast cancer: the NEFERT-T randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2(12):1557-1564.
- Barradas-Dermitz, D. M., Hayward-Jones, P. M., Mata-Rosas, M., Palmeros-Sánchez, B., Platas-Barradas, O. B., y Velásquez-Toledo, R. F. (2010). *Taxus globosa* S. cell lines: initiation, selection and characterization in terms of growth, and of baccatin III and paclitaxel production. *Biocell.* 34(1):1-6.
- Barrales Cureño, H., Soto-Hernández, M., Ramos Valdivia, A., Trejo Téllez, L., Martínez Vázquez, M., Ramírez Guzmán, M., Chavez, S. M., Palencia, L., y López Uptón, J. (2011). Extracción y cuantificación de taxoides por HPLC en hojas *in situ* y en callos inducidos in vitro de *Taxus globosa* Schlecht. *SJRD.* 2(2):103-114.
- Barrios, H., Zhang, Y.-L., Sandoval, C., y Xiao, Z.-A. (2009). Increase of taxol production in *Taxus globosa* Shoot callus by Chlorocholine Chloride. *Open Nat Prod J.* 2(1):33-37.
- Bonfill, M., Bentebibel, S., Moyano, E., Palazón, J., Cusidó, R. M., Eibl, R., y Piñol, M. T. (2007). Paclitaxel and baccatin III production induced by methyl jasmonate in free and immobilized cells of *Taxus baccata*. *Biol. Plant.* 51(4):647-652.
- Bruixola, G., Domingo, S., Díaz, R., Caballero, J., Palomar, L., De La Cueva, H., y Santaballa, A. (2015). Feasibility and Safety of a Modified Outpatient Regimen With Intravenous/Intraperitoneal Chemotherapy for Optimally Debulked Stage III Ovarian Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 25(2):214-221.
- Buey, R. M., Calvo, E., Barasoain, I., Pineda, O., Edler, M. C., Matesanz, R., Cerezo, G., Vanderwal, C. D., Day, B. W., Sorensen, E. J., López, J. A., Andreu, J. M., Hamel, E., y Díaz, J. F. (2007). Cyclostreptin binds covalently to microtubule pores and luminal taxoid binding sites. *Nature Chem. Biol.* 3(2):117-125.
- Contreras-Medina, R. Luna-Vega, I., y Ríos-Muñoz, C. A. (2010). Distribución de *Taxus globosa* (Taxaceae) en México: Modelos ecológicos de nicho, efectos del cambio del uso de suelo y conservación. *Revista Chilena de Historia Natural.* 83(3):421-433.
- Cope, E. A. (1998). Taxaceae: the genera and cultivated species. *The Botanical Review.* 64(4):291-322.
- Croteau, R., Ketchum, R. E., Long, R. M., Kaspera, R., y Wildung, M. R. (2006). Taxol biosynthesis and molecular genetics. *Phytochemistry Review.* 5(1):75-97.
- Cusidó, M. R., Palazon, J., Bonfill, M., Navia Osorio, A., Morales, C., y Piñol, M. T. (2002). Improved paclitaxel and baccatin III production in suspension cultures of *Taxus media*. *Biotechnology Progress.* 18(3):418-423.
- De Souza Viana, L., de Aguiar Silva, F. C., Andrade dos Anjos Jacome, A., Calheiros Campelo Maia, D., Duarte de Mattos, M., Arthur Jacinto, A., y López Carvalho, A. (2016). Efficacy and safety of a cisplatin and paclitaxel induction regimen followed by chemoradio therapy for patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Head & Neck.* 38(1):970-980.
- Ferrer, J. P., y Sanchez-Lamar, A. (2016). Mitotic targets of natural drugs and new strategies for the anti-cancer therapy. *RCCB.* 4(3):3-15.
- Fett-Neto, A. G., DiCosmo, F., Reynolds, W. F., y Sakata, K. (1992). Cell culture of *Taxus* as a source of the antineoplastic drug taxol and related taxanes. *Nature Biotechnology.* 10(12):1572-1575.
- Huang, Q., Roessner, C. A., Croteau, R., y Scott, A. I. (2001). Engineering *Escherichia coli* for the synthesis of taxadiene, a key intermediate in the biosynthesis of taxol. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* Lett. 9(9):2237-2242.
- Kawada, J., Nishimura, M., Matsui, Y., Nomura, M., Noguchi, Y., Okumura, Y., Danno, K., Kubota, M., Matsuda, C., Omori, K., Nishikawa, K., Nomura, M., Takagi, M., Fukui, A., Fujitani, K., Iwase, K., y Tanaka, T. (2013). Analysis of weekly paclitaxel chemotherapy for esophageal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy.* 40(12):2118-2120.
- Khosroushahi, A. Y., Valizadeh, M., Ghasempour, A., Khosrowshahli, M., Naghdibadi, H., Dadpour, M. R., y Omidi, Y. (2006). Improved Taxol production by combination of inducing factors in suspension cell culture of *Taxus baccata*. *Cell. Biology International.* 30(3):262-269.
- Kohn, E. C., Sarosy, G., Bicher, A., Link, C., Christian, M., Steinberg, S.M., Rothenberg, M., Adamo, D. O., Davis, P., Ognibene, F.P., y Cunnion, E. R. (1994) Dose-intense taxol: high response rate in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* 86(1):18-24.
- Kovács, P., Csaba, G., Pállinger, É., y Czaker, R. (2007). Effects of taxol treatment on the microtubular system and mitochondria of *Tetrahymena*. *Cell. Biology International.* 31(7):724-732.
- López-Herrera, M. (2008). *Taxus globosa* schltld. Una especie medicinal en el parque nacional el Chico Hidalgo. Estudios biológicos en las áreas naturales del estado de Hidalgo. Ed. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca, México, 63-68.



Universidades Estatales de Oaxaca

10 Universidades y 18 Campus

**Universidad Tecnológica
de la Mixteca
(UTM)**
Huajuapán

**Universidad del Mar
(UMAR)**
Campus Puerto Escondido,
Puerto Ángel, Huatulco
y Oaxaca

**Universidad del Istmo
(UNISTMO)**
Campus Tehuantepec,
Ixtepec y Juchitán

**Universidad del Papaloapan
(UNPA)**
Campus Loma Bonita
y Tuxtpec

**Universidad de la Sierra Sur
(UNSIIS)**
Miahuatlán

**Universidad de la Sierra Juárez
(UNSIJ)**
Ixtlán de Juárez

**Universidad de la Cañada
(UNCA)**
Teotitlán de Flores Magón

**NovaUniversitas
(NU)**
Campus Ocotlán,
San Jacinto y Juxtlahuaca

**Universidad de la Costa
(UNCOS)**
Pinotepa Nacional

**Universidad de Chalcatongo
(UNICHA)**
Chalcatongo de Hidalgo

**627 edificios
500 Ha**

**30 Institutos
de
Investigación**



**183 Laboratorios
29 Talleres**

Universidades ecológicas:
Los campus universitarios
son bosques con
la flora y fauna endémicas

**88 carreras,
de las cuales la mayoría
son ingenierías**

**41 posgrados:
10 Doctorados
y 31 Maestrías**



**Más de
11,000 alumnos
Alrededor de
1,200 profesores
de tiempo completo**