

Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila

ISSN: En trámite

Publicada desde 2009

JBCT-JOURNAL OF BIOPROCESS AND CHEMICAL TECHNOLOGY, año 2021 Volumen 13, No. 25, enero – junio 2021, es una publicación semestral editada por la Universidad Autónoma de Coahuila, a través de la Dirección de Investigación y Posgrado. Boulevard Venustiano Carranza s/n colonia República Oriente, C.P. 25380, Saltillo, Coahuila, tels.: (844) 4-14-85-82 y 4-10-02-78, <http://www.biochemtech.uadec.mx>, jbct@uadec.edu.mx. Editor Responsable Mónica L. Chávez González. Reserva de Derechos al uso exclusivo No. 04-2019-011112445500-203 **ISSN:** (en trámite), ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Responsable de la última actualización de este Número, Departamento de Divulgación y Comunicación Digital de la Dirección de Investigación y Posgrado UA de C, Ing. Carlos F. Robledo Flores, Edificio “D” planta alta, unidad Camporredondo, Saltillo, Coahuila, C.P. 25280, fecha de última modificación, 01 de enero de 2021.



JBCT

Journal of BioProcess and Chemical Technology

CONSEJO EDITORIAL

Editores en jefe:

Dra. Mónica L.
Chávez González
Dra. Adriana C.
Flores Galleos
Dr. Juan A.
Ascacio Valdes

Consejo Editorial:

Dr. Cristóbal N. Aguilar González, Dr. José Luis Martínez Hernández, Dr. David Castro Lugo.

Comité editorial:

Dra. Claudia Magdalena López Badillo, Dra. Anilu Rubio Ríos, Dra. Aidé Sáenz Galindo, Dr. Leonardo Sepúlveda Torre

Comité técnico editorial nacional e internacional

Dr. Damaso Navarro Rodríguez (Materiales Avanzados Centro de Investigación en Química Aplicada); Dr. Sylvain Guyot Agroquímica (INRA-Unité de Recherches Cidricoles, Biotransformation des Fruits et Légumes. Francia); Dra. Arely Prado Barragán (Bioreactores y Fermentaciones Universidad Autónoma Metropolitana); Dr. Deepak Kumar Verma (Department of Agricultural and Food Engineering. Indian Institute of Technology); Dra. Virginia Nevárez Moorillón (Biotecnología Universidad Autónoma de Chihuahua); Dr. Zainul Akmar Zakaria (Chemistry & Engineering. Universiti Teknologi Malaysia); Dra. Anna Ilna Dimitrevna (Nanomateriales y Biotecnología Universidad Autónoma de Coahuila); Dra. Liliana Serna (Ciencia y Tecnología de Alimentos Universidad Nacional de Colombia); Dr. Romeo Rojas Molina (Ciencia y Tecnología de Alimentos Universidad Autónoma de Nuevo León); Dra. Gisela Tubio (Biotecnología Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario); Dr. José Juan Buenrostro Figueroa (Ciencia y Tecnología de Alimentos Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C.); Dr. Miguel Cerqueira (Nanomateriales International Iberian Nanotechnology Laboratory. Portugal); Dr. Miguel Ángel Aguilar González (Materiales Centro de Investigación y de Estudios Avanzados-IPN); Dr. Sócrates Palacios (Revalorización de residuos Escuela Superior Politécnica del Litoral (ESPOL). Ecuador); Dr. Miguel Velázquez Manzanares (Química Analítica Universidad Autónoma de Coahuila); Dra. Alessandra Napolitano (Biomateriales University of Naples Federico II. Italia); Dr. Nagamani Balagurusamy (Catálisis enzimática y fermentaciones Universidad Autónoma de Coahuila); Dr. José A. Teixeira (Ingeniería Bioquímica University of Minho. Portugal); Dr. Luis Víctor Rodríguez Durán (Bioprocesos Universidad Autónoma de Tamaulipas); Dr. Sevastianos Roussos (Biotecnología y Biorremediación Université Paul Cezanne, Francia); Dr. Jorge Enrique Wong Paz (Bioprocesos Instituto Tecnológico de Ciudad Valles); Dr. Luis Bermudez Humarán (microbiología e Inmunología MICALIS Institute. INRA, Francia); Dr. Shiburaj Sugathan (Microbiology Jawaharlal Nehru Tropical Botanic Garden and Research Institute. India.); Dr. Sabu Abdulhameed (Biotecnología y Microbiología. Kannur University)

Journal of BioProcess and Chemical Technology Revista
Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila
Volumen13, No. 25, enero – junio de 2021

Contenido

Editorial No. 25

Dra. Mónica L. Chávez González

Ester fenetílico del ácido cafeico, un compuesto bioactivo con potenciales aplicaciones médicas

Caffeic acid phenethyl ester, a bioactive compound with potential medical applications

Ávila-Castillo, B., Solís-Villafranco, M., Soria-Ibarra, P., Rodríguez-Durán, N.R., Aguilar, C.N., Saucedo-Castañeda, G., y Rodríguez-Durán, L.V.

Use of Iodine as a Tolerance Inducer in Tomato Seedlings Under Salinity Stress

Uso del Yodo Como Inductor a la Tolerancia en Plántulas de Tomate Bajo Condiciones de Estrés por Salinidad

Pérez-Salas, S. and Medrano-Macías, J.

Editorial enero -junio 2021

Al equipo Editorial de JBCT nos es grato presentarles el número 25 del Journal of BioProcess and Chemical Technology, en esta ocasión se presenta una revisión acerca del éster fenílico del ácido cafeico como uno de los compuestos biológicos con mayores actividades reportadas, se hace una revisión detallada y minuciosa acerca de este compuesto. Además, presentamos un artículo original en donde se demuestra el potencial que tiene el elemento yodo para actuar como inductor a la tolerancia en plantas de tomate bajo condiciones de estrés por salinidad. Esperamos que disfruten la lectura de este el más reciente número de la revista.

Dra. Mónica L. Chávez González
Editor

Ester fenetílico del ácido cafeico, un compuesto bioactivo con potenciales aplicaciones médicas

Caffeic acid phenethyl ester, a bioactive compound with potential medical applications

Ávila-Castillo, B.¹, Solís-Villafranco, M.¹, Soria-Ibarra, P.¹, Rodríguez-Durán, N.R.¹, Aguilar, C.N.², Saucedo-Castañeda, G.³, y Rodríguez-Durán, L.V.^{1*}

¹Unidad Académica Multidisciplinaria Mante, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Blvd. Enrique Cárdenas González 1201 Pte. Col. Jardín, C.P. 89840, Ciudad Mante, Tamaulipas, México.

²Grupo de Bioprocesos y Bioproductos. Departamento de Investigación en Alimentos, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila. Blvd. Venustiano Carranza y J. Cárdenas s/n, Col. Republica Oriente, 25280 Saltillo, Coahuila, México.

³ Departamento de Biotecnología, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, C.P. 09340, Ciudad de México, México.

Corresponding author E-mail: luis.duran@docentes.uat.edu.mx. Phone: +52 831-233-8100

Recibido: Noviembre 2020

Aceptado: Diciembre 2020

Resumen

El éster fenetílico del ácido cafeico (CAPE) es un compuesto fenólico natural presente en el propóleo y es uno de sus principales principios activos. Se ha demostrado que el CAPE tiene importantes actividades biológicas, tales como: antioxidante, antiinflamatoria, antiviral, inmunomodulatoria, antiangiogénica, antiinvasiva, anti-metastásica, carcinostática, neuroprotectora, hepatoprotectora y cardioprotectora. Por ello, el CAPE tiene potenciales aplicaciones médicas. Se ha propuesto el uso del CAPE para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, de desórdenes neurodegenerativos y cardiovasculares, así como de enfermedades alérgicas. También se ha propuesto su uso como agente antiviral en el tratamiento de virus como el HIV y el virus de la influenza. Además, el CAPE se ha utilizado como agente antimicrobiano en la elaboración de sutura, y como ingrediente en productos para el cuidado de la piel, para la prevención de la obesidad y para la regulación del crecimiento del cabello. En esta revisión se analizan y discuten las principales actividades biológicas y las potenciales aplicaciones médicas del CAPE.

Palabras clave: Polifenoles, Compuestos bioactivos, Propóleo, Antioxidante, Anti-cáncer.

Abstract

Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) is a natural phenolic compound present in propolis and is one of its main active principles. CAPE has been shown to have important biological activities, such as: antioxidant, anti-inflammatory, antiviral, immunomodulatory, antiangiogenic, anti-invasive, anti-metastatic, carcinostatic, neuroprotective, hepatoprotective and cardioprotective activities. Therefore, CAPE has potential medical applications. The use of CAPE has been proposed for the treatment of different types of cancer, neurodegenerative and cardiovascular disorders, as well as allergic diseases. Its use as an antiviral agent in the treatment of viruses such as HIV and the influenza virus has also been proposed. In addition, CAPE has been used as an antimicrobial agent in the manufacture of sutures, and as an ingredient in products for skin care, for the prevention of obesity and the regulation of hair growth. This review analyses and discusses the main biological activities and potential medical applications of CAPE.

Keywords: Polyphenols, Bioactive compounds, Propolis, Antioxidant, Anti-cancer.

INTRODUCCIÓN

El éster fenetílico del ácido cafeico (CAPE, por sus siglas en inglés) es un compuesto fenólico natural, formado por la esterificación del ácido cafeico y el alcohol fenetílico (Figura 1). El CAPE es uno de los compuestos con más actividades biológicas que se encuentran en el propóleo producido por las abejas, y es uno de los compuestos fenólicos que le otorgan a éste diversas propiedades farmacológicas, tales como actividad antioxidante, antimicrobiana, antiinflamatoria, antiangiogénica, entre otras (Osés y col., 2020).

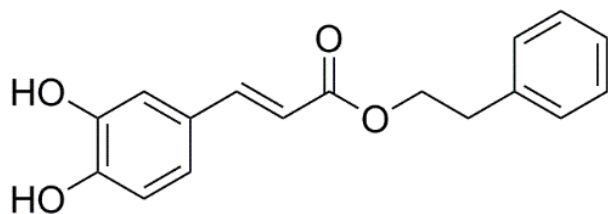


Figura 1. Estructura química del éster fenetílico del ácido cafeico

Estudios han mencionado que las diversas y variadas actividades biológicas que presenta el CAPE se deben a su estructura química. Wu y col. (2019) exploraron la relación estructura-actividad del CAPE y sus derivados. Ellos modificaron la estructura, cambiando el tipo, número y posición de los grupos hidroxilo para comprobar si los grupos fenólicos ejercían un efecto en las actividades antiinflamatorias y antioxidantes de los compuestos. En este trabajo se llegó a la conclusión de que el efecto neuro protector mejoró al reemplazar el feniletilo por diferentes grupos liposolubles.

También se ha mencionado acerca de los efectos que el CAPE podría tener en cuanto al cáncer, como la actividad anti proliferativa y apoptótica. En un estudio en donde se aisló CAPE de leña de *Cinnamomum cassia*, un árbol comúnmente usado como medicina tradicional en ciertas regiones de Asia, para el tratamiento de cáncer. Este estudio indicó que el CAPE inhibe la actividad transcripcional del factor AP-18 a través de la promoción de la degradación de la proteína c-Fos. Lo cual indica que el CAPE podría ser potencialmente aplicado en tratamientos contra el cáncer (Shin y col., 2019).

El propóleo ha sido utilizado desde la prehistoria usaban para fines medicinales. Sin embargo, el éster fenetílico del ácido cafeico ha sido mencionado en la literatura científica tan solo desde el año 1988 (Bankova, y col., 2018). Desde entonces se ha mostrado interés por este compuesto, debido principalmente a sus propiedades biológicas. Por ello la relevancia de la investigación de este compuesto ha ido en auge hasta la fecha, con el fin de encontrar todas las propiedades que podrían ser útiles en su aplicación farmacológica.

Los estudios realizados en la primera década después del descubrimiento del CAPE demostraron ser fructíferos al confirmar que posee amplias actividades biológicas tales como antioxidante, antibacteriana, antifúngica, antiinflamatoria, neuro protectora, hepatoprotectora, cardioprotectora, anti-mutagénica, carcinostática, entre otras. A continuación, se describen algunas de las actividades biológicas que han sido demostradas para este compuesto.

Actividad antioxidante

En los últimos años diversas investigaciones han destacado al CAPE como un antioxidante de origen natural, para la prevención y tratamiento de diversas enfermedades las cuales se menciona son de origen oxidativo (Farré y col., 2004). Las investigaciones sobre la actividad antioxidante del CAPE muestran que es capaz de neutralizar el estrés oxidativo (Tolba y col., 2016).

El propóleo se puede usar como una fuente fácilmente accesible de antioxidantes naturales, como el CAPE y también puede ser usado como un suplemento alimenticio o para estabilizar los alimentos contra el deterioro oxidativo (Moraes y col., 2010). Un estudio sobre la composición del propóleo realizado en Perú demostró una actividad antioxidante proveniente del CAPE, pero poco potente, lo cual tuvo correlación con la baja concentración de CAPE (Banskota y col., 2001).

Los antioxidantes evitan que se produzcan daños tisulares por radicales libres, reduciendo su formación o eliminándolos una vez originados. De esta manera, pueden ayudar a prevenir enfermedades asociadas al estrés oxidativo como la diabetes, la neurodegeneración, las enfermedades hepáticas, cardiovasculares y cáncer (Albano, 2006; Butterfield y col., 2006; Davidson y Duchon, 2007). Por ejemplo, un estudio realizado en ratas con lesiones cerebrales (isquemia cerebral) determinó el efecto del CAPE, generadas por la liberación de radicales libres. Los resultados indican que la administración aguda de CAPE suprime la isquemia inducida por la peroxidación lipídica y el daño cerebral, encontrándose que CAPE ofrece una ventaja terapéutica sobre otros antioxidantes, como el tocoferol (Irmak y col., 2003).

Actividad antibacteriana

Otra propiedad funcional del CAPE es su actividad antibacteriana. Diversos estudios han demostrado el efecto antibacteriano del CAPE. Por ejemplo, Kishimoto y col. (2005) evaluaron la actividad antimicrobiana de diferentes ésteres del ácido cafeico y encontraron que el CAPE inhibe el crecimiento de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, y *Pseudomonas aeruginosa* con una concentración mínima inhibitoria menor a la del ácido clorogénico. Más

recientemente, Niu y col. (2020) estudiaron los efectos del CAPE sobre bacterias cariogénicas comunes (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Actinomyces viscosus* y *Lactobacillus acidophilus*). Ellos encontraron que el CAPE tiene una notable actividad antimicrobiana contra bacterias cariogénicas (concentración mínima inhibitoria de 0.08 a 0.16 mg/mL). Además, el CAPE inhibe la formación de biopelículas de *S. mutans* e inhibe los factores clave de virulencia de *S. mutans* asociados con la cariogenicidad, como la producción de ácido, la tolerancia al ácido y la capacidad para producir polisacáridos extracelulares a niveles subinhibidores.

Arasoglu y col. (2016) determinaron la actividad antibacteriana del CAPE libre y nanoencapsulado sobre *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA) mediante métodos de difusión en pozos de agar, difusión en disco, microdilución en caldo y reducción porcentual. El CAPE libre no tuvo efecto antimicrobiano, mientras que el CAPE nanoencapsulado tiene una actividad antimicrobiana moderada hacia *S. aureus* y *S. aureus* MRSA.

También se han hecho otras formulaciones referentes a la capacidad antibacteriana del CAPE, por ejemplo; Ignatova y col. (2018) formularon CAPE en películas, hechas de poli (3-hidroxibutirato) recubiertas con polivinilpirrolidona, que demostraron ser bactericidas para *S. aureus* y bacteriostáticas para *E. coli*. En otros estudios similares se realizó un ensayo, en donde se crearon películas de celulosa que contenían partículas de CAPE nanométricas, las cuales lograron retener las propiedades antioxidantes del CAPE e inhibieron el crecimiento de *S. aureus* y *E. coli*. (Saelo y col., 2016)

Collins y col., (2019) determinaron la concentración mínima inhibitoria y concentración mínima bactericida para ésteres de ácido cafeico incluyendo el CAPE contra *Paenibacillus larvae*, bacteria causante de la enfermedad Loque Americana (AFB, por sus siglas en inglés) la cual afecta a las abejas, matándolas en su etapa de prepupa o pupa. Los ésteres fueron incubados de manera individual y combinados con *P. larvae* por 18 horas y se determinó una concentración inhibitoria y bactericida de 125 µg/mL para el CAPE.

En cuanto a su función biológica primaria, se trata de un antiséptico en el caso de las colmenas, existe evidencia de que la actividad antimicrobiana de la mezcla compleja de metabolitos de las plantas tiene actividad sinérgica, es decir, que es mayor que la actividad de cualquier componente individual, ya que actúa de mejor manera en forma conjunta y no de forma singular (Bankova y col. 2018).

Actividad antifúngica

A causa del aumento de la morbilidad y la mortalidad asociadas con infecciones fúngicas invasivas, con frecuencia se buscan nuevos agentes antifúngicos. Breger y col. (2007) realizaron un tamizaje de 1,266 compuestos con propiedades farmacológicas conocidas para encontrar potenciales fármacos contra *Candida albicans* usando *Caenorhabditis*

elegans como modelo *in vivo*. Ellos encontraron dos compuestos, incluyendo el CAPE, que prolongaron la supervivencia de los nematodos infectados por *C. albicans* e inhibieron la filamentación *in vivo*. Más recientemente, Sun y col. (2018) evaluaron de la interacción entre CAPE y fluconazol contra *C. albicans in vitro* e *in vivo*. Ellos observaron que el CAPE actúa sinérgicamente con FLC contra aislados clínicos resistentes a fluconazol de *C. albicans*. Además, la combinación CAPE-fluconazol extendió significativamente la longevidad y redujo la carga fúngica en *C. elegans* en comparación con el tratamiento con fluconazol o CAPE aplicados por separado. Estos resultados indican que el uso de CAPE y fluconazol en combinación tiene un potencial terapéutico considerable contra *C. albicans* resistentes al fluconazol.

Actividad antiinflamatoria

La propiedad antiinflamatoria del CAPE ha sido mencionada en la literatura desde hace algunos años, actividad que también se le ha estudiado al propóleo. Los valores de actividad antiinflamatoria del CAPE dependen de forma directa de la concentración de CAPE. Debido a esto, es bastante probable que el CAPE sea uno de los principales compuestos responsables de la actividad antiinflamatoria del propóleo. (Ferreira Campos y col., 2015).

El CAPE es un compuesto antiinflamatorio de origen natural, pero debido a su baja solubilidad y biodisponibilidad, así como a la limitada comprensión del mecanismo molecular, hacen que su uso clínico se vea limitado. Para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad del CAPE Tambuwala y col. (2019) propusieron la nano-encapsulación del CAPE con albumina y piceatanol. Las nanopartículas tuvieron un efecto antiinflamatorio mejorado en colitis inducida en ratones por dextrano sulfato de sodio (DDS), acompañado de una pequeña reducción de los niveles de p65 y factor 1-alfa (HIF-1 α) inducible por hipoxia. CAPE también suprime la expresión genética de las citocinas en condiciones de inflamación de adipocitos hipertróficos 3T3-L1, lo que indica que puede tener el potencial de suprimir las reacciones inflamatorias inducidas por la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo en pacientes con obesidad (Juman y col., 2012, Kim y col., 2013).

Actividad neuroprotectora

Estudios demostraron que el CAPE tiene la habilidad de cruzar la barrera hematoencefálica y proteger contra la pérdida de células neuronales dopaminérgicas desencadenadas por 6-hidroxidopamina *in vivo* en ratas. Se indica que el mecanismo oculto sea a través de la inhibición mediada por CAPE de la transición de permeabilidad mitocondrial (MPT). MPT es un mediador de la apoptosis de células neuronales el cual induce la liberación de citocromo c y la activación de caspasa-3 (Barros Silva y col., 2013).

Actividad anti mutagénica

El CAPE presenta una fuerte actividad antimutagénica en contra de 3-amino-1,4-dimetil-5H-pirido-(4,3-*b*) indol, 3-amino-1-dimetil-5H-pirido-(4,3-*b*) indol, alfa-2-furil-5-nitro-2-furan acrilamida, 2-aminoantraceno, N-óxido de 4-nitroquinolina, 2-amino-3-metilimidazo [4,5-*f*] quinolina, pero no en contra de 1,2-benzopireno (Kishimoto y col., 2005).

Arasoğlu y Derman (2018) investigaron la actividad anti genotóxica de las nanopartículas (NP) de ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA) cargadas con CAPE, y se llevó a cabo una comparación con el CAPE libre, donde se usó el ensayo mutagenicidad de *Salmonella*. De acuerdo con los resultados que arrojó la actividad anti genotóxica, se logró encontrar la mayor actividad anti mutagénica en ambas cepas que fueron aplicadas para CAPE en etanol, y también se detectó una actividad más baja para el CAPE en agua. Este estudio demostró que los sistemas de nanopartículas exhiben una alta actividad anti genotóxica, la cual es similar a los resultados del CAPE disuelto en etanol. Estos resultados han comprobado que los sistemas de nanopartículas (NP) acrecientan la actividad biológica de las sustancias hidrofóbicas, puesto que, al aumentar su solubilidad, y el hecho de usar PLGA en lugar de algunos otros solventes orgánicos en la producción de fármacos, puede proporcionar un aumento en su utilidad médica, lo cual es algo benéfico en general.

Actividad hepatoprotectora

La capacidad hepatoprotectora del CAPE ha sido investigada por diferentes autores. Por ejemplo, Esrefoglu y col. (2012) demostraron que el CAPE retrasa los cambios hepatocelulares relacionados con la edad en ratas envejecidas. El tratamiento con CAPE disminuye los niveles de malondialdehído tisular (MDA) y aumenta la actividad de catalasa tisular. Por otra parte, se ha observado que el CAPE induce efectos protectores contra la hepatotoxicidad inducida por aflatoxina B1 en ratas, ya que modula la producción de radicales libres, los valores bioquímicos y la alteración histopatológica (Akçam y col. 2013).

El CAPE tiene un efecto protector contra la lesión hepática inducida por el insecticida imidacloprid (IMI) en ratones. El pretratamiento de CAPE disminuyó de forma significativa los hepatocitos apoptóticos positivos, lo cual muestra que el CAPE previno la apoptosis en el hígado de los mamíferos inducida por imidacloprid. En ese estudio se llegó a la conclusión de que el CAPE previno la lesión hepática en los ratones mediante la atenuación del estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplásmico, la inflamación y la apoptosis (Shao y col., 2020).

Actividad cardioprotectora

Chang y col. (2013) mencionaron que el CAPE mostró actividad antiarrítmica. CAPE resultó en una prolongación en el intervalo de conducción auriculoventricular (AV) y en la duración del ciclo de Wenckebach. También de igual manera, prolongó los períodos refractarios del nodo AV y del sistema His-Purkinje con acortamiento concurrente en el intervalo QT (intervalo entre la despolarización ventricular y la onda T) y mitigó la incidencia de fibrilación ventricular inducida por reperfusión, en adición a esto redujo la presión del ventrículo izquierdo (LV) *ex vivo* en corazones aislados de cobayo. Se ha indicado que el CAPE muestra potencial curativo para el deterioro oxidativo cardíaco inducido por irradiación gamma a través de sus propiedades antioxidantes (Mansour y Tawfik, 2012).

Actividad inhibidora

El compuesto CAPE también es un popular inhibidor y específico de NF- κ B (actividad del factor de transcripción nuclear), que interviene en distintos procesos celulares, por ejemplo, apoptosis, proliferación, diferenciación, inflamación y sistema inmunitario. (Gajek y col., 2020)

La actividad inhibidora del CAPE hacia MMP-2 y MMP-9, las cuales son metaloproteasas, podría llegar a ser prometedora en la práctica dental pero también podría ser efectiva para aliviar el daño tisular debido a isquemia cerebral y accidente cerebrovascular. Otra enzima que se ha investigado como objetivo para la inhibición de CAPE es la integrasa del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) (Erdemli y col., 2015).

Xu y col. (2020) usaron al CAPE como inhibidor de NF- κ B (complejo proteico que controla la transcripción del ADN) en su investigación donde, demostraban que la interleucina-10 (IL-10), que es una citocina antiinflamatoria, logra inhibir la apoptosis de las células de Schwann inducida por los productos de la glicosilación avanzada (AGEs, por sus siglas en inglés) *in vitro*. En otro estudio en donde también se buscaba inhibir a NF- κ B, el mecanismo de la interacción de CAPE logra bloquear la activación de NF- κ B en el tumor (Liu y col., 2018).

Se ha demostrado también que el CAPE es capaz de inhibir *in vitro* la actividad de las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2, enzimas que son un objetivo bastante conocido para los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. También se ha demostrado que el CAPE logra inhibir la oxigenación del ácido linoleico y ácido araquidónico catalizada por araquidonato 5-lipoxigenasa (5-LOX). Se ha comprobado que inhibe la enzima por un mecanismo completamente no competitivo, dicho mecanismo está estrechamente relacionado con su capacidad antioxidante (Yordanov, 2019). La 5-LOX es una enzima, que cataliza la síntesis de moléculas proinflamatorias (leucotrienos) y su inhibición es una estrategia lo suficientemente efectiva en el tratamiento de los trastornos inflamatorios (Aparoy y col., 2012).

Actividad anticancerígena

Diversos estudios han demostrado el potencial del CAPE para el tratamiento del cáncer. Estudios *in vitro* han demostrado que el CAPE inhibe la proliferación e induce la apoptosis en diferentes líneas celulares cancerosas. Por otra parte, estudios realizados en animales indican que el CAPE disminuye la angiogénesis, el crecimiento de los tumores y la metástasis en diferentes tipos de cáncer (Murtaza y col., 2015).

El CAPE inhibe la proliferación de células de cáncer colorrectal SW480 al inducir la detención del ciclo celular y la apoptosis. Esta inhibición está acompañada por la supresión de la expresión de las proteínas β -catenina, c-myc y ciclina D1 (He y col., 2006). El CAPE también suprime la proliferación de células de cáncer de próstata humano LNCaP, DU-145 y PC-3 de forma dependiente de la concentración. Esta supresión está acompañada de la inhibición de las redes de señalización p70S6K y Akt (Chuu y col., 2012). Un estudio *in vitro* demostró la eficacia del CAPE en contra de cinco líneas celulares de melanoma (B16-F0, B16F10, SK-MEL-28, SK-MEL-5 y MeWo), con una CI_{50} de 15 μ M a las 48 h. Un estudio *in vivo* confirmó la eficacia de CAPE contra un modelo de tumor de melanoma de piel B16-F0 en ratones C57BL/6. Las dosis de CAPE de 10, 20 y 30 mg/kg /día) condujeron a una inhibición del crecimiento del tamaño del tumor en un 39, 54 y 57%, respectivamente (Kudugunti, 2011).

Cavaliere y col. (2009) estudiaron el efecto del CAPE, MG-132 y dos fármacos quimioterapéuticos convencionales (vincristina y doxorubicina) sobre la proliferación celular y la inducción de la apoptosis en una línea celular linfoblastoide (PL104). CAPE mostró un fuerte efecto antiproliferativo acompañado de una clara desregulación del ciclo celular e inducción de la apoptosis, similar a la de los fármacos convencionales. Además, ninguno de los cuatro compuestos mostró un efecto citotóxico sobre las células mononucleares periféricas de voluntarios sanos.

Liu y col. (2018) buscaron demostrar si el CAPE es capaz de inhibir la progresión del cáncer de ovario, para lo cual utilizaron un modelo cáncer de ovario en ratones a través de la inyección de células SKOV-3 en la vena caudal. Los resultados mostraron que el tratamiento CAPE logró disminuir de forma notable la viabilidad, la migración y la invasión de las células SKOV-3. Además, la apoptosis de las células SKOV-3 se incrementa significativamente gracias a el tratamiento aplicado con el CAPE, lo cual prueba que el CAPE posee propiedades de inducir a la apoptosis. Además, el CAPE inhibió el crecimiento del cáncer de ovario *in vivo* y esta acción fue acompañada por la obstrucción de la expresión de las proteínas Ki67 y PCNA (Liu y col., 2018).

Aplicaciones potenciales del CAPE

El CAPE posee una estructura química simple y tiene actividades farmacológicas potencialmente más importantes del propóleo. Una búsqueda de la palabra clave “propolis” en una de las bases de datos de ensayos clínicos más grandes (<https://clinicaltrials.gov>) da como resultado 40 ensayos. La mayoría de los estudios consisten en productos dentales, relacionados con sus propiedades antibacterianas, antiinflamatorias y analgésicas, seguidos de tratamientos para el pie diabético, acondicionamiento de la piel y las heridas, aplicación vaginal y suplementos alimenticios orales para el control glucémico en diabetes mellitus tipo 2 y otras afecciones, como enfermedad renal crónica, angina de pecho, resfriado común, gastroenteritis, púrpura trombocitopénica crónica y deterioro cognitivo leve (Yordanov, 2019).

A causa de las mencionadas propiedades del CAPE, se han realizado investigaciones sobre sus posibles usos y aplicaciones potenciales, que podrían ser de gran ayuda en el sector salud. Algunas de las que se han estudiado recientemente, se mencionan a continuación.

Se ha investigado la incorporación del CAPE en películas de polímeros debido a sus actividades antibacterianas y antioxidantes. Dichas formulaciones se pueden aplicar en envases de alimentos para aumentar la vida útil de los productos con riesgo de oxidación o crecimiento bacteriano o en apósitos para heridas por sus propiedades antisépticas y anti cicatrizantes (Tambuwalá y col., 2019).

Dittrich y col. (2012) desarrollaron un sistema de liberación prolongada CAPE para su uso en el tratamiento postoperatorio de cataratas, evitar la opacificación capsular postoperatoria al lograr reducir el crecimiento y la migración de células epiteliales sobre la bolsa capsular. Ellos mezclaron el CAPE en una matriz de polidimetilsiloxano (PDMS) y los entrecruzaron. Este sistema permitió su liberación sostenida de CAPE durante 4 semanas.

El CAPE ha demostrado que es capaz de neutralizar el estrés oxidativo (Tolba y col., 2016). Se conoce que el estrés oxidativo es un factor etiológico relevante en las enfermedades relacionadas con la edad, como las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, también en enfermedades con características inflamatorias como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), algunas enfermedades metabólicas y el cáncer (Liguori y col., 2018).

Ha habido numerosos informes sobre el potencial terapéutico de los antioxidantes como el CAPE en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. Debido a este interés un estudio planeo seguir el efecto del CAPE en algunas medidas de resultado secundarias farmacodinámicas, relacionada con el estado de la esclerosis lateral amiotrófica. (Fontanilla y col., 2012, Gandhi y Abramov, 2012).

El CAPE se caracteriza por presentar una actividad citotóxica selectiva contra las células de línea neoplásicas. Se ha encontrado que el CAPE tiene actividad citotóxica y genotóxica dirigida a las células neoplásicas del tracto gastrointestinal, pero no a los linfocitos de sangre periférica.

humana, lo cual es de una importancia relevante con respecto a su uso. Además de su actividad anticancerígena, el CAPE disminuye la toxicidad del irinotecán (un medicamento utilizado para tratar el cáncer colorrectal) y el 7-etil-10-hidroxi camptotecina (SN38, un metabolito del irinotecán). Este efecto puede resultar de las fuertes propiedades antioxidantes de CAPE (Gajek y col., 2020).

Debido a las potentes actividades antioxidantes, antiinflamatorias y apoptóticas del CAPE, las investigaciones han sugerido que el CAPE exhibe una amplia gama de efectos beneficiosos contra varios tipos de enfermedades degenerativas (Tolba y col., 2016). Por ejemplo, en un estudio donde se investigó el efecto del CAPE en un modelo de cáncer de mama se analizaron los efectos sobre el ciclo celular, la apoptosis y la angiogénesis en líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 (receptor hormonal positivo, HR +) y MDA-231 (receptor hormonal negativo, HR -) *in vitro* e *in vivo*. Se observó que el CAPE inhibe el crecimiento de las líneas celulares tumorales MDA-231 y MCF-7 pero no inhibe el crecimiento de las células normales, lo cual es benéfico, además de sus efectos sobre la apoptosis, ciclo celular, NF- κ B y angiogénesis. Esto indica que el CAPE es un candidato como un nuevo agente terapéutico (Wu y col., 2011).

Las evidencias sobre el efecto del CAPE en las vías de transducción de señales son abundantes en la literatura. El CAPE es un inhibidor del factor de transcripción NF- κ B, el cual tiene un papel primordial en la regulación de diferentes funciones celulares, tales como la supervivencia celular, la inflamación, la respuesta al estrés y el metabolismo, así como también la homeostasis y diferenciación del desarrollo de tejidos (Baker y col., 2011). Sus propiedades antioxidantes están relacionadas con los efectos mencionados sobre la transducción de señales, la actividad inmunosupresora y la inhibición de enzimas, relacionadas con el estrés oxidativo. Lo mismo es válido para la actividad de CAPE como agente protector contra la toxicidad que es inducida por los fármacos y la cual es mediada por mecanismos tóxicos que están relacionados con el estrés oxidativo (Murtaza y col., 2014). Numerosos estudios preclínicos demuestran el potencial del CAPE para el tratamiento de diferentes enfermedades. Sin embargo, la utilidad terapéutica de este compuesto es limitada debido a su baja solubilidad en agua (0.021 mg/mL) y biodisponibilidad (Ketkar y col., 2016). La biodisponibilidad del CAPE se puede mejorar mediante la formulación farmacéutica adecuada. Se ha demostrado que la diversidad de portadores de medicamentos enumerados posee la capacidad de resolver el problema de solubilidad del CAPE al tiempo que permite su liberación en el organismo, los cuales son requisitos previos para su aplicación farmacéutica exitosa. La biocompatibilidad de los sistemas de administración CAPE para rutas específicas de administración debe probarse de manera específica antes de su aplicación clínica, con una especial vigilancia en el enfoque toxicológico para los

complicados sistemas de administración de medicamentos a nano escala (Yordanov y col., 2018).

CONCLUSIONES

Desde su aislamiento a partir del propóleo, el CAPE ha llamado la atención de los científicos debido a sus numerosas actividades biológicas. El CAPE posee actividad antioxidante, antibacteriana, antifúngica, antiinflamatoria, neuroprotectora, hepatoprotectora, antimutagénica, cardioprotectora, y carcinostática. Diversos estudios preclínicos indican que el CAPE es un compuesto bioactivo con potenciales aplicaciones médicas. Sin embargo, la baja solubilidad en agua y biodisponibilidad limita su aplicación. El desarrollo de una formulación farmacéutica que permita una administración adecuada del CAPE, así como la realización de las pruebas clínicas y estudios toxicológicos pertinentes son necesarios para confirmar la efectividad del CAPE como un nuevo fármaco.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el financiamiento del proyecto SEP-CONACYT A1-S-29456.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

REFERENCIAS

- Akçam M., Artan R., Yilmaz A., Ozdem S., Gelen T., y Nazıroğlu M. 2013. Caffeic acid phenethyl ester modulates aflatoxin B1-induced hepatotoxicity in rats. *Cell Biochemistry and Function* **31**: 692-697.
- Albano E. 2006. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Proceedings of the Nutrition Society*. **65**: 278-290.
- Aparoy P., Kumar Reddy K. y Reddanna P. 2012. Structure and ligand based drug design strategies in the development of novel 5-LOX inhibitors. *Current Medicinal Chemistry* **19**: 3763-3778.
- Arasoğlu T. y Derman S. 2018. Assessment of the antigenotoxic activity of poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) nanoparticles loaded with caffeic acid phenethyl ester using the AMES/Salmonella microsome assay. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **66**: 6196-6204.
- Arasoğlu T., Derman S., Mansuroğlu B. 2016. Comparative evaluation of antibacterial activity of caffeic acid phenethyl ester and PLGA nanoparticle formulation by different methods. *Nanotechnology* **27**: 025103.
- Bak J., Kim H.J., Kim S.Y., Choi Y.-S. 2016. Neuroprotective effect of caffeic acid phenethyl ester in 3-

- nitropropionic acid-induced striatal neurotoxicity. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology* **20**: 279–286.
- Baker R.G., Hayden M.S. y Ghosh S. 2011. NF- κ B, inflammation and metabolic disease. *Cell metabolism* **13**: 11–22.
- Bankova V., Trusheva B., y Popova M. 2018. Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE)–Natural sources, analytical procedures and synthetic approaches. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des sciences* **71**: 1157–1169.
- Banskota A.H., Tezuka Y. y Kadota S. 2001. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy Research* **15**: 561–571.
- Barros Silva R., Santos N.A., Martins N.M., Ferreira D.A., Barbosa F., Oliveira Souza V.C., Kinoshita A., Baffa O., Del-Bel E. y Santos A.C. 2013. Caffeic acid phenethyl ester protects against the dopaminergic neuronal loss induced by 6-hydroxydopamine in rats. *Neuroscience* **233**: 86–94.
- Breger J., Fuchs B.B., Aperis G., Moy T.I., Ausubel F.M. y Mylonakis E. 2007. Antifungal chemical compounds identified using a *C. elegans* pathogenicity assay. *PLoS Pathogens* **3**: 168–178.
- Butterfield D.A., Perluigi M. y Sultana R. 2006. Oxidative stress in Alzheimer's disease brain: new insights from redox proteomics. *European Journal of Pharmacology* **545**: 39–50.
- Cavaliere V., Papademetrio D. L., Lorenzetti M., Valva P., Preciado M.V., Gargallo P., Larripa I., Monreal M.B., Pardo M.L., Hajos S.E., Blanco G.A.C. y Álvarez, É.M.C. 2009. Caffeic acid phenylethyl ester and MG-132 have apoptotic and antiproliferative effects on leukemic cells but not on normal mononuclear cells. *Translational Oncology* **2**: 46–58.
- Chang G.J., Chang C.J., Chen W.J., Yeh Y.H. y Lee H.Y. 2013. Electrophysiological and mechanical effects of caffeic acid phenethyl ester, a novel cardioprotective agent with antiarrhythmic activity, in guinea-pig heart. *European Journal of Pharmacology* **702**: 194–207.
- Choi W, Villegas V, Istre H., Heppler B., Gonzalez N., Brusman N., Snider L., Hogle E., Tucker J., Oñate A., Oñate S., Ma L. y Paula S. 2019. Synthesis and characterization of CAPE derivatives as xanthine oxidase inhibitors with radical scavenging properties. *Bioorganic Chemistry* **86**: 686–695.
- Chuu C.P., Lin H.P., Ciaccio M.F., Kokontis J.M., Hause R.J., Hiipakka R.A., Liao S. y Jones R.B. 2012. Caffeic acid phenethyl ester suppresses the proliferation of human prostate cancer cells through inhibition of p70S6K and Akt signaling networks. *Cancer Prevention Research* **5**: 788–797.
- Davidson, S.M. y Duchon M.R. 2007. Endothelial mitochondria: contributing to vascular function and disease. *Circulation Research*. **100**: 1128–1141.
- Dittrich B., Koch B., Kooten T.V., Kastner C., Guthoff R., Sternberg K. y Möller M. 2012. Drug delivery system for sustained delivery of caffeic acid phenethyl ester within lens capsule after cataract surgery. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik* **57**: 402–402.
- Erdemli H.K., Akyol S., Armutcu F. y Akyol O. 2015. Antiviral properties of caffeic acid phenethyl ester and its potential application. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology* **4**: 344–347.
- Esrefoglu M., Iraz M., Ates B. y Gul M. 2012. Melatonin and CAPE are able to prevent the liver from oxidative damage in rats: an ultrastructural and biochemical study. *Ultrastructural Pathology* **36**: 171–178.
- Farré R., Frassetto I. y Sánchez A. 2004. El propolis y la salud. *Ars Pharmaceutica* **45**: 23–43.
- Ferreira Campos J., dos Santos U.P., dos Santos da Rocha P., Damião M.J., Perrella Balestieri J.B., Lima Cardoso C.A., Paredes-Gamero E.J., Estevinho L.M., de Picoli Souza K., y dos Santos E.L. 2015. Antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, and cytotoxic activities of propolis from the stingless bee *Tetragonisca fiebrigi* (Jataí). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2015**: 296186.
- Fontanilla C.V., Wei X., Zhao L., Johnstone B., Pascuzzi R.M., Farlow M.R. y Du Y. 2012. Caffeic acid phenethyl ester extends survival of a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience* **205**: 185–193.
- Gajek G., Marciniak B., Lewkowski J. y Kontek, R. 2020. Antagonistic effects of CAPE (a component of propolis) on the cytotoxicity and genotoxicity of irinotecan and SN38 in human gastrointestinal cancer cells *In vitro*. *Molecules* **25**: 658.
- Gandhi S, Abramov A.Y. 2012. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2012**: 428010.
- He Y. J., Liu B.H., Xiang D.B., Qiao Z.Y., Fu T. y He Y.H. 2006. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on the growth of SW480 colorectal tumor cells involves β -catenin associated signaling pathway down-regulation. *World Journal of Gastroenterology* **12**: 4981–4985.
- Ignatova M, Manolova N, Rashkov I y Markova N 2018. Antibacterial and antioxidant electrospun materials from poly(3-hydroxybutyrate) and polyvinylpyrrolidone containing caffeic acid phenethyl ester – “in” and “on” strategies for enhanced solubility. *International Journal of Pharmaceutics* **545**: 342–356.
- Irmak M.K., Fadillioglu E., Sogut S., Erdogan H., Gulec M., Ozer M., Yagmurca M. y Gozukara M.E. 2003. Effects of caffeic acid phenethyl ester and alpha-tocopherol on reperfusion injury in rat brain. *Cell Biochemistry and Function*, **21**: 283–289.
- Juman S., Yasui N., Ikeda K., Ueda A., Sakanaka M., Negishi H y Miki T. 2012. Caffeic acid phenethyl ester suppresses the production of pro-inflammatory

- cytokines in hypertrophic adipocytes through lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **35**: 1941–1946.
- Ketkar S., Pagire S.K., Goud N.R., Mahadik K., Nangia A., y Paradkar, A. (2016). Tracing the architecture of caffeic acid phenethyl ester cocrystals: studies on crystal structure, solubility, and bioavailability implications. *Crystal Growth & Design*, **16**: 5710–5716.
- Kim S.Y., Koo J.E., Seo Y.J., Tyagi N., Jeong E., Choi J., Lim K.M., Park Z.Y. y Lee J.Y. 2013. Suppression of Toll-like receptor 4 activation by caffeic acid phenethyl ester is mediated by interference of LPS binding to MD2. *British Journal of Pharmacology* **168**: 1933–1945.
- Kishimoto N., Kakino Y., Iwai K., Mochida K. y Fujita T. 2005. *In vitro* antibacterial, antimutagenic and anti-influenza virus activity of caffeic acid phenethyl esters. *Biocontrol Science* **10**: 155–161.
- Kudugunti S.K., Vad N.M., Ekogbo E., y Moridani M.Y. 2011. Efficacy of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in skin B16-F0 melanoma tumor bearing C57BL/6 mice. *Investigational New Drugs*, **29**: 52–62.
- Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D. y Abete P. 2018. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging* **13**: 757–772.
- Liu G.-L., Han N.-Z., y Liu S.-S. 2018. Caffeic acid phenethyl ester inhibits the progression of ovarian cancer by regulating NF- κ B signaling. *Biomedicine and Pharmacotherapy* **99**: 825–831.
- Mansour H.H. y Tawfik S.S. 2012. Early treatment of radiation-induced heart damage in rats by caffeic acid phenethyl ester. *European Journal of Pharmacology* **692**: 46–51.
- Moraes C.S., Daugsch A., Li H., Rhim J.S. y Park Y.K. 2010. Comparative antiproliferation of human prostate cancer cells by ethanolic extracts of two groups of Brazilian propolis. *Ciencia y Tecnología Alimentaria. Campinas* **30**: 539–543.
- Murtaza G., Karim S., Akram M.R., Khan S.A., Azhar S., Mumtaz A. y Bin Asad M.H.H. 2014. Caffeic acid phenethyl ester and therapeutic potentials. *BioMed Research International* **2014**. 145342.
- Murtaza G., Sajjad A., Mehmood Z., Shah S.H. y Siddiqi A.R. 2015. Possible molecular targets for therapeutic applications of caffeic acid phenethyl ester in inflammation and cancer. *Journal of Food and Drug Analysis* **23**: 11–18.
- Niu Y., Wang K., Zheng S., Wang Y., Ren Q., Li H., Ding L., Li W. y Zhang L. 2020. Antibacterial effect of caffeic acid phenethyl ester on cariogenic bacteria and *Streptococcus mutans* biofilms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **64**: e00251–00220.
- Osés S.M., Marcos P., Azofra P., de Pablo A., Fernández-Muñoz M.Á. y Sancho M.T. 2020. Phenolic profile, antioxidant capacities and enzymatic inhibitory activities of propolis from different geographical areas: needs for analytical harmonization. *Antioxidants* **9**: 75.
- Razzaghi-Asl N., Garrido J., Khazraei H., Borges F. y Firuzi O. 2013. Antioxidant properties of hydroxycinnamic acids: a review of structure- activity relationships. *Current Medicinal Chemistry* **20**: 4436–4450.
- Saelo S., Assatarakul K., Sane A. y Suppakul P. 2016. Fabrication of novel bioactive cellulose-based films derived from caffeic acid phenethyl ester-loaded nanoparticles via a Rapid Expansion Process: RESOLV. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **64**: 6694–6707.
- Shao B., Wang M., Chen A., Zhang C., Lin L., Zhang Z. y Chen A. 2020. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester against imidacloprid-induced hepatotoxicity by attenuating oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, inflammation and apoptosis. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **164**: 122–129.
- Shin S.H., Lee S.R., Lee E., Kim K.H. y Byun S. 2017. Caffeic acid phenethyl ester from the twigs of *Cinnamomum cassia* inhibits malignant cell transformation by inducing c-Fos degradation. *Journal of Natural Products* **80**: 2124–2130.
- Sun L., Liao K., y Hang C. 2018. Caffeic acid phenethyl ester synergistically enhances the antifungal activity of fluconazole against resistant *Candida albicans*. *Phytomedicine* **40**, 55–58
- Tambuwala M.M., Khan M.N., Thompson P. y McCarron P.A. 2019. Albumin nano-encapsulation of caffeic acid phenethyl ester and piceatannol potentiated its ability to modulate HIF and NF- κ B pathways and improves therapeutic outcome in experimental colitis. *Drug Delivery and Translational Research* **9**: 14–24.
- Tolba M.F., Omar H.A., Azab S.S., Khalifa A.E., Abdel-Naim A.B. y Abdel-Rahman S.Z. 2016. Caffeic Acid Phenethyl Ester: A review of its antioxidant activity, protective effects against ischemia-reperfusion injury and drug adverse reactions. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **56**: 2183–2190.
- Uzar E., Acar A., Fırat U., Evliyaoğlu O., Alp H., Tüfek A., Yavuz C., Demirtaş S. y Taşdemir N. 2011. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester in rat cerebral ischemia/reperfusion damage. *Turkish Journal of Neurology* **17**: 131–136.
- Wu B., Hao Y., Chen Y., Liu Q., Tian C., Zhang Z., Liu J. y Wang X. 2019. Studies on the structure-activity relationship of caffeate derivatives as neuroprotective agents. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences* **28**: 615–626.
- Wu J., Omene C., Karkoszka J., Bosland M., Eckard J., Klein C.B. y Frenkel K. 2011. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), derived from a honeybee product propolis, exhibits a diversity of anti-tumor effects in

- pre-clinical models of human breast cancer. *Cancer Letters*, **308**: 43-53.
- Xu S., Bao W., Men X., Liu Y., Sun J., Li J., Liu H., Cai H., Zhang W., Lou J. y Peng L. 2020. Interleukin-10 protects schwann cells against advanced glycation end products-induced apoptosis via NF- κ B suppression. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 128: 89-96.
- Yordanov Y., Tzankova V., Yoncheva K. 2018. Nanotoxicology: factors, affecting toxicity. *Pharmacia* **65**: 63–71.
- Yordanov, Y. 2019. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE): pharmacodynamics and potential for therapeutic application. *Pharmacia* **66**: 107-114.

Use of Iodine as a Tolerance Inducer in Tomato Seedlings Under Salinity Stress

Uso del Yodo Como Inductor a la Tolerancia en Plántulas de Tomate Bajo Condiciones de Estrés por Salinidad

Pérez-Salas, S.¹ and Medrano-Macías, J.^{1*}

¹Departamento de Horticultura, Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro, Calzada Antonio Narro número. 1923, Col. Buenavista, 25315 Saltillo, México.

*Autor para correspondencia: jmedmac@gmail.com.

Recibido: 5 de noviembre de 2020

Aceptado: 20 de diciembre de 2020

Resumen

Aunque el yodo no es considerado esencial en las plantas terrestres, su aplicación exógena se ha relacionado con la potenciación del metabolismo redox y una mayor tolerancia al estrés. La salinidad es un estrés recurrente que afecta la producción de una gran variedad de especies hortícolas como el tomate; el presente experimento se realizó bajo la hipótesis de que la aplicación de KIO_3 100 μM , puede funcionar como inductor de tolerancia al estrés salino. Los resultados desde la perspectiva univariante no fueron claros ni concluyentes. Sin embargo, desde la perspectiva multivariada, se encontró un aumento en la acumulación de yodo en el tejido foliar con los tratamientos KIO_3 y $\text{KIO}_3 + \text{NaCl}$, y correlación positiva con el potencial antioxidante. También se evidenció una correlación negativa con P, N y la altura.

En las plántulas sometidas a estrés salino (NaCl y $\text{KIO}_3 + \text{NaCl}$) se encontró correlación positiva con peso seco, peso fresco, número de hojas, ancho del tallo, así como con el Ca, Na y Cu, así como una correlación negativa con el contenido de Mg, K, Fe y Mn. Por tanto, la aplicación foliar de yodo ejerce efectos benéficos incrementando la tolerancia al estrés salino.

Palabras clave: antioxidantes, elementos beneficiosos; cultivo; potencial redox.

Abstract

Although iodine is not considered essential in terrestrial plants, its exogenous application has been related to potentiation of redox metabolism and increased tolerance to stress. Salinity is recurrent stress, affecting the production of a great variety of horticultural species such as tomato plants; the present experiment was carried out under the hypothesis that application of 100 μM KIO_3 , can function as an inducer of tolerance to salinity stress. The results from the univariate perspective were not clear. However, from the multivariate perspective, it was found an increase in the accumulation of iodine in foliar tissue with the KIO_3 and $\text{KIO}_3 + \text{NaCl}$, and positive correlation with the antioxidant potential. A negative correlation with P, N, and height was also evidenced.

In the seedlings that were subjected to salinity stress (NaCl and $\text{KIO}_3 + \text{NaCl}$), a positive correlation was found with dry weight, fresh weight, number of leaves, stem width, as well as with Ca, Na and Cu, and a negative correlation with the content of Mg, K, Fe and Mn. Therefore, the foliar iodine application exerts beneficial effects enhancing salinity stress tolerance.

Keywords: antioxidants; beneficial elements; crop; redox potential.

INTRODUCTION

To date, iodine is considered a nonessential nutrient for terrestrial plants because it is not directly required in their nutrition (Arnon & Satout, 1939). Nevertheless, the iodine content in plants increases when is applied exogenously as iodide, iodate, organic forms (CH_3COOI , iodosalicylates, and others), either in nutrient solution or through foliar aspersion (Smoleń et al., 2019; Weng et al., 2008). Iodine uptake beneficially effects redox metabolism, probably acting as a moderate pro-oxidant, promoting non-enzymatic and enzymatic antioxidant synthesis, increasing tolerance to various adverse conditions (Gupta et al., 2015; Leyva et al., 2011; Medrano-Macías et al., 2016). Additionally, it has been argued that iodine directly acts as an electron donor (an inorganic antioxidant), at least in the case of the superoxide radical (Küpper & Carrano, 2019). Others have suggested that iodine was one of the first inorganic antioxidants used by photosynthetic organisms, that it is used in that capacity by marine algae during periods of oxidative stress, and that something similar could be occurring in terrestrial plants (La Barre et al., 2010; Venturi, 2011). However, iodine as a biostimulant, antioxidant metabolism promotor, and stress tolerance inducer is poorly documented.

On the other hand, exogenous iodine applications for biofortification purposes have demonstrated that tomato plants grown in soil are capable of withstanding high iodine concentrations (up to 5000 μM) without severely affecting their growth and production (Kiferle et al., 2013). Tomato is an ideal candidate for biofortification, as it is one of the most widely consumed crops and, therefore, one of the most commercially important crops both in open field and greenhouse cultivation (SAGARPA, 2017).

Salinity is the most common abiotic stress encountered during tomato production around the globe. High salt stress provokes osmotic imbalances, cell membrane disorganization, reactive oxygen species (ROS) overproduction, and photosynthesis inhibition, among other problematic effects (Parihar et al., 2015). According to the FAO, there are approximately 110 million hectares affected by high salinity, of which around 20–30 million are considered severely damaged (FAO, 2009). The use of iodine as an inducer of salt stress tolerance could be a viable option for dealing with this type of global problem. The present study was carried out to explore that possibility, focusing on determining if the foliar application of KIO_3 (100 μM) on tomato seedlings modify their tolerance to the adverse effects generated by the presence of high salt stress during growth.

MATERIALS AND METHODS

The experimental work was carried out in a greenhouse (7 m wide $\times$ 14 m long) with passive temperature control belonging to the Antonio Narro Agrarian Autonomous University (UAAAN) Department of Horticulture, located in the south of Saltillo, Coahuila, Mexico ($25^\circ 21' 19'' \text{ N}$, $101^\circ 01' 49'' \text{ W}$) at 1777 m.a.s.l.

Plant material and sampling

Tomato (*Solanum lycopersicum* L.) variety Rio Grande seeds were sown in 200-cavity polystyrene trays filled with peat moss-perlite mix (5:1) to a depth of 0.5 cm. The seedlings were transplanted 40 days after sowing (DAS)—when they had at least four leaves—to 10 L polyethylene pots filled with 1:1 peat moss-perlite mix. Fertilization was carried out with an automatic irrigation system dispensing nutrient solution (Steiner, 1961). The solution contained the following macroelement content: $\text{Ca}(\text{NO}_3)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 2.25 mEq, KNO_3 3 mEq, K_2SO_4 1.75 mEq, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1 mEq, and KH_2PO_4 0.25 mEq. It also contained the following microelements: Fe 0.75 ppm, HBO_3 0.125 ppm, MnSO_4 0.175 ppm, ZnSO_4 0.002 ppm, and CuSO_4 0.005 ppm and electrical conductivity (EC) 2.0 mS cm^{-1} .

The experimental design was completely randomized and consisted of four treatments with 20 replicates each one: control (1), KIO_3 (2), NaCl (3), and $\text{KIO}_3 + \text{NaCl}$ (4). Each experimental unit was a single plant. Two weeks after transplanting, 100 μM iodine was sprayed on the plant foliage, ensuring that the adaxial and abaxial leaf sides were covered in solution yet not dripping. Salt stress was induced three weeks after transplanting by adding 100 mM NaCl to the irrigation solution (EC 7.5 mS cm^{-1}) (Zahedi et al., 2019).

Plants were chosen for sampling at random, four weeks after transplanting, when they presented at least 7 leaves at the main stage 1 and sub-stage 17 of maturity, according to the BBCH maturity scale (Hack et al., 1992). Five plants per treatment were collected to evaluate growth parameters (height, stem diameter, leaf number, and plant fresh weight). For the evaluation of fresh weight, the plants were weighed on a digital balance (OHAUS), after all soil residue from the roots had been removed, and the results were recorded. Afterwards, the same plants were placed in a drying oven at 70°C for 24 hours before being weighed again to record their dry weight.

For the analysis of biochemical compounds, the leaves of five other plants per treatment were harvested. The harvested leaves were frozen and then lyophilized. The leaves from the five plants dried for the dry weight evaluation were subsequently used for the mineral analysis assays.

Iodine content analysis

Energy dispersive micro X-ray fluorescence ($\mu\text{-EDXRF}$) was used to quantify the iodine in tomato's seedlings leaves. Assays were performed on an M4 Tornado micro-XRF spectrometer (Bruker). The x-ray generator was operated at 50 kV and 100 μA with a 12.5A filter. The fluorescence radiation was detected using an XFlashTM silicon dispersion detector with a detection area of 30 mm^2 and an energy resolution of 142 eV. The results were expressed as mg I per kg dry weight (mg I/kg DW) (Shelor & Dasgupta, 2011).

Plant growth parameter evaluation

Plant height was measured with a flexible tape from the plant's base stem up to the apex. The plant stem diameter was measured at the base using digital Vernier calipers. All the foliole within each compound leaf were counted, and that number was recorded.

Plant fresh weight (FW) was evaluated by removing growth media residue from the roots and then weighting the plants on a digital balance (OHAUS). Afterward, the same plants were placed in a drying oven at 70 °C for 24 hours. Once they reached a constant weight, that value was recorded as the plant dry weight (Cortés-Flores et al., 2016).

Mineral content analysis

A portion from the samples of dehydrated leaves (1 g) was measured out then placed in a glass beaker to which 30 mL of nitric acid was added. The samples were placed on a heating plate at 150 °C until the samples were clarified. The sample volume was adjusted to 100 mL with deionized water, then filtered on Whatman #1 paper (Helrich, 1990).

The acid extraction samples were analyzed on an atomic absorption (AA) spectrophotometer (Varian Spectra FS-240). The content of K, Ca, Mg, Mn, Fe, Zn, and Cu were recorded.

Nitrogen (N) content was determined according to the micro Kjeldahl technique (Muller, 1961). A sample of dehydrated tissue (50 mg) was weighed out, then added to a flask with 3 mL of digestion mixture. After digesting for 30 minutes, the sample was transferred to a distillation tube, and 25 mL of 50% sodium hydroxide was added. Boric acid (30 mL) and four drops of indicator solution were added to a beaker and mixed with the samples, resulting in light blue-green color. The samples titration was carried out, adding 0.025 N sulfuric acid drop-by-drop from a burette until a light rose color developed. The N content was determined from the volume of sulfuric acid spent.

Phosphorus content was determined according to the aminonaphtholsulfonic acid (ANSA) technique. The acid digestion sample (1 mL) was placed in a test tube, along with 5 mL of ammonium molybdate solution and 2 mL of ANSA. The test tubes were agitated then allowed to rest for 20 minutes. The treated samples absorbance was measured in a UV/Vis spectrophotometer (Thermo Genesys 102) at 650 nm (Peterson, 1978).

Antioxidant compound evaluation

Determination of antioxidant capacity was performed on previously lyophilized leaves. A sample of lyophilized leaves (100 mg) was macerated, then placed in 2 mL Eppendorf tubes, to which 1.5 mL of phosphate buffer solution (pH 7.2) were added. The samples were agitated by vortexing for 20 sec, then sonicated for 10 min. The sonicated samples were centrifuged at 12000 rpm, and then the supernatant was filtered through

syringe filters (13 mm diameter, pore size 0.45 µm). After filtering, 50 µL of each sample was taken, placed in a microwell plate well, and had 50 µL of DPPH solution added. The microwell plate was left to rest for 15 minutes, then the absorbance at 530 nm was measured with a plate reader Biotek Elx 808, for the calibration Curve, Trolox was used (Tang et al., 2010).

Chlorophyll content in young, east-facing leaves was measured using the method described by (Munira et al., 2015). A sample of fresh vegetable material (1 g) was homogenized using a mortar and pestle. Acetone (90%; 5 mL) was added during homogenization. Magnesium carbonate (10 mg) was also added to the acetone extract. A portion of the acetone extract (2 mL) was transferred to an Eppendorf tube and centrifuged for 5 min. at 10,000 rpm and 2 °C. The supernatant was decanted, and its absorbance was measured at both 663 and 645 nm. Acetone (90%) was used as the blanking solution. Total chlorophyll content was expressed in µg g⁻¹, and calculated using the following formulas:

$$\text{Chlorophyll a } (\mu\text{g g}^{-1}) = 25.38 \times A_{663} + 3.64 \times A_{645}$$

$$\text{Chlorophyll b } (\mu\text{g g}^{-1}) = 30.38 \times A_{645} - 6.58 \times A_{663}$$

$$\text{Total chlorophyll } (\mu\text{g g}^{-1}) = 18.8 \times A_{663} + 34.02 \times A_{645}$$

Statistical analysis

Univariate Analysis. The obtained data were first subjected to analysis of variance (ANOVA). To determine the significance between means were used Fisher's least significant difference (LSD), the level of significances was expressed for both analyses as * $P \leq 0.05$ and ** $P \leq 0.01$.

Multivariate Analysis. The statistical analysis was performed using principal components (PCA) obtained from the correlation matrix, thus reducing the dimensionality of the database, it was performed using the Infostat software package (2017 version).

RESULTS

Plant iodine content

Table 1 shows the concentrations of accumulated iodine in tomato seedling leaves. The highest concentrations were found in the leaves of seedlings treated with KIO₃. Those seedlings had an iodine concentration of 19.76 mg I kg⁻¹ DW. Seedlings treated with KIO₃ and then subjected to salt stress had iodine concentrations of 12.76 mg I kg⁻¹ DW. The iodine concentration in control plants did not exceed the detection limit (0.1 ppm).

Table 1. Iodine accumulation in tomato seedling leaves.

Treatment Number	Treatment	Iodine concentration (mg kg ⁻¹ DW)
1	Control	0.1c ±0.001
2	KIO ₃	19.76a ± 3.4
3	NaCl	0.1c ±0.001
4	KIO ₃ + NaCl	12.76 b ±5.3

*Means with the same letter are not statistically different according to LSD analysis ($p \geq 0.05$). Standard deviation is included.

Tomato seedling growth

The iodine application did not significantly affect the growth of tomato seedlings, including those seedlings that were also subjected to salt stress (Table 2).

Table 2. Response of the growth in the different treatments

Treatments	Fresh weight (g)	Dry weight (g)	Height (cm)	Stem diameter (cm)	Number of leaves
Control	25.33a ±5.9	2.67a ±0.5	18.80a ±3.3	0.74a ±0.08	44a ±4.5
KIO ₃	26.76a ±11.2	2.66a ±1.0	19.80a ±1.8	0.76a ±0.05	43a ±5
NaCl	34.90a ±10.2	3.10a ±0.78	17a ±1	0.76a ±0.08	46a ±5.1
KIO ₃ + NaCl	32.98a ±6.5	3.50a ±0.23	17.6a ±1.5	0.78a ±0.04	47a ±4.5

Antioxidant capacity of tomato seedlings

Table 3 contains the mean values of tomato seedling antioxidant capacity and chlorophyll content (a, b, and total) following each treatment. Based on the ANOVA and LSD statistical tests results, only chlorophyll b content demonstrated a significant increase in salt stress (KIO₃ + NaCl and NaCl).

Table 3. Response of tomato seedling biochemical variables in response to iodine and salt stress

Treatments	Antioxidant potential (mM Trolox)	Chlorophyll a (µg g ⁻¹)	Chlorophyll b (µg g ⁻¹)	Chlorophyll total (µg g ⁻¹)
Control	35.65 a ±8.3	61.95 a ±7.4	12.87 b ±1.8	74.82 a ±9.2
KIO ₃	37.44 a ±5.5	58.81 a ±17	13.01 b ±4.9	71.82 a ±22
NaCl	32.07 a ±13	72.17 a ±9	18.64 a ±4.4	90.81 a ±13.3
KIO ₃ + NaCl	35.98 a ±10	66.79 a ± 10	14.20 a ±3.7	80.99 a ±13

*Means with the same letter are not statistically different according to LSD analysis ($p \geq 0.05$). Deviation standard is included.

The Mineral content of tomato seedling

The results from the macronutrient and micronutrient content analyses of tomato seedlings are shown in Table 4. Following statistical analysis of the results, there were no significant differences seen in N, P, Ca, and Mg content. Zn content was reduced after saline treatment but was not reduced when KIO₃ and salt stress were applied. Sodium content was increased following all treatments involving salt stress.

Iron content was reduced across all treatments (KIO₃, KIO₃+NaCl, and NaCl), while Cu content was increased in all the seedlings subjected to salt stress (KIO₃ + NaCl and NaCl). There were no significant changes in Mn content across all treatments.

Table 4. Response of mineral content in the different treatments

Treatments	Macronutrients (g kg ⁻¹)					
	N	P	Ca	K	Mg	Na
Control	39.39 ^a	3.73 ^a	14.40 ^a	14.92 ^a	4.48 ^a	2.96 ^b
KIO ₃	34.30 ^a	2.64 ^a	15.20 ^a	14.04 ^{ab}	4.08 ^a	2.84 ^b
NaCl	33.55 ^a	3.02 ^a	15.70 ^a	9.10 ^b	4.04 ^a	3.66 ^a
KIO ₃ + NaCl	28.63 ^a	3.09 ^a	14.88 ^a	13.56 ^{ab}	4.16 ^a	3.84 ^a
Treatments	Micronutrients (mg kg ⁻¹)					
	Fe	Mn	Cu	Zn		
Control	89.6 ^a	118 ^a	5.20 ^b	47.20 ^a		
KIO ₃	76.4 ^b	96 ^a	3.20 ^b	41.20 ^a		
NaCl	70 ^b	88 ^a	9 ^a	36 ^b		
KIO ₃ + NaCl	69.2 ^b	96.40 ^a	10 ^a	40.8 ^a		

The univariate analysis did not indicate a strong impact in tomato seedlings by iodine or salt stress. However, to verify the hypothesis that iodine can function as an inducer of tolerance against salinity, an exploratory multivariate analysis by principal components (PC) was carried out. Through PC analysis it was possible to review whether the distribution of treatments and experimental variables on a Cartesian plane represented the data's multidimensional distribution.

After carrying out the analysis of all principal components, the dimensionality of 19 variables was reduced to two principal components (PC1 and PC2), which together explain 85.9% of the variance. PC1 alone captured 61.7% of the variance, and PC2 captured 24.3%. The magnitude and signs of the principal component coefficients are shown in Table 5. Based on those values, PC1 was interpreted as having a positive correlation with stem diameter, leaf number, plant fresh and dry weight, chlorophyll, calcium, copper, and sodium content. It also appeared to have a negatively correlated with plant height, nitrogen, potassium, magnesium, iron, zinc, and manganese content. On the other hand, PC2 had a positively correlated with iodine content and antioxidant potential and a negative relationship with phosphorous content.

A clear trend can be observed on the distribution of treatments within the biplot (Figure 1), right side is the seedling subjected to salt stress, with NaCl in the first quadrant (PC1 +, PC2 -) and KIO₃ + NaCl in quadrant 2 (PC1 +, PC2 +). On the left are the seedlings without salt stress. Plants treated with KIO₃ in quadrant 3 (PC1 -, PC2 +). The control plants can be seen in quadrant 4 (PC1 -, PC2 -). It can be seen how the controls are found towards the ends of PC1, while the seedlings treated with iodine can be found towards the center. Those plants that were treated with iodine and subjected to salt stress tend to separate from the NaCl treatment and cluster near the plants only treated with iodine. These results illustrate the mitigating impact of iodine application on salt stress.

The coefficients and signs, shown in Table 5, were considered the positions in the biplot (Figure 1) when evaluating the relationships between the variables and experimental treatments. A positive correlation was found between the accumulation of iodine in leaves and antioxidant potential with the KIO₃ and KIO₃ + NaCl treatments. There was a negative correlation between seedling height, phosphorus content, and nitrogen content with those same treatments.

For treatments involving exposure to salinity (NaCl and KIO₃ + NaCl), a positive correlation was seen with stem diameter, leaf number, dry weight, fresh weight, chlorophyll content (a, b, and total), copper, calcium, and sodium content. Conversely, magnesium, potassium, zinc, iron, and manganese content a negatively correlated with those treatments.

Thus, in this preliminary study, iodine's application was generally observed to improve plant tolerance to the presence of salt stress. This was concluded from the treatment's distribution tendencies following a multivariate analysis of all the experimental variables.

Table 5. Correlation coefficients between evaluated variables and PC

Variable	PC 1	PC 2
Height	-0.87	0.48
Stem diameter	0.68	0.52
Number of leaves	0.86	-0.33
Fresh weight	0.95	-0.05
Dry weight	0.81	-0.02
Antioxidant Potential	-0.59	0.79
Chlorophyll a	0.90	-0.42
Chlorophyll b	0.85	-0.25
Chlorophyll total	0.90	-0.38
N	-0.73	-0.48
P	-0.35	-0.90
K	-0.83	0.14
Ca	0.72	0.34
Mg	-0.70	-0.65
Fe	-0.89	-0.45
Zn	-0.88	-0.31
Mn	-0.81	-0.53
Cu	0.85	-0.33
Na	0.84	-0.14
I	-0.15	0.95

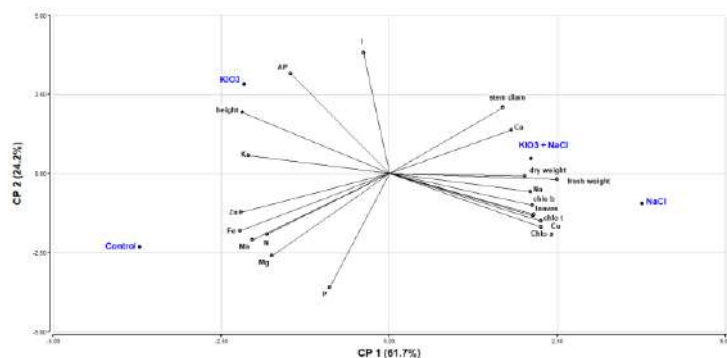


Figure 1. Biplot of principal components for growth, mineral elements, iodine, and biochemical variables of tomato seedlings treated with iodine in the presence and absence of salt stress.

DISCUSSION

The present study found an increase in foliar concentrations of iodine in tomato seedlings treated with the said element (KIO_3 and $\text{KIO}_3 + \text{NaCl}$) compared to the controls in both statistical analyses. This result is consistent with those previously reported. Foliar application of KI (22000 μM) resulted in alfalfa plants accumulating up to 2 mg iodine per kilogram of fresh weight (Altinok et al., 2003). This was also seen in other plant species, where the foliar application of 1.5 M KIO_3 led to the accumulation of that element (0.5–1.5 mg I kg^{-1} FW) in leaves (Lawson et al., 2016). Application of a micronutrient cocktail that included 2330 μM iodine resulted in variable iodine accumulation in wheat grains (0.36–0.633 mg I kg^{-1} grain), depending on location (Zou et al., 2019).

In this study, the concentrations of iodine in tomato seedlings following foliar application of 100 μM iodine were 19.7 mg I kg^{-1} DW in the absence of salt stress and 12.7 mg I kg^{-1} DW with salt stress. The reported values varied greatly with those previously reported, though those differences could be due to the plant species. It has been demonstrated that the activity of iodine transfer factors is higher in leaf species than in grasses (Medrano-Macías et al., 2016). However, other factors such as the season during which the element is applied, the presence of surfactant, and the plant developmental stage, can also influence iodine transfer factors.

The specific mechanisms through which iodine is absorbed via leaves are not fully elucidated, although it has been reported that plants can accumulate and metabolize this element in either its KI or KIO_3 form (Golubkina et al., 2018), its absorption causes changes in the plant metabolism (Halka et al., 2019). An observation confirmed by the results obtained in the present work, where KIO_3 application was positively correlated with improved antioxidant capacity, under both conditions. That change in antioxidant capacity indicates enhancement in the synthesis of low molecular weight, reducing molecules, mainly non-enzymatic antioxidants. Based on the chemical extraction method employed during analysis, those would be polar molecules such as reduced glutathione, ascorbic acid, and

phenolic compounds (Kasote et al., 2015). The biosynthesis of such antioxidant molecules is generally increased when there is an overproduction of free radicals (Foyer & Noctor, 2013).

Unfortunately, more detailed information of iodine's effect on redox metabolism and stress tolerance is scarce within the literature, even more so for its effects following foliar application (Medrano-Macías et al., 2016). Increases in the antioxidant potential, ascorbic acid content, and total phenolic compounds in *Brassica juncea* L. plants were observed following foliar application of KI (6 mM) (Golubkina et al., 2018). Similarly, applying 0.2% KI to radish plants increased their ascorbic acid content (Strzetelski et al., 2010). However, the authors of that study note that more research into the effects of iodine on antioxidant metabolism and its action mechanisms is required.

On the other hand, experiments on the enrichment of the legume *Pisum sativum* L. managed to increase the concentrations of iodine in various plant tissues following foliar application of KI and KIO_3 (1000 mg L^{-1}). However there were no observed changes in the concentrations of anthocyanins or glutathione antioxidant (Jerše et al., 2018). The observed phenomena could be related to iodine's oxidoreductive capacity, since it can behave either as an electron acceptor or donor (Küpper et al., 2008; Venturi et al., 2002). In this case, iodine is probably acting as a moderate pro-oxidant in that it did not have adverse effects on plant growth but did lead to an increase in the antioxidant potential of plants treated with KIO_3 .

Plants subjected to salt stress, either with or without iodine treatment (NaCl and $\text{KIO}_3 + \text{NaCl}$), demonstrated a growth increase compared to control plants. That improvement could be linked to the increase in chlorophyll content (a, b, and total). The preferential accumulation of iodine and chlorine in chloroplasts when those elements reach foliar tissue has been reported (Eichert & Fernández, 2011; H.-X. Weng et al., 2008). The effects on growth could also be coupled to the positive correlations with calcium and copper content. The mechanisms through which iodine absorption antagonizes or synergizes with other essential elements are not fully understood. The existing research has focused on the radicular uptake process, and what has been seen are significant changes in the redox metabolism of the surrounding environment, affecting the bioavailability of some essential elements, such as manganese, copper, and iron (Venturi, 2011). When iodine is present as KIO_3 , it is reduced by nitrate reductase, thus competing directly with the process of nitrate uptake (Kato et al., 2013).

The uptake of minerals via aerial plant tissues occurs mainly through cuticle pores rather than stomata. Translocation of minerals from the aerial tissues down to the roots has been observed when the mineral root concentrations in question are lower than the aerial tissue concentrations (Clarkson & Scattergood, 1982). A similar translocation may be occurring from the tomato leaves to the roots, and that is where the aforementioned oxidoreductive changes are potentiating the absorption of calcium and copper.

As for the negative correlation between salt stress and the content of Mg, K, Zn, Fe and Mn, that could be linked to the

osmotic and ionic imbalances caused by excess Cl^- and Na^+ (Acosta-Motos et al., 2017). However, it is worth mentioning that the negative relationship was not reflected in the physiological parameters evaluated. A similar finding was found by Smolen and Sady 2012 (Smoleń & Sady, 2012) in lettuce plants, where they argue that this phenomenon is likely due to a series of additional factors as the added salt dose, chemical composition, growth medium, and environmental factors.

CONCLUSIONS

It is concluded that the foliar iodine application provides the potential to achieve an increase in tolerance to salinity stress. Which gives the guideline to extrapolate the experiment to other horticultural species in different stages of maturity.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was funded by el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), through a postdoctoral funding grant (CVU 304747).

REFERENCES

- Acosta-Motos, J. R., Ortuño, M. F., Bernal-Vicente, A., Diaz-Vivancos, P., Sanchez-Blanco, M. J., & Hernandez, J. A. (2017). Plant responses to salt stress: Adaptive mechanisms. *Agronomy*, 7(1), 1–38. <https://doi.org/10.3390/agronomy7010018>
- Altinok, S., Sozudogru-Ok, S., & Halilova, H. (2003). Effect of iodine treatments on forage yields of alfalfa. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 34(1–2), 55–64. <https://doi.org/10.1081/CSS-120017415>
- Arnon, D. I., & Satout, P. R. (1939). The essentiality of certain elements in minute quantity for plants with special reference to cooper. *Plant Physiology*, 14(2), 371–375. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1104%2Fpp.14.2.371>
- Clarkson, D. T., & Scattergood, C. B. (1982). Growth and phosphate transport in barley and tomato plants during the development of, and recovery from, phosphate-stress. *Journal of Experimental Botany*, 33(5), 865–875. <https://doi.org/10.1093/jxb/33.5.865>
- Cortés-Flores, C., Rodríguez-Mendoza, M. de las N., Benavides-Mendoza, A., García-Cué, J., Tornero-Campante, M., & Sánchez-García, P. (2016). El yodo aumenta el crecimiento y la concentración de minerales en plántulas de pimiento morrón. *Agrociencia*, 50(6), 747–758. <https://doi.org/30247467007>
- Eichert, T., & Fernández, V. (2011). Uptake and Release of Elements by Leaves and Other Aerial Plant Parts. *Marschner's Mineral Nutrition of Higher Plants: Third Edition, December*, 71–84. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384905-2.00004-2>
- FAO. (2009). The State of Food Insecurity in the World. In *Notes. Food and Agriculture Organization of the United Nations*.
- Foyer, C. H., & Noctor, G. (2013). Redox Signaling in Plants. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18(16), 2087–2090. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5278>
- Golubkina, N., Kekina, H., & Caruso, G. (2018). Yield, Quality and Antioxidant Properties of Indian Mustard (*Brassica juncea* L.) in Response to Foliar Biofortification with Selenium and Iodine. *Plants*, 7(4), 80. <https://doi.org/10.3390/plants7040080>
- Gupta, N., Bajpai, M., Majumdar, R., & Mishra, P. (2015). Response of iodine on antioxidant levels of Glycine max L. Grown under Cd^{2+} stress. *Advances in Biological Research*, 9(1), 40–48. <https://doi.org/10.5829/idosi.abr.2015.9.1.9183>
- Hack, H., Bleiholder, H., Buhr, L., Meier, U., Schnock-Fricke, U., Weber, E., & Witzemberger, A. (1992). Einheitliche Codierung der phänologischen Entwicklungsstadien mono- und dikotyler Pflanzen. -Erweiterte BBCH-Skala, Allgemein-. In *Nachrichtenbl. Deut. Pflanzenschutzld.* (Vol. 44, Issue 12, pp. 265–270).
- Halka, M., Smoleń, S., Czernicka, M., Klimek-Chodacka, M., Pitala, J., & Tutaj, K. (2019). Iodine biofortification through expression of HMT, SAMT and S3H genes in *Solanum lycopersicum* L. *Plant Physiology and Biochemistry*, 144(June), 35–48. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2019.09.028>
- Helrich, K. (1990). AOAC. *Official methods of analysis*. 15. Arlington, VA, USA: Association of official Analytical Chemists. https://scholar.google.com.mx/scholar?q=AOAC+%281990%29.+In+K.+Helrich+%28Ed.%29%2C+Official+Methods+of+Analysis+%2815th+ed.%29.+Arlington%2C+VA%2C+USA%3A+Association+of+Official+Analytical+Chemists%2C+Inc&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5
- Jerše, A., Kacjan Maršič, N., Kroflič, A., Germ, M., Šircelj, H., & Stibilj, V. (2018). Is foliar enrichment of pea plants with iodine and selenium appropriate for production of functional food? *Food Chemistry*, 267, 368–375. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.02.112>
- Kasote, D. M., Katyare, S. S., Hegde, M. V., & Bae, H. (2015). Significance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications. *International Journal of Biological Sciences*, 11(8), 982–991. <https://doi.org/10.7150/ijbs.12096>
- Kato, S., Wachi, T., Yoshihira, K., Nakagawa, T., Ishikawa, A., Takagi, D., Tezuka, A., Yoshida, H., Yoshida, S., Sekimoto, H., & Takahashi, M. (2013). Rice (*Oryza sativa* L.) roots have iodate reduction activity in response to iodine. *Frontiers in Plant Science*, 4(3), 227. <https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00227>
- Kiferle, C., Gonzali, S., Holwerda, H. T., Ibaceta, R. R., & Perata, P. (2013). Tomato fruits: a good target for iodine biofortification. *Frontiers in Plant Science*, 4(June), 205. <https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00205>
- Küpper, F. C., Carpenter, L. J., McFiggans, G. B., Palmer, C. J.,

- Waite, T. J., Boneberg, E.-M., Woitsch, S., Weiller, M., Abela, R., Grolimund, D., Potin, P., Butler, A., Luther, G. W., Kroneck, P. M. H., Meyer-Klaucke, W., & Feiters, M. C. (2008). Iodide accumulation provides kelp with an inorganic antioxidant impacting atmospheric chemistry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(19), 6954–6958. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709959105>
- Küpper, F. C., & Carrano, C. J. (2019). Key aspects of the iodine metabolism in brown algae: A brief critical review. *Metallomics*, 11(4), 756–764. <https://doi.org/10.1039/c8mt00327k>
- La Barre, S., Potin, P., Leblanc, C., & Delage, L. (2010). The halogenated metabolism of brown algae (phaeophyta), its biological importance and its environmental significance. *Marine Drugs*, 8(4), 988–1010. <https://doi.org/10.3390/md8040988>
- Lawson, P. G., Daum, D., Czauderna, R., & Vorsatz, C. (2016). Factors influencing the efficacy of iodine foliar sprays used for biofortifying butterhead lettuce (*Lactuca sativa*). *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, 179(5), 661–669. <https://doi.org/10.1002/jpln.201600213>
- Leyva, R., Sánchez-Rodríguez, E., Ríos, J. J., Rubio-Wilhelmi, M. M., Romero, L., Ruiz, J. M., & Blasco, B. (2011). Beneficial effects of exogenous iodine in lettuce plants subjected to salinity stress. *Plant Science*, 181(2), 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2011.05.007>
- Medrano-Macías, J., Leija-Martínez, P., González-Morales, S., Juárez-Maldonado, A., & Benavides-Mendoza, A. (2016). Use of Iodine to Biofortify and Promote Growth and Stress Tolerance in Crops. *Frontiers in Plant Science*, 7, 1146. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.01146>
- Medrano-Macías, J., Leija-Martínez, P., Juárez-Maldonado, A., Rocha-Estrada, A., & Benavides-Mendoza, A. (2016). Efecto de la aplicación de yodo sobre antioxidantes en plántulas de jitomate. *Revista Chapingo Serie Horticultura*, XXII(2), 133–143. <https://doi.org/10.5154/r.rchsh.2015.12.025>
- Muller, L. (1961). Device for varying the frequency of a vibration exciter. *US Patent* 3,004,389. <https://www.google.com/patents/US3004389>
- Munira, S., Hossain, M., Zakaria, M., Ahmed, J., & Islam, M. (2015). Evaluation of Potato Varieties against Salinity Stress in Bangladesh. *International Journal of Plant & Soil Science*, 6(2), 73–81. <https://doi.org/10.9734/ijpps/2015/15879>
- Parihar, P., Singh, S., Singh, R., Singh, V. P., & Prasad, S. M. (2015). Effect of salinity stress on plants and its tolerance strategies: a review. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(6), 4056–4075. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3739-1>
- Peterson, G. L. (1978). A simplified method for analysis of inorganic phosphate in the presence of interfering substances. *Analytical Biochemistry*, 84(1), 164–172. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(78\)90495-5](https://doi.org/10.1016/0003-2697(78)90495-5)
- SAGARPA. (2017). *Agrícola Nacional JITOMATE. Planeación Agrícola Naional 2017-2030*, 2–20.
- Shelor, C. P., & Dasgupta, P. K. (2011). Review of analytical methods for the quantification of iodine in complex matrices. *Analytica Chimica Acta*, 702(1), 16–36. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.05.039>
- Smoleń, S., Kowalska, I., Kováčik, P., Halka, M., & Sady, W. (2019). Biofortification of six varieties of lettuce (*Lactuca sativa* L.) with iodine and selenium in combination with the application of salicylic acid. *Frontiers in Plant Science*, 10(February), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00143>
- Smoleń, S., & Sady, W. (2012). Influence of iodine form and application method on the effectiveness of iodine biofortification, nitrogen metabolism as well as the content of mineral nutrients and heavy metals in spinach plants (*Spinacia oleracea* L.). *Scientia Horticulturae*, 143(2012), 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2012.06.006>
- Steiner, A. A. (1961). A universal method for preparing nutrient solutions of a certain desired composition. *Plant and Soil*, 15(2), 134–154. <https://doi.org/10.1007/BF01347224>
- Strzetelski, P., Smoleń, S., Rozek, S., & Sady, W. (2010). The effect of diverse iodine fertilization on nitrate accumulation and content of selected compounds in radish plants (*raphanus sativus* L.). *Acta Scientiarum Polonorum, Hortorum Cultus*, 9(2), 65–73.
- Tang, X. Z., Dong, Y. X., Wei, S. Q., Zhang, X. S., & Yin, Y. P. (2010). Antioxidant activity of pigment extracted from green-wheat-bran. *Agricultural Sciences in China*, 9(6), 825–832. [https://doi.org/10.1016/S1671-2927\(09\)60160-7](https://doi.org/10.1016/S1671-2927(09)60160-7)
- Venturi, S. (2011). Evolutionary Significance of Iodine. *Current Chemical Biology*, 5(3), 155–162. <https://doi.org/10.2174/187231311796765012>
- Venturi, S., Donati, F. M., Venturi, A., & Venturi, M. (2002). Environmental Iodine Deficiency: A Challenge to the Evolution of Terrestrial Life? *Thyroid*, 10(8), 727–729. <https://doi.org/10.1089/10507250050137851>
- Weng, H.-X., Hong, C.-L., Yan, A.-L., Pan, L.-H., Qin, Y.-C., Bao, L.-T., & Xie, L.-L. (2008). Mechanism of iodine uptake by cabbage: effects of iodine species and where it is stored. *Biological Trace Element Research*, 125(1), 59–71. <https://doi.org/10.1007/s12011-008-8155-2>
- Weng, H. X., Weng, J. K., Yan, A. L., Hong, C. L., Yong, W. Bin, & Qin, Y. C. (2008). Increment of iodine content in vegetable plants by applying iodized fertilizer and the residual characteristics of iodine in soil. *Biological Trace Element Research*, 123(1–3), 218–228. <https://doi.org/10.1007/s12011-008-8094-y>
- Zahedi, S. M., Abdelrahman, M., Hosseini, M. S., Hoveizeh, N. F., & Tran, L. S. P. (2019). Alleviation of the effect of salinity on growth and yield of strawberry by foliar spray of selenium-nanoparticles. *Environmental Pollution*, 253, 246–258. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.04.078>
- Zou, C., Du, Y., Rashid, A., Ram, H., Savasli, E., Pieterse, P. J., Ortiz-Monasterio, I., Yazici, A., Kaur, C., Mahmood, K.,

Singh, S., Le Roux, M. R., Kuang, W., Onder, O., Kalayci, M., & Cakmak, I. (2019). Simultaneous Biofortification of Wheat with Zinc, Iodine, Selenium, and Iron through Foliar Treatment of a Micronutrient Cocktail in Six Countries. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(29), 8096–8106.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01829>