



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

**ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES
QUÍMICO-CUÁNTICAS DEL ÁCIDO ELÁGICO Y
SU INFLUENCIA ÓXIDO-REDUCTIVA EN EL
HER2 Y EL CÁNCER DE SENO**

**STUDY OF QUANTUM-CHEMICAL INTERACTIONS
OF ELLAGIC ACID AND ITS REDOX INFLUENCE ON
HER2 AND BREAST CANCER**

Manuel González Pérez

Universidad Tecnológica de Tecamachalco, México

Carolina Biviano Pérez

Tecnológico Nacional de México, México

Fanny Montes Damián

Tecnológico Nacional de México, México

Mariana Aguirre García

Tecnológico Nacional de México, México

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4.13235

Estudio de las Interacciones Químico-Cuánticas del Ácido Elágico y su Influencia Óxido-Reductiva en el HER2 y el Cáncer de Seno

Manuel González Pérez¹

investigacionvinc@uttecama.edu.mx
manuel.gp@tepeaca.tecnm.mx
<https://orcid.org/0000-0001-8700-2866>
Universidad Tecnológica de Tecamachalco
México

Carolina Biviano Pérez

carolina.bp@tepeaca.tecnm.mx
<https://orcid.org/0000-0003-3974-6216>
Tecnológico Nacional de México
ITS de Tepeaca
México

Fanny Montes Damián

fanny.md@tepeaca.tecnm.mx
<https://orcid.org/0000-0001-8749-3167>
Tecnológico Nacional de México
ITS de Tepeaca
México

Mariana Aguirre García

mariana.ag@tepeaca.tecnm.mx
<https://orcid.org/0009-0007-4389-0364>
Tecnológico Nacional de México
ITS de Tepeaca
México

RESUMEN

El ácido elágico (AE) es un metabolito polifenólico que se encuentra en varias plantas medicinales y vegetales, incluidas plantas leñosas, nueces, uvas y granadas. Esta investigación tuvo como objetivo estudiar las interacciones cuántico-químicas del AE y su influencia redox en HER2 y cáncer de seno. El AE se caracterizó para determinar qué coordenadas de la secuencia de AA (aminoácidos) son el objetivo del AE. Se utilizó un software de diseño propio para contar el número de AA que componen la secuenciación genética del receptor HER2. El software Hyperchem se utilizó para los cálculos cuánticos de HOMO, LUMO y densidad electrónica negativa y positiva, respectivamente (-E), (+E). Luego, se calcularon los valores de estos conceptos cuánticos y se determinaron el intervalo de banda (BP) y el potencial electrostático (EP) para calcular finalmente el coeficiente de transferencia de electrones (CTE). Como resultado y conclusiones, tenemos los siguientes hallazgos: 1) El AE es un agente oxidante al 100% de los AA en el cuerpo humano; 2) su carácter oxidativo tiene alta afinidad por los AA, alta potencia y muy alta probabilidad; 3) por lo tanto, es un excelente agente oxidante en comparación con la ciclofosfamida.

Palabras clave: ácido elágico, óxido-reducción, HER2, química cuántica, aminoácidos.

¹ Autor principal

Correspondencia: carolina.bp@tepeaca.tecnm.mx

Study of Quantum-Chemical Interactions of Ellagic Acid and its Redox Influence on HER2 and Breast Cancer

ABSTRACT

Ellagic acid (EA) is a polyphenolic metabolite found in various medicinal plants and vegetables, including woody plants, nuts, grapes, and pomegranates. This research aimed to study the quantum-chemical interactions of EA and its redox influence on HER2 and breast cancer. EA was characterized to determine which coordinates of the AA sequence are targeted by EA. Self-designed software was used to count the number of AAs composing the genetic sequencing of the HER2 receptor. Hyperchem software was used for quantum calculations of HOMO, LUMO, and negative and positive electron density, respectively (-E), (+E). Then, the values of these quantum concepts were calculated, and the band gap (BP) and electrostatic potential (EP) were determined to calculate the electron transfer coefficient (ETC) finally. As a result and conclusions, we have the following findings: 1) EA is a 100% oxidizing agent of AAs in the human body; 2) its oxidative character has a high affinity for AAs, high potency, and very high probability; 3) therefore, it is an excellent oxidizing agent compared to cyclophosphamide.

Keywords: ellagic acid, oxidation-reduction, HER2, quantum chemistry, amino acids.

Artículo recibido 15 agosto 2024

Aceptado para publicación: 10 setiembre 2024



INTRODUCCIÓN

El AE es un metabolito polifenólico, que se encuentra en varias plantas y vegetales medicinales, incluidas plantas leñosas, nueces y uvas (Talcott y Lee, 2002). Principalmente, los compuestos polifenólicos punicalagina, el AE, las urolitinas y el ácido gálico se encuentran entre las principales moléculas con potencial antioxidante identificadas en la granada; es decir, estos compuestos tienen la capacidad de prevenir las alteraciones celulares ocasionadas por el estrés oxidante y/o inducir la respuesta antioxidante del propio organismo para proteger a las células (Vega, 2022).

Estructuralmente, el AE, un derivado dímero del ácido transgálico, comprende una dilactona hexahidroxidifénica (HHDP), caracterizada por cuatro anillos fusionados y cuatro grupos hidroxilo. Debido a esta estructura distintiva, el AE presenta una propiedad anfipática y posee una fuerte afinidad por las proteínas, mejorando su capacidad para aceptar electrones y manifestando una fuerte capacidad antioxidante (Zhao et al, 2022). Sin embargo, esta interacción entre el AE y las proteínas podría inducir cambios estructurales en estas últimas. Lo cual concuerda con lo reportado por Vatterm y Shetty (2005), donde menciona que los fitoquímicos fenólicos como el AE pueden activar directamente cascadas de señalización al inducir cambios estructurales en proteínas y bombas de receptores de la membrana, modulando así su funcionamiento.

Lee et al. (2024) realizaron un estudio en donde muestran que el AE protege contra la hipertrofia miocárdica inducida por Angiotensina II (Ang-II) y atenúa el estrés oxidativo a través de vías de señalización de proteína quinasa activada por mitógenos mediadas por especies reactivas de oxígeno en células H9c2. Por tanto, el AE puede ser un compuesto eficaz para prevenir la hipertrofia miocárdica inducida por Ang-II.

Gull et al. (2023) realizaron un estudio con un enfoque *in silico* en tres metabolitos de la cáscara de *Punica granatum* (punicalina, punicalagina y AE). Todos estos tres compuestos se acoplaron a nueve dianas proteicas involucradas en el metabolismo de la glucosa (GFAT, PTP1 β , PPAR- γ , TKIR, RBP4, α -amilasa, α -glucosidasa, GCK y AQP-2). Estos tres compuestos específicos de la granada demostraron interacciones significativas con los objetivos proteicos GFAT, PTP1 β , PPAR- γ , TKIR, RBP4, α -amilasa, α -glucosidasa, GCK y AQP-2.

Específicamente, la punicalina, la punicalagina y el AE revelaron puntuaciones de unión significativas (-9,2, -9,3, -8,1, -9,1, -8,5, -11,3, -9,2, -9,5, -10,1 kcal/mol; -10, -9,9, -8,5, -8,9, -10,4, -9,0, -10,2, -9,4, -9,0 kcal/mol; y -8,1, -8,0, -8,0, -6,8, -8,7, -7,8, -8,3, -8,1, -8,1 kcal/mol, respectivamente), con nueve dianas proteicas mencionadas anteriormente. Por lo tanto, la punicalina, la punicalagina y el AE pueden ser candidatos prometedores en el descubrimiento de fármacos para controlar la diabetes, además, los investigadores sugieren realizar ensayos in vivo y clínicos para validar los resultados del estudio.

Busto et al. (2018) realizaron un estudio en el Hospital Universitario Ramón y Cajal-Irycis con la colaboración de científicos de la Universidad de Alcalá que muestra que el consumo de AE, tiene un efecto neuroprotector frente a la esclerosis múltiple en un modelo animal.

El AE tiene efecto antienvjecimiento sobre el sistema nervioso central (Zhu et al., 2022), tiene propiedades farmacocinéticas favorables por lo que es un compuesto eficaz para controlar la metástasis de cáncer de pulmón (Xuru, 2024), además, en un estudio realizado por Ramadan y Alkarim (2022), el AE demostró ser un potente modulador del estrés oxidativo al mejorar los biomarcadores antioxidantes en el suero y la expresión del gen SOD en el cerebro, por lo que puede considerarse una medida terapéutica prometedora para la enfermedad de Alzheimer.

El AE combinado con otras formulaciones aumenta su actividad terapéutica (Ahmadi, 2023), como se demostró en una investigación realizada por Zhang et al. (2023), en donde se elaboró un hidrogel de tiol-eno cargado con complejo de inclusión de AE y ciclodextrina con propiedades antioxidantes, antibacterianas y antiinflamatorias para la curación de heridas.

De acuerdo con diversos autores, HER2 es una oncoproteína ubicada en el brazo largo del cromosoma 17 (Spector et al., 2009; Mitri et al., 2012) y forma parte de la familia de receptores (HER1, HER2, HER3 y HER4) del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Asimismo, se ha reportado que HER2 controla el crecimiento celular, la diferenciación de supervivencia y la migración (Spector et al., 2009; Mitri et al., 2012). Estos dímeros conducen a la fosforilación de residuos de tirosina quinasa en el dominio citoplasmático que funciona como sitio de acoplamiento para proteínas, que activan el fosfatidilinositol trifosfato quinasa (PI3K) y vías de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK).

El dominio extracelular de HER2 no tiene ligando conocido y es activado por la formación de homo o heterodímeros (Spector et al., 2009; Mitri et al., 2012). La sobreexpresión y la amplificación son las anormalidades más comunes de HER2 en cáncer de seno, detectadas por inmunohistoquímica (IHC) o hibridación fluorescente in situ (FISH), respectivamente (Bose et al., 2013; Connell et al., 2017).

METODOLOGÍA

Caracterización del receptor HER2. LOCUS AAA75493. 1255 aa. Linear

Esta caracterización se hizo para saber en qué coordenada de la secuenciación de AAs ataca el AE. Se utilizó un software de diseño propio para contar el número de cada uno de los AAs que conforman la secuenciación genética del receptor HER2.

Caracterización cuántica del AE

Se utilizó el software hyperchem para los cálculos cuánticos de HOMO, LUMO, -E, +E. Luego se calcularon los valores de estos conceptos cuánticos y se determinó la banda prohibida, el potencial electrostático para terminar calculado el CTE.

Con estos valores de los CTEs pudimos determinar las interacciones químico-cuántico de los 20 AAs puros del cuerpo humano, incluyendo el CTE del AE. A continuación determinamos todas las posibles interacciones de los 20 AAs del cuerpo humano, en total 400 cálculos; simultáneamente calculamos todas las posibles interacciones óxido-reducción del AE atacando a cada aminoácido, en total 41 cálculos. Finalizamos todos los cálculos mezclándolos en una sola tabla que llamamos sopa cuántica.

Las unidades del CTE se llegó a la conclusión que sería en radios de Bohr (a°). Así por ejemplo si una interacción X-Y tiene un CTE = 26 a° y otra interacción X-N tiene un CTE = 58 a° ; se interpreta que la interacción químico-cuántica X-Y tiene mayor fuerza y probabilidad, que la interacción químico-cuántica X-N. En términos químico-clásico, en este ejemplo se puede interpretar que “la sustancia X tiene mayor afinidad por la sustancia Y que por la sustancia N”. Por razones de facilidad de interpretación se consideró que, de un par, en una interacción químico-cuántico -del lado izquierdo se colocan los agentes reductores o antioxidantes y de lado derecho los agentes oxidantes-. Con estas aclaraciones podemos ya interpretar resultados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 1 se muestra la caracterización del receptor HER2. (NCBI, 2024).

Se observa que la Leu es el aminoácido moda estadística de este receptor. El Trp es el aminoácido de menor cantidad en este HER2.

Tabla 1. Caracterización del receptor HER2.

Número	Internacional	Español	Unidades	Porcentaje
1	a	Ala	84	6.69%
2	r	Arg	71	5.66%
3	n	Asn	41	3.27%
4	d	Asp	65	5.18%
5	c	Cys	59	4.70%
6	q	Gln	62	4.94%
7	e	Glu	77	6.14%
8	g	Gly	101	8.05%
9	h	His	35	2.79%
10	i	Ile	43	3.43%
11	l	Leu	138	11.00%
12	k	Lys	39	3.11%
13	m	Met	23	1.83%
14	f	Phe	35	2.79%
15	p	Pro	108	8.61%
16	s	Ser	73	5.82%
17	t	Thr	67	5.34%
18	w	Trp	15	1.20%
19	y	Tyr	35	2.79%
20	v	Val	84	6.69%
		Total	1255	100.00%

En la tabla 2 se presentan los CTEs de cada AA puro incluyendo el CTE del AE. En los encabezados de cada columna se observan las unidades utilizadas.

Uno de los hallazgos más importantes es que el CTE del AE tiene la posición 1 en el pozo cuántico. Este fenómeno se interpreta como la larga vida del AE dentro del cuerpo. Es decir, es una sustancia de acción prolongada. Es muy difícil de eliminar del cuerpo

Tabla 2. CTEs de los AAs puros del ser humano. Incluye el AE.

N	Agente Reductor	Agente Oxidante	HOMO eV	LUMO eV	BP eV	E- eV/a°	E+ eV/a°	PE eV/a°	CTE a°
21	Val	Val	-9.914	0.931	10.845	-0.131	0.109	0.240	45.188
20	Ala	Ala	-9.879	0.749	10.628	-0.124	0.132	0.256	41.515
19	Leu	Leu	-9.645	0.922	10.567	-0.126	0.130	0.256	41.279
18	Phe	Phe	-9.553	0.283	9.836	-0.126	0.127	0.253	38.879
17	Gly	Gly	-9.902	0.902	10.804	-0.137	0.159	0.296	36.500
16	Ser	Ser	-10.156	0.565	10.721	-0.108	0.198	0.306	35.037
15	Cys	Cys	-9.639	-0.236	9.403	-0.129	0.140	0.269	34.956
14	Glu	Glu	-10.374	0.438	10.812	-0.111	0.201	0.312	34.655
13	Ile	Ile	-9.872	0.972	10.844	-0.128	0.188	0.316	34.316
12	Thr	Thr	-9.896	0.832	10.728	-0.123	0.191	0.314	34.167
11	Gln	Gln	-10.023	0.755	10.778	-0.124	0.192	0.316	34.108
10	Asp	Asp	-10.370	0.420	10.790	-0.118	0.204	0.322	33.509
9	Asn	Asn	-9.929	0.644	10.573	-0.125	0.193	0.318	33.249
8	Lys	Lys	-9.521	0.943	10.463	-0.127	0.195	0.322	32.495
7	Pro	Pro	-9.447	0.792	10.238	-0.128	0.191	0.319	32.095
6	Trp	Trp	-8.299	0.133	8.431	-0.112	0.155	0.267	31.577
5	Tyr	Tyr	-9.056	0.293	9.349	-0.123	0.193	0.316	29.584
4	His	His	-9.307	0.503	9.811	-0.169	0.171	0.340	28.855
3	Met	Met	-9.062	0.145	9.207	-0.134	0.192	0.326	28.243
2	Arg	Arg	-9.176	0.558	9.734	-0.165	0.199	0.364	26.742
1	*AE	AE	-9.135	-1.514	7.621	-0.109	0.206	0.315	24.193

*El AE en el fondo del pozo cuántico. Sustancia de acción prolongada.

En la figura 1. Se observan tres diagramas de cajas y bigotes. Esta figura resume toda la sopa cuántica de AAs puros, AAs puros atacados por el AE (óxido-reducción) y AAs puros combinados en secuencia genética proteica.

El diagrama de la izquierda representa todos los valores CTEs de los AAs atacados por el AE en forma reductiva. El diagrama del centro representa a los AAs atacados por el AE en forma oxidativa y el diagrama de la derecha representa todas las interacciones de los AAs sin ataque del AE, incluyendo combinaciones puras, como por ejemplo Arg-Arg, Glu-Glu (que también se presentan en la secuenciación genética de las proteínas).

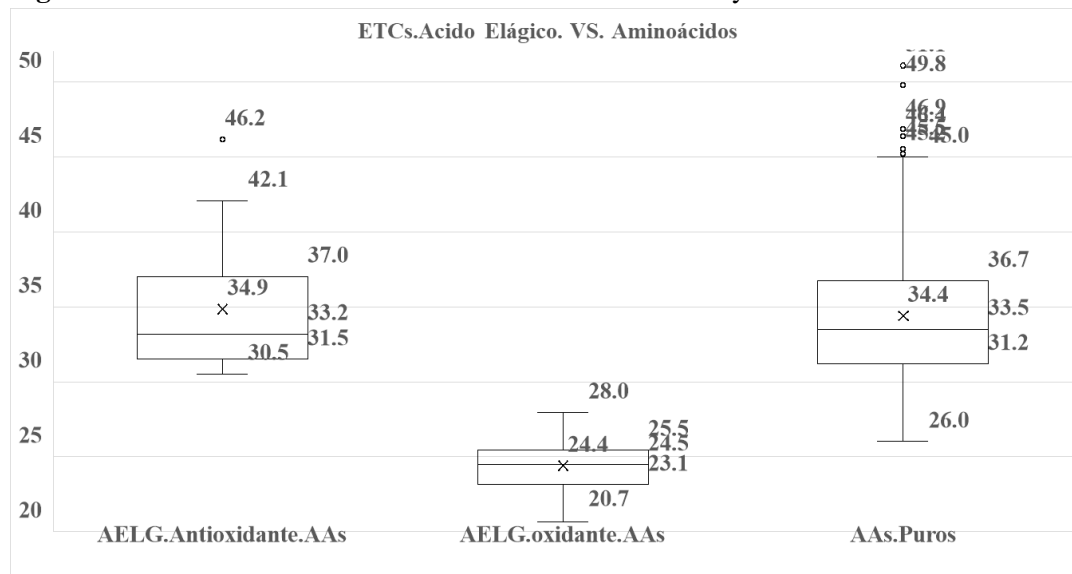


De acuerdo al pozo cuántico, vemos que el ataque oxidativo del AE a los AAs se ubica en el fondo del pozo. Con esta interpretación podemos concluir que el AE es 100% oxidante de los AAs del cuerpo humano.

Además desde los dos puntos de vista químico cuántico o clásico, podemos decir que el AE tiene todas sus interacciones óxido-reducción con los AAs humanos en forma: a) oxidativa, b) afín, c) muy fuertes y d) muy probables.

La parte buena de este hallazgo es que el AE es un excelente agente quimioterapéutico para destruir no solo el HER2, sino cualquier neoplasia. La ventaja del tejido humano bueno, es que, tiene una orientación adecuada y protegida por el sistema inmune a nivel macro. La neoplasia no tiene esa secuenciación ni esa protección para sus AAs. De todos modos sería mejor una terapia directa con AE a la neoplasia e incluir vegetales en la dieta que contengan este anticancerígeno.

Figura 1. CTEs de las interacciones oxido-reducción del AE y los AAs.



En la tabla 3 se resumen las interacciones óxido-reducción en cuartiles del pozo cuántico. En el cuartil 1 se ubican las interacciones más probables, más fuertes y más afines. Luego van perdiendo fuerza hasta llegar al cuartil 4 que son las interacciones más débiles y menos afines.

Se observan 21 que es el 100% de las interacciones oxidantes del AE contra todas las combinaciones genéticas posibles en la secuenciación de AAs de la proteína HER2.

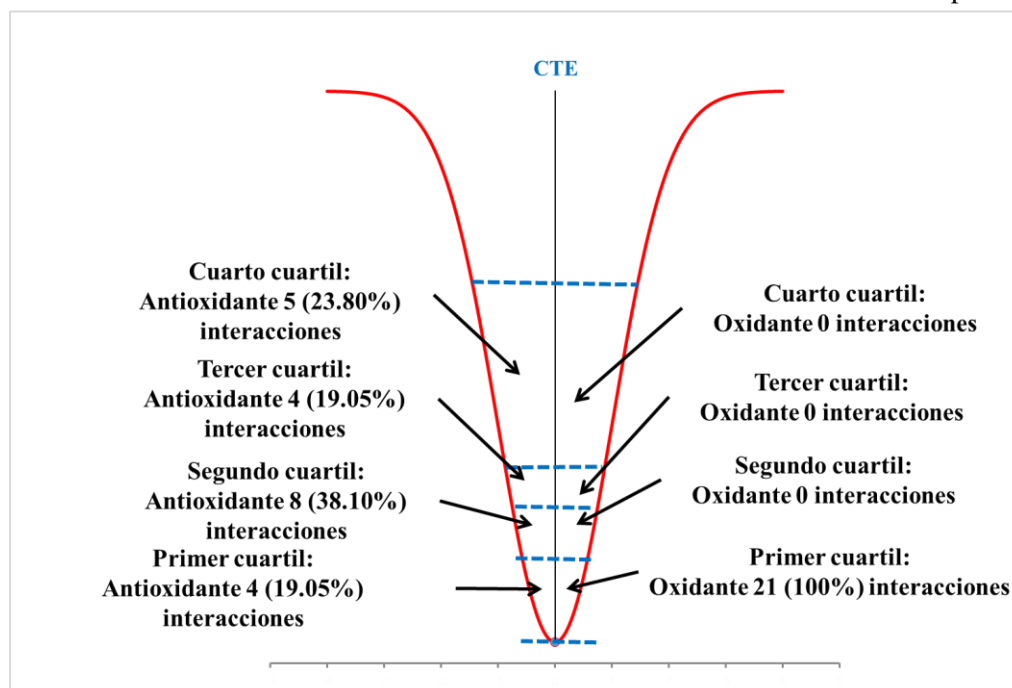
Tabla 3. Resumen de las interacciones del pozo cuántico.

Cuartil	Límite Inferior	Límite Superior	Interacciones		Interacciones (%)	
			Reductor	Oxidante.	Reductor	Oxidante
4	36.579	51.388	5	0	23.80%	0%
3	33.276	36.579	4	0	19.05%	0%
2	30.916	33.276	8	0	38.10%	0%
1	20.653	30.916	4	21	19.05%	100%
Totales			21	21	100%	100%

En la figura 2 se visualiza mejor las interacciones de óxido-reducción de los AAs con el AE.

Figura 2.

Visualización de las interacciones óxido-reducción de los AAs con el AE. En el pozo cuántico.



Nota. Las unidades son las interacciones de dos moléculas un aminoácido y la molécula del AE como agente reductor a la izquierda, como agente oxidante a la derecha.

Para mejor detalle, en la tabla 4 se presentan todos los CTE de óxido-reducción. En ella se exhibe el orden de cada aminoácido y cómo fue atacado. Se observa que todos los AAs combinados dentro de la secuenciación genética de la proteína, en este caso el receptor HER2, es 100% oxidante.

Tabla 4. CTEs de las interacciones oxido-reducción del AE vs. AAs. Primer cuartil.

N	Agente reductor	Agente oxidante	HOMO	LUMO	BP	E-	E+	PE	CTE	Existencia HER2	Porcentaje HER2 Reductor	Porcentaje HER2 Oxidante
108	AE	Glu	-9.135	0.438	9.573	-0.109	0.201	0.310	30.880	77	6.14%	
103	AE	Met	-9.135	0.145	9.280	-0.109	0.192	0.301	30.829	23	1.83%	
93	AE	Asp	-9.135	0.420	9.555	-0.109	0.204	0.313	30.526	65	5.8%	
40	Glu	AE	-10.374	-1.514	8.860	-0.111	0.206	0.317	27.951	77		6.14%
34	Ser	AE	-10.156	-1.514	8.643	-0.108	0.206	0.314	27.524	73		5.82%
31	Asp	AE	-10.370	-1.514	8.856	-0.118	0.206	0.324	27.334	65		5.18%
18	Gln	AE	-10.023	-1.514	8.509	-0.124	0.206	0.330	25.786	62		4.94%
17	Thr	AE	-9.896	-1.514	8.383	-0.123	0.206	0.329	25.479	67		5.34%
16	Asn	AE	-9.929	-1.514	8.415	-0.125	0.206	0.331	25.424	41		3.27%
15	Ala	AE	-9.879	-1.514	8.365	-0.124	0.206	0.330	25.348	84		6.69%
14	Ile	AE	-9.872	-1.514	8.358	-0.128	0.206	0.334	25.025	43		3.43%
13	Val	AE	-9.914	-1.514	8.400	-0.131	0.206	0.337	24.926	84		6.69%
12	Leu	AE	-9.645	-1.514	8.131	-0.126	0.206	0.332	24.492	138		11.00%
11	Gly	AE	-9.902	-1.514	8.389	-0.137	0.206	0.343	24.457	101		8.05%
10	Cys	AE	-9.639	-1.514	8.125	-0.129	0.206	0.335	24.254	59		4.70%
9	Phe	AE	-9.553	-1.514	8.039	-0.126	0.206	0.332	24.215	35		2.79%
8	AE	AE	-9.135	-1.514	7.621	-0.109	0.206	0.315	24.193			
7	Lys	AE	-9.521	-1.514	8.007	-0.127	0.206	0.333	24.044	39		3.11%
6	Pro	AE	-9.447	-1.514	7.933	-0.128	0.206	0.334	23.751	108		8.61%
5	Tyr	AE	-9.056	-1.514	7.542	-0.123	0.206	0.329	22.925	35		2.79%
4	Met	AE	-9.062	-1.514	7.548	-0.134	0.206	0.340	22.200	23		1.83%
3	Trp	AE	-8.299	-1.514	6.785	-0.112	0.206	0.318	21.336	15		1.20%
2	His	AE	-9.307	-1.514	7.794	-0.169	0.206	0.375	20.783	35		2.79%
1	Arg	AE	-9.176	-1.514	7.662	-0.165	0.206	0.371	20.653	71		5.66%
4 AE	21 AE	Interacciones del primer cuartil								1255	13.74%	100%

En abundancia, el primer lugar lo tiene el AA Leu, mientras que el último lugar lo tiene el Trip. En cambio la mayor afinidad del AE es por la Arg, siguiendo la secuencia: Arg, His, Trip, ... ver el orden ascendente de la tabla 4. Toda la tabla 4 contiene las reacciones óxido-reducción del AE en el primer cuartil.

CONCLUSIONES

Objetivo

El objetivo de esta investigación fue estudiar las interacciones químico-cuánticas del ácido elágico (AE) y su influencia óxido-reductiva en el HER2 y el cáncer de seno.



Hipótesis

El AE influye como agente óxido-reductor si interacciona con los AAs del cuerpo humano.

Tesis

1. El AE es un agente oxidante al 100% de los AAs del cuerpo humano (Tablas, 3,4).
2. Su carácter oxidativo tiene mucha afinidad por los AAs, mucha fuerza y muy alta probabilidad (figuras 1 y 2).
3. Por lo tanto, es un excelente agente oxidante comparado con la ciclofosfamida.
4. Por su parecido a la ciclofosfamida, el AE puede ser un excelente sustancia quimioterapéutica. Recomendamos que sea de aplicación local, es decir, directamente a la neoplasia.
5. También recomendamos que sea introducido en la dieta humana con supervisión médica. Es probable que sirva como apoyo a las quimioterapias dependiendo de su biodisponibilidad.
6. Deben de haber más estudios de laboratorio con animales de experimentación.

Corolario. (hallazgos no considerados en el objetivo general)

1. Hallamos que el AE es de acción prolongada en el cuerpo humano (Tabla 1).
2. Que el AE tiene un asombroso parecido a la ciclofosfamida en cuanto al número de interacciones oxidantes de los AAs del HER2.
3. Hallamos que en el HER2, el AA más abundante en su secuencia genética es la Leu (Tabla 1).
4. Hallamos que en el HER2, el AA menos abundante es el Trp (Tabla1).
5. Por publicaciones anteriores podemos concluir que el patrón Leu y Trp como mayor y menor se presentan en todos los GLUT y todos los SGLT.
6. Por publicaciones anteriores podemos decir que casi todas las espigas del Sar-cov-2 presentan el mismo patrón.

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad Tecnológica de Tecamachalco y al Tecnológico Nacional de México, campus Tepeaca, por su apoyo incondicional aún sin tener la carrera de medicina.

Al NCBI por poner a disposición conocimientos de la secuenciación del HER2.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses entre nuestras instituciones, al contrario, hay convenio de colaboración.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Ahmadi, S., Javid, H. (2023). Novel formulations of ellagic acid for the improvement of antimicrobial, antioxidant, anticancer, antidiabetic, and neuroprotective applications. *Nano micro biosystems* 2(1), 31–35.
- Bose, R., Kavuri, S. M., Searleman, A. C., Shen, W., Shen, D., Koboldt, D.C., Monsey, J., Goel, N., Aronson, A. B., Li, S., Ma, C.X., Ding, L., Mardis, E. R., and Ellis, M. J. (2013). Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer Discov.* 3, 224–237.
- Busto, R., Serna, J., Perianes, A., Quintana, R., García, D., Canfrán, A., Paino, C. L., Lerma, M., Casado, M. E., Martín, A., Arilla, E., Lasunción, M.A., Pastor., O. (2018). Ellagic acid protects from myelin-associated sphingolipid loss in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochim biophys. Molecular and cell biology of lipids.* 1863(9), 958-967.
- Connell, C. M. & Doherty, G. J. (2017). Activating HER2 mutations as emerging targets in multiple solid cancers. *ESMO Open* 2, e000279.
- Gull, H., Ikram, A., Khalil, A. A., Ahmed, Z., Nemat, A. (2023). Assessing the multitargeted antidiabetic potential of three pomegranate peel-specific metabolites: An in silico and pharmacokinetics study. *Food Sci Nutr.* 11(11), 7188-7205.
- Lee, Y., Jou, Y., Chou, W., Tsai, K., Shen, C., Lee, S. (2024). Ellagic acid protects against angiotensin II-induced hypertrophic responses through ROS-mediated MAPK pathway in H9c2 cells. *Environ Toxicol.* 39(5), 3253-3263.
- Mitri, Z., Constantine, T. & O'Regan, R. (2012). The HER2 receptor in breast cancer: pathophysiology, clinical use, and new advances in therapy. *Chemother. Res Pract.* 2012, 743193.
- NCBI. National Center for Biotechnology Information (2024). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/?term=HER2+human>
- Ramadan, W.S., Alkarim, S. (2021). Ellagic acid modulates the amyloid precursor protein gene via superoxide dismutase regulation in the entorhinal cortex in an experimental alzheimer's model. *Cells.* 10(12), 3511.



- Spector, N. L. & Blackwell, K. L. (2009). Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 27, 5838–5847.
- Talcott, S.T., Lee, J.-H., 2002. Ellagic acid and flavonoid antioxidant content of muscadine wine and juice. *J. Agric. Food Chem.* 50(11), 3186–3192.
- Vattem, D.A., Shetty, K. (2005), Biological functionality of ellagic acid: A review. *Journal of Food Biochemistry*, 29: 234-266.
- Vega, C., García, W. (2022). Efectos benéficos de los compuestos antioxidantes de la granada (*Punica granatum L.*) en patologías asociadas con el estrés oxidante. 5(15), 67-94.
- Xuru, J., Junlei, Ying., Jiangwei, N., Zichen, G., Xiang, Z. (2024). Anti-lung cancer targets of ellagic acid and biological interaction with a blood carrier protein, *Arabian Journal of Chemistry*, volume 17(5), 105725.
- Yarden, Y. & Sliwkowski, M. X. (2001). Untangling the ErbB signalling network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2, 127–137.
- Zhang, T., Guo, L., Li, R., Shao, J., Lu, L., Yang, P., Zhao, A., Liu, Y. (2023). ellagic acid- cyclodextrin inclusion complex-loaded thiol-ene hydrogel with antioxidant, antibacterial, and anti-inflammatory properties for wound healing. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 15(4), 4959–4972.
- Zhao S, Deng Y, Yan T, Yang X, Xu W, Liu D, Wang W. (2022). Explore the Interaction between Ellagic Acid and Zein Using Multi-Spectroscopy Analysis and Molecular Docking. *Foods*.11(18):2764.
- Zhu, H., Yan, Y., Jiang, Y., Meng, X. (2022). Ellagic acid and its anti-aging effects on central nervous system. *Int. J. Mol. Sci.* 23(18), 10937.