

Trabajos Originales

Efecto citotóxico de *Physalis peruviana* (capulí) en cáncer de colon y leucemia mieloide crónica

David Zavala ¹, Angel Quispe ¹, Margarita Posso ¹, José Rojas ¹, Abraham Vaisberg ²

Resumen

Objetivo: Determinar la actividad citotóxica de *Physalis peruviana* en las líneas colo-205 (cáncer de colon) y K562 (leucemia mieloide crónica). **Diseño:** Estudio experimental. **Lugar:** Laboratorios del Departamento de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y de la Facultad de Ciencias y Filosofía de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. **Materiales:** Líneas colo-205, K562 y 3T3 (fibroblastos normales de ratón), extractos etanólicos de hojas y tallos de *P. peruviana*, y 5-fluorouracilo (5-FU). **Intervenciones:** Las líneas colo-205, K562 y 3T3 (fibroblastos normales de ratón) fueron expuestas a extractos etanólicos de hojas y tallos de *P. peruviana*, y 5-fluorouracilo (5-FU) como control positivo. **Principales medidas de resultados:** Actividad citotóxica de *Physalis peruviana* en las líneas colo-205 y K562. **Resultados:** Los CI_{50} en $\mu\text{g/mL}$ de *P. peruviana* en hojas y tallos fueron, respectivamente, 1,93 ($r=-0,89$ $p<0,01$) y 0,84 ($r=-0,91$ $p<0,01$), para colo-205, 2,42 ($r=-0,98$ $p<0,005$) y 2,1 ($r=-0,98$ $p<0,005$), para K562, 2,67 ($r=-0,98$ $p<0,005$) y 4,59 ($r=-0,96$ $p<0,005$), para 3T3. Los CI_{50} para 5-FU fueron: 3,57 ($r=-0,96$ $p<0,005$), 15,95 ($r=-0,97$ $p<0,025$) y 0,51 ($r=-0,88$ $p=0,01$) para colo-205, K562 y 3T3, respectivamente. Los índices de selectividad de extractos de hojas, tallos y de 5-FU fueron, respectivamente, 1,38, 5,46, 0,14 para colo-205 y 1,10, 2,18, 0,032, para K562. **Conclusiones:** Los extractos etanólicos de hojas y tallos de *P. peruviana* son más citotóxicos que el 5-FU, en las líneas colo-205 y K562. Además, son menos citotóxicos en relación al 5-FU en la línea 3T3.

Palabras clave

Physalis peruviana; citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente; citotoxicidad inmunológica; neoplasias del colon.

Cytotoxic effect of *Physalis peruviana* (capuli) in colon cancer and chronic myeloid leukemia

Abstract

Objective: To determine *Physalis peruviana* cytotoxic activity in the colo-205 (colon cancer) and K562 (chronic myeloid leukemia) cell lines. **Design:** Experimental study. **Setting:** San Marcos Major National University Pharmacology Department and Cayetano Heredia Peruvian University Sciences and Philosophy Faculty laboratories. **Materials:** The lines colo-205, K562 and 3T3 cell lines, *P. peruviana* ethanolic leave and stem extracts, and 5-FU. **Interventions:** Colo-205, K562 and 3T3 (normal mouse fibroblasts) cell lines were exposed to *P. peruviana* ethanolic leave

and stem extracts, and 5-FU was used as positive control. **Main outcome measures:** *Physalis peruviana* cytotoxic activity in the colo-205 and K562 cell lines. **Results:** The leaves and stems *Physalis peruviana* IC_{50} in $\mu\text{g/ml}$ in the colo-205 and K562 cell lines was respectively 1,93 ($r=-0,89$ $p<0,01$) and 0,84 ($r=-0,91$ $p<0,01$) for colo-205, 2,42 ($r=-0,98$ $p<0,005$) and 2,1 ($r=-0,98$ $p<0,005$) for K562, and 2,67 ($r=-0,98$ $p<0,005$) and 4,59 ($r=-0,96$ $p<0,005$) for 3T3. The 5-FU IC_{50} was 3,57 ($r=-0,96$ $p<0,005$), 15,95 ($r=-0,97$ $p<0,025$), and 0,51 ($r=-0,88$ $p=0,01$) for colo-205, K562 and 3T3 respectively. The leaves and stems extracts and of 5-FU selectivity index were respectively 1,38, 5,46, 0,14 for colo-205 and 1,10, 2,18, 0,032 for K562. **Conclusions:** The *P. peruviana* leaves and steams ethanolic extracts were more cytotoxic than 5-FU in the colo-205 and K562 cell lines. Furthermore the *P. peruviana* cytotoxic effects were less than 5-FU for 3T3 cells.

Key words: *Physalis peruviana*; antibody-dependent cell cytotoxicity; cytotoxicity immunologic; colonic neoplasms.

¹ Estudiantes de la Escuela Académico Profesional de Medicina Humana. Facultad de Medicina, UNMSM. Lima, Perú.

² Docente del Laboratorio de Virología. Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Lima, Perú.

INTRODUCCIÓN

Las plantas son valiosas fuentes para la obtención de nuevas drogas antineoplásicas, como vinblastina y paclitaxel, que derivan de los principios activos de *Catharanthus roseus* y *Taxus brevifolia*, respectivamente (1).

La medicina tradicional peruana posee numerosas plantas con propiedades -en su mayoría- no estudiadas científicamente. Una de estas es *Physalis peruviana*, que es usada empíricamente para tratar el cáncer y otras enfermedades, como hepatitis, asma, malaria y dermatitis (2). *P. peruviana* es originaria del Perú, donde es conocido como capulí y aguaymanto, perteneciente a la familia *Solanaceae*. Además, crece en Chile y Colombia como planta silvestre y semi-silvestre, entre los 1 500 a 3 000 msnm. Es una planta perenne y arbustiva que normalmente crece hasta una altura de 1 a 1,5m y su fruto globoso es una baya que contiene de 100 a 300 semillas (3).

Un estudio previo mostró que el extracto etanólico de tallos de *P. peruviana* posee gran actividad citotóxica frente a las células Hep G2 (hepatoma humano) (4). Otro estudio tuvo como resultado que *P. peruviana* induce apoptosis en la línea celular Hep G2 (5).

En este ensayo, nuestro objetivo fue determinar la actividad citotóxica del extracto etanólico de las hojas y tallos de *P. peruviana* en cultivos de las líneas celulares colo-205 (adenocarcinoma de colon humano) y K562 (leucemia mieloide crónica).

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio experimental realizado en los laboratorios del Departamento de Farmacología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM) y de la Facultad de Ciencias y Filosofía de la Uni-

versidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).

La unidad de investigación fue cada célula perteneciente a las líneas celulares colo-205, K562 y 3T3 (fibroblastos normales de ratón). El material biológico utilizado fueron hojas y tallos frescos de *P. peruviana*, proporcionados por el Museo de Historia Natural de la UNMSM, líneas celulares del *American Type Culture Collection* (ATCC): colo 205 (adenocarcinoma de colon humano) proporcionada por el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de España (Madrid, España); K562 (leucemia mieloide crónica) y 3T3 (*embryonic albino swiss mouse fibroblast cells*) proporcionadas por el Laboratorio de Virología de la Facultad de Ciencias y Filosofía de la UPCH (Lima, Perú).

Para la preparación de los extractos, se desecó 500 gramos de hojas y tallos de *P. peruviana*, respectivamente, a una temperatura de 40 °C por 3 días; luego, fueron pulverizados con un molino eléctrico. La sustancia obtenida fue introducida en un matraz conteniendo 1 000 mL de etanol al 95%, por un periodo de 4 días. Posteriormente, se filtró el macerado, utilizando para ello papel de porosidad media y se sometió a una temperatura de 40 °C, para volatilizar el alcohol, obteniéndose finalmente los extractos etanólicos de hojas y tallos.

Las líneas colo-205 y K562 fueron cultivadas y mantenidas en crecimiento logarítmico en el medio de cultivo RPMI 1640, suplementado con 7,5% de suero bovino fetal y 50 µg/mL de gentamicina. La línea 3T3 fue cultivada y mantenida en crecimiento logarítmico en el medio de cultivo DMEM (*Dulbecco modified Eagle medium*) suplementado con 10% de suero bovino fetal y 50 µg/mL de gentamicina. Las tres líneas fueron mantenidas a una temperatura de 37° C, en un ambiente húmedo, con 95% de aire y 5% de CO₂.

Para resuspender cada línea celular, se lavó la monocapa de células con 3 x 4 mL de la solución de Hanks sin Ca-Mg; luego, se agregó 1 mL de la solución de tripsina-EDTA, que después de 10 segundos fue eliminada. Se incubó el frasco invertido por 8 minutos a 37 °C, al término de los cuales los cultivos fueron resuspendidos en 2 mL de cada medio de cultivo. En el caso de la línea K562 no se utilizó este método, porque las células crecen en suspensión

Luego, se contó las células usando un hemocitómetro. Cada pozo de una placa de 96 pozos recibió 160 µL de medio conteniendo el número de células que se especifica en la Tabla 1.

Tabla 1. Número y concentración de células por pozo.

Línea celular	Nº de células/pozo	Nº de células/38 mL
Colo-205	2 500	593 750
K562	3 000	712 500
3T3	3 500	831 250

Para el ensayo de la actividad antitumoral se utilizó una placa 0 (control), asignándose 6 pozos para cada línea celular y una placa 1 (experimental) con 18 pozos para cada línea celular. En cada pozo de ambas placas se colocó 160 µL de medio de cultivo conteniendo las células. Se incubó a 37 °C en una atmósfera húmeda de 5% de CO₂ y 95% de aire, por 24 h. A la placa 0 se le añadió ácido tricloroacético (TCA), para fijar las células y cuantificarlas luego, en tiempo cero. A la placa 1 se le agregó las diferentes diluciones de los extractos y de 5-FU, que se muestra en la Tabla 2.

Para las diluciones de extracto, se mezcló 20 mg de extracto + 100 µL de etanol al 100% y fue centrifugado a 12 000 RPM, por 10 minutos. El sobrenadante fue el stock de 20 mg/100 µL y de este 8,5 µL fueron diluidos en 680 µL de medio; luego, se hizo diluciones sucesivas de 1:4. La concentra-

Tabla 2. Diluciones de extracto de hojas y tallos de *P. peruviana* y de 5-FU.

Diluciones (µg/mL)	<i>Physalis peruviana</i>		Control positivo 5-FU
	Hojas	Tallos	
1	125	125	62,5
2	31,3	31,3	15,63
3	7,8	7,8	3,91
4	2,0	2,0	0,98
5	0,5	0,5	0,24
6	0,1	0,1	0,06

ción inicial que se usó fue 0,125 mg/mL. Para el 5-FU, la concentración inicial fue 62,5 µg/mL y luego se hizo diluciones sucesivas de 1:4.

La placa 1 fue incubada por 48 horas adicionales. Luego, a cada pozo se le agregó TCA frío y se incubó a 4 °C por 1 hora.

Para determinar el número de células, se empleó el método del bioensayo de citotoxicidad con sulforodamina B (SRB) (6). Para la línea K562, se utilizó conteo directo, mediante el contador Coulter.

Fueron respetadas las medidas de bioseguridad de trabajo con material biológico.

Para todas las líneas se halló los porcentajes de crecimiento en 48 horas, en función a las 6 diluciones (Tabla 2). La concentración inhibitoria de crecimiento 50 (CI₅₀) se halló mediante el análisis de regresión lineal (ecuación de la recta: y=mx+b). Luego, se determinó los coeficientes de correlación de Pearson (r), que nos indican la relación dosis-respuesta entre las concentraciones y el porcentaje de crecimiento. Finalmente, se precisó la relación CI₅₀ (línea control) / CI₅₀ (línea tumoral), que indica el índice de selectividad de la sustancia en la línea tumoral, siendo >1 cuando la citotoxicidad para las células tumorales supera a la citotoxicidad en las células normales. Para todos los análisis, se utilizó Microsoft Office Excel 2003.

RESULTADOS

En la línea colo-205 los porcentajes de crecimiento variaron de -13,2 a 108,2. Las menores concentraciones de los extractos de tallos y hojas mostraron un crecimiento similar al del control sin extracto, mientras que las mayores concentraciones no solo inhibieron el crecimiento sino que destruyeron las células inoculadas (Figura 1).

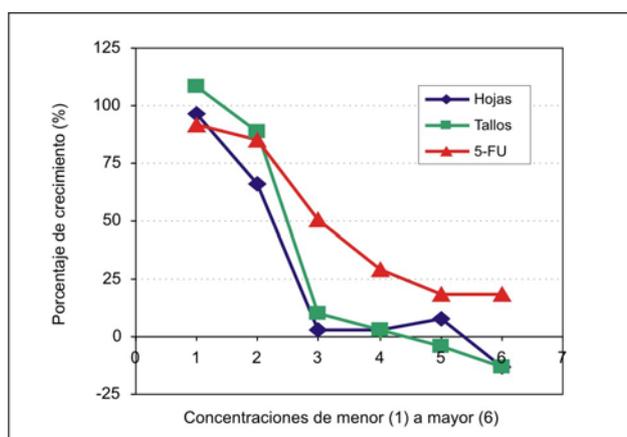


Figura 1. Curva de crecimiento de la línea tumoral colo-205.

Respecto a la línea K562, los porcentajes de crecimiento fueron de -11,91 hasta 87,36. El comportamiento de ambos extractos fue muy similar entre sí, observándose, también, una mayor capacidad de inhibir el crecimiento tumoral, en comparación al 5-FU (Figura 2).

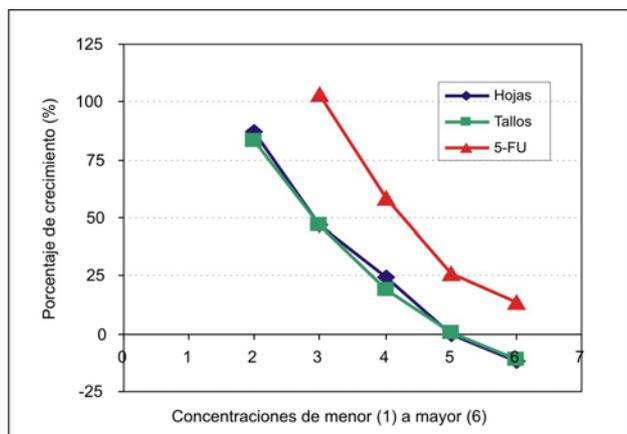


Figura 2. Curva de crecimiento de la línea tumoral K562.

La curva descrita por el 5-FU en las células 3T3 muestra una mayor citotoxicidad. La Figura 3 muestra claramente que, a bajas concentraciones el 5-FU fue más tóxico que los extractos. Sin embargo, las mayores concentraciones de tallos y hojas fueron muy tóxicas, por lo que encontramos porcentajes de crecimiento negativos -29,2 y -27,8, respectivamente.

El grado de correlación de la relación dosis respuesta fue evaluado mediante el coeficiente de Pearson; los valores variaron entre -0,88 y -0,98, en todos los casos $p \leq 0,01$ (Tabla 3).

Tabla 3. Coeficiente de correlación de Pearson (r), valor p en todas las líneas celulares.

	Líneas celulares					
	Coeficiente de Pearson (r)			valor p		
	Colo-205	K562	3T3	Colo-205	K562	3T3
Hojas	-0,89	-0,98	-0,98	$p < 0,01$	$p < 0,005$	$p < 0,005$
Tallos	-0,91	-0,98	-0,96	$p < 0,01$	$p < 0,005$	$p < 0,005$
5-FU	-0,96	-0,97	-0,88	$p < 0,005$	$p < 0,05$	$p = 0,01$

En general, los extractos etanólicos de hojas y tallos mostraron un CI_{50} menor que el CI_{50} del 5-FU. Los CI_{50} de los extractos variaron entre 0,84 y 2,42 $\mu\text{g/mL}$, pero en todos los casos para las líneas tumorales fueron menores que las concentraciones de 5-FU. Sin embargo, fueron mayores en comparación al CI_{50} del 5-FU para la línea 3T3 (Figura 4).

Los índices de selectividad de los extractos superaron ampliamente la unidad, entre 1,1 y 5,46; contrariamente, el 5-FU solo alcanzó un valor índice de 0,14 (Figura 5).

DISCUSIÓN

Los resultados en este bioensayo muestran que la actividad antitumoral de *P. peruviana* frente a las líneas colo-205 y

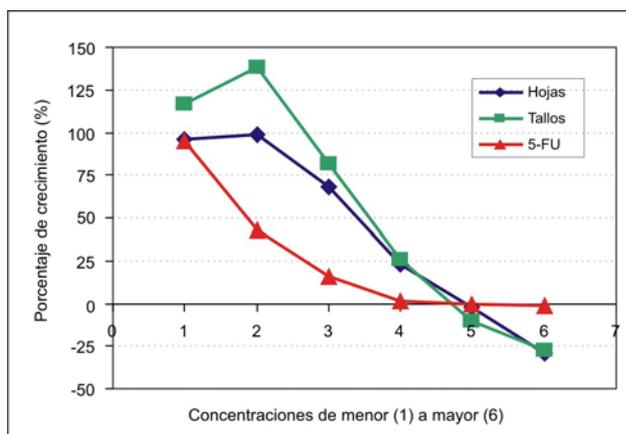


Figura 3. Curva de crecimiento de la línea no tumoral 3T3.

K562 es mayor a la actividad mostrada por el 5-fluorouracilo. Además, la citotoxicidad frente a las células 3T3 fue mucho menor.

Los productos naturales, como fuente de agentes quimioterápicos, han sido una alternativa, hasta ahora alentadora; tal es el caso de la vinblastina y paclitaxel, que derivan de *Catharanthus roseus* y *Taxus brevifolia*, respectivamente (1). Durante las últimas décadas, el enfoque sobre la inducción de apoptosis de nuevas sustancias ha tomado gran interés en la comunidad científica; muchos autores han demostrado esta propiedad en distintas plantas (7,8).

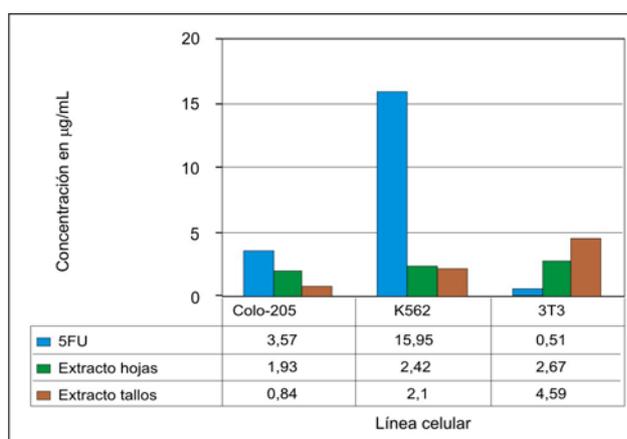


Figura 4. Concentración inhibitoria de crecimiento 50 (CI₅₀) de los extractos de *P. peruviana* y de 5-FU.

El presente estudio demostró que el extracto etanólico de hojas y tallos de *P. peruviana* tiene capacidad de inhibir el porcentaje de crecimiento celular tumoral, sugiriendo la presencia de compuestos bioactivos, posiblemente como los encontrados por Chiang y col que, al fraccionar el extracto etanólico de *Physalis angulata*, aislaron physalinas con actividad citotóxica *in Vitro* (9).

Nuestros resultados muestran que los extractos etanólicos de *P. peruviana* no producen citotoxicidad marcada en células no tumorales. Los altos índices de selectividad (1,38 y 5,46) sugieren que el efecto es mayor para células neoplásicas.

Tsai Ch y col. aislaron cardiotoxina III de la planta *Naja naja atra venom* y describieron su actividad citotóxica en colo-205, hallando un CI₅₀ de 4 mg/mL (10); nosotros, en cambio, obtuvimos valores de CI₅₀ mucho menores (0,84 y 1,93 µg/mL). Por tanto, los extractos de hojas y tallos de *P. peruviana* pueden inhibir el crecimiento de células tumorales a menores concentraciones que la cardiotoxina III, que es un compuesto puro.

El 5-FU es la droga de elección en el tratamiento del cáncer de colon (11-13). Aún así,

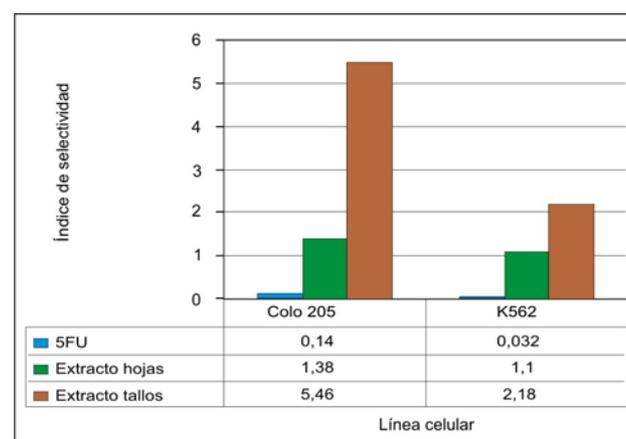


Figura 5. Índices de selectividad de los extractos de *P. peruviana* y de 5-FU.

el CI_{50} que encontramos fue de $3,57 \mu\text{g/mL}$, que es mayor al CI_{50} de hojas $1,93 \mu\text{g/mL}$ y de tallos $0,84 \mu\text{g/mL}$, significando de esta manera que la actividad antitumoral de *P. peruviana* es mayor que la del 5-FU. Igualmente, el índice de selectividad de los extractos supera ampliamente a la cifra de 0,14 registrada por el 5-FU.

En China, Gaoa X y col. comunicaron que el extracto etanólico de *Goldfussia psilostachys* inhibe el crecimiento tumoral de K562, con un CI_{50} de $0,5 \mu\text{g/mL}$ (14). Nuestros resultados muestran que *P. peruviana* tiene actividad antitumoral en esta misma línea, con CI_{50} de 2,42 y 2,1 $\mu\text{g/mL}$ en hojas y tallos, respectivamente; es decir, presenta una toxicidad ligeramente menor a la descrita para *G. psilostachys*. Otros autores han descrito que el extracto etanólico de *Hypericum perforatum* posee actividad antitumoral dosis dependiente en los cultivos de K562 (15). De la misma manera, los extractos etanólicos, tanto de hojas como tallos de *P. peruviana*, presentaron esa misma característica dosis-dependiente casi perfecta, con un coeficiente de Pearson (r) de -0,98 ($p < 0,005$). *P. peruviana* también muestra una mejor actividad antitumoral comparada con el 5-FU, al que supera ampliamente (Figura 2). Con estos resultados, sería interesante probar los extractos de *P. peruviana* y compararlos con la hidroxiurea, que es un quimioterápico de elección en el tratamiento de leucemia mieloide crónica (16), aunque la terapia actual sea con interferón (17), trasplante de médula ósea (18,19) y últimamente mediante inhibidores de tirosinaquinasa (20-23). Sin embargo, el trasplante de médula ósea es inaccesible a muchos pacientes y los inhibidores de tirosinaquinasa pueden fallar debido al desarrollo de resistencia (24). Por tanto, resulta necesaria la búsqueda de otras sustancias con propiedades antitumorales, como *P. peruviana*, que muestra tener compuestos bioactivos que necesitan mayor investigación.

Analizando las actividades de las hojas y tallos, se puede observar que la actividad de los tallos es ligeramente más citotóxica para las células tumorales y respeta en mayor medida a las células normales 3T3. Esto implicaría la existencia de compuestos diferentes en las hojas y tallos de esta planta. Al parecer, los compuestos de los tallos tendrían un mejor perfil farmacológico.

En este estudio preliminar, *P. peruviana* muestra ser una planta con mucho potencial para estudios de mayor complejidad en la búsqueda de nuevas sustancias activas, como las physalinas halladas en *P. angulata* (9), con buena actividad antineoplásica y un rango de seguridad importante.

En conclusión, los CI_{50} de los extractos etanólicos de hojas y tallos de *P. peruviana* resultaron ser menores para colo-205 y K562 en relación al 5-FU, significando que *P. peruviana* tuvo mayor actividad citotóxica que el 5-FU. Por otro lado, los CI_{50} de los extractos de hojas y tallos de *P. peruviana* resultaron mayores para 3T3 que el CI_{50} del 5-FU, significando que la citotoxicidad de *P. peruviana* es menor en las células normales, con relación al 5-FU. La citotoxicidad de los extractos fue dosis-dependiente, con coeficientes de Pearson altamente significativos.

La actividad citotóxica del extracto de tallos fue ligeramente superior al de las hojas para las células tumorales y menor para las células normales. Finalmente, resaltan los índices de selectividad superiores a la unidad, en el caso de los extractos, contrario a los bajos índices en el caso del 5-FU.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jorge Arroyo Acevedo, del departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNMSM, por prestar ambientes y asesoría para la preparación del extracto etanólico de hojas y tallos de *P. peruviana*.

Al Dr. Rolig Aliaga Chávez, jefe del servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza., por la donación del fármaco 5-fluorouracilo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laza D, Rodríguez I, Sardina G. Descubrimiento y desarrollo de agentes cancerígenos derivados de plantas medicinales. Rev Cubana Plant Med [revista en Internet]. 2003 [citado el 12 de noviembre de 2006.];8(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-47962003000300012&script=sci_arttext&lng=es
2. Perry L. Medicinal plants of East and Southeast Asia: attributed properties and uses. Cambridge, Massachusetts and London, England: The MIT Press; 1980. p. 87-8.
3. Flórez V, Fischer G, Sora A. Producción, poscosecha y exportación de la uchuva (*Physalis peruviana* L). Bogotá: Universidad Nacional de Colombia, Unibiblos; 2000.
4. Wu S, Ng L, Chen C, Lin D, Wang S. Antihepatoma activity of *Physalis angulata* and *P. peruviana* extracts and their effects on apoptosis in human Hep G2 cells. Life Sci. 2004;74:2061-73.
5. Wu S, Ng L, Lin D, Huang S, Wang S. *Physalis peruviana* extract induces apoptosis in human Hep G2 cells through CD95/CD95L system and the mitochondrial signaling transduction pathway. Cancer Lett. 2004;215(2):199-208.
6. Skehan Ph, Storeng R, Scudiero D, Monks A, McMahon J, Vistica D, et al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. J Natl Cancer Inst. 1990;82:1107-12.
7. Liu J, Shen H, Ong C. *Salvia Miltiorrhiza* inhibits cell growth and induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells. Cancer Lett. 2000;153:85-93.
8. Lin Y, Chiang H, Kan W, Hone E, Shih S. Immunomodulatory activity of various fractions derived from *Physalis angulata*. Amer J Chin Med. 1992;20:233-43.
9. Chiang H, Jaw S, Chen C, Kan W. Antitumor agent, physalin F from *Physalis angulata* L. Anticancer Res. 1992;12(3):837-43.
10. Yang S, Chien C, Lu M, Lo C, Lin Y. Mechanisms of cardiotoxin III-induced apoptosis in human colorectal cancer colo205 cells. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006;33(3):177-82.
11. Meyerhardt J, Mayer R. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med. 2005;352:476-87.
12. Bleiberg H. Adjuvant treatment of colon cancer. Curr Opin Oncol. 2005;17:381-5.
13. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Buchler MW. Colorectal cancer. Lancet. 2005;365:153-65.
14. Gao X, Guolin Z, Zhou M, Luo D, Lia B. Antiproliferative activity of *Goldfussia psilostachys* ethanolic extract on K562 leukemia cells. Fitoterapia. 2004;75(7-8):639-44.
15. Roscetti G, Franzease O, Comandini A, Bonmassar E. Cytotoxic activity of *Hypericum perforatum* L. on K562 erythroleukemic cells: differential effects between methanolic extract and hypericin. Phytother Res. 2004;18(1):66-72.
16. Silver R. Chronic myeloid leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2003;17(5):1159-73.
17. Guilhot F, Roy L, Guilhot J, Millot F. Interferon therapy in chronic myelogenous leukaemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2004;18(3):585-603.
18. Radich J, Olavarria E, Apperley J. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. Hematol Oncol North Am. 2004;18(3):685-702.
19. Bhatia R, McGlave P. Autologous hematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2004; 18(3):715-32.
20. Randolph T. Chronic myelocytic leukemia-Part II: Approaches to and molecular monitoring of therapy. Clin Lab Sci. 2005;18(1):49-56.
21. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukemia. Nat Rev Cancer. 2005;5(3):172-83.
22. Saglio G, Cilloni D, Rancati F, Boano L. Glivec and CML: a lucky date. J Biol Regul Homeost Agents. 2004 Apr-Jun;18(2):246-51.
23. Deininger M, Buchdunger E, Druker B. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. Blood. 2005;105(7):2640-53.
24. Hochhaus A, Hughes T. Clinical resistance to imatinib: mechanisms and implications. Hematol Oncol Clin North Am. 2004;18(3):641-56.

Manuscrito recibido el 27 de noviembre de 2006 y aceptado para publicación el 12 de diciembre de 2006.

Correspondencia:
Ángel Pelayo Quispe Mauricio
Av. Colectora cuadra 1
Urb. Res Los Olivos de Ate
Lima 3, Perú.
Correo-e: 0110857@unmsm.edu.pe