



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**  
**Facultad de Medicina**  
**Licenciatura en Biomedicina**  
**Instituto de Fisiología**  
**Laboratorio de Fisiología Celular**

**“Efecto de metabolitos secundarios producidos por Actinobacterias spp. en el crecimiento de diferentes líneas celulares de cáncer y búsqueda de clústeres biosintéticos actinobacterianos con efecto antitumoral.”**

Tesis para obtener el título de  
Licenciatura en Biomedicina

Presenta:  
**Dolores Viridiana Patiño Parra**

**D. C. Maura Cárdenas García**

**Junio 2021**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi asesora: **DRA. MAURA CÁRDENAS GARCÍA**

Por todo el apoyo que me ha brindado, su confianza y paciencia, por la disposición y empeño dedicados a este proyecto, por estar pendiente de mí tanto en lo profesional como personal y principalmente por creer en mí.

A mis padres: **DOLORES PARRA JACINTO Y ROBERTO PATIÑO DUQUE**

Porque siempre han sido los pilares en mi formación tanto personal como profesional, porque gracias a ustedes soy la persona que soy, por todo su amor, cariño, consejos y comprensión, por motivarme a ser mejor cada día. Ustedes son la razón principal de todo lo que quiero ser.

A mis hermanos: **LAURA INÉS PATIÑO PARRA Y ROBERTO JOSUÉ PATIÑO PARRA**

Por estar a mi lado, por ser siempre un apoyo en mi vida, por ser mis consejeros, amigos y confidentes, por compartir cada logro a mi lado y principalmente por su amor incondicional.

A mis amigas: **SHADEN BETSAIDA GONZÁLEZ ROMÁN Y ESTEFANY PAOLA RAMOS MAYA**

Por ser mis mejores amigas, por hacer mi vida más feliz, por darme hermosos recuerdos, risas y guiarme siempre hacia adelante, porque son mujeres excepcionales que me enseñan cosas nuevas día a día.

A mis cuñados: **LUCIA CASTRO VELÁZQUEZ Y GENEZARET CRUZ MARTÍNEZ**

Por ser mis amigos más allá del vínculo familiar que nos une, por apoyarme siempre y por hacer felices a dos personas que amo.

### **A MIS COMPAÑEROS DE LABORATORIO**

Por sus enseñanzas, apoyo y paciencia durante mi estancia en el laboratorio de fisiología celular 420.

### **A DIOS Y A LA VIDA**

Por permitirme vivir esta hermosa experiencia, por poner en mi camino a personas maravillosas que me han apoyado en el transcurso de mi formación las cuales me han motivado para nunca darme por vencida y siempre alcanzar mis sueños.

*Dolores Viridiana Patiño Parra*

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	1
2.1 Actinobacterias.....	1
2.2 Metabolitos secundarios.....	3
2.3 Clústeres.....	3
2.4 Cáncer.....	4
3. JUSTIFICACIÓN.....	7
4. DESARROLLO.....	9
4.1 Objetivos.....	9
4.1.1 Objetivo general.....	9
4.1.2 Objetivos particulares.....	9
4.2 Material y métodos.....	9
4.2.1 Búsqueda general de artículos.....	9
4.2.2 Depuración de artículos.....	11
4.2.3 Resultados de la búsqueda de artículos.....	16
4.2.4 Síntesis de información.....	17
4.2.4.1 Estructura química de metabolitos secundarios con función anticancerígena.....	26
4.2.4.1.1 Policétidos.....	28
4.2.4.1.2 Péptidos.....	31
4.2.4.1.3 Péptidos-policétidos.....	33
4.2.4.1.4 Terpenos o isoprenoides.....	33
4.2.4.1.5 Indolocarbazoles.....	35
4.2.4.1.6 Compuestos con otra estructura química.....	37
4.2.4.2 Bioinformática como herramienta en la búsqueda de clústeres biosintéticos.....	38
4.2.4.3 Clústeres que codifican a compuestos con efecto anticancerígeno.....	45
4.2.4.4 Mecanismos de acción de fármacos antitumorales.....	48
4.2.4.4.1 Agentes anti-tubulina.....	48

4.2.4.4.2	Inductores de apoptosis y autofagia .....	49
4.2.4.4.3	Inhibidores de quinasa .....	50
4.2.4.4.3.1	PKC (proteína quinasa C) .....	51
4.2.4.4.3.2	Quinasas dependientes de ciclina.....	51
4.2.4.4.3.3	Proteína tirosina quinasa (TPK).....	51
4.2.4.4.3.4	Receptor del factor de crecimiento epidérmico .....	52
4.2.4.4.3.5	Proteína quinasa activada por mitógenos .....	52
4.2.4.4.4	Inhibidores de angiogénesis, invasión o metástasis.....	53
4.2.4.4.5	Inhibidores del factor inducible por hipoxia (HIF).....	54
4.2.4.4.6	Inhibidores de la topoisomerasa .....	55
4.2.4.4.7	Inhibidores de señalización Wnt.....	56
5.	RESULTADOS Y CONCLUSIONES .....	58
6.	PERSPECTIVAS .....	59
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	60
8.	ANEXOS.....	71

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema taxonómico actual del filo Actinobacteria.....	2
Figura 2. Células normales, hiperplásicas, displásicas y cancerosas.....	5
Figura 3. Genes más importantes para algunos cánceres.....	6
Figura 4. Tipos de cáncer a nivel mundial.....	8
Figura 5. Tipos de cáncer en México.....	9
Figura 6. Gráfica del número de artículos encontrados por base de datos y combinación de palabras.....	12
Figura 7. Gráfica del número de artículos por eliminación de títulos repetidos en cada base de datos.....	12
Figura 8. Gráfica del número de artículos obtenidos a partir de eliminación por título repetido, por elección de título, abstract, resultados, DOI y texto incompleto.....	13
Figura 9. Gráfica del tipo de artículos obtenidos por año.....	17
Figura 10. Gráfica del número total de artículos publicados por año.....	17
Figura 11. Estructura química general de compuestos con efecto anticancerígeno.....	27
Figura 12. Representación pictórica de la interconexión de varias dianas moleculares de compuestos anticancerígenos.....	50
Figura 13. Relación entre diferentes quinasas y su intercomunicación capaz de provocar respuestas celulares implicadas en el cáncer.....	53
Figura 14. HIF como diana molecular para el tratamiento del cáncer.....	55
Figura 15. Papel de la topoisomerasa como diana molecular para el tratamiento del cáncer.....	55
Figura 16. Vía Wnt como diana para el tratamiento del cáncer.....	57

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1. Tipo de actinobacteria, origen de aislamiento y líneas celulares de cáncer que inhibe.....</b>	<b>18</b>
<b>Tabla 2. Líneas celulares de cáncer usadas para la investigación del efecto anticancerígeno producido por distintas actinobacterias.....</b>	<b>23</b>
<b>Tabla 3. Compuestos policétidos obtenidos de actinobacterias.....</b>	<b>30</b>
<b>Tabla 4. Compuestos péptidos obtenidos de actinobacterias.....</b>	<b>32</b>
<b>Tabla 5. Compuestos péptidos-policétidos obtenidos de actinobacterias.....</b>	<b>33</b>
<b>Tabla 6. Compuestos terpenos o isoprenoides obtenidos de actinobacterias.....</b>	<b>34</b>
<b>Tabla 7. Compuestos indolcarbazoles obtenidos de actinobacterias.....</b>	<b>36</b>
<b>Tabla 8. Compuestos con otra estructura química obtenidos de actinobacterias.....</b>	<b>37</b>

## 1. RESUMEN

Las actinobacterias son un grupo de bacterias Gram positivas las cuales tienen gran importancia desde un punto de vista médico, biomédico y biotecnológico, principalmente el género *Streptomyces*. Gracias a las grandes cantidades de Guanina y Citocina presentes en su material genético, estas bacterias son consideradas de gran interés para la investigación ya que son sumamente resistentes y capaces de crecer en ambientes hostiles y contaminados. Este grupo diverso e importante abarca productores clave de antibióticos antitumorales. Los productos bioactivos son producidos mediante la expresión de clústeres de genes, su actividad biológica depende principalmente de la estereoquímica que presentan, al igual dichos productos tienen diversos mecanismos de acción. La bioinformática se ha convertido en una herramienta destacada en la investigación moderna ya que la búsqueda de clústeres biosintéticos que codifican a fármacos anticancerígenos ha sido apoyada por bases de datos y softwares computacionales. Diversos trabajos han revelado la importancia y relevancia de los metabolitos secundarios producidos por diferentes actinobacterias, ya que han mostrado resultados significativos en diferentes líneas celulares de cáncer lo cual los posiciona como nuevos y prometedores productores de fármacos anticancerígenos y citotóxicos.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 Actinobacterias

Los actinomicetos reciben su nombre del hecho de que algunos de ellos forman filamentos ramificados que se parecen a las hifas ramificadas (denominadas colectivamente micelio) formadas por hongos. En un esfuerzo por disminuir la confusión, los actinomicetos ahora se conocen comúnmente como actinobacterias (Raja & Prabakaran, 2011). Los actinomicetos o actinobacterias son un grupo de bacterias taxonómicamente bien diferenciadas (Ul & Wellington, 2009) (Fig.1) corresponden a un grupo de bacterias de distribución cosmopolita, es decir se encuentran en prácticamente cualquier parte del mundo, son abundantes en diferentes hábitats como lo son suelos, animales, rizosfera y sistemas marinos de agua salada y agua dulce. En su material genético (ADN) contienen grandes cantidades de guanina y citosina, lo que les da la propiedad de resistir condiciones ambientales extremas; las actinobacterias pueden ser termófilas, acidófilas, halófilas, endofíticas, simbióticas o endosimbióticas. Son positivas a la tinción de Gram y algunas especies son productoras de esporas externas. Las actinobacterias participan de forma significativa en el reciclaje de materia orgánica del suelo ya que degradan una gran cantidad de moléculas orgánicas como lo son la celulosa y la quitina, cooperando en la formación de humus y enriquecimiento mineral del suelo.

Las especies de actinobacterias en gran mayoría forman células redondeadas, sin embargo, algunas forman ramificaciones similares a los cilios micóticos. Pueden ser aerobias o anaerobias como lo es *Actinomyces israeli*.

Los géneros representantes de este grupo de bacterias son *Actinomyces*, *Arthrobacter*, *Corynebacterium*, *Frankia*, *Micrococcus*, *Micromonospora*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Propionibacterium* y *Streptomyces*.

Estas bacterias han evolucionado con la gran cantidad de grupos de genes biosintéticos y, por lo tanto, han demostrado su capacidad insuperable para la producción de varios metabolitos secundarios bioactivos, se dice que las actinobacterias son limpias porque tienden a producir metabolitos secundarios fríos, muchos de los cuales se han aislado con éxito y se han convertido en fármacos útiles y otras sustancias químicas orgánicas (Anandan, 2016).

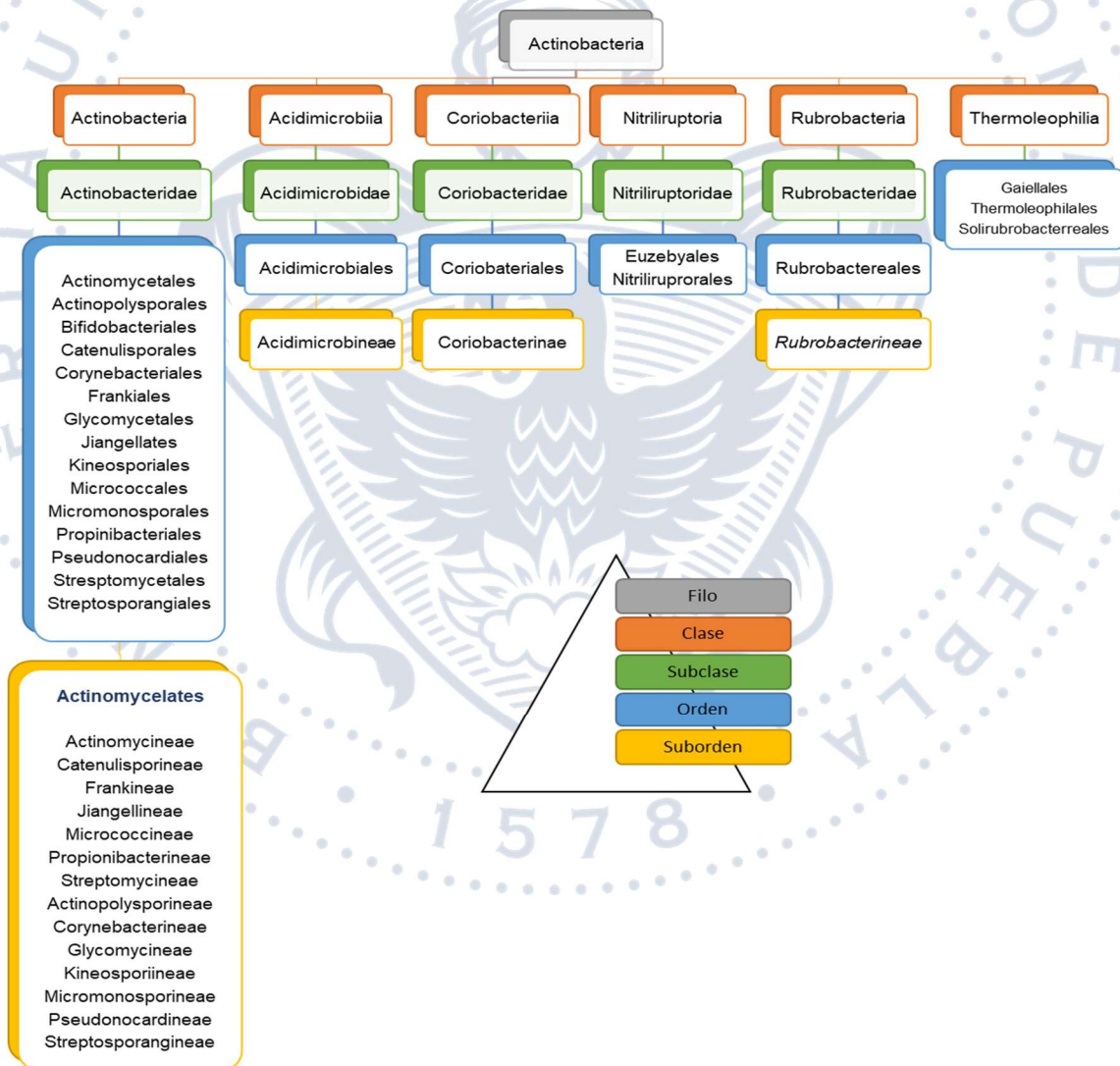


Fig. 1. Esquema taxonómico actual del filo Actinobacteria.

## 2.2 Metabolitos secundarios

Los metabolitos secundarios son compuestos de origen orgánico los cuales son producidos por bacterias, hongos y plantas, a diferencia de los metabolitos primarios, los metabolitos secundarios no son estrictamente indispensables para el crecimiento, desarrollo o reproducción del organismo, sin embargo, están involucrados en aspectos tales como protección e interacciones entre especies. Los metabolitos secundarios se sintetizan mediante el uso de metabolitos primarios (Zabala et al., 2013).

La mayor parte de productos farmacéuticos obtenidos por la fermentación microbiana son los metabolitos secundarios. Los metabolitos secundarios pueden desempeñar papeles tales como antibióticos, antiparasitarios, antifúngicos, antivirales, biorreguladores, ionóforos, toxinas, antitumorales y marcadores de especificación intra e interespecífica (Marinelli & Molinari, 2012).

Los metabolitos secundarios microbianos poseen características similares entre sí:

- Tienen una amplia gama de actividad biológica de relevancia farmacéutica (antitumoral, antimicrobiano, antiviral y actividades similares).
- Son productos metabólicos que se encuentran como sustancias diferenciadas en grupos taxonómicamente específicos.
- Se producen por actinomicetos y hongos filamentosos.
- Son moléculas orgánicas de bajo peso molecular.
- La estereoquímica determina sus actividades biológicas.
- Frecuentemente se acumulan después de que el crecimiento vegetativo o exponencial ha cesado (durante la fase estacionaria) (Marinelli & Molinari, 2012).

El género *Streptomyces* es una fuente particularmente fructífera de estos compuestos (Raja & Prabakaran, 2011).

## 2.3 Clústeres

En microbiología y genética los clústeres de genes metabólicos comprenden un grupo de genes físicamente co-localizados que juntos codifican enzimas para la biosíntesis de un metabolito específico (Chavali & Rhee, 2017).

Un clúster de genes es un conjunto de los o más genes homólogos encontrados dentro del ADN de un organismo, los clústeres codifican a péptidos o proteínas similares, el tamaño de los clústeres puede variar significativamente, ya que va de unos cuantos a unos miles de genes, de igual forma, el ADN encontrado entre cada gen repetido en el clúster tiene la característica de no ser conservado, así como que las porciones de la secuencia de ADN son idénticas en genes contenidos en un clúster, a pesar de dichas

características, la proteína resultante de cada gen es distintiva de la proteína resultante de otro gen dentro del grupo.

Los clústeres de genes pueden pertenecer a vías metabólicas comunes, en el que cada gen codifica una proteína (un producto génico) que funciona como un paso enzimático en un proceso metabólico celular. Alternativamente, los productos genéticos pueden formar redes de interacción en las que proteínas interactúan directamente entre sí para formar proteínas multiméricas o sirven como ligandos y receptores en cascadas de señalización (Yi et al., 2007).

La mayoría de los clústeres encontrados en actinobacterias codifican a compuestos con capacidad citotóxica y anticancerígena, estos compuestos pueden ser policétidos, péptidos, híbridos policétidos-péptidos, indolocarbazoles, terpenos o isoprenoides o bien tener otra estructura química a los antes mencionados.

## **2.4 Cáncer**

La Organización Mundial de la Salud define al cáncer como un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo.

Habitualmente las células crecen, se dividen para la formación de nuevas células conforme el cuerpo humano las va requiriendo, cuando las células sanas envejecen o son dañadas, mueren, y son reemplazadas por células nuevas; no obstante, cuando existe cáncer, este proceso de pasos ordenados se descontrola, conforme las células se tornan cada vez más anormales, las células antiguas o dañadas sobreviven en lugar de morir y se forman nuevas células, aunque estas no sean necesarias, dichas células se dividen incontroladamente y pueden formar masas denominadas tumores, los cuales pueden ser benignos o malignos, cuando se habla de tumor maligno, se habla de cáncer.

Los tumores cancerígenos pueden extenderse e invadir a tejidos adyacentes o cercanos, además, estos tumores al aumentar de tamaño pueden desprender células cancerosas y dichas células viajar a sitios lejanos por medio del sistema linfático o sistema circulatorio y así formar tumores en sitios lejanos al tumor original, es decir se genera metástasis.

Las células normales pueden llegar a convertirse en células cancerosas. Antes de que se formen estas células en los diferentes tejidos del cuerpo, estas pasan por cambios anormales denominados hiperplasia y displasia. En la hiperplasia se genera un aumento celular en un órgano o tejido, con morfología normal bajo el microscopio. En la displasia, las células tienen una morfología anormal bajo el microscopio, pero no son cancerosas (Fig. 2). Es posible que la hiperplasia o displasia se conviertan o no en cáncer dependiendo de diferentes factores que pueden predisponer el cáncer, tales como

consumo de alcohol, dieta, edad, hormonas, inmunosupresión, luz solar, radiación, sustancias ambientales, tabaquismo, entre otras.

Las células cancerosas difieren de las células normales de diferentes formas que les permiten un crecimiento descontrolado, una diferencia significativa es que las células cancerígenas son menos especializadas que las células normales, es decir, mientras que las células normales maduran en tipos celulares con funciones especializadas o específicas, las células tumorales malignas no lo hacen, esta es la razón por la cual las células cancerosas se dividen incontroladamente, además, las células cancerígenas ignoran señales de muerte programada (apoptosis).

Las células de cáncer pueden influir en el microambiente tumoral-celular, por ejemplo, pueden influir en la formación de vasos sanguíneos (angiogénesis) para que estos suministren oxígeno, nutrientes y retirar productos de deshecho. Otra característica importante es su capacidad de evasión al sistema inmune o bien aprovecharlo para crecer y vivir (Instituto Nacional del Cáncer [NIH], 2015).

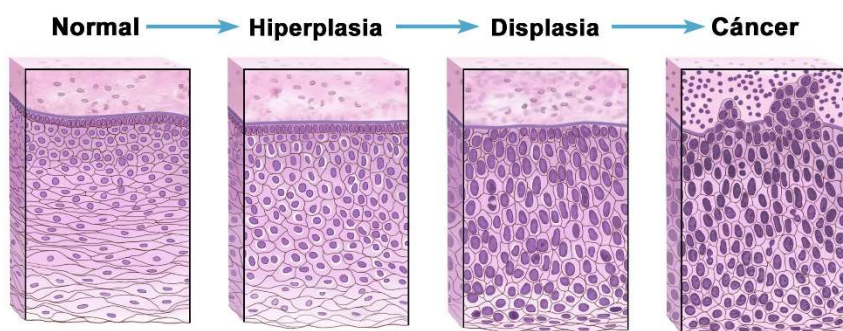


Fig. 2. Células normales, hiperplásicas, displásicas y cancerosas.

Fuente: Instituto nacional de cáncer.

El cáncer es una enfermedad genética (Fig. 3). Los cambios genéticos pueden presentarse de forma hereditaria, por daño genético por factores ambientales o bien por microorganismos.

El Instituto Nacional de cáncer ha estipulado que cáncer que se presenta en cada individuo tiene una combinación única de cambios genéticos y conforme siga creciendo el cáncer, ocurrirán más cambios. Aun dentro de cada tumor, las diferentes células pueden tener cambios genéticos diferentes (Winship Cancer Institute, 2016).

El cáncer es causado por mutaciones somáticas, ya que se ha demostrado que los protooncogenes celulares contribuyen a la carcinogénesis. Los protooncogenes son genes incluidos en el genoma humano, estos regulan la proliferación, la diferenciación y el desarrollo celular, sus proteínas se expresan en diferentes momentos del ciclo y son imprescindibles para su regulación, sin embargo, cuando existen mutaciones que se



Conforme los investigadores han aprendido más acerca de los cambios moleculares que resultan en el cáncer, ciertas mutaciones se han encontrado juntas o ligadas en muchos tipos, por ello, los cánceres se caracterizan algunas veces según las alteraciones genéticas que se cree son causantes, no solo por el sitio anatómico en que se forman y por la forma como se ven las células cancerígenas al microscopio.

Con lo referente al tratamiento del cáncer, existen varias opciones convencionales o comunes como lo son la cirugía dependiendo en el estadio que se encuentre y el órgano afectado, la quimioterapia corresponde a la administración de drogas inhibitorias de la evolución tumoral restringiendo mecanismos bioquímicos específicos de división celular y la radioterapia que consiste en exponer al paciente a radiaciones ionizantes para destruir células cancerosas y así desaparecer o ayudar a disminuir el tamaño del tumor. El tratamiento empleado para cada persona es elegido dependiendo del tipo de cáncer que se presente, así como su estadio. Algunas personas solo reciben un tipo de tratamiento, sin embargo, en la mayoría de los casos se emplea una combinación de dos o más tratamientos (Instituto Nacional del Cáncer [NIH], 2021).

### **3. JUSTIFICACIÓN**

En el año 2020 el cáncer fue la segunda causa de muerte a nivel mundial (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021), los tres tipos principales de cáncer fueron, cáncer de mama, cáncer pulmonar y cáncer colorrectal, para hombres los tres tipos de cáncer con mayor incidencia fueron cáncer de pulmón, cáncer de próstata y cáncer colorrectal respectivamente, mientras que para mujeres fueron cáncer de mama, cáncer colorrectal y cáncer de pulmón (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2020) (Fig.4). Por otro lado, el cáncer ocupó la segunda causa de muerte en el continente americano.

En México 2020 el cáncer ocupó el cuarto lugar como causa de muerte tanto en hombres como en mujeres (Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI], 2021), los tres tipos de cáncer con mayor incidencia fueron cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer colorrectal, para hombres los tres tipos de cáncer con mayor incidencia fueron cáncer próstata, cáncer colorrectal y cáncer de estómago y en mujeres cáncer de mama, cáncer cérvico uterino y cáncer de tiroides (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2020) (Fig. 5).

Los distintos tipos de cáncer se encuentran entre las enfermedades de mayor relevancia y más difíciles de tratar del siglo XXI.

Las terapias utilizadas convencionalmente incluyen la quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, la cirugía y la terapia hormonal sin embargo el tratamiento convencional usado para tratar cáncer puede tener diversos efectos secundarios adversos debido a su falta de especificidad, y a todas las dianas afectadas, esto hace que los compuestos no

discriminen entre células afectadas y células sanas, por tal motivo es conveniente usar tratamientos dirigidos. Entre los principales efectos secundarios del tratamiento contra cáncer podemos mencionar: anemia, alopecia, problemas de fecundidad tanto en hombres como mujeres, delirio, dolor, diarrea, inflamación en órganos, neutropenia, inapetencia, linfedema, neuropatía periférica, problemas de memoria y/o concentración, xerostomía, insomnio, problemas sexuales, problemas urinarios, trombocitopenia, síntomas pseudogripales (Instituto Nacional del Cáncer [NIH], 2020).

A pesar de los grandes avances en los fármacos dirigidos a moléculas para el tratamiento del cáncer, existen problemas de recurrencia de la enfermedad debido a la resistencia de las células cancerosas a esos fármacos, derivada de la heterogeneidad de los tumores. Por un lado, el microambiente bajo en oxígeno presente en los tejidos tumorales malignos se ha considerado una fuente de resistencia de las células cancerosas frente a terapias convencionales, como la radiación y la quimioterapia (Taniguchi et al., 2016).

Las terapias convencionales ofrecen resultados significativos y prometedores, pero su falta de especificidad abre el panorama para la búsqueda de nuevos tratamientos que ofrezcan una mayor especificidad lo cual mejoraría la calidad de vida de los pacientes ya que diferencia de la mayoría de los fármacos antitumorales, los medicamentos obtenidos por actinobacterias no causan mielosupresión y son más específicos hacia los diferentes tipos de cáncer que existen y pueden ser usados en combinación con la quimioterapia y la inmunoterapia.

Año con año hay un aumento significativo en los casos de diferentes tipos de cáncer, por lo que estudiar la bioactividad y biofuncionalidad de metabolitos secundarios producidos por diferentes microorganismos como las actinobacterias podrían ofrecer una alternativa terapéutica.

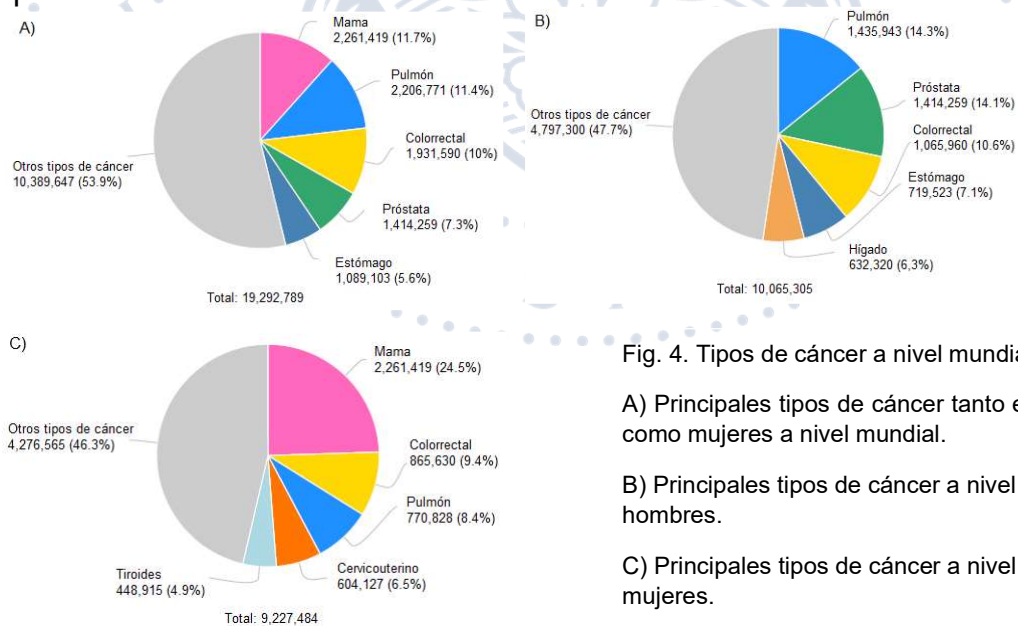


Fig. 4. Tipos de cáncer a nivel mundial.

A) Principales tipos de cáncer tanto en hombres como mujeres a nivel mundial.

B) Principales tipos de cáncer a nivel mundial en hombres.

C) Principales tipos de cáncer a nivel mundial en mujeres.

Fuente: GLOBOCAN 2020.

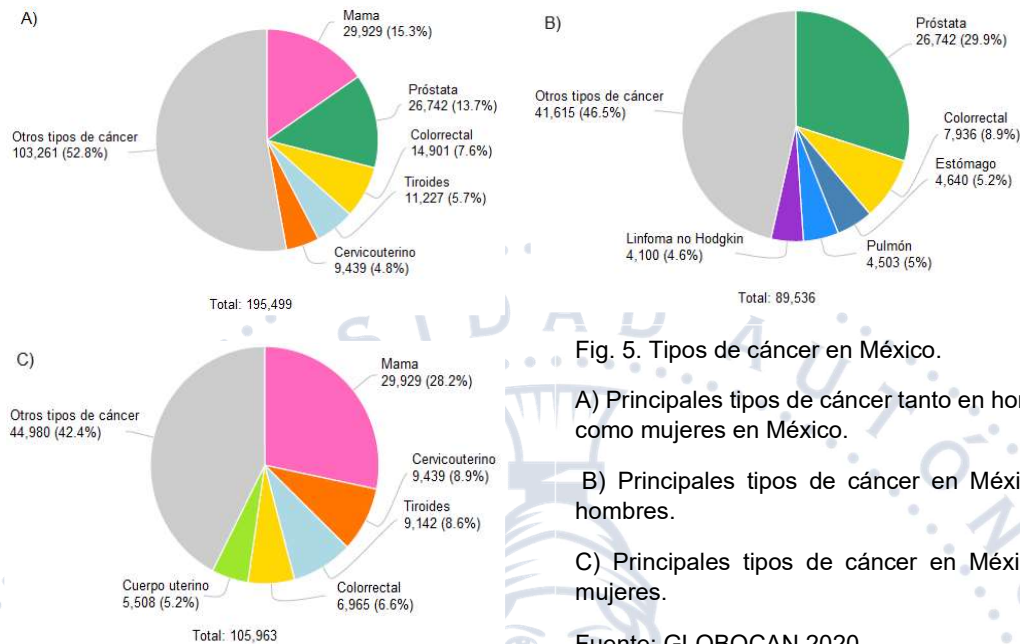


Fig. 5. Tipos de cáncer en México.

A) Principales tipos de cáncer tanto en hombres como mujeres en México.

B) Principales tipos de cáncer en México en hombres.

C) Principales tipos de cáncer en México en mujeres.

Fuente: GLOBOCAN 2020.

## 4. DESARROLLO

### 4.1 Objetivos

#### 4.1.1 Objetivo general

Realizar una revisión sistemática sobre el efecto de metabolitos secundarios producidos por Actinobacterias spp. en el crecimiento de diferentes líneas celulares de cáncer y búsqueda de clústeres biosintéticos actinobacterianos con efecto antitumoral.

#### 4.1.2 Objetivos particulares

1. Realizar búsqueda sistemática de artículos en diferentes bases de datos.
2. Realizar una revisión exhaustiva de los artículos obtenidos.
3. Obtener información bibliográfica relevante sobre el efecto de metabolitos secundarios obtenidos de Actinobacterias spp. en diferentes líneas celulares de cáncer.
4. Realizar una búsqueda bibliográfica de diferentes clústeres de genes que codifican a compuestos anticancerígenos.

### 4.2 Material y métodos.

#### 4.2.1 Búsqueda general de artículos

Cuando se busca información mediante una revisión sistemática debe realizarse empleando un método secuencial, para así localizar todos los trabajos relacionados con el área de interés. Para poder fundamentar una investigación es de mucha utilidad recurrir a bases de datos bibliográficas como lo son Web of science, Scopus, PubMed y EBSCO.

En el presente trabajo se llevó a cabo una búsqueda sistemática de artículos en las 4 bases de datos antes mencionadas.

1. Web of science: es una base de datos de pago que pertenece a la empresa Clarivate Analytics, cubre una amplia variedad de áreas.
2. Scopus: es una de las bases de datos más destacadas, es una base de datos de pago, cubre una amplia variedad de áreas, ofrece recursos bibliográficos tales como revistas, artículos y libros.
3. PubMed: es una interfaz de acceso gratuito derivado de Medline, esta base de datos contiene más de 31 millones de referencias (incluyendo las de Medline), en esta base de datos se pueden encontrar principalmente artículos pertenecientes a ciencias de la salud, biología y química.
4. EBSCO: es una base de datos que ofrece textos completos, índices y publicaciones periódicas académicas que cubren diferentes áreas de las ciencias y humanidades.

Los términos para poder realizar la búsqueda de artículos fueron:

- Actinobacteria
- Cancer
- Macrolide
- Cluster
- Metabolic products
- Anticancer
- Secondary metabolites

A partir de las 4 bases de datos elegidas y de los términos definidos se realizó una búsqueda avanza en cada una de ellas usando ocho combinaciones de palabras:

1. actinobacteria+macrolide+cluster

2. actinobacteria+cancer+cluster
3. actinobacteria+macrolide+metabolic products
4. actinobacteria+anticancer+cluster
5. actinobacteria+secondary metabolites+cluster
6. actinobacteria+secondary metabolites+anticancer
7. actinobacteria+metabolic products+anticancer
8. actinobacteria+metabolic products+cluster (Fig.6).

La búsqueda se limitó a artículos publicados desde el año 2011 al año 2021 y al idioma inglés, esto con la finalidad de tener artículos con un contenido selecto y de calidad para la elaboración del presente.

A partir de cada combinación de palabras en cada base de datos se obtuvo una tabla de Excel con formato CSV, con la finalidad de extraer los datos más relevantes de cada artículo, posterior a esto los datos se unificaron en una nueva hoja de datos para eliminar los títulos repetidos.

#### **4.2.2 Depuración de artículos**

A partir de la unificación de datos obtenidos en la búsqueda por combinaciones de palabras y eliminación de títulos repetidos por base de datos (Fig. 7) se realizó una nueva hoja en la cual se incluyeron las 4 hojas de datos resultantes (Web of science, Scopus, PubMed y EBSCO), posteriormente se hizo nuevamente una eliminación por títulos repetidos, ya que algunos artículos se encontraban dentro de dos o más bases de datos, a partir de estos datos, el siguiente paso consistió en una eliminación por elección de título, puesto a que algunos de los términos a partir de las combinaciones de palabras fueron mencionados en el contenido de los textos encontrados, sin embargo, al analizar detalladamente el título, este no arrojaba información de utilidad para ser utilizado como artículo bibliográfico, a continuación se llevó a cabo una eliminación por abstract, para poder analizar rápidamente el contenido de cada artículo, después se procedió a realizar una eliminación por resultados y añadido a esto una eliminación por DOI y finalmente una eliminación por texto incompleto (Fig. 8).

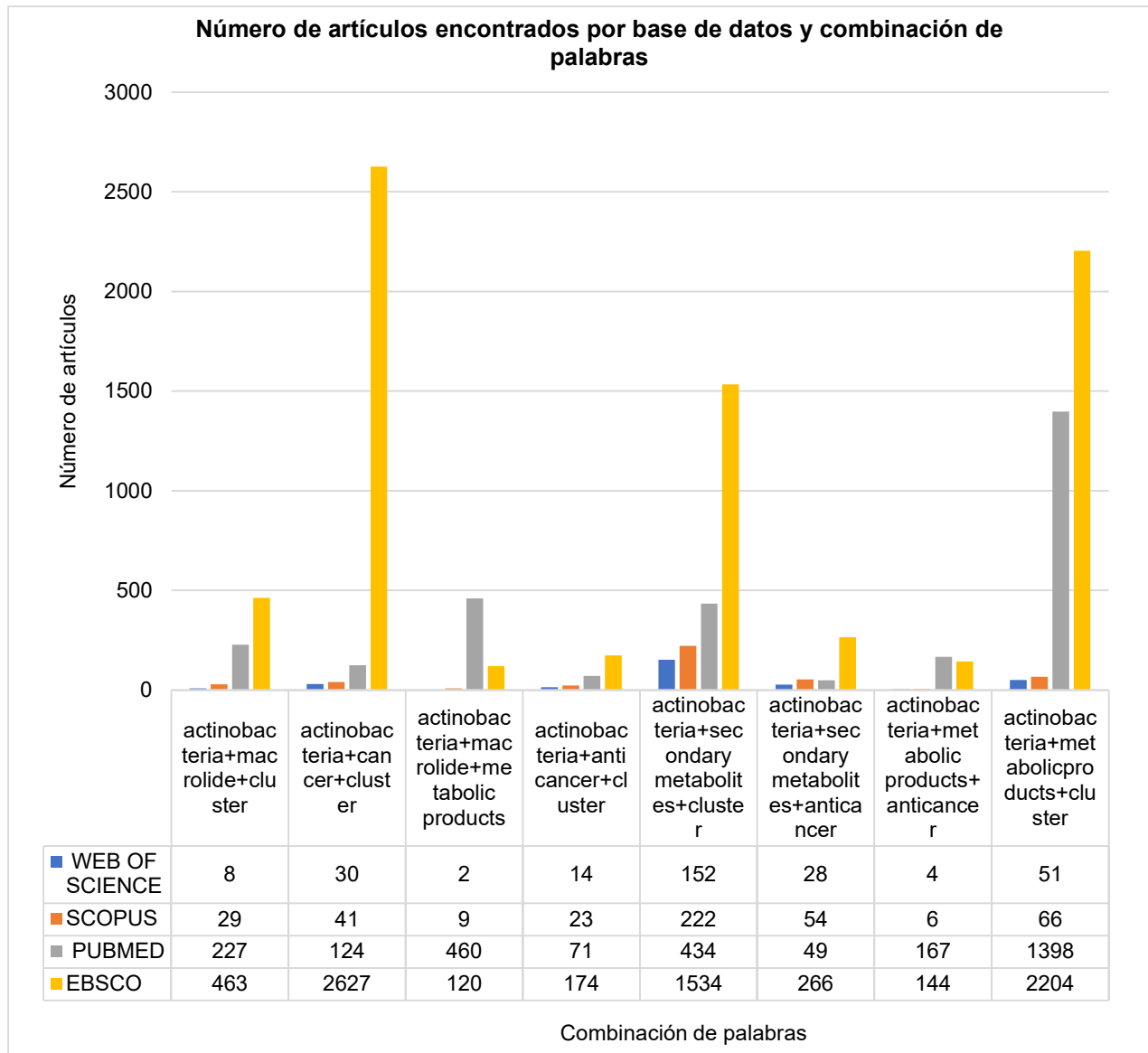


Fig. 6. Gráfica del número de artículos encontrados por base de datos y combinación de palabras.

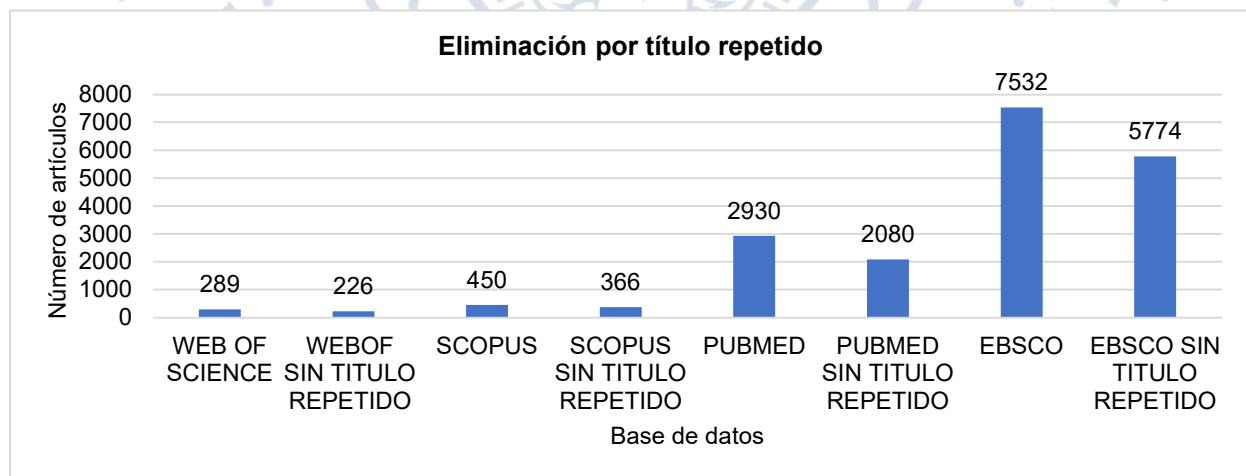


Fig. 7. Gráfica del número de artículos por eliminación de títulos repetidos en cada base de datos.

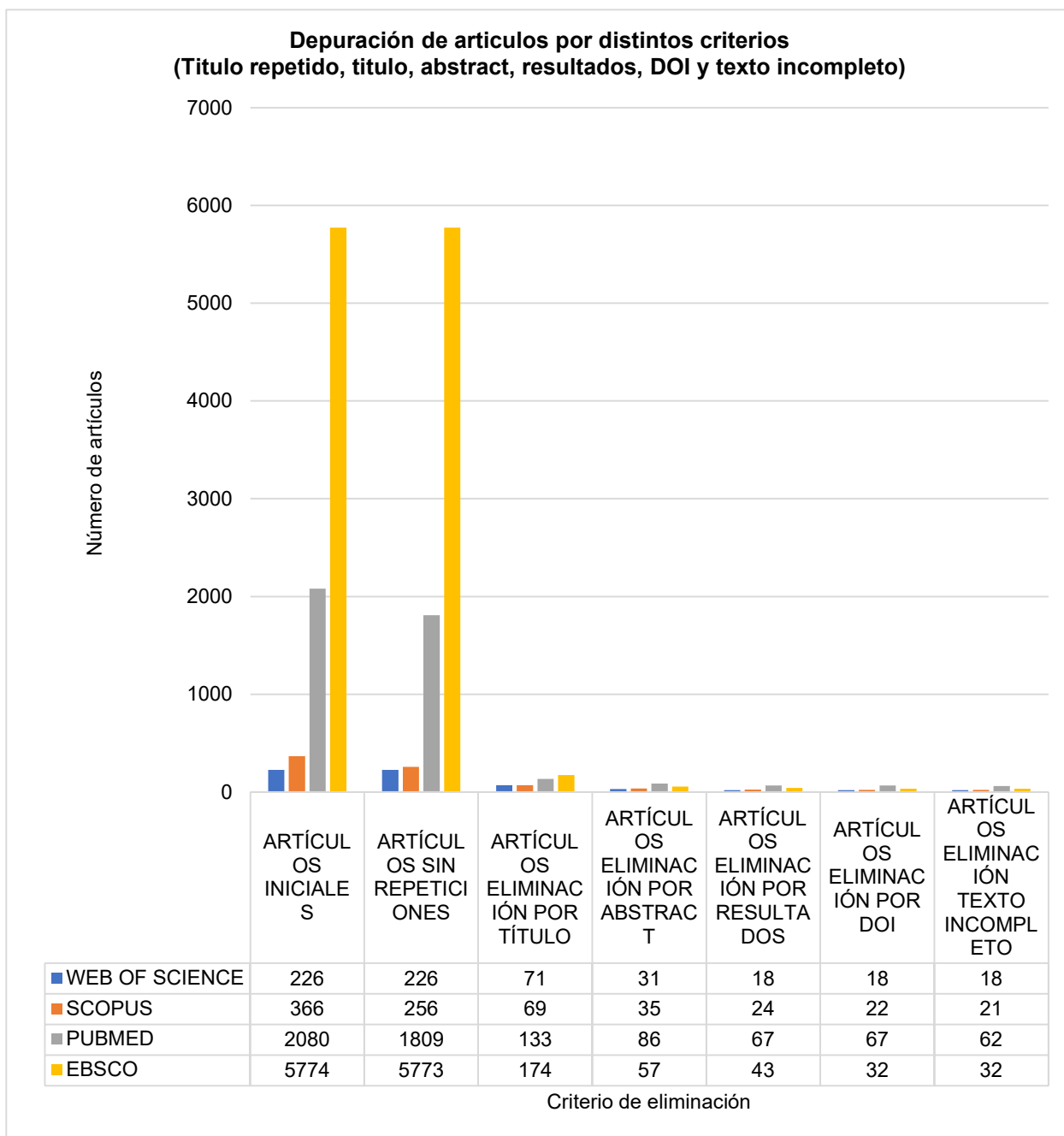


Fig. 8. Grafica del número de artículos obtenidos a partir de eliminación por título repetido, por elección de título, abstract, resultados, DOI y texto incompleto.

A partir de los artículos seleccionados por los diferentes criterios de eliminación de artículos, se llevó a cabo una evaluación de cada uno de ellos mediante un grupo de criterios (56 criterios). Para ser elegidos, los artículos debían tener al menos el 85% de aprobación. Los criterios para la evaluación fueron las siguientes:

1.- Es claramente indicativo del contenido del estudio (problema de investigación y variables principales).

- 2.- Es claro, fácil de entender.
- 3.- Es conciso (15 palabras).
- 4.- Identifica las palabras clave (descriptores) del estudio.
- 5.- Utiliza palabras completas (no utiliza abreviaturas ni siglas).
- 6.- Usa tono afirmativo.
- 7.- Es gramaticalmente correcto.
- 8.- Usa lenguaje sencillo (no usa jerga o jergonza).
- 9.- Hay autoría múltiple.
- 10.- Incluye instituciones de trabajo sin incluir grados académicos o posiciones jerárquicas.
- 11.- Incluye la dirección postal y/o electrónica del investigador encargado de la correspondencia.
- 12.- Permite identificar el contenido básico de forma rápida y exacta.
- 13.- Describe claramente el objetivo/hipótesis.
- 14.- Describe claramente el diseño/metodología.
- 15.- Describe claramente los resultados principales.
- 16.- Describe claramente las conclusiones.
- 17.- Es conciso (250 palabras).
- 18.- Presenta resultados con valores numéricos (números, tasas, porcentajes, proporciones, etc.).
- 19.- Usa solamente el texto (no incluye tablas, gráficos ni figuras).
- 20.- El texto cita referencias bibliográficas.
- 21.- Presenta claramente el qué y el porqué de la investigación.
- 22.- El tema general se presenta prontamente para pasar luego al problema de investigación.

- 23.- El problema de investigación (fenómeno específico de interés) se identifica y se define.
- 24.- La razón fundamental por la cual se seleccionó el problema queda claro.
- 25.- El problema es importante, es actual, es susceptible de observación y de medición.
- 26.- La investigación del problema es factible.
- 27.- La revisión identifica lo que se sabe actualmente en función de lo publicado sobre el problema de investigación.
- 28.- La revisión es relevante para el problema del estudio.
- 29.- La revisión refleja información sobre antecedentes del problema, necesaria para apoyar la justificación del estudio.
- 30.- Las referencias citadas en el texto están bien documentadas y son actuales (El 50% o más de los últimos 10 años antes de la publicación del artículo).
- 31.- La relación del problema de investigación con investigaciones previas es directa y clara.
- 32.- La organización de la revisión es lógica, según categorías y fecha de publicación.
- 33.- El estudio selecciona las variables adecuadas.
- 34.- Las variables son suficientemente claras.
- 35.- Los objetivos son adecuados.
- 36.- Los objetivos indican en forma inequívoca qué es lo que el investigador intenta hacer (observar, registrar y medir).
- 37.- El diseño parece apropiado para el objetivo del estudio.
- 38.- El diseño se describe suficientemente, caracterizando la dimensión de intervención del investigador (manipulación) de la variable independiente.
- 39.- El diseño explica la dimensión temporal (momento y número de veces de recogida de información).
- 40.- La muestra parece suficiente como para garantizar la validez externa del estudio.

- 41.- El método de selección y asignación de sujetos a los grupos de estudio y de control se describe con claridad.
- 42.- Se describe claramente los pasos en el procedimiento de recogida de datos.
- 43.- Los datos se analizan en relación con los objetivos del estudio.
- 44.- Los grupos de estudio y de control son comparables.
- 45.- La sección de resultados se focaliza en aquellos hallazgos pertinentes y responde a la pregunta de la investigación y/o a la prueba de hipótesis.
- 46.- Las tablas son simples y auto explicativas.
- 47.- Las figuras son simples y auto explicativas.
- 48.- Las figuras y/o tablas permiten visualizar y analizar patrones, tendencias, comparaciones, semejanzas y diferencias en los datos.
- 49.- Las interpretaciones se basan en los datos.
- 50.- Los hallazgos se discuten en relación con los objetivos del estudio.
- 51.- Se discuten adecuadamente las limitaciones del estudio y la forma como pueden afectar las conclusiones.
- 52.- Las conclusiones se establecen claramente, como “respuesta” del estudio a la “pregunta” de la investigación, contenida en los objetivos/hipótesis.
- 53.- Las referencias son adecuadas (descriptores del título del artículo coinciden con descriptores de los títulos de las referencias).
- 54.- Las referencias son actualizadas (El 50% o más de los últimos diez años antes de la publicación del artículo).
- 55.- El número de referencias es adecuado (Igual o más de 30).
- 56.- La documentación de las referencias es completa (autor, título, lugar de publicación, editorial y año, en caso de libro; autor, título, nombre de revista, volumen, en caso de artículo de revista).

#### **4.2.3 Resultados de la búsqueda de artículos**

Los artículos finales fueron un total de 133, la base de datos en la que se encontraron más artículos de relevancia fue PubMed, seguida por EBSCO, posteriormente por

Scopus y finalmente por Web of Science (Fig. 8). De los 133 artículos recolectados 101 fueron artículos de investigación y 32 artículos de revisión (Fig. 9). El año en el que más publicación de artículos hubo fue en el 2019 (Fig. 10).

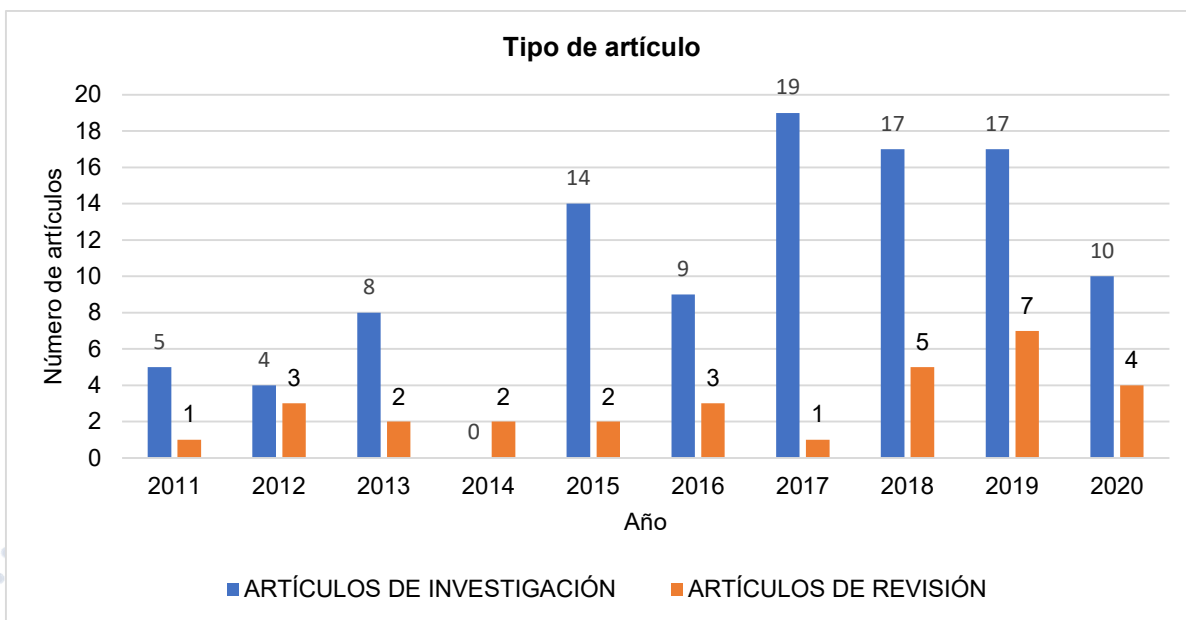


Fig. 9. Gráfica del tipo de artículos obtenidos por año.



Fig. 10. Gráfica del número total de artículos publicados por año.

#### 4.2.4 Síntesis de información

Dos tercios de todos los antibióticos proceden de fuentes biológicas o son derivados semisintéticos de compuestos naturales producidos. Las actinobacterias o actinomicetos son bacterias Gram positivas, filamentosas cuya distribución es cosmopolita. La

diversidad metabólica y fisiológica las convierte en un grupo con objetivo biomédico y biotecnológico debido a su alta producción de enzimas extracelulares y metabolitos secundarios bioactivos con aplicaciones médicas, industriales y agrícolas. El filo actinobacteria produce aproximadamente 10,000 metabolitos bioactivos, que es el 45% de todos los metabolitos bioactivos microbianos descubiertos, sin embargo, hasta ahora, solo menos del 1% de los actinomicetos han sido identificados, investigados y documentados (Subramani & Sipkema, 2019). Las actinobacterias, en particular las del género *Streptomyces* son una de las fuentes biológicas más prometedoras de nuevos productos naturales, de todos los antibióticos producidos por actinobacterias, *Streptomyces* es la especie responsable del 80% (Law et al., 2019), y seguirá siéndolo al menos en un futuro próximo, otros géneros como lo son *Salinispora*, *Micromonospora*, *Saccharopolyspora*, *Amycolatopsis*, *Actinoplanes*, y *Nocardia* son contribuidores menores de productos bioactivos (UI & Wellington, 2009), varios productos biosintéticos de estas especies, obtenidos a partir del metabolismo secundario han mostrado una actividad cancerígena significativa en diferentes líneas celulares de cáncer (Tabla 1).

En un esfuerzo por descubrir nuevos productos naturales que puedan desarrollarse para el tratamiento de enfermedades humanas y otras aplicaciones biotecnológicas, la investigación se ha orientado hacia el estudio de microorganismos de hábitats inexplorados (Becerril et al., 2012).

En los últimos diez años se han llevado a cabo investigaciones significativas sobre el efecto que tienen los metabolitos secundarios producidos por actinobacterias sobre el crecimiento de distintas líneas celulares de cáncer (Tabla 2), algunos de los que destacan son, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pancreático y cáncer de piel, entre otros.

Tabla 1. Tipo de actinobacteria, origen de aislamiento y líneas celulares de cáncer que inhibe.

Organismo	Origen de aislamiento	Línea celular de cáncer que inhibe	Autor y año de referencia
<i>Streptomyces</i> sp. 124092	Suelo de rizosfera de manglar de <i>Heritiera littoralis</i> (China)	SMMC-7721	Law et al., 2020
<i>Streptomyces</i> sp. 211726	Suelo de rizosfera de manglar de <i>Heritiera globosa</i> (China)	HCT-116	Law et al., 2020
<i>Streptomyces</i> sp. FMA	Suelo de manglar (China)	HL-60, A549 y HeLa	Law et al., 2020
<i>Streptomyces parvulus</i> CBJ1	Suelo de manglar (China)	A549	Law et al., 2020
<i>Streptomyces antibioticus</i> H74-21	Sedimento de un sitio de manglares (China)	MCF-7	Law et al., 2020
<i>Streptomyces cheonanensis</i> VUK-A	Sedimento del ecosistema de manglares de Coringa (India)	MCF-7, MDA-MB-231, HeLa y OAW-42	Law et al., 2020
<i>Streptomyces anadii</i> H41-59	Sedimento de un distrito de manglares (China)	MCF-7, SF-268 y NCL-H460	Law et al., 2020
<i>Streptomyces</i> sp. 219807	Suelo de manglar (China)	HeLa y MCF-7	Law et al., 2020

<i>Streptomyces antibioticus</i> H12-15	Sedimento de un distrito de manglares (China)	MCF-7, SF-268 y NCL-H460	Law et al., 2020
<i>Streptomyces</i> sp. ACT01, ACT02, ACT03, ACT04 y ACT05	Sedimento de manglar del ecosistema de manglares de Manakkudi (India)	MCF-7 y MDA-MB-231	Law et al., 2020
<i>Streptomyces pluripotens</i> MUSC 137	Suelo de manglar (Malasia)	MCF-7, HCT-116, A549, Ca Ski, HT-29, Caco-2, SW480 y DU-145	Law et al., 2020
<i>Streptomyces</i> MUM265	Suelo de manglar (Malasia)	HCT-116, HT-29, Caco-2, SW480, MCF-7, A549, DU-145 y Ca Ski	Law et al., 2020
<i>Streptomyces olivaceus</i> MSU3	Suelo de manglar de <i>Rhizophora mucronata</i> (India)	MCF-7 y HT-29	Law et al., 2020
<i>Streptomyces malaysiense</i> MUSC 136	Suelo de manglar (Malasia)	HTC-116, HT-29, Caco-2, A549 y Ca Ski	Law et al., 2020
<i>Streptomyces colonosanans</i> MUSC 93J	Suelo de manglar (Malasia)	HCT-116, HT-29, Caco-2 y SW480	Law et al., 2020
<i>Streptomyces gilvigriseus</i> MUSC 26	Suelo de manglar (Malasia)	HCT-116, HT-29, Caco-2 y SW480	Law et al., 2020
<i>Streptomyces monashensis</i> MUSC 1J	Suelo de manglar (Malasia)	HCT-116 y SW480	Law et al., 2020
<i>Streptomyces</i> sp. MUM256	Suelo de manglar (Malasia)	HCT-116	Law et al., 2020.
<i>Streptomyces</i> sp. 265	Suelo de manglar (Malasia)	HT29 y Caco-2	Law et al., 2020
11 cepas de <i>Streptomyces</i> sp.	Suelo de manglar (Malasia)	HCT-116, HT-29, Caco-2 y SW480	Law et al., 2020
<i>Micromonospora</i> MS3C, MS3E, MS5B, MS48 y MS50	Sedimento marino (Norte de Portugal)	Hep-G2 y T47-D	Ribeiro et al., 2020
<i>Actinomadura</i> MS58	Sedimento marino (Norte de Portugal)	Hep-G2	Ribeiro et al., 2020
<i>Streptomyces</i> MS3C1, MS3D1, MS8A1, MS18A, MS18B, MS27A y MS29	Sedimento marino (Norte de Portugal)	Hep-G2 y T47-D	Ribeiro et al., 2020
<i>Micromonospora</i> sp. GH99	Manantiales geotermales (India)	MCF-7	Mehetre et al., 2019
<i>Streptomyces</i> sp. GH176	Manantiales geotermales (India)	MCF-7	Mehetre et al., 2019
<i>Streptomyces puniceus</i> NBRC 12811	<i>Dracaena cochinchinensis</i>	MCF-7 y Hep-G2	Salam et al., 2017
<i>Streptomyces violarus</i> NBRC 13104	<i>Dracaena cochinchinensis</i>	MCF-7 y Hep-G2	Salam et al., 2017
<i>Streptomyces cavourensis</i> NBRC 13026	<i>Dracaena cochinchinensis</i>	MCF-7 y Hep-G2	Salam et al., 2017
<i>Streptomyces parvulus</i> NBRC 13193	<i>Dracaena cochinchinensis</i>	MCF-7 y Hep-G2	Salam et al., 2017
<i>Streptomyces rubiginosohelvolus</i> NBRC 12912	<i>Dracaena cochinchinensis</i>	MCF-7 y Hep-G2	Salam et al., 2017
<i>Streptomyces puniceus</i> NBRC 12811	<i>Dracaena cochinchinensis</i>	MCF-7 y Hep-G2	Salam et al., 2017
<i>Streptomyces pluricolorescens</i> NBRC 12808	<i>Dracaena cochinchinensis</i>	MCF-7 y Hep-G2	Salam et al., 2017
<i>Streptomyces parvulus</i> NBRC 12811	<i>Dracaena cochinchinensis</i>	MCF-7 y Hep-G2	Salam et al., 2017
<i>Pseudonocardia carboxidivorans</i> Y8	<i>Dracaena cochinchinensis</i>	MCF-7 y Hep-G2	Salam et al., 2017
<i>Streptomyces augustmycinicus</i> NBRC 3934	<i>Dracaena cochinchinensis</i>	MCF-7 y Hep-G2	Salam et al., 2017

<i>Streptomyces violarus</i> NBRC 13104	<i>Dracaena cochinchinensis</i>	MCF-7 y Hep-G2	Salam et al., 2017
<i>Nocardioopsis dassonvillei</i> subsp. <i>albirubida</i> DSM 40465	<i>Dracaena cochinchinensis</i>	MCF-7 y Hep-G2	Salam et al., 2017
<i>Streptomyces graminisoli</i> JR-19	<i>Dracaena cochinchinensis</i>	MCF-7 y Hep-G2	Salam et al., 2017
<i>Nocardiooides ganghwensis</i> JC2055	<i>Dracaena cochinchinensis</i>	MCF-7 y Hep-G2	Salam et al., 2017
<i>Actinoalloteichus cyanogriseus</i>		K562/A02 y MCF-7	Subramani & Sipkema, 2019
<i>Actinomadura</i> sp.	Sedimento marino del Archipiélago de San Pedro y San Pablo (Brasil)	HCT-116, MCF-7 y SK-Mel-147	Silva et al., 2016
<i>Streptomyces</i> sp. MP131-18	Sedimento marino de Fiordo de Trondheim (Noruega)	T24	Paulus et al., 2017
<i>Streptomyces</i> sp. CMAA 1527	Rizosfera Antártica	MCF-7, U-251, NCL-H460 y 786-0	Silva et al., 2020
<i>Streptomyces</i> sp. CMAA 1653	Rizosfera Antártica	MCF-7, U-251, NCL-H460 y 786-0	Silva et al., 2020
<i>Streptomyces</i> CNY-90	Sedimento marino de Islas Salomón (Oceanía)	HCT-116	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Salinispora tropica</i> CNB.		HCT-116, NCI-H226, SF-539, SK-MEL-28 y MDA-MB-435	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Streptomyces</i> SCS10 03032	Fondo marino (Sur de China)	MCF-7, Hep-G2, B16, H460 y CCRF-CEM	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Actinomycetes</i> CNQ-418	Sedimento de la Jolla (California)	HCT-116	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Saccharomonospora</i> CNQ-490	Cañón submarino de La Jolla (California)	HCT-116	Kasanah & Triyanto, 2019.
<i>Streptomyces</i> CNR-698	Suelo de las Islas Bahamas	HCT-116	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Streptomyces</i> CNH-287	Sedimento de San Clemente (California)	HCT-116	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Actinomycete</i> CNQ-509	Sedimento marino de La Jolla (California)	HCT-116	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Streptomyces</i> SCSIO 10428	Suelo de la Isla Xieyang (China)	SF-268, MCF-7, NCI-H460 y Hep-G2	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Streptomyces</i> CNQ-329 y CNH-070	Sedimento marino (San Diego California)	HCT-116	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Streptomyces</i> CNQ-525		HCT-116	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Streptomyces</i> sp.	Isla de Guam	HCT-116	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Salinispora tropica</i>		HCT-116, NCI-H226, SF-539, SK-MEL-28 y MDA-MB-435	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Salinispora tropica</i> CNB-392		HCT-116	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Streptomyces griseoauranticus</i> M045		MAX F401NL, MEXF 462NL y REX	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Salinispora pacifica</i> CNS 103	Sedimento de aguas profundas (Palau)	HCT-116	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Streptomyces</i> CNH-990	Origen marino	HCT-116	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Nocardioopsis</i>	Sedimento cerca de la Isla Beqa (Laguna Beqa)	HCT-116, A549, SNU638, SK-HEP1, K562 y MDA-MB-231	Kasanah & Triyanto, 2019
<i>Streptomyces</i> sp. OUCMDZ-1703		MCF-7	Kasanah & Triyanto, 2019
32 cepas de <i>Actinomycetes</i>	Sedimento de la Laguna de Lagos (12 sitios)	K562/A02, HeLa, AGS, MCF-7 y HL-60	Davies et al., 2019
<i>Streptomyces</i> CNQ766		HCT-116	Manivasagan et al., 2014
<i>Streptomyces chibaensis</i> AUBN		Hep-G2	Manivasagan et al., 2014

<i>Streptomyces</i> sp. WBF16		HepG2, A549, HCT-116 y COC1	Manivasagan et al., 2014
<i>Micromonospora olivasdterospora</i>	Sedimento marino (Bahía de los Angeles y Bahía concepción)	MCF-7 y HeLa	Torres et al., 2012
<i>Salinispora tropica</i>	Sedimento marino (Bahía de los Angeles)	MCF-7 y HeLa	Torres et al., 2012
<i>Salinospora arenicola</i>	Sedimento marino (Bahía de los Angeles)	MCF-7	Torres et al., 2012
<i>Streptomyces caniferus</i> GUA-06-05-006	Sedimento Marino	A549, PSN1, MDA-MB-231 y HT-29	Salcedo et al., 2016
<i>Streptomyces ambofaciens</i>		MCF-7 y PC-3	Laureti et al., 2011
<i>Actinomycete</i> AJS-327	Origen Marino	U-87	Kim et al., 2019
<i>Streptomyces</i> sp. WH26	Salina solar marina (China)	A549, HeLa, BEL-7402 y HT-29	Liu et al., 2013
<i>Streptomyces castaneoglobisporus</i> AJ9	Kovalam, Thamaraiikulam y Puthalum	HCT-118	Jenifer et al., 2018
<i>Streptomyces artemisiae</i> MCCB 248	Sedimentos del fiordo ártico	NCI-H460	Dhaneesha et al., 2017
<i>Streptomyces</i> sp. A280, A270, A263, A279, A243, A221, A229, A276 y A281	Plantas medicinales de la montaña Qingcheng y la montaña Emei en Sichuan (China)	Hep-G2	Qui et al., 2015
<i>Micromonospora</i> sp A290	Plantas medicinales de la montaña Qingcheng y la montaña Emei en Sichuan (China)	Hep-G2	Qui et al., 2015
<i>Nocardia dassonvillei</i>		Hep-G2, A549, HCT-116 y COC1	Manivasagan & Kim, 2014
<i>Amycolatopsis alba</i>		HeLa, MCF-7 y U87MG	Manivasagan & Kim, 2014
<i>Actinomycete</i> BM-17	Sedimento del Océano Ártico	Hep-G2, A549, HCT-116 y COC1	Gao et al., 2012
<i>Streptomyces aurantiacus</i> AAA5	Suelo de humus en los Ghats occidentales	Hep-G2 y HeLa	Vijayabharathi et al., 2011
<i>Streptomyces</i> sp. Al-Dhabi-97	Región marina de Arabia Saudita	COLO 320 DM	Al et al., 2020
<i>Streptomyces atroolivaceus</i> S-140		LNCaP y DU-145	Huang et al., 2015
<i>Streptomyces</i> CPCC 204980	Monte Emei (provincia de Sichuan de China)	SW1990, PC-3 y H1299	Hu et al., 2019
88 cepas de <i>Streptomyces</i> spp.	Bosque de manglar de Sarawak (Malasia)	HCT-116, HT-29, Caco-2 y SW480	Law et al., 2019
<i>Micromonospora</i> LB4 y LB41	Desierto de Atacama	Hep-G2	Carro et al., 2019
<i>Streptomyces</i> sp. WMA-LM31	Distrito Lakki Marwat, Khyber Pakhtunkhwa, (Pakistán)	Hep-G2 y HeLa	Sajjad et al., 2018
<i>Streptomyces</i> sp. KML-2	Suelo salino de las minas Khewra (Pakistán)	HeLa y MCF-7	Law et al, 2020
<i>Streptomyces conglobatus</i>		A-375, Caco-2, HeLa, HEY, MNK28, SW1990 y U-343	Zhou et al., 2018
<i>Streptomyces</i> sp. SCSIO 40010	Sedimento en Penang (Malasia)	SF-268, MCF-7, A549 y Hep-G2	Liu et al., 2019
<i>Streptomyces curacoi</i>		HCT-116 y HOS	Kaweewan et al., 2018
<i>Streptomyces diastatochromogenes</i>		HeLa	Fan et al., 2019
<i>Streptomyces, Salinispora y Nocardioopsis</i>	Atolón de las Rocas (Océano atlántico ecuatorial)	HCT-116	Velasco et al., 2019
<i>Streptomyces Puniceus</i>	Áreas sin explotar del noroeste del Himalaya	A549, HCT-116, T47D, MCF-7 y Hep-G2	Hussain et al., 2018
<i>Streptomyces</i> sp. OA293		SiHa y Ca ski	. Dan et al., 2018

<i>Streptomyces</i> sp. THS-55	Origen marino	HeLa	Zhang et al., 2017
<i>Streptomyces</i> sp. M-207	Coral de aguas profundas <i>Lophelia pertusa</i>	MIAPaca-2 y MCF-7	Braña et al., 2017
<i>Streptomyces</i> sp. VN1	Región costera de la provincia de Phu Yen (centro de Vietnam).	AGS, HCT-116, A-375 y U87MG	Nguyen et al., 2020
<i>Streptomyces</i> sp. VITJS8	Salina marina	Hep-G2	Naine et al., 2015
<i>Streptomyces</i> sp. CP26-58	Sedimento marino	HeLa	Martucci et al., 2017
<i>Actinomycetales</i>	<i>E. discophorus</i>	A2058, Hep-G2, HT-29, MCF-7 y MIA-Paca-2	Santos et al., 2019
<i>Micromonospora auratinigra</i>		HeLa	Bundale et al., 2019
<i>Amycolatopsis</i> sp.		HCT-116	Almeida et al., 2019
<i>Streptomyces galilaeus</i>	Colección coreana para cultivo tipográfico (Corea)	A549, HeLa, Hep-G2, HL-60, MCF-7 y LoVo	Hu et al., 2019
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Colección coreana para cultivo tipográfico (Corea)	A549, H1299 y HCC827	An et al., 2020
<i>Bifidobacterium Longum</i>	Colección coreana para cultivo tipográfico (Corea)	A549, H1299 y HCC827	An et al., 2020
<i>Bifidobacterium lactis</i>	Colección coreana para cultivo tipográfico (Corea)	A549, H1299 y HCC827	An et al., 2020
<i>Bifidobacterium infantis</i> 1 y 2	Colección coreana para cultivo tipográfico (Corea)	A549, H1299 y HCC827	An et al., 2020
<i>Streptomyces</i> sp. PM4	Pigmento rojo obtenido de <i>Streptomyces</i> sp. PM4	HT-1080, Hep-2, HeLa y MCF-7	Karuppiah et al., 2013
<i>Streptomyces canarius</i> L-glutaminase	Tell Basta, Zagazig, Gobernación de Sharkyia (Egipto)	Hep-G2, HeLa, MCF-7, HCT-116 y RAW 264.7	Reda, 2019
<i>Streptomyces</i> sp. ZZ406	Anémona de mar <i>Haliplanella lineata</i>	U87MG y SHG44	Chen et al., 2018
<i>Arthrobacter</i> sp. G20	Pigmento rojo obtenido de <i>Arthrobacter</i> sp. G20 de origen marino	KYSE-30	Afra et al., 2017
<i>Streptomyces fradiae</i> alcalifílico NEAE-82		Hep-G2	El et al., 2016
<i>Streptomyces</i> sp. KCB13F003	Isla Ulleung (una pequeña isla volcánica)	A549	Son et al., 2018
<i>Streptomyces glaucescens</i> NEAE-H	Diferentes localidades de Egipto y Arabia Saudita	HFB4	EI & EI, 2017
<i>Streptomyces aegyptia</i> NEAE-102		HepG-2, HCT-116, MCF-7, RD y HeLa	. El et al., 2018
<i>Streptomyces olivoviridis</i> NA005001		MCF-7, MDA-MB-231, HeLa y PATU-89feT	Frattaruolo et al., 2017
<i>Streptomyces</i> sp. CNS284		HL-60	Kondratyuk et al., 2012
<i>Streptomyces</i> sp.	Sedimento marino recolectado en la costa de Busan	HeLa	Manivasagan & Oh, 2015
<i>Streptomyces</i> sp.		HCT-116	Bach et al., 2015
<i>Streptomyces flavogriseus</i>		A-549, HCT-116 y P388	Zhang et al., 2012
<i>Streptomyces</i> sp.		Panc1, HCT-116, Calu1, ACHN y H460	Shanbhag et al., 2015
<i>Streptomyces</i> sp. C38	Suelo hiperárido (Atacama)	CXF, MAXF 401NL y UXF1138L	Nachtigall et al., 2011
<i>Streptomyces</i> sp.	Sedimento marino	PC-3	Wang et al., 2020
<i>Streptomyces</i> sp.	Sedimento marino	MALME-3M	Wang et al., 2020
<i>Micromonospora</i> sp.	Sedimento marino	HCT-8	Wang et al., 2020
<i>Nocardiopsis mlucentensis</i>	Sedimento marino	HCT-116	Wang et al., 2020
<i>Streptomyces</i> sp.	Sedimento marino	HCT-116, A549, SNU-638, MDA-MB-231 y SK-HEP-1	Wang et al., 2020

<i>Mechercharimyces Asporophorigenens</i>	Sedimento marino	OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, SK-OV3 y MCF-7	Wang et al., 2020
2 cepas de <i>Streptomyces</i> sp.	Macroalgas intermareales e invertebrados de arrecifes de coral de aguas profundas del mar Cantábrico central	HeLa y HCT-116	Braña et al., 2014
<i>Streptomyces</i> sp. SSA 13	Mar de Arabia	HeLa, MCF-7 y Hep-G2	Aftab & Sajid, 2016
<i>Streptomyces</i> sp. BRB081	Sedimento marino (Brasil)	HCT-116	Tangerina et al., 2020
<i>Micromonospora zhangzhouensis</i>	Suelo de un manglar chino <i>Avicennia marina</i>	HepG2, HCT-116 y A549	Fu et al., 2020
<i>Streptomyces malaysiense</i>	Suelo de manglar (Malasia)	HCT-116	Ser et al., 2016
<i>Streptomyces</i> genus	Origen marino	T-47D y MCF-7	Cartuche et al., 2015
<i>Microbacterium mangrovi</i> MUSC 115	Suelos de manglares en Tanjung Lumpur (Malasia Peninsular)	Ca Ski y HT-29	Azman et al., 2016
<i>Monashia flava</i> MUSC 78	Suelos de manglares en Tanjung Lumpur (Malasia Peninsular)	Ca Ski y HT-29	Azman et al., 2016
<i>Streptomyces</i> sp. BO-07	Tejido de la raíz de <i>Boesenbergia rotunda</i> (provincia de Prachuapkhirikhan, Tailandia)	HeLa, Hep-G2 y Huh7	Taechowisan et al., 2017
<i>Streptomyces griseus</i>	Costa de la isla de Jeju (Corea)	HL-60	Lee et al., 2015
<i>Streptomyces</i> sp.		HCT-116 y Hep-G2	Hussain et al., 2019
<i>Streptomyces</i> sp.	Sedimentos, agua de mar y arena Sharm El-Sheikh, Sinaí del Sur (Egipto)	MDA-MB-231	Elmallah et al., 2017
<i>Actinomycetes</i>	Sedimento del Archipiélago de San Pedro y San Pablo (Océano Atlántico)	HCT-116	Ferreira et al., 2016
<i>Microbispora</i> sp. LGMB259, LGMB250, LGMB255 y LGMB256	Dos regiones del Pantanal, Nhecolândia y Amolar (Brasil)	U87MG	Savi et al., 2015
<i>Microbispora</i> sp LGMB258	Dos regiones del Pantanal, Nhecolândia y Amolar (Brasil)	U87MG	Savi et al., 2015
<i>Streptomyces sampsonii</i> LGMB262	Dos regiones del Pantanal, Nhecolândia y Amolar (Brasil)	U87MG	Savi et al., 2015
<i>Nocardia levis</i> MK-VL_113		U-937 y HL-60	Alapati & Muvva, 2013
<i>Streptomyces tendae</i> TK VL_333		U-937 y HL-60	Alapati & Muvva, 2013

Tabla 2. Líneas celulares de cáncer usadas para la investigación del efecto anticancerígeno producido por distintas actinobacterias.

Nombre de la línea celular	Tipo de cáncer
4T1	Cáncer de mama derivada del tejido de la glándula mamaria
786-0	Adenocarcinoma renal
A2058	Melanoma
A2780	Carcinoma de ovario
A-375	Melanoma
A549	Cáncer de pulmón de epitelio alveolar
ACHN	Adenocarcinoma renal
AGS	Adenocarcinoma gástrico

B16	Melanoma murino
BEL-7402	Adenocarcinoma endocervical relacionado con VPH
Ca Ski	Carcinoma epidermoide relacionado con VPH
Caco-2	Adenocarcinoma colorrectal humano
Calu1	Carcinoma de células escamosas de pulmón
CCRF-CEM	Leucemia linfoblástica aguda
COC1	Adenocarcinoma ovárico
COLO 320DM	Adenocarcinoma colorrectal tipo C de Dukes
CXF DiFi	Carcinoma colorrectal metastásico
DU-145	Cáncer de próstata
H1299	Carcinoma de pulmón de células no pequeñas
H460	Carcinoma de pulmón de células grandes
HCC827	Adenocarcinoma de pulmón
HCT-116	Cáncer de colon
HCT-118	Cáncer de colon
HCT-15	Adenocarcinoma colorrectal tipo C de Dukes
HCT-8	Adenocarcinoma colorrectal ileocecal
HeLa	Cáncer cervicouterino
Hep-2	Carcinoma de cérvix
Hep-G2	Cáncer de hígado
HEY	Adenocarcinoma ovárico seroso de alto grado
HFB4	Cáncer de piel
HL-60	Leucemia promielocítica
HMO2	Adenocarcinoma gástrico
HOS	Osteosarcoma
HT-1080	Fibrosarcoma
HT-29	Cáncer de colon
Huh7	Carcinoma derivado de hepatocitos
Jurkat	Leucemia
K562/A02	Leucemia mielógena crónica
KB	Carcinoma derivado de papilomavirus
KYSE-30	Carcinoma de células escamosas de esófago
L1210	Leucemia linfocítica de ratón
L5178Y	Leucemia de ratón
LNCaP	Lesión metastásica de adenocarcinoma de próstata
LoVo	Adenocarcinoma de colon
LOX IMVI	Melanoma
LXFA629L	Cáncer de mama
M14	Melanoma
MALME-3M	Melanoma
MAXF 401NL	Carcinoma de mama

MCF-7	Cáncer de mama
MDA-MB-231	Cáncer de mama hormono-dependiente
MDA-MB-435S	Melanoma
MEL288	Melanoma
Meth-A	Fibrosarcoma de ratón
MEXF 462NL	Melanoma
MEXF 520L	Melanoma
MIAPaca-2	Cáncer de páncreas
MNK28	Cáncer gástrico
NCI-H187	Cáncer de pulmón microcítico
NCI-H226	Mesotelioma
NCI-H23	Cáncer de pulmón
NCI-H460	Cáncer pulmonar de células grandes
OAW-42	Cistoadenoma ovárico seroso
OVCAR-3	Adenocarcinoma ovárico
OVCAR-4	Adenocarcinoma ovárico seroso de alto grado
OVCAR-5	Adenocarcinoma ovárico seroso de alto grado
OVCAR-8	Adenocarcinoma ovárico seroso de alto grado
P388	Linfoma de ratón
Panc1	Carcinoma epitelioide pancreático
PATU-8988T	Adenocarcinoma pancreático
PC-3	Cáncer de próstata
PSN-1	Adenocarcinoma pancreático
RAW264.7	Tumor inducido por el virus de leucemia murina de Abelson
RD	Rabdomiosarcoma
REX	Cáncer renal
RXF 944L	Carcinoma Renal
RXF 944L	Carcinoma renal
SF-268	Astrocitoma
SF-539	Gliosarcoma
SGC7901	Cáncer gástrico
SHG-44	Astrocitoma
SiHa	Carcinoma cervical de células escamosas tipo II
SK-HEP-1	Adenocarcinoma epitelial
SK-Mel-147	Melanoma
SK-Mel-28	Melanoma maligno
SK-MEL-5	Melanoma
SK-OV-3	Cáncer ovárico derivado de ascitis
SMMC-7721	Adenocarcinoma endocervical relacionado con VPH
SNU-638	Adenocarcinoma gástrico
SW-1990	Adenocarcinoma de páncreas

SW480	Adenocarcinoma colorrectal tipo B de Dukes
SW80	Rabdomiosarcoma
T24	Carcinoma de células transicionales de vejiga urinaria
T-47D	Carcinoma ductal de glándula mamaria
tsFT210	Cáncer de mama de ratón
U-251	Astrocitoma de glioblastoma
U-343MGa	Astrocitoma de glioblastoma
U-87MG	Glioblastoma primario
U-937	Linfoma de histiocitos
UACC-257	Melanoma
UACC-62	Melanoma
UXF 1138L	Cáncer de útero

Debido al diverso metabolismo secundario, estas bacterias acumulan una gran cantidad de compuestos, que pueden convertirse en líderes de fármacos para el desarrollo de antibacterianos, antivirales, inmunosupresores, antifúngicos, insecticidas, y antitumorales (Paulus et al., 2017), con lo referente a antibióticos antitumorales aislados de actinobacterias, el primer fármaco anticancerígeno que fue aprobado por la FDA fue mitomicina C la cual fue aislada de *Streptomyces caespitosus* en el año 1956 el cual demostró ser un potente antimicrobiano perteneciente a la familia de quinonas antitumorales.

En los últimos años se han aislado y estudiado nuevos compuestos derivados de metabolitos secundarios producidos por actinobacterias para la elaboración y mejoramiento de fármacos antitumorales y antibióticos específicos coadyuvantes, como la vancomicina que ha mostrado tener efecto benéfico en algunos tipos de cáncer, principalmente hígado (Singh et al., 2020).

El estudio del metabolismo secundario de actinobacterias ha llevado a la elaboración de fármacos utilizados actualmente en el tratamiento contra el cáncer como lo son paclitaxel obtenido de *Streptomyces olivaceus* (Passari et al., 2017), mitomicina obtenida de *Streptomyces caespitosus* o *Streptomyces lavendulae*, doxorubicina obtenida de *Streptomyces peucetius*, daunorrubicina obtenida de *Streptomyces peucetius* entre otros.

#### 4.2.4.1 Estructura química de metabolitos secundarios con función anticancerígena

Los actinomicetos son una fuente prometedora de compuestos bioactivos, en su gran mayoría son producidos por actinobacterias de origen marino, al igual que de suelo volcánico, suelo desértico y manglares, así como de plantas como *Dracaena*

*cochinchinensis*, algas marinas, y animales principalmente de ecosistema acuático como esponjas marinas del género *Erylus*.

Los compuestos bioactivos producidos por actinobacterias se han clasificado según su estructura química, los que destacan son policétidos, péptidos, péptidos policétidos, terpenos e isoprenoides, indolocarbazoles y compuestos con otra estructura química (Fig.11).

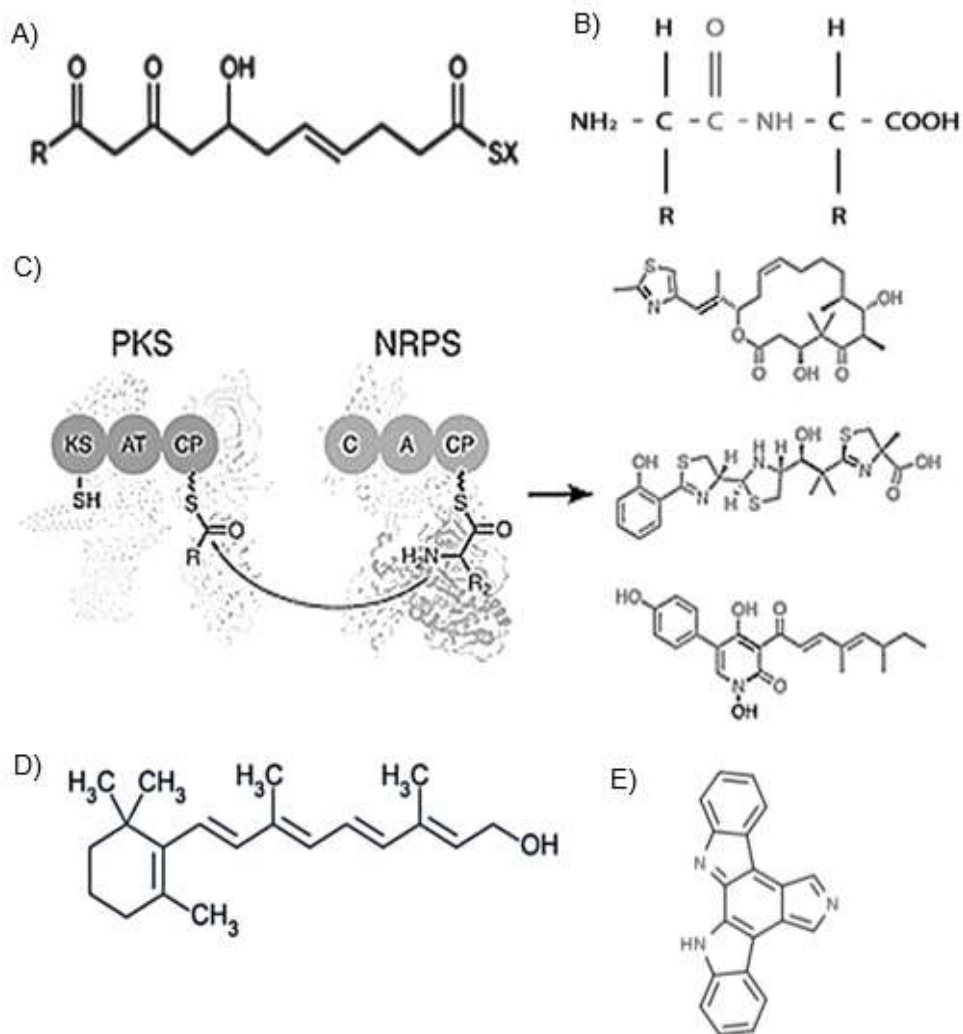


Fig. 11. Estructura química general de compuestos con efecto anticancerígeno. A) Policétidos, B) Péptidos, C) Péptidos-Policétidos, D) Terpenos e isoprenoides, E) Indolocarbazoles

#### 4.2.4.1.1 Policétidos

Los policétidos son una clase importante de compuestos que exhiben una amplia gama de actividades farmacológicas (Gomathi & Gothandam, 2016). Los policétidos constituyen una familia grande y estructuralmente diversa de productos naturales sintetizados por enzimas monofuncionales, multifuncionales o bien por enzimas bifuncionales llamadas policétido sintetasas (PKS) por la condensación descarboxilativa repetitiva de acil-CoA unidades de extensión derivadas en un proceso similar a la síntesis de ácidos grasos. Se dividen en tres tipos: Tipo I, II y III (Manivasagan et al., 2014).

*Streptomyces* sp. produjo un compuesto SS-228 Y, el cual inhibió el crecimiento de carcinoma de Ehrlich en ratones. Las fridamicinas A, B y D, la himalomicina A y B y la rabelomicina producidas por *Streptomyces* sp. B6921 poseen actividades antitumorales. *Streptomyces aureovercillatus* produce aureovercicilactam, una lactama macrocíclica, la cual mostró una actividad citotóxica moderada contra líneas celulares de adenocarcinoma colorrectal, melanoma y leucemia. (R)-10-metil-6-undecanolido y (6R,10S)-10-metil-6-dodecanólido son nuevos compuestos pertenecientes a las caprolactonas obtenidas de *Streptomyces* sp. B6007, los compuestos (6R,10S)-10-metil-6-dodecanolida mostraron acción contra adenocarcinoma gástrico HM02, líneas celulares de hepatocarcinoma Hep-G2 y líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 (Gomathi & Gothandam, 2016). Chartreusin es producido por *Streptomyces* sp. M518, este exhibió actividad quimioterapéutica contra líneas de celulares tumorales tales como linfoma murino de ratón P388, leucemia L1210 y melanoma B16. Las actinofuranonas A y B son producidas por la cepa *Streptomyces* CNQ766, estas revelaron actividad citotóxica contra células de melanoma y leucemia. *Streptomyces* sp. KORDI-3238 produjo un macrólido antibiótico ionóforo, la nonactina, la cual posee actividad antitumoral contra eritroleucemia humana (Gomathi & Gothandam, 2016; Manivasagan et al., 2014; Busi & Swaraj, 2018). Se aislaron manumicina A y dos nuevos antibióticos antitumorales, quinikomocinas A y B de *Streptomyces* sp. M045, manumicina exhibió actividad antitumoral contra diferentes líneas celulares de cáncer de riñón, mama y melanoma, la quinikomocina A inhibió citotoxicidad contra líneas celulares de cáncer de mama MAXF 401NL, melanoma MEXF 462NL y cáncer renal RXF 944L y la quinikomocina B mostró actividad antitumoral contra MAXF 401NL (Gomathi & Gothandam, 2016). *Streptomyces* CNQ-085 produjo daryamidas A, B, C, daryamida A exhibió citotoxicidad contra células cancerosas de la línea celular de carcinoma de colon humano HCT-116 (Gomathi & Gothandam, 2016; Manivasagan et al., 2014; Busi & Swaraj, 2018). *Marinispora* sp. CNQ-140 produjo marinomicinas A, B, C y D las cuales inhibieron la proliferación de células cancerosas, marinomicina A, B y C mostraron actividad citotóxica contra diferentes líneas celulares de melanoma humano (LOX IMVI, M14, SK-MEL-2, SK-MEL-5, UACC-257 y UACC-62) (Gomathi & Gothandam, 2016; Valipour et al., 2018). *Salinispora arenicola* CNR-005 produjo salinicetales A y B, se

encontró que los salinicetales A y B inhiben la inducción de ornitina descarboxilasa, un objetivo importante para la quimio prevención del cáncer (Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018). *Salinispora arenicola* CNR-005 produjo tres nuevos policétidos macrólidos denominados arenicólidos A, B y C, arenicólido A exhibió citotoxicidad hacia la línea celular HCT-116 (Gomathi & Gothandam, 2016; Pinjari & Bramhachari, 2018; Busi & Swaraj, 2018). *Streptomyces* sp. M491 produjo el antibiótico macrólido calcomicina A, el cual mostró citotoxicidad contra carcinoma de cérvix; el estreptomiceto B7064 produjo calcomicina B, el cual inhibe la síntesis de proteínas en la línea celular de carcinoma de cuello uterino humano HeLa (Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018). *Streptomyces* sp. YM14-060 produjo piericidinas C7 y C8, las cuales exhibieron citotoxicidad contra células de neuroblastoma de ratón (Gomathi & Gothandam, 2016). *Streptomyces chibaensis* produjo 1-hidroxi-1-norresistomicina y resistoflavina, ambos metabolitos mostraron una potente actividad citotóxica contra las líneas celulares HMO2 y Hep-G2 (Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018). *Streptomyces* CNH990 produjo dos nuevas quinonas citotóxicas de la clase de la anguciclina, las marmicinas A y B, las cuales mostraron actividad citotóxica frente a líneas celulares de cáncer de mama, próstata, colon, pulmón, leucemia. Las mansuramicinas son una clase de compuestos pertenecientes a las isoquinolina quinonas, se obtuvo mansuramicina A de *Streptomyces* sp. Mei37, mostrando actividad citotóxica contra T24, SF-268, LXFA629L, MEXF 520L, OVCAR-3, RXF944L y UXF1138L (Gomathi & Gothandam, 2016). El compuesto antitumoral tartrolon D obtenido de *Streptomyces* sp. MDG-04-17-069 exhibió efecto sobre diferentes líneas celulares cancerosas tales como la línea de pulmón A549, la línea celular de cáncer colorrectal HT-29 y la línea de adenocarcinoma de mama MDA-MB-231. Se aislaron cinco alcaloides biperidínicos denominados caerulomicina F, G, H, I y J y un alcaloide fenilpiridínico llamado caerulomicina K de *Actinoalloteichus cyanogriseus* WH1-2216-6, los cuales mostraron un efecto citotóxico sobre las líneas celulares cancerosas HL-60, K562, KB y A549. Se aislaron cuatro glicósidos cíclicos de biperidina, las cianogrisidas A, B, C y D, del actinomiceto *Actinoalloteichus cyanogriseus* WH1-2216-6, el cual exhibió citotoxicidad contra las líneas celulares, KB, MCF-7 y K562 (Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018). Kalafungin es un compuesto producido por *Streptomyces tanashiensis* el cual mostró efectos citotóxicos contra leucemia de ratón línea celular L5178Y. Las apoptolidinas son macrólidos policétidos producidos por *Nocardioopsis* sp. las cuales inhibieron el crecimiento de células de carcinoma de pulmón H292 (Bennur et al., 2015). Grincamicinas I, J y K producidas por *Streptomyces lusitanus* SCSIO LR32 mostraron citotoxicidad contra las líneas de cáncer MDA-MB-435, MDA-MB-231, NCI-H460, HCT-116 y Hep-G2. Bifilomicina es producida por una gran variedad de estreptomicetos, ha mostrado citotoxicidad en las líneas MDA-MB-231, MCF-7 y MDA-MB-435 (Xu et al., 2019). Nocapyrones B y H, producidos por *Nocardia alba* mostraron efecto inhibitorio contra cáncer de mama (Bennur et al., 2015) (Tabla 3).

Tabla 3. Compuestos policétidos obtenidos de actinobacterias.

Compuesto	Origen de aislamiento	Organismo	Cáncer que inhibe	Autor y año de referencia
(R)-10-metil-6-undecanolida, (6R, 10S)-10-metil-6-dodecanolida	Papua Nueva Guinea	<i>Streptomyces</i> sp. B6007	Adenocarcinoma gástrico, hepatocarcinoma y cáncer de mama	Gomathi & Gothandam, 2016
Actinofuranonas A y B	Muestra de sedimento de Guam	<i>Streptomyces</i> CNQ766	Melanoma y leucemia	Gomathi & Gothandam, 2016; Manivasagan et al., 2014; Busi & Swaraj, 2018
Apoptolidina		<i>Nocardioopsis</i> sp.	Carcinoma de pulmón	Bennur et al., 2015
Arenicólidos A	Muestra de sedimento de Guam	<i>Salinispora arenicola</i> CNR-005	Adenocarcinoma de colon	Gomathi & Gothandam, 2016; Pinjari & Bramhachari, 2018; Busi & Swaraj, 2018
Aureovercillactam	Sedimento marino	<i>Streptomyces Aureovercillatus</i> NPS001583	Adenocarcinoma colorrectal, melanoma y leucemia	Gomathi & Gothandam, 2016
Bifilomicina	Sedimento marino	<i>Streptomyces</i> sp.	Cancer de mama, cervical, gástrico y melanoma.	Xu et al., 2019
Caerulomicina F, G, H, I, J y K	Weihai, China	<i>Actinoalloteichus cyanogriseus</i> WH1-2216-6	Leucemia promielocítica, adenocarcinoma alveolar, leucemia mielógena crónica y carcinoma epidermoide.	Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018
Calcomicina A y B	Bahía de Jiaozhou, China; Pohoiki, Hawái, Océano Pacífico	<i>Streptomyces</i> sp. M491 y <i>Streptomyces</i> sp. B7064	Carcinoma de cervix	Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018
Chartreusin	Bahía Jiaozhou, China	<i>Streptomyces</i> sp. M518	Melanoma y leucemia	Gomathi & Gothandam, 2016; Manivasagan et al., 2014; Busi & Swaraj, 2018
Cianogrisidas A, B, C y D	Weihai, China	<i>Actinoalloteichus cyanogriseus</i> WH1-2216-6	Cáncer de mama, carcinoma epidermoide y leucemia mielógena crónica.	Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018
Daryamidas A y B	San Diego, California	<i>Streptomyces</i> CNQ-085	Carcinoma de colon	Gomathi & Gothandam, 2016; Manivasagan et al., 2014; Busi & Swaraj, 2018
Fridamicinas A, B y D Himalomicina A y B Rabelomicina	Mauritius, Océano indico	<i>Streptomyces</i> sp B6921		Gomathi & Gothandam, 2016
Grincamicinas I, J y K	Sedimento marino	<i>Streptomyces lusitanus</i> SCSIO LR32	Cáncer de mama, melanoma, pulmón, colon e hígado.	Xu et al., 2019
Kalafungin		<i>Streptomyces tanashiensis</i>	leucemia del ratón	Bennur et al., 2015

Mansouramicina A, B, C y D	Costa del Mar del Norte, Alemania	<i>Streptomyces</i> Mei37	Cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, melanoma y cáncer de próstata	Gomathi & Gothandam, 2016
Manumicina Quinikomicina A y B	Bahía Jiaozhou, China	<i>Streptomyces</i> sp. M045	Cáncer renal, cáncer de mama y melanoma	Gomathi & Gothandam, 2016
Marinomicinas A, B, C y D	La Jolla, California	<i>Marinispora</i> sp. CNQ-140	Melanoma	Gomathi & Gothandam, 2016; Valipour et al., 2018
Marmicinas A y B	Mar de Cortés, Baja California Sur, México	<i>Streptomyces</i> CNH990	Adenocarcinoma de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón y leucemia	Gomathi & Gothandam, 2016
Nocapyrones B y H	<i>Conus rolandi</i>	<i>Nocardia alba</i>	Cáncer de mama	Bennur et al., 2015
Nonactina	Muestra de sedimento, Ayu Trough	<i>Streptomyces</i> sp. KORDI-3238	Eritroleucemia humana	Gomathi & Gothandam, 2016; Valipour et al., 2018
Piericidinas C7, C8	Bahía de Iwayama, Palau	<i>Streptomyces</i> sp. YM14-060	Neuroblastoma de ratón	Gomathi & Gothandam, 2016
Resistoflavina, 1-hidroxi-1-Norresistomicina	Costa de Machilipatnamres, Bahía de Bengala, India	<i>Streptomyces chibaensis</i> AUBN1/7	Adenocarcinoma gástrico y carcinoma hepático	Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018
Salinicetales A y B	Muestra de sedimento de Guam	<i>Salinispora arenicola</i> CNR-005		Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018
SS-228 Y	Bahía de Sagami	<i>Streptomyces</i> sp.	Adenocarcinoma de mama de Ehrlich	Gomathi & Gothandam, 2016
Tartrolon D	Costa este de Madagascar	<i>Streptomyces</i> sp. MDG-04-17-069	Carcinoma de pulmón, carcinoma colorrectal y adenocarcinoma de mama	Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018

#### 4.2.4.1.2 Péptidos

Los péptidos son polímeros de aminoácidos, son sintetizados por péptidos sintetasas no ribosomales (NRPS). Los NRPS catalizan la condensación de aminoacil-AMP para producir diferentes péptidos que se modifican aún más mediante actividades como la epimerización, metiltransferasa, reductasa u oxidasa (Gomathi & Gothandam, 2016). En la mayoría de las actinobacterias los péptidos son cíclicos y contienen más estructuras raras elementos como cromóforos o aminoácidos poco comunes (Manivasagan et al., 2014).

*Thermoactinomyces* sp. YM3-251 produjo nuevas sustancias citotóxicas llamada mechercharmicina A y B, la mechercharmicina A exhibió actividad inhibidora contra células Jurkat (leucemia humana) y células A549, la mechercharmicina B no mostró actividad antitumoral contra líneas celulares (Gomathi & Gothandam, 2016; Manivasagan et al., 2014; Pinjari & Bramhachari, 2018; Busi & Swaraj, 2018; Karpiński & Adamczak, 2018). Lucentamicinas A, B, C y D, fueron producidos por *Nocardiosis lucentensis* CNR-712,

las cuales mostraron una potente citotoxicidad contra HCT-116 (Gomathi & Gothandam, 2016; Bennur et al., 2015; Busi & Swaraj, 2018; Karpiński & Adamczak, 2018). *Streptomyces* sp. CNQ-593 produjo tres potentes citotoxinas de células cancerosas, piperazimicinas A, B y C, las piperazimicinas exhibieron citotoxicidad contra la línea celular HCT-116, en una evaluación adicional, la piperazimicina A también mostró una potente actividad biológica contra el panel de 60 líneas de células cancerosas oncológicamente diversas en el Instituto Nacional del Cáncer, en general, la piperazimicina A exhibió una actividad casi 3 veces más potente contra tumores sólidos, y fue más activa contra melanoma, cáncer de sistema nervioso central y líneas celulares de cáncer de próstata, aunque también mostró citotoxicidad contra células cancerosas de colon, renales, ováricas, pulmonares y mama. Proximicina A, B y C, son producidas por *Verrucosipora* sp. AB-18-032 y *Verrucosipora* sp. MG-37, exhibieron una actividad inhibidora hacia adenocarcinoma gástrico AGS y línea celular Hep-G2 (Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018; Karpiński & Adamczak, 2018). Cicloamarinas A, B y C, obtenidas de *Streptomyces* sp. 982 y cicloamarina D obtenido de *Salinispora arenicola* CNS-205 presentaron citotoxicidad contra diferentes líneas de cáncer, cicloamarina D mostró citotoxicidad contra HCT-116 (Gomathi & Gothandam, 2016). *Salinispora arenicola* CNT-088 produjo tres nuevos ciclohexadepsipéptidos, las arenamidas A, B y C, arenamidas A y B mostraron citotoxicidad contra la línea celular HCT-116 (Gomathi & Gothandam, 2016; Pinjari & Bramhachari, 2018; Busi & Swaraj, 2018; Karpiński & Adamczak, 2018). Tiocoralina, es un nuevo tiodepsipéptido cíclico aislado de *Micromonospora* sp. L-13-ACM2-092, el cual mostró potente actividad antitumoral contra P388, A549 y MEL288 (Manivasagan et al., 2014). (Tabla 4).

Tabla 4. Compuestos péptidos obtenidos de actinobacterias.

Compuesto	Origen de aislamiento	Organismo	Cáncer que inhibe	Autor y año de referencia
Arenamidas	Gran arrecife de astrolabios en la cadena de islas Kadavu, Fiji	<i>Salinispora arenicola</i> CNT-088	Carcinoma de colon	Gomathi & Gothandam, 2016; Pinjari & Bramhachari, 2018; Busi & Swaraj, 2018; Karpiński & Adamczak, 2018)
Cicloamarinas	Mission Bay, California y Palau	<i>Streptomyces</i> CNB-982 y <i>Salinispora arenicola</i> CNS-205	Carcinoma de colon	Gomathi & Gothandam, 2016
Lucentamicinas	Pequeño San Salvador, Bahamas	<i>Nocardopsis lucentensis</i> CNR-712	Carcinoma de colon	Gomathi & Gothandam, 2016; Bennur et al., 2015; Busi & Swaraj, 2018; Karpiński & Adamczak, 2018
Mechercharmicas	Mecherchar en Palau, Océano Pacífico norte	<i>Thermoactinomyces</i> sp. YM3-251	Leucemia y cáncer de pulmón	Gomathi & Gothandam, 2016; Manivasagan et al., 2014; Pinjari &

				Bramhachari, 2018; Busi & Swaraj, 2018; Karpiński & Adamczak, 2018
Piperazimicinas	Isla de Guam	<i>Streptomyces</i> sp. CNQ-593	Carcinoma de colon	Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018; Karpiński & Adamczak, 2018
Proximicinas	Mar de Japón y fiordo de Raune, Noruega	<i>Verrucospora</i> sp. AB-18-032 y <i>Verrucospora</i> MG-37	Adenocarcinoma gástrico, carcinoma hepatocelular y adenocarcinoma de mama	Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018; Karpiński & Adamczak, 2018
Tiocoralina		<i>Micromonospora</i> sp. L-13-ACM2-092	Linfoma de ratón, carcinoma de pulmón y melanoma	Manivasagan et al., 2014

#### 4.2.4.1.3 Péptidos-policétidos

Los PKS y NRPS de tipo I se combinan para catalizar y permitir la formación de los policétidos-péptidos híbridos.

*Salinospora* CNB-392 produce salinosporamida A, químicamente único y altamente bioactivo, el cual fue altamente citotóxico en las líneas celulares HCT-116, NCI-H226, SF-539, SK-MEL-28 y MDA-MB-435 (Gomathi & Gothandam, 2016; Pinjari & Bramhachari, 2018; Busi & Swaraj, 2018; Russo et al., 2015; Nigam et al., 2019). Un antibiótico nitrotetraeno espiro- $\beta$ -lactona- $\gamma$ -lactámico, la josamicina, fue producido por *Streptomyces nodosus* NPS007994, el cual reportó inhibición el crecimiento de la línea celular de melanoma murino B16-F10 (Gomathi & Gothandam, 2016) (Tabla 5).

Tabla 5. Compuestos péptidos-policétidos obtenidos de actinobacterias.

Compuesto	Origen de aislamiento	Organismo	Cáncer que inhibe	Autor y año
Josamicina	Cañón de Scripps, La Jolla, California	<i>Streptomyces nodosus</i> NPS007994	Melanoma	Gomathi & Gothandam, 2016
Salinosporamida (Marizomib)	Cayo Chub, Bahamas	<i>Salinospora</i> CNB-392	Carcinoma de colon, mesotelioma, gliosarcoma y melanoma	Gomathi & Gothandam, 2016; Pinjari & Bramhachari, 2018; Busi & Swaraj, 2018; Russo et al., 2015; Nigam et al., 2019

#### 4.2.4.1.4 Terpenos o isoprenoides

Los terpenos o también llamados isoprenoides son compuestos de cinco átomos de carbono isopreno, pueden ser lineales o cíclicos o bien presentar ambas estructuras, son los principales componentes biosintéticos de casi todas las criaturas vivientes. Los terpenos se derivan biosintéticamente de unidades de isopreno. Se clasifican

secuencialmente por tamaño como hemiterpenos, monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, sesterterpenos, triterpenos y tetraterpenos.

*Streptomyces sioyaensis* produjo un alcaloide monoterpeno, la altemicidina, el compuesto inhibió fuertemente el crecimiento de línea celular L1210. Las neomarinonas son naftoquinonas sesquiterpenoides con un origen mixto policétido-terpenoide aisladas de *Actinomycete* CNH-099 el cual produjo varios metabolitos citotóxicos relacionados con la marinona, neomarinona, isomarinona, hidroxidobromomarinona y metoxidebromomarinona, estos compuestos exhibieron citotoxicidad contra las células HCT-116 y NCI (Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018). Se encontró que los glaciapirroles (pirrolsesquiterpenos) eran producidos por *Streptomyces* sp. NPS008187, los cuales inhibieron el crecimiento de células tumorales tanto HT-29 y B16-F10. *Streptomyces* sp. CHQ-64 produjo indotertina A y B, isoprenoide híbrido con un esqueleto pentacíclico condensado y dos compuestos relacionados, drimentinas F, G y H, la drimentina G mostró una potente citotoxicidad contra HCT-8, Bel-7402, A549 y A2780 (Gomathi & Gothandam, 2016). Selina-4,7,-dieno-8,9-dio es un nuevo sesquiterpeno aislado de *Streptomyces* sp. QD518, este compuesto exhibió actividad anticancerígena. 15-hidroxi-T-muurolol es un compuesto aislado de *Streptomyces* sp. M491, presentó citotoxicidad contra una variedad de células tumorales humanas (Manivasagan et al., 2014) (Tabla 6).

Tabla 6. Compuestos terpenos o isoprenoides obtenidos de actinobacterias.

Compuesto	Origen de aislamiento	Organismo	Cáncer que inhibe	Autor y año de referencia
15-hidroxi-T-muurolol		<i>Streptomyces</i> sp. M491	37 líneas celulares de cáncer	Manivasagan et al., 2014
Altemicidina	Gamo, Japón	<i>Streptomyces sioyaensis</i> SA-1758	Leucemia linfocítica de ratón	Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018
Drimentina G; Indotertina B	La provincia de Guangdong	<i>Streptomyces</i> sp. CHQ-64	Cáncer de colon, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón y carcinoma de ovario.	Gomathi & Gothandam, 2016
Glaciapirroles	Alaska	<i>Streptomyces</i> sp. NPS008187	Adenocarcinoma colorrectal y melanoma	Gomathi & Gothandam, 2016
Neomarinonas	Laguna, al norte de San Diego, California	<i>Actinomycete</i> CNH-099	Carcinoma de colon	Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018
Selina-4,7-diene-8,9-dio		<i>Streptomyces</i> sp. QD518	37 líneas celulares de cáncer	Manivasagan et al., 2014

#### 4.2.4.1.5 Indolocarbazoles

Los indolocarbazoles son una familia distinta de compuestos que muestran una amplia gama de actividades biológicas, como antitumorales, antibacterianas y antifúngicas, estos forman una clase única de compuestos con estructura característica de indolo [2,3-a] pirrolo [3,4-c] carbazol como núcleo que se deriva de dos moléculas de triptófano (Gomathi & Gothandam, 2016). Los compuestos de indolocarbazol presentan actividad antitumoral al inhibir la topoisomerasa I y II y proteína quinasas (Busi & Swaraj, 2018).

*Actinomadura* sp. 007 produjo un análogo de estaurosporina, ZHD-0501, este compuesto exhibió actividad citotóxica contra A549, BEL-7402, líneas celulares de leucemia promielocítica HL-60, células P388 y células tsFT210 de cáncer de mama de ratón (Gomathi & Gothandam, 2016; Pinjari & Bramhachari, 2018). *Streptomyces* sp. QD518 produjo diferentes metabolitos, entre los metabolitos producidos por las actinobacterias, N-formilestaurosporina, N-carboxamido-estaurosporina y selina-4(14),7(11)-dieno-8,9-diol, exhibieron actividad anticancerígena contra 37 líneas de células tumorales derivadas de tumores sólidos que comprenden vejiga, sistema nervioso central, colon, gástrico, cabeza y cuello, pulmón, mama, ovario, páncreas, próstata y riñón, así como líneas de melanoma humano, pleuramesotelioma y cuerpo de útero. Los alcaloides indolocarbazoles K252c y arcyriaflavin A, se aislaron de la cepa de actinomicetos Z2039-2, los cuales presentaron efectos citotóxicos contra la línea celular K562. *Streptomyces* sp. WBF16 produjo cromomicina A2, A3 y B, una familia de ácidos aureólicos, la cromomicina (A2, A3 y B) exhibió actividad citotóxica contra la línea celular de cáncer gástrico SGC7901, Hep-G2, A549, HCT-116 y una línea celular de cáncer de ovario (COC1) (Gomathi & Gothandam, 2016). *Streptomyces* sp. KORDI-3238 produjo un nuevo compuesto citotóxico, estreptokordina, el cual presentó citotoxicidad contra varias líneas celulares de cáncer, dichas líneas fueron: MDA-MB-231, HCT-15, PC-3, NCI-H23, ACHN y LOXIMVI (Gomathi & Gothandam, 2016; Manivasagan et al., 2014; Busi & Swaraj, 2018). *Streptomyces* sp. Mei37 produjo cinco isoquinolinquinonas, entre las cuales la mansouramicina C es la quinona principal, se realizó análisis de citotoxicidad *in vitro* de los derivados contra 36 líneas de células tumorales humanas, indicó una citotoxicidad significativa con una selectividad pronunciada para cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, melanoma y células de cáncer de próstata. *Streptomyces* sp. NPS853 produjo nuevos análogos del tipo de antramycin, usabamicina A, B y C, las usabamicinas A y C exhibieron actividad citotóxica contra las células HeLa (Gomathi & Gothandam, 2016). *Amycolatopsis alba* produjo un compuesto citotóxico identificado como un antibiótico de sal, 1 (10-aminodecil) piridinio, este compuesto exhibió actividad citotóxica significativo contra líneas celulares cancerosas HeLa, MCF-7 y U87MG (Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018). *Streptomyces* sp. FMA produjo dos nuevos indolocarbazoles, estreptocarbazoles A y B, los cuales exhibieron citotoxicidad contra las líneas celulares HL-60 y A549. *Actinomadura* sp. BCC 24717 produjo cuatro

nuevas  $\beta$ -carbolinas, metil 1-(2-metil carbamato) etil- $\beta$ -carbolina-3-carboxilato, metil 1-(ácido propiónico)- $\beta$ -carbolina-3-carboxilato, metil 1-(metil propionato)- $\beta$ -carbolina-3-carboxilato, ácido 1-etil- $\beta$ -carbolina-3-carboxílico y dos nuevos indoles, ácido 1-hidroximetilindol-3-carboxílico, 1-metil indol-3-carboxamida, los compuestos ácido 1-etil- $\beta$ -carbolina-3-carboxílico, 1-metil indol-3-carboxamida y ácido 1-etil- $\beta$ -carbolina-3-carboxílico fueron activos contra las células KB y NCI-H187 (Gomathi & Gothandam, 2016). Las espiroindimicinas A, B, C y D fueron producidas por *Streptomyces* sp. SCSIO 03032, la espiroindimicina B exhibió actividades citotóxicas contra una línea celular leucémica linfoblástica humana (CCRF-CEM), melanoma murino (B16) y una línea celular de cáncer de pulmón humano (H460), la espiroindimicina C mostró citotoxicidad contra Hep-G2 y H460, la espiroindimicina D mostró efectos inhibidores moderados contra Hep-G2, B16 y H460. *Streptomyces* sp. SCSIO 03032 también produjo cinco nuevos alcaloides bisindol, las indimicinas A, B, C, D y E y dinámicas F y G, la indimicina B exhibió citotoxicidad contra la línea celular MCF-7 (Gomathi & Gothandam, 2016; Sivalingam et al., 2019) (tabla 7).

Tabla 7. Compuestos indolocarbazoles obtenidos de actinobacterias.

Compuesto	Origen de aislamiento	Organismo	Cáncer que inhibe	Autor y año de referencia
1 (10-aminodecil) piridinio	Bahía de Bengala	<i>Amycolatopsis alba</i> DVR D4	Cáncer de cuello uterino y cáncer de cerebro	Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018
Ácido 1-etil- $\beta$ -carbolina-3-carboxílico, 1-metil indol-3-carboxamida y Ácido 1-etil- $\beta$ -carbolina-3-carboxílico	Parque Nacional Khuean Srinagarindra, provincia de Kanchanaburi, Tailandia	<i>Actinomadura</i> sp. BCC 24717	Carcinoma epidermoide de cavidad oral y cáncer de pulmón microcítico	Gomathi & Gothandam, 2016
Cromomicina	Bijiatuan, China	<i>Streptomyces</i> sp. WBF16	Cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular de hígado, cáncer de colon y adenocarcinoma de pulmón	Gomathi & Gothandam, 2016
Espiroindimicinas A, B, C y D e Indimicina B	Mar de China Meridional y océano Índico	<i>Streptomyces</i> sp. SCSIO 03032	Leucemia linfoblástica, melanoma murino, cáncer de pulmón, hígado y mama	Gomathi & Gothandam, 2016; Sivalingam et al., 2019
Estreptocarbazoles A y B	Sanya, provincia de Hainan, China	<i>Streptomyces</i> sp. FMA	Leucemia promielocítica y adenocarcinoma alveolar	Gomathi & Gothandam, 2016
K252c y Arcyriaflavin A	Costa de Qingdao, China	<i>Actinomycete</i> Z2039-2	Leucemia mielógena crónica	Gomathi & Gothandam, 2016
Mansouramicina C	Bahía de Jade, costa del Mar del Norte en el sur de Alemania	<i>Streptomyces</i> sp. Mei37	Cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer de mama y cáncer de próstata	Gomathi & Gothandam, 2016

N-formil estaurosporina, N-formil estaurosporina Selina-4 (14) y 7(11)-dieno-8,9-diol	Bahía de Jiaozhou, Qingdao, China	<i>Streptomyces</i> sp QD518	Cáncer de vejiga, colon, gástrico, cabeza y cuello, pulmón, mamario, ovario, páncreas, próstata y riñón	Gomathi & Gothandam, 2016
Streptokordina	Ayu Trough, Océano Pacífico	<i>Streptomyces</i> sp. KORDI-3238	Cáncer de mama, renal, cáncer de piel y leucemia	Gomathi & Gothandam, 2016; Manivasagan et al., 2014; Busi & Swaraj, 2018
Usabamicina A, B y C	Usa Bay, Prefectura de Kochi, Japón	<i>Streptomyces</i> sp. NPS853	Carcinoma epitelial	Gomathi & Gothandam, 2016
ZHD-0501	Bahía de Jiaozhou, China	<i>Actinomadura</i> sp. 007	Adenocarcinoma de pulmón, hepatocarcinoma y leucemia promielocítica	Gomathi & Gothandam, 2016; Pinjari & Bramhachari, 2018

#### 4.2.4.1.6 Compuestos con otra estructura química.

Existen compuestos los producidos por actinobacterias los cuales tienen diversas estructuras químicas, no han sido bien identificados o bien no entran en ninguna de las categorías anteriores. (Tabla 8).

Tabla 8. Compuestos con otra estructura química obtenidos de actinobacterias.

Compuesto	Origen de aislamiento	Organismo	cáncer que inhibe	Autor y año de referencia
Benzastatinas	Ciudad de Sokcho, Kangwon-do, Corea	<i>Streptomyces nitrosporeus</i> ni 30643	Neuroblastoma	Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018
Chandrananicina A, B y C, questiomicina A, N-acetilquestiomicina, Yodinina y 1,6 fenazindiol	Bahía de Jiaozhou en China	<i>Actinomadura</i> sp. M048	Carcinoma de colon, melanoma, carcinoma de pulmón, carcinoma de mama, tumor de riñón y cáncer de útero	Gomathi & Gothandam, 2016
Butenólidos	TaiPingJiao, QingDao, China	<i>Streptoverticillium luteoverticillatum</i> 11014	Leucemia y linfoma murino	Gomathi & Gothandam, 2016
Bohemamina	Isla de Guam	<i>Streptomyces</i> sp. CNQ-583	Adenocarcinoma de colon	Gomathi & Gothandam, 2016
Estreptoclorina	Bahía de Ayajin, Corea	<i>Streptomyces</i> sp. 04DH110	Leucemia	Gomathi & Gothandam, 2016
Estreptopirrolidina	Ayu Trough	<i>Streptomyces</i> sp. KORDI-3973		Gomathi & Gothandam, 2016
Caboxamicina	Océano Atlántico, Islas Canarias	<i>Streptomyces</i> sp. NTK 937	Adenocarcinoma gástrico humano, carcinoma hepatocelular y carcinoma de mama	Gomathi & Gothandam, 2016; Sivalingam et al., 2019
Ammosamidas	Islas Bahamas	<i>Streptomyces</i> CNR-698	Carcinoma de colon	Gomathi & Gothandam, 2016; Sivalingam et al., 2019; Nigam et al., 2019

Dermacozina	Sedimento de la Fosa de las Marianas	<i>Dermacoccus abyssi</i> sp. MT1.1 y MR1.2	Leucemia mielógena crónica humana	Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018
N- (2-hidroxifenil) -2- fenazinamina	Océano Ártico	<i>Nocardia dassonvillei</i> BM-17	Carcinoma hepatocelular de hígado, adenocarcinoma de pulmón, adenocarcinoma de colon y cáncer de ovario	Gomathi & Gothandam, 2016; Busi & Swaraj, 2018

Los compuestos presentados anteriormente son solo unos de los cientos de compuestos bioactivos antitumorales producidos por actinomicetos

#### 4.2.4.2 Bioinformática como herramienta en la búsqueda de clústeres biosintéticos

Las actinobacterias están presentes en una gran cantidad de ambientes y ecosistemas, cada tipo de muestra ambiental ofrece una colección de secuencias de ADN que pueden abarcar clústeres de genes responsables de la biosíntesis de productos naturales. El estudio genómico de los actinomicetos podría proporcionar una base genética para mejorar la comprensión del metabolismo secundario y la producción de metabolitos bioactivos objetivos, creando así una oportunidad para descubrir nuevos compuestos bioactivos (Law et al., 2020).

Las actinobacterias son productores talentosos de metabolitos secundarios, muchos de los cuales tienen actividades biológicas útiles. Gracias al desarrollo de muchas herramientas de extracción de genoma específicas para bacterias, ahora podemos identificar clústeres de genes biosintéticos previamente no caracterizados para productos naturales (Zotchev, 2012), el análisis basado en la secuencia de los metabolitos secundarios nos proporciona un mayor alcance para investigar nuevos compuestos bioactivos a partir de ellos, empleando tanto la química de productos naturales como los aspectos biotecnológicos modernos (Kavitha & Savithri, 2017), tal es el caso del enfoque QSAR (Quantitative structure-activity relationship) usado en quimioinformática que se basa en una metodología basada en ligandos, ya sea en las estructuras moleculares, clústeres o en los espectros de RMN (Resonancia Magnética Nuclear), lo cual se podría usar para predecir nuevos compuestos inhibidores contra la línea celular HCT116 del carcinoma de colon humano (Cruz et al., 2018).

Los microorganismos sintetizan una amplia gama de enzimas prácticamente valiosas con diversa actividad biológica (antitumoral y citotóxica), sin embargo, el uso de productores en procesos biotecnológicos es limitado por su baja capacidad de síntesis y altos costos de biosíntesis (nutrientes complejos, medios y sustratos de carbohidratos costosos). En biotecnología y biomedicina los microorganismos pueden ser utilizados

como fuentes de genes que codifican la síntesis de nuevas sustancias biológicamente activas con propiedades características únicas, incluidas las antimicrobianas y antitumorales (Pirog et al., 2020). La expresión de muchos genes biosintéticos depende significativamente de las condiciones de cultivo (Zotchev, 2012) así como de la obtención y purificación de proteínas y ADN (Ameer et al., 2020).

La mayoría de los antibióticos se aislaron originalmente mediante el cribado actinomicetos durante la era dorada del descubrimiento de antibióticos en las décadas de 1940 a 1960, sin embargo esta área ha ido creciendo a lo largo del tiempo ya que se están investigando nuevas de fuentes de productos naturales sin explotar, como bacterias no cultivadas, estableciendo reglas de penetración de compuestos para permitir el desarrollo de antibióticos sintéticos, el desarrollo de antibióticos específicos de especies e identificar profármacos con potencial. Ecopia BioSciences fue pionera en minería del genoma para agrupaciones, esto resultó en el descubrimiento de varios metabolitos secundarios nuevos, incluidos los nuevos enedinas compuestos altamente reactivos que fueron usados como agentes contra el cáncer (Lewis, 2013).

Con el desarrollo de tecnologías de secuenciación de ADN, las últimas tres décadas han sido testigos de los esfuerzos de los científicos para diseccionar las vías biosintéticas de los productos naturales, y se han resumido muchas reglas biosintéticas comunes para varias clases de productos naturales, como policétidos, péptidos no ribosomales, ribosómicamente sintetizados y péptidos postraduccionalmente modificados, aminoglucósidos, terpenoides y alcaloides. Hasta ahora, cientos de ellos se han conectado a sus genes codificadores, sin embargo, la cantidad de productos naturales que se han conectado a sus genes codificantes es muy pequeña en comparación con la gran cantidad de productos naturales descubiertos. Por otro lado, el análisis del enorme tesoro de todo el genoma e información de ADN procariótico en bases de datos de secuencias ha revelado una gran cantidad de clústeres de genes biosintéticos de productos naturales no caracterizados. Los estudios de evolución genética y transferencia horizontal revelaron que los clústeres de genes homólogos codifican compuestos químicos con estructuras similares, por lo tanto, los estudios biosintéticos pueden usarse para correlacionar clústeres de genes desconocidos en la base de datos de ADN con un producto natural conocido (Wang et al., 2018).

El uso de la bioinformática se ha convertido en una herramienta necesaria en la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos, esta se ha basado principalmente en la búsqueda de clústeres biosintéticos. La información genómica recolectada de las diferentes cepas que se encuentren se puede utilizar en la minería de clústeres biosintéticos de softwares computacionales y bases de datos, entre los más importantes destacan:

- 2metDB: Predicción de elementos estructurales para policétidos modulares y péptidos codificados no ribosómicamente mediante la realización de predicciones *in silico* de rutas metabólicas secundarias microbianas a partir de datos de secuencias de ADN.
- Antibiótic'ome: Búsqueda una estructura química real o predicha contra antibiótic'ome para definir su objetivo molecular (Weber & Kim, 2016).
- antiSMASH (antibiotics and Secondary Metabolite Analysis Shell): Permite la identificación y anotación de clúster de genes de metabolitos secundarios (Gomathi & Gothandam, 2016; Blin et al., 2018; Ward & Allenby, 2018; Chavali & Rhee, 2017; Weber & Kim, 2016).
- Bactibase: Es una base de datos de bacteriocinas accesible en la web (Weber & Kim, 2016).
- BAGEL: Permite la identificación de clústeres de genes para bacteriocinas y RiPP (Gomathi & Gothandam, 2016; Weber & Kim, 2016).
- CASSIS and SMIPS: Es un kit de herramientas compuesto por las herramientas CASSIS (Cluster Assignment by Islands of Sites) y SMIPS (Secondary Metabolites by InterProScan). SMIPS utiliza la anotación de dominio proporcionada por InterProScan para predecir genes de anclaje que codifican enzimas biosintéticas centrales (PKS, NRPS, DMATS) en secuencias genómicas eucariotas.
- ChEBI: Es un diccionario de entidades moleculares de acceso gratuito que se centra en compuestos químicos "pequeños".
- ChEMBL: Es una base de datos curada manualmente de moléculas bioactivas con propiedades similares a las de los fármacos. Reúne datos químicos, de bioactividad y genómicos para ayudar a traducir la información genómica en nuevos fármacos eficaces.
- ChemSpider: Es una base de datos gratuita de estructuras químicas que proporciona acceso rápido a la búsqueda de texto y estructura a más de 100 millones de estructuras de cientos de fuentes de datos (Weber & Kim, 2016).
- CLUSEAN (Cluster Sequence Analyzer): Es una canalización de anotaciones basada en Bioperl para clústeres de genes biosintéticos de metabolitos secundarios. Permite búsquedas de homología automatizadas, identificación de dominios proteicos conservados en clústeres de genes PKS y NRPS, clasificación de enzimas y predicciones de especificidad para dominios A de NRPS (Gomathi & Gothandam, 2016; Weber & Kim, 2016).
- ClusterFinder: Permite identificación de clústeres de genes de metabolitos secundarios (Chavali & Rhee, 2017; Weber & Kim, 2016).
- ClusterMine360: Es una base de datos de biosíntesis microbiana de PKS/NRPS (Weber & Kim, 2016).
- ClustScan Database: Es una base de datos accesible a través de la web de PKS/NRPS BGC (Chavali & Rhee, 2017; Weber & Kim, 2016).

- ClustScan: Está diseñado para la anotación rápida y semiautomática de secuencias de ADN que codifican enzimas biosintéticas modulares, incluidas las PKS, NRPS y PKS/NRPS (Gomathi & Gothandam, 2016; Weber & Kim, 2016).
- CoReCo: Permite modelar el metabolismo de múltiples especies relacionadas.
- Cycloquest: Es una aplicación web para correlacionar datos de EM en tándem de ciclopeptidos con clústeres de genes.
- DoBISCUIT: Es una base de datos de agrupaciones de BloSynthesis CUrated e InTegrated contiene una colección basada en la literatura de agrupaciones de genes biosintéticos de PKS y NRPS. La base de datos ofrece amplias capacidades de búsqueda sobre las diferentes características de los clústeres.
- eSNaPD (Environmental Surveyor of Natural Product Diversity): Es una herramienta para el descubrimiento de clústeres de genes que codifican tanto productos naturales novedosos como nuevos congéneres de productos naturales con relevancia médica utilizando datos de secuencia metagenómica.
- EvoMining: Permite identificar clústeres de genes biosintéticos de metabolitos secundarios (BGC) que codifican duplicados de enzimas del metabolismo primario, pero muestran una filogenia divergente.
- FAME: Permite el análisis simplificado de un modelo metabólico recién construido utilizando varios métodos de simulación.
- FunGeneClusterS: Es una herramienta para la predicción de clústeres de genes de hongos basados en datos de genoma y transcriptoma.
- GEMSiRV: Permite la reconstrucción, simulación y visualización de modelos metabólicos.
- GNP/Genome Search: Permite extraer y analizar BGC, principalmente PKS/NRPS.
- GNP/iSNAP: Es una plataforma integrada para vincular datos de clústeres de genes (para grupos de PKS/NRPS) a datos de LC-MS/MS. Los datos de TLC-MS/MS se comparan con bases de datos precalculadas o con una base de datos definida por el usuario generada a partir de productos predichos de una ejecución de GNP/Genome Search.
- GNP/PRISM: Permite extraer y analizar BGC, principalmente PKS/NRPS, incluidas glicosilaciones y predicción de estructura.
- GNPS: Es un ecosistema de espectrometría de masas basado en la web que pretende ser una base de conocimiento de acceso abierto para la organización de toda la comunidad y el intercambio de datos de espectrometría de masas de fragmentación (MS/MS) sin procesar, procesados o anotados.
- IMG-ABC (Integrated Microbial Genomes: Atlas of Biosynthetic Gene Clusters): Es un recurso completo de agrupaciones de genes biosintéticos identificados en las secuencias del genoma microbiano. La base de datos está completamente integrada en el recurso IMG de JGI y cubre más de 23,000 genomas microbianos

y 2,200 metagenomas. IMG-ABC cubre clústeres de genes identificados automáticamente (utilizando el algoritmo ClusterFinder), grupos con productos de biosíntesis conocidos y metabolitos.

- KNApSACk database: Es una herramienta de acumulación y búsqueda de relaciones metabolito-especie.
- LSI-based A-domain function predictor: Utiliza la indexación semántica latente para predecir las especificidades del dominio de adenilación. Acepta secuencias FASTA simples y múltiples como entradas.
- MEMOSys (MEtabolic MOdel research and development System): Es una plataforma versátil para la gestión, el almacenamiento y el desarrollo de modelos metabólicos a escala genómica.
- merlin: Es un programa de modelado metabólico lanzado más recientemente con funcionalidades integrales de anotación del genoma necesarias para la generación de modelos.
- MetaFlux in Pathway Tools: Proporciona apoyos sólidos para predecir, modelar, curar y visualizar las vías metabólicas.
- MIBiG: Facilita la deposición y recuperación estandarizada de datos de clústeres de genes biosintéticos, así como el desarrollo de herramientas integrales de análisis comparativo.
- MicrobesFlux: Permite tanto el análisis de balance de flujo (FBA) como el FBA dinámico de un modelo metabólico recién generado (Weber & Kim, 2016).
- MIDDAS-M: Permite detección de *novo* independiente del motivo para clústeres de genes SMB (Gomathi & Gothandam, 2016; Chavali & Rhee, 2017; Weber & Kim, 2016).
- MIPS-CG (Motif-Independent Prediction Without Core Genes): Permite identificar agrupaciones de genes biosintéticos de metabolitos secundarios completamente novedosos utilizando solo datos del genoma. No utiliza secuencias (o motivos) conocidos de genes centrales y datos del transcriptoma.
- Model SEED: Es un recurso para la reconstrucción, exploración, comparación y análisis de modelos metabólicos (Weber & Kim, 2016).
- NaPDoS (Natural Product Domain Seeker): Permite la detección y análisis rápidos de genes de metabolitos secundarios. Diseñada para detectar y extraer dominios C y KS a partir de datos de secuencias de ADN o aminoácidos, incluidos productos de amplicones de PCR, genes individuales, genomas completos y conjuntos de datos metagenómicos (Gomathi & Gothandam, 2016; Weber & Kim, 2016).
- NORINE: Es una plataforma que incluye una base de datos de péptidos no ribosomales junto con herramientas para su análisis.
- Novel Antibiotics Database: Es una base de datos accesible en la web sobre compuestos (Weber & Kim, 2016).

- NP.searcher (Natural Product searcher): Muestra los clústeres de genes NRPS/PKS predichos (Gomathi & Gothandam, 2016; Chavali & Rhee, 2017; Weber & Kim, 2016).
- NRPquest: Es una aplicación web para correlacionar datos en tándem de NRP con clústeres de genes.
- NRPS/PKS substrate predictor: El predictor de sustrato NRPS/PKS utiliza un enfoque basado en HMM para predecir las especificidades de los dominios A de NRPS y los dominios de PKS AT.
- NRSPredictor/NRSPredictor2: NRSPredictor2 utiliza un enfoque basado en la máquina de vectores de soporte para clasificar los dominios de adenilación de NRPS de acuerdo con sus sustratos y predecir la especificidad del sustrato (Weber & Kim, 2016).
- NRSPredictor: Permite predecir NRPS (Gomathi & Gothandam, 2016).
- NRPSsp: Utiliza aciertos contra una base de datos HMM para predecir las especificidades de los dominios de adenilación de NRPS.
- Pep2Path: Es un algoritmo simple y eficiente que automatiza la identificación de clústeres de genes biosintéticos para péptidos analizados mediante enfoques de EM en tándem, al hacer coincidir las secuencias de desplazamiento de masas de los espectros de masas a los clústeres de genes que probablemente codifiquen el péptido correspondiente (Weber & Kim, 2016).
- PKMiner: Permite extracción del genoma de las policétido sintasas de tipo II (Gomathi & Gothandam, 2016).
- PKS/NRPS Web Server/Predictive Blast Server: Permite detectar dominios catalíticos en PKS y NRPS. Para NRPS, las especificidades del dominio de adenilación se predicen comparando con firmas de dominios de adenilación con sustratos conocidos.
- PRISM (Prediction Informatics for Secondary Metabolism): Permite identificación de péptidos no ribosomales, policétidos de tipo I y II y RiPP (Weber & Kim, 2016).
- PubChem: Es la colección más grande del mundo de información química de libre acceso. Es útil en la búsqueda de productos químicos por nombre, fórmula molecular, estructura y otros identificadores. Se pueden encontrar propiedades químicas y físicas, actividades biológicas, información de seguridad y toxicidad, patentes, citas de literatura y más.
- RAVEN Toolbox: Permite la reconstrucción, simulación y visualización de modelos metabólicos en el entorno MATLAB.
- RiPPquest: Permite la identificación del flujo de trabajo de RiPP Natural Products. Este análisis comparará sus espectros experimentales de MS/MS con las secuencias del genoma completo para extraerlos en busca de posibles productos naturales de RiPP (Weber & Kim, 2016).

- SANDPUMA (Specificity of Adenylation Domain Prediction Using Multiple Algorithms): Predice las especificidades de sustrato de los dominios de adenilación de NRPS. SANDPUMA está integrado en antiSMASH 4 (Chevrette et al., 2017; Weber & Kim, 2016).
- SBSPKS (Structure Based Sequence Analysis of Polyketide Synthases): Permite análisis de secuencia de policétido sintasas (Gomathi & Gothandam, 2016).
- SEARCHGTr: Es una aplicación web para predecir las especificidades de la glicosiltransferasa (Weber & Kim, 2016).
- SEARCHPKS: Permite detección y análisis de dominios de policétido sintasa (PKS) en una secuencia polipeptídica (Gomathi & Gothandam, 2016; Weber & Kim, 2016).
- SeMPI (Secondary Metabolite Prediction and Identification): Predice estructuras de metabolitos secundarios biosintetizados por PKS modular tipo I. Utiliza antiSMASH y StreptomeDB 2.0 como motores de backend. SeMPI también se puede considerar como una herramienta de desreplicación.
- SEQL-NRPS: Es un servidor web para predecir las especificidades del dominio A de NRPS utilizando Sequence Learner (SEQL), un método de clasificación discriminativo para secuencias (Weber & Kim, 2016).
- SMURF (Secondary Metabolite Unknown Region Finder): Permite extraer clústeres de genes biosintéticos de metabolitos secundarios en hongos. SMURF emplea una estrategia de búsqueda basada en HMM para identificar dominios conservados en agrupaciones de genes PKS, NRPS, híbridos-PKS/NRPS y terpenoides (Gomathi & Gothandam, 2016; Chavali & Rhee, 2017; Weber & Kim, 2016).
- StreptomeDB: Es un recurso para compuestos naturales aislados de especies de Streptomyces.
- SuBliMinal Toolbox: Es una automatización de pasos en la reconstrucción de redes metabólicas (Weber & Kim, 2016).

Los metabolitos secundarios derivados de actinobacterias constituyen una fuente importante de antibióticos anticancerígenos. Muchos metabolitos especializados en bacterias se biosintetizan a través de vías metabólicas cuyas enzimas están codificadas por clústeres de genes en un cromosoma. El descubrimiento de un metabolismo novedoso de vías está siendo habilitado por la creciente disponibilidad de secuenciación del genoma de alta calidad junto con el desarrollo de potentes conjuntos de herramientas computacionales para identificar agrupaciones de genes metabólicos (Chavali & Rhee, 2017).

El uso de la combinación de softwares y bases de datos ofrecen una herramienta rápida, eficaz y sencilla para la detección de compuestos con actividades de interés.

#### 4.2.4.3 Clústeres que codifican a compuestos con efecto anticancerígeno

A partir de bases de datos y softwares de clústeres de genes, se han encontrado diferentes clústeres de genes los cuales han codificados a compuestos con efecto antitumoral.

*PM100117* y *PM100118* son clústeres obtenidos de *Streptomyces caniferus* GUA-06-05-006A los cuales contienen 169 kb y 41 genes, han codificado a compuestos policétidos con efecto antitumoral hacia las líneas HT29, MDA-MB-231 y A549 (Salcedo et al., 2016; Salcedo et al., 2016). *Streptomyces argillaceus* contiene un grupo de 43 genes bien caracterizados los cuales codifican a mitramicina A (MTM) un potente fármaco antitumoral contra leucemia mieloide aguda y crónica y carcinoma testicular (Novakova et al., 2017), de igual forma, a partir de la modificación del gen *pgm* de la fosfoglucomutasa coelicolor o genes de la acetil-CoA carboxilasa ovmGIH del clúster de genes de biosíntesis de oviedomicina en *Streptomyces argillaceus*, se pudo aumentar el grupo intracelular de glucosa-1-fosfato y malonil-CoA con lo cual se mejoró la producción de MTM (Zabala et al., 2013). *Streptomyces chrysomallus* contiene un clúster de 50 kb y 28 genes los cuales codifican al péptido actinomycina D. *Streptomyces verticillus* contiene un clúster de 62 kb y 28 genes los cuales codifican al péptido-policétido bleomicina. *Streptomyces parvulus* contiene un clúster de 52 kb y 20 genes los cuales codifican al policétido tipo I borrelidina. *Streptomyces globisporus* contiene un clúster de 73 kb y 56 genes los cuales codifican al péptido-policétido C-1027. *Streptomyces griseus* contiene un clúster de 43 kb y 36 genes los cuales codifican al policétido tipo II cromomicina A (Olano & Salas, 2010). *Streptomyces peucetius* contiene un clúster de 39 kb y 37 genes los cuales codifican a los policétidos tipo II daunorrubicina y doxorrubicina (Olano & Salas, 2010; Dhakal et al., 2018). *Streptomyces olivaceus* contiene un clúster de 17 kb y 17 genes los cuales codifican al policétido tipo II elloramina. *Streptomyces hygroscopicus* contiene un clúster de 70 kb y 23 genes los cuales codifican al policétido tipo I geldanamicina (Olano & Salas, 2010; Baksh et al., 2016). *Streptomyces argillaceus* contiene un clúster de 40 kb y 34 genes los cuales codifican al policétido tipo II mitramicina. *Streptomyces lavendulae* contiene un clúster de 55 kb y 47 genes los cuales codifican a Mitomicina C con estructura quinona heterocíclica (Olano & Salas, 2010), las mitomicinas son un grupo de productos naturales antitumorales que se biosintetizan a partir del ácido aminohidroxibenzoico (AHBA) y N-acetilglucosamina (GlcNAc), se ha sugerido que para la biosíntesis de mitomicina, los primeros pasos proceden a través de intermedios ligados *MmcB* (Mizuno et al., 2013). *Streptomyces antibioticus* contiene un clúster de 20 kb y 17 genes los cuales codifican al policétido tipo II oviedomicina. *Streptomyces hygroscopicus* contiene un clúster de 107 kb y 26 genes los cuales codifican al péptido-policétido rapamicina (Olano & Salas, 2010). *Lechevalieria aerocolonigenes* o también conocida como *Lentzea aerocolonigenes* contiene un clúster de genes de 18 kb y 11 genes los cuales codifican al indolocarbazol rebecamicina.

*Salinispora tropica* contiene un clúster de 41 kb y 30 genes los cuales codifican al péptido-policétido salinosporamida A (Olano & Salas, 2010; Pommerehne et al., 2019). *Streptomyces longisporoflavus* contiene un clúster de 23 kb y 15 genes los cuales codifican al indolocarbazol estaurosporina. *Streptomyces steffisburgensis* contiene un clúster de 27 kb y 23 genes que codifican al policétido tipo II steffimicina. *Micromonospora* sp. ML1 contiene un clúster de 53 kb y 26 genes que codifican al péptido tiocoralina (Olano & Salas, 2010). Un clúster de genes heterólogos *sylA-sylE* con tamaño de 22 kb introducido en *Streptomyces coelicolor* y *Streptomyces lividans* mostraron actividad citotóxica para las células tumorales B16, 4T1, Meth-A y HeLa (Huang et al., 2018). Conglobatina es un compuesto con prometedor efecto anticancerígeno obtenido de *Streptomyces conglobatus*, del cual se obtuvo un fragmento de 41 kb que codifica a una línea de ensamblaje de policétido sintasa modular, el cual dirige la síntesis de conglobatina en huéspedes, los genes encontrados dentro del fragmento son tres PKS modulares canónicos (*CongB*, *CongC* y *CongD*), un módulo NRPS (*CongA*) y una proteína (*CongE*) de función desconocida pero con una identidad de secuencia muy significativa para *OzmP* del clúster de genes biosintéticos de oxazolomicina, un antibiótico antitumoral (Zhou et al., 2015). Lidamicina, se aisló por primera vez en 1989 a partir de *Streptomyces globisporus* C-1027, consta de la apoproteína *CagA* y el cromóforo enedino C-1027, con una citotoxicidad extremadamente alta, se ha codificado el gen *CagA* dentro del grupo de genes biosintéticos C-1027, gracias a esto se ha logrado expresar lindamicina en 4 cepas promotoras de *Streptomyces* (*Streptomyces* sp. CB00657, CB02329, CB03608 y CB02366), a saber, los cuales son considerados como promotores candidatos a la producción de anticancerígenos ya que se han estudiado en tumores sólidos y otras células cancerosas en un entorno hipóxico con resultados significativos (Yang et al., 2018; Wang et al., 2012). La actinomicina D es un antibiótico para el tratamiento del tumor de Wilms y rhabdomyosarcoma obtenido de *Streptomyces costaricanus* SCSIO ZS0073, la cual es producida por el gen *acn* que junto con los genes reguladores positivos *acnWU4RO* y el gen *acnP* del citocromo P450, son responsables de instalar la 4-oxoprolina que se ve reflejado en la producción de actinomicina (Liu et al., 2019). BE-54017 es un compuesto antitumoral contra HCT-116 producido por *Streptomyces*, BE-54017, es producido por los genes indolocarbazol *abe*, se encontró que un cósmido derivado de eDNA, AB1650, conjugado en *Streptomyces albus*, contenía un conjunto completo de genes biosintéticos de indolocarbazol conservados (*abeO*, *D*, *C*, *P*) así como dos monooxigenasas (*abeX1*, *X2*), tres metiltransferasas (*abeM1*, *M2*, *M3*) y una halogenasa (*abeH*) la presencia de las dos monooxigenasas predichas no tenían precedentes en las vías biosintéticas conocidas del indolocarbazol, lo que sugiere que este grupo de genes probablemente codifica la biosíntesis de un metabolito basado en indolocarbazol oxidado o reordenado con efecto anticancerígeno (Chang & Brady 2011). La biosíntesis del producto anticancerígeno enedina se caracteriza por una convergencia de múltiples vías, generando restos periféricos únicos que se añaden al

núcleo distintivo de enedina, se reveló mediante un análisis bioinformático del clúster *ked* la presencia de genes conservados que codifican para la biosíntesis del núcleo de enedina, tipo I y tipo II (Lohman et al., 2013), también se ha establecido que el gen *SgcJ* y *NCS-Orf16*, se requieren para la producción de enedina en *Streptomyces globisporus* (Huang et al., 2016), de igual forma que el gen *SgcC5* cataliza la formación de enlaces éster entre (S)-3-cloro-5-hidroxi- $\beta$ -tirosina anclado a *SgcC2* y (R)-1-fenil-1,2-etanodiol, una imitación del núcleo de enedina como sustrato aceptor (Chang et al., 2018). El gen *Inm* presente en *S. atroolivaceus* es el encargado de generar leinamicina (LNM) (Pan et al., 2017), en otro estudio, se obtuvo y caracterizó *Lnmo* de *Streptomyces atroolivaceus* S-140, en dicho estudio se inactivó *Lnmo* el cual abolió completamente la producción de LNM, lo que apoya que *Lnmo* es indispensable y específico para la biosíntesis de LNM, al igual la sobreexpresión de *Lnmo* demostró que actúa como regulador positivo con ello *Lnmo* se une a la creciente lista de reguladores que podrían explotarse para mejorar la producción de metabolitos secundarios en *Streptomyces* (Huang et al., 2016). *Actinosynnema pretiosum* produce el antitumoral ansamitocina P-3 (AP-3), estudios proteómicos demostraron que la producción de ansamitocina fue deprimida por el amonio, pero mejorada por isobutanol en el medio (Lin & Zhong, 2017), al igual se reportó que *Actinosynnema pretiosum* produce el agente antitumoral maitansinoide a partir de ansamitocina, el cual es codificado en parte por el gen *Asm12* ubicado en el clúster de genes de ansamitocina (Liao et al., 2016). Los clústeres de genes biosintéticos obtenidos por actinobacterias han sido de gran utilidad no solo para la búsqueda de nuevos compuestos antitumorales producidas por bacterias Gram positivas, sino que también han proporcionado las bases para la investigación de productos antitumorales producidos por bacterias Gram negativas tales como *Alteromonas macleodii* cepa AltDE1, ya que hay evidencia que sugiere fuertes paralelos entre el clúster híbrido NRPS-PKS de *A. macleodii* y clústeres de genes implicados en la biosíntesis de familia de bleomicina de antibióticos antitumorales producidos por actinomicetos (Mizuno et al., 2013). La bestatina es un anticancerígeno aislado de *Streptomyces olivoreticuli* ATCC 31159 el genoma de *Streptomyces olivoreticuli* ATCC 31159 Consiste en 8,809,793 pares de bases con un cromosoma lineal, contenido G-C de 71,1%, 7520 genes que codifican proteínas, 75 operones de tRNA, 21 operones de rRNA, 63 sRNA, además, el análisis predictivo mostró que se obtuvieron al menos 37 supuestos clústeres de genes biosintéticos de los metabolitos secundarios (Zhang et al., 2019). Medermicina es un antibiótico policétido con efecto antitumoral el cual está regulado y por el gen *Med-OFF12* (He et al., 2015), otro estudio reveló que medermicina y kalafungina, son dos antibióticos antitumorales aislados de diferentes estreptomicetos, dichos antibióticos comparten un núcleo de esqueleto de policétidos idéntico; se obtuvo kalafungina de una cepa de estreptomicetos productora de medermicina, experimentos sobre la expresión heteróloga sugirió que su producción estaba severamente controlada por el clúster de genes para biosíntesis de medermicina; en total, estos hallazgos sugirieron que la kalafungina y la

medicinas podrían ser acumulados por el mismo estreptomiceto y compartir su vía biosintética (Lü et al., 2015). Se identificaron 73 putativos clústeres de genes biosintéticos de antimicina (BGC) en secuencias genómicas de actinobacterias disponibles públicamente y se clasificaron en función de la presencia o ausencia de genes situados en clústeres *antP* y *antQ*, que codifican una quinureninasa y una fosfopanteteinil transferasa (PPTasa), respectivamente de igual se describió que la mayoría de las BGC poseen tanto *antP* como *antQ* (forma L) o ninguna (forma S), mientras que una minoría carece de *antP* o *antQ* (forma IQ o IP, respectivamente) (Joynt & Seipke, 2018).

#### **4.2.4.4 Mecanismos de acción de fármacos antitumorales**

Las vías y mecanismo de acción de algunos fármacos antitumorales producidos por actinobacterias están bien descritos, sin embargo, aún se continúa con la búsqueda de cómo actúan algunos fármacos para así poder potenciar su capacidad antitumoral.

En general los mecanismos de acción de los fármacos antitumorales se resumen en dianas moleculares del cáncer.

En el año 2000 dos investigadores Hanahan y Weinberg propusieron las características y competencias que permiten el desarrollo del cáncer y propagación de la metástasis en forma de seis grandes sellos: autosuficiencia en la señalización del crecimiento, insensibilidad a las señales de inhibición, evadir la apoptosis, potencial replicativo ilimitado, angiogénesis e invasión tisular y metástasis, más tarde se agregaron inestabilidad del genoma y mutaciones que promueven el tumor.

Fouad y Aanei en 2017, intentaron presentar una versión más sistematizada y descripción revisada del cáncer en forma de siete sellos distintivos: crecimiento selectivo y ventaja proliferativa, alterada respuesta al estrés que favorece la supervivencia global, la vascularización, la invasión y metástasis, recableado metabólico, un microambiente propicio, y modulación inmunológica (Nigam et al., 2019).

##### **4.2.4.4.1 Agentes anti-tubulina**

Los microtúbulos son proteínas citoesqueléticas filamentosas que desempeñan una función crucial en la migración intracelular y el transporte de vesículas, mantenimiento de la forma celular, polaridad, señalización y mitosis por lo tanto sirve como un objetivo terapéutico imperativo en las células tumorales.

Los microtúbulos constituyen el huso mitótico en la división celular y son extremadamente dinámicas y sensibles al número de inhibidores terapéuticos, esto apoya el hecho de por qué los compuestos que alteran la acción de los microtúbulos se

han establecido para ser extremadamente funcionales en pacientes con cáncer. En el campo del cáncer antes de la concepción de la terapia dirigida, los microtúbulos eran la alternativa solitaria al ADN como diana terapéutica (Nigam et al., 2019) (Fig. 12).

#### **4.2.4.4.2 Inductores de apoptosis y autofagia**

La apoptosis defectuosa es un elemento principal que contribuye al crecimiento y progresión del cáncer ya que la capacidad de las células tumorales para escapar de la apoptosis juega un papel notable. Las células cancerosas hacen esto desregulando las señales que conducen a la apoptosis de manera normal.

Al comprender las complejidades de la apoptosis y los mecanismos desarrollados por las células tumorales para resistir la muerte celular, se pueden desarrollar estrategias para inducir selectivamente la apoptosis en las células cancerosas.

Una gran variedad de patologías, incluido el cáncer, pueden resultar de la desregulación de la alteración del programa apoptótico por desequilibrio de señales pro y antiapoptóticas. Ocurre por dos vías centrales, la vía extrínseca o vía intrínseca, que son iniciados por receptores de muerte extracelular como FAS, TNF- $\alpha$ , y TRAIL o por estímulos intracelulares tales como daño genético irreparable, hipoxia, estrés oxidativo severo y privación de nutrientes.

Ambas vías son aliadas a la expresión de ligandos como señal para receptores de células fagocíticas, escisión de la caspasa-3, fragmentación del ADN, mortificación de las proteínas nucleares y citoesqueléticas, creación de vesículas llamadas cuerpos apoptóticos y, en última instancia, captación por las células fagocíticas.

Las proteínas que pertenecen a la familia Bcl-2 regulan la vía intrínseca, que da como resultado la liberación del citocromo c (Cyt c) de las mitocondrias al citosol. Cyt c citoplasmático junto con Apaf-1 y pro-caspasa 9 desencadena el iniciador caspasa 9 a través de la creación de un complejo conocido como apoptosoma que inicia una cascada de proteasa que, en consecuencia, activa las caspasas 3 y 7.

La autofagia, es un proceso catabólico conservado indispensable y regulado, facilita principalmente la recuperación y el recambio de numerosos constituyentes de células eucariotas citoplasmáticas. Está estrictamente regulado por genes relacionados con la autofagia (ATG).

La autofagia desempeña un papel gemelo en la regulación de la supervivencia en determinadas circunstancias y en las vías de señalización a favor de la muerte en una variedad de enfermedades, incluido el cáncer.

La autofagia es frecuentemente estimulada por condiciones de hipoxia, acumulación de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS), situaciones de déficit de nutrientes, desencadenadas por fármacos o bajo la influencia del estrés del retículo endoplásmico (ERS). La mTORC1 (mammalian target of Rapamycin Complex 1), PI3K (fosfatidilinositol 3 quinasa), AKT o proteína quinasa B, Beclin-1 (homólogo de mamífero de Atg6) y p53 son las principales proteínas que desempeñan un papel imperativo en la autofagia.

Los mecanismos reguladores de la autofagia aún son controvertidos. Para descubrir la función de la autofagia en el destino de las células cancerosas, a partir de numerosas teorías, se propone que su función fluctúa según la etapa de desarrollo del tumor. Por un lado, la autofagia limita la formación de tumores en etapas tempranas, pero por otro lado favorece la supervivencia, invasión y metástasis de las células tumorales después de la formación de tumores (Nigam et al., 2019) (Fig. 12).

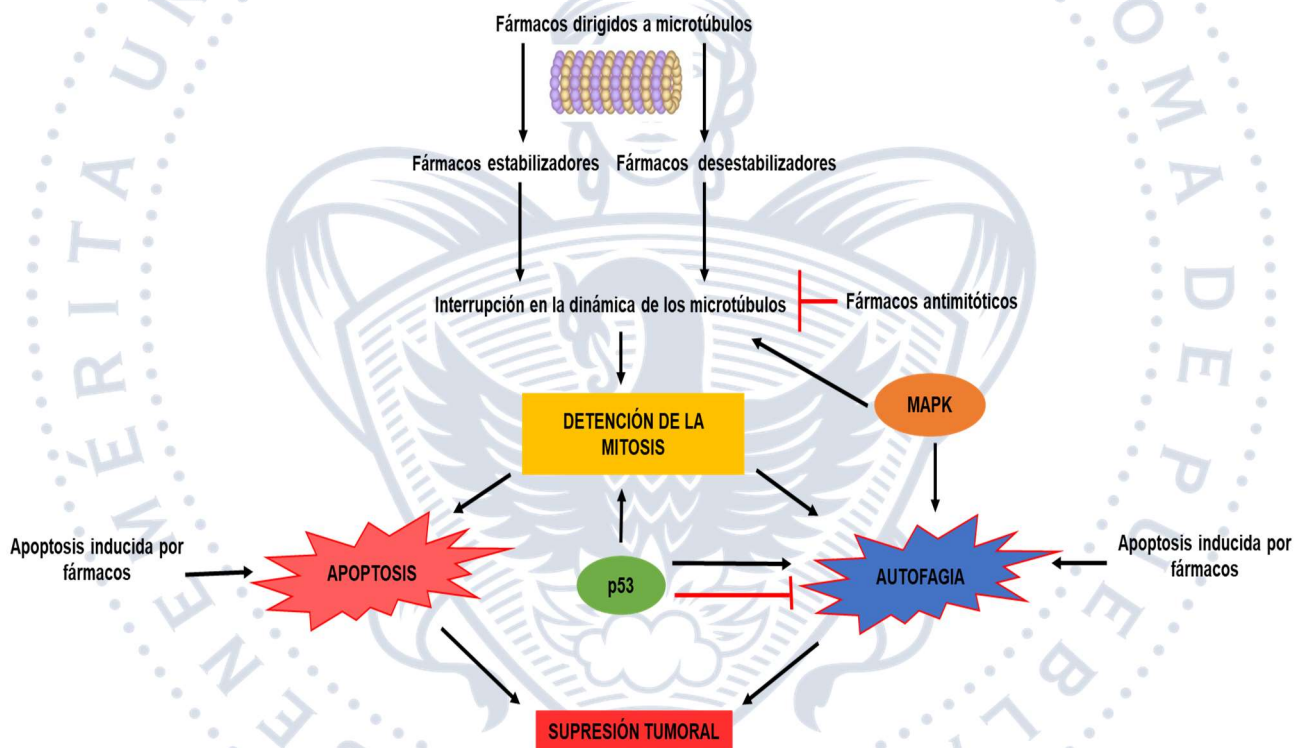


Fig. 12. Representación pictórica de la interconexión de varias dianas moleculares de compuestos

#### 4.2.4.4.3 Inhibidores de quinasa

La enzima Proteína quinasa desempeña un carácter diverso y dinámico en la regulación celular al regular las vías de señalización implicadas en numerosos procesos como la diferenciación celular, la propagación, la biotransformación, la reparación del daño del ADN, la motilidad celular y la apoptosis.

Se ha informado que su desregulación causa una serie de enfermedades que incluyen cáncer, trastornos del sistema nervioso central, enfermedades autoinmunes y metabólicas. Por lo tanto, comprender la maquinaria y la directiva de varias quinasas puede tener potencial como un nuevo objetivo terapéutico.

La familia de las proteínas quinasas comprende todas las enzimas que catalizan la reubicación química del grupo fosfato ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) a través de un compuesto de energía comparativamente alta, por ejemplo, ATP (trifosfato de adenina) a un aceptor preciso (sustrato).

Los diferentes tipos de quinasas se pueden resumir en:

#### **4.2.4.4.3.1 PKC (proteína quinasa C)**

PKC engloba once isoenzimas y participa en el seguimiento de la tarea de otras proteínas mediante la fosforilación de grupos hidroxilo de residuos de aminoácidos (serina y treonina).

Las enzimas proteína quinasa C son estimuladas por señales tales como aumentos en la concentración de DAG (diacilglicerol), fosfatidil serina (PS), trifosfato de inositol (IP3) e iones de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Son posibles dianas terapéuticas para el cáncer, ya que juegan un papel fundamental en las vías de transducción de señales.

#### **4.2.4.4.3.2 Quinasas dependientes de ciclina**

Las quinasas dependientes de ciclina (CDK) pertenecen a la familia de la serina/treonina quinasas, que comprende casi 25 familias de ciclina diferentes que desempeñan un papel imperativo en la regulación del ciclo celular.

Durante las últimas tres décadas se ha definido bien que la hiperactividad de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) es uno de los mecanismos implicados en la proliferación del cáncer. Como es evidente por su nombre, su activación enzimática requiere la unión de la subunidad reguladora conocida como ciclina.

Las concentraciones variables de complejos CDK/ciclina estimulados de forma distintiva determinan las fases del ciclo celular cuyo mecanismo de acción implica la fosforilación de varias proteínas discretas específicamente en los residuos de treonina o serina.

#### **4.2.4.4.3.3 Proteína tirosina quinasa (TPK)**

La proteína tirosina quinasa o tirosina quinasa incluye las enzimas que pueden catalizar la adición de fosforilación del grupo fosfato, especialmente en los residuos de tirosina y funciona como un interruptor en muchas funciones celulares. Son de dos tipos, a saber,

tirosina quinasa receptora (que tiene un dominio de tirosina quinasa intracelular, un dominio transmembrana y un dominio de unión de ligando extracelular) y tirosina quinasa no receptoras (citoplasmáticas).

La proteína tirosina quinasa está relacionada con enfermedades proliferativas, por ejemplo, cáncer, leucemia debido a su función en el control de tareas celulares clave como el crecimiento celular, la delimitación y la señalización para prevenir la apoptosis.

#### **4.2.4.4.3.4 Receptor del factor de crecimiento epidérmico**

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un receptor transmembrana para miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico (familia EGF) de ligandos proteicos extracelulares. La subfamilia de EGFR comprende erbB -1, -2, -3 y -4. Se ha informado que el cáncer podría ser el resultado de mutaciones que alteran la expresión o actividad de EGFR.

Se ha informado que la sobreexpresión de EGFR se asocia con mucha frecuencia en cánceres, particularmente cáncer de mama.

#### **4.2.4.4.3.5 Proteína quinasa activada por mitógenos**

Una MAPK o MAP quinasa (proteína quinasa activada por mitógenos) comprende una familia de proteínas que añaden particularmente un grupo fosfato (fosforilación) en los aminoácidos tirosina, treonina y serina y están estrechamente vinculadas a varias asignaciones celulares del cáncer, por ejemplo, división celular, propagación, ciclo, apoptosis, metástasis y angiogénesis.

Son estimulados por influencias externas y fomenta la transmisión de señales internas (intracelulares) a través de la fosforilación y activación de direcciones relacionadas que llegan de manera concluyente al núcleo y producen una reacción celular. Las tres subclases principales que pertenecen a esta familia incluyen quinasa regulada por señal extracelular (ERK), p38 MAPK y quinasa N-terminal c-Jun (JNK)/proteína quinasa activada por estrés (SAPK).

Las proteínas quinasa activadas por mitógenos a menudo se sobreexpresan o se regulan positivamente en las células cancerosas. Es obvio y también se ha informado que los compuestos discernidos que inhiben estas quinasa afectan los procedimientos celulares de una manera extremadamente específica y, por lo tanto, son significativamente importantes en los fármacos anticancerosos (Nigam et al., 2019) (Fig. 13).

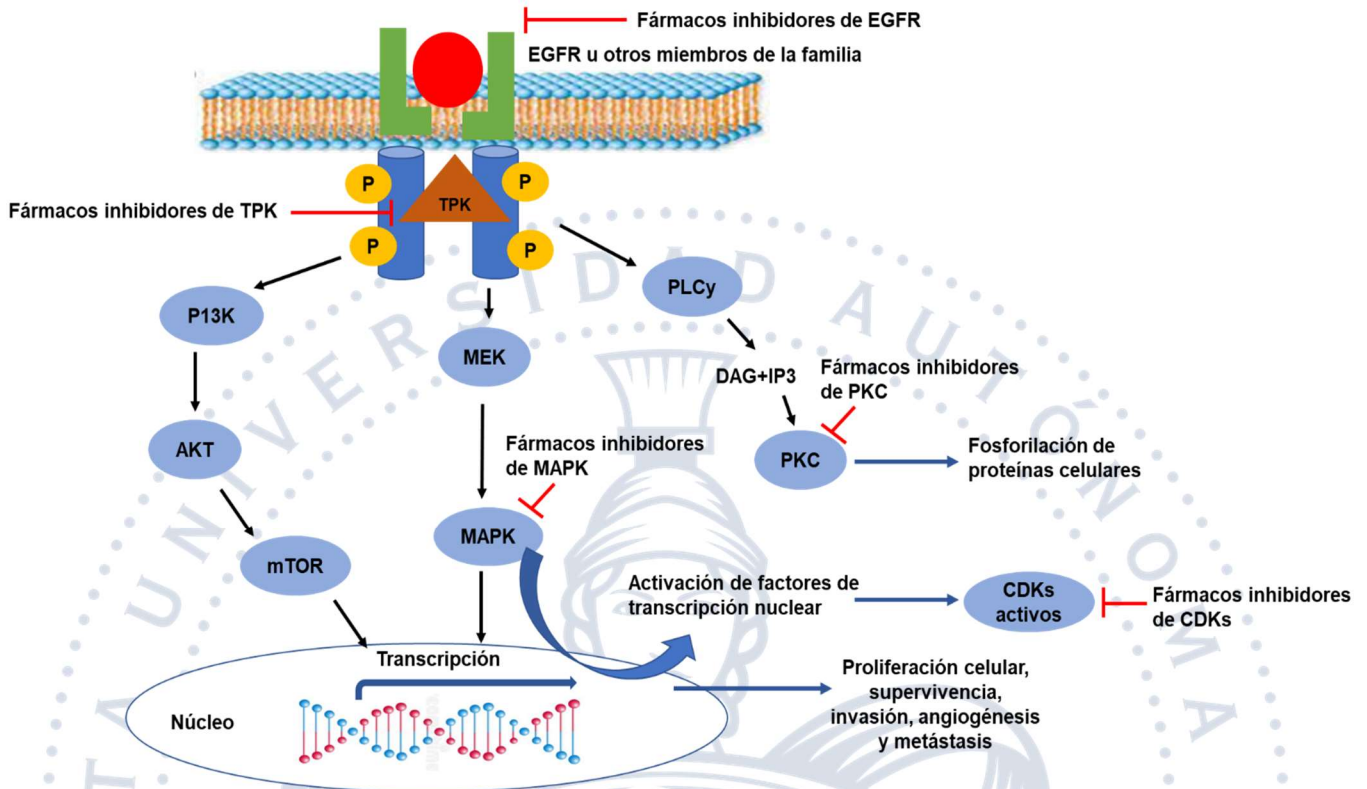


Fig. 13. Relación entre diferentes quinasas y su intercomunicación capaz de provocar respuestas celulares implicadas en el cáncer.

Abreviaturas: EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico; PLCγ: Fosfolipasa C; DAG: Diacilglicerol; IP3: 1,4,5-trifosfato de inositol; CDK: Quinasas dependientes de ciclina; MAPK: Proteína quinasas activadas por mitógenos; MEK: Proteína quinasa-quinasa activada por mitógeno; TPK: Proteína tirocina quinasa; mTOR: Diana de rapamicina en células de mamífero; PKC: Proteína quinasa C.

#### 4.2.4.4.4 Inhibidores de angiogénesis, invasión o metástasis

La angiogénesis, además de desempeñar un papel imperativo en las actividades fisiológicas normales, también desempeña un papel importante en el desarrollo y la propagación del cáncer. Como parte del proceso fisiológico normal, la angiogénesis está regulada por un equilibrio de inhibidores y estimuladores angiogénicos, además, en el cáncer, la angiogénesis nutre la progresión del tumor y propaga las células enfermas a través de la sangre a otros órganos, lo que provoca el desarrollo de crecimientos malignos secundarios (metástasis). Al ser un símbolo del cáncer, la angiogénesis se mide como uno de los principales objetivos para dominar la progresión tumoral y los crecimientos malignos secundarios.

Numerosos factores imperativos para atacar el fenómeno de la angiogénesis son los siguientes, es decir, quinasas relacionadas con el factor de crecimiento endotelial vascular, arixinas o MMP (metaloproteinasas de matriz), metionina, Aminopeptidasa

(una metaloenzima), actina, microtúbulos e histonas desacetilasas (HDAC). Por tanto, los compuestos que impiden los factores ligados a la angiogénesis se han convertido en un objetivo eficaz para la terapia del cáncer. Entre ellas, las histonas desacetilasas (HDAC) se están investigando actualmente para su uso en la terapia contra el cáncer. Son un grupo de enzimas que intervienen en la eliminación de grupos acetilo, por lo que juegan un papel fundamental en la regulación de la estructura de la cromatina y la expresión génica. Los estudios han demostrado que la participación de las HDAC juega un papel crucial en la angiogénesis al alterar numerosos genes pro y anti-angiogénicos. La metástasis, la característica extrema del cáncer, determina las etapas clínicas y el pronóstico.

Las MMP pertenecen al grupo de endopeptidasas dependientes/dependientes del zinc, que realizan funciones imperativas en la mortificación de la matriz extracelular (MEC) y también en la penetración y el proceso de metástasis. ICAM-1 (CD54), integrinas (receptores transmembrana heterodiméricos), MMP y ECM son algunos de los principales elementos implicados en la metástasis.

Las investigaciones sobre la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y las progresiones metastásicas se concentran principalmente en compuestos que pueden alterar o regular estos procesos, sirviendo, así como posibles medicamentos para la terapia del cáncer (Nigam et al., 2019).

#### **4.2.4.4.5 Inhibidores del factor inducible por hipoxia (HIF)**

Los factores inducibles por hipoxia (HIF) son los factores de transcripción que actúan para disminuir el oxígeno disponible en el medio celular o la hipoxia.

La réplica transcripcional a la hipoxia se ve facilitada por factores inducibles por hipoxia (HIF1-3). La señal sensible al oxígeno producida por una secuencia de proteínas hidroxilasas cataliza la hidroxilación de prolil y asparaginilo en residuos específicos en las subunidades reguladoras de HIF- $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  y HIF-3 $\alpha$ ).

La progresión del tumor está asociada con la hipoxia intratumoral que promueve el crecimiento/formación de vasos sanguíneos importantes para el desarrollo de un sistema vascular en tumores. Además, se ha informado que la pérdida de la acción de HIF-1 está relacionada con los efectos deletéreos masivos sobre el crecimiento y la vascularización del tumor. Por lo tanto, es necesario apuntar a numerosos compuestos que inhiben el HIF con el fin de descubrir una nueva forma de tratamiento tumoral (Nigam et al., 2019) (Fig. 14).

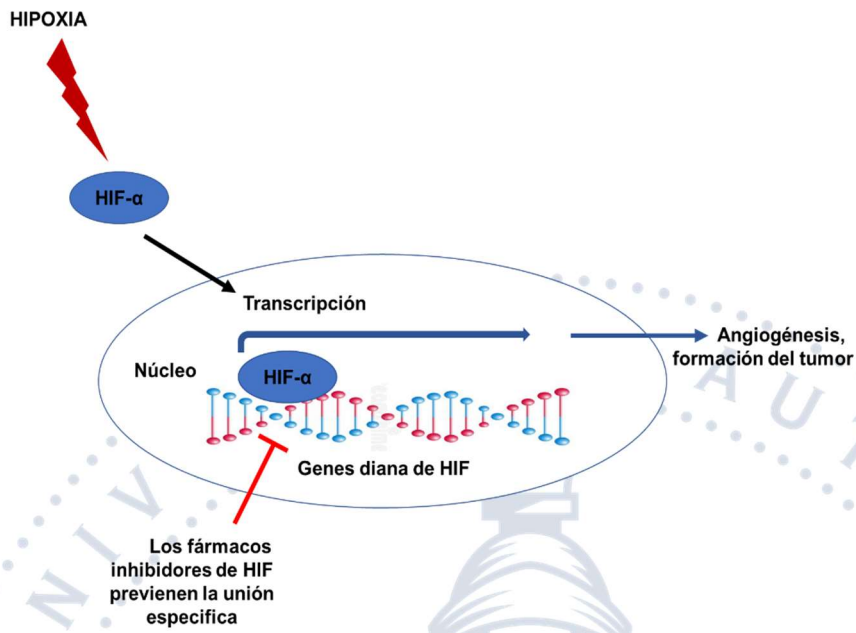


Fig.14. HIF como diana molecular para el tratamiento del cáncer

#### 4.2.4.4.6 Inhibidores de la topoisomerasa

Las topoisomerasas son enzimas que participan en el enrollamiento excesivo o bajo del ADN, por lo que muestran una función principal en el apoyo a la integridad de la hélice del ADN a lo largo de los procesos vitales de transcripción, replicación y mitosis. Existen compuestos conocidos como inhibidores de la topoisomerasa que dificultan el acto de la topoisomerasa (topoisomerasa I y II). Latter es una enzima que regula las alteraciones en la organización del ADN al acelerar la ruptura y la replicación del fosfodiéster que se encuentra detrás del ADN, impiden el proceso de replicación del ADN y la transcripción, por lo tanto, da como resultado la desaparición de las células que intentan realizar estas progresiones. Por lo tanto, ahora están dirigidos para el tratamiento contra el cáncer (Nigam et al., 2019) (Fig. 15).

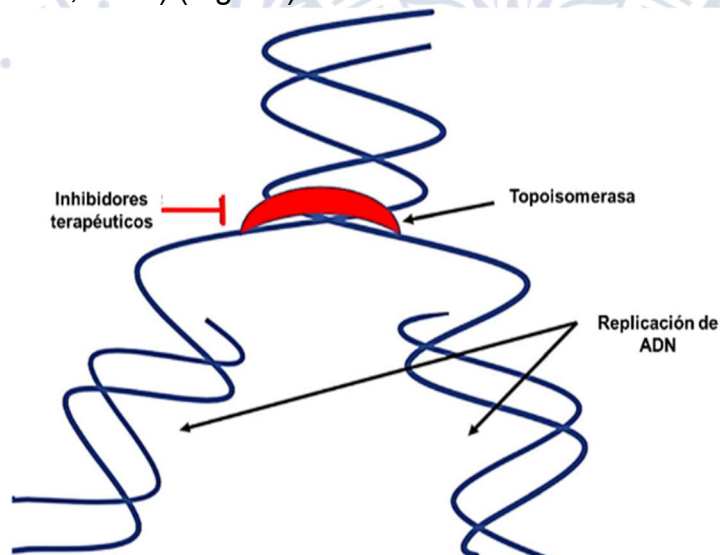


Fig.15. Papel de la topoisomerasa como diana molecular para el tratamiento del cáncer.

#### 4.2.4.4.7 Inhibidores de señalización Wnt

La señalización de Wnt ha sido reconocida como un regulador del desarrollo y la progresión del cáncer. La activación anormal o las aberraciones en esta vía están involucradas en prácticamente todas las etapas de la oncogénesis, lo que eventualmente da como resultado un deterioro de la inmunidad contra el cáncer, un factor crucial que contribuye a la progresión del tumor y la resistencia al tratamiento. Recientemente, se ha informado que la señalización inapropiada de Wnt desestabiliza el proceso de inmunovigilancia del cáncer, lo que desafortunadamente facilita la resistencia a inmunoterapéuticos e inmunoevasión al alterar directamente una gran cantidad de reguladores responsables de las actividades antitumorales de las células T, especialmente las células T auxiliares, reguladoras y efectoras. La característica distintiva de esta señalización es la activación de la  $\beta$ -catenina, el efector nuclear pivotante multitarea que actúa como corregulador transcripcional y como proteína adaptadora para la adhesión intracelular.

Wnt, es un regulador principal de la  $\beta$ -catenina que pertenece a una familia de 19 glicoproteínas. La interacción de los ligandos de Wnt con los complejos de receptores frizzled puede provocar numerosas cascadas de señalización intracelular; que se puede dividir ampliamente en dos tipos según la participación del corregulador transcripcional  $\beta$ -catenina: En el primer tipo de señalización, es decir, la cascada Wnt dependiente de  $\beta$ -catenina (canónica), la  $\beta$ -catenina es la molécula central que transduce la señal a el núcleo y desencadena la transcripción de genes diana Wnt. Dichos genes son responsables de regular las decisiones sobre el destino celular y una gran cantidad de otros procesos biológicos relacionados con la progresión del cáncer, por ejemplo, muerte celular, senescencia y diferenciación, formación de tumores, proliferación, metástasis y metabolismo tumoral.

Curiosamente, se ha documentado que la vía Wnt canónica facilita las células cancerosas con un entorno metabólicamente flexible al alterar sus actividades metabólicas según su microambiente y estado metabólico. Sin embargo, esta vía está regulada en sí misma por los nutrientes, enzimas y subproductos de la vía metabólica, por lo tanto, significa que la señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina representa un objetivo crucial en la regulación del metabolismo de los tumores.

El segundo tipo de señalización de Wnt conocida como señalización independiente (no canónica) es un término colectivo para numerosas vías independientes de  $\beta$ -catenina y comprende Wnt/PCP (polaridad celular plana), WNT/ $\text{Ca}^{2+}$ , Wnt/PKC (proteína quinasa C) y varias otras vías. De estas vías no canónicas notificadas, se ha informado que la vía de señalización Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$  está relacionada con la formación y progresión de tumores.

Por lo tanto, la señalización de Wnt podría proporcionar un objetivo brillante para el desarrollo de mejores terapias contra el cáncer (Nigam et al., 2019) (Fig. 16).

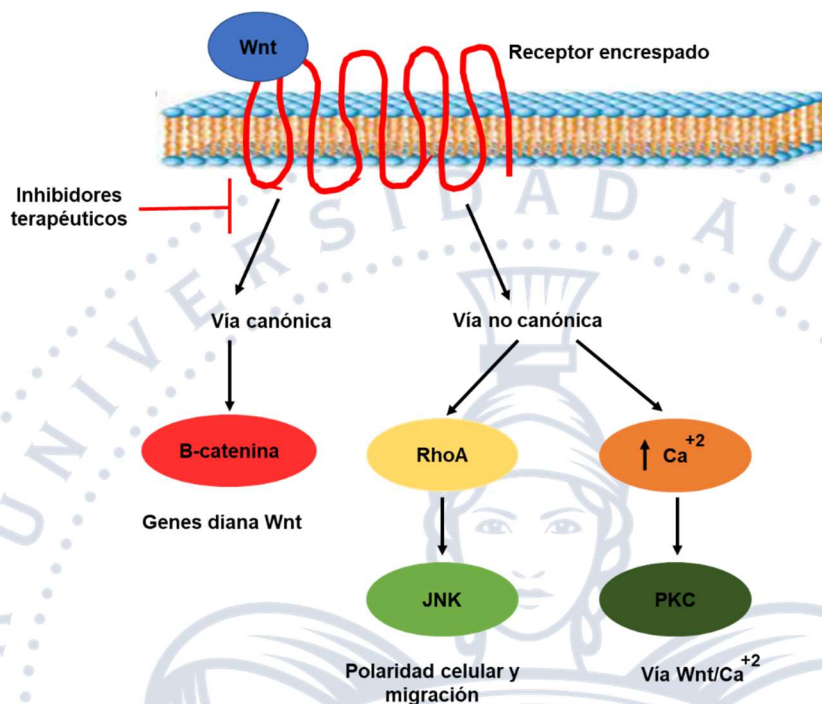


Fig.16. Vía Wnt como diana para el tratamiento del cáncer.

La antimicina es un inhibidor de la citocromo c reductasa mitocondrial y, más recientemente, se demostró que inhibe las proteínas antiapoptóticas relacionadas con Bcl-2/Bcl-XL que suelen producir en exceso las células cancerosas (Joynt & Seipke, 2018), también antimicinas (1 a 4) y seis análogos relacionados (5 a 10) fueron obtenidos de *Streptomyces* sp. THS-55, los cuales presentaron citotoxicidad contra la línea celular HeLa, se obtuvo un 5 compuesto llamado NADA, el cual detuvo la distribución del ciclo celular y desencadenó apoptosis de las células de la línea HeLa, la mecánica molecular de NADA recae en la degradación de los niveles de oncoproteínas E6 / E7 a través de la ubiquitina dependiente mediada de ROS (Zhang et al., 2017). La leinamicina es un producto natural derivado de *Streptomyces* que muestra actividad citotóxica contra varias líneas celulares de cáncer humano mediante la inhibición de la síntesis de ADN (Elmallah et al., 2017), a partir de leinamicina se sintetizó y caracterizó un pequeño análogo, leinamicina 19, el cual provocó escisión oxidativa de la hebra de ADN de una manera similar al producto natural, pero no alquilar ADN dúplex de forma eficaz (Keerthi et al., 2013). Marizomib es un fármaco anticancerígeno contra melanoma, linfoma y glioblastoma producido por *Salinospira tropica* y *Salinospira arenicola*, su mecanismo de acción es inhibición del proteosoma (Russo et al., 2015; Nigam et al., 2019). Ammosamidas son fármacos anticancerígenos contra neuroblastoma y carcinoma de

colon producidas por *Streptomyces variabilis*, su mecanismo de acción es modulador del ciclo celular, inhibidor de la quinona reductasa 2 e inhibidores de la polimerización de tubulina. Clorizidinas A y B son fármacos producidos por *Streptomyces* sp. con efecto citotóxico contra líneas de cáncer de colon, su mecanismo de acción es ocupando de diana enolasa y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (Nigam et al., 2019). Tiocoralina es un compuesto producido por *Micromonospora marina* citotóxico contra melanoma, líneas celulares de cáncer de pulmón y colon, su mecanismo de acción es mediante la inhibición de ADN polimerasa alpha y detención del ciclo celular (Manivasagan et al., 2014; Olano & Salas, 2010)

## 5. RESULTADOS Y CONCLUSIONES

La búsqueda sistemática de artículos permitió un análisis completo de información referente al efecto de metabolitos secundarios producidos por Actinobacterias spp. en el crecimiento de diferentes líneas celulares de cáncer y búsqueda de clústeres biosintéticos actinobacterianos con efecto antitumoral.

Las cuatro bases de datos elegidas para realizar la búsqueda sistemática de artículos permitieron una búsqueda secuencial y sencilla.

Los artículos finales seleccionados en la revisión sistemática fueron analizados de forma detallada y exhaustiva con la finalidad de obtener el contenido más relevante y de interés.

Toda la bibliografía recolectada arrojó información relevante y significativa sobre la importancia de la búsqueda de clústeres actinobacterianos para la producción de compuestos anticancerígenos producidos en el metabolismo secundario de actinobacterias.

El cáncer sigue siendo una de las mayores causas de muerte cobrando millones de vidas cada año en el mundo. Los fármacos son obstáculos importantes para una terapia eficaz contra el cáncer ya que intervienen factores como la resistencia adquirida al tratamiento y toxicidad limitante de la dosis causada por la estrecha ventana terapéutica de muchos tipos de cáncer. Dado que los medicamentos clínicamente útiles tienen problemas de toxicidad, farmacoresistencia y biodisponibilidad, existe un esfuerzo constante para encontrar nuevos compuestos que puedan ser más seguros o efectivos (Cihan & Çapan, 2012).

La mayoría de los "medicamentos dirigidos" utilizados ahora en la terapia del cáncer tienen la limitación de afectar un solo gen o una sola proteína, o en algunos casos, múltiples quinasas; este enfoque "reduccionista" puede llevar a decisiones equivocadas. El modelado integrado de redes sugiere que un candidato a fármaco deberá tener en cuenta la capacidad del propio sistema para adaptarse a la perturbación (por ejemplo, resistencia a los medicamentos) proponiendo un nuevo enfoque llamado "escopetas mágicas" para encontrar alguna molécula especial que interrumpa ampliamente todo el proceso de enfermedades tal es el caso de un nuevo compuesto salinosporamida (Russo et al., 2015).

El descubrimiento de nuevos agentes medicinales a partir de fuentes naturales ha sido en gran medida un proceso basado en la selección de extractos de plantas y microbios combinados con identificación guiada por bioensayo y elucidación de la estructura natural del producto. Las tecnologías de secuenciación del genoma son cada vez más rápidas y rentables, junto con un poder computacional avanzado, las cuales han convergido para transformar esta tendencia hacia una búsqueda más racional y predictiva (Li et al., 2009).

El desarrollo continuo de métodos bioinformáticos para predecir clústeres de genes ayudará a arrojar luz sobre cómo los organismos ensamblan vías metabólicas de múltiples pasos para la producción de metabolitos bioactivos, así como para adaptarse a nichos ecológicos (Chavali & Rhee, 2017) y con esto mejorar la producción de fármacos con efecto anticancerígeno y/o citotóxico.

## **6. PERSPECTIVAS**

Los productos naturales de Prokarya predominantemente las actinobacterias, han jugado roles extremadamente importantes en el descubrimiento de fármacos, en particular obtenidos del metabolismo secundario, ya que son la fuente principal de medicamentos utilizados para el tratamiento directo, así como andamios sobre los que los químicos pueden modificar selectivamente las actividades contra el crecimiento de células tumorales (Giddings & Newman, 2013).

Un creciente cuerpo de literatura muestra que los genomas de procariontes pueden contener clústeres de genes relacionados funcionalmente. La mayoría de los enfoques para identificar clústeres de genes utilizan datos de microarrays o bases de datos de vías metabólicas para encontrar clústeres de genes en cromosomas que están vinculados por atributos comunes (Yi et al., 2007).

El estudio del potencial biosintético y bioactivo de metabolitos secundarios producidos por actinobacterias es un tema que se debe continuar estudiando, así como la implementación de la bioinformática como herramienta de complemento para la búsqueda de clústeres biosintéticos y así la producción de nuevos compuestos con efecto anticancerígeno.

Al igual se deben estudiar y aislar actinobacterias de nuevos ecosistemas, como lo pueden ser los suelos de diferentes zonas del estado de Puebla, ya que se ha demostrado que las actinobacterias son una prometedora fuente de compuestos antitumorales específicos.

Las bacterias enriquecidas en el microambiente tumoral (como lo son algunas actinobacterias en cáncer de colon) (Shah et al., 2018) tienen muchas aplicaciones conocidas o potenciales, lo que las convierte en futuras perspectivas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento del cáncer. Las cepas enriquecidas en pacientes con cáncer o condiciones que presenta el cáncer pueden considerarse biomarcadores y es posible desarrollar un método de diagnóstico con dichas bacterias. En el caso de las actinobacterias podrían incluirse y suministrarse en un vehículo de administración de fármacos para atacar el tumor específico, liberan fármacos (como es el caso de algunos

compuestos obtenidos de metabolitos secundarios) para el tratamiento del cáncer y ejercen su efecto probiótico. Si podemos comprender claramente la relación entre estas bacterias y el desarrollo del cáncer también podemos utilizar antibióticos dirigidos o incluso desarrollar nuevas vacunas para luchar contra el cáncer (Xu et al., 2020).

## 7. BIBLIOGRAFÍA

Artículos principales:

1. Law, W. F., Law, N. S., Letchumanan, V., Tan, T. H., Wong, S. H., Chan, K. G., Ab, N. S., & Lee, L. H. (2020). Anticancer Drug Discovery from Microbial Sources: The Unique Mangrove Streptomyces. *Molecules*, 25(22), 5365. <https://doi.org/10.3390/molecules25225365>
2. Ribeiro, I., Girão, M., Alexandrino, D. A. M., Ribeiro, T., Santos, C., Pereira, F., Mucha, A. P., Urbatzka, R., Leão, P. N., & Carvalho, M. F. (2020). Diversity and Bioactive Potential of Actinobacteria Isolated from a Coastal Marine Sediment in Northern Portugal. *Microorganisms*, 8(11), 1691. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111691>
3. Singh, V., Yeoh, B. S., Abokor, A. A., Golonka, R. M., Tian, Y., Patterson, A. D., Joe, B., Heikenwalder, M., & Vijay-Kumar, M. (2020). Vancomycin prevents fermentable fiber-induced liver cancer in mice with dysbiotic gut microbiota. *Gut Microbes*, 11(4), 1077–1091. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1743492>
4. Mehetre, G. T., Vinodh J. S., Burkul, B., Desai, B. S., Dharme, M. S., & Dastager, S. G. (2019). Bioactivities and molecular networking-based elucidation of metabolites of potent actinobacterial strains isolated from the Unkeshwar geothermal springs in India. *RSC Advances*, 9(17), 9850–9859. <https://doi.org/10.1039/c8ra09449g>
5. Salam, N., Khieu, T. N., Liu, M. J., Vu, T. T., Chu-Ky, S., Quach, N. T., Phi, Q. T., Narsing Rao, M. P., Fontana, A., Sarter, S., & Li, W. J. (2017). Endophytic Actinobacteria Associated with *Dracaena cochinchinensis* Lour.: Isolation, Diversity, and Their Cytotoxic Activities. *BioMed Research International*, 2017, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2017/1308563>
6. Zotchev, S. B. (2012). Marine actinomycetes as an emerging resource for the drug development pipelines. *Journal of Biotechnology*, 158(4), 168–175. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2011.06.002>
7. Subramani R., & Sipkema D. (2019). Marine Rare Actinomycetes: A Promising Source of Structurally Diverse and Unique Novel Natural Products. *Marine Drugs*, 17(5), 249. <https://doi.org/10.3390/md17050249>
8. Silva, A., Guimarães, L., Ferreira, E., Torres, M. D. C., da Silva, A., Branco, P., Oliveira, F. A., Silva, G., Wilke, D., Silveira, E., Pessoa, O. D., Jimenez, P., & Costa-Lotufo, L. (2016). Bioprospecting Anticancer Compounds from the Marine-Derived Actinobacteria *Actinomadura* sp. Collected at the Saint Peter and Saint Paul Archipelago (Brazil). *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 465–474. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20160297>
9. Passari, A. K., Mishra, V. K., Singh, G., Singh, P., Kumar, B., Gupta, V. K., Sarma, R. K., Saikia, R., Donovan, A. O., & Singh, B. P. (2017). Insights into the functionality of endophytic actinobacteria with a focus on their biosynthetic potential and secondary metabolites production. *Scientific Reports*, 7(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12235-4>
10. Kavitha, A., & Savithri, H. S. (2017). Biological Significance of Marine Actinobacteria of East Coast of Andhra Pradesh, India. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1–16. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01201>
11. Paulus, C., Rebets, Y., Tokovenko, B., Nadmid, S., Terekhova, L. P., Myronovskiy, M., Zotchev, S. B., Rückert, C., Braig, S., Zahler, S., Kalinowski, J., & Luzhetskyy, A. (2017). New natural products identified by combined genomics-metabolomics profiling of marine *Streptomyces* sp. MP131-18. *Scientific Reports*, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep42382>
12. Gomathi, A., & Gothandam, K. M. (2016). Ocean Dwelling Actinobacteria as Source of Antitumor Compounds. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 59(0), 1–21. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2016160055>

13. Silva, L. J., Crevelin, E. J., Souza, D. T., Lacerda, G. V., de Oliveira, V. M., Ruiz, A. L. T. G., Rosa, L. H., Morales, A. B., & Melo, I. S. (2020). Actinobacteria from Antarctica as a source for anticancer discovery. *Scientific Reports*, *10*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69786-2>
14. Kasanah, N., & Triyanto, T. (2019). Bioactivities of Halometabolites from Marine Actinobacteria. *Biomolecules*, *9*(6), 225. <https://doi.org/10.3390/biom9060225>
15. Davies, O. F., Adeleye, I. A., Akinleye, M. O., & Wang, P. G. (2019). Anticancer potential of metabolic compounds from marine actinomycetes isolated from Lagos Lagoon sediment. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, *9*(3), 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2019.03.004>
16. Manivasagan, P., Kang, K. H., Sivakumar, K., Li, E. C., Oh, H. M., & Kim, S. K. (2014). Marine actinobacteria: An important source of bioactive natural products. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *38*(1), 172–188. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.05.014>
17. Manivasagan, P., Venkatesan, J., Sivakumar, K., & Kim, S. K. (2014). Pharmaceutically active secondary metabolites of marine actinobacteria. *Microbiological Research*, *169*(4), 262–278. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2013.07.014>
18. Torres, M., Cardozo, F., Becerril, A. & Soria I. E. (2012). Evaluation of the Gulf of California as a potential source of bioactive marine actinobacteria. *Ciencias Marinas*, *38*(4), 609–624. <https://doi.org/10.7773/cm.v38i4.2131>
19. Salcedo, R. G., Olano, C., Fernández, R., Braña, A. F., Méndez, C., de la Calle, F., & Salas, J. A. (2016). Elucidation of the glycosylation steps during biosynthesis of antitumor macrolides PM100117 and PM100118 and engineering for novel derivatives. *Microbial Cell Factories*, *15*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12934-016-0591-7>
20. Salcedo, R. G., Olano, C., Gómez, C., Fernández, R., Braña, A. F., Méndez, C., de la Calle, F., & Salas, J. A. (2016). Characterization and engineering of the biosynthesis gene cluster for antitumor macrolides PM100117 and PM100118 from a marine actinobacteria: generation of a novel improved derivative. *Microbial Cell Factories*, *15*(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s12934-016-0443-5>
21. Laureti, L., Song, L., Huang, S., Corre, C., Leblond, P., Challis, G. L., & Aigle, B. (2011). Identification of a bioactive 51-membered macrolide complex by activation of a silent polyketide synthase in *Streptomyces ambofaciens*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(15), 6258–6263. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019077108>
22. Kim, M. C., Cullum, R., Machado, H., Smith, A. J., Yang, I., Rodvold, J. J., & Fenical, W. (2019). Photopiperazines A–D, Photosensitive Interconverting Diketopiperazines with Significant and Selective Activity against U87 Glioblastoma Cells, from a Rare, Marine-Derived Actinomycete of the Family Streptomycetaceae. *Journal of Natural Products*, *82*(8), 2262–2267. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00429>
23. Novakova, R., Núñez, L. E., Homerova, D., Knirschova, R., Feckova, L., Rezuchova, B., Sevcikova, B., Menéndez, N., Morís, F., Cortés, J., & Kormanec, J. (2017). Increased heterologous production of the antitumoral polyketide mithramycin A by engineered *Streptomyces lividans* TK24 strains. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *102*(2), 857–869. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8642-5>
24. Olano, C., Méndez, C., & Salas, J. A. (2010). Molecular insights on the biosynthesis of antitumour compounds by actinomycetes. *Microbial Biotechnology*, *4*(2), 144–164. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2010.00231.x>
25. Blin, K., Pascal, A. V., de los Santos, E. L., Del Carratore, F., Lee, S. Y., Medema, M. H., & Weber, T. (2018). The antiSMASH database version 2: a comprehensive resource on secondary metabolite biosynthetic gene clusters. *Nucleic Acids Research*, *47*(D1), D625–D630. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1060>
26. Pinjari, A. B., & Bramhachari, P. V. (2018). Detection and Expression of Biosynthetic Gene Clusters in Actinobacteria. *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering*, 245–255. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63994-3.00017-5>

27. Bennur, T., Ravi, K. A., Zinjarde, S., & Javdekar, V. (2015). Nocardiosis species: a potential source of bioactive compounds. *Journal of Applied Microbiology*, 120(1), 1–16. <https://doi.org/10.1111/jam.12950>
28. Liu, H., Xiao, L., Wei, J., Schmitz, J. C., Liu, M., Wang, C., Cheng, L., Wu, N., Chen, L., Zhang, Y., & Lin, X. (2013). Identification of *Streptomyces* sp. nov. WH26 producing cytotoxic compounds isolated from marine solar saltern in China. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 29(7), 1271–1278. <https://doi.org/10.1007/s11274-013-1290-8>
29. Ward, A., & Allenby, N. (2018). Genome mining for the search and discovery of bioactive compounds: The *Streptomyces* paradigm. *FEMS Microbiology Letters*, 1–20. <https://doi.org/10.1093/femsle/fny240>
30. Becerril, E. A., Freel, K. C., Jensen, P. R., & Soria, M. I. E. (2012). Marine Actinobacteria from the Gulf of California: diversity, abundance and secondary metabolite biosynthetic potential. *Antonie van Leeuwenhoek*, 103(4), 809–819. <https://doi.org/10.1007/s10482-012-9863-3>
31. Busi, S., & Swaraj, P. S. (2018). Current Status and Applications of Actinobacteria in the Production of Anticancerous Compounds. *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering*, 137–153. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63994-3.00009-6>
32. Jenifer, J. A., Remya, R., Velmurugan, S., Michelbabu, M. & Citarasu, T. (2018). [PDF] *Streptomyces castaneoglobisporus* AJ9, A Haloalkaliphilic Actinomycetes Isolated from Solar Salt Works in Southern India and its Pharmacological Properties | Semantic Scholar. SEMANTIC SCHOLAR. <https://www.semanticscholar.org/paper/Streptomyces-castaneoglobisporus-AJ9%2C-A-Isolated-in-Jenifer-Remya/06fcf520ac95df03c0aa49557ef48ecb3bc7963f>
33. Dhaneesha, M., Benjamin Naman, C., Krishnan, K. P., Sinha, R. K., Jayesh, P., Joseph, V., Bright Singh, I. S., Gerwick, W. H., & Sajeewan, T. P. (2017). *Streptomyces artemisiae* MCCB 248 isolated from Arctic fjord sediments has unique PKS and NRPS biosynthetic genes and produces potential new anticancer natural products. *3 Biotech*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s13205-017-0610-3>
34. Qiu, P., Feng, Z. X., Tian, J. W., Lei, Z. C., Wang, L., Zeng, Z. G., Chu, Y. W., & Tian, Y. Q. (2015). Diversity, bioactivities, and metabolic potentials of endophytic actinomycetes isolated from traditional medicinal plants in Sichuan, China. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 13(12), 942–953. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(15\)30102-3](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(15)30102-3)
35. Manivasagan, P., & Kim, S. K. (2014). The Current Status of Novel Anticancer Drugs from Marine Actinobacteria. *Handbook of Anticancer Drugs from Marine Origin*, 239–251. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-07145-9\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-319-07145-9_12)
36. Gao, X., Lu, Y., Xing, Y., Ma, Y., Lu, J., Bao, W., Wang, Y., & Xi, T. (2012). A novel anticancer and antifungus phenazine derivative from a marine actinomycete BM-17. *Microbiological Research*, 167(10), 616–622. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2012.02.008>
37. Vijayabharathi, R., Bruheim, P., Andreassen, T., Raja, D. S., Devi, P. B., Sathyabama, S., & Priyadarisini, V. B. (2011). Assessment of resistomycin, as an anticancer compound isolated and characterized from *Streptomyces aurantiacus* AAA5. *The Journal of Microbiology*, 49(6), 920–926. <https://doi.org/10.1007/s12275-011-1260-5>
38. Raja, A., & Prabakaran, P. (2011). Actinomycetes and Drug-An Overview. *American Journal of Drug Discovery and Development*, 1(2), 75–84. <https://doi.org/10.3923/ajdd.2011.75.84>
39. Al, N. A., Esmail, G. A., Ghilan, K. M., Arasu, M. V., Duraipandiyan, V., & Pomurugan, K. (2020). Chemical constituents of *Streptomyces* sp. strain Al-Dhabi-97 isolated from the marine region of Saudi Arabia with antibacterial and anticancer properties. *Journal of Infection and Public Health*, 13(2), 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.09.004>
40. Huang, Y., Yang, D., Pan, G., Tang, G. L., & Shen, B. (2016). Characterization of LnmO as a pathway-specific Crp/Fnr-type positive regulator for leinamycin biosynthesis in *Streptomyces atroolivaceus* and its application for titer improvement. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(24), 10555–10562. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7864-2>
41. Huang, S. X., Yun, B. S., Ma, M., Basu, H. S., Church, D. R., Ingenhorst, G., Huang, Y., Yang, D., Lohman, J. R., Tang, G. L., Ju, J., Liu, T., Wilding, G., & Shen, B. (2015). Leinamycin E1 acting as

an anticancer prodrug activated by reactive oxygen species. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(27), 8278–8283. <https://doi.org/10.1073/pnas.1506761112>

42. Hu, X., Hu, X., Hu, X., Li, S., Li, L., Yu, L., Liu, H., You, X., Wang, Z., Li, L., Yang, B., Jiang, B., & Wu, L. (2019). Cytotoxic and Antibacterial Cervinomycins B1–4 from a *Streptomyces* Species. *Journal of Natural Products*, 82(8), 2337–2342. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00198>
43. Law, W. F., Chan, K. G., He, Y. W., Khan, T. M., Ab, N. S., Goh, B. H., & Lee, L. H. (2019). Diversity of *Streptomyces* spp. from mangrove forest of Sarawak (Malaysia) and screening of their antioxidant and cytotoxic activities. *Scientific Reports*, 9(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51622-x>
44. Carro, L., Castro, J. F., Razmilic, V., Nouioui, I., Pan, C., Igual, J. M., Jaspars, M., Goodfellow, M., Bull, A. T., Asenjo, J. A., & Klenk, H. P. (2019). Uncovering the potential of novel micromonosporae isolated from an extreme hyper-arid Atacama Desert soil. *Scientific Reports*, 9(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38789-z>
45. Huang, F., Tang, J., He, L., Ding, X., Huang, S., Zhang, Y., Sun, Y., & Xia, L. (2018). Heterologous expression and antitumor activity analysis of syringolin from *Pseudomonas syringae* pv. *syringae* B728a. *Microbial Cell Factories*, 17(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12934-018-0859-1>
46. Zhang, H. Y., Xie, Z. P., Lou, T. T., & Wang, S. Y. (2019). Complete Genome Sequence of *Streptomyces olivoreticuli* ATCC 31159 Which can Produce Anticancer Bestatin and Show Diverse Secondary Metabolic Potentials. *Current Microbiology*, 76(3), 370–375. <https://doi.org/10.1007/s00284-019-01638-3>
47. Sajjad, W., Ahmad, S., Aziz, I., Azam, S. S., Hasan, F., & Shah, A. A. (2018). Antiproliferative, antioxidant and binding mechanism analysis of prodigiosin from newly isolated radio-resistant *Streptomyces* sp. strain WMA-LM31. *Molecular Biology Reports*, 45(6), 1787–1798. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4324-3>
48. Law, W. F., Law, N. S., Letchumanan, V., Tan, T. H., Wong, S. H., Chan, K. G., Ab, N. S., & Lee, L. H. (2020). Anticancer Drug Discovery from Microbial Sources: The Unique Mangrove Streptomyces. *Molecules*, 25(22), 5365. <https://doi.org/10.3390/molecules25225365>
49. Zhou, Y., Lin, X., Williams, S. R., Liu, L., Shen, Y., Wang, S. P., Sun, F., Xu, S., Deng, H., Leadlay, P. F., & Lin, H. W. (2018). Directed Accumulation of Anticancer Depsipeptides by Characterization of Neoantimycins Biosynthetic Pathway and an NADPH-Dependent Reductase. *ACS Chemical Biology*, 13(8), 2153–2160. <https://doi.org/10.1021/acschembio.8b00325>
50. Liu, W., Zhang, W., Jin, H., Zhang, Q., Chen, Y., Jiang, X., Zhang, G., Zhang, L., Zhang, W., She, Z., & Zhang, C. (2019). Genome Mining of Marine-Derived *Streptomyces* sp. SCSIO 40010 Leads to Cytotoxic New Polycyclic Tetramate Macrolactams. *Marine Drugs*, 17(12), 663. <https://doi.org/10.3390/md17120663>
51. Kaweewan, I., Komaki, H., Hemmi, H., Hoshino, K., Hosaka, T., Isokawa, G., Oyoshi, T., & Kodani, S. (2018). Isolation and structure determination of a new cytotoxic peptide, curacozole, from *Streptomyces curacoi* based on genome mining. *The Journal of Antibiotics*, 72(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41429-018-0105-4>
52. Taniguchi, S., Shimatani, Y., & Fujimori, M. (2016). Tumor-Targeting Therapy Using Gene-Engineered Anaerobic-Nonpathogenic *Bifidobacterium longum*. *Methods in Molecular Biology*, 49–60. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3515-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3515-4_5)
53. Dhakal, D., Lim, S. K., Kim, D. H., Kim, B. G., Yamaguchi, T., & Sohng, J. K. (2018). Complete genome sequence of *Streptomyces peucetius* ATCC 27952, the producer of anticancer anthracyclines and diverse secondary metabolites. *Journal of Biotechnology*, 267, 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2017.12.024>
54. Fan, Y., Zhang, Y., Liu, Y., Xu, W., Yang, Y., Hao, Y., & Tao, L. (2019). A natural product enhances apoptosis via mitochondria/caspase-mediated pathway in HeLa cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(10), 16811–16823. <https://doi.org/10.1002/jcb.28939>
55. Velasco, K. Y., Bauermeister, A., Tangerina, M. M. P., Lotufo, M. C., Ferreira, J. P., Jimenez, P. C., Padilla, G., Lopes, N. P., & Costa, L. V. (2019). Marine Bacteria from Rocas Atoll as a Rich

Source of Pharmacologically Active Compounds. *Marine Drugs*, 17(12), 671. <https://doi.org/10.3390/md17120671>

56. Hussain, A., Rather, M. A., Dar, M. S., Dangroo, N., Aga, M. A., qayum, A., Shah, A. M., Ahmad, Z., Dar, M. J., & Hassan, Q. P. (2018). *Streptomyces puniceus* strain AS13., Production, characterization and evaluation of bioactive metabolites: A new face of dinactin as an antitumor antibiotic. *Microbiological Research*, 207, 196–202. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2017.12.004>
57. Dan, V. M., Muralikrishnan, B., Sanawar, R., J. S., V., Burkul, B. B., Srinivas, K. P., Lekshmi, A., Pradeep, N. S., Dastager, S. G., Santhakumari, B., Santhoshkumar, T. R., Kumar, R. A., & Pillai, M. R. (2018). *Streptomyces* sp metabolite(s) promotes Bax mediated intrinsic apoptosis and autophagy involving inhibition of mTOR pathway in cervical cancer cell lines. *Scientific Reports*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21249-5>
58. Zhang, W., Che, Q., Tan, H., Qi, X., Li, J., Li, D., Gu, Q., Zhu, T., & Liu, M. (2017). Marine *Streptomyces* sp. derived antimycin analogues suppress HeLa cells via depletion HPV E6/E7 mediated by ROS-dependent ubiquitin–proteasome system. *Scientific Reports*, 7(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/srep42180>
59. Lin, J., & Zhong, J. J. (2017). Proteomic studies on anti-tumor agent ansamitocin P-3 producer *Actinosynnema pretiosum* in response to ammonium and isobutanol. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 40(7), 1133–1139. <https://doi.org/10.1007/s00449-017-1763-5>
60. Braña, A., Sarmiento, A., Osset, M., Pérez, I., Martín, J., de Pedro, N., de la Cruz, M., Díaz, C., Vicente, F., Reyes, F., García, L., & Blanco, G. (2017). Lobophorin K, a New Natural Product with Cytotoxic Activity Produced by *Streptomyces* sp. M-207 Associated with the Deep-Sea Coral *Lophelia pertusa*. *Marine Drugs*, 15(5), 144. <https://doi.org/10.3390/md15050144>
61. Keerthi, K., Rajapakse, A., Sun, D., & Gates, K. S. (2013). Synthesis and characterization of a small analogue of the anticancer natural product leinamycin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(1), 235–241. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.10.021>
62. Nguyen, H. T., Pokhrel, A. R., Nguyen, C. T., Pham, V. T. T., Dhakal, D., Lim, H. N., Jung, H. J., Kim, T. S., Yamaguchi, T., & Sohng, J. K. (2020). *Streptomyces* sp. VN1, a producer of diverse metabolites including non-natural furan-type anticancer compound. *Scientific Reports*, 10(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58623-1>
63. Naine, S. J., Devi, C. S., Mohanasrinivasan, V., Doss, C. G. P., & Kumar, D. T. (2015). Binding and molecular dynamic studies of sesquiterpenes (2R-acetoxymethyl-1,3,3-trimethyl-4t-(3-methyl-2-buten-1-yl)-1t-cyclohexanol) derived from marine *Streptomyces* sp. VITJS8 as potential anticancer agent. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(6), 2869–2882. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-7156-2>
64. Zhou, Y., Murphy, A., Samborsky, M., Prediger, P., Dias, L., & Leadlay, P. (2015). Iterative Mechanism of Macrodilide Formation in the Anticancer Compound Conglobatin. *Chemistry & Biology*, 22(6), 745–754. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2015.05.010>
65. Yan, X., Hindra, Ge, H., Yang, D., Huang, T., Crnovcic, I., Chang, C. Y., Fang, S. M., Annaval, T., Zhu, X., Huang, Y., Zhao, L. X., Jiang, Y., Duan, Y., & Shen, B. (2018). Discovery of Alternative Producers of the Eneidine Antitumor Antibiotic C-1027 with High Titters. *Journal of Natural Products*, 81(3), 594–599. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b01013>
66. Xu, L., Ye, K. X., Dai, W. H., Sun, C., Xu, L. H., & Han, B. N. (2019). Comparative Genomic Insights into Secondary Metabolism Biosynthetic Gene Cluster Distributions of Marine *Streptomyces*. *Marine Drugs*, 17(9), 498. <https://doi.org/10.3390/md17090498>
67. Liu, M., Jia, Y., Xie, Y., Zhang, C., Ma, J., Sun, C., & Ju, J. (2019). Identification of the Actinomycin D Biosynthetic Pathway from Marine-Derived *Streptomyces costaricanus* SCSIO ZS0073. *Marine Drugs*, 17(4), 240. <https://doi.org/10.3390/md17040240>
68. Martucci, H., Campit, S. E., Gee, S. R., Bray, W. M., Gokey, T., Cada, A. K., Yen, T. Y., Minoura, K., Guliaev, A. B., Lokey, R. S., & Amagata, T. (2017). Naphthablins B and C, Meroterpenoids Identified from the Marine Sediment-Derived *Streptomyces* sp. CP26-58 Using HeLa Cell-Based Cytological Profiling. *Journal of Natural Products*, 80(3), 684–691. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00996>

69. Chang, F. Y., & Brady, S. F. (2011). Cloning and Characterization of an Environmental DNA-Derived Gene Cluster That Encodes the Biosynthesis of the Antitumor Substance BE-54017. *Journal of the American Chemical Society*, 133(26), 9996–9999. <https://doi.org/10.1021/ja2022653>
70. Wang, L., Wang, S., He, Q., Yu, T., Li, Q., & Hong, B. (2012). Draft Genome Sequence of *Streptomyces globisporus* C-1027, Which Produces an Antitumor Antibiotic Consisting of a Nine-Membered Eneidyne with a Chromoprotein. *Journal of Bacteriology*, 194(15), 4144. <https://doi.org/10.1128/jb.00797-12>
71. Santos, J. D., Vitorino, I., De la Cruz, M., Díaz, C., Cautain, B., Annang, F., Pérez-Moreno, G., Gonzalez Martinez, I., Tormo, J. R., Martín, J. M., Urbatzka, R., Vicente, F. M., & Lage, O. M. (2019). Bioactivities and Extract Dereplication of Actinomycetales Isolated From Marine Sponges. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00727>
72. Bundale, S., Singh, J., Begde, D., Nashikkar, N., & Upadhyay, A. (2019). Rare actinobacteria: a potential source of bioactive polyketides and peptides. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 35(6), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11274-019-2668-z>
73. Ameer, K., Chirom, A., & Paul, A. (2020). Production and purification of anti-tubercular and anticancer protein from *Staphylococcus hominis* under mild stress condition of *Mentha piperita* L. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 182, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113136>
74. Almeida, C. D., Bauermeister, A., Rezende, P., Santos, A. D., Moraes, A. B. D., Machado, J. A., & Costa, L. V. (2019). Pradimicin-IRD exhibits antineoplastic effects by inducing DNA damage in colon cancer cells. *Biochemical Pharmacology*, 168, 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.06.016>
75. Cihan, G., & Çapan, G. (2012). Synthesis and evaluation of functionalized indoles as antimycobacterial and anticancer agents. *Molecular Diversity*, 16(3), 525–539. <https://doi.org/10.1007/s11030-012-9385-y>
76. Hu, Y., Zhang, Z., Yin, Y., & Tang, G. L. (2019). Directed Biosynthesis of Iso-aclacinomycins with Improved Anticancer Activity. *Organic Letters*, 22(1), 150–154. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b04069>
77. An, J., Kim, H., & Yang, K. M. (2020). An Aqueous Extract of a Bifidobacterium Species Induces Apoptosis and Inhibits Invasiveness of Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 30(6), 885–893. <https://doi.org/10.4014/jmb.1912.12054>
78. Karuppiyah, V., Aarthi, C., Sivakumar, K., & Kannan, L. (2013). Statistical optimization and anticancer activity of a red pigment isolated from *Streptomyces* sp. PM4. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(8), 650–656. [https://doi.org/10.1016/s2221-1691\(13\)60131-8](https://doi.org/10.1016/s2221-1691(13)60131-8)
79. Reda, F. M. (2015). Kinetic properties of *Streptomyces canarius* L- Glutaminase and its anticancer efficiency. *Brazilian Journal of Microbiology*, 46(4), 957–968. <https://doi.org/10.1590/s1517-838246420130847>
80. Chen, M., Chai, W., Song, T., Ma, M., Lian, X. Y., & Zhang, Z. (2018). Anti-glioma Natural Products Downregulating Tumor Glycolytic Enzymes from Marine Actinomycete *Streptomyces* sp. ZZ406. *Scientific Reports*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18484-7>
81. Afra, S., Makhdoumi, A., Matin, M. M., & Feizy, J. (2017). A novel red pigment from marine Arthrobaacter sp. G20 with specific anticancer activity. *Journal of Applied Microbiology*, 123(5), 1228–1236. <https://doi.org/10.1111/jam.13576>
82. El, E. A., Deraz, S. F., Soliman, H. M., El, N. M., & El, S. M. (2016). Purification, characterization, cytotoxicity and anticancer activities of L-asparaginase, anti-colon cancer protein, from the newly isolated alkaliphilic *Streptomyces fradiae* NEAE-82. *Scientific Reports*, 6(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/srep32926>
83. Son, S., Jang, M., Lee, B., Hong, Y. S., Ko, S. K., Jang, J. H., & Ahn, J. S. (2018). Ulleungdin, a Lasso Peptide with Cancer Cell Migration Inhibitory Activity Discovered by the Genome Mining Approach. *Journal of Natural Products*, 81(10), 2205–2211. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00449>

84. El, E. A., & El, S. M. (2017). Bioproduction, characterization, anticancer and antioxidant activities of extracellular melanin pigment produced by newly isolated microbial cell factories *Streptomyces glaucescens* NEAE-H. *Scientific Reports*, 7(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/srep42129>
85. Valipour, B., Mohammadi, S. M., Abedelahi, A., Faramarzian Azimi Maragheh, B., Naderali, E., Dehnad, A., & Nozad Charoudeh, H. (2018). Culture filtrate ether extracted metabolites from *Streptomyces levis* ABRINW111 increased apoptosis and reduced proliferation in acute lymphoblastic leukemia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 216–223. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.050>
86. El-Naggar, N. E. A., Soliman, H. M., & El-Shweihy, N. M. (2018). Extracellular cholesterol oxidase production by *Streptomyces aegyptia*, in vitro anticancer activities against rhabdomyosarcoma, breast cancer cell-lines and in vivo apoptosis. *Scientific Reports*, 8(1), 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20786-3>
87. Frattaruolo, L., Lacret, R., Cappello, A. R., & Truman, A. W. (2017). A Genomics-Based Approach Identifies a Thioviridamide-Like Compound with Selective Anticancer Activity. *ACS Chemical Biology*, 12(11), 2815–2822. <https://doi.org/10.1021/acschembio.7b00677>
88. Kondratyuk, T. P., Park, E. J., Yu, R., van Breemen, R. B., Asolkar, R. N., Murphy, B. T., Fenical, W., & Pezzuto, J. M. (2012). Novel Marine Phenazines as Potential Cancer Chemopreventive and Anti-Inflammatory Agents. *Marine Drugs*, 10(12), 451–464. <https://doi.org/10.3390/md10020451>
89. Manivasagan, P., & Oh, J. (2015). Production of a Novel Fucoidanase for the Green Synthesis of Gold Nanoparticles by *Streptomyces* sp. and Its Cytotoxic Effect on HeLa Cells. *Marine Drugs*, 13(11), 6818–6837. <https://doi.org/10.3390/md13116818>
90. Bach, D. H., Kim, S. H., Hong, J. Y., Park, H., Oh, D. C., & Lee, S. K. (2015). Salternamide A Suppresses Hypoxia-Induced Accumulation of HIF-1 $\alpha$  and Induces Apoptosis in Human Colorectal Cancer Cells. *Marine Drugs*, 13(11), 6962–6976. <https://doi.org/10.3390/md13116962>
91. Baksh, A., Kepplinger, B., Isah, H. A., Probert, M. R., Clegg, W., Wills, C., Goodfellow, M., Errington, J., Allenby, N., & Hall, M. J. (2016). Production of 17-O-demethyl-geldanamycin, a cytotoxic ansamycin polyketide, by *Streptomyces hygroscopicus* DEM20745. *Natural Product Research*, 31(16), 1895–1900. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1263854>
92. Wang, X., Wu, S., Jin, W., Xu, B., Tang, G., & Yuan, H. (2018). Bioinformatics-guided connection of a biosynthetic gene cluster to the antitumor antibiotic gilvusmycin. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 50(5), 516–518. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmy030>
93. Lohman, J. R., Huang, S. X., Horsman, G. P., Dilfer, P. E., Huang, T., Chen, Y., Wendt-Pienkowski, E., & Shen, B. (2013). Cloning and sequencing of the kedarcidin biosynthetic gene cluster from *Streptoalloteichus* sp. ATCC 53650 revealing new insights into biosynthesis of the enediyne family of antitumor antibiotics. *Molecular BioSystems*, 9(3), 478. <https://doi.org/10.1039/c3mb25523a>
94. He, Q., Li, L., Yang, T., Li, R., & Li, A. (2015). Functional Characterization of a Ketoreductase-Encoding Gene med-ORF12 Involved in the Formation of a Stereospecific Pyran Ring during the Biosynthesis of an Antitumor Antibiotic Medermycin. *PLOS ONE*, 10(7), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132431>
95. Zhang, W., Wang, L., Kong, L., Wang, T., Chu, Y., Deng, Z., & You, D. (2012). Unveiling the Post-PKS Redox Tailoring Steps in Biosynthesis of the Type II Polyketide Antitumor Antibiotic Xantholipin. *Chemistry & Biology*, 19(3), 422–432. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2012.01.016>
96. Lü, J., He, Q., Huang, L., Cai, X., Guo, W., He, J., Zhang, L., & Li, A. (2015). Accumulation of a Bioactive Benzoisochromanequinone Compound Kalafungin by a Wild Type Antitumor-Medermycin-Producing *Streptomyces* Strain. *PLOS ONE*, 10(2), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117690>
97. Zabala, D., Braña, A. F., Flórez, A. B., Salas, J. A., & Méndez, C. (2013). Engineering precursor metabolite pools for increasing production of antitumor mithramycins in *Streptomyces argillaceus*. *Metabolic Engineering*, 20, 187–197. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2013.10.002>
98. Huang, T., Chang, C. Y., Lohman, J. R., Rudolf, J. D., Kim, Y., Chang, C., Yang, D., Ma, M., Yan, X., Crnovcic, I., Bigelow, L., Clancy, S., Bingman, C. A., Yennamalli, R. M., Babnigg, G., Joachimiak, A., Phillips, G. N., & Shen, B. (2016). Crystal structure of SgcJ, an NTF2-like

- superfamily protein involved in biosynthesis of the nine-membered enediyne antitumor antibiotic C-1027. *The Journal of Antibiotics*, 69(10), 731–740. <https://doi.org/10.1038/ja.2016.88>
99. Chang, C. Y., Lohman, J. R., Huang, T., Michalska, K., Bigelow, L., Rudolf, J. D., Jedrzejczak, R., Yan, X., Ma, M., Babnigg, G., Joachimiak, A., Phillips, G. N., & Shen, B. (2018). Structural Insights into the Free-Standing Condensation Enzyme SgcC5 Catalyzing Ester-Bond Formation in the Biosynthesis of the Enediyne Antitumor Antibiotic C-1027. *Biochemistry*, 57(23), 3278–3288. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.8b00174>
  100. Nguyen, H. P., & Yokoyama, K. (2019). Characterization of Acyl Carrier Protein-Dependent Glycosyltransferase in Mitomycin C Biosynthesis. *Biochemistry*, 58(25), 2804–2808. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.9b00379>
  101. Shanbhag, P., Bhave, S., Vartak, A., Kulkarni, A., Mahajan, G., Villanueva, I., & Davies, J. (2015). Screening of Microbial Extracts for Anticancer Compounds Using Streptomyces Kinase Inhibitor Assay. *Natural Product Communications*, 10(7), 1287–1291. <https://doi.org/10.1177/1934578x1501000738>
  102. Nachtigall, J., Kulik, A., Helaly, S., Bull, A. T., Goodfellow, M., Asenjo, J. A., Maier, A., Wiese, J., Imhoff, J. F., Süssmuth, R. D., & Fiedler, H. P. (2011). Atacamycins A–C, 22-membered antitumor macrolactones produced by Streptomyces sp. C38. *The Journal of Antibiotics*, 64(12), 775–780. <https://doi.org/10.1038/ja.2011.96>
  103. Pan, G., Xu, Z., Guo, Z., Hindra, Ma, M., Yang, D., Zhou, H., Gansemans, Y., Zhu, X., Huang, Y., Zhao, L. X., Jiang, Y., Cheng, J., Van Nieuwerburgh, F., Suh, J. W., Duan, Y., & Shen, B. (2017). Discovery of the leinamycin family of natural products by mining actinobacterial genomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(52), E11131–E11140. <https://doi.org/10.1073/pnas.1716245115>
  104. Sivalingam, P., Hong, K., Pote, J., & Prabakar, K. (2019). Extreme Environment Streptomyces: Potential Sources for New Antibacterial and Anticancer Drug Leads? *International Journal of Microbiology*, 2019, 1–20. <https://doi.org/10.1155/2019/5283948>
  105. Wang, E., Sorolla, M. A., Gopal Krishnan, P. D., & Sorolla, A. (2020). From Seabed to Bedside: A Review on Promising Marine Anticancer Compounds. *Biomolecules*, 10(2), 248. <https://doi.org/10.3390/biom10020248>
  106. Giddings, L. A., & Newman, D. J. (2013). Microbial natural products: molecular blueprints for antitumor drugs. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 40(11), 1181–1210. <https://doi.org/10.1007/s10295-013-1331-1>
  107. Lewis, K. (2013). Platforms for antibiotic discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12(5), 371–387. <https://doi.org/10.1038/nrd3975>
  108. Pirog, T. P., Martyniuk, A. O., Skrotska, O. I. & Shevchuk T. A. (2020). PRACTICALLY VALUABLE METABOLITES OF MARINE MICROORGANISMS. *Biotechnologia Acta*, 13(3), 5–29. <https://doi.org/10.15407/biotech13.03.005>
  109. Braña, A. F., Fiedler, H. P., Nava, H., González, V., Sarmiento, A., Molina, A., Acuña, J. L., García, L. A., & Blanco, G. (2014). Two Streptomyces Species Producing Antibiotic, Antitumor, and Anti-Inflammatory Compounds Are Widespread Among Intertidal Macroalgae and Deep-Sea Coral Reef Invertebrates from the Central Cantabrian Sea. *Microbial Ecology*, 69(3), 512–524. <https://doi.org/10.1007/s00248-014-0508-0>
  110. Mizuno, C. M., Kimes, N. E., López, M., Ausó, E., Rodríguez, F., & Ghai, R. (2013). A Hybrid NRPS-PKS Gene Cluster Related to the Bleomycin Family of Antitumor Antibiotics in *Alteromonas macleodii* Strains. *PLoS ONE*, 8(9), 76021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076021>
  111. Aftab, U., & Sajid, I. (2016). Antitumor Peptides from Streptomyces sp. SSA 13, Isolated from Arabian Sea. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 23(2), 199–211. <https://doi.org/10.1007/s10989-016-9552-6>
  112. Chavali, A. K., & Rhee, S. Y. (2017). Bioinformatics tools for the identification of gene clusters that biosynthesize specialized metabolites. *Briefings in Bioinformatics*, 19(5), 1022–1034. <https://doi.org/10.1093/bib/bbx020>

113. Liao, L., Chen, R., Jiang, M., Tian, X., Liu, H., Yu, Y., Fan, C., & Chen, B. (2016). Bioprospecting potential of halogenases from Arctic marine actinomycetes. *BMC Microbiology*, 16(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0662-2>
114. Russo, P., Del Bufalo, L., & Fini, M. (2015). DEEP SEA AS A SOURCE OF NOVEL-ANTICANCER DRUGS: UPDATE ON DISCOVERY AND PRECLINICAL/CLINICAL EVALUATION IN A SYSTEMS MEDICINE PERSPECTIVE. *EXCLI Journal*, 228–236. <https://doi.org/10.17179/excli2014-632>
115. Xu, Yin, Zhang, Lv, Yang, & He. (2020). Foes or Friends? Bacteria Enriched in the Tumor Microenvironment of Colorectal Cancer. *Cancers*, 12(2), 372. <https://doi.org/10.3390/cancers12020372>
116. Cruz, S., Gomes, S., Borralho, P., Rodrigues, C., Gaudêncio, S., & Pereira, F. (2018). In Silico HCT116 Human Colon Cancer Cell-Based Models En Route to the Discovery of Lead-Like Anticancer Drugs. *Biomolecules*, 8(3), 56. <https://doi.org/10.3390/biom8030056>
117. Tangerina, M. P., Furtado, L. C., Leite, M. B., Bauermeister, A., Velasco, K., Jimenez, P. C., Garrido, L. M., Padilla, G., Lopes, N. P., Costa, L. V., & Pena, M. J. (2020). Metabolomic study of marine *Streptomyces* sp.: Secondary metabolites and the production of potential anticancer compounds. *PLOS ONE*, 15(12), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244385>
118. Fu, G., Wang, R., Ding, J., Qi, H., Zhao, Z., Chen, C., Zhang, H., Xue, Z., Wang, J., & Wu, M. (2020). *Micromonospora zhangzhouensis* sp. nov., a Novel Actinobacterium Isolated from Mangrove Soil, Exerts a Cytotoxic Activity in vitro. *Scientific Reports*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60677-0>
119. Shah, M. S., DeSantis, T., Yamal, J. M., Weir, T., Ryan, E. P., Cope, J. L., & Hollister, E. B. (2018). Re-purposing 16S rRNA gene sequence data from within case paired tumor biopsy and tumor-adjacent biopsy or fecal samples to identify microbial markers for colorectal cancer. *PLOS ONE*, 13(11), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207002>
120. Ser, H. L., Palanisamy, U. D., Yin, W. F., Chan, K. G., Goh, B. H., & Lee, L. H. (2016). *Streptomyces malaysiense* sp. nov.: A novel Malaysian mangrove soil actinobacterium with antioxidative activity and cytotoxic potential against human cancer cell lines. *Scientific Reports*, 6(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/srep24247>
121. Pommerehne, K., Walisko, J., Ebersbach, A., & Krull, R. (2019). The antitumor antibiotic rebeccamycin—challenges and advanced approaches in production processes. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(9), 3627–3636. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09741-y>
122. Nigam, M., Suleria, H. A. R., Farzaei, M. H., & Mishra, A. P. (2019). Marine anticancer drugs and their relevant targets: a treasure from the ocean. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27(1), 491–515. <https://doi.org/10.1007/s40199-019-00273-4>
123. Chevrette, M. G., Aicheler, F., Kohlbacher, O., Currie, C. R., & Medema, M. H. (2017). SANDPUMA: ensemble predictions of nonribosomal peptide chemistry reveal biosynthetic diversity across Actinobacteria. *Bioinformatics*, 33(20), 3202–3210. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx400>
124. Cartuche, L., Cruz, D., Ramírez, M. I., Bailón, N., & Malagón, O. (2015). Antibacterial and cytotoxic activity from the extract and fractions of a marine derived bacterium from the *Streptomyces* genus. *Pharmaceutical Biology*, 53(12), 1826–1830. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1010739>
125. Azman, A. S., Othman, I., Fang, C. M., Chan, K. G., Goh, B. H., & Lee, L. H. (2016). Antibacterial, Anticancer and Neuroprotective Activities of Rare Actinobacteria from Mangrove Forest Soils. *Indian Journal of Microbiology*, 57(2), 177–187. <https://doi.org/10.1007/s12088-016-0627-z>
126. Taechowisan, T., Chaisaeng, S., & Phutdhawong, W. S. (2017). Antibacterial, antioxidant and anticancer activities of biphenyls from *Streptomyces* sp. BO-07: an endophyte in *Boesenbergia rotunda* (L.) Mansf A. *Food and Agricultural Immunology*, 28(6), 1330–1346. <https://doi.org/10.1080/09540105.2017.1339669>

127. Karpiński, T., & Adamczak, A. (2018). Anticancer Activity of Bacterial Proteins and Peptides. *Pharmaceutics*, 10(2), 54. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020054>
128. Lee, J. H., Zhang, C., Ko, J. Y., Lee, J. S., & Jeon, Y. J. (2015). Evaluation on Anticancer Effect Against HL-60 Cells and Toxicity in vitro and in vivo of the Phenethyl Acetate Isolated from a Marine Bacterium *Streptomyces griseus*. *Fisheries and aquatic sciences*, 18(1), 35–44. <https://doi.org/10.5657/fas.2015.0035>
129. Hussain, A., Dar, M. S., Bano, N., Hossain, M. M., Basit, R., Bhat, A. Q., Aga, M. A., Ali, S., Hassan, Q. P., & Dar, M. J. (2019). Identification of dinactin, a macrolide antibiotic, as a natural product-based small molecule targeting Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in cancer cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 84(3), 551–559. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03870-x>
130. Elmallah, M. I., Micheau, O., Eid, M. A. G., Hebishy, A. M., & Abdelfattah, M. S. (2017). Marine actinomycete crude extracts with potent TRAIL-resistance overcoming activity against breast cancer cells. *Oncology Reports*, 37(6), 3635–3642. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5595>
131. Ferreira, E. G., Torres, M., da Silva, A. B., Colares, L. F., Pires, K., Lotufo, T. M. C., Silveira, E. R., Pessoa, D. L., Costa, L. V., & Jimenez, P. C. (2016). Prospecting Anticancer Compounds in Actinomycetes Recovered from the Sediments of Saint Peter and Saint Paul's Archipelago, Brazil. *Chemistry & Biodiversity*, 13(9), 1149–1157. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201500514>
132. Savi, D. C., Haminiuk, C. W. I., Sora, G. T. S., Adamoski, D. M., Kenski, J., Winnischofer, S. M. B., & Glienke, C. (2015). ANTITUMOR, ANTIOXIDANT AND ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF SECONDARY METABOLITES EXTRACTED BY ENDOPHYTIC ACTINOMYCETES ISOLATED FROM VOCHYSIA DIVERGENS. INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL, CHEMICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES. <http://www.ijpcbs.com/files/volume5-1-2015/43.pdf>
133. Alapati, K., & Muvva, V. (2013). Evaluation of bioactive compounds produced by *Nocardia levis* MK-VL\_113 & *Streptomyces tendae* TK-VL\_333 for cytotoxic activity. PubMed Central (PMC). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3657865/>

#### Artículos de apoyo:

134. INEGI. (2021, 27 enero). CARACTERÍSTICAS DE LAS DEFUNCIONES REGISTRADAS EN MÉXICO DURANTE ENERO A AGOSTO DE 2020 [Comunicado de prensa]. [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020\\_Pnles.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020_Pnles.pdf)
135. OMS. (2020, diciembre). Mexico Source: Globocan 2020. World Health Organization: Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-factsheets.pdf>
136. OMS. (2020, noviembre). World Source: Globocan 2020. World Health Organization: Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf>
137. OMS. (2021, 3 marzo). Cáncer. World Health Organization: Global Cancer Observatory. [https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cancer#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20es%20una%20de,2%2C21%20millones%20de%20defunciones\)](https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cancer#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20es%20una%20de,2%2C21%20millones%20de%20defunciones)
138. Marinelli, F., & Molinari, F. (2012). LAS FERMENTACIONES EN LA PRODUCCIÓN DE METABOLITOS SECUNDARIOS DE INTERÉS FARMACÉUTICO. COncnecting REpositories. <https://core.ac.uk/download/pdf/230317126.pdf>
139. Winship Cancer Institute (Emory Winship Cancer Institute). (s.f.). Genes del Cáncer. CancerQuest. <https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/genes-de-cancer>
140. Weber, T., & Kim, H. U. (2016). The secondary metabolite bioinformatics portal: Computational tools to facilitate synthetic biology of secondary metabolite production. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 1(2), 69–79. <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2015.12.002>

141. Li, M. H., Ung, P. M., Zajkowski, J., Garneau-Tsodikova, S., & Sherman, D. H. (2009). Automated genome mining for natural products. *BMC Bioinformatics*, 10(1), 185. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-10-185>
142. Yi, G., Sze, S. H., & Thon, M. R. (2007). Identifying clusters of functionally related genes in genomes. *Bioinformatics*, 23(9), 1053–1060. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl673>
143. UI, A., & Wellington, E. (2009). Actinobacteria. *Encyclopedia of Microbiology*, 25–44. <https://doi.org/10.1016/b978-012373944-5.00044-4>
144. Joynt, R., & Seipke, R. F. (2018). A phylogenetic and evolutionary analysis of antimycin biosynthesis. *Microbiology*, 164(1), 28–39. <https://doi.org/10.1099/mic.0.00057>
145. Anandan, R. (2016). *Basics and Biotechnological Applications: Introduction to Actinobacteria*. IntechOpen. <https://www.intechopen.com/books/actinobacteria-basics-and-biotechnological-applications/an-introduction-to-actinobacteria>
146. NIH. (2015). *¿Qué es el cáncer?* Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
147. NIH. (2021). *Tipos de tratamiento*. Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos>
148. NIH. (2020). *Efectos secundarios del tratamiento del cáncer*. Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios>
149. Chen, L., Liu, S., & Tao, Y. (2020). Regulating tumor suppressor genes: post-translational modifications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 1–25. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0196-9>



## 8. ANEXOS

Metodología de elaboración

Scopus<sup>®</sup>



EBSCO

PubMed

Búsqueda de artículos



Selección de artículos



Extracción de datos



Aplicar criterios de inclusión y exclusión



Extracción de contenido



Evaluar la calidad de cada artículo



Redacción



Resultados y conclusión



Presentación de resultados

## “EFECTO DE METABOLITOS SECUNDARIOS PRODUCIDOS POR ACTINOBACTERIAS SPP. EN EL CRECIMIENTO DE DIFERENTES LÍNEAS CELULARES DE CÁNCER Y BÚSQUEDA DE CLÚSTERES BIOSINTÉTICOS ACTINOBACTERIANOS CON EFECTO ANTITUMORAL.”

Tesis teórica para obtener el título de  
Licenciatura en Biomedicina

Directora y asesora de tesis:  
D.C. Maura Cárdenas García

Presenta:

Dolores Viridiana Patiño Parra

### ACTINOBACTERIAS



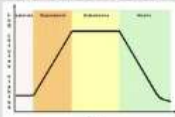
Los metabolitos secundarios producidos por actinobacterias son de gran interés ya que funcionan como antibióticos, antiparasitarios, antifúngicos, antivirales, biorreguladores, inóforos, toxinas, antitumorales y marcadores de especificación intra e interespecifica.

Diferentes especies de actinobacterias, son potenciales productoras de compuestos con efecto anticancerígenos



### ANTICANCERÍGENOS

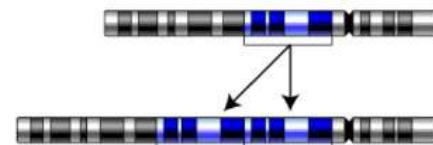
#### ¿EN QUÉ MOMENTO SE PRODUCEN?



En la fase estacionaria de la reproducción bacteriana se producen metabolitos secundarios.

#### ¿CÓMO SE EXPRESAN?

La expresión de compuestos anticancerígenos se ve estrechamente relacionado con la presencia de clústeres de genes.

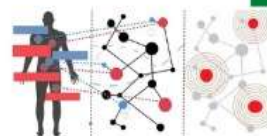


#### ¿DÓNDE SE ENCUENTRAN?



La búsqueda de compuestos anticancerígenos a partir de metabolitos secundarios esta apoyada constantemente con la bioinformática mediante bases de datos y softwares

Los compuestos anticancerígenos tienen diferentes mecanismos de acción los cuales se pueden resumir como dianas moleculares del cáncer.



### ACCIÓN

Tabla de evaluación de artículos principales

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.- Es claramente indicativo del contenido del estudio (problema de investigación y variables principales)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
2.- Es claro, fácil de entender	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
3.- Es conciso (15 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
4.- Identifica las palabras clave (descriptores) del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5.- Utiliza palabras completas (no utiliza abreviaturas ni siglas)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
6.- Usa tono afirmativo	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7.- Es gramaticalmente correcto	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8.- Usa lenguaje sencillo (no usa jerga o jergonza)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9.- Hay autoría múltiple	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI
10.- Incluye instituciones de trabajo sin incluir grados académicos o posiciones jerárquicas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
11.- Incluye la dirección postal y/o electrónica del investigador encargado de la correspondencia	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
12.- Permite identificar el contenido básico de forma rápida y exacta	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
13.- Describe claramente el objetivo / hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
14.- Describe claramente el diseño / metodología	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
15.- Describe claramente los resultados principales	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
16.- Describe claramente las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
17.- Es conciso (250 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
18.- Presenta resultados con valores numéricos (números, tasas, porcentajes, proporciones, etc.)	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI
19.- Usa solamente el texto (no incluye tablas, gráficos ni figuras)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
20.- El texto cita referencias bibliográficas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
21.- Presenta claramente el qué y el porqué de la investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
22.- El tema general se presenta prontamente para pasar luego al problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
23.- El problema de investigación (fenómeno específico de interés) se identifica y se define	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
24.- La razón fundamental por la cual se seleccionó el problema queda claro.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
25.- El problema es importante, es actual, es susceptible de observación y de medición	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
26.- La investigación del problema es factible	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
27.- La revisión identifica lo que se sabe actualmente en función de lo publicado sobre el problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
28.- La revisión es relevante para el problema del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
29.- La revisión refleja información sobre antecedentes del problema, necesaria para apoyar la justificación del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
30.- Las referencias citadas en el texto están bien documentadas y son actuales (El 50% o más de los últimos 10 años antes de la publicación del artículo)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

31.- La relación del problema de investigación con investigaciones previas es directa y clara	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
32.- La organización de la revisión es lógica, según categorías y fecha de publicación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
33.- El estudio selecciona las variables adecuadas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
34.- Las variables son suficientemente claras	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
35.- Los objetivos son adecuados	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
36.- Los objetivos indican en forma inequívoca qué es lo que el investigador intenta hacer (observar, registrar y medir)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
37.- El diseño parece apropiado para el objetivo del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
38.- El diseño se describe suficientemente, caracterizando la dimensión de intervención del investigador (manipulación) de la variable independiente	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
39.- El diseño explica la dimensión temporal (momento y número de veces de recogida de información)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
40.- La muestra parece suficiente como para garantizar la validez externa del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
41.- El método de selección y asignación de sujetos a los grupos de estudio y de control se describe con claridad	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
42.- Se describe claramente los pasos en el procedimiento de recogida de datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
43.- Los datos se analizan en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
44.- Los grupos de estudio y de control son comparables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
45.- La sección de resultados se focaliza en aquellos hallazgos pertinentes y responde a la pregunta de la investigación y/o a la prueba de hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
46.- Las tablas son simples y auto explicativas.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
47.- Las figuras son simples y auto explicativas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
48.- Las figuras y/o tablas permiten visualizar y analizar patrones, tendencias, comparaciones, semejanzas y diferencias en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
49.- Las interpretaciones se basan en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
50.- Los hallazgos se discuten en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
51.- Se discuten adecuadamente las limitaciones del estudio y la forma como pueden afectar las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
52.- Las conclusiones se establecen claramente, como "respuesta" del estudio a la "pregunta" de la investigación, contenida en los objetivos/hipótesis.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
53.- Las referencias son adecuadas (descriptores del título del artículo coinciden con descriptores de los títulos de las referencias)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
54.- Las referencias son actualizadas (El 50% o más de los últimos diez años antes de la publicación del artículo)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
55.- El número de referencias es adecuado (Igual o más de 30)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

56.- La documentación de las referencias es completa (autor, título, lugar de publicación, editorial y año, en caso de libro; autor, título, nombre de revista, volumen, en caso de artículo de revista)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>PORCENTAJE DE APROBACION</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1.- Es claramente indicativo del contenido del estudio (problema de investigación y variables principales)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
2.- Es claro, fácil de entender	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
3.- Es conciso (15 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
4.- Identifica las palabras clave (descriptores) del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5.- Utiliza palabras completas (no utiliza abreviaturas ni siglas)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
6.- Usa tono afirmativo	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7.- Es gramaticalmente correcto	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
8.- Usa lenguaje sencillo (no usa jerga o jergonza)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9.- Hay autoría múltiple	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
10.- Incluye instituciones de trabajo sin incluir grados académicos o posiciones jerárquicas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
11.- Incluye la dirección postal y/o electrónica del investigador encargado de la correspondencia	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
12.- Permite identificar el contenido básico de forma rápida y exacta	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
13.- Describe claramente el objetivo / hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
14.- Describe claramente el diseño / metodología	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
15.- Describe claramente los resultados principales	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
16.- Describe claramente las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
17.- Es conciso (250 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
18.- Presenta resultados con valores numéricos (números, tasas, porcentajes, proporciones, etc.)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
19.- Usa solamente el texto (no incluye tablas, gráficos ni figuras)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
20.- El texto cita referencias bibliográficas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
21.- Presenta claramente el qué y el porqué de la investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
22.- El tema general se presenta prontamente para pasar luego al problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
23.- El problema de investigación (fenómeno específico de interés) se identifica y se define	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
24.- La razón fundamental por la cual se seleccionó el problema queda claro.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
25.- El problema es importante, es actual, es susceptible de observación y de medición	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
26.- La investigación del problema es factible	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
27.- La revisión identifica lo que se sabe actualmente en función de lo publicado sobre el problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
28.- La revisión es relevante para el problema del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

29.- La revisión refleja información sobre antecedentes del problema, necesaria para apoyar la justificación del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
30.- Las referencias citadas en el texto están bien documentadas y son actuales (El 50% o más de los últimos 10 años antes de la publicación del artículo)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI
31.- La relación del problema de investigación con investigaciones previas es directa y clara	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
32.- La organización de la revisión es lógica, según categorías y fecha de publicación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
33.- El estudio selecciona las variables adecuadas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
34.- Las variables son suficientemente claras	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
35.- Los objetivos son adecuados	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
36.- Los objetivos indican en forma inequívoca qué es lo que el investigador intenta hacer (observar, registrar y medir)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
37.- El diseño parece apropiado para el objetivo del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
38.- El diseño se describe suficientemente, caracterizando la dimensión de intervención del investigador (manipulación) de la variable independiente	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
39.- El diseño explica la dimensión temporal (momento y número de veces de recogida de información)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
40.- La muestra parece suficiente como para garantizar la validez externa del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
41.- El método de selección y asignación de sujetos a los grupos de estudio y de control se describe con claridad	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
42.- Se describe claramente los pasos en el procedimiento de recogida de datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
43.- Los datos se analizan en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
44.- Los grupos de estudio y de control son comparables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
45.- La sección de resultados se focaliza en aquellos hallazgos pertinentes y responde a la pregunta de la investigación y/o a la prueba de hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
46.- Las tablas son simples y auto explicativas.	SI	SI	SI		SI	SI	SI	SI	SI	SI
47.- Las figuras son simples y auto explicativas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
48.- Las figuras y/o tablas permiten visualizar y analizar patrones, tendencias, comparaciones, semejanzas y diferencias en los datos	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI
49.- Las interpretaciones se basan en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
50.- Los hallazgos se discuten en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
51.- Se discuten adecuadamente las limitaciones del estudio y la forma como pueden afectar las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
52.- Las conclusiones se establecen claramente, como "respuesta" del estudio a la "pregunta" de la investigación, contenida en los objetivos/hipótesis.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
53.- Las referencias son adecuadas (descriptores del título del artículo)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

coinciden con descriptores de los títulos de las referencias)											
54.- Las referencias son actualizadas (El 50% o más de los últimos diez años antes de la publicación del artículo)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	
55.- El número de referencias es adecuado (Igual o más de 30)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	
56.- La documentación de las referencias es completa (autor, título, lugar de publicación, editorial y año, en caso de libro; autor, título, nombre de revista, volumen, en caso de artículo de revista)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	
<b>PORCENTAJE DE APROBACION</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>100 %</b>	

	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1.- Es claramente indicativo del contenido del estudio (problema de investigación y variables principales)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
2.- Es claro, fácil de entender	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
3.- Es conciso (15 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
4.- Identifica las palabras clave (descriptores) del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5.- Utiliza palabras completas (no utiliza abreviaturas ni siglas)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
6.- Usa tono afirmativo	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7.- Es gramaticalmente correcto	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8.- Usa lenguaje sencillo (no usa jerga o jerigonza)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9.- Hay autoría múltiple	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
10.- Incluye instituciones de trabajo sin incluir grados académicos o posiciones jerárquicas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
11.- Incluye la dirección postal y/o electrónica del investigador encargado de la correspondencia	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
12.- Permite identificar el contenido básico de forma rápida y exacta	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI
13.- Describe claramente el objetivo / hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
14.- Describe claramente el diseño / metodología	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
15.- Describe claramente los resultados principales	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
16.- Describe claramente las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
17.- Es conciso (250 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
18.- Presenta resultados con valores numéricos (números, tasas, porcentajes, proporciones, etc.)	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI
19.- Usa solamente el texto (no incluye tablas, gráficos ni figuras)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
20.- El texto cita referencias bibliográficas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
21.- Presenta claramente el qué y el porqué de la investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
22.- El tema general se presenta prontamente para pasar luego al problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
23.- El problema de investigación (fenómeno específico de interés) se identifica y se define	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
24.- La razón fundamental por la cual se seleccionó el problema queda claro.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
25.- El problema es importante, es actual, es susceptible de observación y de medición	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
26.- La investigación del problema es factible	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

27.- La revisión identifica lo que se sabe actualmente en función de lo publicado sobre el problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
28.- La revisión es relevante para el problema del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
29.- La revisión refleja información sobre antecedentes del problema, necesaria para apoyar la justificación del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
30.- Las referencias citadas en el texto están bien documentadas y son actuales (El 50% o más de los últimos 10 años antes de la publicación del artículo)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
31.- La relación del problema de investigación con investigaciones previas es directa y clara	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
32.- La organización de la revisión es lógica, según categorías y fecha de publicación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
33.- El estudio selecciona las variables adecuadas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
34.- Las variables son suficientemente claras	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
35.- Los objetivos son adecuados	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
36.- Los objetivos indican en forma inequívoca qué es lo que el investigador intenta hacer (observar, registrar y medir)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
37.- El diseño parece apropiado para el objetivo del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
38.- El diseño se describe suficientemente, caracterizando la dimensión de intervención del investigador (manipulación) de la variable independiente	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
39.- El diseño explica la dimensión temporal (momento y número de veces de recogida de información)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
40.- La muestra parece suficiente como para garantizar la validez externa del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
41.- El método de selección y asignación de sujetos a los grupos de estudio y de control se describe con claridad	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
42.- Se describe claramente los pasos en el procedimiento de recogida de datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
43.- Los datos se analizan en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
44.- Los grupos de estudio y de control son comparables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
45.- La sección de resultados se focaliza en aquellos hallazgos pertinentes y responde a la pregunta de la investigación y/o a la prueba de hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
46.- Las tablas son simples y auto explicativas.		SI	SI	S	SI	SI	SI	SI	SI	SI
47.- Las figuras son simples y auto explicativas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
48.- Las figuras y/o tablas permiten visualizar y analizar patrones, tendencias, comparaciones, semejanzas y diferencias en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
49.- Las interpretaciones se basan en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
50.- Los hallazgos se discuten en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
51.- Se discuten adecuadamente las limitaciones del estudio y la forma como pueden afectar las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

52.- Las conclusiones se establecen claramente, como "respuesta" del estudio a la "pregunta" de la investigación, contenida en los objetivos/hipótesis.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
53.- Las referencias son adecuadas (descriptores del título del artículo coinciden con descriptores de los títulos de las referencias)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
54.- Las referencias son actualizadas (El 50% o más de los últimos diez años antes de la publicación del artículo)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
55.- El número de referencias es adecuado (Igual o más de 30)	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI
56.- La documentación de las referencias es completa (autor, título, lugar de publicación, editorial y año, en caso de libro; autor, título, nombre de revista, volumen, en caso de artículo de revista)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>PORCENTAJE DE APROBACION</b>	<b>98.21 %</b>	<b>94.64 %</b>	<b>100 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
1.- Es claramente indicativo del contenido del estudio (problema de investigación y variables principales)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
2.- Es claro, fácil de entender	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
3.- Es conciso (15 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
4.- Identifica las palabras clave (descriptores) del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5.- Utiliza palabras completas (no utiliza abreviaturas ni siglas)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
6.- Usa tono afirmativo	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7.- Es gramaticalmente correcto	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8.- Usa lenguaje sencillo (no usa jerga o jergonza)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9.- Hay autoría múltiple	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
10.- Incluye instituciones de trabajo sin incluir grados académicos o posiciones jerárquicas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
11.- Incluye la dirección postal y/o electrónica del investigador encargado de la correspondencia	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
12.- Permite identificar el contenido básico de forma rápida y exacta	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
13.- Describe claramente el objetivo / hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
14.- Describe claramente el diseño / metodología	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
15.- Describe claramente los resultados principales	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
16.- Describe claramente las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
17.- Es conciso (250 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
18.- Presenta resultados con valores numéricos (números, tasas, porcentajes, proporciones, etc.)	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
19.- Usa solamente el texto (no incluye tablas, gráficos ni figuras)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
20.- El texto cita referencias bibliográficas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
21.- Presenta claramente el qué y el porqué de la investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
22.- El tema general se presenta prontamente para pasar luego al problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
23.- El problema de investigación (fenómeno específico de interés) se identifica y se define	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

24.- La razón fundamental por la cual se seleccionó el problema queda claro.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
25.- El problema es importante, es actual, es susceptible de observación y de medición	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
26.- La investigación del problema es factible	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
27.- La revisión identifica lo que se sabe actualmente en función de lo publicado sobre el problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
28.- La revisión es relevante para el problema del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
29.- La revisión refleja información sobre antecedentes del problema, necesaria para apoyar la justificación del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
30.- Las referencias citadas en el texto están bien documentadas y son actuales (El 50% o más de los últimos 10 años antes de la publicación del artículo)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
31.- La relación del problema de investigación con investigaciones previas es directa y clara	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
32.- La organización de la revisión es lógica, según categorías y fecha de publicación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
33.- El estudio selecciona las variables adecuadas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
34.- Las variables son suficientemente claras	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
35.- Los objetivos son adecuados	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
36.- Los objetivos indican en forma inequívoca qué es lo que el investigador intenta hacer (observar, registrar y medir)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
37.- El diseño parece apropiado para el objetivo del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
38.- El diseño se describe suficientemente, caracterizando la dimensión de intervención del investigador (manipulación) de la variable independiente	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
39.- El diseño explica la dimensión temporal (momento y número de veces de recogida de información)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
40.- La muestra parece suficiente como para garantizar la validez externa del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
41.- El método de selección y asignación de sujetos a los grupos de estudio y de control se describe con claridad	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
42.- Se describe claramente los pasos en el procedimiento de recogida de datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
43.- Los datos se analizan en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
44.- Los grupos de estudio y de control son comparables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
45.- La sección de resultados se focaliza en aquellos hallazgos pertinentes y responde a la pregunta de la investigación y/o a la prueba de hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
46.- Las tablas son simples y auto explicativas.	SI	SI	SI	SI		SI	SI	SI	SI	
47.- Las figuras son simples y auto explicativas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
48.- Las figuras y/o tablas permiten visualizar y analizar patrones, tendencias, comparaciones, semejanzas y diferencias en los datos	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI

49.- Las interpretaciones se basan en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
50.- Los hallazgos se discuten en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
51.- Se discuten adecuadamente las limitaciones del estudio y la forma como pueden afectar las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
52.- Las conclusiones se establecen claramente, como "respuesta" del estudio a la "pregunta" de la investigación, contenida en los objetivos/hipótesis.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
53.- Las referencias son adecuadas (descriptores del título del artículo coinciden con descriptores de los títulos de las referencias)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
54.- Las referencias son actualizadas (El 50% o más de los últimos diez años antes de la publicación del artículo)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
55.- El número de referencias es adecuado (Igual o más de 30)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
56.- La documentación de las referencias es completa (autor, título, lugar de publicación, editorial y año, en caso de libro; autor, título, nombre de revista, volumen, en caso de artículo de revista)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>PORCENTAJE DE APROBACION</b>	<b>96.42 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>100 %</b>	<b>94.64 %</b>

	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
1.- Es claramente indicativo del contenido del estudio (problema de investigación y variables principales)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
2.- Es claro, fácil de entender	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
3.- Es conciso (15 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
4.- Identifica las palabras clave (descriptores) del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5.- Utiliza palabras completas (no utiliza abreviaturas ni siglas)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
6.- Usa tono afirmativo	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7.- Es gramaticalmente correcto	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8.- Usa lenguaje sencillo (no usa jerga o jergonza)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9.- Hay autoría múltiple	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
10.- Incluye instituciones de trabajo sin incluir grados académicos o posiciones jerárquicas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
11.- Incluye la dirección postal y/o electrónica del investigador encargado de la correspondencia	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
12.- Permite identificar el contenido básico de forma rápida y exacta	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
13.- Describe claramente el objetivo / hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
14.- Describe claramente el diseño / metodología	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
15.- Describe claramente los resultados principales	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
16.- Describe claramente las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
17.- Es conciso (250 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
18.- Presenta resultados con valores numéricos (números, tasas, porcentajes, proporciones, etc.)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
19.- Usa solamente el texto (no incluye tablas, gráficos ni figuras)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
20.- El texto cita referencias bibliográficas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
21.- Presenta claramente el qué y el porqué de la investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

22.- El tema general se presenta prontamente para pasar luego al problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
23.- El problema de investigación (fenómeno específico de interés) se identifica y se define	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
24.- La razón fundamental por la cual se seleccionó el problema queda claro.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
25.- El problema es importante, es actual, es susceptible de observación y de medición	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
26.- La investigación del problema es factible	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
27.- La revisión identifica lo que se sabe actualmente en función de lo publicado sobre el problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
28.- La revisión es relevante para el problema del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
29.- La revisión refleja información sobre antecedentes del problema, necesaria para apoyar la justificación del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
30.- Las referencias citadas en el texto están bien documentadas y son actuales (El 50% o más de los últimos 10 años antes de la publicación del artículo)	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI
31.- La relación del problema de investigación con investigaciones previas es directa y clara	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
32.- La organización de la revisión es lógica, según categorías y fecha de publicación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
33.- El estudio selecciona las variables adecuadas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
34.- Las variables son suficientemente claras	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
35.- Los objetivos son adecuados	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
36.- Los objetivos indican en forma inequívoca qué es lo que el investigador intenta hacer (observar, registrar y medir)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
37.- El diseño parece apropiado para el objetivo del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
38.- El diseño se describe suficientemente, caracterizando la dimensión de intervención del investigador (manipulación) de la variable independiente	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
39.- El diseño explica la dimensión temporal (momento y número de veces de recogida de información)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
40.- La muestra parece suficiente como para garantizar la validez externa del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
41.- El método de selección y asignación de sujetos a los grupos de estudio y de control se describe con claridad	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
42.- Se describe claramente los pasos en el procedimiento de recogida de datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
43.- Los datos se analizan en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
44.- Los grupos de estudio y de control son comparables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
45.- La sección de resultados se focaliza en aquellos hallazgos pertinentes y responde a la pregunta de la investigación y/o a la prueba de hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
46.- Las tablas son simples y auto explicativas.		SI		SI		SI	SI	SI	SI	SI

47.- Las figuras son simples y auto explicativos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
48.- Las figuras y/o tablas permiten visualizar y analizar patrones, tendencias, comparaciones, semejanzas y diferencias en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
49.- Las interpretaciones se basan en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
50.- Los hallazgos se discuten en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
51.- Se discuten adecuadamente las limitaciones del estudio y la forma como pueden afectar las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
52.- Las conclusiones se establecen claramente, como "respuesta" del estudio a la "pregunta" de la investigación, contenida en los objetivos/hipótesis.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
53.- Las referencias son adecuadas (descriptores del título del artículo coinciden con descriptores de los títulos de las referencias)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
54.- Las referencias son actualizadas (El 50% o más de los últimos diez años antes de la publicación del artículo)	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI
55.- El número de referencias es adecuado (Igual o más de 30)	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI
56.- La documentación de las referencias es completa (autor, título, lugar de publicación, editorial y año, en caso de libro; autor, título, nombre de revista, volumen, en caso de artículo de revista)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>PORCENTAJE DE APROBACION</b>	<b>94.64 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>100 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
1.- Es claramente indicativo del contenido del estudio (problema de investigación y variables principales)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
2.- Es claro, fácil de entender	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
3.- Es conciso (15 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
4.- Identifica las palabras clave (descriptores) del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5.- Utiliza palabras completas (no utiliza abreviaturas ni siglas)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
6.- Usa tono afirmativo	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7.- Es gramaticalmente correcto	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8.- Usa lenguaje sencillo (no usa jerga o jergonza)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9.- Hay autoría múltiple	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
10.- Incluye instituciones de trabajo sin incluir grados académicos o posiciones jerárquicas	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
11.- Incluye la dirección postal y/o electrónica del investigador encargado de la correspondencia	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
12.- Permite identificar el contenido básico de forma rápida y exacta	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
13.- Describe claramente el objetivo / hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
14.- Describe claramente el diseño / metodología	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
15.- Describe claramente los resultados principales	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
16.- Describe claramente las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
17.- Es conciso (250 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

18.- Presenta resultados con valores numéricos (números, tasas, porcentajes, proporciones, etc.)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
19.- Usa solamente el texto (no incluye tablas, gráficos ni figuras)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
20.- El texto cita referencias bibliográficas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
21.- Presenta claramente el qué y el porqué de la investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
22.- El tema general se presenta prontamente para pasar luego al problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
23.- El problema de investigación (fenómeno específico de interés) se identifica y se define	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
24.- La razón fundamental por la cual se seleccionó el problema queda claro.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
25.- El problema es importante, es actual, es susceptible de observación y de medición	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
26.- La investigación del problema es factible	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
27.- La revisión identifica lo que se sabe actualmente en función de lo publicado sobre el problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
28.- La revisión es relevante para el problema del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
29.- La revisión refleja información sobre antecedentes del problema, necesaria para apoyar la justificación del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
30.- Las referencias citadas en el texto están bien documentadas y son actuales (El 50% o más de los últimos 10 años antes de la publicación del artículo)	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI
31.- La relación del problema de investigación con investigaciones previas es directa y clara	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
32.- La organización de la revisión es lógica, según categorías y fecha de publicación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
33.- El estudio selecciona las variables adecuadas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
34.- Las variables son suficientemente claras	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
35.- Los objetivos son adecuados	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
36.- Los objetivos indican en forma inequívoca qué es lo que el investigador intenta hacer (observar, registrar y medir)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
37.- El diseño parece apropiado para el objetivo del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
38.- El diseño se describe suficientemente, caracterizando la dimensión de intervención del investigador (manipulación) de la variable independiente	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
39.- El diseño explica la dimensión temporal (momento y número de veces de recogida de información)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
40.- La muestra parece suficiente como para garantizar la validez externa del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
41.- El método de selección y asignación de sujetos a los grupos de estudio y de control se describe con claridad	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
42.- Se describe claramente los pasos en el procedimiento de recogida de datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
43.- Los datos se analizan en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

44.- Los grupos de estudio y de control son comparables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
45.- La sección de resultados se focaliza en aquellos hallazgos pertinentes y responde a la pregunta de la investigación y/o a la prueba de hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
46.- Las tablas son simples y auto explicativas.	SI		SI	SI		SI			SI	SI
47.- Las figuras son simples y auto explicativas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
48.- Las figuras y/o tablas permiten visualizar y analizar patrones, tendencias, comparaciones, semejanzas y diferencias en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
49.- Las interpretaciones se basan en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
50.- Los hallazgos se discuten en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
51.- Se discuten adecuadamente las limitaciones del estudio y la forma como pueden afectar las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
52.- Las conclusiones se establecen claramente, como "respuesta" del estudio a la "pregunta" de la investigación, contenida en los objetivos/hipótesis.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
53.- Las referencias son adecuadas (descriptores del título del artículo coinciden con descriptores de los títulos de las referencias)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
54.- Las referencias son actualizadas (El 50% o más de los últimos diez años antes de la publicación del artículo)	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI
55.- El número de referencias es adecuado (Igual o más de 30)	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO
56.- La documentación de las referencias es completa (autor, título, lugar de publicación, editorial y año, en caso de libro; autor, título, nombre de revista, volumen, en caso de artículo de revista)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>PORCENTAJE DE APROBACION</b>	<b>98.21 %</b>	<b>92.85 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>98.21 %</b>

	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
1.- Es claramente indicativo del contenido del estudio (problema de investigación y variables principales)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
2.- Es claro, fácil de entender	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
3.- Es conciso (15 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
4.- Identifica las palabras clave (descriptores) del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5.- Utiliza palabras completas (no utiliza abreviaturas ni siglas)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
6.- Usa tono afirmativo	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7.- Es gramaticalmente correcto	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8.- Usa lenguaje sencillo (no usa jerga o jerigonza)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9.- Hay autoría múltiple	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
10.- Incluye instituciones de trabajo sin incluir grados académicos o posiciones jerárquicas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
11.- Incluye la dirección postal y/o electrónica del investigador encargado de la correspondencia	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
12.- Permite identificar el contenido básico de forma rápida y exacta	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
13.- Describe claramente el objetivo / hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

14.- Describe claramente el diseño / metodología	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
15.- Describe claramente los resultados principales	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
16.- Describe claramente las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
17.- Es conciso (250 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
18.- Presenta resultados con valores numéricos (números, tasas, porcentajes, proporciones, etc.)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI
19.- Usa solamente el texto (no incluye tablas, gráficos ni figuras)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI
20.- El texto cita referencias bibliográficas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
21.- Presenta claramente el qué y el porqué de la investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
22.- El tema general se presenta prontamente para pasar luego al problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
23.- El problema de investigación (fenómeno específico de interés) se identifica y se define	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
24.- La razón fundamental por la cual se seleccionó el problema queda claro.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
25.- El problema es importante, es actual, es susceptible de observación y de medición	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
26.- La investigación del problema es factible	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
27.- La revisión identifica lo que se sabe actualmente en función de lo publicado sobre el problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
28.- La revisión es relevante para el problema del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
29.- La revisión refleja información sobre antecedentes del problema, necesaria para apoyar la justificación del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
30.- Las referencias citadas en el texto están bien documentadas y son actuales (El 50% o más de los últimos 10 años antes de la publicación del artículo)	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
31.- La relación del problema de investigación con investigaciones previas es directa y clara	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
32.- La organización de la revisión es lógica, según categorías y fecha de publicación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
33.- El estudio selecciona las variables adecuadas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
34.- Las variables son suficientemente claras	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
35.- Los objetivos son adecuados	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
36.- Los objetivos indican en forma inequívoca qué es lo que el investigador intenta hacer (observar, registrar y medir)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
37.- El diseño parece apropiado para el objetivo del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
38.- El diseño se describe suficientemente, caracterizando la dimensión de intervención del investigador (manipulación) de la variable independiente	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
39.- El diseño explica la dimensión temporal (momento y número de veces de recogida de información)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
40.- La muestra parece suficiente como para garantizar la validez externa del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

41.- El método de selección y asignación de sujetos a los grupos de estudio y de control se describe con claridad	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
42.- Se describe claramente los pasos en el procedimiento de recogida de datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
43.- Los datos se analizan en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
44.- Los grupos de estudio y de control son comparables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
45.- La sección de resultados se focaliza en aquellos hallazgos pertinentes y responde a la pregunta de la investigación y/o a la prueba de hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
46.- Las tablas son simples y auto explicativas.		SI	SI			SI	SI	SI		
47.- Las figuras son simples y auto explicativas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	
48.- Las figuras y/o tablas permiten visualizar y analizar patrones, tendencias, comparaciones, semejanzas y diferencias en los datos	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	
49.- Las interpretaciones se basan en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
50.- Los hallazgos se discuten en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
51.- Se discuten adecuadamente las limitaciones del estudio y la forma como pueden afectar las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
52.- Las conclusiones se establecen claramente, como "respuesta" del estudio a la "pregunta" de la investigación, contenida en los objetivos/hipótesis.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
53.- Las referencias son adecuadas (descriptores del título del artículo coinciden con descriptores de los títulos de las referencias)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
54.- Las referencias son actualizadas (El 50% o más de los últimos diez años antes de la publicación del artículo)	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
55.- El número de referencias es adecuado (Igual o más de 30)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO
56.- La documentación de las referencias es completa (autor, título, lugar de publicación, editorial y año, en caso de libro; autor, título, nombre de revista, volumen, en caso de artículo de revista)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>PORCENTAJE DE APROBACION</b>	<b>92.85 %</b>	<b>100 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>94.64 %</b>	<b>89.28 %</b>

	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
1.- Es claramente indicativo del contenido del estudio (problema de investigación y variables principales)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
2.- Es claro, fácil de entender	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
3.- Es conciso (15 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
4.- Identifica las palabras clave (descriptores) del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5.- Utiliza palabras completas (no utiliza abreviaturas ni siglas)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
6.- Usa tono afirmativo	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7.- Es gramaticalmente correcto	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8.- Usa lenguaje sencillo (no usa jerga o jerigonza)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9.- Hay autoría múltiple	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI
10.- Incluye instituciones de trabajo sin incluir grados académicos o posiciones jerárquicas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

11.- Incluye la dirección postal y/o electrónica del investigador encargado de la correspondencia	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
12.- Permite identificar el contenido básico de forma rápida y exacta	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
13.- Describe claramente el objetivo / hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
14.- Describe claramente el diseño / metodología	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
15.- Describe claramente los resultados principales	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
16.- Describe claramente las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
17.- Es conciso (250 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
18.- Presenta resultados con valores numéricos (números, tasas, porcentajes, proporciones, etc.)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
19.- Usa solamente el texto (no incluye tablas, gráficos ni figuras)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
20.- El texto cita referencias bibliográficas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
21.- Presenta claramente el qué y el porqué de la investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
22.- El tema general se presenta prontamente para pasar luego al problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
23.- El problema de investigación (fenómeno específico de interés) se identifica y se define	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
24.- La razón fundamental por la cual se seleccionó el problema queda claro.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
25.- El problema es importante, es actual, es susceptible de observación y de medición	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
26.- La investigación del problema es factible	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
27.- La revisión identifica lo que se sabe actualmente en función de lo publicado sobre el problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
28.- La revisión es relevante para el problema del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
29.- La revisión refleja información sobre antecedentes del problema, necesaria para apoyar la justificación del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
30.- Las referencias citadas en el texto están bien documentadas y son actuales (El 50% o más de los últimos 10 años antes de la publicación del artículo)	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI	NO	SI
31.- La relación del problema de investigación con investigaciones previas es directa y clara	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
32.- La organización de la revisión es lógica, según categorías y fecha de publicación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
33.- El estudio selecciona las variables adecuadas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
34.- Las variables son suficientemente claras	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
35.- Los objetivos son adecuados	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
36.- Los objetivos indican en forma inequívoca qué es lo que el investigador intenta hacer (observar, registrar y medir)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
37.- El diseño parece apropiado para el objetivo del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
38.- El diseño se describe suficientemente, caracterizando la dimensión de intervención del investigador (manipulación) de la variable independiente	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

39.- El diseño explica la dimensión temporal (momento y número de veces de recogida de información)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
40.- La muestra parece suficiente como para garantizar la validez externa del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
41.- El método de selección y asignación de sujetos a los grupos de estudio y de control se describe con claridad	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
42.- Se describe claramente los pasos en el procedimiento de recogida de datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
43.- Los datos se analizan en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
44.- Los grupos de estudio y de control son comparables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
45.- La sección de resultados se focaliza en aquellos hallazgos pertinentes y responde a la pregunta de la investigación y/o a la prueba de hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
46.- Las tablas son simples y auto explicativas.	SI	SI	SI	SI	SI	SI		SI	SI	SI	SI
47.- Las figuras son simples y auto explicativas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
48.- Las figuras y/o tablas permiten visualizar y analizar patrones, tendencias, comparaciones, semejanzas y diferencias en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
49.- Las interpretaciones se basan en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
50.- Los hallazgos se discuten en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
51.- Se discuten adecuadamente las limitaciones del estudio y la forma como pueden afectar las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
52.- Las conclusiones se establecen claramente, como "respuesta" del estudio a la "pregunta" de la investigación, contenida en los objetivos/hipótesis.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
53.- Las referencias son adecuadas (descriptores del título del artículo coinciden con descriptores de los títulos de las referencias)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
54.- Las referencias son actualizadas (El 50% o más de los últimos diez años antes de la publicación del artículo)	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI
55.- El número de referencias es adecuado (Igual o más de 30)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI
56.- La documentación de las referencias es completa (autor, título, lugar de publicación, editorial y año, en caso de libro; autor, título, nombre de revista, volumen, en caso de artículo de revista)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>PORCENTAJE DE APROBACION</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>100 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>100 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>94.64 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
1.- Es claramente indicativo del contenido del estudio (problema de investigación y variables principales)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
2.- Es claro, fácil de entender	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
3.- Es conciso (15 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
4.- Identifica las palabras clave (descriptores) del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5.- Utiliza palabras completas (no utiliza abreviaturas ni siglas)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
6.- Usa tono afirmativo	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7.- Es gramaticalmente correcto	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

8.- Usa lenguaje sencillo (no usa jerga o jergonza)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9.- Hay autoría múltiple	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
10.- Incluye instituciones de trabajo sin incluir grados académicos o posiciones jerárquicas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
11.- Incluye la dirección postal y/o electrónica del investigador encargado de la correspondencia	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
12.- Permite identificar el contenido básico de forma rápida y exacta	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
13.- Describe claramente el objetivo / hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
14.- Describe claramente el diseño / metodología	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
15.- Describe claramente los resultados principales	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
16.- Describe claramente las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
17.- Es conciso (250 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
18.- Presenta resultados con valores numéricos (números, tasas, porcentajes, proporciones, etc.)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
19.- Usa solamente el texto (no incluye tablas, gráficos ni figuras)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
20.- El texto cita referencias bibliográficas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
21.- Presenta claramente el qué y el porqué de la investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
22.- El tema general se presenta prontamente para pasar luego al problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
23.- El problema de investigación (fenómeno específico de interés) se identifica y se define	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
24.- La razón fundamental por la cual se seleccionó el problema queda claro.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
25.- El problema es importante, es actual, es susceptible de observación y de medición	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
26.- La investigación del problema es factible	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
27.- La revisión identifica lo que se sabe actualmente en función de lo publicado sobre el problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
28.- La revisión es relevante para el problema del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
29.- La revisión refleja información sobre antecedentes del problema, necesaria para apoyar la justificación del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
30.- Las referencias citadas en el texto están bien documentadas y son actuales (El 50% o más de los últimos 10 años antes de la publicación del artículo)	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI
31.- La relación del problema de investigación con investigaciones previas es directa y clara	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
32.- La organización de la revisión es lógica, según categorías y fecha de publicación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
33.- El estudio selecciona las variables adecuadas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
34.- Las variables son suficientemente claras	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
35.- Los objetivos son adecuados	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
36.- Los objetivos indican en forma inequívoca qué es lo que el investigador intenta hacer (observar, registrar y medir)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

37.- El diseño parece apropiado para el objetivo del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
38.- El diseño se describe suficientemente, caracterizando la dimensión de intervención del investigador (manipulación) de la variable independiente	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
39.- El diseño explica la dimensión temporal (momento y número de veces de recogida de información)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
40.- La muestra parece suficiente como para garantizar la validez externa del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
41.- El método de selección y asignación de sujetos a los grupos de estudio y de control se describe con claridad	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
42.- Se describe claramente los pasos en el procedimiento de recogida de datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
43.- Los datos se analizan en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
44.- Los grupos de estudio y de control son comparables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
45.- La sección de resultados se focaliza en aquellos hallazgos pertinentes y responde a la pregunta de la investigación y/o a la prueba de hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
46.- Las tablas son simples y auto explicativas.	/	SI	/	SI	/	SI	SI	SI	SI	SI	/
47.- Las figuras son simples y auto explicativas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
48.- Las figuras y/o tablas permiten visualizar y analizar patrones, tendencias, comparaciones, semejanzas y diferencias en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
49.- Las interpretaciones se basan en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
50.- Los hallazgos se discuten en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
51.- Se discuten adecuadamente las limitaciones del estudio y la forma como pueden afectar las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
52.- Las conclusiones se establecen claramente, como "respuesta" del estudio a la "pregunta" de la investigación, contenida en los objetivos/hipótesis.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
53.- Las referencias son adecuadas (descriptores del título del artículo coinciden con descriptores de los títulos de las referencias)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
54.- Las referencias son actualizadas (El 50% o más de los últimos diez años antes de la publicación del artículo)	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI
55.- El número de referencias es adecuado (Igual o más de 30)	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
56.- La documentación de las referencias es completa (autor, título, lugar de publicación, editorial y año, en caso de libro; autor, título, nombre de revista, volumen, en caso de artículo de revista)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>PORCENTAJE DE APROBACION</b>	<b>98.21 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>98.21 %</b>

	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1.- Es claramente indicativo del contenido del estudio (problema de investigación y variables principales)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
2.- Es claro, fácil de entender	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
3.- Es conciso (15 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

4.- Identifica las palabras clave (descriptores) del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5.- Utiliza palabras completas (no utiliza abreviaturas ni siglas)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
6.- Usa tono afirmativo	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7.- Es gramaticalmente correcto	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8.- Usa lenguaje sencillo (no usa jerga o jerigonza)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9.- Hay autoría múltiple	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
10.- Incluye instituciones de trabajo sin incluir grados académicos o posiciones jerárquicas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
11.- Incluye la dirección postal y/o electrónica del investigador encargado de la correspondencia	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
12.- Permite identificar el contenido básico de forma rápida y exacta	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
13.- Describe claramente el objetivo / hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
14.- Describe claramente el diseño / metodología	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
15.- Describe claramente los resultados principales	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
16.- Describe claramente las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
17.- Es conciso (250 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
18.- Presenta resultados con valores numéricos (números, tasas, porcentajes, proporciones, etc.)	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
19.- Usa solamente el texto (no incluye tablas, gráficos ni figuras)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
20.- El texto cita referencias bibliográficas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
21.- Presenta claramente el qué y el porqué de la investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
22.- El tema general se presenta prontamente para pasar luego al problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
23.- El problema de investigación (fenómeno específico de interés) se identifica y se define	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
24.- La razón fundamental por la cual se seleccionó el problema queda claro.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
25.- El problema es importante, es actual, es susceptible de observación y de medición	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
26.- La investigación del problema es factible	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
27.- La revisión identifica lo que se sabe actualmente en función de lo publicado sobre el problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
28.- La revisión es relevante para el problema del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
29.- La revisión refleja información sobre antecedentes del problema, necesaria para apoyar la justificación del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
30.- Las referencias citadas en el texto están bien documentadas y son actuales (El 50% o más de los últimos 10 años antes de la publicación del artículo)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI
31.- La relación del problema de investigación con investigaciones previas es directa y clara	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
32.- La organización de la revisión es lógica, según categorías y fecha de publicación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
33.- El estudio selecciona las variables adecuadas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

34.- Las variables son suficientemente claras	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
35.- Los objetivos son adecuados	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
36.- Los objetivos indican en forma inequívoca qué es lo que el investigador intenta hacer (observar, registrar y medir)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
37.- El diseño parece apropiado para el objetivo del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
38.- El diseño se describe suficientemente, caracterizando la dimensión de intervención del investigador (manipulación) de la variable independiente	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
39.- El diseño explica la dimensión temporal (momento y número de veces de recogida de información)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
40.- La muestra parece suficiente como para garantizar la validez externa del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
41.- El método de selección y asignación de sujetos a los grupos de estudio y de control se describe con claridad	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
42.- Se describe claramente los pasos en el procedimiento de recogida de datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
43.- Los datos se analizan en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
44.- Los grupos de estudio y de control son comparables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
45.- La sección de resultados se focaliza en aquellos hallazgos pertinentes y responde a la pregunta de la investigación y/o a la prueba de hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
46.- Las tablas son simples y auto explicativas.			SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	
47.- Las figuras son simples y auto explicativas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
48.- Las figuras y/o tablas permiten visualizar y analizar patrones, tendencias, comparaciones, semejanzas y diferencias en los datos	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
49.- Las interpretaciones se basan en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
50.- Los hallazgos se discuten en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
51.- Se discuten adecuadamente las limitaciones del estudio y la forma como pueden afectar las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
52.- Las conclusiones se establecen claramente, como "respuesta" del estudio a la "pregunta" de la investigación, contenida en los objetivos/hipótesis.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
53.- Las referencias son adecuadas (descriptores del título del artículo coinciden con descriptores de los títulos de las referencias)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
54.- Las referencias son actualizadas (El 50% o más de los últimos diez años antes de la publicación del artículo)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
55.- El número de referencias es adecuado (Igual o más de 30)	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO
56.- La documentación de las referencias es completa (autor, título, lugar de publicación, editorial y año, en caso de libro; autor, título, nombre de revista, volumen, en caso de artículo de revista)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>PORCENTAJE DE APROBACION</b>	<b>94.64 %</b>	<b>94.64 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>100 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>96.42 %</b>

	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110
1.- Es claramente indicativo del contenido del estudio (problema de investigación y variables principales)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
2.- Es claro, fácil de entender	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
3.- Es conciso (15 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
4.- Identifica las palabras clave (descriptores) del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5.- Utiliza palabras completas (no utiliza abreviaturas ni siglas)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
6.- Usa tono afirmativo	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7.- Es gramaticalmente correcto	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8.- Usa lenguaje sencillo (no usa jerga o jergonza)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9.- Hay autoría múltiple	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI
10.- Incluye instituciones de trabajo sin incluir grados académicos o posiciones jerárquicas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
11.- Incluye la dirección postal y/o electrónica del investigador encargado de la correspondencia	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
12.- Permite identificar el contenido básico de forma rápida y exacta	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
13.- Describe claramente el objetivo / hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
14.- Describe claramente el diseño / metodología	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
15.- Describe claramente los resultados principales	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
16.- Describe claramente las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
17.- Es conciso (250 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
18.- Presenta resultados con valores numéricos (números, tasas, porcentajes, proporciones, etc.)	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI
19.- Usa solamente el texto (no incluye tablas, gráficos ni figuras)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
20.- El texto cita referencias bibliográficas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
21.- Presenta claramente el qué y el porqué de la investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
22.- El tema general se presenta prontamente para pasar luego al problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
23.- El problema de investigación (fenómeno específico de interés) se identifica y se define	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
24.- La razón fundamental por la cual se seleccionó el problema queda claro.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
25.- El problema es importante, es actual, es susceptible de observación y de medición	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
26.- La investigación del problema es factible	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
27.- La revisión identifica lo que se sabe actualmente en función de lo publicado sobre el problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
28.- La revisión es relevante para el problema del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
29.- La revisión refleja información sobre antecedentes del problema, necesaria para apoyar la justificación del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
30.- Las referencias citadas en el texto están bien documentadas y son actuales (El 50% o más de los últimos 10 años antes de la publicación del artículo)	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
31.- La relación del problema de investigación con investigaciones previas es directa y clara	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

32.- La organización de la revisión es lógica, según categorías y fecha de publicación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
33.- El estudio selecciona las variables adecuadas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
34.- Las variables son suficientemente claras	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
35.- Los objetivos son adecuados	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
36.- Los objetivos indican en forma inequívoca qué es lo que el investigador intenta hacer (observar, registrar y medir)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
37.- El diseño parece apropiado para el objetivo del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
38.- El diseño se describe suficientemente, caracterizando la dimensión de intervención del investigador (manipulación) de la variable independiente	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
39.- El diseño explica la dimensión temporal (momento y número de veces de recogida de información)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
40.- La muestra parece suficiente como para garantizar la validez externa del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
41.- El método de selección y asignación de sujetos a los grupos de estudio y de control se describe con claridad	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
42.- Se describe claramente los pasos en el procedimiento de recogida de datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
43.- Los datos se analizan en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
44.- Los grupos de estudio y de control son comparables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
45.- La sección de resultados se focaliza en aquellos hallazgos pertinentes y responde a la pregunta de la investigación y/o a la prueba de hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
46.- Las tablas son simples y auto explicativas.	SI	SI		SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
47.- Las figuras son simples y auto explicativas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI		SI	SI
48.- Las figuras y/o tablas permiten visualizar y analizar patrones, tendencias, comparaciones, semejanzas y diferencias en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
49.- Las interpretaciones se basan en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
50.- Los hallazgos se discuten en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
51.- Se discuten adecuadamente las limitaciones del estudio y la forma como pueden afectar las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
52.- Las conclusiones se establecen claramente, como "respuesta" del estudio a la "pregunta" de la investigación, contenida en los objetivos/hipótesis.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
53.- Las referencias son adecuadas (descriptores del título del artículo coinciden con descriptores de los títulos de las referencias)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
54.- Las referencias son actualizadas (El 50% o más de los últimos diez años antes de la publicación del artículo)	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
55.- El número de referencias es adecuado (Igual o más de 30)	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
56.- La documentación de las referencias es completa (autor, título, lugar de publicación, editorial y año, en caso de	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

libro; autor, título, nombre de revista, volumen, en caso de artículo de revista											
<b>PORCENTAJE DE APROBACION</b>	<b>94.64 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	

	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
1.- Es claramente indicativo del contenido del estudio (problema de investigación y variables principales)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
2.- Es claro, fácil de entender	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
3.- Es conciso (15 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
4.- Identifica las palabras clave (descriptores) del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5.- Utiliza palabras completas (no utiliza abreviaturas ni siglas)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
6.- Usa tono afirmativo	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7.- Es gramaticalmente correcto	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8.- Usa lenguaje sencillo (no usa jerga o jergonza)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9.- Hay autoría múltiple	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
10.- Incluye instituciones de trabajo sin incluir grados académicos o posiciones jerárquicas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
11.- Incluye la dirección postal y/o electrónica del investigador encargado de la correspondencia	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
12.- Permite identificar el contenido básico de forma rápida y exacta	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
13.- Describe claramente el objetivo / hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
14.- Describe claramente el diseño / metodología	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
15.- Describe claramente los resultados principales	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
16.- Describe claramente las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
17.- Es conciso (250 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
18.- Presenta resultados con valores numéricos (números, tasas, porcentajes, proporciones, etc.)	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI
19.- Usa solamente el texto (no incluye tablas, gráficos ni figuras)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
20.- El texto cita referencias bibliográficas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
21.- Presenta claramente el qué y el porqué de la investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
22.- El tema general se presenta prontamente para pasar luego al problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
23.- El problema de investigación (fenómeno específico de interés) se identifica y se define	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
24.- La razón fundamental por la cual se seleccionó el problema queda claro.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
25.- El problema es importante, es actual, es susceptible de observación y de medición	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
26.- La investigación del problema es factible	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
27.- La revisión identifica lo que se sabe actualmente en función de lo publicado sobre el problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
28.- La revisión es relevante para el problema del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
29.- La revisión refleja información sobre antecedentes del problema, necesaria para apoyar la justificación del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
30.- Las referencias citadas en el texto están bien documentadas y son actuales	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

(El 50% o más de los últimos 10 años antes de la publicación del artículo)										
31.- La relación del problema de investigación con investigaciones previas es directa y clara	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
32.- La organización de la revisión es lógica, según categorías y fecha de publicación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
33.- El estudio selecciona las variables adecuadas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
34.- Las variables son suficientemente claras	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
35.- Los objetivos son adecuados	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
36.- Los objetivos indican en forma inequívoca qué es lo que el investigador intenta hacer (observar, registrar y medir)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
37.- El diseño parece apropiado para el objetivo del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
38.- El diseño se describe suficientemente, caracterizando la dimensión de intervención del investigador (manipulación) de la variable independiente	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
39.- El diseño explica la dimensión temporal (momento y número de veces de recogida de información)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
40.- La muestra parece suficiente como para garantizar la validez externa del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
41.- El método de selección y asignación de sujetos a los grupos de estudio y de control se describe con claridad	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
42.- Se describe claramente los pasos en el procedimiento de recogida de datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
43.- Los datos se analizan en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
44.- Los grupos de estudio y de control son comparables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
45.- La sección de resultados se focaliza en aquellos hallazgos pertinentes y responde a la pregunta de la investigación y/o a la prueba de hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
46.- Las tablas son simples y auto explicativas.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
47.- Las figuras son simples y auto explicativas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
48.- Las figuras y/o tablas permiten visualizar y analizar patrones, tendencias, comparaciones, semejanzas y diferencias en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
49.- Las interpretaciones se basan en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
50.- Los hallazgos se discuten en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
51.- Se discuten adecuadamente las limitaciones del estudio y la forma como pueden afectar las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
52.- Las conclusiones se establecen claramente, como "respuesta" del estudio a la "pregunta" de la investigación, contenida en los objetivos/hipótesis.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
53.- Las referencias son adecuadas (descriptores del título del artículo coinciden con descriptores de los títulos de las referencias)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
54.- Las referencias son actualizadas (El 50% o más de los últimos diez años antes de la publicación del artículo)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

55.- El número de referencias es adecuado (Igual o más de 30)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
56.- La documentación de las referencias es completa (autor, título, lugar de publicación, editorial y año, en caso de libro; autor, título, nombre de revista, volumen, en caso de artículo de revista)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>PORCENTAJE DE APROBACION</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130
1.- Es claramente indicativo del contenido del estudio (problema de investigación y variables principales)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
2.- Es claro, fácil de entender	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
3.- Es conciso (15 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
4.- Identifica las palabras clave (descriptores) del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
5.- Utiliza palabras completas (no utiliza abreviaturas ni siglas)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
6.- Usa tono afirmativo	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7.- Es gramaticalmente correcto	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
8.- Usa lenguaje sencillo (no usa jerga o jerigonza)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9.- Hay autoría múltiple	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
10.- Incluye instituciones de trabajo sin incluir grados académicos o posiciones jerárquicas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
11.- Incluye la dirección postal y/o electrónica del investigador encargado de la correspondencia	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
12.- Permite identificar el contenido básico de forma rápida y exacta	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
13.- Describe claramente el objetivo / hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
14.- Describe claramente el diseño / metodología	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
15.- Describe claramente los resultados principales	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
16.- Describe claramente las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
17.- Es conciso (250 palabras)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
18.- Presenta resultados con valores numéricos (números, tasas, porcentajes, proporciones, etc.)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
19.- Usa solamente el texto (no incluye tablas, gráficos ni figuras)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
20.- El texto cita referencias bibliográficas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
21.- Presenta claramente el qué y el porqué de la investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
22.- El tema general se presenta prontamente para pasar luego al problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
23.- El problema de investigación (fenómeno específico de interés) se identifica y se define	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
24.- La razón fundamental por la cual se seleccionó el problema queda claro.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
25.- El problema es importante, es actual, es susceptible de observación y de medición	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
26.- La investigación del problema es factible	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
27.- La revisión identifica lo que se sabe actualmente en función de lo publicado sobre el problema de investigación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
28.- La revisión es relevante para el problema del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

29.- La revisión refleja información sobre antecedentes del problema, necesaria para apoyar la justificación del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
30.- Las referencias citadas en el texto están bien documentadas y son actuales (El 50% o más de los últimos 10 años antes de la publicación del artículo)	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI
31.- La relación del problema de investigación con investigaciones previas es directa y clara	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
32.- La organización de la revisión es lógica, según categorías y fecha de publicación	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
33.- El estudio selecciona las variables adecuadas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
34.- Las variables son suficientemente claras	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
35.- Los objetivos son adecuados	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
36.- Los objetivos indican en forma inequívoca qué es lo que el investigador intenta hacer (observar, registrar y medir)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
37.- El diseño parece apropiado para el objetivo del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
38.- El diseño se describe suficientemente, caracterizando la dimensión de intervención del investigador (manipulación) de la variable independiente	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
39.- El diseño explica la dimensión temporal (momento y número de veces de recogida de información)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
40.- La muestra parece suficiente como para garantizar la validez externa del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
41.- El método de selección y asignación de sujetos a los grupos de estudio y de control se describe con claridad	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
42.- Se describe claramente los pasos en el procedimiento de recogida de datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
43.- Los datos se analizan en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
44.- Los grupos de estudio y de control son comparables	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
45.- La sección de resultados se focaliza en aquellos hallazgos pertinentes y responde a la pregunta de la investigación y/o a la prueba de hipótesis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
46.- Las tablas son simples y auto explicativas.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI			SI
47.- Las figuras son simples y auto explicativas	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
48.- Las figuras y/o tablas permiten visualizar y analizar patrones, tendencias, comparaciones, semejanzas y diferencias en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
49.- Las interpretaciones se basan en los datos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
50.- Los hallazgos se discuten en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
51.- Se discuten adecuadamente las limitaciones del estudio y la forma como pueden afectar las conclusiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
52.- Las conclusiones se establecen claramente, como "respuesta" del estudio a la "pregunta" de la investigación, contenida en los objetivos/hipótesis.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
53.- Las referencias son adecuadas (descriptores del título del artículo)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

coinciden con descriptores de los títulos de las referencias)										
54.- Las referencias son actualizadas (El 50% o más de los últimos diez años antes de la publicación del artículo)	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI
55.- El número de referencias es adecuado (Igual o más de 30)	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI
56.- La documentación de las referencias es completa (autor, título, lugar de publicación, editorial y año, en caso de libro; autor, título, nombre de revista, volumen, en caso de artículo de revista)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>PORCENTAJE DE APROBACION</b>	<b>96.42 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>100 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>100 %</b>	<b>96.42 %</b>	<b>100 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>100 %</b>

	131	132	133
1.- Es claramente indicativo del contenido del estudio (problema de investigación y variables principales)	SI	SI	SI
2.- Es claro, fácil de entender	SI	SI	SI
3.- Es conciso (15 palabras)	SI	SI	SI
4.- Identifica las palabras clave (descriptores) del estudio	SI	SI	SI
5.- Utiliza palabras completas (no utiliza abreviaturas ni siglas)	SI	SI	SI
6.- Usa tono afirmativo	SI	SI	SI
7.- Es gramaticalmente correcto	SI	SI	SI
8.- Usa lenguaje sencillo (no usa jerga o jerigonza)	SI	SI	SI
9.- Hay autoría múltiple	SI	SI	SI
10.- Incluye instituciones de trabajo sin incluir grados académicos o posiciones jerárquicas	SI	SI	SI
11.- Incluye la dirección postal y/o electrónica del investigador encargado de la correspondencia	SI	NO	SI
12.- Permite identificar el contenido básico de forma rápida y exacta	SI	SI	SI
13.- Describe claramente el objetivo / hipótesis	SI	SI	SI
14.- Describe claramente el diseño / metodología	SI	SI	SI
15.- Describe claramente los resultados principales	SI	SI	SI
16.- Describe claramente las conclusiones	SI	SI	SI
17.- Es conciso (250 palabras)	SI	SI	SI
18.- Presenta resultados con valores numéricos (números, tasas, porcentajes, proporciones, etc.)	SI	SI	SI
19.- Usa solamente el texto (no incluye tablas, gráficos ni figuras)	NO	NO	NO
20.- El texto cita referencias bibliográficas	SI	SI	SI
21.- Presenta claramente el qué y el porqué de la investigación	SI	SI	SI
22.- El tema general se presenta prontamente para pasar luego al problema de investigación	SI	SI	SI
23.- El problema de investigación (fenómeno específico de interés) se identifica y se define	SI	SI	SI
24.- La razón fundamental por la cual se seleccionó el problema queda claro.	SI	SI	SI
25.- El problema es importante, es actual, es susceptible de observación y de medición	SI	SI	SI
26.- La investigación del problema es factible	SI	SI	SI

27.- La revisión identifica lo que se sabe actualmente en función de lo publicado sobre el problema de investigación	SI	SI	SI
28.- La revisión es relevante para el problema del estudio	SI	SI	SI
29.- La revisión refleja información sobre antecedentes del problema, necesaria para apoyar la justificación del estudio	SI	SI	SI
30.- Las referencias citadas en el texto están bien documentadas y son actuales (El 50% o más de los últimos 10 años antes de la publicación del artículo)	SI	SI	SI
31.- La relación del problema de investigación con investigaciones previas es directa y clara	SI	SI	SI
32.- La organización de la revisión es lógica, según categorías y fecha de publicación	SI	SI	SI
33.- El estudio selecciona las variables adecuadas	SI	SI	SI
34.- Las variables son suficientemente claras	SI	SI	SI
35.- Los objetivos son adecuados	SI	SI	SI
36.- Los objetivos indican en forma inequívoca qué es lo que el investigador intenta hacer (observar, registrar y medir)	SI	SI	SI
37.- El diseño parece apropiado para el objetivo del estudio	SI	SI	SI
38.- El diseño se describe suficientemente, caracterizando la dimensión de intervención del investigador (manipulación) de la variable independiente	SI	SI	SI
39.- El diseño explica la dimensión temporal (momento y número de veces de recogida de información)	SI	SI	SI
40.- La muestra parece suficiente como para garantizar la validez externa del estudio	SI	SI	SI
41.- El método de selección y asignación de sujetos a los grupos de estudio y de control se describe con claridad	SI	SI	SI
42.- Se describe claramente los pasos en el procedimiento de recogida de datos	SI	SI	SI
43.- Los datos se analizan en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI
44.- Los grupos de estudio y de control son comparables	SI	SI	SI
45.- La sección de resultados se focaliza en aquellos hallazgos pertinentes y responde a la pregunta de la investigación y/o a la prueba de hipótesis	SI	SI	SI
46.- Las tablas son simples y auto explicativas.	SI	SI	SI
47.- Las figuras son simples y auto explicativas	SI	SI	
48.- Las figuras y/o tablas permiten visualizar y analizar patrones, tendencias, comparaciones, semejanzas y diferencias en los datos	SI	SI	SI
49.- Las interpretaciones se basan en los datos	SI	SI	SI
50.- Los hallazgos se discuten en relación con los objetivos del estudio	SI	SI	SI
51.- Se discuten adecuadamente las limitaciones del estudio y la forma como pueden afectar las conclusiones	SI	SI	SI

52.- Las conclusiones se establecen claramente, como "respuesta" del estudio a la "pregunta" de la investigación, contenida en los objetivos/hipótesis.	SI	SI	SI
53.- Las referencias son adecuadas (descriptores del título del artículo coinciden con descriptores de los títulos de las referencias)	SI	SI	SI
54.- Las referencias son actualizadas (El 50% o más de los últimos diez años antes de la publicación del artículo)	SI	SI	SI
55.- El número de referencias es adecuado (Igual o más de 30)	SI	SI	NO
56.- La documentación de las referencias es completa (autor, título, lugar de publicación, editorial y año, en caso de libro; autor, título, nombre de revista, volumen, en caso de artículo de revista)	SI	SI	SI
<b>PORCENTAJE DE APROBACION</b>	<b>100 %</b>	<b>98.21 %</b>	<b>96.42 %</b>

