

Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2024,
Volumen 8, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4

USO DE BIOMARCARCADORES DE ALFAFETOPROTEÍNA (AFP) PARA LA DETECCIÓN DE CÁNCER

**USE OF ALPHA-FETOPROTEIN (AFP)
BIOMARKERS FOR CANCER SCREENING**

Jhunion Marcía Fuentes

Universidad Nacional de Agricultura, Honduras

Alejandro Barahona Herrera

Universidad Nacional de Agricultura, Honduras

Yanina Baca Garcia

Universidad Nacional Autónoma, Honduras

Jenny Ruiz Cardona

Sistema de Centros de Innovación Tecnológica y Agrícola, Honduras

Miguel Mariano Tabora Fuentes

Universidad Nacional de Agricultura, Honduras

Marvín Andres Alvarado

Universidad Nacional de Agricultura, Honduras

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4.13220

Uso de Biomarcadores de Alfetoproteína (AFP) para la Detección de Cáncer

Jhuniórc Marcía Fuentes¹

jmarcia@unag.edu.hn

<https://orcid.org/0000-0002-3847-0554>

Facultad de Ciencias Tecnológicas
Universidad Nacional
de Agricultura, Catacamas, Olancho
Honduras

Alejandro Barahona Herrera

avbarahona@unah.hn

<https://orcid.org/0000-0003-4014-6808>

Facultad de Ciencias Tecnológicas
Universidad Nacional
de Agricultura, Catacamas, Olancho,
Honduras

Yanina Baca García

yanina.baca@unah.edu.hn

<https://orcid.org/0000-0003-3157-267X>

Facultad de Química y Farmacia
Universidad Nacional Autónoma
Honduras

Jenny Ruiz Cardona

jcardona@scita.edu.hn

<https://orcid.org/0000-0003-3870-5471>

Sistema de Centros
de Innovación Tecnológica y Agrícola
Comayagua, Honduras

Miguel Mariano Tabora Fuentes

Mtabora19a0424@unag.edu.hn

<https://orcid.org/0009-0006-2371-1069>

Facultad de Ciencias Tecnológicas
Universidad Nacional
de Agricultura, Catacamas, Olancho
Honduras

Marvín Andrés Alvarado

malvarado21a0578@unag.edu.hn

Facultad de Ciencias Tecnológicas
Universidad Nacional
de Agricultura, Catacamas, Olancho
Honduras

RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial y su origen es múltiple, por lo que la ciencia moderna debe hacer uso de todas sus técnicas y métodos para su prevención y control temprano. Es así que la ciencia, desde un enfoque holístico, busca diversas alternativas para mejorar las condiciones y la calidad de vida de la humanidad y entre estas acciones se encuentra el uso de biomarcadores para la detección de cáncer. Entre estos biomarcadores se encuentran las Alfetoproteínas (AFP), que se han empleado principalmente en la detección de cáncer de hígado y ovarios. Por lo anterior, esta revisión tiene como objetivo aportar desde un abordaje epistemológico el significado del cáncer, su impacto a nivel global y las nuevas tendencias de aprovechamiento de biomarcadores de AFP, para el diagnóstico o detección temprana del cáncer de hígado y de ovarios.

Palabras clave: ácido desoxirribonucleico, marcadores moleculares, oncoiniciadores, cáncer de hígado, cáncer de ovario

¹ Autor principal

Correspondencia: jmarcia@unag.edu.hn

Use of Alpha-Fetoprotein (AFP) Biomarkers for Cancer Screening

ABSTRACT

Cancer is one of the main causes of death worldwide and its origin is multiple, so modern science must make use of all its techniques and methods for its prevention and early control. Thus, science from a holistic approach seeks various alternatives to improve the conditions and quality of life of humanity and among these actions is the use of biomarkers for cancer detection. These biomarkers include Alpha-fetoprotein (AFP), which has been used primarily in the detection of liver and ovarian cancer. Therefore, this review aims to provide from an epistemological approach the meaning of cancer, its impact globally and new trends in the use of AFP biomarkers, for the diagnosis or early detection of liver and ovarian cancer.

Keywords: deoxyribonucleic acid, molecular markers, oncoinitiators, liver cancer, ovarian cancer

Artículo recibido 01 agosto 2024

Aceptado para publicación: 25 agosto 2024



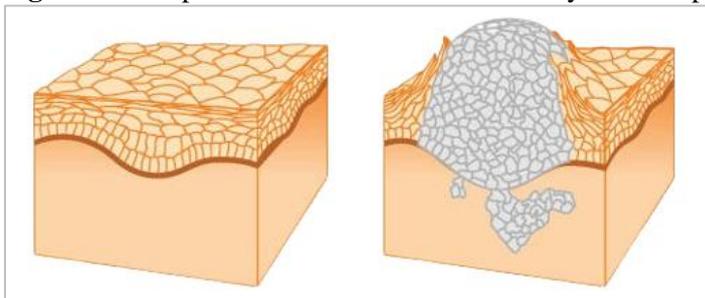
INTRODUCCIÓN

Definición del cáncer

En la última década del siglo XXI, los avances científicos para la determinación y prevención del cáncer, así como diversos epistemológico ha garantizado a la sociedad tratamientos para su control, han aumentado exponencialmente, sin embargo, comprenderlo desde un espacio, definiciones precisas enfocadas desde la base de la biología molecular y la medicina, permitiendo así, que la población pueda tener un concepto amplio y se enfoque más en su prevención.

Para el Instituto Nacional del Cáncer NIH, el cáncer es una enfermedad que afecta a nivel celular, donde las células se multiplican sin control y se extienden en otras partes del cuerpo, apareciendo en cualquier lugar y generando tumores que son formados por billones de células que han sido dañadas y que se desplazan de manera invasiva en distintos puntos, asimismo, esta enfermedad resulta ser genética, debido a la multiplicación celular anormal y los daños que se generan en el ácido desoxirribonucleico

Figura 1. Comportamiento de las células sanas y dañadas por cáncer [1].



- a) Células normales b) Células cancerosas
(ADN), y estos, pudieran ser heredados de padres a hijos (Figura 1) [1].

Sin embargo, a pesar de los avances de la ciencia, el cáncer sigue cobrando un gran número de muertes y estas tasas siguen incrementándose, siendo la principal causa de muerte no solo en países sub desarrollados, sino también en países desarrollados [2]. Considerándose que para el año 2030, podría representar más del 50 % de la potencial causa de muerte a nivel global [3].

Entre los países con alto índice de desarrollo humano, los tipos de cáncer más frecuentes son cáncer de pulmón, de mama, próstata y colorrectal, y entre los países con menor índice de desarrollo humano, los tipos de cáncer más comunes son el cáncer cervicouterino, sarcoma de Kaposi, cáncer renal y hepático [3].

El cáncer a nivel mundial

En Europa el cáncer es diagnosticado correctamente y tratado a tiempo, por lo cual hasta un 40 % de los casos detectados son curados, estimándose alrededor de 12 millones de supervivientes de esta enfermedad, siendo los más predominantes el cáncer de mama (12.1 %), Próstata (11.4 %), Vejiga (5.3 %) y páncreas (3.2 %), sin embargo, en el año 2020 se reportó un incremento aproximado de 3 millones de personas con cáncer, siendo los más comunes, colon (11.6 %), pulmón (10.8 %) y piel (3.6 %) [4].

Es así, que la Unión Europea desarrolla políticas de detección temprana, prevención y sensibilización sobre el cáncer, generando investigaciones que incluyen ensayos clínicos y programas de capacitación, para reducir los factores de riesgo como el tabaco, los carcinógenos en el trabajo y los pesticidas [4].

En el continente africano, la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (GCO) determino para el año 2020, un total de 1,109,209 casos, siendo el cáncer de mama el más significativo con un 16.8% y el cáncer más predominante en el hombre es el de próstata [5]. En el continente asiático, el cáncer es la segunda causa de muerte más frecuente, además, en el año 2020 se reportaron 9,503,710 casos, equivalentes al 49.3 % de los casos a nivel global, siendo el cáncer de pulmón (15 %), colorrectal (11 %) y cáncer de mama (10 %) los más frecuentes [6].

En Oceanía, principalmente en Australia, es donde se reporta la mayor cantidad de muerte prematura por cáncer (30 a 69 años), siendo el cáncer de pulmón el que más problema presenta [7].

En América el cáncer es la segunda causa de muerte, reportándose cerca de 4 millones de casos con un porcentaje aproximado de muerte del 37 %, siendo el más frecuente entre los hombres el cáncer de próstata con un 21.7 % y entre las mujeres el cáncer de mama con un 25.2 %, asimismo, se prevé que para el 2030, el número de personas diagnosticadas con cáncer aumentara un 32 %, superando los 5 millones de diagnosticados, debido al envejecimiento poblacional, estilos de vida inapropiados y exposición a factores de riesgo [8].

Oncoiniciadores o genes impulsores de cáncer

En América el cáncer es la segunda causa de muerte, reportándose cerca de 4 millones de casos con un porcentaje aproximado de muerte del 37 %, siendo el más frecuente entre los hombres el cáncer de próstata con un 21.7 % y entre las mujeres el cáncer de mama con un 25.2 %, asimismo, se prevé que para el 2030, el número de personas diagnosticadas con cáncer aumentara un 32 %, superando los 5

millones de diagnosticados, debido al envejecimiento poblacional, estilos de vida inapropiados y exposición a factores de riesgo [8].

Entre los principales genes que se ven afectados por el cáncer, se encuentran los oncoiniciadores (impulsores de cáncer) conocidos como protooncogén, gen supresor tumoral y gen de reparación de ADN [1]. Para el caso, los protooncogenes están presentes en el genoma humano y son los responsables de la formación y multiplicación normal de las células, pero cuando estos se someten a cambios o estímulos, dan paso a convertirse en genes promotores de cáncer, sin embargo, esta condición afortunadamente no es hereditaria [9]. También dentro del genoma humano se encuentran genes supresores tumorales, estos producen proteínas que actúan evitando la división celular, sin embargo, pueden llegar a ser mutagénicos, promoviendo la producción descontrolada de células, desarrollando así la génesis del tumor [10]. Otro de los oncoiniciadores conocidos son los genes de reparación del ADN, estos son los encargados de reparar el ADN dañado producido durante su transcripción, además, actúan como supresores tumorales y entre los más frecuentes se encuentran el BRCA1, BRCA2 y el p53 [1]. Es así, que cuando una persona presenta un error en el gen de reparación de ADN, estos errores no se corrigen y tienden a mutarse produciendo el cáncer y estas mutaciones son de carácter hereditario o adquiridos, siendo un ejemplo; el síndrome de Lynch [10].

Por lo anterior, el conocer sobre el comportamiento molecular del cáncer, permite a la comunidad científica interpretar las mutaciones celulares y la génesis del tumor, generando algunas alternativas de detección temprana del cáncer a partir del uso de biomarcadores.

Trabajos relacionados

Alfafetoproteína (AFP); biomarcadores empleados en la detección del cáncer

Los biomarcadores o marcadores biológicos, sirven para la identificación de proteínas, genes y otras sustancias que expresan información sobre el cáncer, sin embargo, el cáncer de cada persona tiene sus propios grupos de biomarcadores, aunque estos pueden emplearse para elegir el mejor tratamiento y poder combatirlo apropiadamente a partir de estas técnicas como medicina personalizada de precisión [11] - [12].

Estas pruebas de biomarcadores también se conocen por otros nombres como análisis tumoral, prueba genética tumoral, perfil genómico, caracterización molecular, mutaciones somáticas y prueba de



caracterización de subtipo tumoral [11]. Entre estos biomarcadores empleados para la detección del cáncer, se encuentra la Alfafetoproteína (AFP); que es una prueba de marcador tumoral a partir de análisis de sangre, que tiene la finalidad de diagnosticar algunos tipos de cáncer y evaluar el funcionamiento de los tratamientos, además, la AFP es una proteína que el hígado produce a partir del crecimiento celular y su división para la producción de células nuevas, normalmente esta proteína es alta en los bebés por nacer y neonatos, sin embargo, estos niveles se reducen con el tiempo, llegando a encontrarse bajas concentraciones en niños sanos, adultos y adulto mayor [11].

Los marcadores tumorales son sustancias que producen las células del cáncer o las células normales en respuesta al cáncer, por tal razón los altos niveles de AFP pueden ser un signo clínico de cáncer de hígado, ovarios y testículos, sin embargo, se recomienda confirmar los resultados con otros tipos de ensayos clínicos para aumentar la certeza de los hallazgos [11].

METODOLOGÍA

Para la realización de este artículo de revisión, se desarrolló búsquedas exhaustivas mediante plataformas digitales constituidas principalmente por revistas científicas y páginas oficiales del área de la salud, con relevancia sobre el cáncer. Las bases de datos consultadas para la obtención de la información son el Instituto Nacional del Cáncer, NIH y la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, GCO, ambas con sede en los Estados Unidos de Norteamérica, asimismo, se obtuvo información relevante en la plataforma del Parlamento Europeo, Atlas del Cáncer, Sociedad Americana de Oncología Clínica, ASCO, Organización Panamericana de la Salud, OPS, Sociedad Americana del Cáncer y entre otras el catálogo de artículos científicos de SciELO, PubMed, y Google Scholar.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Determinación del cáncer de hígado mediante biomarcadores de AFP

Los AFP son uno de los biomarcadores más importantes para la determinación del cáncer primario de hígado, a partir de inmunoensayos, es así que investigadores de la Escuela de Biotecnología de la Universidad de Tianjin con sede en China, desarrollaron un nuevo tipo de prueba ELISA que se basó en la detección de AFP. Los resultados de esta investigación establecieron la selección de seis péptidos de anticuerpos de unión a AFP a partir de tecnología de presentación en fagos, asimismo, determinaron que el anticuerpo (Z AFPD2)₂, presentan una alta afinidad de unión específicamente para AFP, además,

mostró alta estabilidad térmica, con un límite de detección de 2 ng/mL, demostrando así que esta nueva prueba ELISA puede considerarse un método novedoso para la detección de varios tipos de cáncer que incluye el cáncer de hígado [13].

Asimismo, este centro de investigación para el año 2022, determinó que los Agregados de anticuerpos –ELKE 16, mostraron uniones más altas, específicas y con mayor sensibilidad de detección de AFP, que el mismo (Z AFPD2)₂, con valores de sensibilidad de detección que oscilan entre 95.02 % hasta 110.41 %, considerándose esta prueba como un método de alto rendimiento, para la detección de varios tipos de cáncer [14].

Otras investigaciones para la detección del cáncer de hígado, se basan en la selección de moléculas libres de etiquetas de emisión inducida por agregación (AIE) para diseñar un inmunoensayo super sándwich (DSI) de ADN para la detección ultrasensible de AFP. Los resultados indicaron que el AIEgens DSI representa un método ultra sensible de detección y un mejorado, y moderno método de análisis fluorescente de rastros de AFP para diagnosticar cáncer [15].

Determinación del cáncer de ovarios mediante biomarcadores de AFP

El cáncer de ovarios es uno de los tipos de cáncer que puede curarse hasta en un 90% si se le da el tratamiento adecuado, sin embargo, presenta baja sensibilidad para su detección temprana y determinar su malignidad es muy complejo, es así que en los últimos años se ha desarrollado diferentes estudios relacionados con el Receptor de AFP (RECAF), este es un antígeno oncofetal de amplio espectro que debería considerarse con un potencial clínico para diagnosticar, detectar y generar seguimiento del cáncer de ovarios, en combinación con el análisis de CA125 [16].

Por tal razón, investigadores de diferentes centros científicos de Canadá, demostraron que este método resulta efectivo en un 100 % para detectar cáncer de ovarios en edad temprana en mujeres sanas [16]. Es así que los análisis de AFP son útiles para la detección de tumores en células germinales de ovario y resultan ser un método eficiente para diagnosticar la eficiencia de su tratamiento [17] - [18].

Además, el consumo de plantas ricas en compuestos bioactivos y alta actividad antioxidante, reduce el riesgo de padecer esta enfermedad [19] – [20].

Aprovechamiento de plantas como fuentes de antioxidantes y moléculas anticancerígenas

Las plantas se han aprovechado durante siglos como fuentes de compuestos bioactivos que ofrecen beneficios para la salud humana, incluyendo propiedades antioxidantes y anticancerígenas, estudios realizados han destacado el potencial del carao (*Cassia grandis*), una planta nativa de América Latina, en la extracción de moléculas con capacidades antioxidantes [21]. Utilizando un innovador procedimiento de extracción de líquidos presurizados, se ha logrado recuperar compuestos bioactivos significativos de las semillas de carao, demostrando su alto contenido en antioxidantes que pueden neutralizar radicales libres y proteger las células del daño oxidativo [22]. Además, la cuantificación de minerales y análisis bromatológicos en el carao ha revelado su rica composición en nutrientes esenciales, contribuyendo a sus beneficios antioxidantes [23].

Además de sus propiedades antioxidantes, el carao también ha mostrado potencial en la prevención del cáncer. Investigaciones han cuantificado diversas moléculas bioactivas en el carao, revelando su capacidad para inhibir la proliferación de células cancerígenas y promover la apoptosis, o muerte celular programada, en varios tipos de células malignas [24]. Estas propiedades anticancerígenas se deben a la presencia de compuestos fenólicos y flavonoides, los cuales actúan como agentes quimiopreventivos naturales, reduciendo el riesgo de desarrollo de cáncer [25]. Otros estudios han mostrado que el carao, cuando se utiliza como fortificante en alimentos, puede mejorar su valor nutricional y potencialmente aumentar su efecto anticancerígeno [26].

El uso del carao no se limita solo a sus propiedades antioxidantes y anticancerígenas, sino que también se ha estudiado su efecto en la salud intestinal y su potencial probiótico, mediante la incorporación en productos lácteos fermentados, como el yogur, ha demostrado mejorar las características fisicoquímicas y microbiológicas, además de potenciar la actividad antioxidante y la función de barrera intestinal [27]. La influencia del carao en cepas probióticas como *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* resalta sus beneficios adicionales para la salud intestinal [28]. Además, se ha observado que el carao puede enmascarar defectos sensoriales en ciertos alimentos, mejorando así su aceptación y consumo [29]. Estos efectos positivos en la salud gastrointestinal y la actividad antioxidante adicional hacen del carao una opción prometedora para su inclusión en dietas funcionales y suplementos alimenticios [30].

CONCLUSIONES

Los malos hábitos alimentarios, la obesidad, el tabaquismo, el consumo de alcohol y el sedentarismo son algunas causas de la aparición del cáncer. Sin embargo, también existen causales genéticas que son responsables hasta en un 80 % de la aparición de esta enfermedad. Además, una de las alternativas para la disminución del riesgo de contraer cáncer, son las revisiones médicas frecuentes. Entre estas revisiones debemos emplear marcadores moleculares como las Alfaetoproteínas a partir de análisis de sangre, para establecer una alerta temprana, de bajo costo económico y de gran utilidad para salvaguardar nuestras vidas.

Agradecimientos

Al Consejo Superior Universitario Centroamericano (CSUCA) y al Centro Internacional de Investigación para el Desarrollo IDCR-CANADA, por el apoyo realizado al Proyecto 31-HN.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] Instituto Nacional del Cáncer, NIH. (2022). ¿Qué es el cáncer? (en línea). Recuperado el 11 de diciembre de 2022. Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es->
- [2] Pérez, M. D. F., Betancourt, S. M. R., & Fernández, M. T. (2016). Factores de riesgo modificables en algunos tipos de cáncer. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta, 41(11). ISSN 1029-3027. https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/940/pdf_349.
- [3] Itriago, G. L., Silva, I. N., & Cortes, F. G. (2013). Cáncer en Chile y el mundo: una mirada epidemiológica, presente y futuro. Revista Médica Clínica Las Condes, 24(4), 531-552. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70195-0](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70195-0).
- [4] European Parliament. (2020). Europe's Beating Cancer plan; pre-legislative synthesis of national, regional and local positions on the European Commission proposal (on line). Recuperado el 30 de diciembre de 2022. Obtenido de [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2020/659366/EPRS_BRI\(2020\)659366_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2020/659366/EPRS_BRI(2020)659366_EN.pdf).
- [5] Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, GCO. (2021). El Cáncer en África (en línea). Recuperado el 8 de diciembre de 2023. Obtenido de <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/903-africa-fact-sheets.pdf>.



- [6] The Cáncer Atlas. (2023). El cáncer en Asia Meridional, Oriental y Sudoriental (en línea). Recuperado el 8 de enero de 2023. Obtenido de <https://canceratlas.cancer.org/the-burden/south-east-se-asia/>.
- [7] The Cáncer Atlas. (2023). Cáncer en Oceanía (en línea). Recuperado el 7 de enero de 2023. Obtenido de <https://canceratlas.cancer.org/>.
- [8] Organización Panamericana de la Salud, OPS. (2020). Perfiles de país sobre el cáncer (en línea). Recuperado el 10 de diciembre de 2022. Obtenido de https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15716:country-cancer-profiles-2020&Itemid=72576&lang=es#gsc.tab=0.
- [9] Vich, P., Brusint, B., Álvarez-Hernández, C., Cuadrado-Rouco, C., Diaz-García, N., & Redondo-Margüello, E. (2014). Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (I/V). *Semergen-Medicina de Familia*, 40(6), 326-333. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2014.02.012>.
- [10] Sociedad Americana de Oncología Clínica, ASCO. (2018). Conocimiento para triunfar sobre el cáncer (en línea). Recuperado el 11 de diciembre de 2022. Obtenido de <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/conceptos-b%C3%A1sicos-sobre-el-c%C3%A1ncer/la-gen%C3%A9tica/la-gen%C3%A9tica-del-c%C3%A1ncer>.
- [11] MedlinePlus. (2022). Prueba de marcador tumoral AFP (Alfafetoproteína). Biblioteca Nacional de Medicina. Estados Unidos. Recuperado el 15 de enero de 2023. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/>.
- [12] National Cancer Institute, NCI. (2021). Tumor Markers. Department of Health and Human Services, U.S. Recuperado el 13 de enero de 2023. Obtenido de <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-fact-sheet>.
- [13] Juan Liu, Dongxu Cui, Yi Jiang, Yuyin Li, Zhenxing Liu, Li Tao, Qing Zhao, Aipo Diao. (2021). Selection and characterization of a novel affibody peptide and its application in a two-site ELISA for the detection of cancer biomarker alpha-fetoprotein. *International Journal of Biological Macromolecules*, (166): 884-892. ISSN 0141-8130. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.245>.

- [14] Juanjuan Liu, Yi Jiang, Xi Chen, Lin Chen, Xiaohan Zhang, Dongxu Cui, Yuyin Li, Zhenxing Liu, Qing Zhao, Aipo Diao. (2022). Development of active affibody aggregates induced by a self-assembling peptide for high sensitive detection of alpha-fetoprotein. *Chemical Engineering Journal*, (436): 135208. ISSN 1385-8947. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.135208>.
- [15] Xiaowen Ou, Jingman Dai, Yiting Huang, Xiaoqin Xiong, Zhi Zheng, Xiaoding Lou, Fan Xia. (2022). AIE gens assisted label free DNA super sandwich immunoassay for ultrasensitive α -fetoprotein detection. *Giant*, (11): 100110. ISSN 2666-5425. <https://doi.org/10.1016/j.giant.2022.100110>.
- [16] Tcherkassova, J., Abramovich, C., Moro, R. et al. (2011). Combination of CA125 and RECAF biomarkers for early detection of ovarian cancer. *Tumor Biol.* 32, 831–838. <https://doi.org/10.1007/s13277-011-0186-1>.
- [17] Courtney Misher, MPH, BS R.T. (2022). Marcadores tumorales para el cáncer de ovario (en línea). Recuperado el 14 de enero de 2023. Obtenido de <https://es.oncolink.org/tipos-de-cancer/canceres-ginecologicos/cancer-del-ovario/marcadores-tumorales-para-el-cancer-de-ovario>.
- [18] American Cancer Society, ACS. (2018). Tests to diagnose testicular cáncer (online). Recuperado el 15 de enero de 2023. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-testiculo/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html#referencias>.
- [19] Aleman, R. S., Marcia, J., Page, R., Kazemzadeh Pournaki, S., Martín-Vertedor, D., Manrique-Fernández, V., ... & Aryana, K. (2023). Effects of Yogurt with Carao (*Cassia grandis*) on Intestinal Barrier Dysfunction, α -glycosidase Activity, Lipase Activity, Hypoglycemic Effect, and Antioxidant Activity. *Fermentation*, 9(6), 566. <https://doi.org/10.3390/fermentation9060566>.
- [20] Maldonado, S. A. S., Aleman, R. S., Fuentes, J. A. M., & da Conceia, M. (2020). Determination of total phenolic compounds, antioxidant activity and nutrients in Brazil nuts (*Bertholletia excelsa* HBK). *Journal of Medicinal Plants Research*, 14(8), 373-376. <https://doi.org/10.5897/JMPR2020.6953>.



- [21] Fuentes, JAM, López-Salas, L., Borrás-Linares, I., Navarro-Alarcón, M., Segura-Carretero, A., & Lozano-Sánchez, J. (2021). Desarrollo de un innovador procedimiento de extracción de líquidos presurizados mediante la metodología de superficie de respuesta para recuperar compuestos bioactivos de las semillas del árbol carao. *Alimentos*, 10 (2), 398.
<https://doi.org/10.3390/foods10020398>.
- [22] Fuentes, JAM, Fernández, IM, Fernández, HZ, Sánchez, JL, Alemán, RS, Navarro-Alarcón, M., ... & Maldonado, SAS (2020). Cuantificación de moléculas bioactivas, minerales y análisis bromatológicos en ficarao (*Cassia grandis*). *J. Agrícola. Ciencia* , 12 , 88.
<https://doi.org/10.5539/jas.v12n3p88>.
- [23] Paz, D., Aleman, RS, Cedillos, R., Olson, DW, Aryana, K., Marcia, J., & Boeneke, C. (2022). Características probióticas de *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* según la influencia de Carao (*Cassia grandis*). *Fermentation* , 8 (10), 499.
<https://doi.org/10.3390/fermentation8100499>.
- [24] Marcía-Fuentes, J., Santos-Aleman, R., Borrás-Linares, I., & Sánchez, JL (2021). El carao (*Cassia grandis* L.): su potencial uso en aplicaciones farmacológicas, nutricionales y medicinales. *Innovaciones en biotecnología para un futuro sostenible* , 403-427. https://doi.org/10.1007/978-3-030-80108-3_19.
- [25] Marcia, J., Aleman, R. S., Montero-Fernández, I., Martín-Vertedor, D., Manrique-Fernández, V., Moncada, M., & Kayanush, A. (2023). Attributes of *Lactobacillus acidophilus* as Effected by Carao (*Cassia grandis*) Pulp Powder. *Fermentation*, 9(5), 408.
<https://doi.org/10.3390/fermentation9050408>.
- [26] Marcia, J., Zumbado, H. M., Gil, M. Á., Martín-Vertedor, D., Montero-Fernández, I., Yadav, A., & Aleman, R. S. (2024). Impact of Carao (*Cassia grandis*) on *Lactobacillus plantarum* Immunomodulatory and Probiotic Capacity. *Applied Microbiology*, 4(2), 704-719.
<https://doi.org/10.3390/applmicrobiol4020048>.
- [27] Medina, L., Aleman, RS, Cedillos, R., Aryana, K., Olson, DW, Marcia, J., & Boeneke, C. (2023). Efectos del carao (*Cassia grandis* L.) sobre las características fisicoquímicas, microbiológicas y reológicas del yogur. *LWT* , 183 , 114891. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2023.114891>.



- [28] Montero-Fernández, I., Marcía-Fuentes, J. A., Cascos, G., Saravia-Maldonado, S. A., Lozano, J., & Martín-Vertedor, D. (2022). Masking effect of *Cassia grandis* sensory defect with flavoured stuffed olives. *Foods*, 11(15), 2305. <https://doi.org/10.3390/foods11152305>.
- [29] Fuentes, J. A. M., Fernández, I. M., Maldonado, S. A. S., Murillo, I. M. V., Altamirano, C. M. S., Bonilla, F. J. H., ... & Gil, M. D. J. A. (2020). Physical-chemical evaluation of the *Cassia grandis* L. as fortifying egg powder. *Journal of Agricultural Science*, 12(8), 277. : <https://doi.org/10.5539/jas.v12n8p277>.
- [30] Marcia, J. A., Aleman, R. S., Kazemzadeh, S., Manrique Fernández, V., Martín Vertedor, D., Kayanush, A., & Montero Fernández, I. (2023). Isolated Fraction of Gastric-Digested Camel Milk Yogurt with Carao (*Cassia grandis*) Pulp Fortification Enhances the Anti-Inflammatory Properties of HT-29 Human Intestinal Epithelial Cells. *Pharmaceuticals*, 16(7), 1032. <https://doi.org/10.3390/ph16071032>.