

Efectos citogenotóxicos de la lecitina de *Glycine max* L. Merr (soya) en ratas Wistar

Cytogenotoxic effects of *Glycine max* L. Merr Lecithin (soy) in Wistar Rats

Leidys Cala Calviño^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6548-4526>

Haydee Cruz Vadell¹ <https://orcid.org/0000-0003-2058-2469>

Martha Reyes Coyado² <https://orcid.org/0000-0002-4585-8305>

Humberto Joaquín Morris Quevedo¹ <https://orcid.org/0000-0002-3916-8594>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba, Cuba.

²Laboratorios de Biomodelos experimentales Centro Inmunología Molecular (Labex-cim). Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia: leidyscalacalvino@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los ensayos de genotoxicidad están diseñados para detectar compuestos que inducen directa o indirectamente daño en el material genético por diferentes mecanismos.

Objetivo: Analizar las consecuencias por consumo de lecitina de soya a nivel citogenotóxico en ratas Wistar.

Métodos: Se realizó un estudio de farmacología preclínica experimental para evaluar toxicidad mediante prueba de inducción de micronúcleos en ratas Wistar. El producto fue administrado oralmente en dosis única de 300, 600 y 2000 mg/kg a los grupos de ensayos. La actividad citotóxica, el índice genotóxico y la inducción de micronúcleos en eritrocitos de sangre periférica fueron registradas a las 24, 48 y 72 h después de su exposición sin sacrificar las ratas, se contó con un número de 2000 células correspondientes a la serie roja, y se evaluó viabilidad celular.

Resultados: La frecuencia de micronúcleos solo obtuvo significación estadística respecto al control positivo. La producción de células policromáticas por la médula ósea y su liberación en sangre periférica se expresó en rangos normales y la sobrevivencia y actividad biológica de las células sanguíneas no fueron alteradas en los tiempos de exposición ensayados a las diferentes dosis de lecitina. La proporción de actividad citotóxica mostró evidencias de citotoxicidad solo en el control positivo y con una discreta elevación en el grupo con dosis de 2000 mg/ kg.

Conclusiones: Debido a la mínima frecuencia de micronúcleos en células sanguíneas, la lecitina de *Glycine max* L. Merr (soya) no tiene efectos clastogénicos ni aneugénicos, es decir, no es genotóxica en ratas Wistar.

Palabras clave: micronúcleos; ratas Wistar; genotoxicidad; citotoxicidad.

ABSTRACT

Introduction: Genotoxicity trials are designed to detect compounds that directly or indirectly induce damage to genetic material by different mechanisms.

Objective: To analyze the consequences of soy lecithin *Glycine max* L. Merr consumption at the cytogenotoxic level in Wistar rats.

Methods: An experimental preclinical pharmacology study was conducted to evaluate toxicity by micronuclei induction test in Wistar rats. The product was administered orally in single doses of 300, 600 and 2000 mg/kg to the trial groups. Cytotoxic activity, genotoxic index and micronuclei induction in peripheral blood erythrocytes were recorded at 24, 48 and 72 h after exposure without sacrificing rats; a number of 2000 cells corresponding to the red series were counted, and cell viability was evaluated.

Results: The frequency of micronuclei was only statistically significant with respect to the positive control. The production of polychromatic cells by the bone marrow and their release into peripheral blood was expressed in normal ranges, and the survival and biological activity of the blood cells were not altered at the exposure times tested to the different doses of lecithin. The proportion of cytotoxic activity showed evidence of cytotoxicity only in the positive control and with a slight elevation in the group with doses of 2000 mg/kg.

Conclusions: Due to the minimal frequency of micronuclei in blood cells, *Glycine max* L. Merr (soy) lecithin has no clastogenic or aneugenic effects, i.e., it is not genotoxic in Wistar rats.

Keywords: micronuclei; Wistar rats; genotoxicity; cytotoxicity.

Recibido: 14/05/2021

Aceptado: 06/03/2023

Introducción

La planta *Glycine max* L. Merr (soya) es una especie de la familia Fabaceae, de las leguminosas.^(1,2) La *lecitina*, aislada originalmente por Theodore Nicolas Gobley, es un término utilizado para describir una serie de sustancias grasas con beneficios para la salud que se producen naturalmente en un número de plantas y animales, presente en el grano de soya con alto contenido oleaginoso.⁽³⁾

Los excelentes atributos nutricionales que le confiere la industria alimentaria a la lecitina de soya a partir de su composición, y su carácter antioxidante, han hecho que se vea incrementada su demanda, y los suplementos dietéticos que la contienen sean muy utilizados en los últimos años.⁽¹⁾

Investigadores⁽⁴⁾ del grupo de innovación tecnológica del Laboratorio Farmacéutico Oriente han elaborado y registrado un suplemento nutricional con marca comercial LECISAN[®], a partir del aprovechamiento de la lecitina de soya, obtenida de un subproducto proveniente del proceso de refinación del aceite de frijol de soya. Este ha sido muy bien acogido por la población al ser prescrito por facultativos de varias especialidades médicas como régimen terapéutico, pese a no contarse con suficientes evidencias para esta forma de uso.

Al ser requisito obligatorio que a cada producto terapéutico que se desarrolle se le realice la evaluación genotóxica; organizaciones internacionales como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) y la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (ODCE por sus siglas en

inglés) han establecido una batería de pruebas a realizar a fin de evaluar su genotoxicidad.

Las batería de pruebas⁽⁵⁾ estuvieron compuesta por:

I - pruebas de dosis agudas a corto plazo como

- A. ensayo de mutaciones inversas en bacterias;
- B. ensayo de aberraciones cromosómicas in vitro en mamíferos;
- C. ensayo in vitro de mutación de genes en linfoma de ratón por timidina quinasa
- D. ensayo de inducción de micronúcleos en eritrocitos de mamíferos

II - dosis subcrónicas

III - pruebas de dosis crónicas.

Sin embargo, el desarrollo y especificaciones de cada prueba deben ser consideradas según cada tipo de sustancia a probar y modelo biológico a utilizar.

Hasta el momento no se conocen los efectos que pueda ocasionar sobre la salud el consumo prolongado o excesivo de lecitina de soya, aunque constituye fuente importante de alimentación en todo el mundo. Uno de los marcadores de importancia relacionados con daños a nivel cromosomal es la presencia de inducción de micronúcleos en células sanguíneas,⁽⁶⁾ y ensayos que juegan un importante papel debido a que son muy sensibles a los agentes clastogénicos.^(7,8)

La evaluación del riesgo de productos químicos para el hombre conlleva realizar ensayos toxicológicos que incluyan los de citotoxicidad. Además la comunidad científica debe conocer que la introducción de nuevos productos en el mercado ha tenido doble consecuencia en nuestro entorno, donde muchos de estos compuestos han contribuido a mejorar la calidad de vida de la población, y otros están relacionados con riesgos para su salud debido a su toxicidad.^(9,10)

Cala-Calviño y otros comentan cómo en los últimos cinco años se han realizado investigaciones preclínicas con el uso de diferentes biomodelos, con el propósito de estudiar los efectos de la lecitina de soya como suplementación dietética.⁽⁴⁾

Independiente de los resultados aportados, el dato más concluyente sobre los

beneficios de la soya y sus derivados reside en los años de consumo por la población mundial.

No obstante, desde la perspectiva farmacológica, se necesitan más evidencias de sus efectos y motivó la realización de esta investigación con el objetivo de analizar la consecuencia del consumo de lecitina de *Glycine max* L. Merr (soya) a nivel citogenotóxico en ratas Wistar. Sus resultados pueden aportar conocimientos de farmacología y toxicología acerca de este producto contribuyendo así con información científica para justificar su uso racional en la alimentación humana.

Métodos

El presente estudio es un resultado del proyecto denominado "Efectos nutricionales, farmacología y toxicología preclínica del LECISAN®" (anexo).

Diseño experimental

Se realizó un estudio de farmacología preclínica experimental en el Laboratorio de Ciencias Básicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba y en el Laboratorio de Anticuerpos y Biomodelos Experimentales (LABEX-CIM) de Santiago de Cuba durante el año 2019. Se utilizaron ratas hembras de la línea Wistar con peso aproximado de 250 a 270 g y edad promedio de 10 semanas, Estas se mantuvieron en cajas de polipropileno a temperatura de 23 °C, humedad del 70 %, con ciclos de luz oscuridad de 12 h y se les permitió libre consumo de agua y alimento.

Se agruparon tres ratas por caja y distribuidas de la siguiente manera: un control negativo administrado solo con agua destilada; un control positivo que correspondió a la exposición de ciclofosfamida (agente clastogénico conocido)⁽¹¹⁾ aplicado por vía intraperitoneal a dosis única en concentración de 50 µg y uno experimental al que se administró lecitina de soya (materia prima empleada para la formulación de la tableta de LECISAN, suministrada por la planta procesadora de soya de Santiago de Cuba al Laboratorio Farmacéutico Oriente) vía oral en dosis de 300, 600 y 2000 mg/kg por cánula gástrica.

Después de administrar a las ratas la dosis se procedió a extraerles sangre a través de una punción en la zona caudal a las 24, 48 y 72 h, realizando un frotis sobre laminillas y fijación de las muestras de sangre obtenida con metanol, las que fueron teñidas con Giemsa al 5 % para ser codificadas.

Técnicas y procedimientos para realizar la prueba de micronúcleos

Las células policromáticas y normocromáticas se contabilizaron con un microscopio óptico usando el objetivo de inmersión (100x) y permitió tomar fotografías. Se observó un total de 2000 células para cada laminilla para determinar el número de eritrocitos policromáticos (PCE) y normocromáticos (ENC) y la frecuencia de inducción de micronúcleos (MCN) en ambas células a las 24, 48 y 72 h, además de evaluar la morfología celular al transcurrir las 72 h de la administración, previa definición de los criterios para su identificación.⁽⁹⁾

El % de toxicidad se calculó según la ecuación 1:

$$\text{PCE} = [\text{No de PCE} / (2000 \text{ células totales})] \times 100 \quad (1)$$

Se estableció la relación PCE/ENC.

% Genotoxicidad en PCE (ecuación 2):

$$\% \text{ MCN} = \text{No. de MCN en PCE} / 2000 \text{ células totales} \times 100 \quad (2)$$

% Genotoxicidad en NCE (ecuación 3):

$$\% \text{ MCN} = \text{No. de MCN en NCE} / 2000 \text{ células totales} \times 100 \quad (3)$$

Las evaluaciones de viabilidad se realizaron con base en la contabilización de las células viables y no viables, mientras que para el análisis de apoptosis y necrosis se cuantificaron 300 células, en las que se identificaron las células apoptóticas tempranas, apoptóticas tardías y necróticas de acuerdo a su tinción y estructura tras transcurrir 72 h de la administración de la lecitina de soya.⁽¹⁰⁾

Todos los protocolos del estudio se sometieron a la consideración, análisis y aprobación de la Comisión de Ética en el ámbito institucional y se observó lo establecido según las regulaciones de seguridad biológica.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 23.0 Las propiedades genotóxicas se determinaron con análisis de varianza (ANOVA). Los datos obtenidos de las frecuencias de viabilidad celular, apoptosis y necrosis fueron analizados mediante prueba de la ji al cuadrado (X^2) y todos los datos se presentaron como medias y desviación estándar. Valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

En la tabla 1 se muestra la frecuencia de micronúcleos tras administración de varias dosis de lecitina de soya en eritrocitos de rata Wistar. Los valores de la media de la frecuencia de micronúcleos en eritrocitos de sangre periférica por cada 2000 células, resultaron significativos en todos los grupos respecto al control positivo a las 24, 48 y 72 h, con mayor significación a las 72 h de la administración de lecitina de soya ($p < 0,05$), con un comportamiento cercano a los valores del control negativo.

Tabla 1- Frecuencia de micronúcleos en eritrocitos de ratas Wistar tras administración de varias dosis de lecitina de soya

| Tiempo de evaluación | Grupos de ensayo | | | | | p |
|----------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| | Control Negativo (X±S) | Control Positivo (X±S) | Lecitina 300 (X±S) | Lecitina 600 (X±S) | Lecitina 2000 (X±S) | |
| 24 h | 1,33 ± 0,57 | 8,33 ± 2,08 | 0,66 ± 0,57 ^a | 2,33 ± 0,57 ^b | 1,66 ± 0,57 ^c | 0,005* |
| 48 h | 3,33 ± 0,57 | 10,0 ± 1,00 | 2,33 ± 1,15 ^a | 2,33 ± 0,57 ^b | 3,00 ± 1,00 ^c | 0,001* |
| 72 h | 2,66 ± 0,57 | 11,0 ± 01,00 | 1,66 ± 1,52 ^a | 3,00 ± 1,00 ^b | 2,66 ± 2,08 ^c | 0,000* |

* $p < 0,05$ (comparación entre grupos, ANOVA y prueba a posteriori).

a, b, c- $p < 0,05$ (comparación de cada grupo contra el control positivo, t de Student).

X media; S desviación estándar para las series experimentales. Determinación en 2000 células/animal.

Fuente: Base de datos de la investigación.

En la figura 1 se aprecia la frecuencia de eritrocitos normocromáticos (ENC) y eritrocitos policromáticos (PCE) en los diferentes grupos de ensayo y en los controles negativos y positivos. Solo se observó diferencias significativas respecto al control positivo en PCE. No existieron variaciones de interés entre los grupos de ensayo y el control negativo para ENC y PCE.

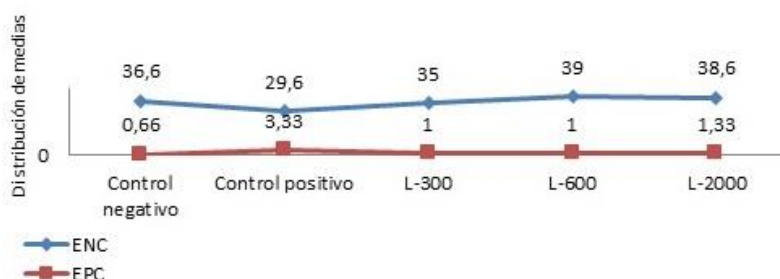


Fig.1 - Frecuencia de eritrocitos normocromáticos y policromáticos en los diferentes grupos de ensayo y en los controles negativos y positivos.

PCE – eritrocitos policromáticos, ENC – eritrocitos normocromáticos.

La sobrevivencia y actividad biológica de las células sanguíneas no fueron alteradas en los tiempos de exposición ensayados a las diferentes dosis de lecitina (tabla 2) y solo resultó significativo el número de células conservadas como viables.

Tabla 2 - Comportamiento de la viabilidad celular en los diferentes grupos de ensayo y los controles negativo y positivo

| Viabilidad Celular | Grupos de ensayo | | | | | p |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| | Control negativo (X ± S) | Control positivo (X ± S) | Lecitina 300 (X ± S) | Lecitina 600 (X ± S) | Lecitina 2000 (X ± S) | |
| Viables | 36,6 ± 1,52 | 29,0 ± 2,0 | 34,3 ± 4,16 ^a | 38,3 ± 3,05 ^b | 38,3 ± 3,21 ^c | 0,006* |
| No viables | 0,00 ± 0,00 | 3,6 ± 1,52 | 0,66 ± 0,57 ^a | 0,66 ± 0,57 ^b | 0,33 ± 0,57 ^c | 0,053 |
| Apoptóticas | 0,00 ± 0,00 | 2,3 ± 1,52 | 0,33 ± 0,57 ^a | 0,33 ± 0,57 ^b | 0,00 ± 0,00 ^c | 0,073 |
| Necróticas | 0,00 ± 0,00 | 1,3 ± 0,57 | 0,33 ± 0,57 ^a | 0,33 ± 0,57 ^b | 0,33 ± 0,57 ^c | 0,057 |
| Atípicas | 0,00 ± 0,00 | 3,6 ± 1,52 | 0,00 ± 0,00 ^a | 0,00 ± 0,00 ^b | 0,00 ± 0,00 ^c | 0,053 |

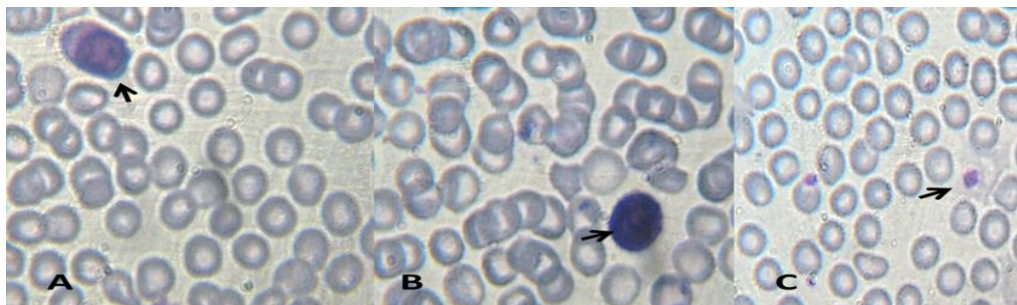
X– media; S– desviación estándar para las series experimentales.

*p < 0,05 (comparación entre grupos, ANOVA y prueba de Tukey).

^{a, b, c} p > 0,05 (comparación de cada grupo contra el control positivo, t de Student).

Determinación en 2000 células/animal.

En la figura 2 se observan los efectos citotóxicos sobre la morfología y viabilidad celular en los diferentes tipos celulares observados en microfotografías tomadas durante investigación.



Nota: Microfotografía que revela morfología normal de linfocito (identificados con flechas)

Fig-2 - Identificación de células viables en diferentes grupos de ensayo y control positivo. A) Grupo de ensayo de administración de lecitina de soya 300 mg/kg a las 48 h. B) Grupo de administración de lecitina de soya 600 mg/kg a las 48 h. C) Alteraciones morfológicas en linfocito (identificado con flechas) compatible con apoptosis en grupo control positivo.

La frecuencia de MCN en PCE no fue estadísticamente significativa comparada con el control negativo. La proporción de PCE/ENC mostró evidencias de actividad de citotoxicidad solo en el control positivo y con una discreta elevación en el grupo con dosis de 2000 mg/kg. La producción de células policromáticas por la médula ósea y su liberación en sangre periférica de ratas Wistar se encuentra en los rangos normales (tabla 3).

Tabla 3 - Comportamiento de la genocitotoxicidad en los diferentes grupos de ensayo y los controles negativo y positivo

| Indicadores de genocitotoxicidad | Control negativo (X±S) | Control positivo (X±S) | Lecitina 300 (X±S) | Lecitina 600 (X±S) | Lecitina 2000 (X±S) |
|----------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| IG en PCE | 0,033 ± 0,014 | 0,208 ± 0,052* | 0,016 ± 0,014 ^a | 0,058 ± 0,014 ^b | 0,041 ± 0,014 ^c |
| IG en ENC | 0,022 ± 0,009 | 0,138 ± 0,034* | 0,011 ± 0,009 ^a | 0,038 ± 0,009 ^b | 0,027 ± 0,009 ^c |
| IC | 0,033 ± 0,028 | 0,166 ± 0,028* | 0,050 ± 0,050 ^a | 0,050 ± 0,00 ^b | 0,066 ± 0,028 ^c |
| Relación PCE/ENC | 0,017 ± 0,015 | 0,102 ± 0,020* | 0,030 ± 0,029 ^a | 0,025 ± 0,001 ^b | 0,035 ± 0,016 ^c |

IG – Índice de Genotoxicidad, IC – Índice de Citotoxicidad

PCE – eritrocitos policromáticos, ENC – eritrocitos normocromáticos.

X– media; S– desviación estándar para las series experimentales.

* $p < 0.05$ (comparación entre grupos, ANOVA y prueba de Tukey)

^{a, b, c}- $p > 0.05$ (comparación de cada grupo contra el control positivo, t de Student). Determinación en 2000 células/animal.

Discusión

Los ensayos de genotoxicidad están diseñados para detectar compuestos que inducen de manera directa o indirecta daño en el material genético por diferentes mecanismos, siendo un requisito fundamental la evaluación mutagénica para la caracterización toxicológica de un producto químico.^(11,12)

En un principio, los ensayos de micronúcleos se desarrollaron en eritrocitos de médula ósea de ratón, pero posteriormente, con algunas modificaciones se pudo aplicar a diversas especies y tejidos como hígado, células germinales y tejidos fetales o neonatales.

En la actualidad, no existe un único test de mutagénesis capaz de detectar por sí solo todo tipo de mutación, por ello, las agencias reguladoras exigen una batería de estudios de genotoxicidad antes de la autorización para realizar ensayos clínicos de fase I con un nuevo compuesto.⁽⁵⁾ La metodología del ensayo de micronúcleos se ha puesto en práctica en diferentes campos de la investigación, bien sea para estudios en animales, plantas, e incluso en el ser humano.⁽¹³⁾

La soya ha sido ampliamente utilizada en la alimentación humana desde hace miles de años en formas simples (poroto), u otras formas más complejas como la fermentada. Formas donde se han estudiado algunos de sus efectos nutricionales a nivel citogenético, pero donde a nivel génico no se cuenta con suficientes reportes que demuestren si es posible relacionar su consumo como régimen terapéutico prolongado con susceptibilidad génica.

Partiendo del concepto que *el ensayo de inducción de micronúcleos* (MCN) es una herramienta para evidenciar efectos clastogénicos y aneugénicos, la prueba ha sido utilizada para la determinación de respuestas genotóxicas, en todo tipo de organismos. Mediante estos estudios iniciales en animales, fue posible demostrar que para hallar MCN en una muestra, las células analizadas requieren de división celular después del daño a fin de que formen micronúcleos y estos puedan ser visualizados, y proporcionen un índice útil y confiable de la ruptura y pérdida del ADN cromosómico.⁽¹²⁾

Flores y otros⁽¹²⁾ indican que para evaluar los efectos citogenéticos de una tableta antigripal en eritrocitos de sangre periférica de ratón árabe, el incremento de MCN en las primeras 24 h y su posterior disminución hasta las 72 h, se debe a dos

posibles factores: mecanismos naturales de reparación celular y a la posible acción del sistema retículo endotelial, en particular el bazo y la médula ósea del organismo, que fue capaz de neutralizar a los agentes químicos, al tener las células de estos órganos la capacidad de fagocitar a todos aquellos elementos dañinos para el organismo.

La identificación de la inducción de micronúcleos en eritrocitos de sangre periférica depende principalmente del grado de eficacia del sistema retículo endotelial (en especial el bazo) que cumple con la función de eliminar los eritrocitos viejos o anómalos. Por tanto, si la especie tiene una mayor eficiencia de eliminación, puede reducir la posibilidad de observar eritrocitos micronucleados independiente de si el organismo está siendo afectado por un agente genotóxico o no. Esto puede explicar la disminución del índice de inducción de micronúcleos a las 72 h en esta investigación.

Un estudio⁽¹²⁾ que tuvo como objetivo evaluar la capacidad de la fenitoína para inducir daño genotóxico en ratones *Mus musculus cepa CD-1*, utilizó el ensayo de micronúcleos y determinó que este induce clastogénesis en los cromosomas, así como que, a mayor dosis, mayor es el daño, al inducir daño citotóxico al inhibir la cinética celular.

Son varias las investigaciones^(14,15,16) que con estudios similares evalúan el daño al ADN, y lo combinan con la inducción de micronúcleos a fin de realizar el análisis de la exposición a un compuesto mediante el monitoreo de sus porcentajes. Mientras que Pacheco y otros⁽¹⁷⁾ emplean este método para evaluar los efectos de la desnutrición grave al determinar daño en el material genético con el marcaje diferencial de reticulocitos y eritrocitos de sangre periférica de ratas Wistar, como indicador de daño al material genético de las células, en el que se han encontrado incrementos en el tiempo de exposición de las frecuencias de mutantes.

Por lo general, en los estudios de genotoxicidad *in vivo* se utilizan sustancias mutagénicas conocidas, y entre las más utilizadas se encuentra la ciclofosfamida (CF) un agente alquilante que forma monoadductos y enlaces cruzados entre cadenas como consecuencia de la aparición de rupturas (efecto de mecanismos de reparación) utilizada con gran efectividad como antineoplásica. La CF

pertenece al grupo de cloroetilaminas, se considera un agente alquilante bifuncional, que no posee especificidad por fase alguna del ciclo celular.⁽¹¹⁾

La prueba inducción de micronúcleos (MCN) detecta el efecto de agentes mutagénicos, sobre los cromosomas, mediante la identificación de fragmentos acéntricos o cromosómicos que quedan rezagados en la mitosis, y fuera del núcleo. Esta técnica permite detectar, tanto agentes clastogénicos (que rompen cromosomas) como aneuploidogénicos (que afectan el uso mitótico).^(7,18)

La identificación de inducción de micronúcleos en eritrocitos de sangre periférica de mamíferos, aves, reptiles y anfibios depende básicamente de la eficiencia del sistema retículo endotelial, responsable de eliminar los eritrocitos anómalos y viejos.^(19,20) A mayor eficiencia de eliminación es menor la posibilidad de observar eritrocitos con micronúcleos (EMCN) independiente de si el organismo está expuesto a agentes genotóxicos o no.

Esto ha sido ampliamente documentado con el objetivo de seleccionar las especies con mayor sensibilidad, que *a posteriori* puedan ser utilizadas como indicadores o monitores biológicos en presencia de agentes tóxicos al genoma o genotóxicos.⁽¹²⁾ Estas dosis y su tiempo de exposición aplicados a los roedores en este estudio, fueron equivalentes a las proporcionadas al ser humano para el producto ensayado, y podría sugerir que la prescripción en dosis y tiempos no provocará daño genético al ser humano, hipótesis que tendrá que ser confirmada, en otros modelos biológicos en células humanas.

No obstante, se necesitan otras pruebas que permitan corroborar estos resultados y que el abuso y dosificación crónica de este suplemento no ponen en riesgo la salud genética humana.

Concluyéndose que las células humanas tienen un sistema metabólico muy parecido al de estos roedores, y los resultados de esta investigación podrían ser parcialmente aplicables o deducibles en el humano, debido a que la frecuencia de efectos clastogénicos y aneugénicos tras la inducción de micronúcleos en células sanguíneas de ratas Wistar, por la lecitina de *Glycine max* L. Merr (soya) no resultó ser genotóxica.

Referencias bibliográficas

1. Delgado C, Olías R, Jiménez JC, Clemente A. Aspectos de las legumbres nutricionales y beneficiosos para la salud humana. *Arbor*. 2016 [acceso 05/05/2021];192(779):a313. Disponible en: <http://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/2117/2774>
2. Chito Trujillo DM, Ortega Bonilla RA, Ahumada Mamián AF, Rosero López B. Quinoa (*Chenopodium quinoa Willd.*) versus soya (*Glycine max* [L.] Merr.) en la nutrición humana: revisión sobre las características agroecológicas, de composición y tecnológicas. *Rev Esp Nutr Hum Diet*. 2017 [acceso 05/05/2021];21(2):184-98. Disponible en: <https://www.renhyd.org/renhyd/article/view/256/234>
3. Alghamdi SS, Khan MA, El-Harty EH, Ammar MH, Farooq M, Migdadi HM. Comparative phytochemical profiling of different soybean (*Glycine max* (L.) Merr) genotypes using GC-MS. *Saudi J Biol Sci*. 2018 [acceso 5/5/2021];25(1):15-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5775105/>
4. Cala-Calviño L, Sánchez Hechevarría ME, García Torres DS. Aspectos farmacológicos de la lecitina de soya y sus posibles aplicaciones médicas. *MEDISA*. 2017 [acceso 5/5/2021];21(1):83-95. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-3019201700100010&lng=es
5. Alarcón-Herrera N, Flores-Maya S. La fenitoína sódica induce micronúcleos en eritrocitos policromáticos de sangre periférica de ratón CD-1. *BIOCYT* 2018 abril-junio [acceso 05/05/2021];11(42):780-8. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6922169>
6. Quero M, Méndez S, Juairé K, Zarco A, Cuervo PF, Gorla N. Micronúcleos y brotes nucleares como biomarcadores de genotoxicidad en poblaciones de gorriones de distintos ambientes, Mendoza, Argentina. *Revista Jornadas de investigación*. 2018 [acceso 05/05/2021]. Disponible en: <http://repositorio.umaza.edu.ar/handle/00261/905>
7. Arias Suárez JD. Evaluación genotóxica de un extracto butanólico de *Agave brittoniana* T. subsp. *brachypus* en ratones balb/c. Cuba: Universidad Central"

- Marta Abreu" de Las Villas; 2015 [acceso 05/05/2021] Disponible en: [https://dspace.uclv.edu.cu/bitstream/handle/123456789/2075/Jes%
%c3%bas_Daniel_Arias_Suarez.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dspace.uclv.edu.cu/bitstream/handle/123456789/2075/Jes%c3%bas_Daniel_Arias_Suarez.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
8. Davico C, Bacchetta C, López G, Cazenave J, Poletta G, Simoniello MF. Evaluación de genotoxicidad a través de la frecuencia de micronúcleos en eritrocitos de *Piaractus mesopotamicus* (pacúes) expuestos in vivo a nanopartículas de plata. Acta toxicol. argent. 2015 [acceso 05/05/2021];23(2):73-8. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-
37432015000200001&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-37432015000200001&lng=es)
9. Torres-Bugarín O, Ramos-Ibarra ML. Utility micronucleus test and nuclear abnormalities in exfoliated cells of oral mucosa in the evaluation of genotoxic and cytotoxic damage. Int. J. Morphol. 2013 [acceso 05/05/2021];31(2):650-57 Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v31n2/art50.pdf>
10. García-Rodríguez MC, García-Cárdenas GP, Montaña-Rodríguez AR, Altamirano-Lozano MA. Efecto genotóxico y citotóxico de la exposición a metales pesados (cromo [VI] y talio [I]) en ratones de la cepa CD-1: micronúcleos, apoptosis y viabilidad celular. Acta Universitaria. 2014 [acceso 05/05/2021];24(2):91-6. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=41648309017>
11. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Cap.51 Quimioterapia Antineoplásica. Sección 5. Fármacos utilizados en el tratamiento de las infecciones y el cáncer. En: Farmacología. 8va Ed. Barcelona, España: Elsevier; 2016. p. 718-35.
12. Flores SM, Escorcía HB, Cornejo AF, Vázquez DEC, Cruz ACH, Valdéz VMH, Peña LIN. Efectos citogenéticos de la fórmula comercial de una tableta antigripal en los eritrocitos de sangre periférica de ratón árabe (*Mus musculus* Linnaeus, 1758). BIOCYT. 2013 [acceso 05/05/2021];6:388-97. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Biocytbiologiacienciaytecnologia/2013/vol6/2.pdf>
13. Ruiz de Arcaute C. Evaluación genotóxica y del daño oxidativo inducido en *Cnesterodon decemmaculatus* (*Pisces:Poeciliidae*) por herbicidas. Repositorio Institucional CONICET Digital. [Tesis doctoral]. [Argentina]: Centro Científico Tecnológico. CONICET-LA PLATA; 2018 [acceso 05/05/2021]. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/94105>

14. López González EC. Evaluación del efecto genotóxico producido por exposición a formulaciones comerciales de Cipermetrina, Clorpirifos, Endosulfán, Glifosato y mezclas de las mismas, en etapas tempranas del desarrollo de Caiman latirostris. Argentina: Universidad Nacional del Litoral, Área de Ciencias Veterinarias; 2016 [acceso 05/05/2021] Disponible en: <https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar:8443/bitstream/handle/11185/1009/Tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. Espinoza Soto F. El ensayo de micronúcleos en células uroteliales como indicador diagnóstico/pronóstico de riesgo genotóxico/carcinogénico. España: Universidad Autónoma de Barcelona. Facultad de Biociencias, Departamento de Genética y Microbiología, Unidad de Genética; 2016 [acceso 05/05/2021]. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2017/hdl_10803_400756/fes1de1.pdf
16. Hernández Benavides DM. Evaluación de la genotoxicidad y su relación con la exposición a contaminantes orgánicos persistentes en familias de jornaleros de la caña de azúcar en el sureste de México. México: UASLP, Facultad de Medicina, Colegio de la Frontera Sur, Laboratorio de Toxicología; 2011 [acceso 05/05/2021]. Disponible en: https://ecosur.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1017/1462/1/100000010111_documento.pdf
18. Pacheco-Martínez MM, Cortés- Barberena E, Rodríguez-Cruza L, Ortiz-Muñiz R. Efecto de la desnutrición grave en las frecuencias de mutación en el gen Pig-a en reticulocitos y eritrocitos de rata. TIP Rev Esp. Cienc. Quim. Biol. 2018 [acceso 05/05/2021];21(Suppl:(2):5-12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revespciequibio/cqb-2018/cqbs182a.pdf>
19. Biruk LN, Moretton JA, Filippetto J, Etcheverry J, Weigant C, Fabrizio de Iorio AR, Magdaleno A. Evaluación genotóxica de sedimentos de la cuenca Matanza-Riachuelo bajo la influencia de distintos usos del suelo. Repositorio Institucional CONICET Digital. Acta Toxicológica Argentina. 2016 [acceso 05/05/2021]. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/43643>
20. Baik CH, Geer M, Travis OK, Cornelius DC. A Plate-based Cytotoxicity Assay for the Assessment of Rat Placental Natural Killer Cell Cytolytic Function. J. Vis. Exp. 2019.[acceso 05/05/2021];(148):e58961 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6653576/>

21. Díaz-Torres R, Ramírez-Noguera P. Evaluación de la citotoxicidad in vitro e in vivo de nanopartículas de polietilcianoacrilato. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2016 [acceso 05/05/2021];47(1):43-54. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57956609004>

Anexo

Dictamen de aprobación de los proyectos

1. PNAP: Programa Sectorial de Investigaciones Medicina Natural y Tradicional
2. Institución que Gestiona el programa: Departamento Nacional de MNT + Laboratorio Central de Farmacología.
3. Institución Ejecutora Principal del proyecto: Facultad de Medicina No.1 Universidad de Ciencias Médicas Santiago de Cuba.
4. Código y Título del proyecto: 2203009 Efectos nutricionales, farmacología y toxicología preclínica del LECSITAN.
- 5.-Jefe del proyecto: Dra. Leydis Cala Calviño
- 6.-Aprobado X con recomendaciones __ No aprobado __
- 7.-Recomendaciones:
- 8.-Observaciones:

Firmado:

Jefe del Programa: MSc. Johann Perdomo Delgado

Secretario del Programa: MSc. Mayasil Morales Pérez.

Fecha: 29 de marzo de 2021.

El proyecto LECITAN, da salida a este resultado, aprobado en programa sectorial de MNT con codificación SC-2203009.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Leidys Cala Calviño y Haydee Cruz Vadell.

Curación de datos: Leidys Cala Calviño y Humberto Joaquín Morris Quevedo.

Análisis formal: Leidys Cala Calviño.

Investigación: Martha Reyes Coyado y Haydee Cruz Vadell.

Metodología: Humberto Joaquín Morris Quevedo y Leidys Cala Calviño.

Administración del proyecto: Leidys Cala Calviño.

Recursos: Martha Reyes Coyado y Haydee Cruz Vadell.

Supervisión: Leidys Cala Calviño.

Validación: Haydee Cruz Vadell y Leidys Cala Calviño.

Visualización: Leidys Cala Calviño.

Redacción del borrador original: Leidys Cala Calviño.

Redacción, revisión y edición: Humberto Joaquín Morris Quevedo, Haydee Cruz Vadell, Leidys Cala Calviño.