



Plantas medicinales con potencial actividad neuroprotectora estudiadas en cepas transgénicas de *Caenorhabditis elegans*. Revisión sistemática 2010-2021

[Medicinal plants with potential neuroprotective activity studied in transgenic strains of *Caenorhabditis elegans*. Systematic review 2010-2021]

Yenny Y. Lozano¹, Sara E. Giraldo¹, Harold S. Castro¹, Ruth M. Sánchez^{2*}

¹Universidad de La Salle, Bogotá, D.C., Colombia.

²Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, D.C., Colombia.

*E-mail: rmsanchezm@unicolmayor.edu.co

Abstract

Context: Treatments for neurodegenerative diseases generate multiple adverse effects and do not reverse the progressive damage of the disease. It is a priority to find alternatives from medicinal plants as a source of molecules with neuroprotective potential. *Caenorhabditis elegans* as an *in vivo* screening model allows evaluating and selecting molecules with neuroprotective activity.

Aims: To carry out a systematic review between the years 2010-2021, on traditionally used plant resources with potential neuroprotective activity evaluated in *C. elegans*.

Methods: The review was carried out in 4 stages according to the PRISMA methodology. 1. Research question approach and objectives to define the thematic axes and create the search algorithm. 2. Search of ScienceDirect, Scopus, PubMed, Web of Science, Ebsco, Taylor and Francis and Scielo databases, 3. Selection of articles according to inclusion and exclusion criteria. 4. Organization of information relevant to the review.

Results: The search yielded 122 articles, defining 12 base articles for the construction of the review. The extracts in dichloromethane, butanol, ethanolic and aqueous stand out; as well as iridoid and flavonoid type biocompounds. Antioxidant activity was the most cited. Among the neuroprotective effects in *C. elegans* transgenic strains, the increase in the percentage of survival of nematodes, reduction of paralysis, inhibition of protein aggregation and regulation of genes associated with stress stand out.

Conclusions: The identification of bioactive molecules and extracts obtained from medicinal plants of traditional use with neuroprotective potential, is favored by the use of *C. elegans* as a model for the study of neurodegenerative diseases.

Keywords: *Caenorhabditis elegans*; Alzheimer disease; Parkinson's disease; Huntington's disease; neuroprotection; medicinal plants.

Resumen

Contexto: Los tratamientos para las enfermedades neurodegenerativas generan múltiples efectos adversos y no revierten el daño progresivo de la enfermedad. Es prioritario encontrar alternativas a partir de plantas medicinales siendo una fuente de moléculas con potencial neuroprotector. *Caenorhabditis elegans* como modelo de tamizaje *in vivo* permite evaluar y seleccionar moléculas con actividad neuroprotectora.

Objetivos: Realizar una revisión sistemática comprendida entre los años 2010-2021 sobre recursos vegetales de uso tradicional con potencial actividad neuroprotectora evaluados en *C. elegans*.

Métodos: La revisión se realizó en 4 etapas según metodología PRISMA. 1. Planteamiento de pregunta de investigación y objetivos para definir los ejes temáticos y crear el algoritmo de búsqueda. 2. Búsqueda bases de datos ScienceDirect, Scopus, PubMed, Web of Science, Ebsco, Taylor and Francis y Scielo, 3. Selección de artículos según criterios de inclusión y exclusión. 4. Organización de la información relevante para la revisión.

Resultados: La búsqueda arrojó 122 artículos, definiendo 12 artículos base para la construcción de la revisión. Sobresalen los extractos en diclorometano, butanol, etanólicos y acuosos; así como biocompuestos tipo iridoide y flavonoide. La actividad antioxidante fue la más citada. Dentro de los efectos neuroprotectores en cepas transgénicas *C. elegans* se destaca el aumento en el porcentaje de supervivencia de los nematodos, reducción de parálisis, inhibición de la agregación proteica y la regulación de genes asociados al estrés.

Conclusiones: La identificación de moléculas bioactivas y extractos obtenidos de plantas medicinales de uso tradicional con potencial neuroprotector, se favorece mediante el empleo de *C. elegans* como modelo de estudio de enfermedades neurodegenerativas.

Palabras Clave: *Caenorhabditis elegans*; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; neuroprotección; plantas medicinales.

ARTICLE INFO

Received: March 10, 2022.

Accepted: July 3, 2022.

Available Online: July 26, 2022.

AUTHOR INFO

ORCID: 0000-0002-0572-8418



Abreviaturas: AChE: Acetilcolina; AGE's: Productos finales de glicación avanzada; APP: Proteína precursora de amiloide; Aβ: Residuos β-amiloide; Aβ40: Residuos β-amiloide de 40 aminoácidos; Aβ42: Residuos β-amiloide de 42 aminoácidos; CAG: Citosina-Adenina-Guanina; CBP: Proteína de unión a CREB; CREB: Elemento de respuesta a cAMP; DHO: *Damnacanthus officinarum*; EA: Enfermedades de Alzheimer; EGCG: Epigallocatequina galato; EH: Enfermedad de Huntington; EP: Enfermedad de Parkinson; GFP: Proteína verde fluorescente; GSH: Glutación total; GSHPx: Glutación peroxidasa; Hsp: Proteína de choque térmico; Htt: Gen IT15; IGF: Factor de crecimiento de la insulina; MGO: Metilglioxal; MPP⁺: Derivado metabólico de MPTP; MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; MT: Medicina tradicional; OCC: 10-O-trans-p-cumaroilcatalpol; OLE: Oleuropeína aglicona; PolyQ: Poliglutamina; PRS: Péptidos de residuos de sésamo; RAGE: Receptor para los productos finales de glicosilación avanzada; ROS: Especies reactivas del oxígeno; SOD: Enzima superóxido dismutasa; YFP: Proteína amarilla fluorescente; α-syn: α-sinucleína.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas se pueden definir como un conjunto de condiciones neurológicas caracterizadas por un efecto de neurodegeneración; es decir, daño neuronal en zonas anatómicas específicas del cerebro (Przedborski et al., 2003), que conducen a una pérdida funcional (ataxia) o disfunción sensorial (demencia) (Uttara et al., 2009). Aunque se han identificado muchas enfermedades de este tipo, la comunidad médico-científica ha centrado la atención en las enfermedades de Alzheimer (EA), Parkinson (EP), Huntington (EH), la esclerosis lateral amiotrófica y la demencia frontotemporal (Maher, 2019; Young et al., 2018), debido a su alta prevalencia y a su impacto social y económico para los sistemas de salud, grupos familiares y pacientes (Prince et al., 2013).

Las enfermedades neurodegenerativas son relativamente comunes, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) 50 millones de personas sufren de alguna demencia alrededor del mundo (aproximadamente el 5% de la población de adultos mayores), siendo la séptima causa de muerte a nivel global. Por otra parte, las proyecciones no son nada esperanzadoras, ya que se estima que para el 2050, 152 millones de personas estarán padeciendo alguno de estos trastornos a nivel mundial (WHO, 2018).

La ocurrencia de este tipo de trastornos neurológicos está restringida casi exclusivamente a la población de adultos mayores; por lo tanto, el envejecimiento es el mayor factor de riesgo para cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente; este hecho sugiere que existe alguna relación entre los cambios fisiológicos, anatómicos, y metabólicos que se generan en el sistema nervioso central debido al envejecimiento y el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas. Las alteraciones cerebrales causadas por el envejecimiento y relacionadas con la neurodegeneración son: acumulación de mutaciones, incremento en el estrés oxidativo, alteración en el metabolismo energético, pérdida de la capacidad de producción de factores tróficos que favorecen la supervivencia de las células neuronales, alteraciones en el procesamiento de las proteínas, disfunción del sistema neurovascular y la activación del sistema inmune (Bishop et al., 2010). Otros factores de riesgo que influyen en la aparición de las enfermedades neurodegenerativas incluyen la dieta (Pasinetti and Eberstein, 2008) y la incidencia en

la exposición a agentes que pueden causar estrés oxidativo, con aumento de las especies reactivas del oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés *Reactive Oxygen Species*), siendo este último un factor primario en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas (Martínez-Lazcano, 2010).

Las enfermedades neurodegenerativas causan pérdida en la capacidad motora o cognitiva, así como la aparición de trastornos asociados como la depresión, perturbaciones del sueño, agitación, agresión y alucinaciones (Burke and Morgenlander, 1999). La combinación de estas manifestaciones junto al deterioro prolongado e irreversible, hacen que las enfermedades neurodegenerativas sean patologías complejas que requieren altos niveles de atención y apoyo psicosocial y familiar.

A nivel terapéutico, los tratamientos disponibles para el manejo de estos desórdenes neurodegenerativos están dirigidos a aliviar los síntomas, sin generar cambios significativos en la progresión de la enfermedad; donde la mayoría de los fármacos administrados tienen un efecto limitado en el tiempo y causan efectos adversos que afectan la calidad de vida del paciente. Dada la eficacia limitada de los fármacos de uso convencional, se ha generado un creciente interés por la búsqueda de compuestos activos en plantas medicinales como terapia complementaria; enfoque apoyado por la OMS, donde se promueve su utilización de una manera segura, eficaz y con calidad (OMS, 2013).

Por otra parte, la alta prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas hace necesario el estudio y la identificación de los factores moleculares que subyacen en la neurodegeneración para que se establezcan medidas preventivas y a su vez, tratamientos adecuados y efectivos. En esta búsqueda, los modelos de estudio, en especial *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*), ha permitido ampliar la frontera del conocimiento sobre estas patologías y también identificar agentes terapéuticos que ralenticen la progresión de la enfermedad y mejoren la calidad de vida de las personas que las padecen.

Dentro de estos trastornos se destacan la enfermedad de Alzheimer (EA), Parkinson (EP) y Huntington (EH), dado que representan la mayoría de los casos registrados, convirtiéndolas en un problema de salud

pública y una carga financiera significativa para los sistemas de atención médica (Zahra et al., 2020).

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa multicausal, que se presenta principalmente en mayores de 60 años, con pérdida de memoria, deterioro cognitivo, demencia, depresión y ansiedad, siendo la causa más común de demencia con un 60 a 70 % de los casos registrados a nivel mundial (WHO, 2021). A nivel histopatológico, se caracteriza por la presencia de placas β -amiloides extracelulares y ovillos neurofibrilares; las placas corresponden a péptidos oligomerizados que se producen a partir de fragmentación proteolítica de la proteína precursora de amiloide APP, (por sus siglas en inglés *Amyloid Precursor Protein*). APP es una proteína transmembranal con una larga región extracelular y un dominio citosólico intracelular (Wilson et al., 1999), su hidrólisis es realizada por tres enzimas secretasas, que son las encargadas de generar los residuos β -amiloide ($A\beta$), principalmente dos tipos de fragmentos de 40 ($A\beta_{40}$) y 42 ($A\beta_{42}$) aminoácidos; los fragmentos más largos son los relacionados con procesos neurodegenerativos debido a su habilidad de formar agregados amiloides insolubles con otros fragmentos (Skovronsky et al., 1998; Wilson et al., 1999). En cuanto a los ovillos neurofibrilares, se encuentran constituidos por agregados de la proteína tau hiperfosforilada (Iqbal et al., 2010). Estudios recientes han establecido que determinadas mutaciones y factores externos como la dieta y el estrés oxidativo pueden incrementar la presencia de placas β -amiloides y proteínas tau hiperfosforiladas (Martínez-Lazcano, 2010; Pasinetti and Eberstein, 2008).

El tratamiento para la EA está direccionado a mejorar los procesos sinápticos; en la actualidad sólo existen dos tipos de terapias farmacológicas, la primera corresponde a inhibidores de la colinesterasa, siendo los de mayor uso la rivastigmina, el donepilo y la galantamina. Estos fármacos actúan como inhibidores de la acetilcolinesterasa, enzima que se encarga de degradar la acetilcolina importante en el proceso de la neurotransmisión colinérgica, mecanismo que aumenta la disponibilidad de acetilcolina en los procesos sinápticos (Hansen et al., 2008). La segunda terapia farmacológica corresponde a la memantina, que tiene actividad como antagonista no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato y como agonista de la dopamina, al bloquear el efecto tóxico mediado por glutamato (Hampel et al., 2018). Muchos de estos fármacos han sido aprobados para su uso en diferentes estados de la enfermedad; sin embargo, tienen una eficacia limitada, debido a las interacciones farmaco-

lógicas, además de no detener la progresión de la enfermedad (Sun et al., 2012).

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP), pertenece a un grupo de trastornos del sistema motor que provocan movimientos corporales no controlados, se encuentra clasificada como la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después del Alzheimer, afecta entre el 2 y 3% de la población mundial mayor de 65 años (Poewe et al., 2017), con una prevalencia de 6,1 millones de personas en 2016 (GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators, 2018) y con un pronóstico desalentador de 13 millones de personas para el 2040 (Orozco et al., 2020), aumento que está asociado al número creciente de personas mayores y a factores ambientales (GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators, 2018). Las principales manifestaciones clínicas son temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural, relacionadas con la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta y a la acumulación generalizada de proteínas intracelulares (α sinucleína) (Poewe et al., 2017), que conducen a un deterioro cognitivo y motor en las personas que la padecen.

Los tratamientos actuales para EP tienen efectos solamente sobre los síntomas e implican el uso de fármacos que se vuelven ineficaces después de un uso prolongado, se destaca la levodopa como tratamiento estándar debido a su acción como precursor de la dopamina, eficaz en el control de la manifestaciones motoras, aunque su uso se ha asociado con la aparición de complicaciones motoras (Marsden and Parkes, 1977); otros fármacos que han demostrado eficacia son los agonistas de la dopamina como la rotigotina transdérmica e inhibidores de la monoaminooxidasa - B como la rasagilina, selegilina y safinamida (Armstrong and Okun, 2020; Martínez-Fernández et al., 2016); sin embargo, los tratamientos deben personalizarse teniendo en cuenta la edad del paciente y su estado de deterioro, con la finalidad de reducir los síntomas y las complicaciones motoras y no motoras. Levodopa se inicia en pacientes mayores con síntomas motores graves y su uso prolongado puede presentar complicaciones motoras y discinesia; asociada a una creciente preocupación por su posible neurotoxicidad en tratamientos crónicos (Müller et al., 2004); mientras que, los agonistas de dopamina, se inician en pacientes con enfermedad leve que comienza a una edad más temprana; sin embargo, presentan una menor eficiencia en el control de los síntomas de manera comparativa con los pacientes que son tratados con levodopa, aunque provocan menos complicaciones motoras (Rao et al., 2006).

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante con pérdida gradual de las células nerviosas, acompañado con trastornos del movimiento tipo corea, distonía, ataxia motora, deterioro cognitivo y trastornos psiquiátricos, (Phillips et al., 2008). La EH tiene una prevalencia de 10,6 a 13,7 individuos por 100.000 habitantes en las poblaciones occidentales; mientras que en Japón, Taiwan y Hong Kong tienen una incidencia mucho menor (McColgan and Tabrizi, 2018). A nivel genético, la EH es causada por una mutación en el gen IT15 (Htt), localizado en el cromosoma 4, este gen es el encargado de codificar la proteína Huntingtina, cuya función es aún desconocida (Bates et al., 2015). El gen IT15 en pacientes normales, presenta entre 15 y 34 repeticiones del triplete citosina-adenina-guanina (CAG) que codifican el aminoácido glutamina; sin embargo, en individuos con EH, se presentan más de 35 repeticiones del triplete, causando una expansión anormal en el extremo N terminal de la proteína con poliglutaminas (PolyQ) (Nayak et al., 2011; Walker, 2007); su presencia es tóxica, causando disfunción y muerte neuronal, con la consecuente expresión de los síntomas clínicos de la EH (Bates et al., 2015).

Debido a la falta de disponibilidad de tratamiento para controlar la disfunción neuronal progresiva, los síntomas conductuales y psiquiátricos se tratan con un enfoque terapéutico convencional (Walker, 2007), con limitaciones en su uso debido a las interacciones farmacológicas y efectos secundarios; a nivel de manifestaciones clínicas, el único tratamiento que ha evidenciado eficacia en el control de la corea es la tetrabenazina, un inhibidor de la recaptación de monoaminas terminales, incluida la dopamina, que ocasiona hipocinesia y mejora en la severidad de la corea; sin embargo, se pueden presentar efectos secundarios que incluyen depresión, mareos, fatiga o parkinsonismo (Frank, 2014); a la fecha, no existen suficientes medicamentos eficaces para el control de las disfunciones motoras, deterioro cognitivo y síntomas conductuales, lo que hace necesario la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas.

De manera general, los tratamientos para combatir las enfermedades neurodegenerativas tienden a ser limitados en su enfoque terapéutico, teniendo en cuenta que se hace un manejo sintomático y no curativo; situación que se agrava, considerando que la población adulta presenta un crecimiento acelerado a nivel mundial; donde las comunidades menos favorecidas no cuenta con acceso a los servicios de salud ni a los tratamientos indicados en los procesos neurodegenerativos (Gómez and Tovar, 2003). Por otra parte, el uso continuo de los tratamientos convencionales para evitar la neurodegeneración genera gran canti-

dad de efectos secundarios, como náuseas, diarreas, trastornos alimenticios y afecciones de tipo renal y hepática, es por ello que los pacientes que consumen estos fármacos requieren una evaluación frecuente de marcadores de función renal como la creatinina, cuyo aumento se ha asociado a la administración de medicamentos para tratar las afecciones neurodegenerativas (López Locanto, 2015); por lo tanto, se hace necesaria la búsqueda de terapias complementarias, donde los productos naturales provenientes de plantas, son considerados una alternativa terapéutica, debido a son de fácil acceso a la población en riesgo (adultos mayores), con menores efectos secundarios (WHO, 1999).

Generalidades de los modelos de estudio empleados para la comprensión de las enfermedades neurodegenerativas

Los modelos de estudio son organismos o partes de estos (células, tejidos, órganos), de los que se posee un conocimiento considerable sobre su biología, y, por lo tanto, permiten abordar diferentes fenómenos biológicos, y extrapolar las conclusiones obtenidas hacia otros sistemas vivos. Una manera de obtener conocimiento sobre el funcionamiento de las enfermedades neurodegenerativas, es generar modelos en los que se encuentren las características de la enfermedad de interés (Gutierrez Sánchez et al., 2020). Tradicionalmente se han empleado diferentes organismos como el ratón, la rata, los gusanos redondos, la mosca de la fruta, entre otros, y gracias a estos se han entendido aspectos claves de las enfermedades (Gitler et al., 2017).

Para generar los modelos de enfermedades neurodegenerativas se usan varias estrategias, entre las que se encuentran los organismos longevos como modelos espontáneos; la exposición de organismos a diferentes sustancias químicas o químicamente inducidos como la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), que generan rasgos característicos de la EP por daño en las neuronas dopaminérgicas específicamente en la función mitocondrial (Abushouk et al., 2017); también se diseñan modelos transgénicos donde se introducen genes necesarios para el desarrollo de la enfermedad pero que el organismo no lo produce naturalmente. Además de las estrategias mencionadas anteriormente, se usa la inducción de daño cerebral y los electroshocks para generar los síntomas de las demencias (Gutierrez Sánchez et al., 2020; Sodhi et al., 2014).

Dentro de estos modelos se encuentra el uso de roedores (rata y ratón); mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), pez cebra (*Danio rerio*) y el nematodo (*C. elegans*) y entre los modelos unicelulares se encuentra *Saccharomyces cerevisiae* (Auddy et al., 2003); aunque

los modelos de mamíferos son la mejor opción por su cercanía filogenética al ser humano, tienen sus propias limitaciones como altos costos, infraestructuras complejas, transgénesis laboriosas e implicaciones éticas (Dimitriadi and Hart, 2010). Es por estas razones que los modelos invertebrados presentan ventajas considerables, entre los que se destaca el nematodo *C. elegans*, por su alta conservación en la señalización neural con vertebrados, su facilidad en el manejo y bajo costo (Katherine et al., 2017).

En general, el uso de los modelos experimentales permite comprender los mecanismos moleculares subyacentes en estas patologías, al igual que identificar moléculas con potencial actividad terapéutica, aunque su uso es limitado teniendo en cuenta que no replican la totalidad de las características patogénicas de la enfermedad, son de amplia utilidad para comprender las enfermedades neurodegenerativas en humanos y permitir el tamizaje de moléculas con potencial actividad neuroprotectora.

***Caenorhabditis elegans* como modelo de estudio *in vivo* de enfermedades neurodegenerativas**

Para identificar las características moleculares propias de las enfermedades degenerativas, al igual que evaluar la actividad biológica de compuestos de interés con potencial uso farmacológico, es importante el uso de modelos eficientes, de fácil manejo, y en lo posible, de bajos costos de mantenimiento como en el caso de *C. elegans* (Li and Le, 2013), un nematodo no parasitario, con 1 mm de longitud aproximadamente, con un ciclo de vida corto, alcanzando su estado adulto entre 2 a 3 días y con una vida útil de 2 a 3 semanas. Se caracteriza por ser un modelo de amplio uso a nivel investigativo debido a que se conoce la totalidad de su genoma (Consortium, 1998), donde el 38% corresponde a genes ortólogos con los humanos (Shaye and Greenwald, 2011); cuenta con 905 células somáticas y 302 neuronas; de manera particular, la muerte de células neuronales y la aparición de inclusiones de proteínas, pueden detectarse y cuantificarse fácilmente mediante técnicas ópticas (Dimitriadi and Hart, 2010); además, *C. elegans* es de fácil manipulación genética, lo que permite estudios tipo knock down con ARN de interferencia (Fire et al., 1998), que proporciona información útil para el estudio de vías moleculares implicadas en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas.

Para aquellas enfermedades donde *C. elegans*, no cuenta con los genes ortólogos, se desarrollaron cepas transgénicas que permiten estudiar las rutas moleculares, estos desarrollos se hacen con microinyección o con bombardeo de micropartículas (Cooper and Van Raamsdonk, 2018). Para el caso de la EP, *C. elegans* es un modelo que carece de los ortólogos a los genes

PARK1, encargados de codificar α -sinucleína y el gen LRRK2 implicado en la EP autosómica dominante; pese a esta situación, el nematodo permite la expresión transgénica de estos genes y el estudio del impacto sobre las neuronas dopaminérgicas (Calahorra and Ruiz-Rubio, 2011). ejemplo de ello es la cepa NL5901 que presenta agregados proteicos de α -sinucleína (α -syn) en su pared muscular (Alexander et al., 2014).

En la EA, *C. elegans* cuenta con genes ortólogos de la proteína precursora amiloide y presenilinas humanas, PS1 y PS2, permitiendo que muchas de las propiedades neurotóxicas relacionadas con los residuos β -amiloides ($A\beta$) y tau pueden estudiarse en el nematodo; además, se cuentan con diferentes cepas transgénicas que proporcionan un poderoso sistema *in vivo* para estudiar los efectos de $A\beta$ y tau. De manera puntual, *C. elegans* carece del homólogo de la enzima β -secretasa, encargada de generar los residuos $A\beta$ relacionados con el proceso neurodegenerativo; sin embargo, a través de cepas transgénicas, se origina la sobreexpresión de los residuos $A\beta$ en las células musculares, causando formación de cuerpos amiloides como un fenotipo de parálisis progresiva dependiente (Link, 1995); por otro lado, se han desarrollado modelos que sobreexpresan los residuos $A\beta$, en las neuronas glutamatérgicas ocasionando defectos conductuales en *C. elegans*, similares a los presentados en la enfermedad (Dosanjh et al., 2010).

C. elegans ha sido utilizado para modelar aspectos de la toxicidad y la identificación de genes y proteínas de importancia en la EH, algunos estudios demostraron la importancia del gen polyQ enhancer-1 (pqe-1) en la protección de la neuronas por la toxicidad causada por la proteína PolyQ, presente en esta patología (Faber et al., 2002); Por otra parte, estudios sobre *C. elegans* demostraron la función protectora de la proteína HIP1, (perteneciente a las proteínas presinápticas), sobre la toxicidad inducida por la proteína PolyQ (Parker et al., 2007). Así mismo, estudios con ARNi en *C. elegans* evidencian la importancia de las funciones del elemento de respuesta a cAMP CREB, (por sus siglas en inglés *cAMP response element-binding*) y de la proteína de unión a CREB CBP (por sus siglas en inglés *CREB-Binding Protein*), en la protección contra la neurodegeneración inducida por la proteína PolyQ (Bates et al., 2006).

Desde la necesidad de identificar nuevas alternativas terapéuticas que reduzcan los efectos secundarios y ralenticen el proceso neurodegenerativo, se ha destacado *C. elegans* como modelo de tamizaje para la identificación de compuestos líderes con potencial actividad neuroprotectora. Estudios recientes demostraron la importancia del transgénico *C. elegans*, (HA759; pqe-1; Htn-Q150), como modelo de neuroto-

xicidad polyQ, teniendo en cuenta que expresa Htt-Q150, un tracto de poliglutaminas polyQ150 derivado de la huntingtina humana en las neuronas ASH del nematodo y débilmente en otras neuronas, lo que conduce a la muerte neuronal; este modelo permitió la identificación de dos fármacos aprobados previamente por la FDA, mitramicina (MTR) y cloruro de litio (LiCl), cuya actividad redujo la neurotoxicidad polyQ (Voisine et al., 2007); de igual forma, el uso de la cepa transgénica TJ375 (hsp-16.2 :: GFP) en la evaluación del resveratrol (3,5,4'-trihidroxi- trans- estilbeno); evidenció su actividad neuroprotectora en la reducción del estrés oxidativo (Chen et al., 2013). Así mismo, el uso de la cepa transgénica CL2006, como modelo de EA (expresa constitutivamente A β 42 en las células musculares del nematodo) evidenció menores depósitos de las placas A β 42 cuando se administró el

polifenol oleuropeína aglicona, presente en el aceite de oliva extravirgen (Diomedea et al., 2013); de igual forma, el uso de espermidina (N¹-(3-aminopropil) butano-1,4-diamina), una poliamina de origen natural, presente mayoritariamente en verduras, quesos madurados, frutos secos y frutas, demostró su potencial neuroprotector al reducir la pérdida de neuronas dopaminérgicas inducida por α -sinucleína (α -syn, sello distintivo de la EP), en las cepas UA44 (modelo transgénico en el que α -syn causa neurodegeneración dopaminérgica) (Büttner et al., 2014); con este modelo también se evidenció el papel neuroprotector del ácido valpróico (Kautu et al., 2013). En la Tabla 1 se registran las cepas transgénicas de *C. elegans* utilizadas para evaluar extractos y metabolitos de plantas medicinales en el estudio de enfermedades neurodegenerativas.

Tabla 1. Cepas de *C. elegans* usadas en estudios de extractos y metabolitos de plantas medicinales para enfermedades neurodegenerativas. (tomado de *Caenorhabditis Genetics Center (CGC)* de Minnesota).

Cepa <i>C. elegans</i> transgénicas	Genotipo	Fenotipo	Referencia
N2 (cepa no transgénica)	<i>C. elegans</i> aislado silvestre (WT)	<i>C. elegans</i> variedad Bristol. Cepa de tipo silvestre que completa su ciclo de vida en 3 días.	https://cgc.umn.edu/
CL2070	dvIs70. dvIs70 [hsp-16.2p:: GFP + rol-6 (su1006)].	Expresa GFP después de inducción por calor.	https://cgc.umn.edu/
TK22	mev-1(kn1) III	Sensible a Paraquat y a oxígeno. Periodo de vida corto.	https://cgc.umn.edu/
NL5901	pkIs2386. pkIs2386 [unc-54p::alphasynuclein::YFP + unc-119(+)].	Expresa α -syn - YFP en los músculos.	https://cgc.umn.edu/
CL4176	smg-1(cc545) I. dvIs27 [myo-3p::A-Beta (1-42)::let-851 3' UTR] + rol-6(su1006)] X.	Sensible a temperatura.	https://cgc.umn.edu/
BC10281	dpy-5 (e907) I; sEx10281. sEx10281 [rCesF52E1.13::GFP + pCeh361]	Expresa GFP - gen <i>oxr1</i> Los nematodos WT son GFP +	https://cgc.umn.edu/ (Moriwaki et al., 2013)
TJ356	zIs356 IV.	Presenta mayor resistencia al calor y a los rayos UV. Crece y se reproduce lentamente.	https://cgc.umn.edu/
CL2120	zIs356 [daf-16p::daf-16a/b::GFP + rol-6(su1006)]	Expresa GFP a nivel intestinal en todas las etapas del desarrollo. Expresa el péptido A β humano y acumula fibrillas A β . La toxicidad de A β aumenta a temperaturas más altas.	https://cgc.umn.edu/
NL2099	rrf-3(pk1426) II	Alta sensibilidad al ARNi.	https://cgc.umn.edu/
BZ555	Delección de alelo rrf-3 homocigoto.	Expresa GFP en neuronas dopaminérgicas.	https://cgc.umn.edu/
CL2006	dvIs2. dvIs2 [pCL12(unc-54/human Abeta peptide 1-42 minigene) + rol-6(su1006)].	Sensible a la temperatura. Expresa constitutivamente A β 42 en las células musculares del nematodo	https://cgc.umn.edu/ (Regitz et al., 2014)

Teniendo en cuenta lo anterior, esta revisión sistemática comprendida entre 2010-2021, buscó reconocer recursos vegetales que desde sus usos tradicionales han mostrado ser una fuente de metabolitos bioactivos con potencial actividad neuroprotectora, y que al ser evaluados en *C. elegans* como modelo de tamizaje, se amplían las perspectivas para la identificación tanto de extractos vegetales como de moléculas que a futuro puedan convertirse en alternativas terapéuticas a los tratamientos convencionales de las enfermedades neurodegenerativas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El proceso de construcción de la presente revisión sistemática se realizó en 4 etapas siguiendo el protocolo PRISMA (McInnes et al., 2018), se identificaron los objetivos para proponer delimitaciones con la finalidad de crear el algoritmo de búsqueda, encontrando los artículos más relevantes, posteriormente filtrando, analizando y presentando la información encontrada.

Etapas 1

Se plantearon y estructuraron los respectivos objetivos, tanto como la pregunta de investigación que buscó responder si se han identificado plantas medicinales de uso tradicional con potencial actividad neuroprotectora empleando cepas transgénicas de *C. elegans* como modelo de tamizaje, identificando y definiendo los ejes temáticos principales, esto para

poder iniciar la búsqueda de información en bases de datos.

Etapas 2

La respectiva búsqueda de artículos se llevó a cabo en las bases de datos ScienceDirect, Scopus, PubMed, Web of Science, Ebsco, Taylor and Francis y Scielo, las palabras clave y las fórmulas de búsqueda se encuentran esquematizadas en la Tabla 2.

Etapas 3

Se realizó la selección de los artículos utilizando los criterios detallados en la Tabla 3. En total se obtuvieron 122 artículos, los cuales fueron examinados por todos los autores en términos de título, resumen y contenido, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, como resultado de este proceso se escogieron 12 artículos base para la construcción de la revisión, en caso de que posterior a la selección de los artículos se encontrara que el artículo no cumplía con los criterios de inclusión se procedió a escoger uno de los artículos eliminados que poseía menos citaciones, este proceso se puede evidenciar en la Fig. 1.

Etapas 4

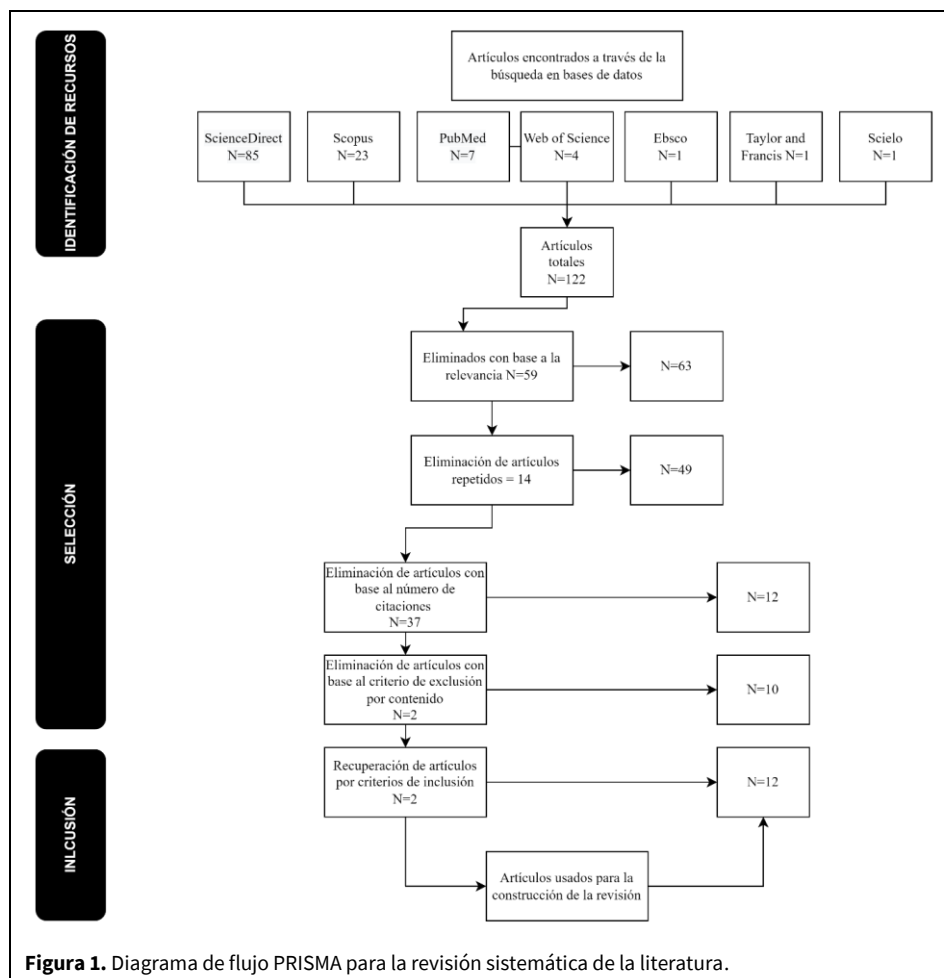
Los artículos seleccionados fueron analizados detalladamente con el fin de encontrar información relevante para la revisión, haciendo énfasis en el potencial farmacológico del material vegetal, y el efecto en la fisiología de las diferentes cepas de *C. elegans*, y el principal mecanismo neuroprotector.

Tabla 2. Estrategia y algoritmo de búsqueda de la revisión.

Recursos de búsqueda
Bases de datos: ScienceDirect, Scopus, PubMed, Web of Science, Ebsco, Taylor and Francis, Scielo.
Delimitaciones: Se buscaron artículos escritos y publicados en Inglés
Periodo de tiempo: Artículos publicados entre el 2010 y 2021
Algoritmo de búsqueda
1# AND #2 AND #3
#1 (" <i>Caenorhabditis elegans</i> " OR " <i>C. elegans</i> ")
#2 ("Neuroprotective activity" AND "Neurodegenerative diseases") OR ("Neuroprotective activity" OR "Neurodegenerative diseases") OR ("Neuroprotective effect" OR "Neurodegenerative disease model")
#3 ("Plants" OR "Latin American medicinal plants" OR "Medicinal plants")

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos de investigación o de revisión publicados entre el año 2010 y el año 2020.	Artículos escritos en otros idiomas aparte del inglés.
Artículos que tratan sobre el uso del nematodo <i>C. elegans</i> como modelo de estudio de enfermedades neurodegenerativas o de factores que las causen (como el estrés oxidativo).	Artículos que no tratan de plantas medicinales o compuestos derivados de ellas, o que no utilizaran como modelo de estudio al nematodo <i>C. elegans</i> .



Calidad de los artículos

La evaluación de la calidad de los artículos seleccionados fue de forma independiente por cada autor empleando la herramienta AXIS que evalúa la calidad de la evidencia de los estudios y el riesgo de sesgo en la selección. Se desarrolló a través del panel Delphi que consta de 4 componentes introducción, métodos, resultados, discusión y otros, con un total de 20 preguntas (Downes et al., 2016). Las categorías de calidad alta, moderada y baja para los artículos evaluados se decidieron según los criterios de: Si (cumple), No (no cumple), No medible (no detallado) y No aplica (N/A), se consideró calidad alta a los artículos que obtuvieron >15 puntos, calidad media entre 12-15 puntos y calidad baja a los artículos que obtuvieron menos de 12 puntos, solo se aceptaron los artículos de las categorías alta y media (Tabla 4). La calidad de los artículos fue definida según el puntaje alcanzado, similar a lo reportado en estudios de Mat Sharil et al. (2022) y Pérez-Loyola et al., (2022).

Análisis cualitativo y extracción de los datos

Los artículos seleccionados fueron revisados y analizados por todos los autores para realizar una

síntesis cualitativa; se extrajeron los siguientes datos: apellidos de los primeros autores, año y lugar del diseño del estudio, planta medicinal, tipo de extracto vegetal o metabolito estudiado, droga vegetal (parte de la planta evaluada), cepa transgénica de *C. elegans*, enfermedad neurodegenerativa estudiada mediante el modelo y efectos neuroprotectores.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Un total de 12 artículos se examinaron como eje central de esta revisión (Fig. 1, Tabla 5), se seleccionaron los más citados donde 5 de ellos correspondieron a artículos originales, mientras que los 7 restantes son artículos de revisión; cuatro orientados a la enfermedad de Alzheimer, otros dos a la enfermedad de Parkinson, y cinco más centrados en el efecto neuroprotector de las plantas evaluadas sobre EA y EP; sólo uno estaba dirigido a la EH; por otro lado, se destaca que la mayoría de los artículos estudian plantas provenientes del continente asiático, principalmente de China e India, mientras que sólo dos artículos evalúan los compuestos de especies botánicas provenientes de la región amazónica. La mayoría de los artículos seleccionados, se basan en estudios etnobotánicos, don-

de algunos de los extractos vegetales actualmente se comercializan.

El uso de la medicina herbaria se basa en creencias y experiencias de las comunidades con las plantas a las que se les atribuyen propiedades curativas, esta

práctica se ha popularizado debido a que la población las percibe como una alternativa efectiva a la medicina convencional, con menor generación de efectos secundarios, de fácil disponibilidad y bajo costo; siendo en muchos casos, la única fuente terapéutica para pacientes con pocos recursos.

Tabla 4. Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados.

Autores	Preguntas de herramienta AXIS																				P	Q	RP (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20			
Alexander et al. (2014)	si	si	si	si	si	si	-	n/a	n/a	n/a	n/a	si	-	-	si	si	si	si	no	n/a	12	media	71
Suganthi et al. (2016)	si	si	si	si	si	si	-	si	n/m	n/a	n/a	n/a	-	-	si	si	si	si	no	n/a	12	media	71
Dey et al. (2017)	si	si	si	si	si	si	-	n/a	n/a	n/a	n/a	si	-	-	si	si	si	si	no	n/a	12	media	71
Li and Le (2013)	si	si	si	si	si	si	-	n/a	n/a	n/a	n/a	si	-	-	si	si	si	si	no	n/a	12	media	71
Abushouk et al. (2017)	si	si	si	si	si	si	-	n/a	n/a	n/a	si	n/a	-	-	si	si	si	si	no	n/a	12	media	71
Dey and De (2015)	si	si	si	si	si	si	-	n/a	n/a	n/a	si	si	-	-	si	si	si	si	no	n/a	13	media	76
Yang et al. (2012)	si	si	si	si	si	si	si	n/a	n/a	si	si	si	no	no	si	si	si	no	no	n/a	14	media	70
Dinda et al. (2019)	si	si	si	si	si	si	-	n/a	n/a	n/a	si	n/a	-	-	si	si	si	si	no	n/a	12	media	71
Li et al. (2016)	si	si	si	si	n/m	si	-	si	si	si	si	si	-	-	si	si	si	si	no	n/a	15	media	88
Azevêdo et al. (2015)	si	si	si	si	si	si	si	n/a	n/a	si	si	si	no	no	si	si	si	no	no	n/a	14	media	70
Liu et al. (2016)	si	si	si	si	si	si	n/a	si	si	si	si	no	n/a	n/a	si	si	si	si	no	n/m	15	media	75
Peixoto et al. (2016)	si	si	si	si	si	si	si	n/a	n/a	si	si	si	no	no	si	si	si	no	no	n/a	14	media	70
Introducción 1. ¿Fueron claros los fines/objetivos del estudio? Métodos 2. ¿El diseño del estudio fue apropiado para los objetivos establecidos? 3. ¿Estaba justificado el tamaño de la muestra? 4. ¿Se definió claramente la población objetivo/de referencia? (¿Está claro a quién se refería la investigación?) 5. ¿Se tomó el marco de la muestra de una base de población adecuada para que representara de cerca a la población objetivo/de bajo investigación? 6. ¿El proceso de selección permitió seleccionar a sujetos / participantes representativos de la población objetivo / de referencia o bajo investigación? 7. ¿Se tomaron medidas para abordar y categorizar a los que no respondieron? 8. ¿Fueron los factores de riesgo y las variables de resultado medidas apropiadas para los objetivos del estudio? 9. ¿Se midieron correctamente el factor de riesgo y las variables de resultado utilizando instrumentos/medidas que se habían probado, pilotado o publicado previamente? 10. ¿Está claro qué se utilizó para determinar la significación estadística y/o la precisión? (p. ej., valores p, IC) 11. ¿Se han descrito suficientemente los métodos (incluidos los métodos estadísticos) para que puedan repetirse? Resultados 12. ¿Se describieron adecuadamente los datos básicos? SD, Media y error 13. ¿La tasa de respuesta suscita preocupación por el sesgo de no respuesta? 14. Si procede, ¿se describió la información sobre los que no respondieron? 15. ¿Fueron los resultados internamente consistentes? 16. ¿Se presentaron los resultados de los análisis descritos en los métodos? Discusión 17. ¿Las discusiones y conclusiones de los autores estaban justificadas por los resultados? 18. ¿Se discutieron las limitaciones del estudio? Otros 19. ¿Existen fuentes de financiación o conflictos de intereses que puedan afectar a la interpretación de los resultados por parte de los autores? 20. ¿Se obtuvo la aprobación o el consentimiento ético de los participantes? Criterios de respuestas: Si: cumple; No: no cumple; N/M: no medible (No detallado) y No aplica (N/A). *Pregunta 19 Si = 0 puntos No = 1 punto. ^aPara los artículos de revisión las preguntas 7, 13 y 14 de la herramienta AXIS no se incluyen en la valoración porque no se ajustan a los criterios de estudio ^bLos artículos con una puntuación media inferior a 12 se consideran bajos, de 12 a 15 son calidad media y por encima de 15 son calidad alta. P: Puntaje; Q: Calidad; RP: Respuestas positivas.																							

Tabla 5. Artículos seleccionados para la revisión entre los años 2010 a 2021.

No.	Título	Autores	Revista	No. de citas	Base datos	País de origen
1	Use of <i>Caenorhabditis elegans</i> as a model to study Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases	Alexander et al. (2014)	Frontiers in Genetics	122	Pubmed	Estados Unidos
2	Bioactive effects of quercetin in the central nervous system: Focusing on the mechanisms of actions	Suganthi et al. (2016)	Biomedine and Pharmacotherapy	92	Science Direct	India
3	Natural products against Alzheimer's disease: Pharmacotherapeutics and biotechnological interventions	Dey et al. (2017)	Biotechnology Advances	68	Science Direct	India
4	Modeling neurodegenerative diseases in <i>Caenorhabditis elegans</i>	Li and Le. (2013)	Experimental Neurology	52	Science Direct	China
5	Neuroprotective mechanisms of plant extracts against MPTP induced neurotoxicity: Future applications in Parkinson's disease	Abushouk et al. (2017)	Biomedicine and Pharmacotherapy	41	Science Direct	Egipto
6	Neuroprotective therapeutics from botanicals and phytochemicals against Huntington's disease and related neurodegenerative disorders	Dey and De (2015)	Journal of Herbal Medicine	25	Science Direct	India
7	The neuroprotective and lifespan-extension activities of <i>Damnacanthus officinarum</i> extracts in <i>Caenorhabditis elegans</i>	Yang et al. (2012)	Journal of Ethnopharmacology	24	Pubmed	China
8	Therapeutic potentials of plant iridoids in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A review	Dinda et al. (2019)	European Journal of Medicinal Chemistry	22	Science Direct	India
9	Astragalus polysaccharide suppresses 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in <i>Caenorhabditis elegans</i>	Li et al. (2016)	Oxidative Medicine and Cellular Longevity	18	Pubmed	China
10	Neuroprotective effects of dried camu-camu (<i>Myrciaria dubia</i> HBK McVaugh) residue in <i>C. elegans</i>	Azevêdo et al. (2015)	Food Research International	17	Scopus	Brasil
11	Development of a neuroprotective potential algorithm for medicinal plants	Liu et al. (2016)	Neurochemistry international	16	Pubmed, Science Direct	Estados Unidos
12	An Anthocyanin-rich extract of Acai (<i>Euterpe precatoria</i> Mart.) mediates neuroprotective activities in <i>Caenorhabditis elegans</i>	Peixoto et al. (2016)	Journal of Functional Foods	13	Pubmed	Alemania

Sobre la base del uso tradicional que las comunidades les dan a las plantas, la etnobotánica encuentra una fuente para la identificación de moléculas bioactivas, con algún tipo de potencial terapéutico destinado al desarrollo de nuevos fármacos; estos estudios validan el uso que las comunidades les han atribuido a las plantas y preserva el patrimonio cultural inmaterial sobre el uso tradicional de plantas medicinales.

Bajo este panorama, la OMS reconoce que la medicina tradicional (MT), se ha transformado en el ci-

miento principal de la prestación de servicios de salud, o su complemento, tomando cada vez más importancia debido a su uso generalizado (OMS, 2015); por ello, la OMS desarrolló una estrategia sobre la medicina tradicional 2014-2023, cuya finalidad es apoyar a los estados miembros a desarrollar políticas encaminadas a reforzar el papel de la MT en el mantenimiento de la salud de las personas, mediante su uso seguro, eficaz y de calidad (WHO, 2013), panorama que es favorecedor para la búsqueda de alterna-

tivas terapéuticas basadas en plantas, encaminadas a mejorar la condición neurodegenerativa.

Extractos de plantas originarias del continente asiático con potencial actividad neuroprotectora sobre *C. elegans*

El uso de las plantas como alternativa terapéutica para enfermedades neurodegenerativas tiene una alta demanda, en especial en países con sistemas médicos tradicionales, como India, China y Japón; donde las investigaciones con los extractos o compuestos aislados, han confirmado su utilidad medicinal al modular diversas vías de señalización asociadas a los desórdenes neurodegenerativos (Dey and De, 2015). Estudios desarrollados con la planta *Damnacanthus officinarum* (DHO), una especie nativa del suroeste de china, conocida por su uso en la medicina tradicional como “*yang tonic*”, para tratar fatiga, depresión y demencia; demostró la actividad neuroprotectora de los extractos acuoso, n-butanólico, etanólico obtenidos de la raíz y hojas de DHO sobre la cepa transgénica de *C. elegans* HA759, como modelo de neurotoxicidad polyQ de EH; el estudio demostró que los extractos fueron capaces de aumentar la supervivencia celular de las neuronas ASH del nematodo, en especial los obtenidos de la raíz a una concentración de 800 y 1200 µg/mL; donde los extractos acuoso, n-butanólico, y etanólico aumentaron la esperanza de vida del nematodo entre un 10 y 30% a dosis de 800 y 1200 µg/mL respectivamente (Yang et al., 2012).

Por otra parte, la planta *Lycium barbarum* empleada de manera tradicional en Asia y Europa oriental para tratar problemas relacionados con presión alta, diabetes, enfermedades cardiovasculares, cáncer, entre otras y cuyo fruto ha sido ampliamente estudiado por sus compuestos bioactivos, (Kulczyński and Gramza-Michałowska, 2016), ha demostrado tener actividad neuroprotectora. Estudios realizados con los extractos acuosos de *L. barbarum* evidenciaron su capacidad neuroprotectora en células PC12 de feocromocitoma y en la cepa transgénica BZ555 de *C. elegans* que expresa la proteína verde fluorescente (GFP) en neuronas dopaminérgicas; frente a la neurotoxicidad inducida por MPTP. El extracto demostró en PC12 y en BZ555 efectos dosis dependiente, atenuando la acumulación de ROS y la pérdida del potencial de la membrana mitocondrial, restaurando además los niveles totales de glutatión total (GSH) (Abushouk et al., 2017; Yao et al., 2011).

De igual forma, los extractos de la planta *Mucuna pruriens*, una especie nativa de la India y China, demostraron un efecto neuroprotector en un modelo inducido de EP con el compuesto MPP⁺, metabolito de MPTP. Este estudio demostró que el extracto de las semillas de *M. pruriens* reducido en L-dopa (extracto

de acetato de etilo) incrementó el porcentaje de supervivencia considerablemente; mientras que, los nematodos tratados solo con MPP⁺ tuvieron una supervivencia máxima de 72 horas, los nematodos tratados con 20 µg/mL de MPP⁺ y el extracto de *M. pruriens* tuvieron una supervivencia máxima de 138 horas, y los nematodos tratados con 40 µg/mL de MPP⁺ y el extracto de esta planta, tuvieron una supervivencia máxima de 162 horas (Johnson et al., 2018). Resultados que muestran el potencial terapéutico de estas especies vegetales al reducir la muerte neuronal inducida por MPTP como modelo de EP.

Otra planta con potencial neuroprotector dentro de la medicina tradicional, es *Centella asiática* mejor conocida “gotu kola” por la medicina Ayurveda; es autóctona del este de Asia, India, Sri Lanka, China, Madagascar, Oceanía, Suráfrica, Sur este de estados unidos, México, Venezuela y Colombia (Jamil et al., 2007); cuenta con una amplia variedad de usos que incluyen tratamientos dermatológicos hasta mejoramiento de la capacidad de memoria, lo que le ha valido ser considerada uno de los “elixires milagrosos de la vida” (Seeveratnam et al., 2012; Siddiqui et al., 2007). Estudios relacionados con su capacidad neuroprotectora demostraron un índice de neuroprotección del 25,67% a una concentración de extracto metanólico de 3 µg/mL en los nematodos BZ555 tratados con MPP⁺ (Anjaneyulu et al., 2020), resultado que corrobora su capacidad neuroprotectora y valida su uso ancestral.

Otra planta con valor medicinal utilizada en la medicina Ayurveda en India es *Withania somnifera*. De manera experimental, demostró un alto índice de neuroprotección del 25,67% en un modelo de EP inducido con MPP⁺ a una concentración de 9 µg/mL, adicionalmente el extracto metanólico de *W. somnifera* inhibió la agregación de α-syn en el nematodo *C. elegans* NL5901 (cepa con α-syn humana fusionada con la proteína amarilla fluorescente (YFP) bajo el control del promotor muscular unc-54 transgén p_{kIs}2386 [Punc-54 :: αSYN :: YFP] (Van Ham et al., 2008), presentando un nivel bajo de fluorescencia con respecto al control (Anjaneyulu et al., 2020).

De igual forma, *Bacopa monnieri*, conocida como “brahmi”, es una planta que se destaca por su capacidad antioxidante, siendo utilizada de manera tradicional en la India para tratar trastornos mentales, cardiacos, entre otros, se considera que su actividad se debe a un alto contenido de polifenoles (Singh, 2012). Su extracto acuoso demostró capacidad antioxidante sobre la cepa TK22 *C. elegans* mev-1 (cepa hipersensible al estrés oxidativo con sobreproducción de ROS mitocondriales), aumentando su vida promedio de un 14 a un 25% en comparación al control sin tratamiento (Phulara et al., 2015).

Por otra parte, *Cinnamomum cassia* (*C. cassia*), especie proveniente de China y utilizada en fórmulas herbales junto con otras especies vegetales para tratar dolores relacionados con artritis (Lee and Lim, 2021), también evidenció actividad antioxidante. Estudios relacionados con la corteza de *C. cassia* (dilución en acetona acuosa al 70%) sobre la cepa transgénica de *C. elegans* CL2070, caracterizada por la expresión de la proteína GFP bajo el control del promotor de la proteína de choque térmico hsp-16.2, demostró que los tratamientos con *C. cassia*, aumentaron la expresión de GFP con respecto al control, atenuando el daño ocasionado por el estrés oxidativo. Adicionalmente, se encontró actividad del extracto en la cepa CL4176 (nematodo modelo de EA, sensible a la temperatura, que expresa el fragmento amiloide A β 42 en el tejido muscular del gusano), donde redujo la parálisis por la acumulación de residuos A β en aquellos nematodos que estuvieron expuestos al tratamiento con el extracto; es posible que las moléculas presentes pueden estar asociadas a la regulación del factor de transcripción DAF-16, el cual se encuentra relacionado con la modulación de varios genes, entre los que se encuentran aquellos asociados con el estrés, el desarrollo y el metabolismo del nematodo; además, el extracto de *C. cassia* puede estar asociado a la regulación del factor de crecimiento de la insulina tipo 1 (IGF-1) relacionado con varios mecanismos, entre los que se destaca la transformación de proteínas tóxicas con un plegamiento anormal a formas menos tóxicas, donde la sobreexpresión de este factor de transcripción, reduce la toxicidad del fragmento A β 42 (Yu et al., 2010).

Otra planta altamente apreciada dentro de la medicina tradicional de la India es la *Moringa oleifera*, nativa de las regiones subhimalayas del norte de la India occidental, Pakistan, Asia menor, África y Arabia (Mishra et al., 2011), también conocida como árbol de rábano picante, se cultiva por su valor medicinal y ornamental. En ensayos de estrés oxidativo con H₂O₂ sobre la cepa silvestre de *C. elegans* (N2) se registró un porcentaje de supervivencia del 91,47% con el extracto de diclorometano de hojas de *M. oleifera*; adicionalmente, se encontró que el extracto reduce la parálisis por acumulación de agregados A β en la cepa CL4176 durante el ensayo de parálisis inducida por temperatura; este resultado demostró la efectividad del extracto contra los fragmentos A β ; de igual forma, se encontró que los extractos de diclorometano, metanol, hexano, etanoato de etilo y acuoso de las hojas de *M. oleifera*, incrementaron la expectativa de vida a través de la vía genética *daf-16*, en la cepa N2 con RNAi *daf-16* (Chauhan et al., 2020), resultados que se suman a la creciente evidencia de la efectividad terapéutica de *M. oleifera* (Anwar et al., 2007; Ghimire et al., 2021).

Otra planta ampliamente usada para fines alimenticios y terapéuticos es *Sesamum indicum*, originaria de India y África, con una amplia distribución mundial, donde se destaca su semilla, conocida como sésamo, ajonjolí o ajolí, por ser una fuente rica de proteínas y aceites (Anilakumar et al., 2010). Por otra parte, se utilizaron péptidos de residuos de sésamo (PRS), después de la remoción del aceite en su manufactura; se demostró que los PRS a una concentración de 12,5 μ g/mL, aumentaron el porcentaje de supervivencia en un 13%, en la cepa transgénica de *C. elegans* NL5901, como modelo de estudio de la EP. También se estableció que los PRS disminuyeron la agregación de α -syn, debido a su capacidad antioxidante, donde el nivel de los ROS disminuyó en un 25,6%; adicionalmente se incrementó la actividad de las enzimas superóxido dismutasa (SOD) con respecto al control y se regularon los niveles del factor transcripcional SKN-1, encargado de regular la expresión de genes relacionados con la resistencia al estrés oxidativo y a la longevidad; se sugiere una relación entre esta vía genética y la neuroprotección brindada por los PRS, ya que a través de *skn-1RNAi* el nivel de ROS intracelular era muy similar al del control al tratar los nematodos con 12,5 μ g/mL de PRS. Dentro de este estudio, los PRS también atenuaron la neurodegeneración en un modelo de EP inducido con MPP⁺ utilizando la cepa BZ555, siendo significativa la diferencia entre los nematodos sin tratar, los nematodos tratados con MPP⁺, y los nematodos tratados con MPP⁺ y PRS (Ma et al., 2020).

A parte de los PRS, *S. indicum* posee lignanos neuroprotectores como la sesamina, un metabolito presente en los aceites de la semilla, que a una concentración de 100 μ g/mL incrementó el porcentaje de supervivencia de la cepa CL4176 en 16,93% con respecto al control; adicionalmente, la sesamina en un ensayo de parálisis inducida, redujo esta condición en 1,64 y 1,47 horas a concentraciones de 10 y 100 μ g/mL respectivamente; Por otra parte, la sesamolina, otro lignano neuroprotector, mostró una reducción de la parálisis en 1,84 horas a una concentración de 100 μ g/mL (Keowkase et al., 2018), resultados que evidencian la actividad neuroprotectora de las semillas de *S. indicum*.

Como parte de los mecanismos protectores a la neurodegeneración, la regulación génica juega un papel importante al activar genes asociados a neuroprotección, ejemplo de ello son los metabolitos activos presentes en la especie vegetal *Ocimum sanctum* (conocida como Tulsi) nativa de los trópicos de Asia y África. El extracto acuoso de partes aéreas de *O. sanctum* incrementó en la cepa N2 su índice de supervivencia en aproximadamente un 11,4% a una concentración de extracto de 1 mg/mL, con sobreexpresión

de los genes *hsp-70* y *sir2.1*. El gen *hsp70* expresa proteínas de choque térmico que responden a condiciones estresantes, mientras que el gen *sir2.1*, funciona corriente arriba de *daf-16* cuya función está asociada con la regulación de la longevidad de *C. elegans*. En mamíferos el gen *sir2.1* tiene su homólogo SIRT1, cuya sobreexpresión mejoró la supervivencia de un modelo murino de EH (Jeong et al., 2011). Estos resultados sugieren que la activación de estos genes por el extracto regula vías genéticas relacionadas con la longevidad de *C. elegans* (Pandey et al., 2013), siendo necesario identificar las moléculas asociadas a esta actividad que generan el valor medicinal de *O. sanctum* como planta con potencial actividad neuroprotectora.

Por otra parte, la especie vegetal *Phyllanthus emblica* (*P. emblica*), conocida como “emblica” o “amla”, es una planta que se distribuye ampliamente en regiones tropicales y subtropicales de China, India y península malaya, siendo usada en la medicina tradicional Ayurveda, Siddha y Unani. Registros sobre su composición química evidencian la presencia de alcaloides, benzenoides, furanolactonas, terpenos, flavonoides, esteroides y carbohidratos (Summanen, 1999) y cuyo fruto es rico en compuestos fenólicos con propiedades antioxidantes (Liu et al., 2008). En estudios realizados con el polvo del jugo de amla, a una concentración de 10 µg/mL, demostró una reducción significativa de la neurotoxicidad inducida por Aβ en el modelo CL4176 e incrementó en el porcentaje de supervivencia del nematodo en un 28,2% en comparación al control; de igual forma, los compuestos aislados del polvo mostraron efectos antioxidantes en el ensayo DPPH, con valores superiores al antioxidante comercial sintético (Rose et al., 2018). *P. emblica*, también demostró capacidad antiAGE's (productos finales de glicación avanzada, por sus siglas en inglés, *advanced glycation end products*), que se producen cuando hay interacción entre azúcares reductores (como la glucosa) y aminoácidos, a través de reacciones no enzimáticas que generan bases de Schiff y productos de Amadori. La importancia de los AGE, radica en que se han relacionado con enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, inflamatorias, diabetes; además en su formación, se generan ROS y especies de carbonilo reactivas promoviendo la neurotoxicidad por estrés oxidativo (Ma et al., 2016). Los AGE se caracterizan porque se unen a un receptor transmembranal para productos finales de glicación avanzada, RAGE (por sus siglas en inglés, *receptor for advanced glycation end products*); produciendo disfunción y daño neuronal y causando acumulación de Aβ. Se ha demostrado que *P. emblica* inhibe en un 85,3% la formación de AGE y en 74,1% la formación de AGE inducida por MGO (Metilglioxal, compuesto formado por la degradación oxidativa de azúcares y lípidos); y en un 83,2% la

formación de Aβ glicado; adicionalmente demostró capacidad inhibitoria de acetilcolina (AChE) en un 43,1% (Liu et al., 2016), aliviando ligeramente los efectos de la EA; resultados prometedores que se suman al creciente cuerpo de evidencia que respalda los beneficios para la salud de esta especie vegetal como alternativas terapéuticas para un grupo variado de enfermedades neurodegenerativas.

Otra planta valorada por su gran cantidad de usos medicinales es la valeriana (Fonnegra, 2007), originaria de Europa y Asia, ampliamente utilizada por sus propiedades calmantes y sedantes. Diversos estudios han demostrado el efecto neuroprotector de las especies *V. officinalis* (de Oliveria et al., 2009; Sudati et al., 2009), *V. wallichii* (Vishwakarma et al., 2016), *V. jatamansi* (Jugran et al., 2019), asociado a su gran cantidad de compuestos antioxidantes; de manera particular, los extractos de *V. pavonii* (especie vegetal nativa de Colombia) se han estudiado sobre trastornos convulsivos, ansiedad, trastornos del sueño y depresión, cuyos resultados evidencian su actividad sobre el sistema nervioso central (Celis et al., 2007; Giraldo et al., 2010; 2013); sin embargo, no se ha evaluado en trastornos neurodegenerativos, lo que la convierte en una planta promisoría para futuras investigaciones.

Extractos de plantas nativas de Centro y Suramérica con actividad neuroprotectora evaluados en *C. elegans*

La especie vegetal *Witheringia coccoloboides*, nativa de Colombia, Costa Rica, Ecuador, Golfo de México, Nicaragua, Panamá y Venezuela, es un arbusto conocido popularmente como “ají del diablo”, con propiedades antioxidantes y antibacterianas, con un efecto inhibidor de AChE (Mosquera et al., 2004; Niño et al., 2006). El extracto etanólico de las hojas, se evaluó en la cepa NL5901 reduciendo los agregados proteicos de α-syn, y mejorando las características fisiológicas de reproducción y motilidad, así como también, disminución de los niveles de ROS en la cepa. Los resultados mostraron que *W. coccoloboides*, es rica en metabolitos secundarios de tipo esteroides y/o terpenos, flavonoides y alcaloides, a los cuales se les puede atribuir su actividad biológica, convirtiéndose en una especie promisoría para desarrollos fitoterapéuticos a nivel de neuroprotección (González Devia, 2018).

Otro gran grupo de extractos con potencial neuroprotector se identificó en la palma *Euterpe precatoria*, planta nativa de la región amazónica cuyo fruto el açaí, es rico en polifenoles como cianidina-3-rutinosido, antocianinas, homoorientina, orientina, isovexitina, taxifolina deohixiheosa y escoparina y esteroides como estigmasterol, campesterol, β-sitosterol, y resveratrol; su alto contenido en antocianinas con potencial antioxidante la convierte en un

fruto de interés medicinal (Heinrich et al., 2011). Estudios realizados por el grupo de Wink et al. (2016), sobre el extracto, demostraron su efecto neuroprotector en las cepas de *C. elegans* CL2122 (transgénica con expresión de GFP) y CL2355, (cepa modelo de la EA, que expresa los péptidos neurotóxicos β amiloide, con reducción del sistema quimiorreceptor). En este estudio se midió el nivel de proteína carbonilo, un marcador de la degradación de proteínas junto con los ROS intracelulares, los resultados demostraron que el extracto de açaí posee capacidad antioxidante al compararlo con otros antioxidantes como la vitamina C o el EGCG (epigallocatequina galato) la catequina más común en el té. También se midió el efecto del extracto de açaí en el quimiotaxismo sobre la cepa transgénica de *C. elegans* CL2355; se demostró que al exponer los nematodos a una concentración de extracto de 100 $\mu\text{g/mL}$, mejoró su capacidad quimiorreceptora, lo que indica que el extracto de açaí tiene un rol al mejorar la sinapsis de este sistema quimiorreceptor, también se evidenció una reducción de cuerpos polyQ en la cepa de *C. elegans* AM141 la cual expresa estos agregados junto con un marcador fluorescente YFP. Se demostró por medio de microscopia de fluorescencia que a una concentración de 200 $\mu\text{g/mL}$ de extracto, presentó una reducción en el número de agregados en comparación con el tratamiento sin extracto.

En lo que respecta a la actividad antioxidante del extracto de açaí, se evaluó su funcionalidad sobre las cepa silvestre N2 y la transgénica CF1038, (cepa deficiente en DAF 16), en la cepa transgénica no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la producción de ROS intracelular; sin embargo, en la cepa silvestre se evidenció que a mayor concentración de extracto, menor la cantidad de ROS intracelulares;

de igual forma, este comportamiento se presentó en el ensayo de medición de grupos carbonilo en proteínas, donde se redujo este marcador en los organismos tratados con el extracto de açaí lo que indica que se atenúa el daño oxidativo de las proteínas (Peixoto et al., 2016).

Otro fruto amazónico que ha evidenciado actividad neuroprotectora corresponde al proveniente del arbusto *Myrciaria dubia* HBK McVaugh, conocido como “camu-camu”, con un alto valor nutricional por su excepcional contenido de vitamina C, flavonoides y aminoácidos esenciales, lo que le ha valido su denominación como “superfruta”. Este arbusto es nativo de la Amazonía del Perú, aunque también crece en Colombia y Brasil, siendo importante para la economía rural porque crece en áreas de bajo valor comercial, que generalmente son inadecuadas para otros cultivos (Arellano-Acuña et al., 2016; Peters and Vásquez, 1987). Estudios realizados con fracciones de diferente peso y polaridad del residuo seco del fruto camu-camu, demostraron su potencial antioxidante sobre la cepa de *C. elegans* CL4176. Los resultados mostraron que la fracción de bajo peso molecular (LMWF-HAD50), generó una mayor protección frente al estrés oxidativo, al igual que un incremento de 20% en la vida media del nematodo y retrasó la parálisis inducida por el fragmento A β 42 en un 20,3% (Azevêdo et al., 2015); resultado que respalda el valor medicinal del fruto como tratamiento o complemento a los desórdenes neurodegenerativos. A manera de resumen, en la Tabla 6 se presentan extractos obtenidos a partir de plantas, evaluados en diferentes modelos de enfermedades neurodegenerativas en *C. elegans* y los principales efectos neuroprotectores.

Tabla 6. Extractos de plantas con potencial actividad neuroprotectora estudiados en *C. elegans*.

Planta (especie y familia)	Extracto/droga vegetal	Cepa transgénicas de <i>C. elegans</i>	Modelo de enfermedad	Efecto neuroprotector	Referencia
<i>Bacopa monnieri</i> (Plantaginaceae)	Extracto etanólico y acuoso/ planta entera	CL2070, TK22	EA	↑Antioxidante. ↑Longevidad. Evita la fibrilación de los A β .	Liu et al. (2016); Phulara et al. (2015)
<i>Centella asiática</i> (Apiaceae)	Extracto metanólico/ planta entera	NL5901	EP	Efecto neuroprotector contra la neurodegeneración dopaminérgica.	Anjaneyulu et al. (2020)
<i>Cinnamomum cassia</i> (Lauraceae)	Extracto de acetona al 70% en agua/corteza	CL2070, CL4176, mev-1(kn1) II, daf-16(mgDf50)	EA	↑Longevidad. ↓Parálisis inducida por temperatura. ↑Actividad antioxidante ante H ₂ O ₂ .	Yu et al. (2010)
<i>Curcuma longa</i> (Zingiberaceae)	Extracto de acetato de etilo/acetona rizomas	CL4176	EA	↓ Parálisis.	Liu et al. (2016)

Tabla 6. Extractos de plantas con potencial actividad neuroprotectora estudiados en *C. elegans* (continued...)

Planta (especie y familia)	Extracto/droga vegetal	Cepa transgénicas de <i>C. elegans</i>	Modelo de enfermedad	Efecto neuroprotector	Referencia
<i>Foeniculum vulgare</i> (Apiaceae)	Extracto acuoso/ semillas	BC10281, CL4176	Varias Patologías	↑Actividad antioxidante. Evita la formación de AGE.	Moriwaki et al. (2013)
<i>Lycium barbarum</i> (Solanaceae)	Extracto acuoso/frutos	BZ555	EP	↓El nivel de ROS intracelulares. Restaura niveles totales de GSH.	Yao et al. (2011)
<i>Moringa oleifera</i> (Moringaceae)	Extracto acuoso, metanólico, hexánico diclorometano, acetato de etilo/ hojas	CL4176, TJ356	EA	↑Supervivencia. ↑Acción antioxidante ante H ₂ O ₂ y ROS intracelulares.	Chauhan et al. (2020)
<i>Mucuna pruriens</i> (Fabaceae)	Extracto metanólico, fracción de acetato de etilo/ semillas	mev-1, N2	EP	↑La supervivencia en un modelo inducido con MPP ⁺ .	Johnson et al. (2018)
<i>Ocimum sanctum</i> (Lamiaceae)	Extracto acuoso/ partes aéreas	N2	Varias patologías	↑Actividad neuroprotectora contra ROS intracelulares. ↑Sobreexpresión de los genes <i>hsp-70</i> y <i>sir2.1</i>	Pandey et al. (2013)
<i>Phyllanthus emblica</i> (Phyllanthaceae)	Fruto deshidratado y resuspendido en agua	CL4176	EA	↑Actividad antioxidante. ↓Neurotoxicidad de Aβ ₄₂ .	Rose et al. (2018)
<i>Pterocarpus marsupium</i> (Fabaceae)	Extracto acuoso y etanólico/ corteza y duramen	CL4176	EA, Varias patologías	Evita la formación de AGEs. Evita la agregación de Aβ ₄₂ . Efecto antiinflamatorio.	Liu et al. (2016)
<i>Punica granatum</i> (Lythraceae)	Extracto de acetato de etilo/ cáscara	N2	Varias patologías	El extracto de etanoato de etilo posee acción antioxidante.	Barathikannan et al. (2016); Chaubey et al. (2021)
<i>Salacia reticulata</i> (Celastraceae)	Extracto etanólico y acuoso/raíz	CL4176	Varias patologías	Evita la glicación avanzada (AGEs) de Aβ.	Liu et al. (2016)
<i>Sesamum indicum</i> (Pedaliaceae)	Péptidos de residuos de sésamo/ Sesamina y sesamolina	NL5901, CL4176, CL2120	EP, EA	↓El nivel de ROS intracelulares. ↑La expresión y la actividad transcripcional del factor de transcripción SKN-1. ↑Actividad neuroprotectora contra toxicidad Aβ ₄₂ .	Ma et al. (2020); Keowkase et al. (2018)
<i>Syzygium cumini</i> (Myrtaceae)	Fruto deshidratado	CL4176	Varias patologías EA	Actividad antioxidante moderada. Evita la glicación avanzada (AGEs) de Aβ ₄₂ .	Liu et al. (2016)

Tabla 6. Extractos de plantas con potencial actividad neuroprotectora estudiados en *C. elegans* (continued...)

Planta (especie y familia)	Extracto/droga vegetal	Cepa transgénicas de <i>C. elegans</i>	Modelo de enfermedad	Efecto neuroprotector	Referencia
<i>Tamarindus indica</i> (Fabaceae)	Extracto acuoso/fruto	CL4176	Varias patologías, EA	Inhibe la glicación inducida por MGO. Evita la glicación avanzada (AGEs) de Aβ.	Liu et al. (2016)
<i>Terminalia arjuna</i> (Combretaceae)	Extracto etanólico y acuoso/ corteza	CL4176	Varias patologías EA	Evita la glicación avanzada (AGEs) de ↑Actividad antioxidante. Inhibe la AChE.	Liu et al. (2016)
<i>Withania somnifera</i> (Solanaceae)	Extracto metanólico/ raíces	NL2099, NL5901, N2, CL4176	EA, EP	↑La esperanza de vida de los nematodos. Inhibe la formación de α-syn. ↓La parálisis por toxicidad de Aβ42.	Anjaneyulu et al. (2020) Kumar et al. (2013) Akhoon et al. (2016)

Aβ: Residuos β-amiloide; AGE: Productos finales de glicación avanzada; ROS: Especies reactivas de oxígeno; GSH: Glutathione; MPP⁺: Derivado metabólico de MPTP; gen *Hsp-70*: Gen que codifica la proteína de choque térmico de 70 KDa; gen *Sir 2.1*: genes asociados a la regulación de la vida útil de *C. elegans* en la codificación de proteínas desacetilasas dependientes de NAD⁺; Aβ42: Residuos β-amiloide de 42 aminoácidos; SK1: Factor de transcripción skinhead-1; MGO: Metilglioxal; AChE: Acetilcolina; α-syn: agregado proteico de α-sinucleína; EA: Enfermedad de Alzheimer; EP: Enfermedad de Parkinson.

Metabolitos activos con potencial actividad neuroprotectora en cepas transgénicas de *C. elegans*

C. elegans como modelo que emplea cepas transgénicas, tiene la ventaja de identificar metabolitos con actividad biológica que actúan sobre la activación de genes específicos responsables de neuroprotección en neuronas hipocámpales, corticales y dopaminérgicas, cuyo daño es característico en los trastornos de EA y EP. Se ha demostrado que varios flavonoides e iridoide de origen natural poseen potentes efectos neuroprotectores contra estas enfermedades y muchos de ellos se consumen en suplementos dietarios (Dinda et al., 2019). Algunos iridoide (catalpol, cumaroilcatalpol, genipósido, harpagosido y agliconas secoiridoide, oleuropeína aglicona y oleocantal) han mostrado efectos neuroprotectores prometedores contra estas enfermedades, Dinda et al. (2019), en su estudio de revisión, resaltan los siguientes compuestos aislados de plantas medicinales catalpol (*Rehmannia glutinosa*), geniposido (frutos de *Gardenia jasminoides*); harpagosido (*Harpagophytum procumbens* y *Scrophularia ningpoensis*), loganina (*Corni fructus*) y oleuropeína aglicona, (compuesto fenólico de la pulpa de la aceituna verde).

En un modelo de EA, el suplemento de oleuropeína aglicona (OLE) en la dieta de las cepas transgénicas CL2006 y CL4176 de nematodos de *C. elegans*, redujo significativamente la deposición de placa Aβ y la formación de isómeros solubles. Además, disminuyó la parálisis y aumentó la vida útil de la cepa CL2006 con respecto a los individuos no tratados. El efecto protector de OLE se relacionó con la reducción de los niveles de ROS y la mejora de los niveles de

SOD en el cuerpo de los nematodos, estos resultados sugieren que la suplementación de la dieta con aceite de oliva como fuente de OLE, podría ser eficaz en la prevención y el tratamiento de la EA (Diomedee et al., 2013).

Catalpol, glucósido iridoide aislado de la planta *Rehmannia glutinosa* (también conocida como “dihuang” o “gān dihuang”, usada en la medicina tradicional china); fue evaluado en varias concentraciones sobre la cepa silvestre N2, demostrando aumento en la esperanza de vida y tolerancia al estrés oxidativo, en comparación con el grupo control. Catalpol redujo los niveles de ROS y aumentó los niveles de SOD. Dentro de los mecanismos asociados se detectó la activación de *daf-16* y *skn-1* a través de la regulación a la baja de la señalización de insulina/IGF y la activación de la vía JNK (Seo et al., 2015). Estudios revelan que la expresión del gen *daf-16* mejora las funciones de la memoria, incluida la capacidad de aprendizaje y la vida útil de *C. elegans*, mientras que el gen *skn-1* mejora la función mitocondrial (Dinda et al., 2019). Por tanto, catalpol podría ser un fármaco eficaz en el tratamiento de la EP.

Otro metabolito de interés es el derivado de catalpol, 10-O-trans-p-cumaroilcatalpol (OCC) aislado de *Premna integrifolia*, planta medicinal usada en la medicina Ayurveda, Siddha y Unani (Mali, 2015). Estudios con dieta suplementada con OCC (20 mM) en la cepa N2, aumentó la vida útil de los nematodos y redujo los niveles de ROS en un 40% en comparación con el control no tratado. En estudios con la cepa transgénica *mev-1* de *C. elegans* (tiene una vida útil corta debido a la acumulación de ROS) la activación inducida

por OCC del factor de transcripción *daf-16* y su translocación en el núcleo se asocia con la regulación de la longevidad, la resistencia al estrés y la reducción de α -syn en *C. elegans* (Shukla et al., 2012).

Con respecto a otros metabolitos activos, se evaluó el efecto protector del astragalán, un polisacárido ácido aislado de *Astragalus membranaceus* (popularmente conocida como “huáng qí”), una de las plantas de mayor uso en la medicina tradicional china. En este estudio, se utilizó 6-OHDA para inducir degeneración de las neuronas dopaminérgicas en los nematodos BZ555. Durante el ensayo se evidenció la capacidad de 6-OHDA para dañar las neuronas dopaminérgicas. Los nematodos expuestos a 6-OHDA exhibieron una vida media más corta ($16,8 \pm 0,35$ d) en comparación con los nematodos no expuestos ($19,3 \pm 0,48$ d, $p < 0,05$), siendo la aceleración de la senescencia resultado de los efectos tóxicos inducidos. Otros efectos del uso de 6-OHDA fue el aumento significativo de los niveles de ROS y la disminución de la actividad enzimática de acetilcolinesterasa. Cuando los nematodos expuestos a 6-OHDA se trataron con astragalán (2,0 mg/mL), la esperanza de vida media se incrementó significativamente ($19,4 \pm 0,64$ d, $p < 0,05$); adicionalmente, el astragalán alivió el estrés oxidativo al reducir el nivel de ROS y aumentar la actividad de SDO y glutatión peroxidasa. Así mismo, el astragalán suprimió la expresión del gen proapoptótico *egl-1* en *C. elegans* expuestos a 6-OHDA e incrementó la actividad de acetilcolinesterasa (Li et al., 2016).

Otro de los metabolito estudiados en el modelo de *C. elegans* es la quercetina, un flavonoide distribuido ampliamente en las plantas, clasificado como un potenciador cognitivo en la medicina tradicional y oriental (Chen et al., 2007). Diferentes estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado los efectos protectores de la quercetina para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos. La quercetina se distribuye por lo general en verduras, frutas, nueces y granos en asociación con azúcares, ácidos fenólicos y alcoholes. Se encuentra especialmente en las cáscaras y cortezas y es responsable de los colores vivos en frutas y verduras. En una alta concentración se encuentra en la cebolla (*Allium cepa* L.), los espárragos (*Asparagus officinalis* L.), la lechuga de hoja roja (*Lactuca sativa* L.) y en las hojas de cilantro (*Coriandrum sativum*) así como en las manzanas con piel y las bayas (*Vaccinium macrocarpon*, *Juniperus communis*, *Sambucus spp.*). En hierbas y especias se destaca en el eneldo, estragón y orégano frescos (Suganthi et al., 2016).

Con respecto a efectos neuroprotectores, a la quercetina se le ha atribuido un efecto antiamiloidogénico. En estudios de agregación *in vitro* se ha demostrado que la quercetina inhibe la formación de A β (IC₅₀ de 0,72 mM) y desestabiliza las fibrillas maduras me-

diante interacción química (enlaces de hidrógeno) con láminas β del péptido A β (IC₅₀ de 0,73 mM) (Ono et al., 2003). Adicionalmente, en el modelo de *C. elegans* la quercetina inhibió la agregación de A β 42 y la parálisis asociada a la cepa CL2006, mediante la activación de las vías de degradación proteasomal y macroautofagia, siendo la inducción de la autofagia uno de los mecanismos de protección de interés de la quercetina evidenciados en el modelo (Regitz et al., 2014). En otros estudios se demostró que la quercetina prolonga la vida útil y aumenta la resistencia al estrés en *C. elegans*. En cepas transgénicas *daf-16* (mgDf50), la exposición a la quercetina condujo a un aumento de la esperanza de vida media hasta un 15% y a una mayor resistencia al estrés térmico y oxidativo (Saul et al., 2008).

Un metabolito que ha presentado actividad neuroprotectora es 1-O-acetil-licorina, un derivado sintético de un alcaloide natural tipo benzil-feniletilamina, aislado de la especie vegetal *Lycoris radiata*, planta nativa del noreste de Asia, Corea, Japón y China; este metabolito demostró actividad inhibitoria de AChE con disminución de la parálisis causada por A β en el modelo de *C. elegans* CL4176 (Dey et al., 2017); actividad que se comparte con especies vegetales de la familia Amaryllidaceae, donde se ha identificado un alcaloide tipo galantamina que posee actividad inhibitoria contra AChE (Masondo et al., 2019). En la Tabla 7, se encuentran metabolitos activos aislados de plantas, evaluados en diferentes modelos de enfermedades neurodegenerativas en *C. elegans* y su efecto neuroprotector.

Aunque los artículos evidencian el potencial curativo de los extractos y los metabolitos secundarios para tratar desórdenes neurológicos asociados al envejecimiento, se hace necesario el estudio de factores como seguridad y eficacia para garantizar su uso por las comunidades.

Panorama investigativo de plantas con actividad neuroprotectora

Muchos de los países en vías de desarrollo, con economías frágiles, son los que cuentan con una gran biodiversidad vegetal, este es el caso de Latinoamérica donde encontramos los países con mayor riqueza y abundancia vegetal a nivel mundial, destacándose la región amazónica por su amplia diversidad de especies (Rodríguez et al., 2017); sin embargo, el panorama es desalentador teniendo en cuenta que cada año, grandes fragmentos de bosque son deforestados y con ello, la pérdida en la biodiversidad y riqueza vegetal, atribuida en gran medida al acaparamiento de tierras, la expansión agropecuaria, minería ilegal, entre otros; siendo urgente el desarrollo e implementación de políticas gubernamentales encaminadas a la protec-

ción ambiental y al desarrollo sostenible de las comunidades para que mantengan el equilibrio entre el crecimiento económico y el cuidado al medio ambiente, con la consecuente protección de una de las principales fuentes de biomoléculas de origen natural y sus usos ancestrales.

La búsqueda de nuevas alternativas no solo tiene como fin brindar beneficios para los pacientes que padecen las enfermedades, también puede traer bene

ficios económicos a determinadas poblaciones, un ejemplo es la palma *E. precatória*, esta planta es sumamente aprovechada, ya que los pobladores tikunas (grupo indígena amazónico ubicado entre Colombia, Brasil y Perú) utilizan su tallo para la construcción, las hojas para hacer techos temporales, las semillas para realizar artesanías y el fruto para uso alimenticio; adicionalmente, esta palma se utiliza para conservar los ecosistemas aledaños (Castro Rodríguez et al., 2015).

Tabla 7. Metabolitos activos aislados de plantas con potencial actividad neuroprotectora en *C. elegans*.

Planta (especie y familia)	Metabolitos	<i>C. elegans</i> cepa	Enfermedad	Efecto neuroprotector	Referencia
<i>Astragalus membranaceus</i>	Astragalán (polisacárido ácido)	BZ555	EP	↑esperanza de vida media ↑SOD, ↑GSHPx, ↑AChE ↓Niveles de ROS Suprime gen proapoptótico <i>egl-1</i>	Li et al. (2016)
<i>Olea europaea</i>	Oleuropeína aglicona (glucósido secoiridoide)	CL2006, CL4176	EA	↑ vida útil cepa CL2006 ↑SOD ↓Niveles de ROS ↓ deposición de placa Aβ ↓ parálisis	Diomedea et al. (2013)
<i>Rehmannia glutinosa</i>	Catalpol (glucósido iridoide)	N2	EP	↑SOD ↓Niveles de ROS Activación de genes <i>daf-16</i> , <i>skn-1</i> Mejora vida útil y tolerancia al estrés oxidativo	Seo et al. (2015)
<i>Premna integrifolia</i>	10-O-trans-p-cumaroilcatalpol (derivado de catalpol)	N2 Cepa transgénica <i>mev-1</i>	EP	En N2: ↑ vida útil ↓Niveles de ROS En cepa transgénica <i>mev-1</i> : Activación del factor de transcripción DAF-16: Regulación de resistencia al estrés oxidativo y longevidad, ↓α-syn	Shukla et al. (2012)
Diferentes fuentes en frutas, verduras y plantas	Quercetina (flavonoide)	CL2006	EA	Efecto antiinflamatorio Inhibición de la agregación de Aβ42 y de la parálisis Activación de las vías de degradación proteasomal y macroautofagia	Regitz et al. (2014)
Diferentes fuentes en frutas, verduras y plantas	Quercetina (flavonoide)	Cepa transgénica <i>daf-16</i> (<i>mgDf50</i>)	Diferentes desórdenes neurológicos	↑esperanza de vida media ↑resistencia al estrés oxidativo y térmico	Saul et al. (2008)
<i>Lycoris radiata</i>	1-O-acetil-licorina, derivado sintético de un alcaloide natural benzil-feniletilamina	CL4176	EA	↓Toxicidad inducida de Aβ Inhibición de la AChE	Dey et al. (2017)

EA: Enfermedad de Alzheimer; EP: Enfermedad de Parkinson; SOD: Enzima superóxido dismutasa; GSHPx: enzima glutatión peroxidasa dependiente de selenio; AChE: Acetilcolina; ROS: Especies reactivas de oxígeno; *egl-1*: gen activador de muerte celular; Aβ: Residuos β-amiloide; *daf-16*: factor de transcripción ortólogo de la familia FOXO; SK1: Factor de transcripción skinhead-1; Aβ42: Residuos β-amiloide de 42 aminoácidos.

Bajo este panorama, se hace necesaria la investigación articulada con el apoyo a las comunidades para el aprovechamiento racional y sostenible de la biodiversidad, enfocado al estudio de plantas empleadas en la medicina tradicional con usos neuroprotectores, de forma que extractos enriquecidos en compuestos de interés se evalúen en el modelo de tamizaje de *C. elegans*, favoreciendo la selección ya sea de extractos estandarizados para el desarrollo de fitoterapéuticos o el aislamiento de metabolitos bioactivos para el desarrollo de medicamentos.

Así mismo, la investigación de nuevas alternativas terapéuticas utilizando plantas nativas puede incentivar la generación de nuevos planes de manejo de producción sostenible y la generación de posibles especies sombrilla, que pueden contribuir a la protección de los ecosistemas.

Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones encontradas en los estudios giran en torno a la naturaleza multicausal de las enfermedades neurodegenerativas, donde la falta de información de las características moleculares, fisiológicas y patológicas que subyacen los procesos neurodegenerativos limitan la identificación de factores importantes en el desarrollo de la enfermedad, que difícilmente se pueden manifestar en *C. elegans* como modelo de estudio; por consiguiente, es pertinente la búsqueda de alternativas terapéuticas encaminadas a mejorar la condición neurodegenerativa soportadas con el desarrollo de estudios clínicos.

En cuanto a la limitación del uso de las cepas transgénicas de *C. elegans*, se encuentran los arreglos extracromosomales que no están integrados en el genoma, donde se pueden presentar un par de copias de un gen hasta cientos, generando una sobreexpresión que puede no ser representativa de la enfermedad. Adicionalmente, las condiciones de mantenimiento de los nemátodos y técnicas empleadas en la evaluación de extractos o compuestos deben ser constantes, teniendo en cuenta que alguna modificación, incluso por corto tiempo, podría alterar la expresión génica y la confiabilidad y reproducibilidad de los resultados.

Por otra parte, estudios que evalúan “mezclas” y extractos con una gran cantidad de compuestos y metabolitos, dificulta dilucidar si el efecto reportado es resultado de un metabolito o compuesto en particular o por un efecto sinérgico, o si el efecto se debe a un procesamiento o transformación metabólica. Con respecto a sustancias puras, la polaridad es un factor importante a considerar. Compuestos con polaridades altas que hayan demostrado potencial efecto neuro-

protector en *C. elegans*, como la quercetina y EGCG, podrían presentar efectos neuroprotectores disminuidos en estudios preclínicos o clínicos, al dificultarse el paso de la barrera hematoencefálica y por lo tanto su biodisponibilidad podría verse reducida.

CONCLUSIÓN

Con respecto al estudio de extractos de plantas con potenciales efectos neuroprotectores en el modelo *C. elegans*, se destacan aquellas distribuidas en el continente asiático, especialmente en India y China donde se han utilizado de forma cultural como medicina herbal, llegando a comercializarse en productos de amplia distribución y con diferente presentación. Otras plantas de interés son aquellas que se encuentran en Centro y Suramérica, especialmente en la región amazónica, donde adquieren diferentes usos, según las necesidades de la población con la potencialidad de convertirse en una opción de desarrollo sostenible.

A nivel de extractos y metabolitos secundarios sobresale la actividad antioxidante como principal efecto neuroprotector, con disminución en los niveles de ROS y aumento de los niveles de SOD, principalmente asociado a extractos de polaridad media (extractos en diclorometano o butanol) a alta (extractos etanólicos y acuosos) que por lo general presentan compuestos antioxidantes tipo fenólicos. Por otro lado, dentro de los metabolitos bioactivos se destacan los iridoides (catalpol y sus derivados, oleuropeina) y flavonoides tipo quercetina, con efectos sobre la inhibición de la agregación del fragmento A β 42 y la regulación de genes asociados al estrés.

Dentro de los principales efectos neuroprotectores en *C. elegans* se destaca el aumento en el porcentaje de supervivencia de los nemátodos, reducción de parálisis e inhibición de la agregación proteica de los residuos A β . Otros mecanismos están relacionados con la regulación de la expresión de algunos genes y factores de transcripción relacionados con la longevidad y expresión de hsp.

Los resultados de esta revisión robustecen la creciente evidencia de *C. elegans* como modelo de estudio de fácil manejo y bajo costo, para la evaluación rápida y sistemática de extractos y moléculas líderes candidatas a fármacos; se destacaron por su amplio uso las cepas transgénicas CL4176 y NL5901, como modelos de estudio para la enfermedad de Alzheimer y Parkinson respectivamente, resultado que evidencia el interés investigativo en las patologías neurodegenerativas de mayor prevalencia.

Por otra parte, la identificación de plantas que presentan actividad biológica frente a *C. elegans* como

modelo de estudio de enfermedades neurodegenerativas, abre perspectivas frente a especies vegetales que pueden presentar metabolitos secundarios con algún tipo de potencialidad terapéutica como es el caso de *V. pavonii*.

Por lo tanto, el empleo de *C. elegans* en las investigaciones etnobotánicas, contribuye a identificar moléculas con actividad biológica, además de avalar el uso tradicional de las plantas, como alternativa viable y complementaria para tratar los desórdenes neurológicos o como coadyuvantes en su tratamiento; además de contribuir a la preservación del patrimonio cultural inmaterial de las comunidades y convertirse en una opción económica para las poblaciones que las cultivan.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación no ha recibido ninguna subvención específica de entidades de financiación del sector público, comercial o sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS

- Abushouk AI, Negida A, Ahmed H, Abdel-Daim MM (2017) Neuroprotective mechanisms of plant extracts against MPTP induced neurotoxicity: Future applications in Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother* 85: 635–645.
- Akhuon BA, Pandey S, Tiwari S, Pandey R (2016) Withanolide A offers neuroprotection, ameliorates stress resistance and prolongs the life expectancy of *Caenorhabditis elegans*. *Exp Gerontol* 78: 47–56.
- Alexander AG, Marfil V, Li C (2014) Use of *Caenorhabditis elegans* as a model to study Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Front Genet* 5: 279.
- Anilakumar KR, Pal A, Khanum F, Bawa AS (2010) Nutritional, medicinal and industrial uses of sesame (*Sesamum indicum* L.) seeds-an overview. *Agric Conspec Sci* 75(4): 159–168.
- Anjaneyulu J, Vidyashankar R, Godbole A (2020) Differential effect of Ayurvedic nootropics on *C. elegans* models of Parkinson's disease. *J Ayurveda Integr Med* 11(4): 440–447.
- Anwar F, Latif S, Ashraf M, Gilani AH (2007) *Moringa oleifera*: A food plant with multiple medicinal uses. *Phytother Res* 21(1): 17–25.
- Arellano-Acuá E, Rojas-Zavaleta I, Paucar-Menacho LM (2016) Camu-camu (*Myrciaria dubia*): Fruta tropical de excelentes propiedades funcionales que ayudan a mejorar la calidad de vida. *Sci Agropecu* 7(4): 433–443.
- Armstrong MJ, Okun MS (2020) Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 323(6): 548–560.
- Auddy B, Ferreira M, Blasina F, Lafon L, Arredondo F, Dajas F, Tripathi PC, Seal T, Mukherjee B (2003) Screening of antioxidant activity of three Indian medicinal plants, traditionally used for the management of neurodegenerative diseases. *J Ethnopharmacol* 84(2-3): 131–138.
- Azevêdo JCS, Borges KC, Genovese MI, Correia RTP, Vattem DA (2015) Neuroprotective effects of dried camu-camu (*Myrciaria dubia* HBK McVaugh) residue in *C. elegans*. *Food Res Int* 73: 135–141.
- Barathikannan K, Venkatadri B, Khusro AA (2016) Chemical analysis of *Punica granatum* fruit peel and its *in vitro* and *in vivo* biological properties. *BMC Complement Altern Med* 16: 264.
- Bates EA, Victor M, Jones AK, Shi Y, Hart AC (2006) Differential contributions of *Caenorhabditis elegans* histone deacetylases to huntingtin polyglutamine toxicity. *J Neurosci* 26(10): 2830–2838.
- Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, Hayden MR, Kay C, Leavitt BR, Nance M, Ross CA, Scahill RI, Wetzel R, Wild EJ, Tabrizi SJ (2015) Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers* 1: 15005.
- Bishop NA, Lu T, Yankner BA (2010) Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature* 464(7288): 529–535.
- Burke JR, Morgenlander JC (1999) Managing common behavioral problems in dementia: How to improve quality of life for patients and families. *Postgrad Med* 106(5): 131–140.
- Büttner S, Broeskamp F, Sommer C, Markaki M, Habernig L, Alavian-Ghavanini A, Carmona-Gutierrez D, Eisenberg T, Michael E, Kroemer G, Tavernarakis N, Sigrist SJ, Madeo F (2014) Spermidine protects against α -synuclein neurotoxicity. *Cell Cycle* 13(24): 3903–3908.
- Calahorra F, Ruiz-Rubio M (2011) *Caenorhabditis elegans* as an experimental tool for the study of complex neurological diseases: Parkinson's disease, Alzheimer's disease and autism spectrum disorder. *Invert Neurosci* 11(2): 73–83.
- Castro Rodríguez SY, Barrera García JA, Carrillo Bautista MP, Hernandez Gomez MS (2015) Asaí (*Euterpe precatoria*): Cadena de valor en el sur de la región amazónica. Bogotá, Colombia: Instituto Amazónico de Investigaciones Científicas- Sinchi, pp. 141.
- Celis CT, Rincón J, Guerrero MF (2007) Actividad farmacológica sobre el sistema nervioso central del extracto etanólico y de la fracción alcaloidal de *Valeriana pavonii*. *Rev Colomb Cienc Quím Farm* 36(1): 11–22.
- Chaubey MG, Chauhan AP, Chokshi PR, Amin RS, Patel SN, Madamwar D, Rastogi RP, Singh NK (2021) Therapeutic potential of bioactive compounds from *Punica granatum* extracts against aging and complicity of foxo orthologue daf-16 in *Caenorhabditis elegans*. *EXCLI J* 20: 80–98.
- Chauhan AP, Chaubey MG, Patel SN, Madamwar D, Singh NK (2020) Extension of life span and stress tolerance modulated by DAF-16 in *Caenorhabditis elegans* under

- the treatment of *Moringa oleifera* extract. 3 Biotech 10(12): 504.
- Chen LW, Wang YQ, Wei LC, Shi M, Chan YS (2007) Chinese herbs and herbal extracts for neuroprotection of dopaminergic neurons and potential therapeutic treatment of Parkinson's disease. CNS Neurol Disord Drug Targets 6(4): 273–281.
- Chen W, Rezaizadehnajafi L, Wink M (2013) Influence of resveratrol on oxidative stress resistance and life span in *Caenorhabditis elegans*. J Pharm Pharmacol 65(5): 682–688.
- Consortium CeS (1998) Genome sequence of the nematode *C. elegans*: A platform for investigating biology. Science 282(5396): 2012–2018.
- Cooper JFA, Van Raamsdonk JM (2018) Modeling Parkinson's Disease in *C. elegans*. J Parkinsons Dis 8(1): 17–32.
- de Oliveria DM, Barreto G, De Andrade DV, Saraceno E, Aon-Bertolino L, Capani F, Dos Santos El Bachá R, Giraldez LD (2009) Cytoprotective effect of *Valeriana officinalis* extract on an *in vitro* experimental model of Parkinson disease. Neurochem Res 34(2): 215–220.
- Dey A, Bhattacharya R, Mukherjee A, Pandey DK (2017) Natural products against Alzheimer's disease: Pharmacotherapeutics and biotechnological interventions. Biotechnol Adv 35(2): 178–216.
- Dey A, De JN (2015) Neuroprotective therapeutics from botanicals and phytochemicals against Huntington's disease and related neurodegenerative disorders. J Herb Med 5(1): 1–19.
- Dimitriadi M, Hart AC (2010) Neurodegenerative disorders: Insights from the nematode *Caenorhabditis elegans*. Neurobiol Dis 40(1): 4–11.
- Dinda B, Dinda M, Kulsi G, Chakraborty A, Dinda S (2019) Therapeutic potentials of plant iridoids in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A review. Eur J Med Chem 169: 185–199.
- Diomedea L, Rigacci S, Romeo M, Stefani M, Salmona M (2013) Oleuropein aglycone protects transgenic *C. elegans* strains expressing A β 42 by reducing plaque load and motor deficit. PLoS One 8(3): e58893.
- Dosanjh LE, Brown MK, Rao G, Link CD, Luo Y (2010) Behavioral phenotyping of a transgenic *Caenorhabditis elegans* expressing neuronal amyloid- β . J Alzheimers Dis 19(2): 681–690.
- Downes MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS (2016) Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). BMJ Open 6(12): e011458.
- Faber PW, Voisine C, King DC, Bates EA, Hart AC (2002) Glutamine/proline-rich PQE-1 proteins protect *Caenorhabditis elegans* neurons from huntingtin polyglutamine neurotoxicity. Proc Natl Acad Sci USA 99(26): 17131–17136.
- Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC (1998) Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature 391(6669): 806–811.
- Fonnegra FG (2007) Plantas medicinales aprobadas en Colombia, Edición Ilustrada. Universidad de Antioquia.
- Frank S (2014) Treatment of Huntington's disease. Neurotherapeutics 11(1): 153–160.
- GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators (2018) Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 17(11): 939–953.
- Ghimire S, Subedi L, Acharya N, Gaire BP (2021) *Moringa oleifera*: A tree of life as a promising medicinal plant for neurodegenerative diseases. J Agric Food Chem 69(48): 14358–14371.
- Giraldo SE, Rincón J, Guerrero MF, López I, Jiménez I, Marder NM, Wasowski CL, Vergel NE (2013) Valepotriate hydrines isolated from an anticonvulsant fraction of *Valeriana pavonii* Poepp. & Endl. Lat Am J Pharm 32(8): 1224–1230.
- Giraldo SE, Rincón J, Puebla P, Marder M, Wasowski C, Vergel N, Guerrero MF (2010) Isovaleramide, an anticonvulsant molecule isolated from *Valeriana pavonii*. Biomedica 30(2): 245–250.
- Gitler AD, Dhillon P, Shorter J (2017) Neurodegenerative disease: Models, mechanisms, and a new hope. Dis Model Mech 10(5): 499–502.
- Gómez LA, Tovar HC (2003) Utilización de servicios de salud y perfiles epidemiológicos como parámetros de adecuación del Plan Obligatorio de Salud en Colombia. Rev de Salud Pública 5(3): 246–262.
- González Devia JL (2018) Evaluación del efecto del extracto etanólico de *Witheringia coccoloboides* sobre agregados de α -sinucleína en la cepa NL5901 de *Caenorhabditis elegans*. MSc tesis, Facultad de Medicina Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
- Gutiérrez Sánchez JS, Castro Cárdenas HS, Giraldo Quintero SE, Lozano Jiménez YY, Sánchez Mora RM (2020) *Caenorhabditis elegans* como modelo de estudio de enfermedades neurodegenerativas. Ámbito Invest 5(2): 24–33.
- Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, Khachaturian AS, Vergallo A, Cavado E, Snyder PJ, Khachaturian ZS (2018) The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. Brain 141(7): 1917–1933.
- Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE (2008) Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. Clin Interv Aging 3(2): 211.
- Heinrich M, Dhanji T, Casselman I (2011) Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) – A phytochemical and pharmacological assessment of the species' health claims. Phytochem Lett 4(1): 10–21.
- Iqbal K, Liu F, Gong CX, Grundke-Iqbal I (2010) Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. Curr Alzheimer Res 7(8): 656–664.

- Jamil S, Nizami Q, Salam M (2007) *Centella asiatica* (Linn.) Urban: a review. Indian J Nat Prod Resour 6: 158–170.
- Jeong H, Cohen DE, Cui L, Supinski A, Savas JN, Mazzulli JR, Yates JR 3rd, Bordone L, Guarente L, Krainc D (2011) Sirt1 mediates neuroprotection from mutant huntingtin by activation of the TORC1 and CREB transcriptional pathway. Nat Med 18(1): 159–165.
- Johnson SL, Park HY, Dasilva NA, Vattem DA, Ma H, Seeram NP (2018) Levodopa-reduced mucuna pruriens seed extract shows neuroprotective effects against Parkinson's disease in murine microglia and human neuroblastoma cells, *Caenorhabditis elegans*, and *Drosophila melanogaster*. Nutrients 10(9): 1139.
- Jugran AK, Rawat S, Bhatt ID, Rawal RS (2019) *Valeriana jatamansi*: An herbaceous plant with multiple medicinal uses. Phytother Res 33(3): 482–503.
- Katerine P-F, Gualteros-Bustos A, Sanchez Mora R (2017) Phenotypic characterization of the N2 strain of *Caenorhabditis elegans* as a model in neurodegenerative diseases. Nova 15(28): 69–78.
- Kautu BB, Carrasquilla A, Hicks ML, Caldwell KA, Caldwell GA (2013) Valproic acid ameliorates *C. elegans* dopaminergic neurodegeneration with implications for ERK-MAPK signaling. Neurosci Lett 541: 116–119.
- Keowkase R, Shoomarom N, Bunargin W, Sithithaworn W, Weerapreeyakul N (2018) Sesamin and sesamol reduce amyloid- β toxicity in a transgenic *Caenorhabditis elegans*. Biomed Pharmacother 107: 656–664.
- Kulczynski B, Gramza-Michaowska A (2016) Goji berry (*Lycium barbarum*): Composition and health effects—a review. Polish J Food Nutr Sci 66(2): 67–76.
- Kumar R, Gupta K, Saharia K, Pradhan D, Subramaniam JR (2013) *Withania somnifera* root extract extends lifespan of *Caenorhabditis elegans*. Ann Neurosci 20(1): 13–16.
- Lee J, Lim S (2021) Anti-inflammatory, and anti-arthritis effects by the twigs of *Cinnamomum cassia* on complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. J Ethnopharmacol 278: 114209.
- Li H, Shi R, Ding F, Wang H, Han W, Ma F, Hu M, Ma CW, Huang Z (2016) Astragalus polysaccharide suppresses 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in *Caenorhabditis elegans*. Oxid Med Cell Longev 2016: 4856761.
- Li J, Le W (2013) Modeling neurodegenerative diseases in *Caenorhabditis elegans*. Exp Neurol 250: 94–103.
- Link CD (1995) Expression of human beta-amyloid peptide in transgenic *Caenorhabditis elegans*. Proc Natl Acad Sci USA 92(20): 9368–9372.
- Liu W, Ma H, DaSilva NA, Rose KN, Johnson SL, Zhang L, Wan C, Dain JA, Seeram NP (2016) Development of a neuroprotective potential algorithm for medicinal plants. Neurochem Int 100: 164–177.
- Liu X, Cui C, Zhao M, Wang J, Luo W, Yang B, Jiang Y (2008) Identification of phenolics in the fruit of emblica (*Phyllanthus emblica* L.) and their antioxidant activities. Food Chem 109(4): 909–915.
- López Locanto Ó (2015) Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Arch Med Int 37(2): 61–67.
- Ma H, Liu W, Frost L, Kirschenbaum LJ, Dain JA, Seeram NP (2016) Glucitol-core containing gallotannins inhibit the formation of advanced glycation end-products mediated by their antioxidant potential. Food Funct 7(5): 2213–2222.
- Ma X, Li J, Cui X, Li C, Wang Z (2020) Dietary supplementation with peptides from sesame cake alleviates Parkinson's associated pathologies in *Caenorhabditis elegans*. J Funct Foods 65: 103737.
- Maher P (2019) The potential of flavonoids for the treatment of neurodegenerative diseases. Int J Mol Sci 20(12): 3056.
- Mali PY (2015) *Premna integrifolia* L.: A review of its biodiversity, traditional uses and phytochemistry. Anc Sci Life 35(1): 4.
- Marsden CD, Parkes JD (1977) Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. Lancet 309(8007): 345–349.
- Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C, Sánchez-Ferro Á, Obeso JÁ (2016) Actualización en la enfermedad de Parkinson. Rev Med Clin Las Condes 27(3): 363–379.
- Martínez-Lazcano J, Boll-Woehrle C, Hernández-Melesio MPA, Rubio-Osornio M, Sánchez-Mendoza MA, Ríos C, Pérez-Severiano F (2010) Radicales libres y estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas. Mensaje Bioquímico XXXIV: 43–59.
- Masondo NA, Stafford GI, Aremu AO, Makunga NP (2019) Acetylcholinesterase inhibitors from southern African plants: An overview of ethnobotanical, pharmacological potential and phytochemical research including and beyond Alzheimer's disease treatment. S Afr J Bot 120: 39–64.
- Mat Sharil AT, Basma Ezzat M, Widya L, Amri Nurhakim MH, Nor Hikmah AR, Nabilah Zafira Z, Haris MS (2022) Systematic review of flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) extract and formulation in wound healing. J Pharm Pharmacogn Res 10(1): 1–12.
- McColgan P, Tabrizi SJ (2018) Huntington's disease: a clinical review. Eur J Neurol 25(1): 24–34.
- McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM; and the PRISMA-DTA Group, Clifford T, Cohen JF, Deeks JJ, Gatsonis C, Hooft L, Hunt HA, Hyde CJ, Korevaar DA, Leeflang MMG, Macaskill P, Reitsma JB, Rodin R, Rutjes AWS, Salameh JP, Stevens A, Takwoingi Y, Tonelli M, Weeks L, Whiting P, Willis BH (2018) Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: The PRISMA-DTA statement. JAMA 319(4): 388–396.
- Mishra G, Singh PK, Verma RK, Kumar S, Srivastav S, Jha KK, Khosa RL (2011) Traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties of *Moringa oleifera* plant: An overview. Der Pharm Lett 3: 141–164.
- Moriwaki T, Kato S, Kato Y, Hosoki A, Zhanggakiyama Q (2013) Extension of lifespan and protection against oxidative stress by an antioxidant herb mixture

- complex (KPGG7) in *Caenorhabditis elegans*. J Clin Biochem Nutr 53(2): 81–88.
- Mosquera OM, Nio J, Correa YM, Hernández JA (2004) Detección in-vitro de inhibidores de la acetilcolinesterasa en extractos de cuarenta plantas de la flora colombiana mediante el método cromatográfico de Ellman. Sci Tech X(26): 155–160.
- Müller T, Hefter H, Hueber R, Jost WH, Leenders KL, Odin P, Schwarz J (2004) Is levodopa toxic? J Neurol 251(6): vi44–vi46.
- Nayak A, Ansar R, Verma SK, Bonifati DM, Kishore U (2011) Huntington's disease: an immune perspective. Neurol Res Int 2011: 563784.
- Niño J, Hernández JA, Correa YM, Mosquera OM (2006) *In vitro* inhibition of acetylcholinesterase by crude plant extracts from Colombian flora. Mem Inst Oswaldo Cruz 101: 783–785.
- OMS (2013) Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014–2023. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/95008> [Consultado Junio 25, 2022].
- OMS (2015) Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002–2005. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67314> [Consultado Junio 25, 2022].
- Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M (2003) Potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols *in vitro*: Implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. J Neurochem 87(1): 172–181.
- Orozco JL, Valderrama-Chaparro JA, Pinilla-Monsalve GD, Molina-Echeverry MIA (2020) Parkinson's disease prevalence, age distribution and staging in Colombia. Neurol Int 12(1): 9–14.
- Pandey R, Gupta S, Shukla V, Tandon S, Shukla V (2013) Antiaging, antistress and ROS scavenging activity of crude extract of *Ocimum sanctum* (L.) in *Caenorhabditis elegans* (Maupas, 1900). 51: 515–521.
- Parker JA, Metzler M, Georgiou J, Mage M, Order JC, Rose AM, Michael R, Hayden MR, Néri C (2007) Huntingtin-interacting protein 1 influences worm and mouse presynaptic function and protects *Caenorhabditis elegans* neurons against mutant polyglutamine toxicity. J Neurosci 27(41): 11056–11064.
- Pasinetti GM, Eberstein JA (2008) Metabolic syndrome and the role of dietary lifestyles in Alzheimer's disease. J Neurochem 106(4): 1503–1514.
- Peixoto H, Roxo M, Krstin S, Wang X, Wink M (2016) Anthocyanin-rich extract of Acai (*Euterpe precatoria* Mart.) mediates neuroprotective activities in *Caenorhabditis elegans*. J Funct Foods 26: 385–393.
- Pérez-Loyola M, Valdés-González M, Garrido G (2022) Modified pectins with activity against colon cancer: A systematic review from 2010–2021. J Pharm Pharmacogn Res 10(4): 616–651.
- Peters CM, Vásquez A (1987) Estudios ecológicos de Camu-Camu (*Myrciaria dubia*). I. Producción de frutos en poblaciones naturales. Acta Amazon 17: 161–188.
- Phillips W, Shannon KM, Barker RA (2008) The current clinical management of Huntington's disease. Mov Dis 23(11): 1491–1504.
- Phulara SC, Shukla V, Tiwari S, Pandey R (2015) *Bacopa monnieri* promotes longevity in *Caenorhabditis elegans* under stress conditions. Pharmacogn Mag 11(42): 410–416.
- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang AE (2017) Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers 3: 17013.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP (2013) The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement 9(1): 63–75.
- Przedborski S, Vila M, Jackson-Lewis V (2003) Series Introduction: Neurodegeneration: What is it and where are we? J Clin Invest 111(1): 3–10.
- Rao SS, Hofmann LA, Shakil A (2006) Parkinson's disease: diagnosis and treatment. Am Fam Physician 74(12): 2046–2054.
- Regitz C, Dubling LM, Wenzel U (2014) Amyloid-beta ($A\beta_{1-42}$)-induced paralysis in *Caenorhabditis elegans* is inhibited by the polyphenol quercetin through activation of protein degradation pathways. Mol Nutr Food Res 58(10): 1931–1940.
- Rodríguez A, Mondaini AO, Hirschfeld MA (2017) Bioeconomía en América Latina y el Caribe: Contexto global y regional y perspectivas, editorial CEPAL. América Latina y el Caribe: Naciones Unidas Comisión Económica para América Latina y el Caribe.
- Rose K, Wan C, Thomas A, Seeram NP, Ma H (2018) Phenolic compounds isolated and identified from amla (*Phyllanthus emblica*) juice powder and their antioxidant and neuroprotective activities. Nat Prod Comm 13(10): 1309–1311.
- Saul N, Pietsch K, Menzel R, Steinberg CEW (2008) Quercetin-mediated longevity in *Caenorhabditis elegans*: Is DAF-16 involved? Mech Ageing Dev 129(10): 611–613.
- Seevaratnam V, Banumathi P, Premalatha MR, Sundaram SP, Arumugam T (2012) Functional properties of *Centella asiatica* (L.): A review. Int J Pharm Pharm Sci 4(5): 8–14.
- Seo HW, Cheon SM, Lee MH, Kim HJ, Jeon H, Cha DS (2015) Catalpol modulates lifespan via DAF-16/FOXO and SKN-1/Nrf2 activation in *Caenorhabditis elegans*. Evid Based Complement Alternat Med 2015: 524878.
- Shaye DD, Greenwald I (2011) Ortholist: A compendium of *C. elegans* genes with human orthologs. PloS One 6(5): e20085.
- Shukla VA, Phulara SC, Yadav D, Tiwari S, Kaur S, Gupta MM, Nazir A, Pandey R (2012) Iridoid compound 10-O-trans-p-coumaroylcatalpol extends longevity and reduces alpha synuclein aggregation in *Caenorhabditis elegans*. CNS Neurol Disord Drug Targets 11(8): 984–992.
- Siddiqui BS, Aslam H, Ali ST, Khan S, Begum S (2007) Chemical constituents of *Centella asiatica*. J Asian Nat Prod Res 9(4): 407–414.

- Singh SK (2012) Phytochemical analysis of leaf callus of *Bacopa monnieri* L. Int J Sci Res 2(9): 1-3
- Skovronsky DM, Doms RW, Lee VMY (1998) Detection of a novel intraneuronal pool of insoluble amyloid β protein that accumulates with time in culture. J Cell Biol 141(4): 1031-1039.
- Sodhi RK, Jaggi AS, Singh N (2014) Animal models of dementia and cognitive dysfunction. Life Sci 109(2): 73-86.
- Sudati JH, Fachinetto R, Pereira RP, Boligon AA, Athayde ML, Soares FAA (2009) *In vitro* antioxidant activity of *Valeriana officinalis* against different neurotoxic agents. Neurochem Res 34(8): 1372-1379.
- Suganthi N, Devi KP, Nabavi SF, Braidly N, Nabavi SM (2016) Bioactive effects of quercetin in the central nervous system: Focusing on the mechanisms of actions. Biomed Pharmacother 84: 892-908.
- Summanen JO (1999) A chemical and ethnopharmacological study on *Phyllanthus emblica* L.(Euphorbiaceae). Dissertation. Department of Pharmacy, Division of Pharmacognosy, University of Helsinki.
- Sun X, Jin L, Ling P (2012) Review of drugs for Alzheimer's disease. Drug Discov Ther 6(6): 285-290.
- Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT (2009) Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. Curr Neuropharmacol 7(1): 65-74.
- Van Ham TJ, Thijssen KL, Breitling R, Hofstra RM, Plasterk RH, Nollen EA (2008) *C. elegans* model identifies genetic modifiers of alpha-synuclein inclusion formation during aging. PLoS Genet 4(3): e1000027.
- Vishwakarma S, Goyal R, Gupta V, Dhar KL (2016) GABAergic effect of valeric acid from *Valeriana wallichii* in amelioration of ICV STZ induced dementia in rats. Rev Bras Farmacogn 26: 484-489.
- Voisine C, Varma H, Walker N, Bates EA, Stockwell BR, Hart AC (2007) Identification of potential therapeutic drugs for Huntington's disease using *Caenorhabditis elegans*. PLoS One 2(6): e504.
- Walker FO (2007) Huntington's disease. Lancet 369(9557): 218-228.
- WHO (1999) Monographs on selected medicinal plants. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42052> [Consultado Junio 25, 2022].
- WHO (2013) Traditional Medicine Strategy 2014-2023. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/92455> [Consultado Junio 25, 2022].
- WHO (2018) The global dementia observatory reference guide. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272669> [Consultado Junio 25, 2022].
- WHO (2021) Dementia. https://www.who.int/health-topics/dementia#tab=tab_1 [Consultado Junio 25, 2022].
- Wilson CA, Doms RW, Lee VMY (1999) Intracellular APP processing and A β production in Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol 58(8): 787-794.
- Yang X, Zhang P, Wu J, Xiong S, Jin N, Huang Z (2012) The neuroprotective and lifespan-extension activities of *Damnacanthus officinarum* extracts in *Caenorhabditis elegans*. J Ethnopharmacol 141(1): 41-47.
- Yao X-L, Wu W-L, Zheng M-Y, Li W, Ye C-H, Lu X-L (2011) Protective effects of *Lycium barbarum* extract against MPP (+)-induced neurotoxicity in *Caenorhabditis elegans* and PC12 cells. Zhong Yao Cai 34(8): 1241-1246.
- Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balachandran S, Tampi RR (2018) Frontotemporal dementia: Latest evidence and clinical implications. Ther Adv Psychopharmacol 8(1): 33-48.
- Yu YB, Dosanjh L, Lao L, Tan M, Shim BS, Luo Y (2010) *Cinnamomum cassia* bark in two herbal formulas increases life span in *Caenorhabditis elegans* via insulin signaling and stress response pathways. PloS One 5(2): e9339.
- Zahra W, Rai SN, Birla H, Singh SS, Dilnashin H, Rathore AS, Singh SP (2020) The global economic impact of neurodegenerative diseases: Opportunities and challenges. In: Keswani, C. (eds) Bioeconomy for Sustainable Development. Springer, Singapore, pp. 333-345.

AUTHOR CONTRIBUTION:

Contribution	Lozano YY	Giraldo SG	Castro HS	Sánchez RM
Concepts or ideas	x	x	x	x
Design	x	x	x	x
Definition of intellectual content	x	x	x	x
Literature search	x	x	x	x
Experimental studies				
Data acquisition	x	x	x	x
Data analysis	x	x	x	x
Statistical analysis				
Manuscript preparation	x	x	x	x
Manuscript editing	x			
Manuscript review	x	x	x	x

Citation Format: Lozano YY, Giraldo SG, Castro HS, Sánchez RM (2022) Plantas medicinales con potencial actividad neuroprotectora estudiadas en cepas transgénicas de *Caenorhabditis elegans*. Revisión sistemática 2010-2021 [Medicinal plants with potential neuroprotective activity studied in transgenic strains of *Caenorhabditis elegans*. Systematic review 2010-2021]. J Pharm Pharmacogn Res 10(5): 812-836. https://doi.org/10.56499/jppres22.1379_10.5.812

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.