

EL POTENCIAL DE LA DIOSGENINA EN EL ÁREA MÉDICA

THE POTENTIAL OF DIOSGENIN IN THE MEDICAL FIELD

Daniel Francisco Mendoza-Lara, Gisselle Berenice Vela-Sancho y Yair Edsel Chama-Martínez
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Ciencias Biológicas
Licenciatura en Biotecnología

daniel.mendozal@alumno.buap.mx, giselle.velas@alumno.buap.mx, yair.chama@alumno.buap.mx

Resumen

Las saponinas son un grupo amplio de moléculas de naturaleza anfipática distribuidas en gran cantidad de plantas superiores, entre las que destacan tubérculos del género *Dioscorea*. Su estructura está compuesta por una parte hidrofílica y otra hidrofóbica, llamada sapogenina. Dentro de este último grupo se encuentra la diosgenina, la cual ha probado tener amplios usos en el área médica, por ejemplo, como precursor común de fármacos esteroideos. De esta manera, el presente artículo pretende proporcionar información reciente sobre las aplicaciones de la diosgenina, centrándose en tres áreas de interés médico—cáncer, biomateriales y enfermedad de Alzheimer—con la finalidad de exponer el potencial clínico de esta molécula.

Palabras clave: Diosgenina, Sapogenina, Esteroides, Neurología, Cáncer, Biomateriales

Abstract

Saponins are a large group of amphipathic molecules distributed in a considerable number of vascular plants, among which tubers belonging to the genus *Dioscorea* are notable. Their structure is composed of a hydrophilic moiety and a hydrophobic moiety,

called saponin. The latter group includes diosgenin, which has been widely used in the medical field, for example, as a typical precursor of steroidal drugs. Therefore, the main purpose of this article is to present recent information on the applications of diosgenin, focusing on three areas of medical interest—cancer, biomaterials and Alzheimer's disease—in order to display the clinical potential of this molecule.

Keywords: Diosgenin, Saponin, Steroids, Neurology, Cancer, Biomaterials

1. Introducción

1.1. ¿Qué es una saponina y por qué es esteroidea?

Las saponinas son compuestos de naturaleza variada que se encuentran en abundancia en el reino vegetal. Se ha reportado que estas moléculas orgánicas tienen la capacidad de producir espuma o lisar eritrocitos (Mohamed *et al.*, 2019). De manera general, estos compuestos son de naturaleza anfipática, ya que contienen una parte hidrofílica (azúcares como D-glucosa, D-xilosa, entre otros) y una parte hidrofóbica, llamada saponina. Esta última puede tener estructuras triterpenoides o esteroideas (Figura 1); las cuales han mostrado diferentes actividades biológicas (Podolak *et al.*, 2010).

La diferencia de los núcleos radica en el número de carbonos que forman parte de la aglicona, siendo para la de tipo esteroide 27 átomos de carbono que conforman un triterpenoide tetracíclico, y 30 átomos de carbono para la de tipo triterpenoide, que conforman un núcleo pentacíclico (Martínez, 2001).

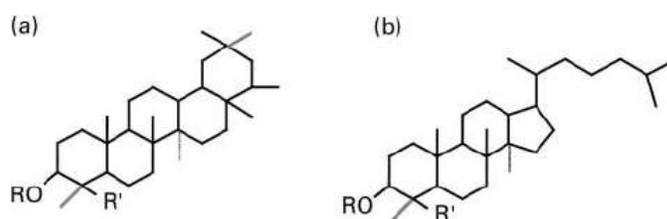


Figura 1. Estructura básica de las saponinas: (a) triterpenoide y (b) esteroide. Fuente: Desai *et al.* (2009).

1.2. Fuentes de saponinas

Se cree que de forma natural las saponinas tienen funciones antimicrobianas, antifúngicas y plaguicidas en las plantas (Desai *et al.*, 2009). Estos efectos biológicos se han asociado con su capacidad de permear las membranas de las células (Desai *et al.*, 2009).

Las saponinas se extraen de plantas como *Dioscorea* sp., *Trigonella* sp., *Costus* sp. y *Smilax* sp. De estas especies en particular, se obtiene la dioscina (Figura 2), una saponina que mediante la hidrólisis ácida o enzimática genera una sapogenina esteroidea conocida como diosgenina (Jesus *et al.*, 2016).

En el siglo XX, el barbasco, o *Discorea composita*, era usado por los pueblos indígenas de México para tratar dolores musculares y como anticonceptivo. En aquel tiempo, se sabía que contenía sapogeninas esteroideas y otros esteroides, como colesterol, estigmasterol y beta-sitosterol. Actualmente, se usa en la industria farmacéutica para la elaboración de anticonceptivos (Iván y Parra, 2004).

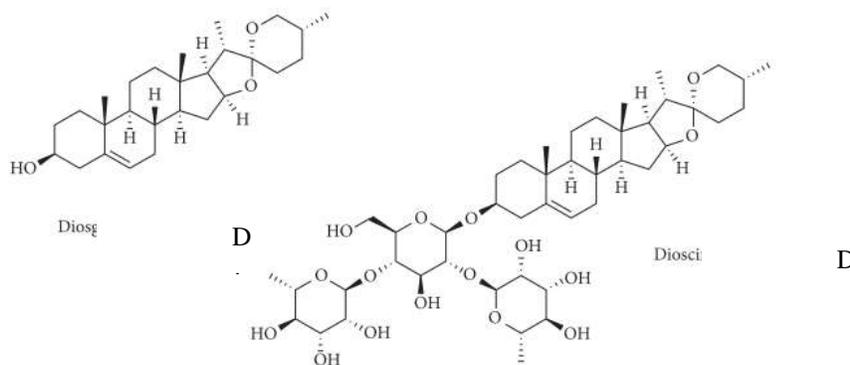


Figura 2. Estructura química de la diosgenina y la dioscina. Fuente: Jesus *et al.*, (2016).

1.3. Diosgenina como gran potencial médico

La diosgenina tiene importancia farmacológica, ya que muchos medicamentos esteroideos, como hormonas sexuales y corticoesteroides, se obtienen de forma semisintética a partir de este precursor natural (Jesus *et al.*, 2016).

Además, este compuesto ha mostrado tener otras actividades biológicas, como antiinflamatorias, puesto que reduce la producción de mediadores inflamatorios, y antimetastásicas, por inhibir factores angiogénicos como la integrina y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por *Vascular Endothelial Growth Factor*). También se han reportado propiedades antialérgicas, al suprimir la producción de IgE, y antioxidantes (Sethi *et al.*, 2018). Sus aplicaciones son vastas, por lo que en este trabajo se detalla su uso sólo en algunas áreas como el desarrollo de nuevos biomateriales, el tratamiento contra la enfermedad de Alzheimer y su potencial antiproliferativo contra ciertas líneas de cáncer, como el de mama y el osteosarcoma.

1.4. Objetivo

Dar a conocer un panorama actual acerca de las saponinas esteroideas en México y el mundo, así como su potencial en el área médica para la síntesis de fármacos con potencial anticancerígeno, el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y la producción de biomateriales.

2. Desarrollo

2.1. Hueso a partir de diosgenina

Según la Sociedad Europea de Biomateriales, aquel material que interactúe con los sistemas biológicos para obtener una función específica es un biomaterial. Un biomaterial se puede emplear para aumentar o reemplazar algún tejido, órgano o función (Sidhu *et al.*, 2019). De hecho, se han ocupado en diversas partes del cuerpo en forma de válvulas artificiales para reemplazar válvulas defectuosas en el corazón, mallas metálicas que se colocan dentro de las arterias para mantenerlas abiertas y servir de tratamiento en enfermedades coronarias e implantes para reemplazar estructuras óseas (Gobbi, 2019).

Los biomateriales pueden ser sintéticos, naturales, metálicos o cerámicos, así como una combinación de éstos conocidos como resinas o composites (Figura 3). Cada una de estas presentaciones muestra características particulares, ventajas y desventajas. Por ejemplo, los polímeros sintéticos como el ácido poliláctico (PLA), el ácido poliglicólico (PGA) y el ácido caprolactona (PCL) poseen propiedades mecánicas óptimas y se pueden amoldar a las formas deseadas, pero tienen la desventaja de ser de origen

petroquímico, como el polietileno y el poliuretano (Drahansky *et al.*, 2016), y también se ha reportado que generan poca adhesión y crecimiento celular.



Figura 3. Aplicaciones de los biomateriales en diversos dispositivos médicos. Modificado de: Bose y Bandyopadhyay, 2013.

Los polímeros naturales como la seda, el ácido hialurónico y el quitosano presentan características interesantes como permitir su degradación para ser reemplazado por tejido nuevo; sin embargo, su composición puede variar de acuerdo con las condiciones del organismo del cual se obtiene. Asimismo, estos materiales tienen la inconveniencia de ser inmunogénicos, por lo que existe la posibilidad de rechazo (Ratner, 2019).

Las saponinas pueden servir de materia prima para la obtención de nuevos biomateriales. En el caso de la diosgenina, ésta ha mostrado tener influencia en el tratamiento de enfermedades óseas, donde se ha reportado que en dosis bajas promueve la formación de hueso al estimular al factor de transcripción Runx2, que se encuentra encima de la cascada genética de la mayoría de los genes específicos para osteoblastos, como el colágeno tipo I, el cual es una de las principales proteínas para la maduración de la matriz extracelular (Alcantara *et al.*, 2011).

La aplicación en el área médica como biomaterial o como fármaco contra enfermedades como la osteoporosis está limitada por presentar baja solubilidad en agua. Esto genera poca adsorción del compuesto y toxicidad en la mucosa gastrointestinal. Por consiguiente, existe interés en el área farmacéutica para modificar y sintetizar compuestos análogos a la diosgenina; por ejemplo, se ha observado que la adición de arginina soluciona estos problemas y mejora la actividad biológica (Liao *et al.*, 2018).

2.2. Diosgenina en el cerebro

Se estima que en el mundo hay más de 15 millones de casos afectados por algún tipo de demencia, entre las cuales la enfermedad de Alzheimer es la más común. Esta enfermedad se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria, así como de funciones cognitivas que perjudican las actividades más cotidianas. Se ha demostrado que las personas con una edad mayor o igual a los 65 años tienen 0.5% mayor probabilidad de padecer de la enfermedad. Este porcentaje aumenta hasta 8% al superar los 85 años de edad (Yang y Tohda, 2018).

Actualmente, se han reportado dos mecanismos de acción para el tratamiento de la demencia, los cuales consisten en inhibir la acción de la acetilcolinesterasa y participar como moduladores de los receptores glutamatérgicos, como antagonistas de receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato) (López, 2015).

En modelos murinos se ha reportado que la diosgenina ha mostrado mejorar la sintomatología de la enfermedad, específicamente en regiones responsables de la memoria y el reconocimiento de objetos. Además, ha disminuido significativamente las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares en la corteza cerebral y el hipocampo (Tohda *et al.*, 2012). La formación de estas dos estructuras proteicas insolubles son determinantes para la enfermedad de Alzheimer (Tolar *et al.*, 2019).

Otros estudios han demostrado que la administración continua de diosgenina conduce a una respuesta favorable contra la degeneración neuronal y la pérdida de memoria, sintomatología característica de la demencia (Yang y Tohda, 2018). Las sapogeninas esteroideas revierten la atrofia de las neuritas y la pérdida de la sinapsis, lo que provoca una mejora progresiva de las funciones cognitivas en modelos murinos. También se han utilizado derivados de la diosgenina, como el caprospinol que mejora la disfunción de la memoria, ya que reduce el depósito de sustancias de origen amiloide (Tohda, 2016).

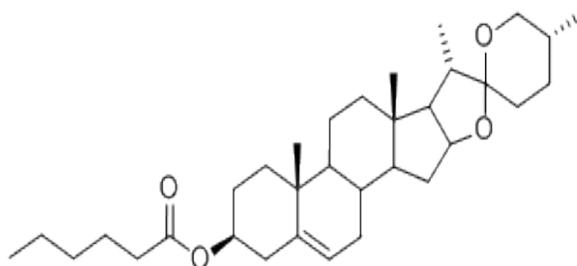


Figura 4. Estructura del caprospinol. Fuente: Papadopoulos, 2011.

2.3. Diosgenina contra el cáncer

El cáncer es una enfermedad que ha tenido un impacto importante en la salud humana, puesto que se ha vuelto una de las principales causas de muerte año tras año, lo cual ha provocado que en las últimas décadas se hayan generado nuevos productos farmacéuticos y que haya habido una repercusión en la economía mundial (Tong, 2012).

En las estadísticas reportadas por *Globocan*, tan sólo en 2018, se presentaron 18.1 millones de casos nuevos a nivel mundial, entre los cuales destacan el cáncer de pulmón, de mama y colorrectal (Figura 5). En ese mismo año, se reportaron 9.6 millones de defunciones por causa de esta enfermedad.

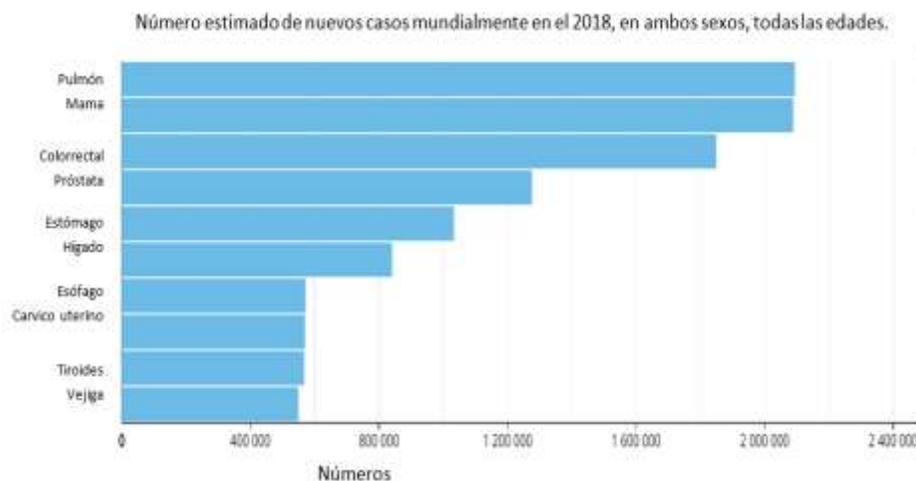


Figura 5. Gráfica de incidencia de cáncer en 2018. Fuente: Globocan, 2019. Consultado el 26 de noviembre de 2019.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es un proceso que se caracteriza por el crecimiento y la diseminación incontrolados de células anormales, las cuales se desarrollan en cualquier tipo de tejido y pueden propagarse a diferentes compartimientos en el organismo mediante un proceso denominado metástasis (Sethi *et al.*, 2018).

En años recientes, se ha mostrado la tendencia a obtener precursores de fármacos con efectos anticancerígenos a partir de productos naturales provenientes de plantas, microorganismos u organismos marinos, los cuales han demostrado ser una fuente eficaz para el desarrollo de nuevas moléculas bioactivas (Jesus *et al.*, 2016).

Una de estas moléculas es la diosgenina, la cual ha demostrado tener interesantes propiedades anticancerígenas y presenta cierto perfil de uso seguro. Estas actividades están asociadas a la regulación de múltiples vías de crecimiento, diferenciación y muerte celular, arresto del ciclo celular, modulación de la actividad de caspasas, entre otras (Porras y Marzo, 2010).

La apoptosis es un proceso natural que forma parte de la conservación de la homeostasis de los organismos pluricelulares. Se trata de una muerte controlada de células que han experimentado daños irreversibles o se encuentran en proceso de senescencia. Este proceso tiene como objetivo evitar la proliferación de células anormales (Porras y Marzo, 2010). Si no se hace un balance correcto en el proceso, se favorece la aparición de cáncer o enfermedades autoinmunes.

En este ámbito, la diosgenina ha demostrado ser un inductor de apoptosis a través de diversos mecanismos dependiendo del tipo de línea celular (Chen *et al.*, 2015), entre las cuales destacan las células de osteosarcoma y las células de cáncer de mama donde se produce un arresto celular, mientras que en líneas celulares de cáncer de pulmón se ha visto que a concentraciones superiores a $5\mu\text{mol/L}$ se suprime la actividad de telomerasas (Chen *et al.*, 2015).

Entre los factores que propician la evasión del sistema inmune y la metástasis, se ha propuesto la angiogénesis como uno de los más importantes. Ésta se define como la creación de vasos sanguíneos que proveen de oxígeno y nutrientes al tumor, por lo cual,

durante años, se ha estudiado la regresión tumoral por medio de inhibidores de angiogénesis (Zetter, 1998). Se ha reportado que la diosgenina suprime factores asociados a la angiogénesis como VEGF, inhibiendo el proceso de metástasis (Chen *et al.*, 2015).

2.4. ¿Qué se hace en México?

La investigación de las saponinas esteroideas en México empezó con el Dr. Russel E. Marker, quién realizó estudios de plantas del género *Dioscorea* en los bosques de Norte y Centroamérica en busca de moléculas con capacidad de transformarse químicamente en hormonas sexuales; sin embargo, lo que encontró fue una sustancia llamada diosgenina. Hoy en día se conoce como la primera biomolécula de la cual por primera vez se sintetizó progesterona a partir de la raíz de la planta “cabeza de negro” (*Dioscorea macrostachya*). Debido al éxito de la síntesis de la hormona sexual femenina, México se colocó a la vanguardia de la industria hormonal (Miramontes, 2001). Por otro lado, se sabe que la noretisterona, un antiovulatorio, se patentó primero en México y en todo el mundo después.

Estudios recientes, como el de la Dra. Eugenia Lugo, sobre la caracterización de las saponinas de *Agave durangensis* y *Agave salmiana* subsp. *crassispina* y su efecto en la pared y la membrana celular de levaduras fermentativas como *Saccharomyces cerevisiae* y *Kluyveromyces marxianus*, y sobre la identificación de dos agliconas (manogenina y gentrogenina) no reportadas hasta el momento, han brindado a México mayor información acerca del potencial de las saponinas esteroideas en el área vegetal, ya que son de gran importancia industrial al ser utilizadas como un metabolito de defensa contra el crecimiento de levaduras en procesos fermentativos como el del agave (Valle, 2016).

Cabe destacar que en México existen múltiples líneas de investigación acerca de las saponinas esteroideas, como el caso del Dr. Jesús Sandoval Ramírez y colaboradores de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, quienes se han distinguido por sus múltiples aportaciones en el área de la química orgánica y en estos últimos años se han especializado en la extracción del barbasco para obtener diosgenina y en la transformación de ésta para producir candidatos a fármacos y generar hormonas

sexuales, compuestos para la regeneración de hueso, promotores de crecimiento vegetal y moléculas bioactivas con actividad anticancerígena.

2.5. Otras aplicaciones de las saponinas

En los últimos años, el uso excesivo de productos químicos con acción plaguicida ha ocasionado problemas en la salud humana y pérdida de la biodiversidad, por lo cual las tendencias actuales buscan estrategias para reducir el impacto ambiental de estas prácticas. En este ámbito, las saponinas han sido propuestas como una opción segura para el ambiente aprobada por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA, por Environmental Protection Agency) (Fernández *et al.*, 2015). Según el estudio realizado por Fernández, Castellanos y Ortega (2015), se ha comprobado que las saponinas presentes en la especie *Myzus persicae* tiene efectos contra áfidos, los cuales son insectos plaga que succionan la sabia de las plantas (Fernández *et al.*, 2015).

En otros estudios, las saponinas han sido utilizadas como precursores de moléculas bioactivas con actividad promotora de crecimiento vegetal a través de la modificación química de la cadena lateral, creando derivados 22-oxocolestánicos (Zeferino *et al.*, 2015).

3. Conclusión

Existen compuestos bioactivos presentes en la naturaleza que pueden tener aplicación en diversas áreas como crecimiento vegetal, plaguicidas y tratamiento contra diversas enfermedades. Uno de estos compuestos es la diosgenina, una saponina esteroidea que se deriva de la hidrólisis de una saponina conocida como dioscina.

Si bien en este trabajo se exponen ciertas aplicaciones médicas, el uso de la diosgenina no se limita a éstas, ya que como se mencionó anteriormente su modificación química permite aumentar su potencial en diversas áreas. Mediante el avance de la tecnología se pueden emplear programas bioinformáticos como los estudios de acoplamiento molecular, donde se pueden evaluar la afinidad y los derivados de la diosgenina en distintas proteínas blanco.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Dr. Enrique González Vergara por la oportunidad de publicar el presente artículo, así como el haber proporcionado las herramientas necesarias para su realización. Gracias por esta experiencia que es fundamental para nuestra formación profesional. Asimismo, agradecemos al Dr. Jesús Sandoval Ramírez y al M.C. Alan Carrasco Carballo por guiarnos a través del camino de la química orgánica al compartir sus conocimientos e impulsarnos a lo largo de nuestra carrera. Finalmente, agradecemos a nuestras familias por ser nuestro cimiento y apoyo durante nuestra etapa universitaria.

Referencias

- Alcantara, E. H.; Shin, M. Y.; Sohn, H. Y.; Park, Y. M.; Kim, T.; Lim, J. H.; ... Kwun, I. S. (2011). Diosgenin stimulates osteogenic activity by increasing bone matrix protein synthesis and bone-specific transcription factor Runx2 in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 22(11), 1055-1063. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.09.003>.
- Bose, S. y Bandyopadhyay, A. (2013). Introduction to Biomaterials. En *Characterization of Biomaterials*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415800-9.00001-2>.
- Chen, Y.; Tang, Y. M.; Yu, S. L.; Han, Y. W.; Kou, J. P.; Liu, B. L. y Yu, B. Y. (2015). Advances in the pharmacological activities and mechanisms of diosgenin. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 13(8), 578-587. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(15\)30053-4](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(15)30053-4).
- Desai, S. D.; Desai, D. G. y Kaur, H. (2009). Saponins and their biological activities. *Pharma Times*, 41(3), 13-16.
- Drahansky, M.; Paridah, M.; Moradbak, A.; Mohamed, A.; Owolabi, F.; Abdulwahab Taiwo; Asniza, M. y Abdul Khalid, S. H. (2016). Polymerization of Peptide Polymers for Biomaterial Applications. *Intech, i(Turismo)*, 13. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/57353>.
- Fernández, A.; Castellanos, L. y Ortega, I. (2015). Efectividad del extracto de *Furcraea hexapetala* (Jacq.) Urban sobre áfidos y ácaros fitófagos. *Revista Científica Agroecosistemas*, 3(1), 2015.
- Gobbi, S. J. (2019). Requirements for Selection/Development of a Biomaterial. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 14(3). <https://doi.org/10.26717/bjstr.2019.14.002554>.
- Iván, A. y Parra, R. (2004). Historia de la Ginecología y Obstetricia: Pasado, Presente y Futuro de las Progestinas (Past, Present and Future of Progestogens). *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 55(2), 167-173. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v55n2/v55n2a09.pdf>.
- Jesus, M.; Martins, A. P. J.; Gallardo, E. y Silvestre, S. (2016). Diosgenin: Recent Highlights on Pharmacology and Analytical Methodology. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4156293>.

- Liao, A. M.; Jung, H.; Yu, J. W.; Lee, D. H.; Park, S. S.; Cai, B. y Chun, C. J. (2018). Synthesis and biological evaluation of arginyl-diosgenin conjugate as a potential bone tissue engineering agent. *Chemical Biology and Drug Design*, 91(1), 17-28. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13050>.
- López Locanto, Ó. (2015). Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Archivos de Medicina Interna*, 37(2), 61-67.
- Martínez, A. (2001). Saponinas esteroides. *Medicine*, 1-22.
- Miramontes, L. E. (2001). Industria de los esteroides en Mexico. *Revista de La Sociedad Química de México*, 45(3), 102-104. Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0583-76932001000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=es.
- Mohamed, M.; El, A.; Ashour, A. S.; Sadek, A. y Melad, G. (2019). A review on saponins from medicinal plants: chemistry , isolation , and determination. *Journal of Nanomedicine Research*, 8(1), 6-12. <https://doi.org/10.15406/jnmr.2019.08.00199>.
- Podolak, I.; Galanty, A. y Sobolewska, D. (2010). Saponins as cytotoxic agents: A review. *Phytochemistry Reviews*, Vol. 9, pp. 425-474. <https://doi.org/10.1007/s11101-010-9183-z>.
- Porras, A. y Marzo, I. (2010). SEBBM DIVULGACIÓN Apoptosis: una forma controlada de muerte. *Universidad Complutense / Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular y Celular*, 1(1), 1-2. https://doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2010.05.1.
- Ratner, B. D. (2019). Biomaterials: Been There, Done That, and Evolving into the Future. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 21(1), 171-191. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-062117-120940>.
- Sethi, G.; Shanmugam, M. K.; Warriar, S.; Merarchi, M.; Arfuso, F.; Kumar, A. P. y Bishayee, A. (2018). Pro-apoptotic and anti-cancer properties of diosgenin: A comprehensive and critical review. *Nutrients*, Vol. 10, 19 de mayo de 2018. <https://doi.org/10.3390/nu10050645>.
- Sidhu, S. S. (2019). *Biomaterials in Orthopaedics and Bone Regeneration* (P. S. Bains, S. S. Sidhu, M. Bahraminasab y C. Prakash, Eds.). <https://doi.org/10.1007/978-981-13-9977-0>.
- Tohda, C. (2016). New age therapy for Alzheimer's disease by neuronal network reconstruction. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 39(10), 1569-1575. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00438>.
- Tohda, C.; Urano, T.; Umezaki, M.; Nemere, I. y Kuboyama, T. (2012). Diosgenin is an exogenous activator of 1,25D 3-MARRS/Pdia3/ERp57 and improves Alzheimer's disease pathologies in 5XFAD mice. *Scientific Reports*, 2, 1-11. <https://doi.org/10.1038/srep00535>.
- Tolar, M.; Abushakra, S. y Sabbagh, M. (2019). The path forward in Alzheimer's disease therapeutics: Reevaluating the amyloid cascade hypothesis. *Alzheimer's & Dementia*, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.09.075>.
- Tong, Q. Y.; He, Y.; Zhao, Q. B.; Qing, Y.; Huang, W. y Wu, X. H. (2012). Cytotoxicity and apoptosis-inducing effect of steroidal saponins from *Dioscorea zingiberensis* Wright against cancer cells. *Steroids*, 77(12), 1219-1227. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.04.019>.
- Valle, E. M. A. (2016). Caracterización de saponinas de *Agave durangensis* y *salmiana* , y su efecto en la pared y membrana celular de *Kluyveromyces marxianus* y *Saccharomyces cerevisiae*, 1-125.
- Vanessa, Q. F.; Londoño, G.; Susana, Q. F.; Villa, A.; Luisa, D.; Medina, O.; ... Cardona, M. (2014). Actividad espermicida de saponinas esteroideas y triterpénicas extraídas de diferentes plantas. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 19(1), 76-84. Recuperado de: <http://scielo.sld.cuhttp://scielo.sld.cu>.
- Yang, X. y Tohda, C. (2018). Diosgenin restores A β -induced axonal degeneration by reducing the expression of heat shock cognate 70 (HSC70). *Scientific Reports*, 8(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30102-8>.

Zeferino-Diaz, R.; Hilario-Martinez, J. C.; Rodriguez-Acosta, M.; Sandoval-Ramirez, J. y Fernandez-Herrera, M. A. (2015). 22-Oxocholestanes as plant growth promoters. *Steroids*, 98, 126-131. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.03.005>.

Zetter, PhD, B. R. (1998). Angiogenesis and Tumor Metastasis. *Annual Review of Medicine*, 49(1), 407-424. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.49.1.407>.

