

## Los géneros *Alchemilla* y *Lachemilla*: revisión de estudios fitoquímicos, farmacológicos y potencial terapéutico

### Genus *Alchemilla* and *Lachemilla*: review of their phytochemistry, pharmacology and therapeutic potential

ÁLVAREZ-GARCÍA, Rocío†\*, HERNÁNDEZ-REYES, Rubén, VARGAS-HERNÁNDEZ, Genaro y TOVAR-JIMÉNEZ, Xochitl

ID 1<sup>er</sup> Autor: Rocío, Álvarez-García / ORC ID: 0000-0001-7573-3290, CVU CONACYT ID: 201058

ID 1<sup>er</sup> Coautor: Rubén, Hernández-Reyes / ORC ID: 0000-0002-5620-1691

ID 2<sup>do</sup> Coautor: Genaro, Vargas-Hernández / ORC ID: 0000-0002-1931-2018, CVU CONACYT ID: 80183

ID 3<sup>er</sup> Coautor: Xochitl, Tovar-Jiménez / ORC ID: 0000-0002-6626-6237, CVU CONACYT ID: 228873

DOI: 10.35429/P.2020.4.39.55

R. Álvarez, R. Hernández, G. Vargas y X. Tovar

Laboratorio de Tecnología de Compuestos Bioactivos, Universidad Politécnica de Pachuca. C. P. 43830, Ex-Hacienda de Santa Bárbara, Carretera Pachuca–Cd. Sahagún Km. 20, Zempoala, Hidalgo, México.

\*ralvarez@upp.edu.mx

F. Trejo (Coord.). Ciencias Multidisciplinarias. Proceedings-©ECORFAN-México, Pachuca, 2020.

## Abstract

Since ancient times and to date, plants are an important resource that provides us with chemical compounds that can help us to treat diseases; despite this, there are still a large number of species that are used in folk medicine for which there is no scientific information to support their medicinal use or they have close relatives that can indicate their chemical and pharmacological potential. An example of this are the plants of *Alchemilla* and *Lachemilla* genus, which have been shown by botanical and phylogenetic studies to be related. The genus *Alchemilla* has been more studied in European and Middle East countries, mainly metabolites of the flavonoid families, tannins and other phenolic compounds with pharmacological studies that support their therapeutic effects. As for the genus *Lachemilla*, which is present in Latin America, it has not been so well studied, but being closely related to *Alchemilla*, it may have a high pharmacological potential, since phenolic chemical compounds may also be present that could be used by its biological properties, in addition to the important contributions that can be made to the knowledge of the chemical composition of this genus of plants. In the present review, an analysis was made of the chemical and pharmacological studies reported in the last two decades of both genders, which led to the observation that there is great potential in the genus *Lachemilla*.

## *Alchemilla*, *Lachemilla*, Phytochemistry, Pharmacology, Therapeutic potential

### Introducción

El uso de la Medicina Tradicional es ancestral y data desde que el hombre tuvo conciencia de que podía emplear los recursos que le rodeaban para curar sus enfermedades. Por esta razón, se conoce que las plantas contienen principios activos de acción terapéutica definida, que pueden emplearse para modificar favorablemente los trastornos patológicos originados por las enfermedades y recuperar la salud.

A pesar del gran conocimiento que se tiene de que las plantas son una de las principales fuentes de productos naturales con actividad biológica, reportan que se estima que solo el 6% de la flora terrestre se ha investigado farmacológicamente y el 15% fitoquímicamente (Cragg y Newman, 2013), quedando aún un gran número de especies que se utilizan actualmente en la medicina tradicional por ser estudiadas.

La importancia del aislamiento y caracterización de los compuestos químicos presentes en las plantas radica, en que existen algunos principios activos que pueden ayudar al tratamiento de alguna enfermedad, o pueden representar una plataforma de información científica básica que puede ser utilizada para la generación de compuestos con un mayor rango de aplicaciones o efectos mucho mayores a menores dosis.

Por lo tanto, la búsqueda de plantas medicinales tradicionales como fuentes de productos naturales con potencial bioactivo es constante, y nos planteamos el llevar a cabo una revisión sobre un género distribuido en Latinoamérica que no ha sido tan explorado como lo es *Lachemilla*, pero que está directamente relacionado con el género *Alchemilla*, del cual, diversos estudios realizados principalmente en Europa y Medio Oriente, han demostrado la presencia de compuestos fenólicos (principalmente taninos y flavonoides), con gran actividad antioxidante, y los estudios in vitro e in vivo indican que dichas plantas tienen actividad antitumoral, antiinflamatoria y cicatrizante entre otras.

Durante el desarrollo de la presente revisión se abarcarán aspectos sobre ambos géneros, su relación, estudios fitoquímicos y farmacológicos, así como el potencial que tiene el género *Lachemilla*.

## Materiales y métodos

Las palabras clave para realizar la búsqueda en la literatura de la información para esta revisión fueron *Alchemilla*+phytochemistry, *Alchemilla*+pharmacology, *Lachemilla*, *Lachemilla*+Phytochemistry y los nombres específicos de las especies que se han reportado en Latinoamérica, contemplando información publicada en un periodo de 20 años (Enero 2000-Octubre 2020). La revisión se realizó utilizando el buscador Google Académico, Springer Link, PubMed, WorldWibeScience y Europe PMC para localizar los artículos científicos relacionados con el tema, considerándose para este documento alrededor de cien artículos que mencionaban resultados de algún estudio químico o biológico, aunque se revisaron muchos más, de los cuales varios se descartaron por enfocarse sólo a realizar descripciones botánicas de especímenes, considerarse que la información no era clara o no aportaba datos suficientes para la presente revisión.

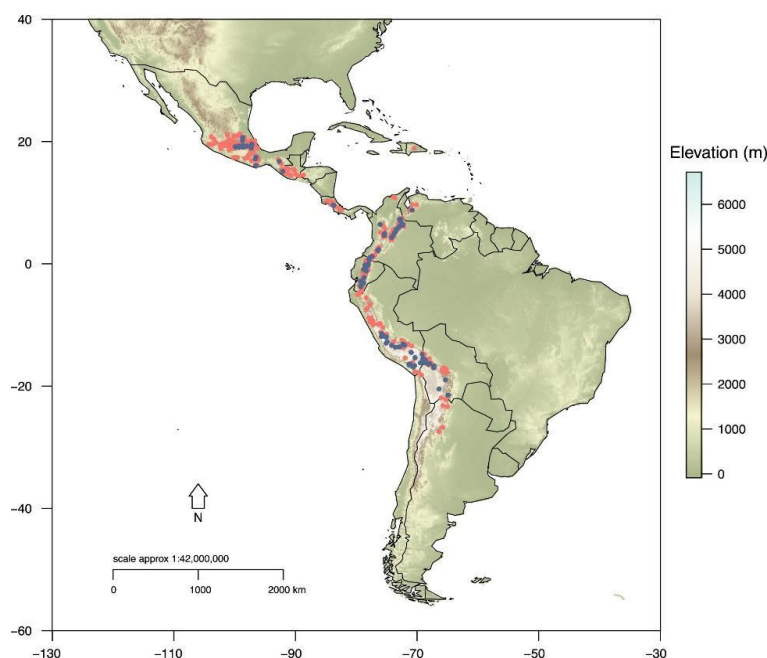
## Resultados y discusión

### Descripción de los géneros y su relación

El género *Alchemilla* pertenece a la familia Rosaceae, incluye más de 1000 especies distribuidas en Europa, Asia y el este de África, pero principalmente en Turquía, Iran e Iraq (Özbilgin *et al.*, 2019; Afshar *et al.*, 2015). Al género se le conoce con los nombres en inglés de “Lady’s Mantle” o “lion’s foot” por las características de *Alchemilla vulgaris* que es el espécimen más estudiado del género. Son plantas herbáceas perennes o a veces subarborescentes, a menudo rastreras o decumbentes; estípulas envolventes, más o menos foliáceas, unidas al peciolo, aparentando una hoja multipartida o una vaina multilobada, hojas alternas, las inferiores pecioladas, las superiores similares, por lo común sésiles y con menor número de divisiones; se caracteriza por tener flores pequeñas, casi diminutas, sin pétalos y número reducido de estambres (1-4) que tienen anteras, las flores son a veces solitarias, con frecuencia agrupadas; pétalos ausentes; estigmas capitados o claviformes; frutos en forma de aquenios, encerrados en el hipantio persistente (Rzedowski y Rzedowski, 2005).

En cuanto al género *Lachemilla*, es un grupo morfológicamente muy variable que incluye hierbas perennes, subarborescentes y arbustos. Comprende cerca entre 60 y 80 especies y se encuentra entre 2200 y 5000 m de altitud, las plantas están distribuidas desde el norte de México hasta el norte de Chile y Argentina (Figura 1), (Morales-Briones, 2016; Morales-Briones y Tank, 2019). En México el género está representado por al menos 10 especies que se pueden encontrar en hábitats subalpinos y alpinos desde el bosque de pinos de montaña hasta las elevaciones zacatonales (Morales-Briones, 2016).

**Figura 1** Distribución del género *Lachemilla* en Latinoamérica (representado por los puntos rojos)



Fuente: Morales-Briones y Tank (2019)

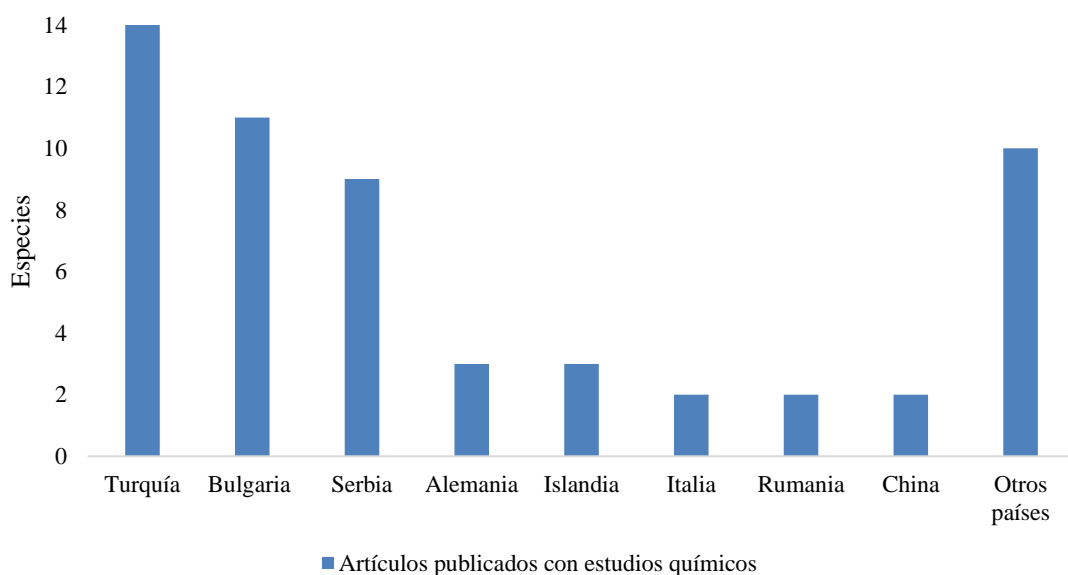
El género *Lachemilla* comprende hierbas perennes o pocas veces pequeños arbustos. Las hojas son simples, lobuladas, tripartidas o pinnaticompuestas, con estípulas. Las flores se disponen en cimas glomeruladas o laxas o son solitarias. Cada flor presenta un hipantio que es una prolongación del receptáculo, en el que están insertos el cáliz, epicáliz y los estambres, carece de pétalos; el cáliz tiene 4 sépalos, el epicáliz es un verticilo exterior al cáliz, generalmente con 4 episépalos (a veces 2 o ausentes) alternos a los sépalos; los estambres son 2 o raramente 3 o 4 y están en el borde interno del disco del hipantio, las anteras son extrorsas; el gineceo puede tener uno a 10 carpelos encerrados en el hipantio, cada carpelo presenta un óvulo basal. El fruto es seco e indehisciente con uno a 10 aquenios. Los caracteres taxonómicos más utilizados para la identificación de las especies son: Hábitat, pubescencia, estípulas, hojas, inflorescencia, cáliz y epicáliz, carpelos y frutos (Romoleroux, 2004).

*Lachemilla* se creó como una sección del género *Alchemilla*, sin embargo, se menciona que otros autores lo trataron como un género distinto, y a partir de ahí las referencias bibliográficas los mencionan como géneros diferentes, aunque *Lachemilla* y *Alchemilla* comparten algunas características morfológicas, pero difieren en varios aspectos, como son: la distribución geográfica, el número de estambres y la posición de los estambres y anteras. (Romoleroux, 2004). Incluso en páginas oficiales internacionales, así como herbarios o la CONABIO en México, se manejan de forma indistinta o como sinónimos ambos géneros (The Catalogue of Life Partnership, 2019; CONABIO, s.f., UNAM, s.f.). En varios trabajos filogenéticos han publicado estudios que intentan aclarar su taxonomía y diferenciar claramente ambos géneros, sin embargo, hasta la fecha aún los límites no son claros y se menciona que se requiere de una revisión completa y exhaustiva (Morales-Briones *et al.*, 2018; Morales-Briones y Tank, 2019).

### Estudios fitoquímicos

En las dos últimas décadas se ha visto un constante estudio de especies del género *Alchemilla*, principalmente de aquellas que crecen en regiones de Turquía, Bulgaria y Serbia (Gráfico 1). El número de especies de las cuales se reportó un estudio químico fue de veinticinco, siendo *A. mollis* y *A. vulgaris* las más estudiadas, con un 9 y 22 % respectivamente del total de los artículos revisados, cabe resaltar que en años anteriores a los considerados para esta revisión también estas especies eran las más estudiadas y que por lo tanto, se observa que aún se realizan investigaciones enfocadas a analizar los compuestos presentes en especies colectadas en otras regiones o países, por el amplio potencial de estos especímenes tanto química como farmacológicamente.

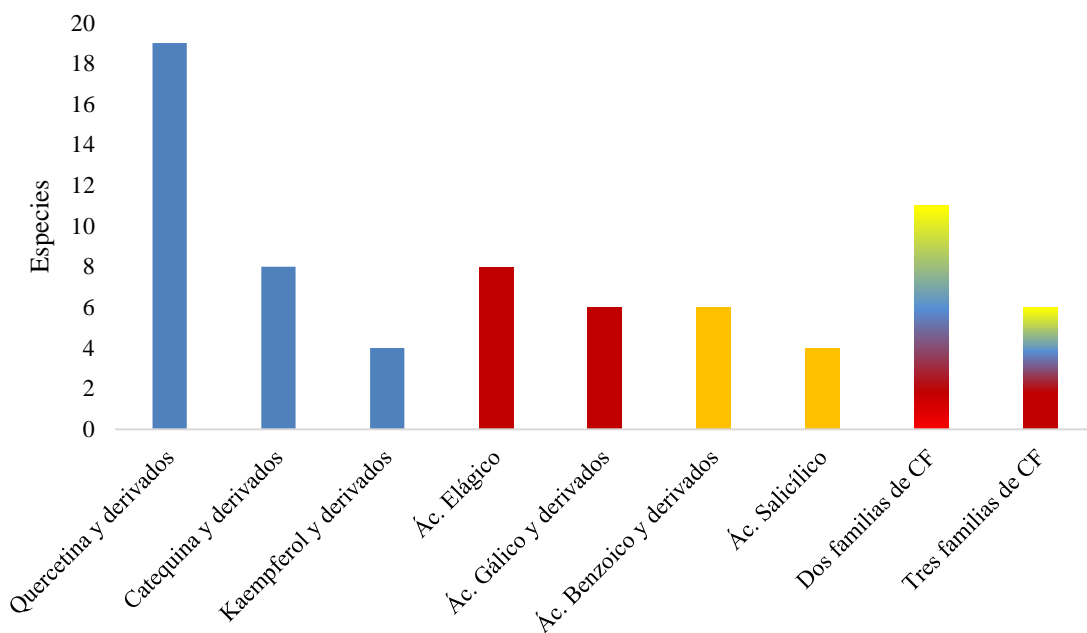
**Gráfico 1** Lugar de origen de los especímenes que fueron estudiados químicamente en las dos últimas décadas



Los metabolitos presentes en las plantas del género *Alchemilla* son diversos, pero se ha reportado principalmente la presencia de flavonoides (agliconas y glicosidados con diferentes azúcares), taninos y otros compuestos fenólicos, también se han identificado terpenos, cumarinas, ácidos grasos e incluso aminoácidos, pero son pocos los estudios que han indicado su presencia, la mayoría de las investigaciones se han enfocado a la búsqueda de compuestos fenólicos.

Es importante mencionar que el 81 % de las especies con estudios químicos tienen flavonoides libres o glicosidados, en el 34 % se han encontrado taninos y también un 34 % de los especímenes tienen otros compuestos fenólicos presentes, tales como derivados de ácido salicílico, ácido clorogénico, etc., lo cual indica la abundancia de este tipo de metabolitos en las plantas de este género. En el Gráfico 2 se pueden observar los compuestos químicos más reportados en las especies, dividiéndose en compuestos de la familia de los flavonoides (azul), de los taninos (rosa) y otros compuestos fenólicos (amarillo), el 58 % de las especies presenta dos más metabolitos de las familias analizadas, y aproximadamente el 32% contiene metabolitos de los tres grupos de compuestos principales.

**Gráfico 2** Metabolitos más reportados en el género *Alchemilla*



Respecto a estudios químicos realizados a plantas del género *Lachemilla*, a pesar del gran parecido e incluso sinonimia botánica con el género *Alchemilla* sólo existe un reporte, el publicado por González *et al.*, (2014), en donde se estudió a *Lachemilla orbiculata* colectada en dos localidades de los andes ecuatorianos, en ambos especímenes se aisló e identificó estigmasterol, adicionalmente se cuantificó por técnicas *in vitro* el contenido de flavonoides lo cual nos indica que están presentes en éste género, aunque en ese estudio no se logró purificar y caracterizar a ninguno.

### Farmacología de ambos géneros

Se han realizado estudios farmacológicos *in vitro* e *in vivo* para investigar las propiedades biológicas de plantas del género *Alchemilla*, aunque este aspecto ha sido menos analizado que la parte química; la mayoría de reportes pertenecen a las especies más estudiadas que son *A. mollis* y *A. vulgaris*, con un total de 17 y 34 % respectivamente de las investigaciones publicadas, de las cuales, la diferencia principal es el lugar donde se realizó la colecta, encontrándose especímenes de diferentes regiones o países, en la mayoría de los artículos se han confirmado muchas de sus propiedades biológicas (Tabla 1).

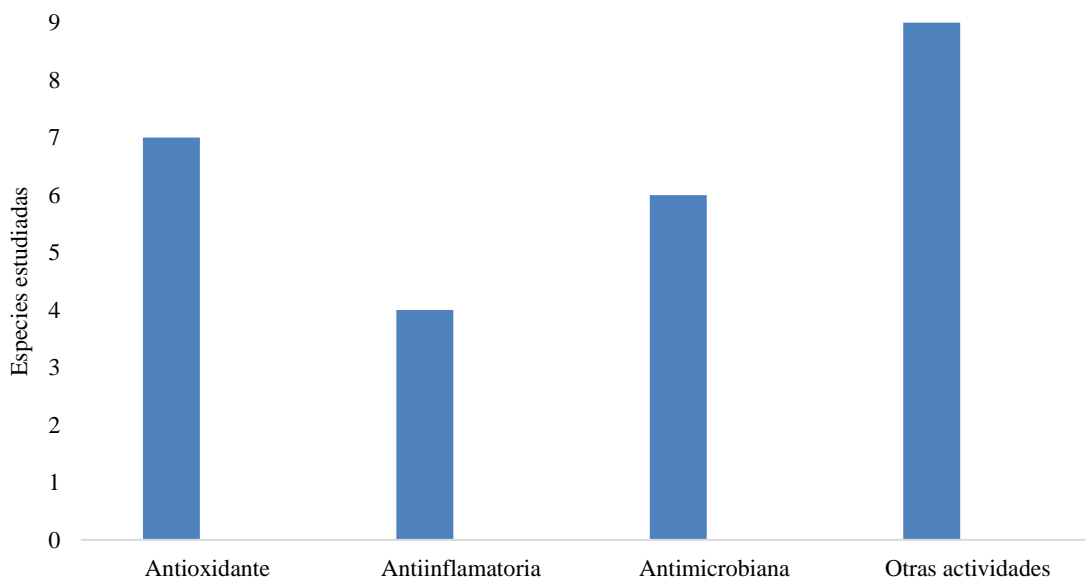
**Tabla 1** Compendio de estudios fitoquímicos y biológicos en plantas del género *Alchemilla*

Especie	Estudio Fitoquímico			Estudio Biológico				Referencia
	F	T	OF	AO	AI	AM	OA	
<i>Alchemilla achtarowii</i>	X							Trendafilova <i>et al.</i> , 2012
	X	X						Vitkova <i>et al.</i> , 2013
<i>Alchemilla alpina</i>			X					Falchero <i>et al.</i> , 2008; Olafsdottir <i>et al.</i> , 2001
<i>Alchemilla armeniaca</i>	X							Kaya, <i>et al.</i> , 2012b
<i>Alchemilla barbatiflora</i>				X				Renda <i>et al.</i> , 2018
<i>Alchemilla bursensis</i>	X							Kaya, <i>et al.</i> , 2012b
<i>Alchemilla caucásica</i>			X					Matthaus y Özcan, 2014
<i>Alchemilla cimilensis</i>	X							Kaya, <i>et al.</i> , 2012b
<i>Alchemilla diademata</i>						X		Barbour <i>et al.</i> , 2004
<i>Alchemilla erythropoda</i>	X						X	Türk <i>et al.</i> , 2011
<i>Alchemilla erzincanensis</i>	X							Kaya, <i>et al.</i> , 2012b
<i>Alchemilla faeroensis</i>			X					Olafsdottir <i>et al.</i> , 2001
<i>Alchemilla fissa</i>	X	X				X		Krivokuća <i>et al.</i> , 2015
<i>Alchemilla glabra</i>	X	X	X	X		X	X	Denev <i>et al.</i> , 2014;
	X	X				X		Krivokuća <i>et al.</i> , 2015
<i>Alchemilla haumanii</i>			X					Lemma <i>et al.</i> , 2019
<i>Alchemilla hirsutiflora</i>	X							Kaya, <i>et al.</i> , 2012b
<i>Alchemilla hirtipedicellata</i>	X							Kaya, <i>et al.</i> , 2012
<i>Alchemilla ikizdereensis</i>	X						X	Türk <i>et al.</i> , 2011; Kaya, <i>et al.</i> , 2012b
<i>Alchemilla japonica</i>	X	X						Yun <i>et al.</i> , 2015
<i>Alchemilla jumrukczalica</i>		X	X					Nikolova <i>et al.</i> , 2012
	X	X						Vitkova <i>et al.</i> , 2013
<i>Alchemilla mollis</i>	X						X	Küpeli <i>et al.</i> , 2015;
				X	X	X		Karatoprak <i>et al.</i> , 2017
				X	X		X	Oz, <i>et al.</i> , 2016
		X					X	Hwang <i>et al.</i> , 2018
							X	Makau <i>et al.</i> , 2013; Ozbek <i>et al.</i> , 2017
				X				Nedyalkov <i>et al.</i> , 2015; Stanilova <i>et al.</i> , 2012
				X			X	Trendafilova <i>et al.</i> , 2011
	X	X						Ducksteina <i>et al.</i> , 2012; Karatoprak <i>et al.</i> , 2017
		X	X				Sytar <i>et al.</i> , 2016	
					X		Turkera y Yıldırım, 2015; Usta <i>et al.</i> , 2014	
<i>Alchemilla monticula</i>	X	X				X		Krivokuća <i>et al.</i> , 2015
<i>Alchemilla orduensis</i>	X							Kaya <i>et al.</i> , 2012b
<i>Alchemilla oriturcica</i>	X						X	Türk <i>et al.</i> , 2011; Kaya <i>et al.</i> , 2012b
<i>Alchemilla persica</i>	X			X			X	Küpeli <i>et al.</i> , 2015
	X	X	X					Afshar <i>et al.</i> , 2015
							X	Özbilgin <i>et al.</i> , 2019
				X	X		X	Oz, <i>et al.</i> , 2016
				X			X	Ergene <i>et al.</i> , 2010
<i>Alchemilla procerrima</i>	X							Kaya, <i>et al.</i> , 2012
<i>Alchemilla sericata</i>	X							Kaya, <i>et al.</i> , 2012
<i>Alchemilla sp.</i>	X			X				Comdrat <i>et al.</i> , 2009
	X	X	X	X				Tufan <i>et al.</i> , 2014
<i>Alchemilla stricta</i>	X							Kaya <i>et al.</i> , 2012
<i>Alchemilla trabzonica</i>	X							Türk <i>et al.</i> , 2011
<i>Alchemilla viridiflora</i>	X	X			X			Krivokuća <i>et al.</i> , 2015
<i>Alchemilla vulgaris</i>	X						X	Mandrone <i>et al.</i> , 2018;
	X	X						Shrivastava <i>et al.</i> , 200
	X	X					X	Filippova, 2017; Takir <i>et al.</i> , 2014; Takir <i>et al.</i> , 2015
				X			X	Said <i>et al.</i> , 2011
	X	X			X	X	X	Boroja, <i>et al.</i> , 2018
	X	X	X					Dimins <i>et al.</i> , 2013; Ducksteina <i>et al.</i> , 2012
	X	X	X	X	X		X	Tasić-Kostov <i>et al.</i> , 2019;
							X	Plotnikov <i>et al.</i> , 2006
	X	X	X	X			X	El-Hadidy <i>et al.</i> , 2019; Juric <i>et al.</i> , 2020; Neagu <i>et al.</i> , 2015; Vlaisavljevic <i>et al.</i> , 2019
		X						Condrat <i>et al.</i> , 2012; Ilić-Stojanović <i>et al.</i> , 2017
				X				Augspole <i>et al.</i> , 2018; Mazzio <i>et al.</i> , 2012
	X	X	X				X	Patente n° US 6,395,309 B1, 2002
							X	Arnold <i>et al.</i> , 2015; Choi <i>et al.</i> , 2018; Oktyabrsky <i>et al.</i> , 2009; Shrivastava y John, 2006; Shrivastava <i>et al.</i> , 2007
	X		X	X			X	Valcheva-Kuzmano <i>et al.</i> , 2019
					X			Canli <i>et al.</i> , 2017; Schink <i>et al.</i> , 2018; Vitullo <i>et al.</i> , 2011
X		X				X	Abd-Hamid <i>et al.</i> , 2017	
		X					Ahmed y Zhang, 2019; Olafsdottir <i>et al.</i> , 2001;	
<i>Alchemilla xanthochlora</i>	X							Fraisse <i>et al.</i> , 2000
	X		X	X				Ondrejovič y Ondrigová, 2009
				X				Jamous <i>et al.</i> , 2018
			X					Falchero <i>et al.</i> , 2009
						X	Herbrechter <i>et al.</i> , 2020	

T = Taninos; F = Flavonoides; OF = Otros compuestos fenólicos; AA = Actividad antioxidante; AI = Actividad antiinflamatoria; AM = Actividad antimicrobiana; OA = Otra actividad

Debido a la presencia de compuestos fenólicos, las investigaciones se han enfocado principalmente a evaluar actividades relacionadas con sus beneficios, es por ello que en su mayoría son estudios de su actividad antioxidante, antiinflamatoria y antimicrobiana, ya que es sabido que los flavonoides y taninos participan positivamente en la inhibición de radicales libres, de enzimas que participan en procesos de inflamación y sobre la membrana de bacterias (Nagula y Wairkar, 2019; Salaritabar *et al.*, 2017; Górnaiak *et al.*, 2019), pero también se han comprobado las propiedades de plantas del género para la disminución de la endometriosis, actividad contra virus y hongos, propiedades vasorrelajantes, quelantes, cicatrizantes, entre otras (Küveli *et al.*, 2015; Makau *et al.*, 2013; Boroja *et al.*, 2018; Takır *et al.*, 2014; Oktyabrsky *et al.*, 2009; Oz, *et al.*, 2016). En la gráfica 3 se muestra un análisis general del número de especies de las que se ha reportado algún estudio biológico de los anteriormente mencionados.

**Gráfico 3** Actividades biológicas más evaluadas en plantas del género *Alchemilla*



En el caso de las especies del género *Lachemilla*, los estudios biológicos son muy escasos, sólo hay un estudio *in vitro* donde se evaluó la actividad antioxidante de *L. orbiculata* (Argoti *et al.*, 2011) y otro más donde se hizo un estudio *in vivo* con resultados positivos de las propiedades diuréticas del extracto de diclorometano de *Lachemilla pinnata* (Ayca *et al.*, 2014). Existen reportes que hacen referencia a estudios etnobotánicos de *L. pinnata*, *L. procumbens* y *L. vulcanica*, donde se menciona que las plantas son utilizadas por sus propiedades cicatrizantes, antiinflamatorias, sedantes, etc., las cuales podrían estar relacionadas con la presencia de flavonoides y otros compuestos fenólicos como pudieran ser derivados del ácido salicílico. En la tabla 2 se resume la información referente a estudios químicos y farmacológicos de plantas de este género.

**Tabla 2** Estudios fitoquímicos y biológicos de plantas del género *Lachemilla*

Especie	Estudio Fitoquímico			Estudio Farmacológico				Referencia
	F	T	OF	AO	AI	AM	OA	
<i>Lachemilla orbiculata</i>			X					González, Romoleroux, & Malagón, 2014
				X				Argoti <i>et al.</i> , 2011
<i>Lachemilla pinnata</i>					X		X	Ayca <i>et al.</i> , 2014
<i>Lachemilla procumbens</i>							X	Perry, 1929
<i>Lachemilla vulcanica</i>							X	Ansoli <i>et al.</i> , 2010

T = Taninos; F = Flavonoides; OF = Otros compuestos fenólicos; AA = Actividad antioxidante; AI = Actividad antiinflamatoria; AM = Actividad antimicrobiana; OA = Otra actividad

## Potencial terapéutico de los géneros *Alchemilla* y *Lachemilla*

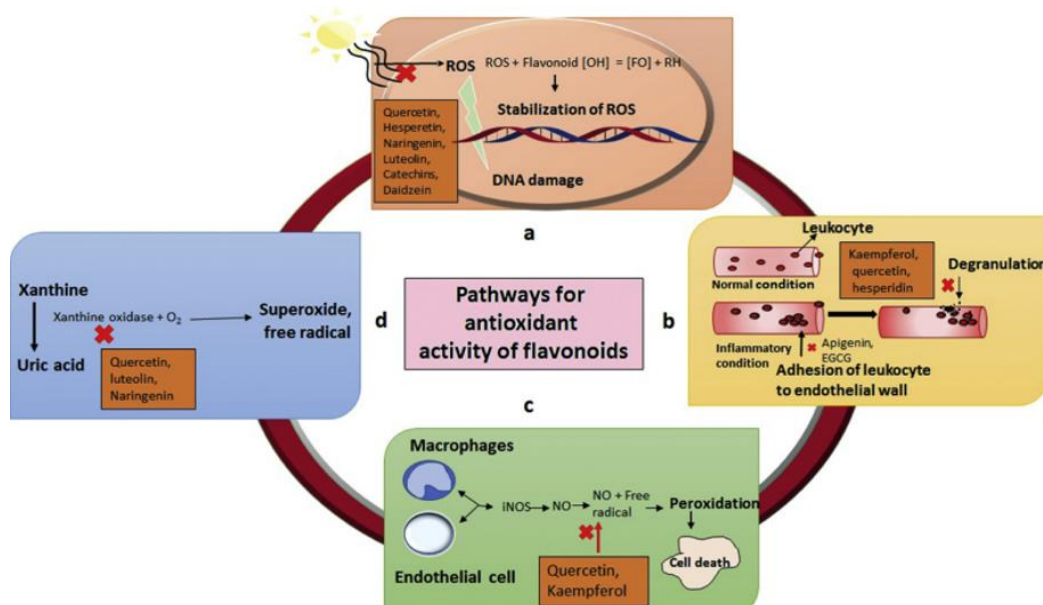
Aunque los estudios químicos de plantas del género *Alchemilla* en los últimos 20 años representan un porcentaje muy bajo de las especies que pertenecen a dicho género, hay que recordar que desde hace más de 60 años se han realizado investigaciones de algunas de las especies, pero que a pesar de eso aún en las últimas décadas no se ha dejado de investigar incluso especies con un gran número de artículos como lo son *A. mollis* y *A. vulgaris*, las dos más representativas del género, y que incluso a la fecha muestran un gran potencial por el tipo de compuestos presentes.

Es bien conocido que los flavonoides tienen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antialérgicas, anticancerígenas, antivirales, antimicrobianas y antifúngicas (Nagula y Wairkar, 2019; Salaritabar *et al.*, 2017; Górnaiak *et al.*, 2019). Al igual que los taninos y otros compuestos fenólicos (Sharma *et al.*, 2019), lo cual nos indica su gran potencial farmacológico, incluso para el tratamiento de otros tipos de problemas médicos en los que en años recientes se ha visto la participación positiva de los flavonoides, en este campo aún no está tan explorado el uso de *Alchemillas*, como puede ser su uso para el tratamiento del cáncer. A continuación, se mencionan algunas de las propiedades biológicas relacionadas con las familias de compuestos presentes en este género.

### Actividad antioxidante de polifenoles.

Las aplicaciones terapéuticas de bioflavonoides están ampliamente reportadas para el tratamiento de enfermedades como la inflamación, problemas cardiovasculares, respiratorios, diabetes, etc. Esto se debe a sus propiedades antioxidantes, es decir, estabilizan la estructura de radicales libres oxidándose ellos (Nijveldt *et al.*, 2001), lo que les permite actuar por varias vías dependiendo principalmente de su estructura, como se puede observar en la Figura 2, siendo cuatro los principales mecanismos por los cuales puede ejercer su efecto a) inhibición de las especies reactivas de oxígeno, b) inmovilización de leucocitos, c) inhibición del óxido nítrico y d) inhibición de la xantina oxidasa, todos mecanismos que llevan a desencadenar procesos biológicos perjudiciales para la salud (Nagula y Wairkar, 2019).

**Figura 2** Principales mecanismos de actividad antioxidante de flavonoids



Fuente: Nagula y Wairkar (2019)

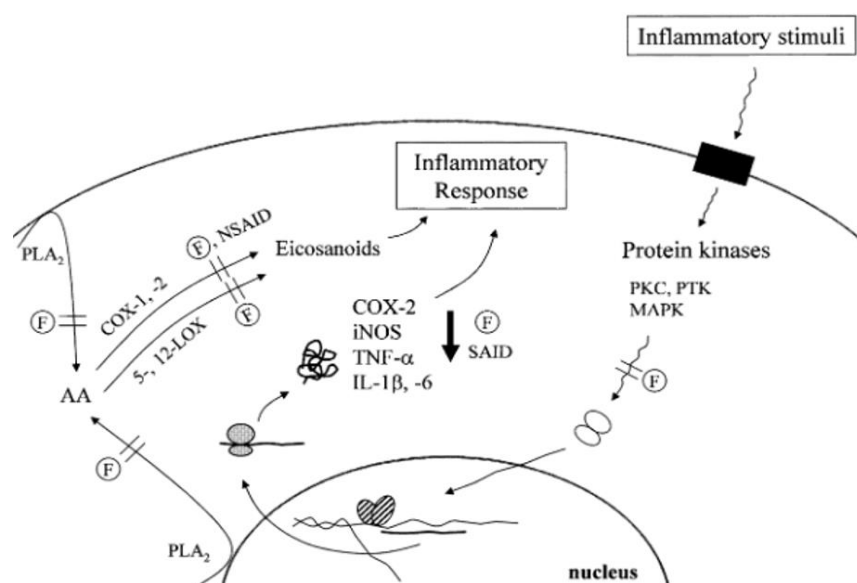


En la naturaleza, los flavonoides generalmente están glicosidados, es decir unidos a azúcares, peor también pueden encontrarse libres (en forma de agliconas); se sabe que las agliconas tienen más actividad antioxidante que los flavonoides glicosidados, se piensa que puede deberse a que se eliminan grupos hidroxilo unidos directamente a los anillo aromáticos, inhibiendo de alguna forma su capacidad de eliminar especies reactivas de oxígeno (ROS) o unirse a metales. Además, el tamaño más grande de las moléculas glicosidadas puede impedir el paso a través de las membranas, lo que puede también conducir a una menor actividad antioxidante. Una de las ventajas de las moléculas glicosidadas es que se incrementa su solubilidad en agua, mejorando su absorción en el intestino (Akhlaghi y Foshati, 2017). Los compuestos presentes en muchas de las plantas del género *Alchemilla* pueden estar actuando como antioxidantes a corto y largo plazo, considerando que están presentes tanto agliconas como flavonoides glicosidados, lo que podría dar un efecto a corto y largo plazo.

#### Actividad antiinflamatoria de compuestos fenólicos.

Está reportado que los flavonoides como quercetina y sus derivados, kaempferol y derivados de las catequinas, tienen actividad antiinflamatoria ya comprobada, conociéndose de forma específica los mecanismos de acción. En general, podemos decir que la quercetina y sus derivados reducen la respuesta inmune, el kaempferol actúa inhibiendo la rutas que disminuyen la respuesta inflamatoria, además, la catequina y sus derivados inhiben o disminuyen las enzimas proinflamatorias (Salaritabar *et al.*, 2017), lo que explica por qué estas plantas hayan dado resultados positivos al evaluar su actividad antiinflamatoria, debido al alto contenido de cualquiera de los compuestos ya mencionados y que como se pudo ver en el Gráfico 1, son los metabolitos mayoritarios presentes. Al igual que la actividad antioxidante, hay varios mecanismos de acción por lo que un flavonoide puede ejercer su efecto, aunque se sabe, que es muy probable que actúen en varios sitios a la vez, aunque su principal mecanismo puede ser el efecto sobre enzimas generadoras de eicosanoides y su efecto sobre la expresión de moléculas proinflamatorias, tal como lo menciona Kim *et al.*, 2004 (Figura 3).

**Figura 3** Mecanismos de acción de flavonoides (F) sobre la respuesta inflamatoria

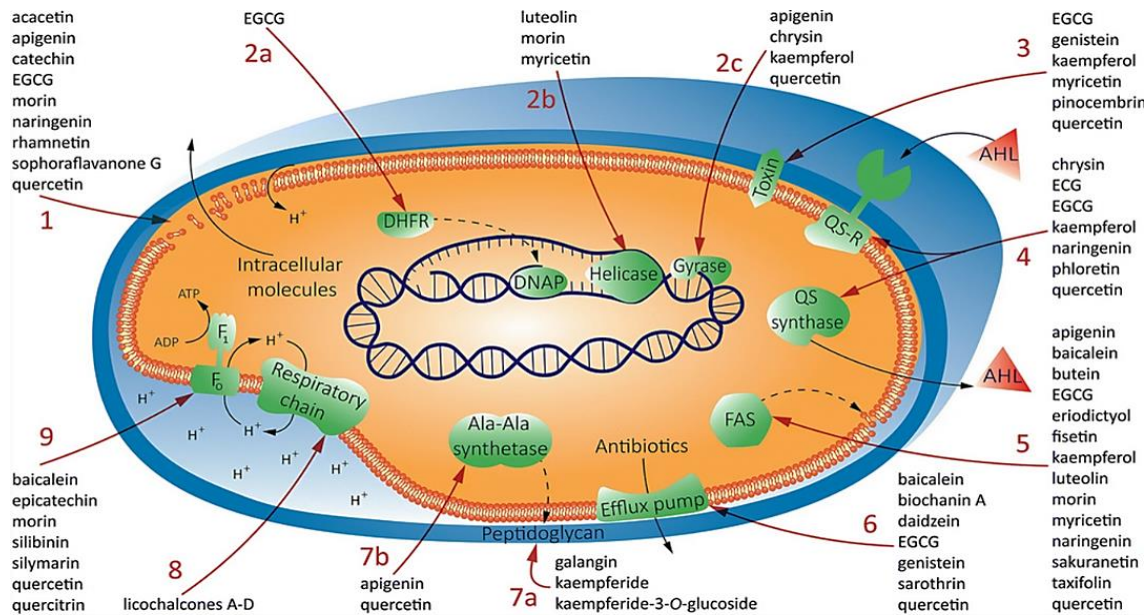


Fuente: Kim *et al.*, 2004

#### Actividad antimicrobiana de polifenoles.

En contraste con los efectos protectores de flavonoides en las membranas, se demostró que las catequinas rompen la membrana bacteriana al unirse a los lípidos de la bicapa y al inactivar o inhibir la síntesis de enzimas intracelulares y extracelulares. En particular, las catequinas presentes en gran número en plantas del género, se sabe que tienen actividad tanto en bacterias gram positivas como bacterias gram negativas, ya que rompen la membrana bacteriana. Los flavonoides como la quercetina y sus derivados, pueden disminuir el espesor de la bicapa lipídica e incluso llegar a romper la monocapa de lípidos, así como inhibir la producción de alginato, que trae como consecuencia efectos sobre la adherencia de los microorganismos, y también inhiben el quorum sensing (Górniak *et al.*, 2019) (Figura 4).

**Figura 4** Representación gráfica de los mecanismos de acción de los compuestos fenólicos en la ruptura de la membrana celular



Fuente: Górnai et al., 2019

Efecto neuroprotector de los flavonoides.

Estudios recientes han demostrado que los flavonoides pueden jugar un rol importante en los sistemas receptores en el cerebro, demostrando efectos en el sistema nervioso central previniendo la neurodegeneración asociada a problemas de Parkinson. Se ha visto que son capaces de inhibir enzimas como son las aldosa reductasas, lipooxigenasas, entre otras enzimas, las cuales pueden desencadenar enfermedades neurodegenerativas. También se ha podido comprobar mediante estudios de docking molecular el potencial de los flavonoides para el tratamiento del Alzheimer (Panche, *et al.*, 2016).

Actividad anticancerígena de flavonoides.

Los flavonoides actúan para prevenir muchos tipos comunes de cáncer. El efecto preventivo y protector está relacionada con su fuerte potencial anticancerígeno, antimutagénico y antiproliferativo, mediante la modulación de enzimas y procesos inflamatorios. Aún no están claros todos los mecanismos mediante los cuales pueden participar, pero siguen en estudio por su amplio potencial en esta área (Lotha, Sivasubramanian, 2018).

Panche *et al.*, (2016) mencionan que los flavonoides pueden ayudar a prevenir el carcinoma ejerciendo efectos inhibitorios sobre ciertas isoenzimas del citocromo P450 responsables de la producción de procarcinogénicos. Menciona que otro mecanismo de acción es que pueden ayudar a la producción de enzimas del metabolismo tales como la glutatión-S-transferasa, quinona reductasa y uridina 5-difosfo-glucuronil transferasa, mediante las cuales los carcinógenos se desintoxican y, por lo tanto, se eliminan del cuerpo.

En particular la quercetina, flavonoide presente en un gran número de especies del género *Alchemilla*, tiene comprobado potencial para el tratamiento del cáncer, incluyendo propiedades antiproliferativas y antioxidantes. Está reportado que induce la apoptosis, lo que reduce el crecimiento de tumores en cerebro, hígado, colon y otros tejidos, también inhibe la proliferación de células malignas (Anand *et al.*, 2016).

### Actividades biológicas de taninos.

Los taninos al igual que los flavonoides, tienen comprobada acción antiinflamatoria, antioxidante, anticonvulsiva y antitumorales, debida a la eliminación o bloqueo de especies reactivas de oxígeno. El ácido elágico en particular, polifenol presente en plantas del género *Alchemilla*, presenta muy buena actividad antioxidante debido a la estabilidad de sus radicales libres al oxidar a los radicales libres (Evyugin, 2020). Muchos estudios revelan que el kaempferol y la quercetina, al igual que otros flavonoides, pueden inhibir la enzima CYP<sub>3A4</sub>, la cual es la enzima más abundante en el hígado y tiene un efecto benéfico para metabolizar una cantidad significativa de carcinógenos y medicamentos (Umesh *et al.*, 2018).

En particular el ácido elágico presente en plantas del género *Alchemilla* inhibe el crecimiento de células cancerígenas y también causa apoptosis o muerte celular normal en esas células cancerosas. Las propiedades antiproliferativas del ácido elágico se deben a su capacidad para inhibir directamente la unión al ADN de ciertos carcinógenos, incluidos los hidrocarburos aromáticos policíclicos y nitrosaminas. También se sabe que regula negativamente el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-II) y activa la expresión genes supresores de tumores, y estudios indican que puede inhibir ciertas enzimas del citocromo P450 involucradas en la generación de mutágenesis (Khanam *et al.*, 2015).

### Agradecimientos

Agradecemos al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) el apoyo brindado a través del Proyecto de Investigación A1-S-52157, “Búsqueda de compuestos bioactivos antiinflamatorios y anticancerígenos en plantas nativas del estado de Hidalgo”.

### Conclusiones

La revisión de los estudios químicos y farmacológicos realizados a plantas del género *Alchemilla* y *Lachemilla* muestran una relación entre ambos géneros, que hace interesante el enfocarse a estudiar el tipo de metabolitos presentes en el género *Lachemilla*.

Los compuestos fenólicos identificados en el género *Alchemilla*, principalmente flavonoides como la quercetina, kaempferol y catequinas y sus derivados, así como taninos, entre ellos el ácido elágico y ácido gálico, y otros compuestos fenólicos tales como ácido clorogénico y salicílico, con comprobada actividad antioxidante, antiinflamatoria y antimicrobiana entre otras, nos lleva a pensar que si están presentes también en plantas que crecen en Latinoamérica como lo son las *Lachemillas*, se podrá contar con una buena fuente de estos compuestos y gran potencial terapéutico para el tratamiento y prevención de diversas enfermedades, no solo para ser utilizadas con las propiedades ya reportadas en el género *Alchemilla*, sino también para el tratamiento del cáncer, el cual está comprobado, también puede prevenirse y tratarse mediante el uso de compuestos fenólicos.

### Referencias

- Abd-Hamid, K., Azman, N., Sharaani, S., Zain, N., Ahmad, N., Sulaiman, A., Chik. S., Ishak, W., Pablo, M. (2017). *Alchemilla vulgaris* and *Filipendula ulmaria* extracts as potential preservatives beef patties. *Malaysian Journal of Analytical Sciences*, 21(4), 986-995. doi: 10.17576/mjas-2017-2104-26
- Afshar, F., Maggi, F., Ferrari, S., Peron, G., & Dall'Acqua, S. (2015). Secondary Metabolites of *Alchemilla persica* Growing in Iran (East Azarbaijan). *Natural Product Communications*, 10(10), 1705-1708.
- Ahmed, R., Zhang, S. (2019). *Alchemilla Vulgaris* Extract as Green Inhibitor of Copper Corrosion in Hydrochloric Acid. *Int. J. Electrochem. Sci*, 14, 10657-10669. doi: 10.20964/2019.11.43
- Akhlaghi M., Foshati S. (2017). Bioavailability and Metabolism of Flavonoids: A Review. *Int J Nutr Sci*, 2(4), 180-184.
- Anand D., Arulmoli R., Parasuraman S. (2016). Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Phcog Rev*, 10, 84-9.

- Ansaloni R., Wilches I., León F., Orellana A., Peñaherrera E., Tobar V., de Witte P. (2010). Estudio Preliminar sobre Plantas Medicinales Utilizadas en Algunas Comunidades de las Provincias de Azuay, Cañar y Loja, para Afecciones del Aparato Gastrointestinal. *Revista Tecnológica ESPOL – RTE*, 23(1), 89-97.
- Argoti, J., Salido, S., Linares-Palomino, P., Ramírez, B., Insuastya, B., Altarejos, J. (2011). Antioxidant activity and free radical scavenging capacity of a selection of wild-growing Colombian plants. *J Sci Food Agric*, 91, 2399–2406. doi: 10.1002/jsfa.4476
- Arnold, E., Benz, T., Zapp, C., Wink, M. (2015). Inhibition of cytosolic phospholipase A2 $\alpha$  (cPLA2 $\alpha$ ) by medicinal plants in relation to their phenolic content. *Molecules*, 20, 15033-15048. doi:10.3390/molecules200815033
- Augspole, I., Duma, M., Ozola, B. (2018). Bioactive compounds in herbal infusions. *Agronomy Research*, 16(S2), 1322-1330. doi: 10.15159/AR.18.013
- Ayca, D., Flores, E., Gonzáles, E., Arias, J. (2014). Evaluación de la toxicidad aguda y la actividad diurética de la especie *Lachemilla pinnata* en animales de experimentación. *Revista de Ciencias Farmacológicas y Bioquímicas*, 1(2), 55-64.
- Barbour, E., Sharif, M., Sagherian, V., Habre, A., Talhouk, R., & Talhouk, S. (2004). Screening of selected indigenous plants of Lebanon for antimicrobial activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 93, 1-7. doi: 10.1016/j.jep.2004.02.027
- Boroja, T., Mihailović, V., Katanić, J., Pan, S.-P., Nikles, S., Imbimbo, P., Monti D., Stanković N., Stanković M., Bauer, R. (2018). The biological activities of roots and aerial parts of *Alchemilla vulgaris* L. *South African Journal of Botany*, 116, 175–184. doi: 10.1016/j.sajb.2018.03.007
- Canli, K., Yetgin, A., Şimşek, Ö., & Altuner, E. M. (2017). Antimicrobial screening of *Alchemilla vulgaris* herbs and flowers. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, 6(2), 13-16.
- Comdrat, D., Szabo, M., Crisan, F., Lupea, A. (2009). Antioxidant Activity of Some Phanerogam Plant Extracts. *Food Sci. Technol. Res*, 15(1), 95-98.
- CONABIO (s.f.). *Alchemilla procumbens* Rose, tarjeta informativa, <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/rosaceae/alchemilla-procumbens/fichas/ficha.htm>
- Condrat, D., Mosoarca, C., Zamfir, A., Crisan, F., Szabo, M., Lupea, A. (2012). Qualitative and quantitative analysis of *Alchemilla vulgaris*, *Allium ursinum*, *Acoruscalamus* and *Solidago virga-aurea* by chip-electrospray ionization mass spectrometry and high-performance liquid chromatography. *Central European Journal of Chemistry*, 8(3), 530-535. doi: 10.2478/s11532-010-0012-4
- Cragg G. y Newman D. (2013). Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochim. Biophys. Acta*, 1830(6), 3670-3695. doi:10.1002/ajb2.1253
- Choi, J., Park, Y.-G., Yun, M.-S., Seo, J.-W. (2018). Effect of herbal mixture composed of *Alchemilla vulgaris* and *Mimosa* on wound healing process. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 326-332. doi:10.1016/j.biopha.2018.06.141
- Denev, P., Kratchanova, M., Ciz, M., Lojek, A., Vasicek, O., Blazheva, D., Nedelcheva, P., Vojtek, L., Hysr, P. (2014). Antioxidant, antimicrobial and neutrophil-modulating activities of herb extracts. *Acta Bioquímica Polonia*, 61(2), 359–367.
- Dimins, F., Mikelsona, V., Kaneps, M. (2013). Antioxidant characteristics of Latvian herbal tea types. *Proc. Latvian Acad. Sci., Section B*, 67(4/5), 433-436. doi: 10.2478/prolas-2013-0067
- Ducksteina, S., Lotter, E., Meyer, U., Lindequist, U., & Stintzing, F. (2012). Phenolic Constituents from *Alchemilla vulgaris* L. and *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. at Different Dates of Harvest. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung*, 529-540.

- El-Hadidy, E., Refat, O., Halaby, M., Elmetwaly, E., Omar, A. (2019). Effect of Lion's Foot (*Alchemilla vulgaris*) on Liver and Renal Functions in Rats Induced by CCl<sub>4</sub>. *Food and Nutrition Sciences*, 9, 46-62. doi: 10.4236/fns.2018.91004
- Ergene B., Bahadır Ö., Bakar, F., Saltan G., Nebdođlu S. (2010). Antioxidant activity and phytochemical analysis of *Alchemilla persica* Rothm. *J. Fac. Pharm, Ankara*, 39 (2) 145-154.
- Evtugin D., Magina S., Evtugin D. (2020). Recent Advances in the Production and Applications of Ellagic Acid and Its Derivatives. A Review. *Molecules*, 25, 2745; doi:10.3390/molecules25122745
- Falchero, L., Coppa, M., Esposti, S., & Tava, L. (2008). Essential Oil Composition of *Alchemilla alpina* L. em. Buser from Western Alpine Pastures. *Journal of Essential Oil Research*, 20, 542-545.
- Falchero, L., Coppa, M., Fossi, A., Lombardi, G., Ramella, D., Tava, A. (2009). Essential oil composition of lady's mantle (*Alchemilla xanthochlora* Rothm.) growing wild in Alpine pastures. *Natural Product Research*, 15(15), 1367-1372.
- Filippova, E. I. (2017). Antiviral Activity of Lady's Mantle (*Alchemilla vulgaris* L.) Extracts against Orthopoxviruses. *Virology*, 163(3), 359-362. doi:10.1007/s10517-017-3807-x
- Fraisse, D., Heitz, A., Carnat, A., Carnat, A.-P., Lamaison, J.-L. (2000). Quercetin 3-arabinopyranoside, a major flavonoid compound from *Alchemilla xanthochlora*. *Fitoterapia*, 71, 463-464.
- Gerhard-Franz, R., Paper, D. H., & Maxhutte-Haidhof. (2002). *Estados Unidos de Norteamérica Patente n° US 6,395,309 B1*.
- González, T., Romoleroux, K., Malagón, O. (2014). Análisis Cromatográfico y RMN de *Lachemilla orbiculata* en Dos Localidades de los Andes Ecuatorianos. *Acta Hort*. 1030.
- Górniak I., Bartoszewski R., Króliczewski J. (2019). Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. *Phytochem Rev*, 18, 241–272. doi: 10.1007/s11101-018-9591-z
- Herbrechter, R., Beltran, L., Ziemba, P., Titt, S., Lashuk, K., Gottemeyer, A., Levermann, J., Hoffmann, K., Beltran, M., Hatt, H., Storkuhl, K., Werner, M., Gisselmann, G. (2020). Effect of 158 herbal remedies on human TRPV1 and the two-pore domain potassium channels KCNK2, 3 and 9. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 10, 446-453. doi: 10.1016/j.jtcme.2020.04.005
- Hwang, E., Ngo, H., Seo, S., Park, B., Zhang, M., Yi, T.-H. (2018). Protective effect of dietary *Alchemilla mollis* on UVB-irradiated premature skin aging through regulation of transcription factor NFATc1 and Nrf2/ARE pathways. *Phytomedicine*, 29, 125-136. doi: 10.1016/j.phymed.2017.12.025
- Ilić-Stojanović, S., Nikolić, V., Kundaković, T., Savić, I., Savić-Gajić, I., Jocić, E., Nikolić, L. (2017). Thermosensitive Hydrogels for modified release of ellagic acid obtained from *Alchemilla vulgaris* L. Extract. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. doi: 10.1080/00914037.2017.1354202
- Jamous, R., Abu-Zaitoun, S., Akkawi, R., Ali-Shtayeh, M. (2018). Antiobesity and Antioxidant Potentials of Selected Palestinian Medicinal Plants. *Hindawi*, 1-21. doi: 10.1155/2018/8426752
- Juric, T., Stankovic, J., Rosic, G., Selakovic, D., Joksimovic, J., Misic, D., Stankovic, V., Mihailovic, V. (2020). Protective effects of *Alchemilla vulgaris* L. extracts against cisplatin induced toxicological alterations in rats. *South African Journal of Botany*, 128, 141-151. doi: 10.1016/j.sajb.2019.09.010
- Karatoprak, G. Ş., İlgün, S., Koşar, A. (2017). Phenolic Composition, Anti-inflammatory, Antioxidant and Antimicrobial Activities of *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. *Chem Biodivers*, 14(9). doi:10.1002/cbdv.201700150

- Kaya, B., Menemen, Y., Saltan, F. Z. (2012). Flavonoid compounds identified in *Alchemilla* L. species collected in the north-eastern black sea region of Turkey. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 9(3), 418-425. doi:10.4314/ajtcam.v9i3.18
- Kaya B., Menemen Y., Saltan F. (2012). Flavonoids in the endemic species of *Alchemilla* L. (section *Alchemilla* L. subsection *Calycanthum* Rothm. Ser. *Elatae* Rothm.) from North-east Black Sea Region in Turkey. *Pakistan Journal of Botany*, 44, 595-597.
- Khanam S., Pandey E., Srivastava A. (2015). In Cancer Preventive Role of Ellagic Acid. *Cre.J. Pha. Res.*, 1(4) 151-155.
- Kim H., Son K., Chang H., Kang S. (2004). Anti-inflammatory Plant Flavonoids and Cellular Action Mechanisms. *J Pharmacol Sci*, 96, 229-245.
- Krivokuća, M., Niketić, M., Milenković, M., Golić, N., Masia, C., Scaltrito, M. M., Sisto, F., Kundaković, T. (2015). Anti-Helicobacter pylori Activity of Four *Alchemilla* Species (Rosaceae). *Natural Product Communications*, 10(8), 1369-1371.
- Küpeli E., Demirel M., Bahadır O., Süntar I., Ergene B., İlhan M., Ozbilgin S., Gulcin Saltan S., Keles H., Tekin M. (2015) Phytochemical analyses and effects of *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm. and *Alchemilla persica* Rothm. in rat endometriosis model. *Arch Gynecol Obstet*, 292, 619-628. doi: 10.1007/s00404-015-3665-6
- Lemma, B., Grehl, C., Zech, M., Mekonnen, B., Zech, W., Nemomissa, S., Bekele, T., Glaser, B. (2019). Phenolic Compounds as Unambiguous Chemical Markers for the Identification of Keystone Plant Species in the Bale Mountains, Ethiopia. *Plants*, 8(228). doi:10.3390/plants8070228
- Lotha R., Sivasubramanian A. (2018). Flavonoids nutraceuticals in prevention and treatment of cancer: a review. *Asian J Pharm Clin Res*, 11(1), 42-47.
- Makau, J. N., Watanabe, K., Kobayashi, N. (2013). Anti-influenza activity of *Alchemilla mollis* extract: Possible viricidal activity against influenza virus particles. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 7(5), 189-195. doi:10.5582/ddt.2013.v7.5.189
- Mandrone, M., Coqueiro, A., Poli, F., Antognoni, F., Choi, Y. H. (2018). Identification of a Collagenase-Inhibiting Flavonoid from *Alchemilla vulgaris* Using NMR-Based Metabolomics. *Planta Med*, 84, 941-946. doi:10.1055/a-0630-2079
- Matthaus, B., Özcan, M. M. (2014). Fatty acid, tocopherol and squalene contents of Rosaceae seed oils. *Botanical Studies*, 55(48). doi:10.1186/s40529-014-0048-4
- Mazzio, E., Deiab, S., Park, K., & Soliman, K. F. (2012). High throughput Screening to Identify Natural Human Monoamine Oxidase B Inhibitors. *Phytother. Res.* doi:10.1002/ptr.4795
- Morales-Briones, D. (2016). *Lachemilla mexiquense* (Rosaceae), a new species from Mexico. *PhytoKeys* 62, 25–32. doi: 10.3897/phytokeys.62.7953.
- Morales-Briones, D., Liston A., Tank. D. (2018). Phylogenomic analyses reveal a deep history of hybridization and polyploidy in the Neotropical genus *Lachemilla* (Rosaceae). *New Phytologist*, 218, 1668–1684. doi: 10.1111/nph.15099
- Morales-Briones, D., Tank D. (2019). Extensive allopolyploidy in the neotropical genus *Lachemilla* (Rosaceae) revealed by PCR-based target enrichment of the nuclear ribosomal DNA cistron and plastid phylogenomics. *American Journal of Botany* 10.1016/j.jtice.2015.01.026
- Nedyalkov, P., Kaneva, M., Mihaylova, D., Kostov, G., Kemilev, S. (2015). Influence of the ethanol concentration on the antioxidant capacity and polyphenol content of *Alchemilla mollis* extracts. *Chimie organique*, 68(12), 1491-1502.

- Neagu, E., Paun, G., Albu, C., & Radu, G.-L. (2015). Assessment of acetylcholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant activity of *Alchemilla vulgaris* and *Filipendula ulmaria* extracts. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 52, 1-6. doi:
- Nikolova M., Dincheva I., Vitkova A., Badjakov I. (2012). Phenolic acids and free radical scavenging activity of *Alchemilla jumrukczalica* Pawl. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(3): 802-804.
- Nijveldt R., Nood E., van Hoorn D., Boelens P., van Norren K., van Leeuwen P. (2001). Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr.*, 74, 418–25.
- Oktyabrsky, O., Vysochina, G., Muzyka, N., Samoilova, Z., Kukushkina, T., Smirnova, G. (2009). Assessment of anti-oxidant activity of plant extracts using microbial test systems. *Journal of Applied Microbiology*, 106, 1175-1183. doi:10.1111/j.1365-2672.2008.04083.x
- Olafsdottir, E., Omarsdottir, S., Jaroszewski, J. W. (2001). Constituents of three Icelandic *Alchemilla* species. *Biochemical Systematics and Ecology*, 29, 959-962.
- Ondrejovič, M., & Ondrigová, Z. (2009). Isolation of antioxidants from *Alchemilla xanthochlora*. *Nova Biotechnologica*, 9(3), 313-318.
- Öz B., Ilhan M., Özbilgin S., Akkol E., Acikara O., Saltan G., Keleş H. and Süntar I. (2016). Effects of *Alchemilla mollis* and *Alchemilla persica* on the wound healing process. *Bangladesh J Pharmacol*, 11, 577-84.
- Ozbek, H., Acikara, O., Keskin, I., Kirmizi, N., Ozbilgin, S., Oz, B., Kurtul, E., Ozrenk, B., Tekin, M., Saltan, G. (2017). Evaluation of hepaprotective and antidiabetic activity of *Alchemilla mollis*. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 86, 172-176. doi: 10.1016/j.biopha.2016.12.005
- Özbilgin, S., Özbek, H., Kirmizi, N., Öz, B., Kurtul, E., Özrenk, B. C., Saltan-Işcan, G., Acikara, Ö. (2019). Evaluation of the antidiabetic activity of *Alchemilla persica* Rothm. in mice with diabetes induced by alloxan. *Turk J Pharm Sci*, 16(3), 261-264. doi: 10.4274/tjps.galenos.2018.65487
- Panche A., Diwan A., Chandra S. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5(47), 1-15. doi:10.1017/jns.2016.41
- Perry, L. (1929). A tentative revision of *Alchemilla* § *Lachemilla*. Contributions from the Gray Herbarium of Harvard University, (84), 1-57. Retrieved November 2, 2020, from <http://www.jstor.org/stable/41764062>
- Plotnikov, M., Aliev, O., Andreeva, V., Vasil'ev, A., Kalinkina, G. (2006). Effect of *Alchemilla vulgaris* Extract on the Structure and Function of Erythrocyte Membranes during Experimental Arterial Hypertension. *Pharmacology and Toxicology*, 141(6), 708-711.
- Renda G., Özel A., Barut B., Korkmaz B., Şoral M., Ü Kandemir Ü., Liptaj T. (2018). Bioassay Guided Isolation of Active Compounds from *Alchemilla barbatiflora* Juz. *Rec. Nat. Prod.* 12(1), 76-85.
- Romoleroux K. (2004). The genus *Lachemilla* (Rosaceae) in the northern Andes of South America. *Lyonia*, 7(1), 21-32.
- Nagula R., Wairkar S. (2019). Recent advances in topical delivery of flavonoids: A review. *Journal of Controlled Release* 296, 190–20. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.01.029
- Rzedowski J., Rzedowski G. (2005). Rosaceae. Flora del bajío y de regiones adyacentes, Fascículo 135.
- Sabina Khanam., et al.: In Cancer Preventive Role of Ellagic Acid.. *Cre. J. Pha. Res.* 2015. 1(4) 151-155

- Said, O., Fulder, B., Khalil, K., Kassis, E. (2011). Weight Loss in Animals and Humans Treated with “Weighlevel”, a Combination of Four Medicinal Plants Used in Traditional Arabic and Islamic Medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 1-6. doi:10.1093/ecam/nen067
- Salaritabar A., Darvishi B., Hadjiakhoondi F., Manayi A., Sureda A., Fazel S., Fitzpatrick L., Mohammad S., Bishayee A. (2017). Therapeutic potential of flavonoids in inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*, 23(28), 5097-5114
- Sharma, K., Kumar, V., Kaur, J., Tanwar, B., Goyal, A., Sharma, R., Gat Y., Kumar, A. (2019). Health effects, sources, utilization and safety of tannins: a critical review. *Toxin Reviews*, 1–13. doi:10.1080/15569543.2019.1662813
- Schink, A., Neumann, J., Leifke, A., Ziegler, K., Fröhlich-Nowoisky, J., Cremer, C., Thines, E., Weber, B., Pöschl, U., Lucas, K. (2018). Screening of herbal extracts for TLR2- and TLR4-dependent anti-inflammatory effects. *PLoS ONE*, 13(10). doi: 10.1371/journal.pone.0203907
- Shrivastava, R., John, G. W. (2006). Treatment of Aphthous Stomatitis with Topical *Alchemilla vulgaris* in Glycerine. *Clin Drug Invest*, 26(10), 567-573.
- Shrivastava, R., Cucuat, N., John, G. W. (2007). Effects of *Alchemilla vulgaris* and Glycerine on Epithelial and Myofibroblast Cell Growth and Cutaneous Lesion Healing in Rats. *Phytotherapy Research*, 21, 369–373. doi:10.1002/ptr.2060
- Stanilova, M., Gorgorov, R., Trendafilova, A., Nikolova, M., & Vitkova, A. (2012). Influence of Nutrient Medium Composition on in vitro Growth, Polyphenolic Content and Antioxidant Activity of *Alchemilla mollis*. *Natural Product Communications*, 7(6), 761-766.
- Sytar, O., Hemmerich, I., Zivcak, M., Rauh, C., Brestic, M. (2016). Comparative analysis of bioactive phenolic compounds composition from 26 medicinal plants. *Saudi Journal of Biological Sciences*. doi: 10.1016/j.sjbs.2016.01.036
- Takır, S., Sezgi, B., Süzgeç-Selçuk, S., Eroğlu-Özkan, E., Beukelman, K., Mat, A., Uydeş-Doğan, B. (2014). Endothelium-dependent vasorelaxant effect of *Alchemilla vulgaris* methanol extract: a comparison with the aqueous extract in rat aorta. *Natural Product Research*, 28(23), 2182-2185. doi:10.1080/14786419.2014.926352
- Takir, S., Altun, I., Sezgi, B., Suzgec-Selcuk, S., Mat, A., Uydes-Dogan, B. (2015). Vasorelaxant and blood pressure lowering effects of *Alchemilla vulgaris*: A comparative study of methanol and aqueous extracts. *Pharmacog Mag*, 11(41), 163-169. doi:10.4103/0973-1296.149733
- Tasić-Kostovñ, M., Arsić, I., Pavlović, D., Stojanović, S., Najman, S., Naumović, S., Tadić, V. (2019). Towards a modern approach to traditional use: in vitro and in vivo evaluation of *Alchemilla vulgaris* L. gel wound healing potential. *Journal of Ethnopharmacology*, 238. doi: 10.1016/j.jep.2019.03.016
- The Catalogue of Life Partnership (2019). *Lachemilla hispidula* (L.M.Perry) Rothm. Catalogue of Life. Checklist dataset <https://doi.org/10.15468/39omei> accessed via GBIF.org on 2020-10-30.
- Trendafilova, A., Todorova, M., Nikolova, M., Gavrilova, A., Vitkova, A. (2011). Flavonoid Constituents and Free Radical Scavenging Activity of *Alchemilla mollis*. *Natural Product Communications*, 6(12), 1851 -1854.
- Trendafilova, A., Todorova, M., Gavrilova, A., Vitkova, A. (2012). Flavonoid glycosides from Bulgarian endemic *Alchemilla achtarowii* Pawl. *Biochemical Systematics and Ecology*, 43, 156-158. doi: 10.1016/j.bse.2012.03.013
- Tufan, A., Baki, S., Güclü, K., Özyürek, M., Apak, R. (2014). A Novel Differential Pulse Voltammetric (DPV) Method for Measuring the Antioxidant Capacity of Polyphenols-Reducing Cupric Neocuproine Complex. *J. Agric. Food Chem*, 62, 7111-7117. doi:10.1021/jf5017797



- Turkera, H., Yildirim, A. (2015). Screening for antibacterial activity of some Turkish plants against fish pathogens: a possible alternative in the treatment of bacterial infections. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 29(2), 281-288. doi:10.1080/13102818.2015.1006445
- Türk, M., Kaya, B., Menemen, Y., & Oğuztüzün, S. (2011). Apoptotic and necrotic effects of plant extracts belonging to the genus *Alchemilla* L. species on HeLa cells in vitro. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(18), 4566-4571.
- Umesh C., Jamsheer A., Prasad M. (2018). The role of flavonoids in drug discovery-review on potential applications. *RJLBPCS*, 4(1), 70. doi: 10.26479/2018.0401.06
- UNAM (s.f.). *Alchemilla aphanoides subsp. alpestris* Perry Rose, tarjeta informativa, <https://datosabiertos.unam.mx/IBUNAM:MEXU:372919>
- Usta, C., Yildirim, A. B., & Turker, A. U. (2014). Antibacterial and antitumour activities of some plants grown in Turkey. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 28(2), 306-315. doi:10.1080/13102818.2014.909708
- Valcheva-Kuzmanovaa, S., Denevb, P., Eftimova, M., Georgievaa, A., Kuzmanovac, V., Kuzmanovc, A., Kuzmanovd, K., Tzanevae, M. (2019). Protective effects of *Aronia melanocarpa* juices either alone or combined with extracts from *Rosa canina* or *Alchemilla vulgaris* in a rat model of indomethacin-induced gastric ulcers. *Food and Chemical Toxicology*, 132. doi: 10.1016/j.fct.2019.110739
- Vlaisavljevic, S., Jelaca, S., Zengin, G., Mimica-Dukic, N., Berezni, S., Miljic, M., Stevanovi, Z. (2019). *Alchemilla vulgaris* agg. (Lady's mantle) from central Balkan: antioxidant, anticancer and enzyme inhibition properties. *The Royal Society of Chemistry*, 9, 37474–37483. doi:10.1039/c9ra08231j
- Vitkova, A., Gavrilova, A., Delcheva, M., Trendafiova, A., Todorova, M. (2013). Cultivation of high antioxidant activity *Alchemilla spp.* (Rosaceae) for sustainable use. *Journal of Applied Horticulture*, 15(3), 166-172.
- Vitullo, M., Ripabelli, G., Fanelli, I., Tamburro, M., Delfine, S., Sammarco, M. (2011). Microbiological and toxicological quality of dried herbs. *Letters in Applied Microbiology*, 52, 573–580. doi:10.1111/j.1472-765X.2011.03040
- Zhu, Y., Zhang, N., Li, P. (2015). Pharmacognostical identification of *Alchemilla japonica* Nakai et Hara. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 3(3), 59-68.