

TRABAJO FIN DE GRADO



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de farmacia

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE *MORINGA OLEIFERA*



CRISTINA ÁLVAREZ BALADRÓN



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

- Facultad de Farmacia
- Trabajo Fin de Grado
- Grado en Farmacia
- Propiedades farmacológicas de *Moringa oleifera*
- Realizado por: Cristina Álvarez Baladrón
- Sevilla a 21 de Enero del 2019
- Departamento de Farmacología
- Tutorizado por: Dra. Marina Sánchez Hidalgo
Dra. M^a Ángeles Rosillo Ramírez
- Revisión bibliográfica

RESUMEN:

En la actualidad, el interés por el descubrimiento de la composición de las plantas ha aumentado considerablemente con el fin de encontrar nuevos principios activos con importantes actividades farmacológicas. Entre ellas, han empezado a tomar importancia las investigaciones científicas sobre *Moringa oleifera*. Se trata de un árbol perteneciente a la familia Moringaceae cuyas partes son ricas en compuestos bioactivos como glucosinolatos, flavonoides, compuestos fenólicos, carotenoides, tocoferoles, ácidos grasos, minerales, vitaminas, proteínas. Desde la antigüedad esta planta ha sido utilizada por sus numerosas propiedades terapéuticas. Pero en los últimos años es cuando ha tomado la importancia necesaria para ser objeto de investigación por parte del mundo científico de manera que se han llevado a cabo un gran número de estudios que ponen de manifiesto el potencial terapéutico de la moringa. Es por ello que el objetivo del presente trabajo ha sido recopilar las investigaciones científicas publicadas sobre la moringa y las propiedades farmacológicas que se le asocian. La moringa ha demostrado, a través de ensayos *in vitro*, tener potencial antifúngico, antimicrobiano, antioxidante, antiinflamatorio y anticancerígeno, entre otros. Asimismo, diversos estudios *in vivo* han demostrado su potencial capacidad antioxidante, hepatoprotectora, nefroprotectora, neuroprotectora, antiinflamatoria, inmunomoduladora, hipolipemiante, quimiopreventiva e hipoglucemiante.

Finalmente, cabe destacar la existencia de diversos estudios clínicos que han evaluado su potencial antioxidante, hipolipemiante e hipoglucemiante, los cuales a pesar de ser escasos, han resultado ser muy prometedores. Para concluir, resulta esencial la realización de estudios adicionales sobre seres humanos con el objetivo de reforzar su potencial terapéutico y de esta manera poder incorporarlos a la prevención y/o terapéutica de las distintas patologías mencionadas, tales como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y cáncer, entre otras.

PALABRAS CLAVE: *Actividad farmacológica, Moringa, Moringa oleifera, propiedades farmacológicas.*

ABREVIATURA:

- ALP: fosfatasa alcalina
- ALT: alanina aminotransferasa
- AOM: Azoximetano
- AST: aspartato aminotransferasa
- BUN: nitrógeno ureico en sangre
- Ca: calcio
- CAT: catalasa
- CCl₄: tetracloruro de carbono
- COX-2: ciclooxigenasa 2
- CT: colesterol total
- DM: diabetes mellitus
- DSS: sulfato sódico de dextrano
- DPPH: 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo
- Fe: hierro
- FRAP: poder antioxidante de reducción férrica
- GK: ratas Goto Kakizaki
- GSH: glutatión
- HDL: lipoproteína de alta densidad
- IC50: concentración que inhibe la proliferación del 50% de las células
- IL: interleucina
- iNOS: óxido nítrico sintasa inducible
- ISP: isoproterenol
- ITU: infección del tracto urinario
- K: potasio
- LDL: lipoproteína de baja densidad
- LPO: peroxidación lipídica
- Mg: magnesio
- MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
- MTT: reducción bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol
- MUFA: ácidos grasos monoinsaturados
- NF-κβ: factor nuclear kappa-beta
- NO: óxido nítrico
- ORAC: capacidad de absorción de los radicales de oxígeno
- PUFA: ácidos grasos poliinsaturados
- QR: Quinona reductasa
- ROS: especies reactivas del oxígeno
- SFA: ácidos grasos saturados
- SOD: superóxido dismutasa
- TG: triglicéridos
- TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa
- VLDL: lipoproteína de muy baja densidad

ÍNDICE:

1.	INTRODUCCIÓN:	6
1.1.	MORINGA OLEIFERA:	6
1.2.	CARACTERÍSTICAS BOTÁNICAS:	6
1.3.	ORIGEN GEOGRÁFICO:	6
1.4.	COMPOSICIÓN FITOQUÍMICA:	7
1.4.1.	Semillas:	8
1.4.2.	Aceite:	8
1.4.3.	Hojas:	9
1.4.4.	Frutos / vainas:	11
1.4.5.	Flores:	11
1.4.6.	Corteza del tallo:	11
1.4.7.	Raíz:	12
1.5.	USOS NO MEDICINALES:	12
1.6.	TOXICIDAD:	13
2.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS:	13
3.	METODOLOGÍA:	14
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN:	14
4.1.	Propiedad antimicrobiana:	15
4.2.	Propiedad antifúngica:	17
4.3.	Propiedad antioxidante:	17
4.4.	Actividad nefroprotectora y hepatoprotectora:	19
4.5.	Propiedad neuroprotectora:	20
4.6.	Propiedad antiinflamatoria:	21
4.7.	Propiedad inmunomoduladora:	23
4.8.	Propiedad cardioprotectora:	23
4.9.	Propiedad hipocolesterolémica e hipolipemiante:	24
4.10.	Propiedad hipoglucemiante:	26
4.11.	Propiedad relacionada con el cáncer:	28
5.	CONCLUSIONES:	31
6.	BIBLIOGRAFÍA:	32

1. INTRODUCCIÓN:

1.1. MORINGA OLEIFERA:

Moringa oleifera es un árbol conocido desde la antigüedad por sus múltiples usos y su gran potencial (Leone et al., 2015), pero es a finales del siglo XX cuando la comunidad científica le empieza a prestar la atención que merece. Durante las dos últimas décadas, se han publicado estudios científicos sobre la utilización de la planta, la identificación de sus compuestos así como sus mecanismos de acción (Martín et al., 2013). Es una fuente de los principales nutrientes esenciales y nutraceuticos; que tienen el potencial para erradicar la desnutrición (Saini et al., 2016).

1.2. CARACTERÍSTICAS BOTÁNICAS:

La moringa pertenece a la familia *Moringaceae* que se caracteriza por tener las hojas pinnadas, los frutos trivalvados y las semillas con 3 alas. Para asegurar su identificación podemos buscar las glándulas foliares localizadas a ambos lados de la base o en el ápice del peciolo, incluso se pueden encontrar en la mayoría de las articulaciones del raquis (Olson y Fahey, 2011).

Es un árbol pequeño, de crecimiento rápido que puede alcanzar de 10 a 12 metros de altura y entre 20 a 40 centímetros de diámetro. Su copa es abierta de tipo paraguas con un tronco recto y raíces tuberosas. Es un árbol poco longevo que puede vivir como máximo 20 años (Liñán, 2010).

Tabla 1. Clasificación taxonómica de *Moringa oleifera* (Tomado de Abdull Razis et al., 2014)

Reino	<i>Plantae</i>
División	<i>Magnoliophyta</i>
Clase	<i>Magnoliopsida</i>
Orden	<i>Brassicales</i>
Familia	<i>Moringaceae</i>
Género	<i>Moringa</i>
Especie	<i>Moringa oleifera</i>

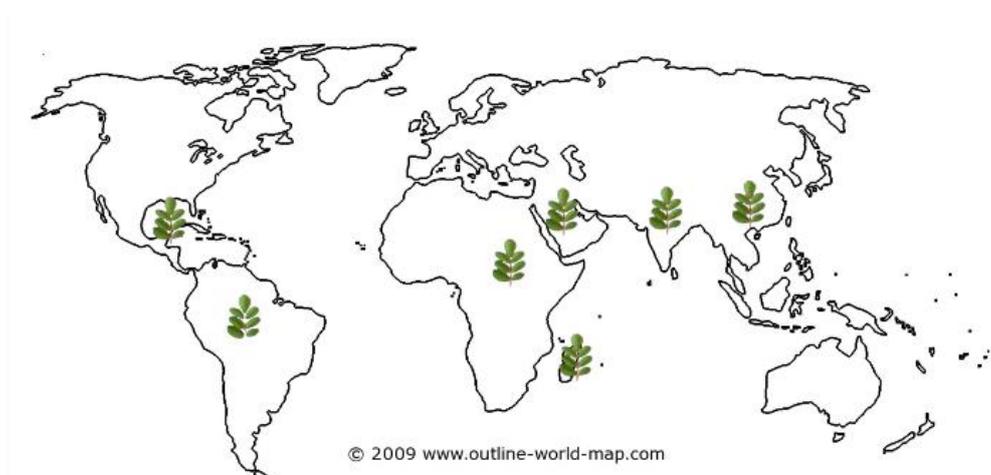
1.3. ORIGEN GEOGRÁFICO:

La moringa es nativa del sur de las montañas del Himalaya (al norte de la India) (Kou et al., 2018). En la actualidad podemos encontrarlo principalmente en Oriente Medio y en países

africanos y asiáticos; pero por su gran poder de adaptación últimamente se puede ver en zonas tropicales y subtropicales que están afectadas por la sequía (Leone et al., 2016).

Se caracteriza por tener alta resistencia a la sequía, lo que le permite ser cultivable en regiones áridas y semiáridas (Sánchez-Peña et al., 2013). Es un árbol cuyas condiciones óptimas de crecimiento son temperaturas de 25-35°C, con luz solar directa y con suelo de pH ligeramente ácido hasta alcalino (pH entre 5.0-9.0) (Anwar et al., 2007; Saini et al., 2016). Por lo que concluimos que *Moringa oleifera* es una especie muy resistente (Folkard y Sutherland, 1996).

Figura 1. Distribución de *Moringa oleifera* en el mundo (Tomada de Saini et al., 2016).



1.4. COMPOSICIÓN FITOQUÍMICA:

La corteza, las hojas, las flores, las vainas, las raíces, las semillas y su correspondiente aceite poseen diferente composición y por ello es fundamental tratar cada parte de la planta de manera individual para conocer su composición fitoquímica y sus correspondientes propiedades (Leone et al., 2016).

La cantidad de dichos compuestos en los extractos de moringa varía en función de la ubicación geográfica, el suelo, la exposición al sol, las condiciones climáticas, el método de extracción y los disolventes utilizados (Brilhante et al., 2017).

En diferentes partes de moringa se ha encontrado: glucosinolatos, flavonoides, compuestos fenólicos, carotenoides, tocoferoles, ácidos grasos, minerales, vitaminas y proteínas entre otros (Saini et al., 2016). Los isotiocianatos se almacenan en forma de precursores inactivos llamados glucosinolatos y pueden liberarse a través de la hidrólisis de la mirosinasa después de un daño tisular. Como los mamíferos, incluidos los humanos, poseen una actividad similar a la mirosinasa, los glucosinolatos también se metabolizan a isotiocianatos en el tracto digestivo de los mamíferos (Brunelli et al., 2010).

Para analizar en profundidad la composición lo haremos de manera individual por cada parte de la planta:

1.4.1. Semillas:

Las semillas son fuentes de flavonoides, ácidos fenólicos, glucosinolatos, isotiocianatos, alcaloides y tiocarbamatos.

Los flavonoides están representados por: catequina, epicatequina, quercetina y kaempferol. En cuanto a los ácidos fenólicos podemos encontrar el ácido gálico, ácido elágico y ácido caféico en mayor proporción que ácido p-cumárico, ácido vanílico, ácido protocatéquico, ácido ferúlico y ácido cinámico. Como alcaloides encontramos la moringina (Leone et al., 2016).

Brunelli et al., demostraron que las semillas poseían un 8% de glucosinolatos y que superaban la cantidad presente en las hojas (Karim et al., 2016). Dentro de este grupo encontramos el 4-(α -L-ramnosiloxi) isotiocianato de bencilo (Brilhante et al., 2017) y 4-(α -L-ramnopiranosiloxi) glucosinato de bencilo (Paikra et al., 2017). También se aislaron glucósidos como niazimicina y niazirina.

Por último cabe mencionar su composición en fitoesteroles representados por el β -sitosterol (Brilhante et al., 2017).

1.4.2. Aceite:

El aceite es líquido a temperatura ambiente y de color amarillo dorado; es el componente principal de la semilla. Se puede extraer con disolventes (como el n-hexano) o por prensado en frío aunque la última genera menor rendimiento (Leone et al., 2016).

Los ácidos grasos saturados (SFA) suponen un 21.18 % del total donde predominan los ácidos palmítico, behénico, esteárico y araquídico. También encontramos trazas de ácidos ceróticos, lignocéricos, mirísticos, margáricos y caprílicos. El elevado contenido en ácido behénico hace que comercialmente el aceite de la semilla de moringa se conozca como “aceite de ben o behen” (Leone et al., 2016).

Un alto contenido de ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) hasta 76.73% donde predomina con un 73.57% el ácido oleico y el resto son trazas de ácidos palmitoleico, gadoleico y erúxico (Leone et al., 2016).

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) representan 1.18% del total, formados por ácidos linoleico y linolénico (Leone et al., 2016).

Como podemos observar este aceite tiene una alta proporción de MUFA/SFA; esta relación es una característica de varios aceites, en particular el aceite de oliva, y se ha asociado con una reducción de la mortalidad por causas cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares. Pero en comparación el aceite de moringa posee un menor contenido de PUFA que el aceite de oliva y por ello se debe compensar con el consumo de otras fuentes alternativas (Leone et al., 2016)

Tabla 2. Composición de ácidos grasos del aceite de *Moringa oleifera* (Elaborada a partir de Leone et al., 2016)

Ácidos grasos	Porcentaje	Mayor proporción	Trazas
Ácidos grasos saturados (SFA)	21.18%	Ácidos palmítico, behénico, esteárico y araquídico	Ácidos ceróticos, lignocéricos, mirísticos, margáricos y caprílicos
Ácidos grasos monoinsaturados (MUFA)	76.73%	Ácido oleico	Ácidos palmitoleico, gadoleico y erúcido
Ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)	1.18%	Ácidos linoleico y linolénico	

En cuanto a la composición de esteroides podemos encontrar principalmente β -sitosterol, estigmasterol, campesterol y D⁵-avenasterol; los cuales representan el 92% de los esteroides totales. El resto de los esteroides se presentan en cantidades traza de colesterol, brassicasterol, campestanol entre otros. Es interesante la fracción de esteroides por su posible implicación en el metabolismo del colesterol; ya que pueden actuar disminuyendo el nivel de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) en sangre. También hay estudios sobre la posible acción antidiabética por parte del β -sitosterol (Leone et al., 2016)

Por último hay que destacar la composición en tocoferoles del aceite de moringa. Contiene una elevada cantidad de α -, γ - y δ - tocoferoles. Lo que puede favorecer la buena estabilidad a la oxidación y la protección del aceite durante el almacenamiento y el procesamiento (Leone et al., 2016).

1.4.3. Hojas:

En las hojas de moringa se han reconocido un gran número de macronutrientes, micronutrientes y metabolitos secundarios como carotenoides, polifenoles, ácidos fenólicos,

flavonoides, alcaloides, glucósidos, glucosinolatos (tioglucósido), isotiocianatos, taninos, saponinas, oxalatos y fitatos (Martín et al., 2013; Leone et al., 2015).

Las hojas son una fuente rica en ácidos grasos $\Omega 3$, $\Omega 6$ y poliinsaturados (representados por ácido linoleico y linolénico). El ácido palmítico se presenta como el principal ácido graso saturado. En cuanto al contenido en minerales, podemos encontrar potasio (K), calcio (Ca) y hierro (Fe) y en menor medida magnesio (Mg) (Saini et al., 2016).

Dentro de las vitaminas, las hojas de moringa presentan vitamina A, carotenoides, vitamina C, vitamina E (tocoferoles) y algunas vitaminas del grupo B (Vergara-Jiménez et al., 2017; Leone et al., 2015).

Las hojas secas de moringa son una fuente de polifenoles, tales como ácidos fenólicos y flavonoides. Los principales flavonoides que encontramos son: miricetina, quercetina (también se encuentra como isoquercitrina, es decir quercetina 3-O-glucósido) y kaempferol (también como astragalina, es decir kaempferol 3-O-glucósido). Se necesitan más estudios sobre luteolina, apigenina, daidzeína y genisteína porque se encontraron pero en concentraciones no detectables (Leone et al., 2015)

Por otro lado, dentro de los ácidos fenólicos destaca el ácido gálico por su mayor concentración, seguido del ácido cafeico y ácido clorogénico cuya composición oscila. Por último, se ha llegado a detectar en pequeñas cantidad ácido elágico y ácido ferúlico (Leone et al., 2015)

El siguiente grupo que vamos a analizar son los alcaloides; que están representados por N, α -L-ramnopiranosil vincosamida, marumósido A y B, 4- (α -L-ramnopiranosiloxi) bencilcarbamato de metilo y pirrolemarumina 400-O- α -L-ramnopiranosido, pero sus cantidades son desconocidas (Vergara-Jimenez et al., 2017; Leone et al., 2015; Paikra et al., 2017).

En las hojas podemos encontrar 2 glucósidos de nitrilo; que son niazirina y niazirinina, y 3 glucósidos de aceite de mostaza; que son niaziminina A, niaziminina B y 4- (4'-O-acetil- α -L-ramnosiloxi) isotiocianato de bencilo (Bose, 2007)

Dentro del grupo de los glucosinolatos e isotiocianatos encontramos que el compuesto dominante es el glucosinolato de bencilo (4-O-(α -L-ramnopiranosiloxi)-bencil glucosinolato). Además de niveles bajos de tres isómeros de 4-O-(α -L-acetilramnopiranosiloxi) glucosinolato de bencilo, que se diferencian por la posición del grupo acetilo en la molécula de la ramnosa. Los glucosinolatos e isotiocianatos se ven afectados por el estado fisiológico de la planta y por la madurez de las hojas (Vergara-Jiménez et al., 2017; Leone et al., 2015). También se han aislado

4- α -L-ramnopiranosiloxi glucosinolato de bencilo, 4- α -L-ramnosiloxi isotiocianato de bencilo y α -L-ramnosiloxi carbamato de bencilo (Brilhante et al., 2017)

Como ya hemos mencionado en las hojas también encontramos saponinas y taninos. Los taninos son compuestos fenólicos hidrosolubles que se unen a alcaloides, gelatina y otras proteínas para que precipiten. También es importante destacar los altos contenidos de oxalatos y los fitatos ya que son compuestos antinutricionales porque inhiben la absorción intestinal de los minerales (Vergara-Jiménez et al., 2017; Leone et al., 2015).

1.4.4. Frutos / vainas:

Esta parte de la planta supone un alto aporte de nutrientes, especialmente proteínas, carbohidratos, grasas, vitaminas y minerales (K, Ca, Fe y Mg) (Liñán, 2010).

Se recoge que las vainas de moringa han presentado 4-(4-O-acetil- α -L-ramnopiranosiloxi) isotiocianato de bencilo, niazimicina, pterigospermina, carotenoides (sobre todo en las vainas inmaduras), 4-(α -L-ramnopiranosiloxi) glucosinolato de bencilo, niaziridina y niazirina (Karim y Azlan, 2012). Además, su elevado contenido en minerales (sobre todo alto contenido en K) y vitaminas hacen que sean un buen suplemento dietético (Anwar et al., 2007). El extracto hidroalcohólico de las vainas es rico en carbamatos (O-etil-4-(α -L-ramnosiloxi) carbamato de bencilo), isotiocianatos y nitrilos, también podemos encontrar fitoesteroles como β -sitosterol (Paikra et al., 2017).

1.4.5. Flores:

El extracto hidroalcohólico de las flores posee carbohidratos (como D-glucosa y D-manosa), proteínas, flavonoides (quercetina y kaempferol), glucósidos (isoquercitrina y astragalina), vitamina C, pterigospermina, taninos y carotenoides (Brilhante et al., 2017; Paikra et al., 2017; Stohs y Hartman, 2015).

1.4.6. Corteza del tallo:

Tanto en la corteza como en el tallo vamos a encontrar flavonoides (procianidina, quercetina y kaempferol), alcaloides (moringina y moringinina), fitoesteroles (β -sitosterol), ácido octacosanoico, taninos y compuestos triterpenoides (Brilhante et al., 2017; Paikra et al., 2017).

En un análisis realizado a la corteza del tallo se ha detectado que está compuesta por hidrocarburos, compuestos fenólicos (eugenol), ftalato (ftalato de dibutilo), ácidos carboxílicos (ácido 2-cloropropiónico) y ácidos grasos de cadena larga (5-eicoseno) (Al-Asmari et al., 2015).

En su extracto alcohólico se ha aislado 4- α -L-ramnopiranosiloxi glucosinolato de bencilo (Brilhante et al., 2017)

1.4.7. Raíz:

Se ha analizado el extracto alcohólico de la raíz para descubrir que contiene alcaloides (moringina y moringinina), glucosinolatos y 1,3-dibencil urea (Paikra et al., 2017). En otras revisiones también se han identificado ácidos fenólicos (ácido clorogénico), flavonoides (procianidina, quercetina y kaempferol), glucósido de quercetina, pterigospermina, glucosinolatos (4- α -L-ramnopiranosiloxi glucosinolato de bencilo) e isotiocianatos (4- α -L-ramnosiloxi isotiocianato de bencilo) (Brilhante et al., 2017; Paikra et al., 2017).

1.5. USOS NO MEDICINALES:

Pasaremos ahora a revisar los usos no medicinales de la planta que abarcan un amplio rango:

- Como alimento humano y animal se pueden consumir todas las partes de la planta; aunque cabe destacar las hojas por su contenido en macro y micronutrientes (Sanchez-Peña et al., 2013), se pueden consumir en fresco, hervidas o se pueden almacenar en forma de polvo seco sin refrigeración, sin que pierdan sus nutrientes por lo que suponen una solución para aquellos países donde el hambre y la desnutrición son un problema (Brilhante et al., 2017).
- Las semillas reducen la turbidez, el contenido de micro-partículas y la carga microbiana del agua, ergo, actúan como agente coagulante (Brilhante et al., 2017). Además, se ha demostrado que tiene acción bactericida lo que apoya su uso para potabilizar agua (Martín et al., 2013). El uso de moringa es más costoso que otros coagulantes pero no deja residuos tóxicos, actúa independientemente del pH del medio y es capaz de eliminar efectivamente microorganismos coliformes fecales y totales y alguna cepa patógena (Sánchez-Peña et al., 2013)
- Producción de biodiesel a partir del aceite de las semillas; ya que las propiedades del aceite cumplen las normas internacionales para su uso como combustible (Martín et al., 2013).
- Para producir etanol se utilizan las vainas secas y las cáscaras de las semillas por su elevado contenido en glucanos (polisacáridos) que se hidrolizan dando azúcares fermentables (Martín et al., 2013)
- En el control de insectos porque los extractos de las semillas y de las hojas actúan como biopesticida e insecticida (Leone et al., 2015; Brilhante et al., 2017).

1.6. TOXICIDAD:

Es importante conocer si el consumo de moringa podría ser peligroso para la salud, ya que hay plantas que aparte de nutrientes poseen sustancias antinutricionales que vuelven su consumo peligroso. Algunas de esas sustancias antinutricionales son: taninos (que se unen fuertemente a las proteínas volviéndolas no digeribles), lectinas (son glicoproteínas que se adhieren a la pared intestinal actuando como enterotoxinas), inhibidores de la tripsina (que van a impedir que actúe la tripsina que es una proteasa que se encarga de digerir las proteínas) y saponinas (glucósidos que pueden producir hemólisis). Se realizaron estudios que demostraron que la moringa tiene bajos niveles de sustancias antinutritivas; solo contenía niveles despreciables de taninos y saponinas (Olson y Fahey, 2011)

En cuanto a la seguridad de moringa, no se han demostrado efectos adversos en ninguno de los estudios realizados en humanos. Además varios estudios en animales han examinado específicamente la toxicidad potencial de diversas preparaciones de moringa. Asare et al., examinaron la posible toxicidad aguda de la supra-suplementación con moringa en varios sistemas experimentales. En uno de ellos emplearon células mononucleares de sangre periférica humana a las que administraron diferentes dosis del extracto acuoso de la hoja de moringa. Los resultados mostraron que el extracto acuoso de la hoja producía citotoxicidad a 20 mg / ml. También evaluar la posible genotoxicidad del extracto acuoso, que resultó ser genotóxica en niveles de supra suplementación de 3.000 mg / kg (Asare et al., 2012)

Para concluir, según los estudios realizados las diversas preparaciones de moringa parecen ser extremadamente seguras a las dosis y en cantidades comúnmente utilizadas (Stohs y Hartman, 2015).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS:

Desde el principio de los tiempos las plantas han servido como recurso natural para tratar y prevenir enfermedades así como para actuar de terapia nutricional. Su uso presenta la ventaja de producir menos efectos adversos que la farmacoterapia clásica. Esto acompañado de la falta de nuevos fármacos ha conducido a que las investigaciones se centren en descubrir la composición natural de las plantas en busca de nuevos principios activos que posean otros mecanismos de acción a los ya conocidos.

La *Moringa oleifera* comenzó a ser conocida por su alto contenido en nutrientes y se empezó a utilizar como un superalimento en las poblaciones subdesarrolladas. En los últimos años los investigadores se centraron en analizar sus propiedades farmacológicas y conocer así

los compuestos activos responsables de dichas actividades. De esta manera han sido descritas numerosas propiedades farmacológicas que poseen las diferentes partes de la planta.

El objetivo del presente trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica de todas las investigaciones que se han realizado hasta la actualidad, recopilando y analizando las publicaciones relativas a las propiedades que le han sido atribuidas a dicha planta. Además de asociarlas con los compuestos activos presentes en ella, de gran interés en la búsqueda de nuevas terapias.

3. METODOLOGÍA:

La búsqueda de información se ha realizado entre los meses de Septiembre a Diciembre del año 2018. El material bibliográfico se ha obtenido a partir de bases de datos científicas, entre las que destacamos *PubMed*, *Google académico* y *Clinical Trials*. Para recopilar la información de estas bases de datos ha jugado un papel muy importante el uso de palabras clave, conectores y filtros.

La principal palabra clave que hemos empleado para realizar la revisión ha sido "*Moringa oleifera*"; aunque también se han utilizado otras junto con el conector AND como por ejemplo "*Moringa oleifera and phytochemistry*", "*Moringa oleifera and pharmacology*", así como "*Moringa oleifera and*" cada una de las propiedades farmacológicas que se le atribuyen.

Debido a la gran cantidad de información encontrada, se requirió la aplicación de filtros como tipo de artículo y acceso libre y gratuito a las publicaciones que abarcan desde 1992 hasta la actualidad. En cuanto al tipo de artículo nos hemos centrado en artículos científicos, revisiones de artículos científicos y ensayos clínicos.

La palabra clave que más ha sido utilizada es "*Moringa oleifera*" que en la base de datos *PubMed* generó 813 resultados, los cuales tras aplicar los filtros ya mencionados se redujeron a 63 resultados. De esta manera se ha recopilado toda la información necesaria para llevar a cabo este trabajo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Tras la revisión bibliográfica llevada a cabo para recopilar las propiedades farmacológicas que se han atribuido a *M. oleifera*, podemos afirmar que es una potencial fuente de nuevas posibles estrategias de tratamiento para diferentes patologías. Esto es consecuencia de la amplia composición fitoquímica que encontramos.

Dentro de todas las propiedades farmacológicas que hemos encontrado, nos vamos a centrar en aquellas que están más desarrolladas con el objetivo de conocer los compuestos responsables de estas actividades.

A continuación se tratarán por separado cada una de estas propiedades junto con los compuestos responsables y la parte de la planta donde se encuentran.

4.1. Propiedad antimicrobiana:

A finales de 1940 se descubrió una sustancia presente en moringa llamada “pterigospermina”; compuesto que se disocia fácilmente en dos moléculas de isotiocianato bencílico, que se intuía que eran responsables de la actividad antimicrobiana. Posteriormente, se realizaron estudios sobre la actividad antibiótica del 4-(α -L-ramnopiranosiloxi) glucosinolato de bencilo y su isotiocianato correspondiente, los cuales demostraron tener dicha actividad contra una amplia gama de bacterias y hongos (Olson y Fahey, 2011)

Estos compuestos inhibían enzimas esenciales para la síntesis de la membrana de las bacterias, es decir actuaban interrumpiendo el mecanismo de síntesis de la membrana celular. Dicha acción también se debía a otros compuestos como taninos, saponinas, compuestos fenólicos (como ácido gálico y flavonoides) y alcaloides (Brilhante et al., 2017).

Tanto la semilla, raíz, corteza del tallo, vaina, flor y hoja de moringa, han demostrado en estudios *in vitro* actividad inhibitoria frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas aisladas de muestras clínicas (Brilhante et al., 2017).

También se estudió la eficacia de moringa en cultivos de *Helicobacter pylori* que resultaron ser susceptibles al 4-(α -L-ramnopiranosiloxi) isotiocianato de bencilo y a otros isotiocianatos. Estos compuestos presentaron actividad en concentraciones hasta 1000 veces más bajas que las utilizadas en estudios anteriores (Olson y Fahey, 2011).

El método de difusión de discos de Kirby-Bauer, fue utilizado para estudiar *in vitro* la actividad de moringa frente a bacterias, levaduras, dermatofitos y helmintos, demostrando que tanto el extracto acuoso de las semillas como el jugo de las hojas frescas inhibían el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. (Paikra et al., 2017) (Tabla 3).

En el extracto de semilla encontramos 4-(4'-O-acetil- α -L-ramnopiranosiloxi) isotiocianato de bencilo que se ha relacionado con la actividad antimicrobiana (Martín et al., 2013). Un estudio evaluó el poder antibacteriano de una lectina soluble en agua procedente de la semilla de moringa sobre bacterias patógenas como *Bacillus cereus* y *Serratia marcescens*. En dicho estudio la lectina mostró actividad bacteriostática para ambas bacterias mientras que la actividad

bactericida sólo se observó para *S. marcescens*. En este estudio se desveló que la lectina actuaba inhibiendo el crecimiento bacteriano y modificando la permeabilidad celular (Moura et al., 2015).

En investigaciones se ha indicado que los extractos acuosos y etanólicos de las hojas presentaban un potencial prometedor como tratamiento para ciertas infecciones bacterianas. Asimismo, se observó que los extractos de moringa eran más efectivos frente a bacterias Gram positivas (*S. aureus* y *Enterococcus faecalis*) que frente a especies Gram negativas (*Escherichia coli* y *P. aeruginosa*) (Abdull Razis et al., 2014).

Nikkon et al., evaluaron *in vitro* la actividad antibacteriana de la aglicona de desoxi-niazimicina (“aglycon of deoxy-niazimicine), aislada de la fracción de cloroformo del extracto etanólico de la raíz de moringa. Emplearon el método de difusión de discos frente a bacterias Gram positivas y negativas, la aglicona de desoxi-niazimicina presentó mayor zona de inhibición (09-13mm) que el extracto crudo (09-11mm) (Nikkon et al., 2003).

El jugo de la corteza del tallo de moringa también ha demostrado tener potencial antibacteriano (Anwar et al., 2007). Maurya y Singh, pusieron de manifiesto mediante un ensayo clínico en paciente con infecciones del tracto urinario (ITU), que 40 mL de la decocción de la corteza del tallo de moringa era eficaz para tratar los síntomas de la ITU, siendo bien tolerado y sin generar efectos adversos. No obstante, se necesitarían más ensayos para profundizar en el mecanismo de acción (Maurya y Singh, 2014).

Tabla 3. Espectro de acción antibacteriano de las diferentes partes de *Moringa oleifera* (Velázquez-Zavala et al., 2016).

Parte de moringa	Compuesto activo	Bacterias inhibidas
Extractos de la hoja	Glucosinolato de bencilo y su isotiocianato	<i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. typhi</i> , <i>P. aeruginosa</i>
Corteza del tallo	-	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> y <i>P. aeruginosa</i>
Extractos de las flores	Pterigospermina	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i>
Extractos de las semillas	Isotiocianato de bencilo	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> ...
Extractos de las raíces	Pterigospermina, isotiocianato y aglicona de desoxi-niazimicina	-

Cáscara de la vaina	Pterigospermina glucosinolatos isotiocianatos	y	<i>S. aureus, E. coli, S. epidermidis</i>
---------------------	---	---	---

4.2. Propiedad antifúngica:

Varios estudios han demostrado que la semilla, la vaina, la raíz, la flor y la hoja poseen la capacidad de inhibir el crecimiento de hongos (Brilhante et al., 2017). En cuanto a la corteza del tallo se ha demostrado que su jugo posee actividad antibacteriana mientras que su extracto posee actividad antifúngica (Anwar et al., 2007).

Un estudio *in vitro* con dermatofitos, aislados de muestras clínicas, demostró que tanto el aceite esencial como los extractos de las semillas tenían efecto antifúngico. Sin embargo, el extracto de la hoja tenía menos efecto sobre estos. Los extractos de la semilla presentaron un intervalo de concentración mínima inhibitoria entre 0,156 y 0,2 mg/mL frente a *Microsporum canis* (Chuang et al., 2007). El efecto fungicida del aceite esencial de la semilla se asocia a la composición en polifenoles, hidrocarburos, fitol y timol entre otros (Brilhante et al., 2017)

Tabla 4. Especies de hongos inhibidas por diferentes partes de *M. oleifera* (Tomado y adaptado de Brilhante et al., 2017)

Parte de moringa	Especies de hongos inhibidas
Semillas	<i>Mucor spp.</i> y <i>Rhizopus sp.</i>
Vainas	<i>Alternaria sp., Fusarium sp.</i> y <i>Candida albicans</i>
Raíces	<i>C. albicans</i> y <i>Aspergillus flavus</i>

4.3. Propiedad antioxidante:

Los antioxidantes son sustancias capaces de retrasar o prevenir la formación de radicales libres. En el ámbito de la farmacología se estudian tanto para el tratamiento como para la prevención de enfermedades, ya que la acumulación de radicales libres se asocia a la patogénesis de muchas enfermedades humanas (Martín et al., 2013). Los antioxidantes disminuyen el daño oxidativo de las biomoléculas grandes a través de la inhibición de la peroxidación de lípidos y de la acción del óxido nítrico (NO), también inducen la degradación de desoxirribosa, que previene la formación de radicales libres (Brilhante et al., 2017).

Encontramos estudios que demuestran la capacidad antioxidante de las hojas, vainas, semillas, así como la corteza del tallo y las raíces de moringa, debido a su elevado contenido en polifenoles (flavonoides y ácidos fenólicos) que favorecen la reducción del daño oxidativo (Brilhante et al., 2017).

Alhakmani et al., estudiaron la actividad antioxidante de las hojas de moringa mediante el método de captación de radicales libres 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH), demostrando que el extracto de las hojas reducía de forma significativa dichos radicales, probablemente gracias a la capacidad de donar hidrógeno por parte de los compuestos antioxidantes (Alhakmani et al., 2013).

El estudio mediante la cromatografía en capa fina, de un extracto de las hojas de moringa, reveló la presencia de compuestos fenólicos, flavonoides y trazas de alcaloides en las hojas (Abdull Razis et al., 2014). Algunos autores han demostrado que las condiciones agroclimáticas (temperatura y tipo de suelo) y la temporada de recogida podrían afectar significativamente a la composición en antioxidantes (Leone et al., 2015).

Baldisserotto et al., estudiaron la capacidad de moringa para proteger la piel del sol; para ello, analizaron tres tipos de extractos de la hoja (acuoso, metanólico e hidroalcohólico), evaluando su capacidad antioxidante *in vitro* mediante DPPH, poder antioxidante reductor férrico (FRAP) y por ensayos de la capacidad de absorción de los radicales de oxígeno (ORAC); demostrando que los extractos acuoso e hidroalcohólico eran los que presentaron mayor poder antioxidante (Baldisserotto et al., 2018).

Existen estudios *in vivo* que demuestran el poder antioxidante de la moringa.

Verma et al., administraron por vía oral 50 y 100 mg/kg/día del extracto polifenólico de la hoja durante 14 días a dos grupos de ratones intoxicados con tetracloruro de carbono (CCl₄), en los que posteriormente se estudiaron marcadores del estrés oxidativo. La intoxicación con CCl₄ altera el estado antioxidante porque su metabolización induce la peroxidación lipídica (LPO), reduce la concentración de glutatión (GSH) y disminuye la actividad de superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT), enzimas antioxidantes de hígado y riñón. Los resultados pusieron de manifiesto que el tratamiento con el extracto polifenólico de las hojas prevenía el incremento LPO, disminuía la actividad de SOD, así como la de CAT. Los resultados obtenidos en el grupo que recibió la dosis más grande fueron comparables a los obtenidos en el grupo estándar tratado con 50 mg/kg /día de vitamina E (Verma et al., 2009).

La administración de 7 g de polvo de hoja como suplemento alimenticio en la dieta de mujeres post-menopáusicas durante tres meses, reveló que el tratamiento con la hoja de moringa incrementaba de forma significativa los niveles séricos de retinol (8,8%), ácido ascórbico (44,4%), glutatión peroxidasa (18,0%) y SOD (10,4%); mientras que los niveles de malondialdehído, marcador del estrés oxidativo, presentaba una disminución del 16.3% (Kushwaha et al., 2014).

Por último, el extracto de las semillas se ha utilizado en terapias antioxidantes para disminuir la genotoxicidad del arsénico y otros metales pesados cuyo mecanismo cancerígeno está asociado a las especies reactivas del oxígeno (ROS). Los compuestos bioactivos responsables del poder antioxidante son las vitaminas C y E y los β -carotenos (Martín et al., 2013).

Finalmente cabe mencionar que la elevada capacidad antioxidante del aceite de las semillas, debido a su alto contenido en vitaminas A, C y E, lo hacen un ingrediente esencial en la formulación de cremas corporales (Nadeem e Imran, 2016).

4.4. Actividad nefroprotectora y hepatoprotectora:

En lo referente a estas propiedades por parte de las hojas de moringa se han encontrado los siguientes resultados contradictorios:

Oyagbemi et al., evaluaron el efecto de la administración crónica de un extracto de hoja de moringa mediante el agua de bebida en ratas, resultando ser tóxico. Las ratas que recibieron las dosis más altas del extracto etanólico (200 y 400 mg/kg) mostraron un aumento significativo de los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), nitrógeno ureico (BUN) y creatinina. Estos autores especularon que las hojas podrían predisponer al daño hepático y renal. Sin embargo los exámenes histopatológicos no revelaron lesiones (Oyagbemi et al., 2013).

Sin embargo, otros estudios han demostrado que la moringa presenta efecto hepatoprotector y nefroprotector.

Pari y Kumar, demostraron que el tratamiento oral con el extracto etanólico de las hojas de moringa favorecía la recuperación del daño hepático inducido por fármacos antituberculosos como la isoniacida, rifampicina y pirazinamida en ratas. Los animales tratados con el extracto, presentaron una disminución en los niveles de transaminasas AST, ALT, fosfatasa alcalina (ALP) y bilirrubina sérica, así como menor daño histopatológico (Pari y Kumar, 2002; Leone et al., 2015)

Por otro lado, Fakurazi et al., evaluaron el efecto hepatoprotector de las hojas de moringa en ratas Sprague-Dawley con sobredosis de paracetamol. Las ratas fueron pretratadas con moringa (200 y 800 mg/kg) antes de la administración de la dosis única de paracetamol (3 g/kg). Se observó que en los grupos pretratados con la moringa, los niveles de transaminasas (ALT, AST y ALP) se redujeron y que el nivel de GSH se restauró; sugiriendo que el consumo de moringa podría prevenir las lesiones hepáticas causadas por el paracetamol (Fakurazi et al., 2008).

Del mismo modo, los extractos acuosos y alcohólicos de raíces y flores de moringa han mostrado cierta capacidad hepatoprotectora frente al daño hepático inducido por paracetamol en ratas (Brilhante et al., 2017).

El efecto hepatoprotector de moringa se ha relacionado con su composición en flavonoides (como quercetina, kaempferol y miricetina) y compuestos fenólicos (catequina, epicatequina, ácido ferúlico y ácido elágico) (Mallya et al., 2017; Kou et al., 2018).

Ouédraogo et al., analizaron el efecto nefroprotector del extracto de las hojas de moringa (150 y 300 mg/kg) en conejos con lesión renal inducida por gentamicina (80 mg/kg). Observando que los niveles séricos de urea y creatinina se habían reducido en aquellos conejos tratados con moringa y gentamicina. Asimismo, el examen histológico de los riñones mostraba tendencias reparadoras en el caso de los conejos tratados con moringa. Concluyendo que el extracto acuoso-etanólico de hojas de moringa atenuaba la lesión renal inducida por gentamicina, posiblemente inhibiendo la peroxidación lipídica (Ouédraogo et al., 2013).

La exposición de cadmio en ratas, produce nefrotoxicidad, y es detectable por encontrar niveles elevados de urea y creatinina en sangre. Un estudio ha demostrado que el pretratamiento de las ratas con hojas de moringa, prevenía el daño renal, disminuyendo notablemente los niveles séricos de urea y creatinina, pudiendo estar relacionado con el elevado contenido en antioxidantes de la moringa (Mallya et al., 2017).

Por último, Das et al., estudiaron el efecto del extracto de la hoja de moringa sobre la lesión hepática inducida por una dieta alta en grasas en ratones; ya que el consumo de este tipo de dietas induce la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Realizaron estudios histopatológicos del hígado y analizaron los niveles de transaminasas (AST, ALT y ALP). Asimismo se evaluó LPO, FRAP y GSH en hígado. Los resultados del estudio indicaron que el extracto de hoja presentaba actividad hepatoprotectora tanto preventiva como curativa (Das et al., 2012)

4.5. Propiedad neuroprotectora:

Estudios previos sobre el estrés oxidativo han demostrado que puede ser un factor primario en las enfermedades neurodegenerativas, dentro de las cuales se incluyen la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. Por este motivo, los antioxidantes han tomado importancia como posibles candidatos para la prevención y/ o tratamiento de estas enfermedades (Kou et al., 2018)

En el caso de la enfermedad de Alzheimer, se ha encontrado que la moringa mejora la memoria a través de la actividad nootrópica y proporciona importantes antioxidantes como la vitamina C y E para combatir el estrés oxidativo en la enfermedad (Obulesu y Rao, 2011).

Un estudio ha demostrado el papel protector de la moringa en la enfermedad de Alzheimer. Ganguly y Guha, trataron con un extracto etanólico de hojas de moringa, por vía oral y de forma crónica a ratas a las que se les había inducido la enfermedad de Alzheimer con infusión de colchicina a través de la vía intracerebroventricular. Se evaluaron los cambios en las monoaminas cerebrales (norepinefrina, dopamina y serotonina). Tras el tratamiento con moringa, los niveles de monoaminas fueron alterados; el efecto máximo se observó a la dosis de 250 mg/kg (Ganguly y Guha, 2008).

En un estudio pretrataron con el extracto de la semilla de moringa, durante una semana a ratones a los que indujeron la enfermedad de Parkinson a través de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Observaron que el pretratamiento con las semillas, modulaba favorablemente la vía de señalización asociadas a la inflamación y que regulaba las vías de señalización asociadas con el estrés oxidativo y la apoptosis, relacionándolo a la presencia de isotiocianato en la semilla de moringa (Kou et al., 2018)

Por último, Kaur et al., evaluaron los efectos antidepresivos de los extractos alcohólicos de la hoja de moringa en modelos estandarizados de ratones con depresión. La mayor actividad antidepresiva la presentaron los animales tratados con la combinación de 200 mg/kg del extracto y 10 mg/kg de fluoxetina. Sugiriendo que la moringa podría utilizarse como coadyuvante de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (fluoxetina) en el tratamiento de la depresión (Kaur et al., 2015).

4.6. Propiedad antiinflamatoria:

La inflamación es una respuesta fisiológica protectora cuyo propósito es eliminar la causa inicial de la lesión celular, las células necróticas y los tejidos dañados para iniciar la reparación de los mismos. Sin embargo, la inflamación crónica puede conducir al desarrollo de enfermedades y trastornos como diabetes, cáncer, artritis, enfermedades autoinmunes y cardiovasculares (Leone et al., 2015; Kou et al., 2018). Dentro de los biomarcadores clave de la inflamación, encontramos el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL)-1 β , IL-6, NO y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS); entre otros. La expresión de iNOS y la superproducción de NO están relacionados con la patogenia de las enfermedades mencionadas (Abdull Razis et al., 2014)

Existen estudios que demuestran que los extractos de raíces, corteza del tallo, hojas, flores, vainas y semillas poseen actividad antiinflamatoria. Todos estos extractos, excepto la corteza del tallo, han demostrado dicha actividad en los modelos *in vitro* e *in vivo* que abajo se describen (Velázquez-Zavala et al., 2016; Brilhante et al., 2017).

Se han aislado 36 compuestos en moringa que están relacionados con la actividad antiinflamatoria. Dentro de los cuales destacamos: alcaloides, glucosinolatos, isotiocianatos, flavonoides, ácidos fenólicos, esteroides y vitaminas (Martín et al., 2013). Se ha demostrado que la quercetina está involucrada en la disminución del proceso inflamatorio ya que actúa inhibiendo la activación del factor nuclear kappa-beta (NF- κ β), que es un paso esencial para desencadenar el proceso inflamatorio (Brilhante et al., 2017; Vergara-Jimenez et al., 2017).

Un estudio *in vitro* evaluó la actividad antiinflamatoria del extracto de las flores de moringa; para ello se usó el método de la desnaturalización de proteínas. Como estándar se empleó el diclofenaco sódico. La mezcla para la reacción consistía en 2 mL de extracto de la flor (100-500 μ g/mL) o el diclofenaco sódico estándar (100 y 200 μ g/mL) más 2,8 mL de tampón fosfato (pH 6,4), todo esto se mezcló con 2 mL de albúmina de huevo. La desnaturalización se indujo manteniendo la mezcla a 70 °C durante 10 minutos. Después se enfriaba para medir la absorbancia a 660 nm. Los resultados demostraron que los extractos de flor disminuían significativamente la desnaturalización de la albúmina del huevo de manera dosis-dependiente. Dicha actividad fue comparable a la obtenida por el diclofenaco sódico (Alhakmani et al., 2013)

Sulaiman et al., analizaron el efecto antiinflamatorio de un extracto acuoso de hojas de moringa en un modelo de edema plantar inducido por carragenina tanto en ratones Balb/C como en ratas Sprague-Dawley. Los animales recibieron un pretratamiento por vía intraperitoneal del extracto (10, 30 y 100 mg/kg) 30 min antes de la administración de la carragenina. Los resultados recogen que el extracto de moringa presentó actividad antiinflamatoria en las distintas dosis ensayadas, aunque fue menos efectivo que el pretratamiento con ibuprofeno 100 mg/kg (Sulaiman et al., 2008)

Otro estudio con modelos murinos de inflamación, evaluó la actividad antiinflamatoria del extracto metanólico de las raíces de moringa comparándolo con los antiinflamatorios de referencia indometacina e hidrocortisona. Los resultados mostraron que el extracto de raíz presentaba potencial antiinflamatorio, pero menor que los antiinflamatorios estándar empleados (Georgewill et al., 2010).

Mahajan et al., evaluaron el efecto del extracto etanólico de las semillas de moringa sobre la inflamación de las vías respiratorias mediada por inmunidad inducida por diisocianato de

tolueno en ratas Wistar a través de la vía intranasal. Sus resultados manifestaban que el extracto de semilla podía poseer algunas propiedades beneficiosas que actuaban contra las respuestas inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario químicamente estimulado en ratas (Mahajan et al., 2007).

El humo de cigarrillos, produce daño pulmonar, asociado a la liberación de citocinas proinflamatorias por los macrófagos, presentes en el foco inflamatorio. Kooltheat et al., estudiaron el efecto del extracto de hojas de moringa sobre el daño pulmonar inducido por el humo del cigarrillo. Los macrófagos derivados de monocitos humanos que fueron tratados previamente con el extracto de moringa mostraban una menor expresión génica y producción de TNF α , IL-6 e IL-8 en respuesta al humo del cigarrillo. Además, el extracto inhibió la expresión de un gen RelA implicado en la activación de NF- κ B. Este estudio destacó la capacidad del extracto de hojas para inhibir los niveles de IL-8 que promueve la infiltración de neutrófilos en los pulmones y TNF α e IL-6 que interfieren en la enfermedad y en el daño tisular (Kooltheat et al., 2014).

Por último, un estudio evaluó los efectos antiinflamatorios del extracto de hoja en ratas alimentadas con una dieta aterogénica para inducir hiperlipidemia. Las ratas se trataron con 100 y 200 mg/kg de extracto hidroalcohólico de hojas durante 28 días. Los animales tratados con moringa, presentaron niveles significativamente más bajos de TNF- α e IL-1 en comparación con el grupo control (Leone et al., 2015).

4.7. Propiedad inmunomoduladora:

El efecto inmunomodulador del extracto de hojas de moringa fue estudiado en un modelo de inmunodeficiencia inducido por ciclofosfamida en ratas Wistar. Los animales fueron tratados de forma oral con 250, 500 o 1000 mg/kg de extracto metanólico de la hoja de moringa durante 14 días. El extracto fue capaz de aumentar los niveles de glóbulos blancos, el porcentaje de neutrófilos y las inmunoglobulinas séricas; sugiriendo que moringa era capaz de estimular la respuesta inmunitaria tanto celular como humoral (Nfambi et al., 2015).

4.8. Propiedad cardioprotectora:

En los últimos años, se han realizado diversos estudios para evaluar el efecto hipotensor de la moringa (Martín et al., 2013).

Del extracto etanólico de vainas y semillas se han aislado isotiocianatos y tiocarbamatos que han sido reconocidos como los principales responsables de esta actividad. Aunque la

presencia del β -sitosterol y p-hidroxibenzoato de metilo, también han demostrado tener una prometedora actividad hipotensora (Anwar et al., 2007).

Las hojas de moringa poseen compuestos que han sido capaces de estabilizar la presión sanguínea, entre los que destacan glucósidos de nitrilo y glucósidos de aceite de mostaza. Del extracto etanólico de la hoja se aislaron cuatro compuestos puros, niazinina A, niazinina B, niazimicina y niazinina A + B, que han demostrado un efecto reductor de la presión sanguínea en ratas, su mecanismo de acción probablemente se deba a un efecto antagonista del calcio (Vergara-Jimenez et al., 2017)

Singh y Navneet, ensayaron un extracto hidroalcohólico de la hoja de moringa en un modelo de infarto de miocardio inducido por isoproterenol (ISP) en ratas Wistar. El tratamiento crónico con moringa fue capaz de disminuir las perturbaciones hemodinámicas inducidas por el ISP; produciendo una modulación favorable significativa de las enzimas bioquímicas: SOD, CAT, glutatión peroxidasa, lactato deshidrogenasa, entre otras, aunque no pudo disminuir los niveles de GSH producido por ISP. La moringa previno significativamente el aumento de la peroxidación lipídica en el tejido miocárdico. Además de prevenir las alteraciones histopatológicas y estructurales causadas por el ISP (Singh y Navneet, 2018).

La combinación de las propiedades diurética, hipolipemiente y su capacidad de disminuir la presión arterial hacen que esta planta sea muy útil en los trastornos cardiovasculares (Anwar et al., 2007).

Cáceres et al., estudiaron la capacidad diurética que presentaban las raíces, hojas, flores y semillas de moringa en ratas. Los animales fueron tratados por vía oral con diferentes dosis (750-1000 mg/kg) de infusión de las diferentes partes de la planta, y se utilizó como fármaco de referencia la hidroclorotiazida. Los resultados demostraron que la mayor dosis de la infusión acuosa de semillas presentó mayor actividad diurética que las infusiones de las demás partes de moringa (Cáceres et al., 1992).

4.9. Propiedad hipocolesterolémica e hipolipemiente:

Existen varios estudios que han puesto de manifiesto el efecto reductor del colesterol sérico por parte de los extractos de las hojas de moringa. Dicho efecto se ha atribuido a la presencia de β -sitosterol (Anwar et al., 2007). El β -sitosterol es un esteroide vegetal parecido químicamente al colesterol, lo que le permite bloquear la absorción del colesterol por inhibición competitiva (Karim et al., 2016).

Chumark et al., examinaron el efecto de las hojas de moringa sobre conejos sanos de Nueva Zelanda a los que se les administró una dieta alta en colesterol. El grupo tratado, recibió un suplemento dietético de 0,1g/día de extracto de hoja de moringa; como fármaco de referencia utilizaron la simvastatina (5mg/kg/día). Al final del experimento se encontró que el grupo tratado con el suplemento de moringa presentaba una disminución significativa del 52% del colesterol total (CT) comparable a la reducción que sufrió el grupo que recibió simvastatina. Ambos grupos redujeron significativamente el nivel de LDL y de lipoproteína de alta densidad (HDL), por lo que la reducción de LDL y HDL producido por moringa era comparable al producido por la simvastatina. Por último también se observó que en ambos grupos se reducían los niveles de triglicéridos (TG) en plasma. Los resultados obtenidos demostraban que el extracto acuoso de moringa reducía significativamente la formación de placa aterosclerótica, junto con los niveles de colesterol y TG (Chumark et al., 2008)

Ghasi et al., estudiaron el efecto hipocolesterolemico asociado al extracto de las hojas de moringa, empleando un modelo de ratas Wistar alimentadas con una dieta alta en grasas. Los animales que recibieron el extracto de las hojas por vía oral, presentaron al final del estudio una reducción del CT en suero, hígado y riñón, inducido por la dieta alta en grasas (Ghasi et al., 2000).

También se evaluó el efecto del extracto metanólico de las hojas de moringa sobre el perfil lipídico de ratas Wistar alimentadas con una dieta hiperlipidémica. Las ratas se alimentaron con el extracto metanólico de la hoja (150, 300 y 600 mg / kg) junto con una dieta hiperlipidémica durante 30 días. Al final del experimento se encontró que el extracto de moringa disminuía los niveles de CT sérico, LDL, índice aterogénico y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). También se observó que aumentaba el nivel de HDL en comparación con el grupo control. En este estudio también se investigó el mecanismo de acción y se encontró que aumentaba la excreción de colesterol fecal (Jain et al., 2010).

En los últimos años se ha estudiado el potencial antiobesidad del extracto metanólico de las hojas de moringa. Para ello se utilizaron ratas Wistar a las que se administró crónicamente una dieta alta en grasas que produjo hipercolesterolemia, lo que llevó a un aumento del peso corporal, de los niveles de CT y de TG; además de disminuir los niveles de HDL. La suplementación con el extracto metanólico de las hojas de moringa durante 49 días resultó en una disminución significativa del peso corporal, CT, LDL y TG junto con la reducción del índice aterogénico. Estos resultados indicaron que la suplementación con moringa atenuaba significativamente el peso corporal sin ningún cambio en la ingesta de alimentos (Bais et al., 2014)

Oyedepo et al., analizaron el efecto hipolipidémico de las hojas de moringa en un modelo de diabetes mellitus (DM) inducido por alloxan en ratas Wistar. Las ratas se dividieron aleatoriamente en: grupo sano, grupo diabético inducido con alloxan y grupo diabético inducido por alloxan y tratado con extracto acuoso de la hoja de moringa durante 28 días. Tras el sacrificio de los animales, encontraron un aumento significativo de los niveles plasmáticos de CT, TG y LDL en el grupo diabético, en comparación con el grupo sano; mientras que el grupo tratado con moringa no presentó diferencias significativas respecto al grupo sano. Concluyendo que la administración oral del extracto de moringa podría reducir los desequilibrios de lípidos asociados con la DM (Oyedepo et al., 2013).

Por último, se ha realizado un estudio sobre 35 sujetos hiperlipidémicos, que fueron divididos en dos grupos: 18 sujetos formaron el grupo control y los 17 restantes formaron el grupo experimental, y recibiendo 4,4 gramos/día de hojas secas de moringa durante 50 días. Los resultados mostraron una disminución significativa del 1.6% del CT y un aumento del 6.3% del HDL en el grupo experimental en comparación con el control. No se observaron diferencias significativas para el resto de parámetros; excepto la disminución del 6.6% en la relación CT/HDL lo que supone que el tratamiento con hojas induce un perfil lipídico aterogénico menor (Leone et al., 2015).

4.10. Propiedad hipoglucemiante:

La DM es un síndrome que se caracteriza por un estado de hiperglucemia crónica debido a la falta total o parcial de la acción de la insulina. Diversos estudios sugieren que las hojas de moringa podrían presentar la capacidad de regular los niveles de glucosa (Olson y Fahey, 2011), esto estaría asociado a los compuestos activos presentes en las hojas tales como isotiocianatos, terpenoides, ácidos fenólicos, flavonoides y taninos (Vergara-Jimenez et al., 2017).

Ndong et al., estudiaron el efecto de las hojas de moringa sobre la tolerancia a la glucosa en dos cepas de ratas: ratas Goto Kakizaki (GK), que desarrollan espontáneamente DM tipo 2 y ratas Wistar como control. Tras la administración de glucosa (2mg/kg) y 200 mg/kg de polvo de hojas de moringa, se les realizó la prueba de tolerancia a la glucosa con la que se observó una disminución significativa de la glucosa en sangre a los 20, 30, 45 y 60 minutos para ratas GK y a los 10, 30 y 45 minutos para ratas Wistar. Los resultados indicaron que el extracto de moringa mejoraba la intolerancia a la glucosa, aunque la acción fue mayor en ratas GK. Este efecto podría estar mediado por el glucósido de quercetina y el contenido de fibra en el polvo de hoja (Ndong et al., 2013).

Edoga et al., analizaron el efecto del extracto acuoso de las hojas de moringa sobre los niveles de glucosa en sangre de ratas normoglucémicas e hiperglucémicas. La hiperglucemia se indujo mediante la administración intraperitoneal de alloxan (120 mg/kg). Los animales fueron tratados con diferentes dosis de moringa (100, 200 y 300 mg/kg). Transcurridas 6 horas, se observó que las ratas normoglucémicas presentaban una reducción (23,4%, 27,05% y 33,18%) de los niveles de glucosa en sangre. Mientras que la disminución de los niveles de glucosa séricos en las ratas hiperglucémicas fue aún mayor (33,29%, 40,69% y 44,06%) (Edoga et al., 2013).

Otro estudio, evaluó el efecto antidiabético del extracto acuoso de las hojas de moringa en un modelo de DM inducido por estreptozocina y un modelo de resistencia a la insulina inducido por fructosa en ratas. Observándose una disminución de la concentración de glucosa en sangre en ambos grupos. Además en las ratas con resistencia a la insulina se observó una reducción de los niveles de insulina. Todo ello acompañado por una mejora del daño histopatológico en las células de los islotes (Leone et al., 2015).

En cuanto a ensayos clínicos con pacientes, encontramos un estudio que se realizó sobre 46 sujetos con DM tipo 2 que fueron tratados con 8 gramos de polvo de hojas durante 40 días. Los resultados obtenidos mostraron una disminución del 28% y 26% de la glucemia en ayuno y la postprandial, respectivamente, en comparación con los individuos que no fueron tratados con moringa (Brilhante et al., 2017)

Otro estudio reclutó a un grupo de 60 pacientes con DM tipo 2 (peso normal, entre 40-58 años, tratados con sulfonilurea y con dieta estándar baja en calorías). Los pacientes se dividieron en dos grupos: control y experimental. El grupo experimental recibió una cantidad inespecífica de hojas de moringa durante 90 días. Los resultados mostraron que la glucosa en sangre postprandial se redujo a 191, 174 y 150mg/dL respectivamente después del primer, segundo y tercer mes de la suplementación con moringa. Mientras que el grupo control mantuvo el nivel de glucosa en sangre (179mg/dL) durante todo el experimento. Se observaron tendencias similares para la hemoglobina glucosilada ya que en el grupo experimental se redujo desde 7,81% al 7,4% tras el periodo de suplementación. Mientras que no se vieron cambios en el grupo control (Leone et al., 2015).

Por último, un ensayo clínico ha investigado los efectos de la administración conjunta de infusión de hojas de moringa y metformina (en concentración estable) sobre pacientes con DM tipo 2. Consistió en un estudio no randomizado sobre 25 pacientes de entre 49 a 77 años, a los que se les administró metformina durante 7 días para posteriormente medirles tanto la glucosa en ayunas y la postprandial como los niveles séricos de creatinina y la concentración máxima y

mínima de metformina. Después de esto se les trató con metformina y la infusión de las hojas secas de moringa durante otros 7 días. Al final, se les volvieron a medir los parámetros ya mencionados. Pero hasta el momento se desconocen los resultados que se obtuvieron (Clinical Trials, Fakeye, 2017).

4.11. Propiedad relacionada con el cáncer:

Moringa oleifera es un agente con potencial actividad anticancerígena frente a diversos tipos de cáncer; ya que ha demostrado ser capaz de inhibir la progresión de las células cancerosas en diferentes estudios *in vitro*. Parece ser que ejerce sus efectos antitumorales mediante la modulación de múltiples vías de señalización tales como: inducción de la apoptosis que deriva de la detención del ciclo celular en G2/M, inhibición de la proliferación celular, supresión de la angiogénesis y la metástasis, mejora el metabolismo de fase I y II y sinergismo con agentes quimioterapéuticos (Kou et al., 2018; Tiloke et al., 2018).

Los glucosinolatos, presentes en la moringa, son compuestos capaces de inducir la apoptosis, aunque sus productos de hidrólisis (isotiocianatos) son más eficaces (Karim et al., 2016).

Para investigar el efecto de moringa sobre el cáncer se han realizado los siguientes estudios *in vitro* e *in vivo*:

Un estudio ha investigado el efecto anticancerígeno de diversos extractos de las hojas, corteza y semillas de moringa empleando las líneas celulares MDA-MB-231 (cáncer de mama) y HCT-8 (cáncer colorrectal); encontrándose efectos notables en los extractos de las hojas y la corteza del tallo. El tratamiento con estos extractos indujo la apoptosis y detuvieron el ciclo celular de manera significativa. Concretamente se mostró un aumento notable en el número de células apoptóticas tras el tratamiento que fue acompañado de un cambio en la distribución del ciclo celular con una detención de la progresión celular en la fase de G2 / M. Tras analizar los extractos se revelaron compuestos anticancerígenos como el eugenol y la D-alosa, sugiriéndose que la propiedad anticancerígena de moringa se podía atribuir a dichos compuestos. Asimismo, durante el tratamiento con los extractos de las hojas y corteza de moringa se observó una reducción notable (alrededor del 70-90%) en la formación de colonias, así como la motilidad celular. Por el contrario, no se observó ningún cambio significativo al tratar dichas líneas celulares con los extractos de semillas (Al-Asmari et al., 2015).

De manera similar, se ha investigado la propiedad antiproliferativa asociada a los extractos metanólico y de diclorometano de las hojas de moringa. La actividad antiproliferativa se evaluó en tres tipos celulares hepatocarcinoma (HepG2), adenocarcinoma colorrectal (Caco 2) y

adenocarcinoma de mama (MCF-7) utilizando el ensayo de reducción de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol). Estos autores determinaron la IC50, la concentración del extracto que inhibía el 50% del crecimiento celular. El extracto de diclorometano presentó una IC50 que varió entre 112 a 133 µg/ml para las células cancerosas HepG2, Caco-2 y MCF-7, pero en el caso del extracto metanólico IC50 fue mucho mayor (250 µg/ml). Tras realizar el ensayo de inducción de la quinona reductasa (QR) en la línea celular Hepa-1c1c7 se observó que el extracto de diclorometano tenía mayor capacidad para inducir la actividad QR, mientras que el extracto metanólico no presentó efecto. Este estudio mostró que las hojas de moringa poseen propiedades citotóxicas y quimiopreventivas (Charoensin, 2014).

Vasanth et al., trataron de sintetizar nanopartículas de plata junto con el extracto de la corteza del tallo de moringa con el fin de evaluar su efecto antiproliferativo. Dichas nanopartículas se probaron contra células de carcinoma cervical humano (HeLa) y se demostró que inducían la apoptosis a través de la generación de ROS en dichas células (Vasanth et al., 2014)

Otro estudio llevado a cabo por Tiloke et al., investigó el efecto anticanceroso *in vitro* de diferentes concentraciones del extracto acuoso de la hoja de moringa sobre la viabilidad de las células A549 de cáncer de pulmón. Los resultados obtenidos por este estudio mostraron que el extracto de moringa ejerció un efecto citotóxico al afectar a la viabilidad mitocondrial e indujo la apoptosis de una manera dependiente de ROS (Tiloke et al., 2018). Estos resultados son coherentes con los estudios llevados a cabo por Khalafalla et al., quienes estudiaron los efectos de diferentes extractos de la hoja de moringa en células de leucemia y hepatocarcinoma *in vitro*. Las células de leucemia linfoblástica aguda (LLA) tratadas con extracto etanólico de moringa presentaban una destrucción notable de linfoblastos (82%). En el caso de las células de leucemia mieloide aguda (LMA) mononucleares, éstas presentaron tendencias similares (86%). De manera parecida, la viabilidad de las células tumorales HpG2 tratadas con el extracto de moringa se vio notablemente afectada. Este estudio concluyó que la hoja de moringa puede suponer un potencial como fuente de tratamiento natural frente a enfermedades como el cáncer (Khalafalla et al., 2010).

Un estudio utilizó la línea celular KB, células de cáncer glandular de cuello con el fin de determinar la capacidad antiproliferativa y apoptóticas del extracto de la hoja de moringa. Para ello, las células KB se cultivaron en presencia de los extractos de hoja a diferentes concentraciones durante 48 horas y el porcentaje de viabilidad celular se evaluó mediante el ensayo de reducción de MTT. El extracto de hoja de moringa mostró una inhibición de la

proliferación celular de las células KB que fue dosis-dependiente. El efecto antiproliferativo también se asoció con la inducción de la apoptosis, así como con los cambios morfológicos y la fragmentación del ADN. Estos hallazgos sugirieron que los extractos de hojas de moringa poseían una fuerte capacidad antiproliferativa al igual que una potente capacidad para inducir la apoptosis. Finalmente esto indicaba que los extractos de la hoja presentaban potencial para la quimioprevención del cáncer (Sreelatha et al., 2011).

Asimismo, Budda et al., investigaron los efectos quimiopreventivos de la suplementación con moringa sobre la carcinogénesis de colon promovida por azoximetano (AOM) administrado por vía intraperitoneal y sulfato sódico de dextrano (DSS) en el agua bebida en ratones ICR (Institute of Cancer Research). Al final del estudio, las muestras de colon se procesaron para un examen histopatológico y se evaluaron el índice de antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA), la expresión de iNOS y ciclooxigenasa 2 (COX-2) por inmunohistoquímica. En aquel grupo que fue alimentado con 6,0% de moringa durante 2 semanas antes de la administración de OMA, durante y 1 semana después de la administración de DSS; mostraron una disminución significativa del número de tumores. Al igual que presentaron una disminución significativa el índice de PCNA y la expresión de iNOS y COX-2. Estos hallazgos sugirieron que la vaina de moringa podría servir como un agente quimiopreventivo (Budda et al., 2011)

Un estudio *in vivo* ha mostrado el potencial efecto preventivo que ejerce el extracto etanólico de las hojas de moringa en el cáncer hepatocelular. Para ello, se han empleado ratas Wistar con carcinoma hepatocelular inducido por dietilnitrosamina (DEN) para evaluar el efecto del extracto etanólico de las hojas. A las ratas se les practicó una incisión en el estómago a través de la cual fueron tratadas con 500 mg/kg (peso corporal) de extracto etanólico de la hojas durante 1 semana y durante las siguientes 16 semanas se trataron con el extracto de moringa y con DEN. Se estudiaron la evolución de los componentes histológicos, los biomarcadores séricos y la oxidación del ADN de los tejidos hepáticos para evaluar el efecto profiláctico del extracto de moringa. Los resultados mostraron que el extracto etanólico de la hoja reprimió la expansión y el número de protuberancias producidas por DEN; mejorando así la apariencia hepatocelular. Además disminuyó en un 29% los niveles séricos y hepáticos de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina. También se encontró que el extracto de moringa interrumpía un 46,8% del daño oxidativo que inducía la DEN. Por último, también evaluaron los niveles de expresión del ARNm de las proteínas relacionadas con la apoptosis y observaron que la expresión de Bcl-2, Bcl xl y β -arrestin-2 disminuyó significativamente. Mientras que la expresión de Bax y caspasa-3 fueron aumentadas. Finalmente estos resultados recogen que el extracto etanólico de la hoja de

moringa presentaba efectos defensivos contra la hepatocarcinogénesis inducida por DEN (Sadek et al., 2017).

Sharma y Paliwal, evaluaron el potencial quimiopreventivo del extracto hidroetanólico de las vainas sobre carcinogénesis renal inducida por 7,12-dimetilbenz [a] antraceno (DMBA) sobre ratones Swiss. También se evaluó el efecto de la saponina aislada de la vaina de la moringa. Los animales fueron tratados previamente con el extracto de la vaina (200 y 400 mg/kg) o con la saponina aislada (50 mg/kg) durante 21 días antes de la administración de una dosis única de DMBA (15 mg/kg). Los resultados mostraron que los grupos tratados con el extracto de la vaina o con su saponina aislada revirtieron significativamente las alteraciones inducidas por el DMBA; restaurando los niveles de ALT, AST y ALP en sangre. Ya que los grupos que fueron tratados sólo con DMBA veían aumentadas las enzimas. Esto sugirió que tanto el extracto de las vainas de moringa como su saponina preservaron la integridad estructural de la membrana de las células del riñón, evitando de esta manera la fuga de enzimas a la sangre (Sharma y Paliwal, 2014).

5. CONCLUSIONES:

A partir de la revisión bibliográfica realizada podemos concluir:

1. La parte más estudiada en cuanto a composición fitoquímica y propiedades farmacológicas de *Moringa oleifera* ha sido la hoja. Por ello sería interesante desarrollar de igual manera las otras partes de la planta como raíz, flor, semillas y corteza.

2. Entre las propiedades farmacológicas beneficiosas atribuidas a moringa y de las cuales se obtiene evidencia científica se incluyen antimicrobiana, antifúngica, antioxidante, nefroprotectora, hepatoprotectora, neuroprotectora, antiinflamatoria, inmunomoduladora, cardioprotectora, hipocolesterolémica, hipolipemiente, hipoglucemiante, anticancerígena y quimiopreventiva son las propiedades que se relacionan con moringa. Dichas propiedades farmacológicas han sido atribuidas a pterigospermina, glucosinolatos, isotiocianatos, ácidos fenólicos (catequina, ácido elágico, epicatequina...), flavonoides (quercetina, kaempferol, miricetina...), esteroides, vitaminas, glucósidos y compuestos terpenoides entre otros.

3. En la mayoría de los estudios *in vitro e in vivo* publicados donde se ponen de manifiesto las distintas propiedades farmacológicas de moringa, los resultados son beneficiosos. No obstante, en relación a los estudios referentes a sus efectos hepato- y nefroprotector, los resultados son contradictorios.

4. Los ensayos clínicos si bien son escasos, (solo se han llevado a cabo para probar las propiedades antioxidante, hipoglucemiante e hipolipemiante de moringa), han resultado ser prometedores.

5. Resulta esencial la puesta en marcha de estudios adicionales preclínicos y clínicos que permitiesen confirmar las propiedades farmacológicas asociadas a *Moringa oleifera* con el fin de aplicarlas a la terapéutica de distintas patologías.

6. BIBLIOGRAFÍA:

Abdull Razis AF, Ibrahim MD, Kntayya SB. Health benefits of *Moringa oleifera*. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15 (20): 8571-8576.

Al-Asmari AK, Albalawi SM, Athar MT, Khan AQ, Al-Shahrani H, Islam M. *Moringa oleifera* as an anti-cancer agent against breast and colorectal cancer cell lines. Plos one. 2015; 10(8): e0135814.

Alhakmani F, Kumar S, Khan SA. Estimation of total phenolic content, *in-vitro* antioxidant and antiinflammatory activity of flowers of *Moringa oleifera*. Asian Pac J Trop Biomed. 2013; 3(8):623-627.

Anwar F, Latif S, Ashraf M, Gilani AH. *Moringa oleifera*: A Food Plant with Multiple Medicinal Uses. Phytother. Res. 2007; 21(1): 17-25.

Asare GA, Gyan B, Bugyei K, Adjei S, Mahama R, Addo P et al. Toxicity potentials of the nutraceutical *Moringa oleifera* at supra-supplementation levels. J Ethnopharmacol. 2012; 139(1): 265-272.

Bais S, Singh GS, Sharma R. Antiobesity and hypolipidemic activity of *Moringa oleifera* leaves against high fat diet-induced obesity in rats. Advances in Biology. 2014; 2014.

Baldisserotto A, Buso P, Radice M, Dissette V, Lampronti I, Gambari R et al. *Moringa oleifera* Leaf Extracts as Multifunctional Ingredients for “Natural and Organic” Sunscreens and Photoprotective Preparations. Molecules. 2018; 23(3):664.

Bose CK. Possible role of *Moringa oleifera* Lam. root in epithelial ovarian cancer. MedGenMed. 2007; 9(1): 26.

Brilhante RSN, Sales JA, Pereira VS, Castelo-Branco DSCM, Cordeiro RA, Sampaio CMS, et al. Research advances on the multiple uses of *Moringa oleifera*: A sustainable alternative for socially neglected population. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. 2017; 10(7): 621–630.

- Brunelli D, Tavecchio M, Falcioni C, Frapolli R, Erba E, Iori R et al. The isothiocyanate produced from glucomoringin inhibits NF- κ B and reduces myeloma growth in nude mice *in vivo*. *Biochem Pharmacol*. 2010; 79(8): 1141-1148.
- Budda S, Butryee C, Tuntipopipat S, Rungsipipat A, Wangnaithum S, Lee JS et al. Suppressive effects of *Moringa oleifera* Lam pod against mouse colon carcinogenesis induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; 12(12):3221-3228.
- Cáceres A, Saravia A, Rizzo S, Zabala L, De Leon E, Nave F. Pharmacologic properties of *Moringa oleifera*. 2: Screening for antispasmodic, antiinflammatory and diuretic activity. *J Ethnopharmacol*. 1992; 36(3): 233-237.
- Charoensin S. Antioxidant and anticancer activities of *Moringa oleifera* leaves. *Journal of Medicinal Plant Research*. 2014; 8(7): 318-325.
- Chuang P-H, Lee C-W, Chou J-Y, Murugan M, Shieh B-J, Chen H-M. Anti-fungal activity of crude extracts and essential oil of *Moringa oleifera* Lam. *Bioresource Technology*. 2007; 98(1): 232–236.
- Chumark P, Khunawat P, Sanvarinda Y, Phornchirasilp S, Morales N.P, Phivthong-Ngam L. et al. The *in vitro* and *ex vivo* antioxidant properties, hypolipidaemic and antiatherosclerotic activities of water extract of *Moringa oleifera* Lam. leaves. *J Ethnopharmacol*. 2008; 116(3): 439-446.
- Das N, Sikder K, Ghosh S, Fromenty B, Dey S. *Moringa oleifera* Lam. leaf extract prevents early liver injury and restores antioxidant status in mice fed with high-fat diet. *Indian J Exp Biol*. 2012; 50(6): 404-412.
- Edoga CO, Njoku OO, Amadi EN, Okeke JJ. Blood sugar lowering effect of *Moringa oleifera* Lam in albino rats. *International Journal of Science and Technology*. 2013; 3(1).
- Fakeye TO. Effect of *Moringa Oleifera* on Metformin Plasma Level in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *ClinicalTrials.gov*. 2017
- Fakurazi S, Hairuszah I, Nanthini U. *Moringa oleifera* Lam prevents acetaminophen induced liver injury through restoration of glutathione level. *Food Chem Toxicol*. 2008; 46(8): 2611-2615.
- Folkard G, Sutherland J. *Moringa oleifera* un árbol con enormes potencialidades. *Agroforestería en las Americas*. 1996; 8 (3): 5-8.
- Ganguly R, Guha D. Alteration of brain monoamines & EEG wave pattern in rat model of Alzheimer's disease & protection by *Moringa oleifera*. *Indian J Med Res*. 2008; 128(6): 744-751.

Georgewill OA, Georgewill UO, Nwankwoala RNP. Anti-inflammatory effects of *Moringa oleifera* lam extract in rats. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. 2010; 3(2):133-135.

Ghasi S, Nwobodo E, Ofili JO. Hypocholesterolemic effects of crude extract of leaf of *Moringa oleifera* Lam in high-fat diet fed wistar rats. J Ethnopharmacol. 2000; 69(1): 21-25.

Jain PG, Patil SD, Haswani NG, Girase MV, Surana SJ. Hypolipidemic activity of *Moringa oleifera* Lam., Moringaceae, on high fat diet induced hyperlipidemia in albino rats. Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2010; 20(6): 969-973.

Karim AA, Azlan A. Fruit Pod Extracts as a Source of Nutraceuticals and Pharmaceuticals. Molecules. 2012; 17(10): 11931-11946.

Karim NAA, Ibrahim MD, Kntayya SB, Rukayadi Y, Hamid HA, Razis AFA. *Moringa oleifera* Lam: Targeting Chemoprevention. Asian Pac J Cancer Prev. 2016; 17(8): 3675-3686.

Kaur G, Invally M, Sanzagiri R, Buttar HS. Evaluation of the antidepressant activity of *Moringa oleifera* alone and in combination with fluoxetine. J Ayurveda Integr Med. 2015; 6(4): 273-279.

Khalafalla MM, Abdellatef E, Dafalla HM, Nassrallah AA, Aboul-Enein KM, Lightfoot DA et al. Active principle from *Moringa oleifera* Lam leaves effective against two leukemias and a hepatocarcinoma. African Journal of Biotechnology. 2010; 9(49): 8467-8471.

Kooltheat N, Sranujit RP, Chumark P, Potup P, Laytragoon-Lewin N, Usuwanthim K. An ethyl acetate fraction of *Moringa oleifera* Lam. Inhibits human macrophage cytokine production induced by cigarette smoke. Nutrients. 2014; 6(2):697-710

Kou X, Li B, Olayanju JB, Drake JM, Chen N. Nutraceutical or Pharmacological Potential of *Moringa oleifera* Lam. Nutrients. 2018; 10(3): 343.

Kushwaha S, Chawla P, Kochhar A. Effect of supplementation of drumstick (*Moringa oleifera*) and amaranth (*Amaranthus tricolor*) leaves powder on antioxidant profile and oxidative status among postmenopausal women. J Food Sci Technol. 2014; 51(11):3464-3649.

Leone A, Spada A, Battezzati A, Schiraldi A, Aristil J, Bertoli S. Cultivation, Genetic, Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology of *Moringa oleifera* Leaves: An Overview. Int. J. Mol. Sci. 2015; 16(6): 12791-12835.

Leone A, Spada A, Battezzati A, Schiraldi A, Aristil J, Bertoli S. *Moringa oleifera* Seeds and Oil: Characteristics and Uses for Human Health. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17(12): 2141.

Liñán TF. *Moringa oleifera* EL ÁRBOL DE LA NUTRICIÓN. Ciencia y salud virtual. 2010. 2 (1): 130-138.

Mahajan SG, Mali RG, Mehta AA. Effect of *Moringa oleifera* Lam. seed extract on toluene diisocyanate-induced immune-mediated inflammatory responses in rats. *J Immunotoxicol.* 2007; 4(2):85-96.

Mallya R, Chatterjee PK, Vinodini NA, Chatterjee P, Mithra P. *Moringa oleifera* Leaf Extract: Beneficial Effects on Cadmium Induced Toxicities - A Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2017; 11(4): CE01 - CE04.

Martín C, Martín G, García A, Fernández T, Hernández E, Puls J. Potential applications of *Moringa oleifera*. A critical review. *Pastos y Forrajes.* 2013; 36 (2):150-158.

Maurya SK, Singh AK. Clinical Efficacy of *Moringa oleifera* Lam. stems bark in urinary tract infections. *International Scholarly Research Notices.* 2014; 2014.

Moura MC, Napoleao TH, Coriolano MC, Paiva PM, Figueiredo RC, Coelho LC. Water-soluble *Moringa oleifera* lectin interferes with growth, survival and cell permeability of corrosive and pathogenic bacteria. *J Appl Microbiol.* 2015; 119(3):666-676.

Nadeem M, Imran M. Promising features of *Moringa oleifera* oil: recent updates and perspectives. *Lipids in Health and Disease.* 2016; 15: 212.

Ndong M, Uehara M, Katsumata S, Suzuki K. Effects of oral administration of *Moringa oleifera* Lam on glucose tolerance in Goto-Kakizaki and Wistar rats. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2007; 40(3): 229–233.

Nfambi J, Bbosa GS, Sembajwe LF, Gakunga J, Kasolo JN. Immunomodulatory activity of methanolic leaf extract of *Moringa oleifera* in Wistar albino rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2015; 26(6):603-611.

Nikken F, Saud ZA, Rahman MH, Haque E. *In vitro* antimicrobial activity of the compound isolated from chloroform extract of *Moringa oleifera* Lam. *Pak.J.Biol.Sci.* 2003; 6(22):1888-1890.

Obulesu M, Rao DM. Effect of plant extracts on Alzheimer's disease: An insight into therapeutic avenues. *J Neurosci Rural Pract.* 2011; 2(1): 56-61.

Olson ME., Fahey JW. *Moringa oleifera*: un árbol multiusos para las zonas tropicales secas. *Revista Mexicana de Biodiversidad.* 2011; 82: 1071-1082.

Ouédraogo M, Lamien-Sanou A, Ramdé N, Ouédraogo AS, Ouédraogo M, Zongo SP et al. Protective effect of *Moringa oleifera* leaves against gentamicin-induced nephrotoxicity in rabbits. *Exp Toxicol Pathol.* 2013; 65(3): 335-339.

Oyagbemi AA, Omobowale TO, Azeez IO, Abiola JO, Adedokun RA, Nottidge HO. Toxicological evaluations of methanolic extract of *Moringa oleifera* leaves in liver and kidney of male Wistar rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2013; 24(4): 307-312.

Oyedepo TA, Babarinde SO, Ajayeoba TA. Evaluation of anti-hyperlipidemic effect of aqueous leaves extract of *Moringa oleifera* in alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Biochemistry Research & Review*. 2013; 3(3): 162-170.

Paikra BK, Dhongade HKJ, Gidwani B. Phytochemistry and Pharmacology of *Moringa oleifera* Lam. *Journal of Pharmacopuncture*. 2017; 20(3):194-200.

Pari L, Kumar NA. Hepatoprotective activity of *Moringa oleifera* on antitubercular drug-induced liver damage in rats. *J Med Food*. 2002; 5(3): 171-177.

Sadek KM, Abouzed TK, Abouelkhair R, Nasr S. The chemo-prophylactic efficacy of an ethanol *Moringa oleifera* leaf extract against hepatocellular carcinoma in rats. *Pharm Biol*. 2017; 55(1): 1458-1466.

Saini RK, Sivanesan I, Keum Y-S. Phytochemicals of *Moringa oleifera*: a review of their nutritional, therapeutic and industrial significance. *3 Biotech*. 2016; 6: 203.

Sánchez-Peña YA, Martínez-Avila GCG, Sinagawa-García SR, Vázquez-Rodríguez JA. *Moringa oleifera*; Importancia, Funcionalidad y Estudios Involucrados. *AQM*. 2013; 5(9):25-30.

Sharma V, Paliwal R. Potential Chemoprevention of 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene Induced Renal Carcinogenesis by *Moringa oleifera* Pods and Its Isolated Saponin. *Indian J Clin Biochem*. 2014; 29(2): 202-209.

Singh A, Navneet. Ethnomedicinal, Pharmacological and Antimicrobial Aspects of *Moringa oleifera* Lam.: A review. *JPHYTO*. 2018; 7(1): 45-50.

Sreelatha S, Jeyachitra A, Padma PR. Antiproliferation and induction of apoptosis by *Moringa oleifera* leaf extract on human cancer cells. *Food Chem Toxicol*. 2011; 49(6): 1270-1275.

Stohs SJ, Hartman MJ. Review of the Safety and Efficacy of *Moringa oleifera*. *Phytother. Res*. 2015; 29(6):796-804.

Sulaiman MR, Zakaria ZA, Bujarimin AS, Somchit MN, Israf DA, Moin S. Evaluation of *Moringa oleifera* aqueous extract for antinociceptive and anti-inflammatory activities in animal models. *Pharmaceutical Biology*. 2008; 46(12): 838-845.

Tiloke C, Ananda K, Genganb RM, Chuturgoona AA. *Moringa oleifera* and their phytonanoparticles: Potential antiproliferative agents against cáncer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018; 108: 457-466.

Vasanth K, Ilango K, MohanKumar R, Agrawal A, Dubey GP. Anticancer activity of *Moringa oleifera* mediated silver nanoparticles on human cervical carcinoma cells by apoptosis induction. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014; 117: 354-359.

Velázquez-Zavala M, Peón-Escalante IE, Zepeda-Bautista R, Jiménez-Arellanes MA. *Moringa (Moringa oleifera Lam.): usos potenciales en la agricultura, industria y medicina*. *Revista Chapingo Serie Horticultura*. 2016; 22(2): 95-116

Vergara-Jiménez M, Almatrafi MM, Fernández ML. Bioactive Components in *Moringa oleifera* leaves protect against chronic disease. *Antioxidants*. 2017; 6(4):91.

Verma AR, Vijayakumar M, Mathela CS, Rao CV. *In vitro* and *in vivo* antioxidant properties of different fractions of *Moringa oleifera* leaves. *Food and Chemical Toxicology*. 2009; 47(9): 2196-2201.