



Uso etnomedicinal, fitoquímica y actividad biológica de la planta andina *Buddleja incana* Ruiz & Pav. (Scrophulariaceae)

Javier Enciso Gutiérrez, José Amiel Pérez, Victor Miranda, Ana Mayanga, Salyoc Tapia, Fredy Fabián Domínguez

Reviews and Mini-Reviews

Resumen

Antecedentes: *Buddleja incana* Ruiz & Pav. (Scrophulariaceae) es una planta medicinal ancestral de los andes de América del Sur de uso en medicina tradicional desde la cultura Inca, pero poco estudiada en sus componentes químicos actualmente. El objetivo de esta revisión es reunir toda la información científica sobre esta planta con el fin de su uso en medicina alternativa y a la vez estimular su estudio en grupos de investigación en los países andinos.

Materiales y métodos: Se utilizaron diversos motores de búsqueda electrónica y herramientas de referencia especializadas como Google, Google Scholar, Scopus, Web of Science, sitios de publicación y bases de datos electrónicas (Pubmed, Springer, Wiley y Science Direct).

Resultados: Estudios fitoquímicos han encontrado los siguientes componentes químicos: flavonoides, esteroides, saponinas, leucoantocianidinas, triterpenos, fenoles, taninos, azúcares reductores, cumarinas, alcaloides, terpenos y verbascósidos. Esta planta es utilizada para tratar varias enfermedades y condiciones patológicas, habiendo demostrado efectos antiinflamatorios, antineoplásicos, antiespasmódicos, antibacteriano, antimicótico y febrífugo, en las siguientes condiciones: heridas, neuralgias, úlceras cutáneas y gastrointestinales, papilomatosis, cáncer cutáneo, fotosensibilización, inmunomodulador.

Conclusiones: La *Buddleja incana* fue una planta sagrada y medicinal de los Incas. Actualmente se usa para el tratamiento de enfermedades hepáticas, bronquiales y urogenitales. Tiene efectos diurético, antiinflamatorio, analgésico, antirreumático, antimicrobiano, anti-hiperglucémico, regenerador de heridas, para el tratamiento de verrugas, úlceras cutáneas, antiproliferativo, y por su efecto fotoprotector de la piel. En veterinaria se utiliza para tratar la fotosensibilización cutánea en ovejas, en verrugas de bovinos y en papilomatosis oral canina.

Palabras clave: *Buddleja incana*, fitoquímica, plantas medicinales, flora de los Andes.

Correspondence

Javier Enciso Gutiérrez^{1*}, José Amiel Pérez¹, Victor Miranda², Ana Mayanga¹, Salyoc Tapia¹, Fredy Fabián Domínguez¹

¹Laboratorio de Cultivo Celular e Inmunología. Universidad Científica del Sur. Lima. Perú

²Laboratorio de Bioquímica de y Química de Productos Naturales. Universidad Científica del Sur

*Corresponding Author: jenciso@cientifica.edu.pe

Ethnobotany Research & Applications
20:5 (2020)

Abstract

Background: *Buddleja incana* Ruiz & Pav. (Scrophulariaceae) is an ancestral medicinal plant from the South American Andes used in traditional

medicine since the Inca culture, but little studied in its chemical components at present. The aim of this review is to gather all the scientific information about this plant in order to use it in alternative medicine and at the same time to stimulate its study in research groups in the Andean countries.

Materials and methods: Several electronic search engines and specialized reference tools were used, such as Google, Google Scholar, Scopus, Web of Science, publication sites and electronic databases (Pubmed, Springer, Wiley and Science Direct).

Results: Phytochemical studies have found the following chemical components: flavonoids, steroids, saponins, leucoanthocyanidins, triterpenes, phenols, tannins, reducing sugars, coumarins, alkaloids, terpenes and verbascosides. This plant is used to treat several diseases and pathological conditions, having demonstrated anti-inflammatory, antineoplastic, antispasmodic, antibacterial, antifungal and febrifuge effects, in the following conditions: wounds, neuralgias, cutaneous and gastrointestinal ulcers, papillomatosis, skin cancer, photosensitization, immunomodulator.

Conclusions: *Buddleja incana* was a sacred and medicinal plant of the Incas. Nowadays it is used for the treatment of hepatic, bronchial and urogenital diseases. It has diuretic, anti-inflammatory, analgesic, antirheumatic, antimicrobial, antihyperglycemic, wound regenerating effects, for the treatment of warts, skin ulcers, antiproliferative, and for its photoprotective effect on the skin. In veterinary medicine it is used to treat skin photosensitization in sheep, in bovine warts and in oral canine papillomatosis.

Keywords: *Buddleja incana*, phytochemistry, medicinal plants, Andes flora.

Antecedentes

Las plantas biosintetizan metabolitos primarios y secundarios, tienen un gran potencial para actuar como terapéuticos (Anand et al., 2019), son fuentes inestimables de compuestos bioactivos y, a pesar de los avances contemporáneos en los productos farmacéuticos y el desarrollo de fármacos, siguen siendo una fuente importante de medicinas (Parsaeimehr & Chen, 2014), así, se señala que en Estados Unidos de Norteamérica los productos naturales y sus derivados contribuyen a más de la mitad de los medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (AAM) [Chavan et al., 2018], mientras que el 80% de la población mundial aún depende de las plantas medicinales (Parsaeimehr et. al., 2017), en tanto que en Perú donde el uso de este recurso en salud es

ancestral, sólo se ha estudiado el 60% de su flora, habiéndose descrito 1400 especies de plantas de uso medicinal (Brack 2004).

El estudio de plantas autóctonas con potencial uso medicinal de los Andes, es imperativo para la búsqueda de nuevos medicamentos o compuestos bioactivos que contribuyan a mejorar la salud humana y animal. En este contexto abordamos el estudio de la *Buddleja incana* Ruiz & Pav. (*Scrophulariaceae*) que es una planta andina nativa de Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú.

Los Incas además de usarla con fines medicinales utilizaron su madera para tallado, y la consideraron planta sagrada, se afirma que a la llegada de los españoles al Cuzco había un árbol de "quishuar" en la puerta de ingreso a uno de los templos sagrados; mientras que el cronista peruano Guamán Poma de Ayala asevera que fue el árbol más importante del período Inca (Gade, 1936).

Esta especie tiene diferentes nombres según los países o regiones andinos, así, en regiones de Ecuador, Perú y Bolivia se le llama "Kishuar", "quishuar", "kishuara", "Yamaré", "Chanchunga", "Colle", "Quishuaca" En Bolivia las comunidades quechuas le dan los nombres de "orgoquiswara" y "china quiswara", mientras que las comunidades aymaras le llaman "jankko chchapiri. En Ambato, Ecuador se le conoce como "quiswar orcko", "quiswar china" (Moya, 2017). En Perú se usó la denominación de *Buddleia*, habiéndose realizado una tesis de grado y una publicación con esta denominación (Ángeles, 1948).

Los incas, por su dureza y resistencia a la pudrición usaron su madera en la construcción de puentes, compuertas, cucharas, keros y la chaquitacla, mientras que a partir de sus flores obtenían un tinte de color amarillo usado para teñir tejidos. También era usada con fines culinarios donde reemplazaba al azafrán (palillo) para dar color a ciertas comidas. En tanto que en el ámbito medicinal era muy utilizada en forma de infusión para tratar diversas enfermedades. La *Buddleja incana* es considerada desde los tiempos pre colombinos como una planta medicinal para tratar diversas enfermedades en humanos y animales (Ruiz & Pavón, 1794; Bazalar & McCorkle, 1989).

En la actualidad los campesinos de estas regiones siguen considerando esta planta como sagrada como uno de los árboles de sus antepasados milenarios. En el contexto que el tiempo está concebido como una sucesión cíclica de distintas eras- junto a la papa, olluco, maíz, coca y otras plantas autóctonas de los Andes (Walter, 2017);

muchos creen que estas plantas están dotadas de poderes mágicos por su capacidad de vincular el mundo subterráneo con el mundo de los humanos y ser concebidos como ancestros, habiendo logrado ingresar a los conventos coloniales de la fe cristiana (madero de la cruz) y a la vez estar presente en los adoratorios incas (Martínez, 2017).

En el distrito de Santa Teresa (Cuzco, Perú) existe un pueblo y un Nevado con el nombre de “quishuar”, mientras que en el distrito de Yanama (Ancash, Perú) hay un centro arqueológico que lleva este mismo nombre por encontrarse numerosos árboles de “quishuar”. Por otro lado, en el pueblo de Corvinchos, Jauja (Junín, Perú) hay un antiguo complejo habitacional pre inca en cuyo centro se levanta solitario el árbol sagrado del “quishuar” (<https://www.peruenvideos.com/jauja-ciudad-abundancia-prosperidad-en-junin/>) Su trascendencia en la cultura andina es tal que incluso ha llevado a escribir un cuento que releva un mito del “quishuar” en los Andes de Cajamarca, Perú (Mena et al., 2009).

El objetivo de esta revisión es reunir la información existente sobre la importancia de la milenaria planta *Buddleja incana* – aún muy poco estudiada- dentro de las numerosas plantas medicinales andinas con futuro promisorio para la medicina, para lo cual reunimos las publicaciones encontradas en las bases de datos científicas nacionales, regionales e internacionales. Según nuestro conocimiento es la primera revisión bibliográfica que se realiza sobre esta planta.

Materiales y Métodos

La revisión se realizó utilizando diversos motores de búsqueda electrónica y herramientas de referencia especializadas como Google, Google Scholar, Scopus, Web of Science, sitios de publicación y bases de datos electrónicas (Pubmed, Springer, Wiley y Science Direct) así como repositorios de tesis universitarias, empleando como palabras de búsqueda *Buddleja* y *Buddleja incana*, sin un periodo de tiempo definido, obteniéndose 21 artículos, 10 libros y 4 tesis.

Resultados y Discusión

Perfil botánico de la *Buddleja incana* Ruiz & Pav.
El género *Buddleja* tiene más de 100 especies, muchas de ellas están distribuidas en regiones mediterráneas y asiáticas (Khan et al., 2019). Alrededor de 50 especies de *Buddleja* son autóctonas de América desde el sur de los Estados Unidos hasta Argentina y Chile (Houhgton, 1984), el 50 % de estas especies se encuentran en los Andes (Norman, 2000) (Figura 1). En Perú, se distribuye en la Cordillera de los Andes en los Departamentos de

Cajamarca, Puno, Ancash, Amazonas, Huánuco, Lima, Pasco, Junín, La Libertad y Cusco, creciendo en ecoregiones cuya distribución está comprendida entre 1400 a 4500 msnm.

Es una planta arbustiva de 12 a 15 metros de altura. Las hojas de *la Buddleja incana* son grandes y pueden ser sésiles o también pecioladas coriáceas, simples opuestas, su longitud es variable entre 3-5 cm de largo por 1 a 1.5 cm de ancho, el haz es de color verde oscuro negruzco y brillante en tanto que el envés es pubescente. Sus flores son hermafroditas y unisexuales actinomorfas agrupadas en racimos, la corola al inicio es amarillenta y con la madurez tienen tendencia al color naranja, florecen entre Setiembre y Mayo (Figura 2 y 3) (Brandbyge, 1991).

Uso etnomédico

Tradicionalmente, se ha informado que las especies del género *Buddleja* se utilizan para el tratamiento de enfermedades hepáticas posiblemente por los lignanos presentes en la fracción polar (El-Domiatya et al., 2009), también se utiliza en afecciones bronquiales, reumáticas y manejo del dolor posiblemente por el efecto antiinflamatorio que varias especies de *Buddleja* han demostrado por intermedio de la inhibición de mediadores inflamatorios como las lipooxigenasa y ciclooxigenasa (COX) (Liao et al., 1999; Backhouse et al., 2008), actividades antimicrobianas mediante la presencia de Verbascocidos (Pardo et al., 1993; Ali et al., 2011), antimicóticas a través de los sesquiterpenos presentes en algunas especies de *Buddleja* (Mensah et al., 2000; Ali et al., 2011), funciones anti-hiperglucémicas por su acción inhibitoria de metaloproteínas y de la ruta de señalización del Factor Nuclear kappa-B (NF-kB) (Lee et al., 2008; Salehi et al., 2019) posiblemente por acción de los iridoides aislados en ciertas especies de *Buddleja* (Joshi et al., 2012) los cuales tienen acción hipoglucémica (Castejón et al., 2020), y propiedades antioxidantes (Khan et al., 2019).

En la actualidad, la *Buddleja incana* es una de las plantas medicinales promisorias para la aplicación de biotecnología en Latinoamérica por sus potencialidades medicinales y forestales (Roca et al., 2004). En la Tabla 1 resumimos sus efectos y actividades biológicas. Esto puede estar relacionado con el amplio uso medicinal que tiene en las comunidades andinas desde tiempos de los incas, así como por ser una planta endémica de los andes, y sin embargo ha sido muy poco estudiada en sus metabolitos secundarios, principios activos y mecanismo de acción, estudios que pueden permitir una mejor y mayor utilización de sus efectos medicinales.



Figura 1. Ubicación geográfica (color gris) del hábitat de la *Buddleja incana* situado entre 1400 y 4500 msnm en los andes sudamericanos.

Figure 1. Geographical location (gray color) of the habitat of the *Buddleja incana* located between 1400 and 4500 meters above sea level in the South American Andes.

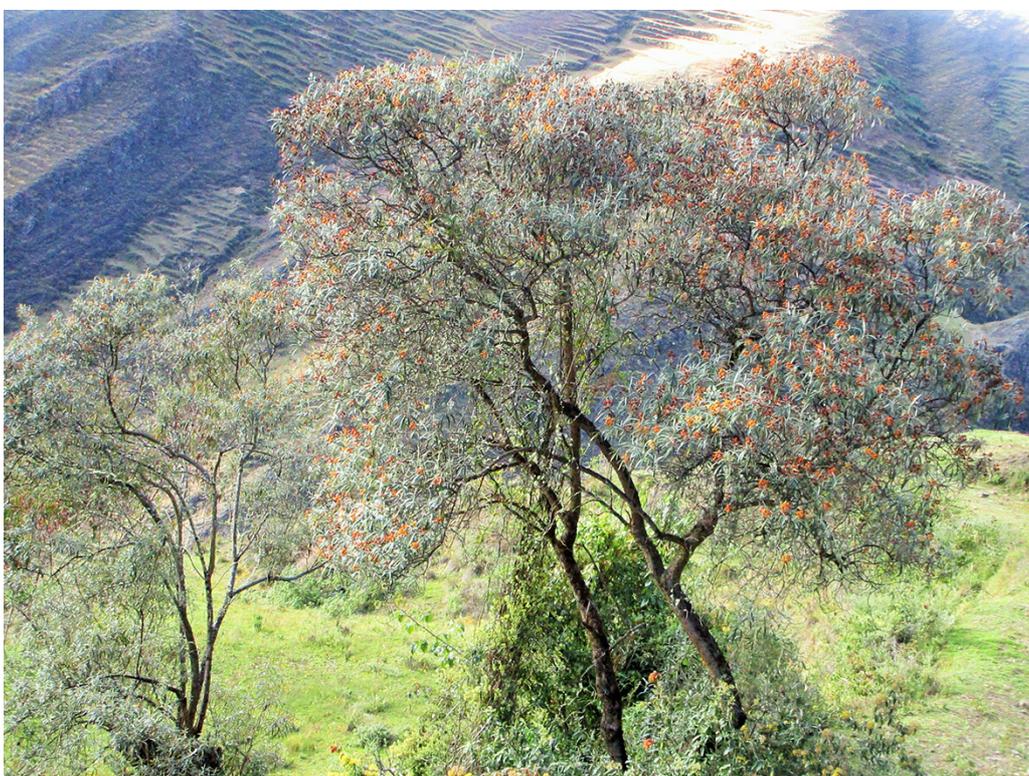


Figura 2. *Buddleja incana* en floración en su hábitat Andino. Huánuco Perú.

Figure 2. *Buddleja incana* in bloom in its Andean habitat. Huánuco. Perú.

Tabla 1. Efecto y actividad biológica según parte y tipo de extracto de la *Buddleja incana*.

Efecto/actividad biológica	Parte de la planta	Tipo de extracto	Referencia
Curación de heridas	Hojas	NP*	Pérez de Barreda, 1957/Oblitas y Poblete, 1969
Antirreumático	Hojas	NP	Pérez de Barreda, 1957/Oblitas y Poblete, 1969
Infecciones genitales	Hojas	NP	Pérez de Barreda, 1957/Oblitas y Poblete, 1969
Gonorrea	Hojas	NP	Pérez de Barreda, 1957/Oblitas y Poblete, 1969
Neuralgia	Hojas	NP	Oblitas y Poblete, 1969
Catarro	Hojas	NP	Oblitas y Poblete, 1969
Úlceras	Hojas/tallos	NP	Hartwell, 1970
Verrugas	Hojas/flores	NP	Hartwell, 1970
Cáncer uterino	NP	NP	Madaleno, 2012
Infección pos parto	Hojas/corteza	NP	De la Cruz et al., 2007
Antiinflamatorio genitourinario	Hojas/corteza	NP	Roca et al., 2004
Antiespasmódico	NP	NP	Organización Andina de la Salud
Febri-fugo	NP	NP	Organización Andina de la Salud
Oftálmico	NP	NP	Organización Andina de la Salud
Fracturas	NP	NP	Organización Andina de la Salud
Vigorizante	NP	NP	Organización Andina de la Salud
Antibacteriano	NP	NP	Villar y Villavicencio, 2001
Antimicótico	NP	NP	Villar y Villavicencio, 2001
Proliferación de endometrio	NP	NP	Villar y Villavicencio, 2001
Regeneración de piel	NP	NP	Villar y Villavicencio, 2001
Bartonelosis	NP	NP	Tamariz Angeles et al., 2018
Astringente	NP	NP	Ángeles 1947; Tamariz Angeles et al., 2018
Fotosensibilización cutánea en ovejas	Hojas	NP	Bazalar y Mccorkle, 2008
Verruga humanos/bovinos	Hojas	NP	Ángeles 1947; Bazalar y Mccorkle, 2008
Papilomatosis canina	Hojas	Infusión	Enciso y Tasayco, 2003; Tasayco y Vásquez, 2008
Antiproliferativo	Hojas	Hexánico / cloroformico	
Inflamación aguda	Hojas	Infusión	Enciso et al., 2006
Inflamación gastrointestinal	Hojas	Infusión	Enciso y Tsumura, 2005
Inflamación crónica	Hojas	Infusión	Enciso et al., 2009
Cáncer cutáneo inducido	Hojas	Decocción	Fabián et al., 2012
Fotoprotección en humanos	NP	Crema	Labre, 2015
Inhibición proliferación de fibroblastos	Hojas	Acuoso, n-hexanico, cloroformico	Guija et al., 2009
Inhibición células HepG2	Hojas	Acuoso	Amiel et al., 2010
Inhibición células MCF7	Hojas		Moya, 2017
Estimulación IL-2/IFN γ	Hojas	Acuoso	Enciso et al., 2011
Estimulación de la proliferación de fibroblastos	Hojas	Metanolico e hidroalcohólico	Guija et al., 2009
Estimulación de la proliferación de células madre adiposas humanas (STEMPRO HAd-SC)	Hojas	Metanolico	Enciso et al., 2011

* NP: no precisa



Figura 3. Hoja, planta y flores de *Buddleja incana*.

Figure 3. Leaves, plants and flowers of *Buddleja incana*.

A mitad del siglo pasado en Bolivia, se ha descrito el uso de sus hojas para el tratamiento de heridas infectadas y como emplasto antiirreumático. También la ingesta de la decocción de su corteza se ha indicado para el tratamiento de gonorrea y otras infecciones genitales (Pérez de Barradas, 1957). Mientras que la infusión de sus hojas se ha utilizado para tratar la neuralgia, el catarro y el lavado de heridas (Oblitas-Poblete, 1969). A la luz de lo poco que hoy se conoce de esta planta posiblemente estos efectos medicinales pueden atribuirse a la acción antiinflamatoria y antimicrobiana que han demostrado los polifenoles, flavonoides y triterpenos (Duthie et al., 2003; Ríos, 2010; Zhang et al., 2018) que se ha demostrado están presentes en la *Buddleja incana* (Guija et al., 2009; Labre, 2015; Miranda, 2019).

Posteriormente, Hartwell (1970) cita el uso en tiempos antiguos y modernos de una decocción de sus hojas y flores para el tratamiento de las úlceras y verrugas callosas. En siglo XXI esta especie continúa siendo utilizada para el tratamiento de cáncer uterino mediante baños junto a otras plantas medicinales como *Senecio canescens* ("Huila huila") (Madaleno, 2012), también algunas comunidades de Canta (Perú) usan la planta para prevenir infecciones posparto usando hojas y corteza en lavados vaginales (De la Cruz et al., 2007), en general como antiinflamatorio genitourinario (Roca et al., 2004); estos efectos pueden explicarse por la presencia de triterpenos, los que tienen efectos antimicrobianos y antiinflamatorios, mientras que los flavonoides inhiben la proliferación de células neoplásicas (Ríos, 2010, Zhang et al., 2018), en tanto que los polifenoles tienen efectos anticancerígenos (Duthie et al., 2003), metabolitos que han sido reportados en altos niveles en la *Buddleja incana* (Guija et al., 2009; Miranda, 2019).

En Perú, se utiliza como antiespasmódico, febrífugo, oftálmico, para el tratamiento de golpes y fracturas, así como vigorizante (Organismo Andino de Salud.

Convenio Hipólito Unanue). Todos estos efectos están relacionados con una actividad antiinflamatoria que podría explicarse por la acción de los polifenoles, flavonoides y triterpenos que contiene la *B. incana*, posiblemente actuando sobre los mediadores inflamatorios ciclooxigenasa-2 (COX-2) y NF-kB como se ha demostrado en modelos de inflamación gástrica y cutánea (Enciso y Tsumura, 2005; Fabián et al., 2012).

Así mismo, se le atribuye efectos antibacterianos y antimicóticos ginecológicos, estimulante de la proliferación del endometrio y regeneradora de la piel (Villar y Villavicencio, 2001). Además se reporta su uso para tratar la enfermedad de Carrión causada por *Bartonella bacilliformes* y también como astringente (Tamariz-Ángeles et al., 2018).

Uso etnoveterinario

En medicina veterinaria, en los Andes centrales de Perú que es una región de alta producción de ovinos y regular población de bovinos es usada para el tratamiento de la enfermedad por fotosensibilización cutánea ("Jacapo") en ovejas (Bazalar y Mccorkle, 2008), que se puede atribuir al alto contenido de flavonoides y polifenoles que contiene la *Buddleja incana* (Guija et al., 2009), los cuales tienen efectos protectores de la piel frente a la radiación UV (Tungmunnithum et al., 2018) y en verruga o "ticté" en bovinos. Por otro lado se ha reportado el efecto curativo que tiene la infusión y el extracto acuoso de esta planta sobre la papilomatosis oral canina (Enciso y Tasayco, 2003; Tasayco y Vásquez, 2008), además se ha comprobado el uso empírico - no reportado en artículos- que se le da al extracto hidroalcohólico de *Buddleja incana* para estimular la cicatrización de heridas pos quirúrgicas y refractarias, así mismo por su potente efecto antiinflamatorio, en algunos centros veterinarios del Perú.

Fitoquímica

En la actualidad se ha reportado el aislamiento de más de 153 metabolitos secundarios de plantas del género *Buddleja*, describiéndose iridoides, ligninas, iridoides, lignanos, feniletanoides, fenilpropanoides, terpenoides (sesquiterpenos, di y tri terpenos junto con sus glicosidos), neolignanos, flavonoides, esteroides, ésteres aromáticos, ésteres de ácidos grasos fenólicos y varias saponinas (Joshi 2012; Khan et al., 2019). En tanto que el primer trabajo publicado sobre la *B. incana* se realizó en Perú el año 1948, en el cual se describieron los principales grupos químicos presentes en esta planta (Ángeles, 1948).

Un estudio reporta que al someter a la obtención de extractos de hojas y tallos de *B. incana* colectadas en Huánuco, Perú, con diversos solventes, el hidroalcohólico produjo la mayor cantidad de extracto (Tabla 2) y en general el 88.96% del total de extractos corresponde a los obtenidos con solventes polares (Tabla 2) (Guija et al., 2009). Se ha reportado que el extracto seco tiene 8.95-10.02% de humedad, 6.17-9.2% de cenizas totales, el olor es herbal característico de la planta, es un líquido oscuro, pH 6.11-6.2, el índice de refracción es 1.377-1.382, la densidad relativa es 0.88-0.9 y contiene 9.07-9.23 % de sólidos totales (Llanga, 2014).

En un estudio de cremas fotoprotectoras en base a *B. incana* se obtuvo la siguiente cantidad de

flavonoides en diferentes tipo de extractos, así en la crema con extracto metanólico total (EMT) se obtuvo 16.68 µg/mL (0.062%), en la crema con subextracto hexánico (SEH) se obtuvo 14.97 µg/mL (0.055%), en la crema con subextracto de acetato de etilo (SEAE) se obtuvo 15.19 µg/mL (0.056%), en la crema con subextracto acuoso (SEA) se obtuvo 15.42 µg/mL (0.057%) y en la crema con subextracto acuoso hidrolizado (SEAH) se obtuvo 15.54 µg/mL (0.057%). (Labre, 2015).

Se han estudiado extractos de *B. incana* obtenidos con diferentes solventes y en consecuencia evidenciaron diferente perfil de componentes químicos (Tabla 3). Así, extractos metanólicos de *B. incana* han presentado entre otros metabolitos: flavonoides, esteroides, saponinas y leucoantocianidinas (Miranda, 2019), mientras que en el extracto hidroalcohólico encontraron alto contenido de polifenoles (11.7 g Ac. Gálico/100g ms) (Guija et al., 2009). En otro estudio mediante análisis por tamizaje fitoquímico de los tallos y hojas se determinó los compuestos químicos: flavonoides, triterpenos, compuestos fenólicos, taninos, saponinas, azúcares reductores, cumarinas, alcaloides y antocianidinas, mientras que en las hojas se demostró presencia de terpenos, fenoles y verbascósidos (Labre, 2015). En el extracto acuoso se ha reportado presencia de taninos y azúcares reductores (Llanga, 2014).

Tabla 2. Peso y porcentaje de la muestra original de diferentes extractos de *Buddleja incana* según tipo de solvente (Guija et al., 2009).

	Solvente				
	Hexano	Cloroformo	Metanol	Agua	Hidroalcohol
Peso (g)	1,1524	0,8001	6,6030	1,5129	8,1798
% de muestra	2,3	1,6	12,06	3,03	16,35

Tabla 3. Componentes fitoquímicos descritos en la *Buddleja incana* según parte de la planta estudiada.

Metabolitos	Parte de la planta/extracto	Referencia
Flavonoides	Hojas	Ángeles 1947; Miranda, 2019.
Esteroides	Hojas	Miranda 2019
Saponinas	Hojas	Miranda 2019
Leucoantocianidinas	Hojas	Miranda 2019
Triterpenos	Tallos/hojas	Labre 2015
Compuestos fenólicos	Tallos/hojas	Labre 2015
Taninos	Tallos/hojas	Labre 2015
Azúcares reductores	Tallos/hojas	Labre 2015
Cumarinas	Tallos/hojas	Labre 2015
Alcaloides	Tallos/hojas	Labre 2015
Terpenos	Tallos/hojas	Labre 2015
Verbascósidos	Tallos/hojas	Labre 2015
Fenoles	Tallos/hojas	Labre 2015
Taninos	Extracto acuoso	Llanga 2014
Azúcares reductores	Extracto acuoso	Llanga 2014

Los glicósidos flavonoides e iridoides parecen ser los principales metabolitos secundarios hasta ahora aislados y que se encuentran en todo el género *Buddleja*. En algunas especies se ha demostrado altas concentraciones de iridoides, flavonoides y saponinas (Houghton, 1984).

Actividades biológicas

Actividad antioxidante

En cuanto a la capacidad antioxidante de la *B. incana* varía con el método y el tipo de extracto, así, Guija et al (2009) empleando el método Potencial Reductor Ferrico (FRAP) para el extracto

hidroalcohólico encontró un equivalente a 0.82 mM/100 g (Tabla 4), otro trabajo usa la técnica de Polifenol Oxidasa (PPO) se determinó una inhibición de 49-74% de PPO (Llanga, 2014), mientras que empleando la técnica de quimioluminiscencia en el mismo tipo de extracto hidroalcohólico (50:50) se encontró 180.62 mg de ácido gálico/g de extracto (Moya, 2017), en tanto que por el método de 2, 2-Difenil-1-Picrilhidrazilo (DPPH) se encontró que las fracciones polares son las que poseen el mayor poder antioxidante, atribuyendo a su alto contenido de flavonoides (Miranda, 2019).

Tabla 4. Capacidad antioxidante, contenido de polifenoles y flavonoides del Extracto hidroalcohólico de *Buddleja incana* (Guija et al., 2009).

<i>Planta</i>	<i>Polifenoles (g Ac. Gálico/100 g ms)</i>	<i>FRAP (mM/100 g ms)</i>	<i>Flavonoides (mg Catequina(+)/100 g ms)</i>
<i>Buddleja incana</i>	11,78	0,82	112,86

Actividad antiinflamatoria

En un modelo in vivo de inflamación aguda subcutánea en ratas la decocción de *B. incana* administrada por vía oral demostró reducirla significativamente, (Enciso et al., 2006), mientras que por la misma vía oral la infusión de hojas de *B. incana* se reportó la inhibición de la COX-2 en un modelo de inflamación gastrointestinal inducida por indometacina en ratas (Enciso y Tsumura, 2005) (Figura 4), esta actividad es similar a lo descrito en otras especies del mismo género como las flores de *B. officinalis*, los tallos de *B. yunanesis* y los tallos de *B. asiática* que mostraron actividades inhibitorias sólo contra la COX (Liao et al., 1999).

En tanto que infusión de *B. incana* inhibe COX-2 y NF-kB en la inflamación crónica cutánea inducida por forbol (Enciso et al., 2009) (Figura 5), además de disminuir el índice mitótico ki-67 a nivel de dermis e hipodermis en un modelo de cáncer cutáneo inducido por DMBA (Fabián et al., 2012) (Figura 6). Estos efectos se explican posiblemente por la presencia de altos niveles de polifenoles y flavonoides (Guija et al., 2009) los cuales han demostrado alta actividad antiproliferativa en líneas de células del cáncer (Yang et al., 2004).

Actividad fotoprotectora

En un ensayo tópico con una crema de *B. incana* preparada en base a extractos metanólico, y subextractos acuoso hidrolizado y acuoso, se demostró un efecto fotoprotector en personas con fototipo de piel III expresado en Factor de Protección Solar (FPS) de 5 (Labre, 2015).

Actividad antiproliferativa de células tumorales

La mayor actividad antiproliferativa sobre una línea de cáncer gástrico (AGS) adquirida de la ECACC (European Collection of Authenticated Cell Cultures) de las hojas de *Buddleja incana* se encontró en las fracciones apolares, siendo la hexánica y clorofórmica las más potentes para esta actividad, el efecto de estas alcanzó valores de IC50 de alrededor de 30 µg/mL siendo esta concentración significativa y comparable con quimioterápicos (Miranda, 2019). La correlación existente entre las actividades citotóxica, antioxidante y antiinflamatoria para la fracción remanente se encontró una correlación significativa en la actividad antioxidante y citotoxicidad, pudiendo encontrarse una ecuación lineal entre estas características aplicando la siguiente ecuación: $Y = 2.283x - 33.07$ con un R2 de 0.9354 (Miranda, 2019).

Por otro lado, ensayos in vitro han demostrado que el extracto acuoso de las hojas de *B. incana* produce moderada inhibición de la proliferación de fibroblastos (Guija et al., 2009) y alta inhibición de la línea celular de carcinoma hepático humano Hep-G2 a 160 µg/mL (Amiel et al., 2010) (Figura 7), coincidiendo con otros estudios realizados igualmente con las hojas de la planta, en la línea celular MCF7 (ATCC) (IC50 0,221) (Moya, 2017). Esta actividad inhibitoria de la proliferación celular puede atribuirse al alto contenido de flavonoides de la *Buddleja incana*, pues se ha determinado que los flavonoides tienen actividad anticáncer sobre líneas de células del cáncer humanas, al inhibir la proliferación celular por detención del ciclo celular en la fase G2/M, inducir apoptosis y autofagia (Zhang et al., 2018).

Actividad inmunomoduladora

Además, el extracto acuoso de la *B. incana* ha evidenciado *in vitro* un estímulo moderado de las citoquinas IL-2 y IFN- γ en linfocitos humanos (Enciso et al., 2011) (Figura 8), por lo que se puede inferir un efecto inmunomodulador, atribuido a los triterpenos que son agentes anti inflamatorios y antitumorales mediante un efecto modulador del sistema inmune (Ríos, 2010).

Toxicidad

Por otro lado, la evaluación de la toxicidad del extracto etanólico de la *B. incana* fue realizada en el modelo que utiliza la *Artemia salina*, determinándose una concentración letal media (CL50) de 33-34 ppm (Llanga, 2014).

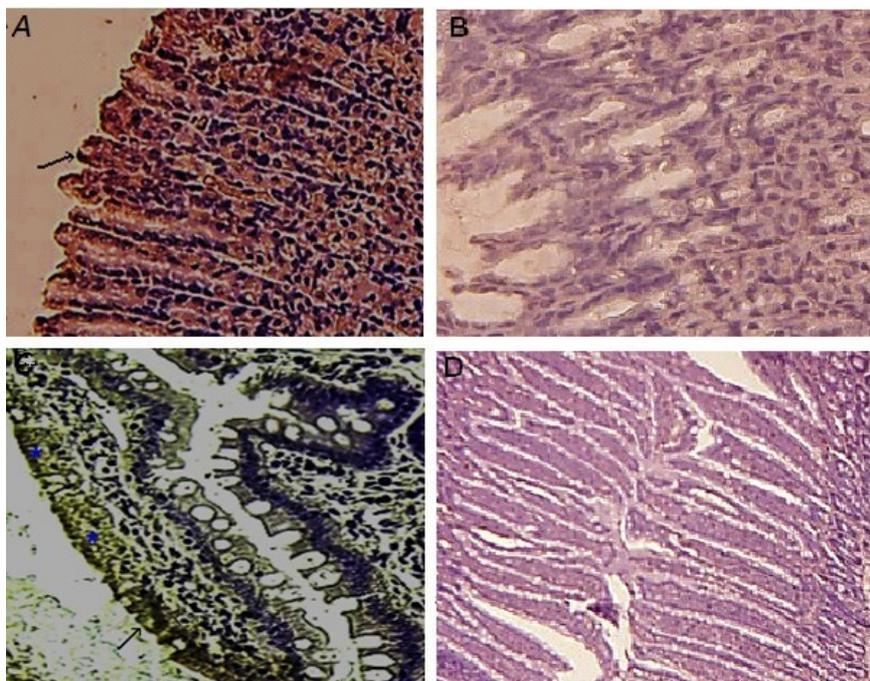


Figura 4. Efecto de la infusión de *Buddleja incana* sobre la inflamación gastrointestinal en ratas. (A) Mucosa gástrica con alta producción de COX-2 inducida por indometacina, (B) Mucosa gástrica sin producción de COX-2 luego del tratamiento con *B. incana*. (C) Yeyuno con alta producción de COX-2 por efecto de la indometacina, (D) Yeyuno de rata con indometacina más *B. incana*. 40X. IHQ (peroxidasa) Tomado de (Enciso y Sumura, 2005).

Figure 4. Effect of *Buddleja incana* infusion on gastrointestinal inflammation in rats. (A) Gastric mucosa with high COX-2 production induced by indomethacin, (B) Gastric mucosa without COX-2 production after treatment with *B. incana*. (C) Rat jejunum with high COX-2 production induced by indomethacin, (D) Rat jejunum with indomethacin plus *B. incana*. 40X. IHQ (peroxidase) (From Enciso and Sumura, 2005).

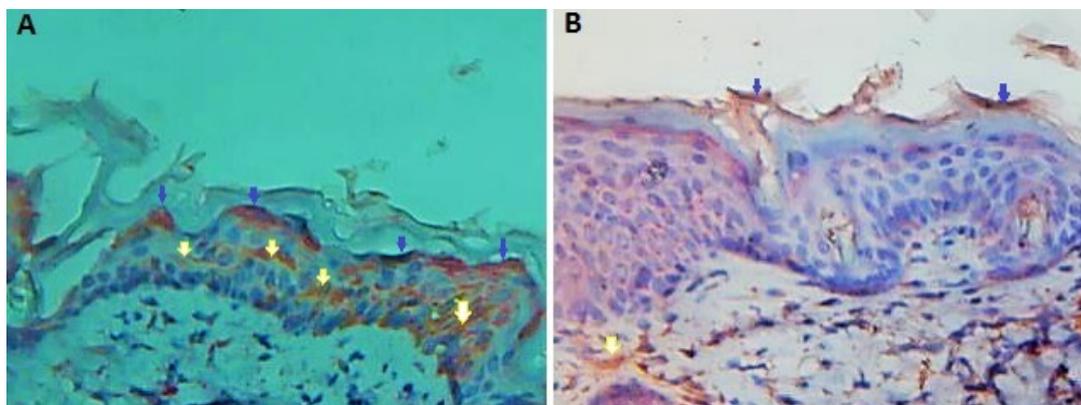


Figura 5. Piel de ratón. Inflamación crónica inducida por forbol (A) sin tratamiento, (B) tratada con *Buddleja incana*. COX-2 (Flechas azul) NF-kB (flecha amarilla). Inmunohistoquímica de doble marcación (Tomado de Enciso et al., 2009).

Figure 5. Mouse skin. Chronic phorbol-induced inflammation (A) untreated, (B) treated with *Buddleja incana*. COX-2 (blue arrows) NF-kB (yellow arrow). Double-marked immunohistochemistry (From Enciso et al., 2009).

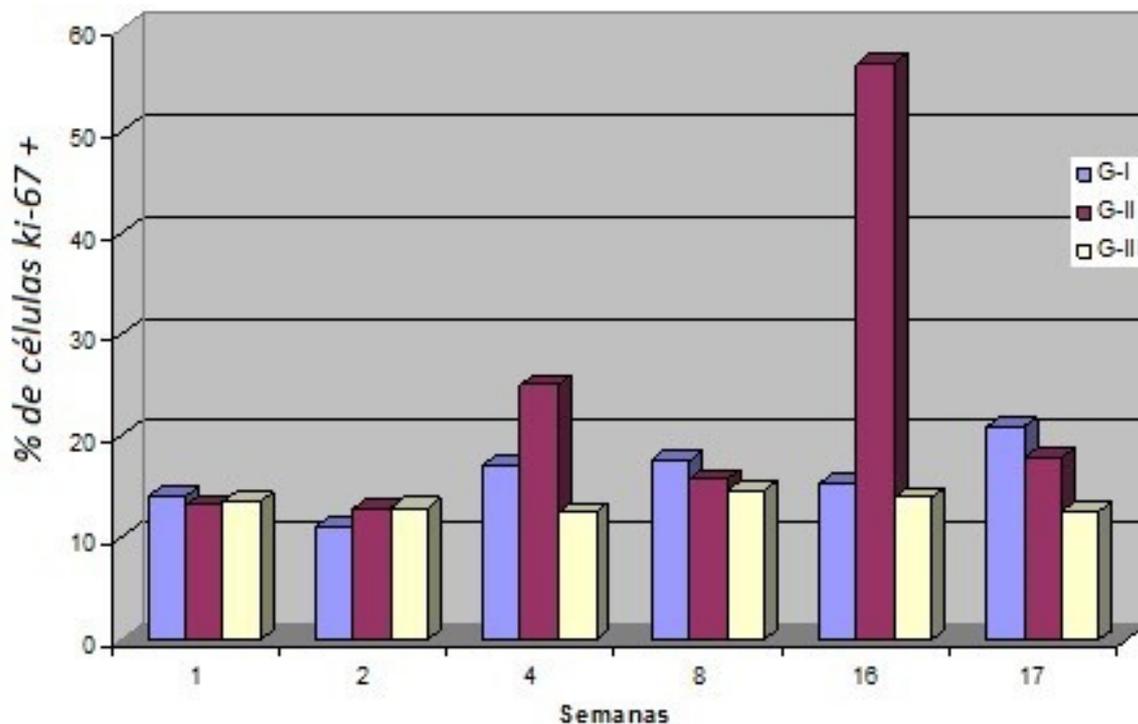


Figura 6. Efecto de la *Buddleja incana* sobre el índice mitótico expresado en el marcador ki-67 en la hipodermis de ratones tratada con DMBA como inductor de cáncer (Tomado de Fabián et al., 2012).

Figure 6. Effect of *Buddleja incana* on the mitotic index expressed in the ki-67 marker in hypodermis of mice treated with DMBA as a cancer inducer (From Fabian et al., 2012).

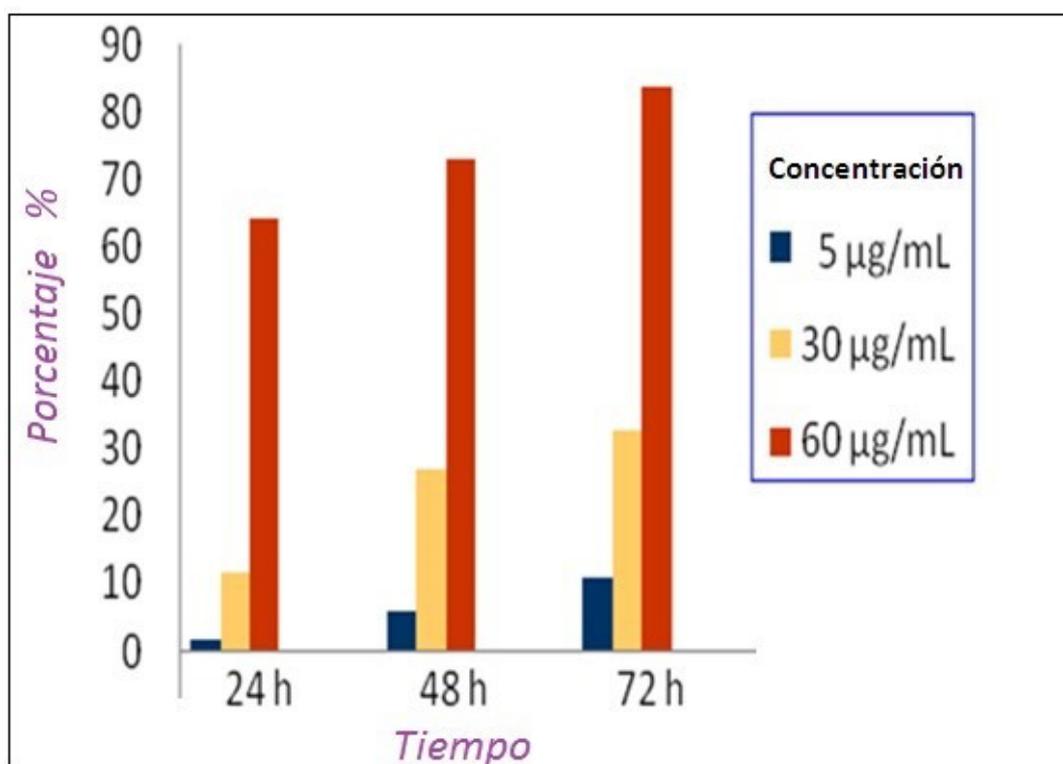


Figura 7. Tasa de inhibición celular (%) de células HepG2 según tiempo post inoculación, en respuesta a diferentes concentraciones del extracto acuoso de *Buddleja incana* (Tomado de Amiel et al., 2010).

Figure 7. Cellular inhibition rate (%) of HepG2 cells according to post-inoculation time, in response to different concentrations of *Buddleja incana* aqueous extract (From Amiel et al., 2010).

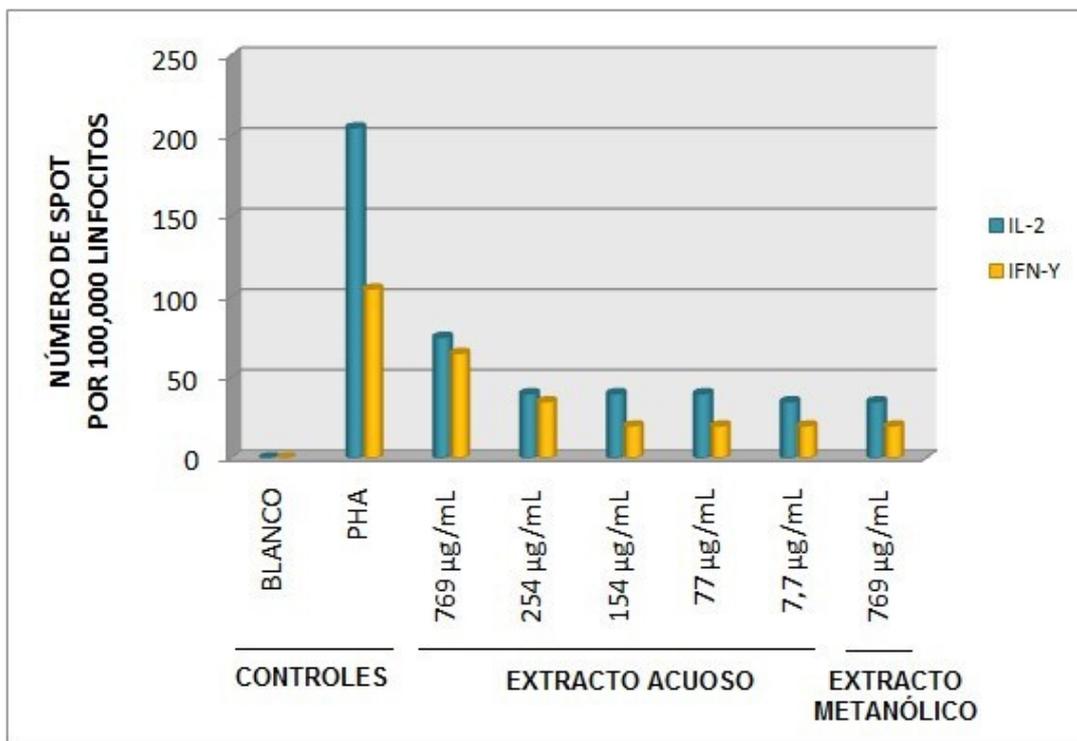


Figura 8. Células formadoras de spot por la producción de IL-2 y IFN- γ en linfocitos humanos por efecto del extracto acuoso y metanólico de *Buddleja incana* a diferentes dosis (Tomado de Enciso et al., 2011).

Figure 8. Spot-forming cells by the production of IL-2 and IFN- γ in human lymphocytes by the effect of the aqueous and methanolic extract of *Buddleja incana* at different doses (From Enciso et al., 2011).

Conclusiones

La *Buddleja incana* es una planta de la familia Scrophulariaceae que se distribuye en Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia. Ha sido considerada planta sagrada y medicinal desde tiempos ancestrales usándose hasta la actualidad para el tratamiento de enfermedades hepáticas, bronquiales y urogenitales, asimismo por sus efectos: diuréticos, analgésico, antimicrobiano, anti hiperglucémico, antirreumático, infecciones genitales, así como también para el tratamiento de verrugas, úlceras cutáneas y efecto fotoprotector de la piel. En veterinaria se utiliza para tratar la fotosensibilización cutánea en ovejas, en verrugas de bovinos y en papilomatosis oral canina.

En cuanto al mecanismo de acción se ha demostrado que la infusión inhibe la producción de los mediadores de la inflamación COX-2 y NF- κ B sin afectar la COX-1, disminuye el índice mitótico ki-67 en el modelo de cáncer cutáneo inducido por DMBA. Estudios *in vitro*, de algunos extractos han demostrado que inhiben la proliferación de las líneas MCF-7 del cáncer mamario y Hep-G2 del cáncer hepático, mientras que otros estimulan la proliferación de células madre y tienen efectos inmunomoduladores al estimular IL2 y IFN γ .

Entre sus constituyentes posee alto contenido de antioxidantes, polifenoles, flavonoides, triterpenos, compuestos fenólicos, taninos, saponinas, azúcares reductores, cumarinas, alcaloides, antocianidinas y verbascósidos.

Por las bondades terapéuticas demostradas empíricamente y los efectos anti inflamatorios y antiproliferativos encontrados en ensayos *in vitro* y preclínicos, es necesario determinar los principios activos presentes en los diversos extractos de esta planta y asociarlos con posibles efectos medicinales.

Declaraciones:

Lista de abreviaturas: FRAP: potencial reductor férrico; PPO: polifenol oxidasa; DPPH: 2,2-Difenil-1-Picrilhidrazilo; ABTS: 2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolona-6-sulfonato); EMT: extracto metanólico total; SEAE: subextracto acetato de etilo, SEA: subextracto acuoso; SEAH: subextracto acuoso hidrolizado; COX-2: ciclooxigenasa tipo 2; NF- κ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; DMBA: dimetilbezantraceno, FPS COX: ciclooxigenasa; IL-2: interleucina 2; IFN γ : interferón gama; NP: no precisa; msnm: metros sobre el nivel del mar; IHQ: inmunohistoquímica; 40X: 40 aumentos.

Aprobación de ética y consentimiento para participar: No aplica.

Consentimiento para la publicación: No aplica

Disponibilidad de datos y materiales: No aplica.

Conflicto de intereses: Declaramos no tener conflicto de interés relacionados con el tema descrito en esta revisión.

Financiamiento: Este trabajo se realizó en parte con el apoyo del Convenio No. 053-FIDECOM-INNOVATE PERÚ PIMEN-2018.

Literatura citada

Ali F, Iqbal M, Naz R, Malik A and Ali F. 2011. Antimicrobial constituents from *Buddleja asiatica*. Journal Chemical Society of Pakistan 33:90-95.

Amiel J, Enciso N, Fukusaki A, Guija E, Reátegui O, Enciso JA. 2010. Efecto de la *Buddleja incana* sobre la proliferación de células de carcinoma hepatocelular humano (Hep-G2). Científica 7(3):222-231.

Anand U, Jacobo-Herrera N, Altemimi A, Lakhssassi N. 2019. A Comprehensive Review on Medicinal Plants as Antimicrobial Therapeutics: Potential Avenues of Biocompatible Drug Discovery. Metabolites 9(11):258.

Ángeles MR. 1948. Estudio fitoquímico de una *Buddleja sp* "quishuar". Revista de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica 10(39-40):179-187.

Backhouse N, Rosales L, Apablaza C, Goity L, Erazo S, Negrete R, Theodoluz C, Rodríguez J, Delporte C. 2008. Analgesic, anti-inflammatory and antioxidant properties of *Buddleja globosa*, *Buddlejaceae*. Journal of Ethnopharmacology 116:2(5):263-269.

Bazalar H, Mccorkle SM. 1989. Estudios etnoveterinarios en comunidades alto-andinas del Perú. Huancayo, Perú. Proyecto Validación de Tecnología em Comunidades. Lluvia editores. Serie comunidades. Reporte técnico 99:58-60.

Brack A. 2004. Biodiversidad, pobreza y bionegocios. Primera Edición. Lima: PNUD. Perú.

Brandbyge J. 1991. Programa de reforestación en áreas marginales de la sierra ecuatoriana (CESA - Intercooperation Suiza). Reforestación de los Andes Ecuatorianos con especies nativas. Instituto Nacional de energía, Quito, Ecuador.

Castejón ML, Montoya T, Alarcón-de-la-Lastra C, Sánchez-Hidalgo M. 2020. Potential Protective Role Exerted by Secoiridoids from *Olea europaea* L. in Cancer, Cardiovascular, Neurodegenerative, Aging-Related, and Immunoinflammatory Diseases. *Antioxidants* 2020, 9(2), 149.

Chavan SS, Damale, MG, Devanand B. 2018. Antibacterial and Antifungal Drugs from Natural Source: A Review of Clinical Development Natural Products in Clinical Trials. Sharjah UAE 1:114.

De la Cruz H, Vilcapoma G, Zevallos PA. 2007. Ethnobotanical study of medicinal plants used by the Andean people of Canta, Lima, Peru. Journal of Ethnopharmacology 111:284-294.

Duthie GG, Gardner PT, Kyle JAM. 2003. Plant polyphenols: are they the new magic bullet? Proceedings of the Nutritional Society 62:599-603. doi:10.1079/PNS2003275.

El-Domiatya M, Winkb M, Abou-Hashem M and Abd-Allaa R. 2009. Antihepatotoxic Activity and Chemical Constituents of *Buddleja asiatica* Lour. Zeitschrift für Naturforschung 64:11-19.

Enciso JA, Tasayco R. 2003. Ensayo en terapia de la papilomatosis oral canina mediante extracto acuoso de *Buddleja incana* ("Quishuar"). I Congreso Nacional de Medicina Natural. Lima. Perú.

Enciso JA, Tsumura T. 2005. Inhibición de la ciclooxigenasa-2 por *Buddleja incana* en inflamación gastrointestinal en ratas: comunicación preliminar. Revista de la Academia Peruana de Farmacia 20:27-35.

Enciso JA, Ramírez A, Arboccó A, Avendaño A, Figueroa B, Jiras K, Velarde P. 2006. Inhibición de la inflamación subcutánea aguda en ratones Balb/c mediante extracto de la planta *Buddleja incana* (quishuar). XIII Encuentro Científico Internacional de Invierno. Resúmenes. Lima.

Enciso JA, Amiel J, Guija E, Fukusaki A, Reátegui O, Amiel D, Enciso N, Valdivia E, Rodríguez R, Neyra K. 2008. Efectos sobre la proliferación de fibroblastos y actividad antioxidante del extracto hidroalcohólico de plantas medicinales peruanas. Científica 5(3/4):164-176.

Enciso N, Amiel J, Guija E, Reátegui O, Fukusaki A, Enciso JA. 2011. Efecto de la *Buddleja incana* sobre la producción de IL-2 y IFN- en células mononucleares periféricas de humanos. Científica 8 (1):20-24.

Enciso N, Amiel J, Guija E, Fukusaki A, Reátegui O, Enciso J. 2011. Obtención de extractos de plantas que estimulan la proliferación de una línea de células madre mesenquimales. Científica 8 (2):89-97.

Fabián F, Amiel J, Pérez J, Chu J, Kuniyoshi S, Enciso JA. 2012. Inhibición de la proliferación celular mediante la decocción de *Buddleja incana* en un modelo murino de inducción de cáncer cutáneo por DMBA (7,12-dimetilbenzo [a] antraceno). Científica 9(3):210-219.

- Gade, D.W. 1936. Nature and culture in the andes The University of Wisconsin Press 62pp.
- Guija E, Amiel J, Fukusaki A, Reátegui O, Amiel D, Enciso JA, Valdivia E, Rodríguez R, Neyra K, Enciso N. 2009. Diferentes efectos sobre la proliferación de cultivos primarios de fibroblastos por extractos de *Buddleja incana*. Científica 6(2):134-41.
- Hartwell J. 1970. Plants used against cancer. Lloydia 33:87-94.
- Houghton PJ. 1984. Ethnopharmacology of some *Buddleja* species. Journal of Ethnopharmacology 11:293-308.
- Joshi S, Mishra D, Bisht G and Khetwal KS. 2012. Comparative study of essential oil composition of *Buddleja asiatica* and *buddleja davidii* aerial parts. Internationa Journal for Green Pharmacy 6:23-25.
- Khan S, Ullah U, Zhang L. 2019. Bioactive constituents form *Buddleja* species. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences 32(2):721-741.
- Labre L. 2015. Estudio de la actividad fotoprotectora de la *Buddleja incana*, en fototipos de piel iii para la elaboración de un protector solar. Tesis. Químico Farmaceutico. Universidad Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba. Retrieved from http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/4021/1/56T00542%20U_DCTFC.pdf.
- Llangua BG. 2014. Determinación de la actividad antioxidante de los extractos de "Quishuar" (*Buddleja incana*), "Aliso" (*Alnus acuminata*) y "Romerillo" (*Hypericum laricifolium*) localizados en 3 zonas geográficas diferentes. Tesis de título. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia. Ecuador. <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/3427/1/56T00446.pdf>
- Lee YJ, Kang DG, Kim JS, Lee HS. 2008. *Buddleja officinalis* inhibits high glucose-induced matrix metalloproteinase activity in human umbilical vein endothelial cells. Phytotherapy Research 22(12):1655-1659.
- Liao YH, Houghton PJ, Hoult JR. 1999. Novel and known constituents from *Buddleja* species and their activity against leukocyte eicosanoid generation. Journal of Natural Products 62(9):1241-1245.
- Madaleno IM. 2012. Organic Cultivation and Use of Medicinal Plants in Latin America. Pharmacognosy Communications 2(4):34-51.
- Martinez LA. 2017. La doble vida de un árbol sagrado: el "kishwar" en los templos católicos y en los adoratorios andinos. Conference paper: VII Congreso Internacional de antropología desde la frontera sur. Universidad de Quintana Roo. México.
- Mena PH, Arreaza T, Calle LD, Llambí G, López MS, Ruggiero Y, Vásquez A. 2009. Entre Nieblas. Mitos, Leyendas e Historias del Páramo. Proyecto Páramo Andino y Editorial Abya -88. Yala Quito. Ecuador.
- Mensah A, Houghton P, Bloomfield S, Vlietinck A and Berghe D. 2000. Known and Novel Terpenes from *Buddleja globosa* Displaying Selective Antifungal Activity Against Dermatophytes. Journal Natural Products 63:1210-1213.
- Miranda V. 2019. Evaluación de la actividad antiproliferativa, antioxidante y antiinflamatoria in vitro del extracto metanólico de hojas de *Piper aduncum*, *Buddleja incana* y *Dracontium spruceanum*. Tesis Magister. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
- Moya EV. 2017. Evaluación de la actividad antioxidante, antiinflamatoria y citotóxica in vitro de los extractos vegetales de Marco (*Ambrosia arborescens*) y "Quishuar" (*Buddleja incana*), obtenidos mediante secado por aspersión. Tesis. Título. Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos. Carrera de Ingeniería Bioquímica. <https://repositorio.uta.edu.ec/jspui/handle/123456789/26010>.
- Norman EM. 2000. *Buddlejaceae. Flora Neotropica* 81:1-224. Retrieved April 8, 2020, from www.jstor.org/stable/4393899
- Oblitas-Poblete E. 1969. Plantas Medicinales de Bolivia. Farmacopea Callahuaya. Editorial Los Amigos del Libro. Cochabamba, La Paz, Bolivia.
- Organismo Andino de Salud. Convenio Hipólito Unanue. Lima. Perú. 2014. Plantas medicinales de la subregión andina. ORAS-CONHU:1-200.
- Pardo F, Perich F, Villarreal L and Torres R. 1993. Isolation of verbascoside, an antimicrobial constituent of *Buddleja globosa* leaves. Journal of Ethnopharmacology 39:221-222.
- Parsaeimehr A, Chen YF. 2014. Bioactive Molecules of Herbal Extracts with Anti-Infective and Wound Healing Properties. In Microbiology for Surgical Infections. Diagnosis, Prognosis and Treatment: 205-220.
- Parsaeimehr A, Martinez-Chapa SO, Parra-Saldívar R. 2017. The Microbiology of Skin, Soft Tissue, Bone and Joint Infections. Volume 2. In Clinical Microbiology:Diagnosis, Treatments and Prophylaxis of Infections: 205-221.

Pérez de Barradas JP. 1957. Plantas Mágicas Americanas. Consejo Superior de Investigaciones Científicas Instituto Bernardino de Sahagun, Madrid.

Ríos JL. 2010. Effects of triterpenes on the immune system. *Journal of Ethnopharmacology* 2:128(1):1-14.

Roca W, Espinoza C, Panta A. 2004. Agricultural applications of Biotechnology and the potential for biodiversity valorization in Latin America and the Caribbean. *AgBioForum* 7(1-2):13-22.

Ruiz H, Pavón J. 1794. *Flora Peruviana et Chilensis Prodrromus, Sive Novorum Generum Plantarum Peruvianum et Chilensium Descriptiones et Icones*. Tomo I. Madrid.

Salehi B, Ata A, Kumar NVA, Sharopov F, Ramírez-Alarcón K, Ruiz-Ortega A, Ayatollahi SA, Fokou PVT, Kobarfard F, Zakaria ZA, Iriti M, Taheri Y, Martorell M, Sureda A, Setzer WN, Durazzo A, Lucarini M, Santini A, Capasso R, Ostrander EA, ur-Rahman A, Choudhary MI, Cho WC, and Sharifi-Rad J. 2019. Antidiabetic Potential of Medicinal Plants and Their Active Components. *Biomolecules* 9(10):551.

Tamariz-Ángeles C, Olivera-Gonzales P, Santillán-Torres M. 2018. Antimicrobial, antioxidant and phytochemical assessment of wild medicinal plants from Cordillera Blanca (Ancash, Peru). *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* 17(3):270-285.

Tasayco R, Vásquez JM, Loarte A, Palomino JL, Evangelista E. 2008. Efecto de la infusión de "quishuar" (*Buddleja incana*) y diminaceno en el tratamiento de la papilomatosis oral canina. *Investigación Valdizana* 2 (2):69-73.

Tungmunnithum D, Thongboonyou A, Pholboon A, Yangsabai A. 2018. Flavonoids and Other Phenolic Compounds from Medicinal Plants for Pharmaceutical and Medical Aspects: An Overview. *Medicines (Basel)* 25:5(3).

Villar M, Villavicencio O. 2001. *Manual de fitoterapia / Herbal medicine manual*. Lima OPS:405.

Walter D. 2017. A contribution to ethnobotany in the Cordillera Blanca (Sierra de Ancash). *Indiana* 34(1):149-176.

Yang J, Meyers KJ, van der Heide J, Liu RH. 2004. Varietal Differences in Phenolic Content and Antioxidant and Antiproliferative Activities of Onions. *Journal of Agriculture and Food* 52(22):6787-6793

Zhang H-W, Hu J-J, Fu R-Q, Liu X, Zhang Y-H, Li J, Liu L, Li Y-N, Deng Q, Luo Q-S, Ouyang Q & Gao N. 2018. Flavonoids inhibit cell proliferation and induce apoptosis and autophagy through downregulation of

PI3Kγ mediated PI3K/AKT/mTOR/p70S6K/ ULK signaling pathway in human breast cancer cells. *Scientific Reports* 8:11255.