

# Salinomicina comercial tiene actividad antiproliferativa sobre tres líneas celulares de cáncer en hipoxia natural a 3 600 msnm

Commercial salinomycin exhibits antiproliferative activity on three cancer cell lines under natural hypoxic conditions at 3 600 masl

Gloria del Carmen Rodrigo Lira<sup>1,a</sup>, J. Pablo Iturri-Soliz<sup>2,b</sup>, Oscar M. Rollano-Peñaloza<sup>3,c</sup>

## Resumen

La salinomicina es un compuesto prometedor como medicamento contra el cáncer debido a su acción antiproliferativa contra células madre de cáncer y su acción selectiva, es decir que no ataca células normales. Se ha mostrado resultados prometedores sobre la versión ultrapura del compuesto, pero aún no se ha evaluado la versión comercial, que actualmente es utilizada como suplemento alimenticio por veterinarios. **Objetivo:** determinar la actividad antiproliferativa de la versión ultrapura y comercial de salinomicina sobre tres líneas celulares de cáncer. **Métodos:** se realizó un estudio experimental in vitro transversal donde se evaluó el efecto antiproliferativo de dos versiones de salinomicina sobre las líneas Hela (células de cáncer cervicouterino), A549 (células de cáncer de pulmón) y MCF-7 (células de cáncer de mama) mediante el ensayo de citotoxicidad MTT y la evaluación de morfología celular apoptótica a las 48h y 72h de tratamiento. Además se evaluó las cantidades de salinomicina asimiladas por las líneas celulares a una altitud de 3 600 msnm. **Resultados:** salinomicina en su versión comercial tiene una buena actividad antiproliferativa contra las líneas celulares HeLa, A549 y MCF-7. Ésta actividad es similar a la actividad del compuesto ultrapuro y al reportado por artículos previamente publicados. La asimilación de la salinomicina por las líneas celulares fue bastante baja, observándose que dentro de 72 horas de incubación todavía se observaba el 75% del compuesto en las concentraciones más altas. Los resultados sugieren que la versión comercial de salinomicina tiene el potencial de convertirse en una droga de bajo costo.

**Palabras claves:** agentes antineoplásicos, neoplasias del cuello uterino, neoplasias de la mama, neoplasias pulmonares, salinomicina.

## Abstract

Salinomycin is a promising compound as an anticancer drug due to its antiproliferative action against cancer stem cells and its selective action, meaning it does not attack normal cells. Promising results have been shown for the ultrapure version of the compound, but the commercial version, which is currently used as a dietary supplement by veterinarians, has not yet been evaluated. **Objective:** to determine the antiproliferative activity of the ultrapure version and the commercial version of salinomycin on three cancer cell lines. **Methods:** a transversal in vitro experimental study was deployed to assess the antiproliferative effect of two versions of salinomycin on cancer cell lines Hela (cervical cancer cells), A549 (lung cancer cells), and MCF-7 (breast cancer cells). The MTT cytotoxicity assay was applied and the apoptotic cell morphology at 48h and 72h of treatment was evaluated. In addition, the amounts of salinomycin assimilated by the cell lines were measured at an altitude of 3 600 meters above sea level. **Results:** The results reveal that salinomycin in its commercial version has a good antiproliferative activity against cell lines of breast cancer (MCF-7), cervical cancer (HeLa) and lung cancer (A549), this activity is similar to the activity of the ultrapure compound and to that reported by published articles. The assimilation of salinomycin by the cell lines was quite low, observing that within 72 hours of incubation at the highest concentrations, 75% of the compound still remained. The results suggest that salinomycin in its commercial version, has the potential to become a low-cost drug.

**Keywords:** antineoplastic agents, uterine cervical neoplasms, breast neoplasms, lung neoplasms, salinomycin

Recibido el  
02 de abril de 2025  
Aceptado  
20 de octubre de 2025

<sup>1</sup>Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

<sup>2</sup>Universidad Mayor Real y Pontificia de San Francisco Xavier de Chuquisaca, Bolivia.

<sup>a</sup><https://orcid.org/0009-0001-8147-4042>,  
jaimeiturrisoliz@gmail.com

<sup>b</sup><https://orcid.org/0009-0001-8147-4042>  
jaimeiturrisoliz@gmail.com

<sup>c</sup><https://orcid.org/0000-0002-7868-3820>  
rollano.oscar@usfx.bo

\*Correspondencia:

Oscar M. Rollano-Peñaloza

Correo electrónico:

rollano.oscar@usfx.bo

DOI:

<https://doi.org/10.47993/gmbv48i2.1038>

El cáncer que es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo, se produce por una multiplicación descontrolada de células anormales que al crecer y expandirse puede interferir con el funcionamiento normal de ciertos órganos y así generar distintas enfermedades. El origen de las células cancerígenas puede darse en células germinales (hereditario) o en células somáticas, lo cual la hace dependiente del genotipo de cada persona y su exposición a diferentes condiciones ambientales<sup>1,2</sup>. A nivel mundial la tasa de muertes por cáncer comparada con la población en general es de 1 en 906 individuos para mujeres y cerca de 1 en 731 en hombres, alcanzando en 2020 a las 9,7 millones de muertes a nivel mundial<sup>3</sup>. Países en vías del desarrollo como Bolivia todavía tiene un gran número de casos no reportados y aún menos tratados, en especial por los altos costos de la quimioterapia. En Bolivia el cáncer de cuello uterino es el tipo de cáncer más frecuente (22 %) y con mayor mortalidad de mujeres (1 138 muertes/año), seguido del cáncer de mama (17%). En varones, el cáncer de próstata

es el tipo de cáncer más frecuente (25%) y el cáncer de pulmón ocupa el segundo lugar (10%)<sup>4</sup>.

La gran heterogeneidad de las células cancerígenas, implica una gran diversidad de rutas tanto metabólicas como celulares, razón por la cual un único tratamiento no es posible para tratar los distintos tipos de cáncer. Por ello, la investigación en éste campo sigue proponiendo nuevas moléculas candidatas como potenciales tratamientos anticancerígenos. Debido a esta necesidad, un grupo de expertos en cáncer, realizó una prueba masiva donde se estudió aproximadamente 16 000 compuestos para probar su actividad anticancerígena contra células madre de cáncer<sup>5</sup>. De todos estos compuestos, el que tuvo mejor actividad anticancerígena fue el anticoccidial patentado para uso en agricultura animal, llamado salinomina<sup>5</sup>. Este anticoccidial tuvo mejor rendimiento que quimioterapias tradicionales, demostrando además eliminar selectivamente células cancerígenas y no así células normales. Ésta actividad anticancerígena luego se comprobó en diferentes líneas celulares como leucemia<sup>6</sup>, osteosarcoma<sup>7</sup>, colangiocarcinoma, hepatocarcinomas<sup>8</sup>, cáncer gástrico<sup>9</sup>, cáncer de mama y cáncer de colon<sup>10</sup>. También se ha observado efectos positivos in vivo en ratones<sup>7</sup> y no se han reportado efectos secundarios graves. Si bien estos estudios demostraron que la salinomina no afectaba células normales, se debe mencionar que se reportó una ligera neurotoxicidad en células Schwann y ratones<sup>11</sup>.

El mecanismo de acción de la salinomina aún no ha sido dilucidado por completo. Algunos mecanismos que se han descrito son que la salinomina induce muerte celular dependiente de mitocondrias o de caspasa<sup>12</sup>, aumenta el daño al ADN<sup>13</sup>, activa vías de muerte celular no convencionales como la ferroptosis<sup>14</sup>, e inhibe la vía de señalización de Wnt<sup>15</sup>. Se ha observado que induce a la muerte celular tanto mediante apoptosis como por vías independientes de apoptosis<sup>8,16</sup>. Se ha observado también que produce autofagia<sup>10</sup> y que resulta ser un inhibidor de la glicoproteína P, que es un transportador activo de toxinas<sup>17</sup>, de todas maneras buenos artículo de revisión han sido recientemente publicados<sup>18,19</sup>.

El objetivo de este trabajo es analizar la actividad antiproliferativa de salinomina en su versión pura así como su versión comercial, en líneas celulares de cáncer cervicouterino (HeLa), cáncer de mama (MCF-7) y cáncer de pulmón (A549), además de una evaluación preliminar de la asimilación del compuesto por las diferentes líneas celulares.

## Materiales y Métodos

El tipo de estudio corresponde a un estudio experimental in vitro con enfoque analítico.

### Materiales y Reactivos

Salinomina grado ultrapuro (Sigma-Aldrich, MO, USA) fue disuelta en Metanol grado HPLC (Sigma-Aldrich, MO, USA). SACOX (Huvepharma, Sofia, Bulgaria) (i.a. Salinomina 12%) grado comercial fue disuelta en Agua Mili-Q. Vainillina grado analítico [40 g/L] fue disuelta en metanol y acidificada con 20 ml/L de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> [96%]. Medio de cultivo RPMI-1640 suplementado con L-glutamina (R8758), Penicilina-Streptomina (P4333), 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT), Buffer salino de Fosfato (PBS), DMSO, Tripsina-EDTA y suero bovino fetal (FBS) fueron obtenidos de Sigma-Aldrich.

### Condiciones de Cultivo celular y Líneas celulares

Las líneas A549 (células de cáncer de pulmón) y HeLa (células de cáncer cervicouterino) fueron cultivadas en medio de cultivo RPMI-1640 suplementado con L-glutamina [580 mg/L], Suero Fetal Bovino [10%] y Penicilina-Streptomina [1%]. La línea MCF-7 (células de cáncer de mama) fue cultivada en medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino inactivado por calor [10%], aminoácidos esenciales [1 mM], insulina [10 µg/ml] y Penicilina-Streptomina [1%].

Para el mantenimiento del cultivo celular, las células fueron tripsinizadas, contadas en un hemocitómetro, centrifugadas y resuspendidas en medio de cultivo celular fresco. Para la línea MCF-7, alícuotas de 180 µl de suspensión celular conteniendo 3 300 células fueron sembradas en placas de 96 pozos. Para las líneas A549 y HeLa, alícuotas de 100 µl de suspensión celular conteniendo 10 000 células fueron sembradas en placas de 96 pozos. Todas las líneas celulares se incubaron en cajas de cultivo de 50 cm<sup>2</sup> a 37°C en incubadora con 95% aire y 5% CO<sub>2</sub>.

### Ensayos de viabilidad celular

Las líneas celulares con medio de cultivo fresco fueron incubadas por 24 horas antes de la adición de los compuestos evaluados (salinomina ultrapura y comercial). Para medir el efecto antiproliferativo de los extractos se llevó a cabo el ensayo de MTT<sup>20</sup>. Brevemente, a las 48 y 72 hrs de tratamiento, 20 µl de MTT (solución 5 mg/ml en PBS) se adicionaron a cada pocillo y se incubó nuevamente a 37 °C. El formazan fue disuelto con 100 µl de DMSO [100%]. Las placas fueron agitadas por 10 min a temperatura ambiente para disolver el precipitado. La absorbancia fue medida a 540nm en un espectrofotómetro de placas (Cytation 3, Biotek, VT, USA). A partir de los resultados obtenidos se calculó la viabilidad celular, teniendo en cuenta que se obtiene a partir de la absorbancia media de cada tratamiento entre la absorbancia media del control. Salinomina en ambas formulaciones fue evaluada en cuatro concentraciones 20 µM, 10 µM, 5 µM y 2,5 µM, usándose como control negativo al diluyente (agua, Metanol o DMSO según corresponda) y como control positivo cisplatino. Cada ensayo fue realizado mínimamente con 6 réplicas.

### Morfología celular apoptótica

Luego de la exposición de las células a las distintas concentraciones de cada tipo de salinomicina descrita previamente, se procedió a extraer 50 µl de cultivo celular y se las colocaron en un portaobjetos, se realizó un frotis para obtener una proporción relativamente homogénea de células a lo largo del porta objetos. Todas las líneas fueron teñidas mediante tinción panóptica (May-Grunwald Giemsa) para la posterior observación de las características morfológicas. 100 células fueron analizadas para morfología normal o apoptótica por tratamiento. Para el análisis estadístico se utilizó un ANOVA, en la cual se obtuvieron valores de significancia al comparar 100 células por cada tratamiento con el control negativo.

### Detección y cuantificación espectrofotométrica de salinomicina y construcción de las curvas estándar

La detección cuantitativa de salinomicina se llevó a cabo en el Instituto de Investigaciones Químicas de la Universidad Mayor de San Andrés (UMSA). La cuantificación fue realizada mediante el método espectrofotométrico de la Vainillina, modificado de Blanchflower, Rice (21). Para esto se produjo una solución de vainillina donde la vainillina [40 g/L] fue disuelta en Metanol y acidificada con 20 ml/L de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> [96%]. La solución de vainillina fue preparada fresca cada día y se mezclaba con la salinomicina en una relación 1:1 (usualmente 500 µL), la mezcla se calentó a 70° C en un tubo de microcentrifuga por 5 minutos en un thermoheater y posteriormente se enfrió por 10 min en un baño de hielo. Finalmente, se realizó la lectura a 520 nm en un espectrofotómetro de placas. Todas las lecturas fueron realizadas por triplicado.

### Cuantificación espectrofotométrica de salinomicina en cultivos celulares

La detección de salinomicina en presencia de líneas celulares se realizó en placas de 96 wells, donde solo se evaluaron las líneas celulares A549 y HeLa expuestas a diferentes concentraciones de salinomicina [2,5, 10 y 20 µM]. Se incubó por 72 horas y se removió el medio de cultivo mediante centrifugación a 13 000 rpm por 4 min y se procedió a trasvasar el sobrenadante en un tubo nuevo.

Para la cuantificación de salinomicina en medio de cultivo, primeramente, se adicionó buffer clorhídrico-clorhidrato en un mismo volumen al medio de cultivo analizado, seguido de la adición de vainillina. Segundo, debido a que la sensibilidad del método se redujo con la presencia del medio de cultivo, se procedió a adicionar un estándar interno de salinomicina [27µM] al medio de cultivo después de su incubación con las líneas celulares. Luego se procedió a realizar las reacciones descritas arriba para la cuantificación de salinomicina mediante la reacción con vainillina. Todas las lecturas fueron realizadas por triplicado.

### Determinación de la asimilación de salinomicina por las diferentes líneas celulares estudiadas

La cuantificación de salinomicina fue llevada a cabo con los pasos indicados en la fase anterior, sólo modificando el tiempo de cultivo de salinomicina con las líneas celulares después de la adición, esta incubación fue por 72 horas a 37°C. Se procedió a determinar la cantidad de salinomicina restante o degradada para poder determinar el porcentaje de asimilación de cada línea celular. Todos los ensayos fueron realizados por triplicado.

### Pruebas estadísticas

El efecto de las diferentes concentraciones de salinomicina se evaluó mediante un ANOVA de un factor. La prueba post hoc HSD de Tukey identificó diferencias entre las diferentes concentraciones y los controles. Los análisis se realizaron en R versión 4.4 (R Core Team, 2023) y RStudio 2024 (Posit Software, PBC). Las imágenes se generaron utilizando los paquetes plyr, forcats, multcomp, cowplot y ggplot222.

## Resultados

Las células de cáncer cervicouterino HeLa, A549 (cáncer de pulmón de células no pequeñas) y MCF-7 (células de cáncer de mama) han crecido favorablemente durante un monitoreo de 96 horas en las condiciones de nuestro laboratorio a 3600 msnm (Fig. Supl. 1 y 2).

### Evaluación de la actividad anticancerígena de salinomicina comercial

Salinomicina, tanto en su versión ultrapura como en su versión comercial tuvieron una actividad antiproliferativa significativa en las todas las líneas celulares probadas después de 48h (Fig. Supl. 3) y 72h de exposición (Figura 1). Las 4 concentraciones analizadas tuvieron una actividad antiproliferativa estadísticamente significativa a las 72h de exposición, excepto en la concentración 5µM en la línea MCF-7 (Figura 1). La actividad antiproliferativa de la salinomicina a las 48h (Fig. Supl. 3) y a las 72h (Figura 1) tuvo resultados bastante similares. De esta manera, se pudo observar que la actividad antiproliferativa de la salinomicina versión comercial y ultrapura en las líneas celulares A549 y HeLa fue bastante similar (Figura 1). La actividad antiproliferativa de salinomicina comercial en la línea MCF-7 de cáncer de mama (Figura 1F) fue menor a la actividad de la versión ultrapura (Figura 1E).

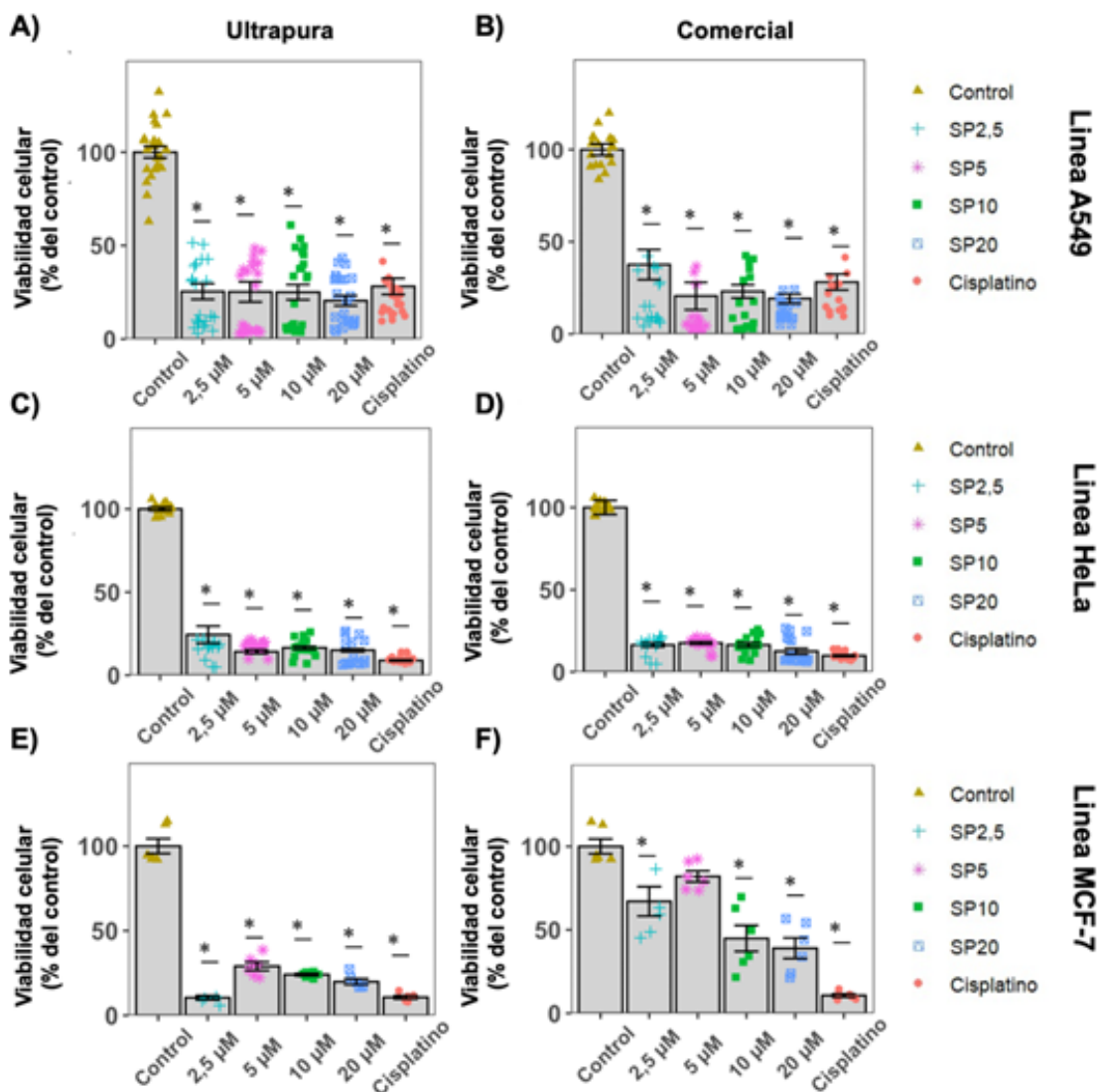


Figura 1. Actividad antiproliferativa de la salinomicina ultrapura y comercial a las 72 horas de exposición en diferentes líneas celulares: Línea A549 (n=24) (A, B), línea HeLa (n=9-18) (C, D) y línea MCF-7 (n=5-6) (E, F). Los datos indican la media +/- error estándar. Los asteriscos representan p < 0,05 en relación al control. Fuente: Propia

### Evaluación de la actividad apoptótica de salinomicina comercial

En adición a los ensayos de antiproliferación, se buscó confirmar la muerte celular por apoptosis para lo cual se analizó la morfología de las células tratadas con salinomicina ultrapura y comercial a las 48h (Fig. Supl. 4) y 72h de incubación (Figura 2). Se observó una mayor capacidad apoptótica en la salinomicina ultrapura que la versión comercial en la línea HeLa (Figuras 2A y B). En la línea A549 no se observó diferencia significativa en la mayoría de las concentraciones probadas. Finalmente, en las líneas MCF-7 se observa una mayor actividad apoptótica en la versión ultrapura que la comercial (Figuras 2C y D).

### Cuantificación espectrofotométrica de salinomicina en cultivos celulares y construcción de las curvas estándar

La cuantificación de salinomicina en medio de cultivo RPMI-1640 suplementado mediante espectrofotometría fue exitosa, obteniéndose una correlación lineal de R=0,97 y un promedio de desviación estándar de las absorbancias leídas de 6,5% (Fig. Supl. 5). A partir de esta curva estándar se pudo cuantificar salinomicina para determinar la asimilación durante el cultivo.

Determinación de la asimilación de salinomicina por las diferentes líneas celulares estudiadas.

La cuantificación de salinomicina en cultivo celular por 72 horas solo se pudo evaluar en la línea A549 (Tabla 1). La línea HeLa y la línea MCF-7 generaron muchos metabolitos secundarios que interfirieron con la detección espectrofotométrica de la salinomicina por lo que no se pudo obtener una curva estándar confiable. De todas maneras, se puede observar una

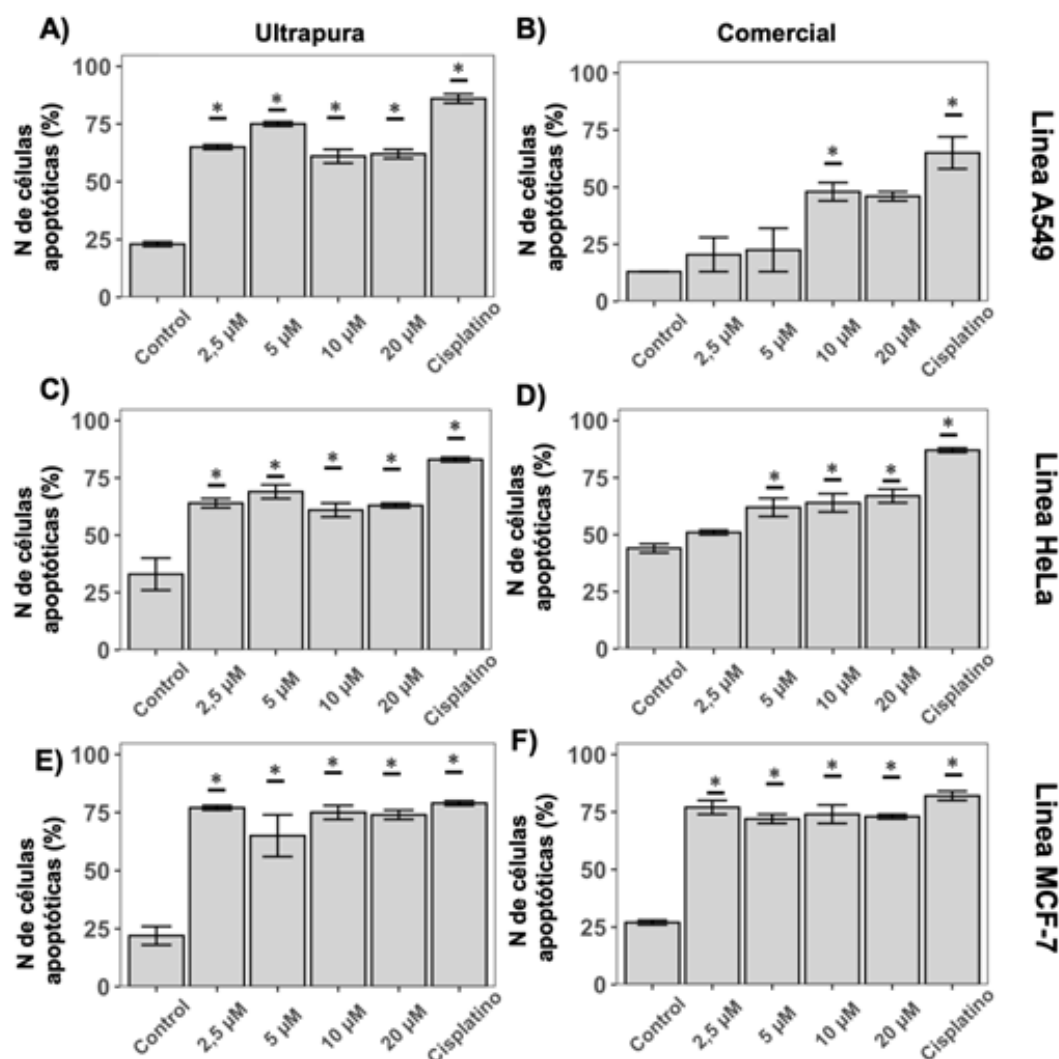


Figura 2. Actividad apoptótica de la salinomicina ultrapura y comercial en la línea A549 (A, B), línea HeLa (C, D) y la línea MCF-7 (E, F) a las 72 horas de exposición (n=100). Los datos indican la media +/- error estándar. Los asteriscos representan  $p < 0,05$  en relación al control. Fuente: Propia

degradación lenta de la salinomicina para la línea celular evaluada (Tabla 1).

## Discusiones

Las células de cáncer cervicouterino HeLa (cáncer de cuello uterino) crecieron sin dificultades a 3 600 msnm como se había descrito previamente a nivel del mar<sup>23</sup>. Las líneas MCF-7 y A549 también crecieron sin dificultades. La línea A549 creció con un comportamiento similar al antes descrito<sup>24</sup>.

La actividad antiproliferativa de salinomicina sobre la línea HeLa tuvo un comportamiento similar al observado previamente a nivel del mar<sup>15</sup>. Concordante con estos resultados la actividad de salinomicina sobre la línea A549 fue bastante similar a la reportada previamente y otras 3 líneas de cáncer de pulmón<sup>25</sup>. Aunque la actividad de salinomicina ultrapura fue bastante

Línea celular	Dosis Inicial salinomicina (uM)	Concentración encontrada (uM)	Degradación celular salinomicina (%)
A549	2,5	0 ± 0,8	100
	10	7,48 ± 0,7	25,2
	20	18,10 ± 2,9	9,5

Tabla 1. Degradación de salinomicina en cultivos celulares. Concentración de salinomicina detectada en el medio de cultivo después de 72 hrs. de incubación con la línea celular A549. La concentración detectada está expresada en la media + error estándar. Fuente: Propia

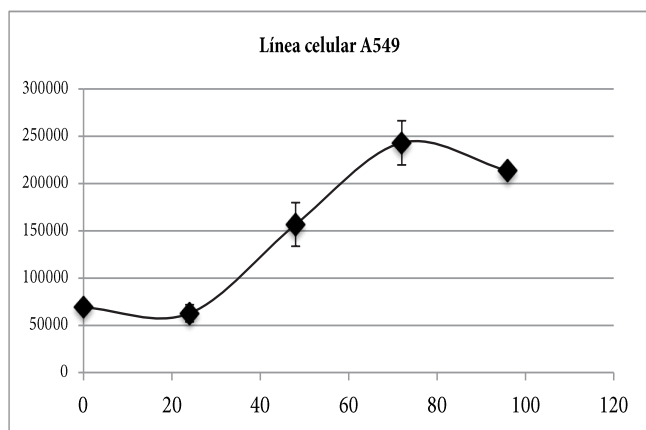


Figura Suplementaria 1. Curva de crecimiento de la línea A549, a 24, 48, 72 y 96 horas. Los datos indican la media +/- error estándar. Fuente: Propia

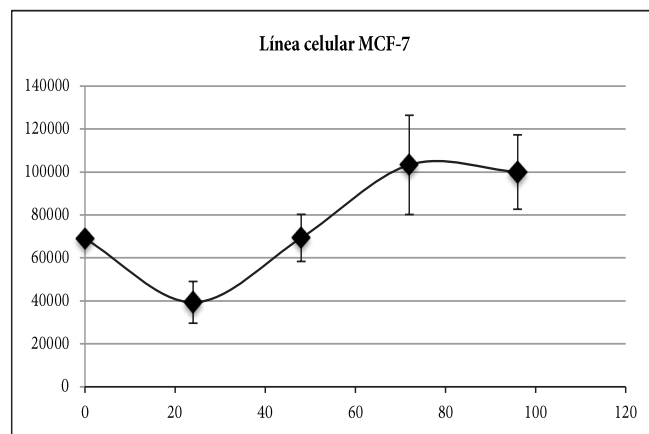


Figura Suplementaria 2. Curva de crecimiento de la línea MCF 7 a 24, 48, 72 y 96 horas. Los datos indican la media +/- error estándar. Fuente: Propia

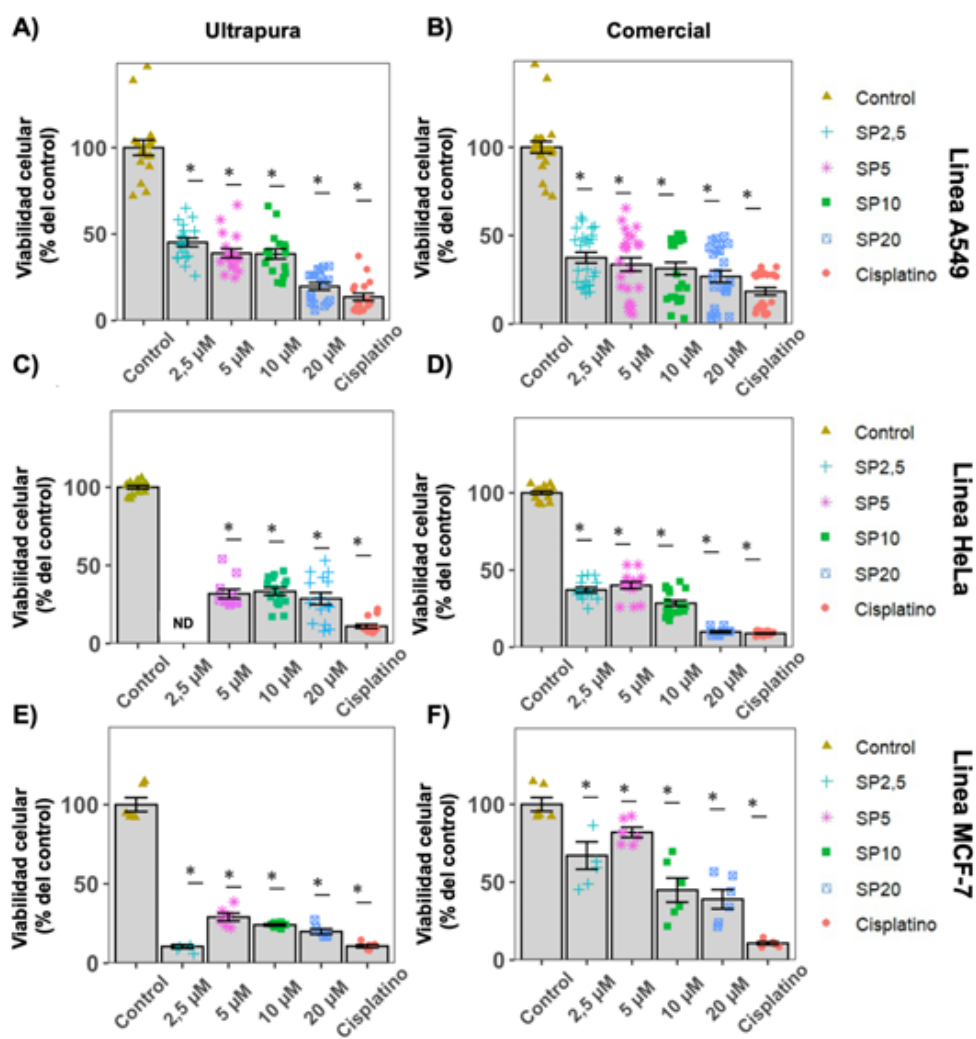
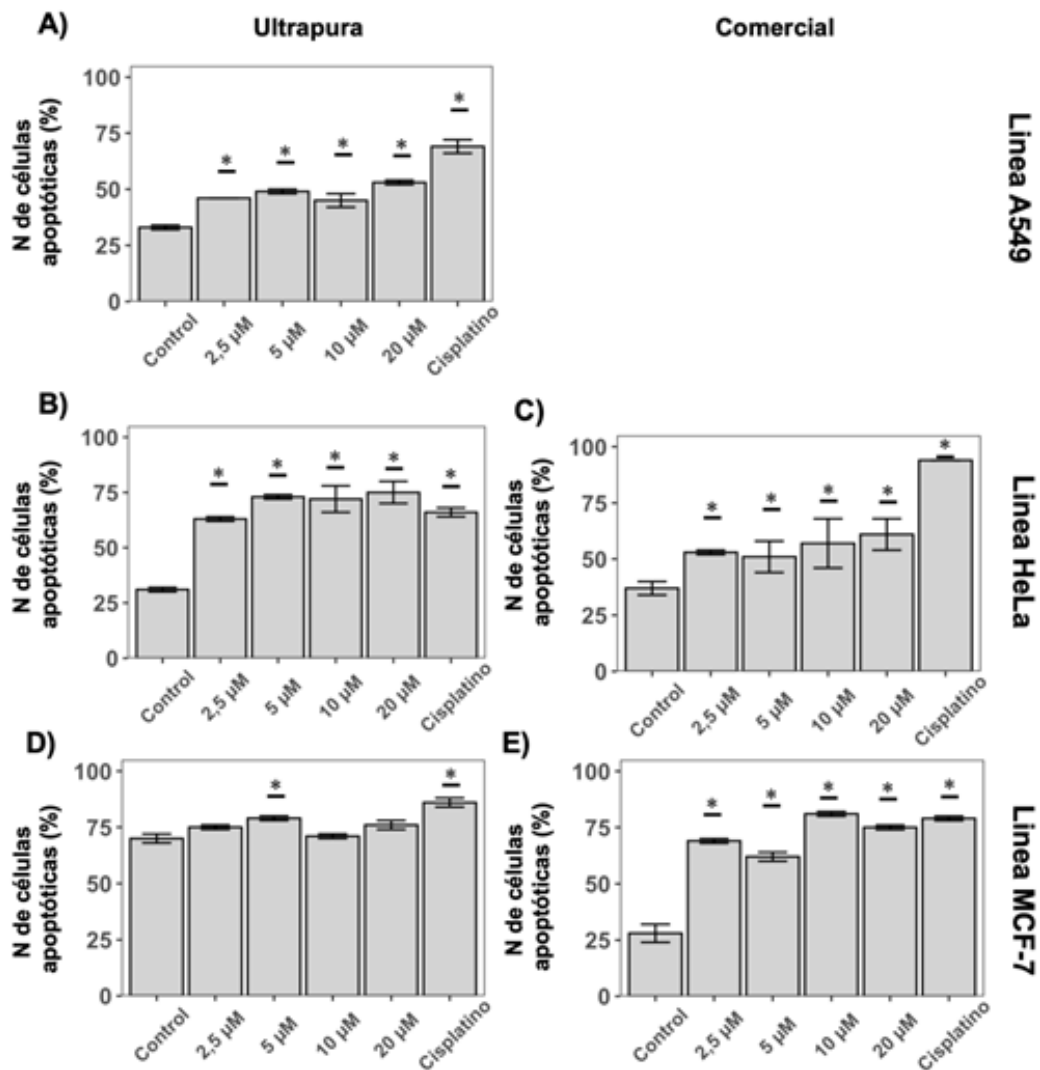
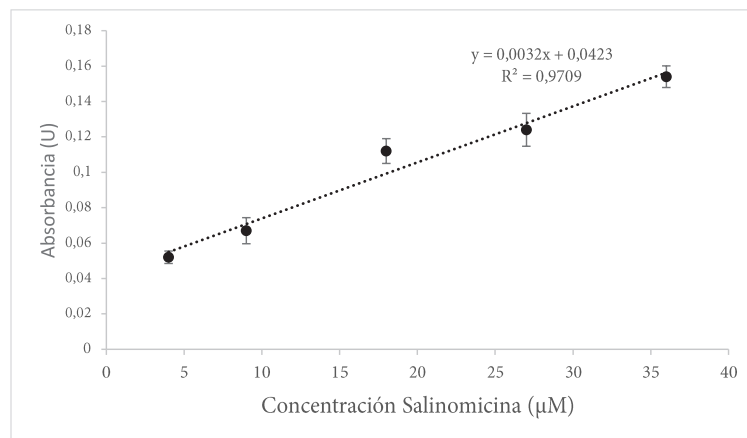


Figura Suplementaria 3. Actividad antiproliferativa de la salinomicina ultrapura y comercial a las 48 horas de exposición en diferentes líneas celulares: Línea A549 (n= 18-24)(A, B), línea HeLa (n= 11-18) (C, D) y línea MCF-7 (n= 5-6) (E, F). Los datos indican la media +/- error estándar. Los asteriscos representan p < 0,05 en relación al control. ND: No hay suficientes datos. Fuente: Propia



**Figura Suplementaria 4.** Actividad apoptótica de la salinomicina ultrapura y comercial en la línea A549 (A), línea HeLa (B, C) y la línea MCF-7 (D, E) a las 48 horas de exposición. Los datos indican la media ± error estándar. Los asteriscos representan  $p < 0,05$  en relación al control. Fuente: Propia



**Figura Suplementaria 5.** Curva estándar de detección de Salinomicina en medio RPMI-1640 por espectrofotometría UV con el método de la Vainillina modificado. Los datos indican la media ± error estándar. Fuente: Propia

similar a la observada en estudios a nivel del mar en líneas MCF-7<sup>10</sup>. Es probable que la menor actividad de la versión comercial se deba a la estructura de la línea MCF-7, ya que se ha observado que la salinomicina es altamente lipofílica, lo que hace difícil su penetración en ciertos tejidos<sup>26</sup>.

La hipoxia mejora la actividad anticancerígena en general<sup>27</sup> y se ha observado que también mejor la actividad de salinomicina<sup>28</sup>. Es muy probable que el efecto antiproliferativo en condiciones hipóxicas in vivo que observamos, sea mayor que en estudios in vitro dadas las condiciones de altitud e hipoxia del lugar donde se hicieron las pruebas (3 600 msnm; 14% O<sub>2</sub> vs 21% O<sub>2</sub> a nivel del mar). Sin embargo, esto se debería analizar en pruebas en paralelo con las mismas líneas celulares y mismas concentraciones de salinomicina.

Al evaluar el tipo de muerte celular inducida, se observó una mayor capacidad apoptótica en la salinomicina ultrapura que la versión comercial en la línea HeLa (Figuras 2A y B). En la línea A549 no se observó diferencia significativa en la actividad apoptótica inducida por salinomicina comercial en de la mayoría de las concentraciones probadas (2,5, 5 y 20 uM) lo cual es sorprendente debido a que la actividad antiproliferativa por la Salinomicina Comercial es marcada y estadísticamente significativa (Figuras 2E y F). De todas maneras, se ha observado que salinomicina induce mecanismos de muerte celular alternativos a la apoptosis, como por ejemplo la ferroptosis<sup>14</sup>, que es muy probable el tipo de muerte celular que estamos observando. Finalmente, en las líneas MCF-7 se observó una marcada mayor actividad apoptótica en la versión ultrapura que la comercial (Figuras 2C y D), ésta actividad apoptótica (75%) es mayor a la reportada (35%) en otros estudios a nivel del mar<sup>29</sup>.

La cuantificación de salinomicina en cultivo celular no se pudo realizar en las líneas HeLa y MCF-7 probablemente debido a la interferencia de metabolitos generados por las líneas celulares. Esto coincide con trabajos previos donde ya se ha reportado una baja asimilación y penetración en células cancerígenas. Actualmente se están formulando conjugados químicos para mejorar el ingreso de salinomicina a los tumores más complicados de tratar<sup>30</sup>.

Las pruebas realizadas en este estudio junto a las pruebas in vitro de otros estudios<sup>7,14,28</sup>, han demostrado una actividad prometedora de la salinomicina para detener el crecimiento de células cancerígenas. Debido a que la versión comercial de salinomicina también tiene una actividad antiproliferativa comprobada, se recomienda proceder a hacer ensayos in vivo y/o pruebas in vitro específicas para evaluar parámetros de toxicidad. Sugerimos que dichas pruebas se enfoquen en los efectos secundarios de salinomicina, sobre todo en procesos neuronales como el aprendizaje, la memoria y el comportamiento para luego proceder a la fase de pruebas clínicas.

## Conclusiones

La salinomicina en su versión comercial, que está disponible en el mercado nacional y actualmente tiene aprobación para uso veterinario, tiene una buena actividad antiproliferativa contra las líneas celulares de cáncer de Mama (MCF-7), cáncer cervicouterino (HeLa) y cáncer de pulmón (A549). Esta actividad es similar a la actividad del compuesto ultrapuro y al reportado por otros artículos previamente publicados. Al mismo tiempo, se ha generado pautas importantes sobre la farmacocinética de la degradación de la salinomicina en nuestras líneas celulares, donde se observa una baja asimilación del compuesto por parte de las células A549. De todas maneras, se sugiere proceder a la evaluación in vivo de la versión comercial probada en este estudio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Declaración sobre uso de IA: Este manuscrito no utiliza IA.

Financiación: Este trabajo fue financiado por la subvención del Impuesto a los Hidrocarburos (IDH) de Bolivia en el marco del proyecto "Investigación de la acción antiproliferativa, degradación y asimilación de Salinomicina sobre líneas celulares cancerígenas".

Agradecimientos: Agradecemos a la Dra. Isabel Morales Belpaire por su contribución durante la obtención y administración del financiamiento, a B.Sc. Samantha Siles por su ayuda en el análisis de los datos y la creación de las figuras, a Fernando Apaza, la Dra. Patricia Mollinedo y al Instituto de Investigaciones Químicas por la cuantificación de Salinomicina.

Consideraciones éticas: El presente trabajo es un estudio in vitro transversal con líneas celulares establecidas y al no implicar sujetos humanos ni animales consideramos que no es necesaria la aprobación de un comité de Bioética.

## Referencias bibliográficas

1. Chakravarty D, Solit DB. Clinical cancer genomic profiling. *Nat Rev Genet.* 2021;22(8):483-501. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00338-8>
2. Carbone M, Arron ST, Beutler B, Bononi A, Cavenee W, Cleaver JE, et al. Tumour predisposition and cancer syndromes as models to study gene-environment interactions. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(9):533-49. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0265-y>
3. World Health Organization. *Cancer in the Americas.* Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
4. International Agency for Research on Cancer. *Bolivia fact sheet.* Lyon: IARC; 2022. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/en/fact-sheets-populations#countries>
5. Gupta PB, Onder TT, Jiang G, Tao K, Kuperwasser C, Weinberg RA, et al. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. *Cell.* 2009;138(4):645-59. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.06.034>
6. Lu D, Choi MY, Yu J, Castro JE, Kipps TJ, Carson DA. Salinomycin inhibits Wnt signaling and selectively induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(32):13253-7. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1110431108>
7. Tang QL, Zhao ZQ, Li JC, Liang Y, Yin JQ, Zou CY, et al. Salinomycin inhibits osteosarcoma by targeting its tumor stem cells. *Cancer Lett.* 2011;311(1):113-21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.07.016>
8. Lieke T, Ramackers W, Bergmann S, Klempnauer J, Winkler M, Klose J. Impact of salinomycin on human cholangiocarcinoma: induction of apoptosis and impairment of tumor cell proliferation in vitro. *BMC Cancer.* 2012;12:466. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-466>
9. Zhi QM, Chen XH, Ji J, Zhang JN, Li JF, Cai Q, et al. Salinomycin can effectively kill ALDH high stem-like cells on gastric cancer. *Biomed Pharmacother.* 2011;65(7):509-15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2011.06.006>
10. Verdoodt B, Vogt M, Schmitz I, Liffers ST, Tannapfel A, Mirmohammadsadegh A. Salinomycin induces autophagy in colon and breast cancer cells with concomitant generation of reactive oxygen species. *PLoS One.* 2012;7(9):e44132. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044132>
11. Boehmerle W, Muenzfeld H, Springer A, Huehnchen P, Endres M. Specific targeting of neurotoxic side effects and pharmacological profile of the novel cancer stem cell drug salinomycin in mice. *J Mol Med (Berl).* 2014;92(8):889-900. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00109-014-1155-0>
12. Yue W, Hamai A, Tonelli G, Bauvy C, Nicolas V, Tharinger H, et al. Inhibition of the autophagic flux by salinomycin in breast cancer stem-like/progenitor cells interferes with their maintenance. *Autophagy.* 2013;9(5):714-29. Available from: <https://doi.org/10.4161/autophagy.23997>
13. Antoszczak M. A medicinal chemistry perspective on salinomycin as a potent anticancer and anti-CSCs agent. *Eur J Med Chem.* 2019;164:366-77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.057>
14. Mai TT, Hamai A, Hienzsch A, Cañeque T, Müller S, Wicinski J, et al. Salinomycin kills cancer stem cells by sequestering iron in lysosomes. *Nat Chem.* 2017;9(10):1025-33. Available from: <https://doi.org/10.1038/nchem.2778>
15. Antoszczak M. A comprehensive review of salinomycin derivatives as potent anticancer and anti-CSCs agents. *Eur J Med Chem.* 2019;166:48-64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.034>
16. Fuchs D, Heinold A, Opelz G, Daniel V, Naujokat C. Salinomycin induces apoptosis and overcomes apoptosis resistance in human cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;390(3):743-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.10.042>
17. Riccioni R, Dupuis ML, Bernabei M, Petrucci E, Pasquini L, Mariani G, et al. The cancer stem cell selective inhibitor salinomycin is a p-glycoprotein inhibitor. *Blood Cells Mol Dis.* 2010;45(1):86-92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2010.03.008>
18. Zhou S, Wang F, Wong ET, Fonkem E, Hsieh TC, Wu JM, et al. Salinomycin: a novel anticancer agent with known anti-coccidial activities. *Curr Med Chem.* 2013;20(33):4095-101. Available from: <https://doi.org/10.2174/156720510113109990199>
19. Wang H, Zhang H, Zhu Y, Wu Z, Cui C, Cai F. Anticancer mechanisms of salinomycin in breast cancer and its clinical applications. *Front Oncol.* 2021;11:654428. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.654428>
20. Denizot F, Lang R. Rapid colorimetric assay for cell growth and survival: modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability. *J Immunol Methods.* 1986;89(2):271-7. Available from: [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(86\)90368-6](https://doi.org/10.1016/0022-1759(86)90368-6)
21. Blanchflower WJ, Rice DA, Hamilton JT. Simultaneous high-performance liquid chromatographic determination of monensin, narasin and salinomycin in feeds using post-column derivatisation. *Analyst.* 1985;110(11):1283-7. Available from: <https://doi.org/10.1039/an9851001283>
22. Wickham H. *ggplot2: Elegant graphics for data analysis.* New York: Springer-Verlag; 2009. Available from: <https://ggplot2-book.org/>
23. Rodrigo G, Almanza GR, Cheng Y, Peng J, Hamann M, Duan RD, et al. Antiproliferative effects of curcuphenol, a sesquiterpene phenol. *Fitoterapia.* 2010;81(7):762-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.04.001>
24. Iturri JP, Rodrigo GD. Damsin, coronopilin and santamarin, sesquiterpenelactones that manifest a cytotoxic activity, DNA damage capability and apoptosis capability on cancer cells lines A549, HeLa and Panc-1. *Rev Boliv Quim.* 2018;35(1):6-14. Available from: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0250-54602018000100002&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0250-54602018000100002&lng=es&nrm=iso)
25. Tung CL, Chen JC, Wu CH, Peng YS, Chen WC, Zheng HY, et al. Salinomycin acts through reducing AKT-dependent thymidylate synthase expression to enhance erlotinib-induced cytotoxicity in human lung cancer cells. *Exp Cell Res.* 2017;357(1):59-66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.04.026>
26. Tefas LR, Barbălată C, Tefas C, Tomuța I. Salinomycin-based drug delivery systems: overcoming the hurdles in cancer therapy. *Pharmaceutics.* 2021;13(8):1120. Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081120>
27. Zhang S, Hu X, Sun M, Chen X, Le S, Wang X, et al. Potential role of hypobaric hypoxia environment in treating pan-cancer. *Sci Rep.* 2025;15(1):12942. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84561-3>
28. Kamlund S, Strand D, Janicke B, Alm K, Oredsson S. Influence of salinomycin treatment on division and movement of individual cancer cells cultured in normoxia or hypoxia evaluated with time-lapse digital holographic microscopy. *Cell Cycle.* 2017;16(21):2128-38. Available from: <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1380131>
29. Kim KY, Park KI, Kim SH, Yu SN, Lee D, Kim YW, et al. Salinomycin induces reactive oxygen species and apoptosis in aggressive breast cancer cells as mediated with regulation of autophagy. *Anticancer Res.* 2017;37(4):1747-58. Available from: <https://ar.iarjournals.org/content/anticancer/37/4/1747.full.pdf>
30. Awad L. Synthesis of chemical tools to improve water solubility and promote the delivery of salinomycin to cancer cells. *Exp Ther Med.* 2020;19(3):1835-43. Available from: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8368>