



FIGURA 1. *Physalis angulata*. Foto: W.A. Djatmiko (licencia CC).

## Usos tradicionales, fitoquímica y farmacología de la bolsa mullaca (*Physalis angulata* L.)

Elsa Rengifo Salgado <sup>a</sup>

Gabriel Vargas Arana <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Investigaciones de la Amazonía Peruana, Iquitos, Perú

<sup>b</sup> Universidad Científica del Perú Iquitos, Perú

Direcciones de contacto:

Elsa Rengifo Salgado  
Instituto de Investigaciones de la Amazonía Peruana  
Av. José A. Quiñones km 2,5  
Iquitos, Perú  
erengifo@iiap.org.pe

Gabriel Vargas Arana  
Universidad Científica del Perú  
Av. José A. Quiñones N° 2500  
Iquitos, Perú  
gvargas@ucp.edu.pe

### Resumen

*Physalis angulata* es una hierba anual usada ampliamente, en la medicina popular para el tratamiento de una variedad de patologías. La presente revisión muestra las investigaciones realizadas durante los últimos 30 años, sobre sus usos tradicionales, componentes químicos y farmacología de esta especie. Los estudios referidos a los usos tradicionales, muestran que la especie es conocida por propiedades antimaláricas, antiinflamatorias y en el tratamiento de postparto. Así mismo se muestran los diferentes experimentos farmacológicos de ensayos *in vitro* y de modelos *in vivo* que se han realizado, la identificación de sus constituyentes fitoquímicos con importancia medicinal, siendo los principales las fisalinas y los witanóolidos. Los estudios farmacológicos revelan que tiene actividad antiparasitaria, antiinflamatoria, antimicrobiana, antinociceptiva, antimalárica, antileishmania, inmunosupresora, antiasmática, diurética y antitumoral, validando de esta manera sus usos tradicionales y demostrando el gran potencial que tiene esta especie, para un mayor desarrollo dentro de la industria farmacéutica.

### Palabras clave

*Physalis angulata*, bolsa mullaca, medicina tradicional, fitoquímica, actividad farmacológica.

## ***Physalis angulata* L. (bolsa mullaca): usos tradicionales, fitoquímica e farmacología**

### **Abstract**

*Physalis angulata* é uma erva anual amplamente utilizada na medicina popular para o tratamento de uma variedade de patologias. A presente revisão mostra a investigação realizada durante os últimos 30 anos sobre os seus usos tradicionais, constituintes químicos e farmacologia. Os estudos relacionados com os usos tradicionais mostram que *P. angulata* é conhecida pelas suas propriedades antimaláricas, anti-inflamatórias e no tratamento do pós-parto. Também se apresentam diferentes ensaios farmacológicos realizados *in vitro* e em modelos *in vivo*, bem como a identificação dos seus constituintes químicos com importância medicinal, principalmente as fisalinas e os witanólidos. Os estudos farmacológicos revelam que tem actividade antiparasitária, anti-inflamatória, antimicrobiana, anti-nociceptiva, antimalárica, antileishmania, imunossupressora, anti-asmática, diurética e antitumoral, validando desta maneira os seus usos tradicionais e demonstrando o grande potencial desta espécie para um maior desenvolvimento na área da indústria farmacêutica.

### **Key words**

*Physalis angulata*, medicina tradicional, fitoquímica, actividades farmacológicas.

## ***Physalis angulata* L. (bolsa mullaca): A review of its traditional uses, chemistry and pharmacology**

### **Abstract**

*Physalis angulata* is an annual herb widely used in popular medicine for the treatment of a variety of pathologies. This review shows research over the last 30 years, about traditional uses, chemical constituents and pharmacology of this specie. The studies related to traditional uses show that *P. angulata* is known for its antimalarial, anti-inflammatory and post-partum treating properties. It presents the different pharmacological experiments *in vitro* and *in vivo* models that have been made, also the identification of phytochemical constituents with medicinal importance, the main being physalins and withanolides. Pharmacological studies have shown antiparasitic, anti-inflammatory, antimicrobial, antinociceptive, antimalarial, antileishmanial, immunosuppressive, antiasthmatic diuretic, and antitumor activities, thus validating its traditional uses and demonstrating the great potential of this specie for further development within the pharmaceutical industry.

### **Key words**

*Physalis angulata*, traditional medicine, phytochemistry, pharmacological activities.

## **Introducción**

Los usos medicinales del género *Physalis* son numerosos: una gran variedad de especies son utilizadas tradicionalmente para el asma, problemas urinarios, reumatismo y tumores. También son conocidas por sus propiedades antiinflamatorias y antiespasmódicas <sup>(1)</sup>. Además, algunas especies de *Physalis* tienen uso artesanal, ornamental y alimenticio, el uso más común del fruto y el de mayor importancia económica es en la preparación de salsas <sup>(2)</sup>. La mayoría de estas especies son herbáceas anuales o perennes, nativas de las regiones tropicales del Norte y Sudamérica, tienen frutos comestibles y la infusión de sus raíces se utiliza en medicina popular.

*Physalis angulata*, conocida en la amazonia peruana como bolsa mullaca o mullaca, es un arbusto anual muy ramificado, perenne de zonas subtropicales, y que puede crecer hasta 1 metro de altura. Las flores son en forma de campana, pero el rasgo más distintivo es el cáliz fructífero amplio, para cubrir la fruta y cuelga hacia abajo como una lámpara. Cada fruto es como una perla de color amarillo cubierta en

una pequeña capsula, son deliciosos al comer. En el Perú están distribuidos ampliamente en los siguientes departamentos: Loreto, Amazonas, Cajamarca, Huánuco, Junín, La Libertad, Madre de Dios, Pasco, San Martín y Ucayali <sup>(3)</sup>.

La presente revisión evidencia el gran interés acerca de esta planta. El objetivo de este artículo fue obtener una información completa y actualizada acerca de la bolsa mullaca, sobre sus usos en medicina tradicional, fitoquímica y farmacología.

## **Usos en medicina tradicional**

Recientes estudios etnofarmacológicos demuestran que *Physalis angulata* es usada en muchas partes del mundo para tratar diferentes enfermedades. En el Perú, se ha documentado que los grupos nativos en la amazonia peruana, usan la decocción de las hojas y el fruto para la fiebre terciana e infecciones posparto <sup>(4)</sup> y la maceración de la parte aérea para el tratamiento de malaria <sup>(5)</sup>.

Además, las poblaciones mestizas utilizan para el tratamiento de la diabetes, tomando un vaso del macerado de la raíz combinado con miel de abeja, dos veces al día durante

60 días. La infusión de la raíz es tomada para la hepatitis; la infusión de las hojas es usada como diurético, para el asma, malaria, inflamaciones y como desinfectante, el fruto inmaduro es usado para el tratamiento de la sarna <sup>(3)</sup>.

En Brasil, utilizan el jugo para el dolor de oído, las raíces hervidas en combinación con especies del género *Bixa* y *Euterpe*, para la ictericia <sup>(6)</sup>. En el estado de Paraíba, la gente utiliza la infusión de las hojas como sedante y contra las inflamaciones de la vejiga, el bazo y el riñón; en el caso de las inflamaciones toman una infusión hasta que desaparezcan los síntomas y como sedante se bebe por la noche <sup>(7)</sup>. En la comunidad de Marudá, estado de Pará, toman una infusión de la raíz para los síntomas de la hepatitis, anemia, infección de orina, dolor de estómago, próstata y cálculos renales <sup>(8)</sup>. En Bolivia, la comunidad indígena de los Tacana, utilizan la decocción de la raíz para el tratamiento de la fiebre <sup>(9)</sup>.

En Nigeria el uso tradicional que se reporta es amplio, donde todas las partes de la planta han sido utilizadas con fines medicinales; la planta entera utilizan para el parto, como diurético, fiebre, gonorrea, ictericia, enfermedades del hígado, malaria, nefritis, hemorragias posparto, erupciones cutáneas, llagas en la piel, la enfermedad del sueño (tripanosomiasis), para evitar el aborto y tumores. Los frutos son recomendados para la infección, infertilidad, inflamación, infección después del parto, prurito y enfermedades de la piel. También utilizan las hojas para tratar el asma, dermatitis, como diurético, dolor de oído, fiebre, gonorrea, hemorragia, hepatitis, inflamación, malaria, lombrices y para prevenir el aborto. La raíz la utilizan para la diabetes, dolor de oído, fiebre, trastornos hepáticos, malaria y el reumatismo <sup>(10)</sup>. En Kenia, la infusión de toda la planta es usada para tratar las lombrices y el dolor de estómago <sup>(11)</sup>.

En Samoa utilizan las hojas como antibacteriano <sup>(12)</sup>. En el Reino de Tonga, las hojas machacadas se aplican por vía tópica para la inflamación de la piel <sup>(13)</sup>. En Indonesia utilizan la decocción de la raíz como remedio para después del parto, dolores musculares y hepatitis <sup>(14)</sup>. En la India, utilizan una pasta elaborada de la hoja para las heridas como aplicación externa <sup>(15)</sup>.

Además de los usos medicinales, en México utilizan los frutos en la elaboración de salsas acompañados con otras especies vegetales tales como cebolla (*Allium cepa*) y pimientos (*Capsicum* sp.) de diversos tipos <sup>(16)</sup>.



FIGURA 2. *Physalis angulata*. Ilustración: F.M. Blanco. Flora de Filipinas [...] (1880-1883).

Un resumen de los usos de *P. angulata*, en medicina tradicional se presenta en la TABLA 1.

### Constituyentes químicos

Estudios fitoquímicos de la bolsa mullaca revelan que contiene flavonoides, alcaloides y diferentes tipos de esteroides. Los principales componentes se muestran a continuación:

### Fisalinas

Las fisalinas son lactonas esteroidicas constituyentes del género *Physalis* y otros géneros estrechamente relacionados, pertenecientes a la familia de las Solanáceas <sup>(20)</sup>. En los años 1978 y 1980, Row *et al.* <sup>(21, 22)</sup>, reportaron el aislamiento a partir los tallos y hojas de bolsa mullaca de cinco nuevas fisalinas E, F, H, I y K, además de las fisalinas anteriormente identificadas como B, G y D.

| País                                              | Parte usada       | Usos                                                                                                                                          | Preparación (referencia)                                                   |
|---------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Bolivia                                           | Raíz              | Fiebre                                                                                                                                        | Decocción <sup>(9)</sup>                                                   |
| Brasil                                            | Raíz              | Inflamaciones, hepatitis, anemia, infección urinaria, diabetes, próstata, dolor de oído                                                       | Infusión, savia <sup>(6-8)</sup>                                           |
| Costa de Marfil                                   | Planta entera     | Malaria                                                                                                                                       | Decocción <sup>(18)</sup>                                                  |
| Guinea Ecuatorial                                 | Hoja              | Anti-dermatosis                                                                                                                               | Enema <sup>(19)</sup>                                                      |
| India                                             | Hoja              | Dermatitis                                                                                                                                    | Se elabora una pasta y se usa como una aplicación externa <sup>(15)</sup>  |
| Indonesia                                         | Raíz              | Remedio posparto, dolor muscular, hepatitis                                                                                                   | Decocción <sup>(14)</sup>                                                  |
| Kenia                                             | Planta entera     | Lombrices, dolor de estómago                                                                                                                  | Infusión <sup>(11)</sup>                                                   |
| Nigeria                                           | Fruto, hoja, raíz | Parto, diurético, fiebre, gonorrea, ictericia, enfermedades del hígado, malaria, nefritis, hemorragia posparto, erupciones, tumores, diabetes | Infusión, decocción <sup>(10)</sup>                                        |
| Perú (Loreto, Ucayali, San Martín, Madre de Dios) | Hoja, fruto, raíz | Infecciones posparto, picazón, malaria, diabetes, hepatitis, inflamaciones, asma, sarna                                                       | Maceración, infusión, cocción, aplicación directa <sup>(3, 4, 5, 17)</sup> |
| Reino de Tonga                                    | Hoja              | Inflamaciones en la piel                                                                                                                      | Aplicación tópica <sup>(13)</sup>                                          |

TABLA 1. Usos de *Physalis angulata* en medicina tradicional.

A partir del extracto metanólico de la planta entera, en el 2006, Kuo *et al.* <sup>(23)</sup>, reportaron el aislamiento de dos nuevas fisalinas, las fisalinas U y V, junto con siete fisalinas conocidas, las fisalinas B, F, J, D, G, I y T. Por último en el 2007, Damu *et al.* <sup>(24)</sup>, reportaron el aislamiento de una nueva fisalina minoritaria en la especie, la fisalina W.

### Witanólidos

Los witanólidos son lactonas esteroídicas de 28 átomos de carbono, constituidos por un esqueleto tipo ergostano. Estos compuestos son específicos para la familia Solanáceas, y en particular, para los géneros *Whitania*, *Dunalia*, *Physalis*, *Datura*, *Lycium* y *Jaborosa*. Hasta el momento se han reportado notables actividades para los witanólidos, incluyendo actividad anticancerígena, anticonvulsiva, inmunosupresora y propiedades antioxidantes <sup>(25)</sup>.

Del extracto metanólico de las hojas y tallos frescos de *Physalis angulata*, se aislaron cuatro nuevos witanólidos, las fisagulinas A, B, C y D <sup>(26, 27)</sup>.

Mediante el fraccionamiento bioguiado de actividad tripanocida del extracto metanólico de la parte aérea de *Physalis angulata*, se aislaron diez witanólidos, seis conocidos,

las fisagulinas A, B, C y F, witanulatina A, witaniminina, y cuatro nuevos, fisagulinas H, I, J y K <sup>(28)</sup>.

En estudios adicionales del extracto metanólico de la parte aérea se aislaron tres nuevos witanólidos, designados como fisagulinas L, M y N <sup>(29)</sup>.

También He *et al.* <sup>(30)</sup> reportaron el aislamiento y la elucidación estructural de once witanólidos, cuatro compuestos nuevos, fisagulinas L, M, N y O; y siete witanólidos conocidos identificados como witanulatina A, fisagulina K, witaniminina, fisagulina J, fisagulina B, pubesenólido y fisagulina D; a partir del extracto metanólico de la parte aérea de *P. angulata*. Cabe indicar que los nombres que se repiten para las fisagulinas L, M y N, tienen diferentes estructuras a las reportadas anteriormente por Abe *et al.* <sup>(29)</sup>

El fraccionamiento bio-guiado del extracto metanólico de *P. angulata*, dio como resultado el aislamiento de un nuevo witanólido con actividad citotóxica, fisanolído A, un compuesto con un esqueleto sin precedentes <sup>(23)</sup>.

De las fracciones solubles en CHCl<sub>3</sub> y *n*-BuOH del extracto metanólico obtenido de toda la planta, y su fraccionamiento bio-guiado mediante ensayos *in vitro* de actividad

citotóxica, permitieron el aislamiento de siete nuevos witanóidos, las witangulatinas B, C, D, E, F, G y H <sup>(24)</sup>. También Lee *et al.* <sup>(31)</sup> reportaron el aislamiento y la elucidación estructural de la witangulatina I, un witanóido minoritario de *P. angulata*. Jin *et al.* <sup>(32)</sup> descubrieron tres nuevos witanóidos bioactivos, las fisangulidinas A, B y C.

### Carotenoides

Se ha observado una correlación positiva entre la ingestión de frutas y verduras que contienen carotenoides y la prevención de diversas enfermedades crónico-degenerativas, tales como cáncer, inflamaciones, cardiovasculares, cataratas y la degeneración macular asociada con la edad. Del fruto de *P. angulata* se identificaron 22 carotenoides mediante la técnica de HPLC-PDA-MS/MS, siendo el *trans*- $\beta$ -caroteno el mayoritario con un 62,2%, seguido del 9 *cis*- $\beta$ -caroteno con un 2,9% <sup>(33)</sup>.

### Otros

En estudios realizados por Shim *et al.* <sup>(34)</sup> aislaron e identificaron al ácido oleanólico en *P. angulata*, compuesto que muestra actividad antibacteriana frente a patógenos orales. La figrina es un alcaloide que está presente en especies del género *Physalis*, incluyendo *P. angulata* <sup>(35)</sup>. Las estructuras químicas y actividades farmacológicas de algunos compuestos se muestran, en la TABLA 2.

### Actividad biológica

El uso de productos naturales en el tratamiento de diferentes enfermedades se ha incrementado debido al considerable número de plantas medicinales que presentan actividades biológicas. Así mismo las investigaciones científicas, sobre las propiedades medicinales de esta especie se remontan a la década de 1990, con un significativo incremento en los últimos años. Un resumen de los resultados de estas investigaciones realizadas se presenta a continuación.

#### Actividad antiparasitaria

La esquistosomiasis es una enfermedad crónica y debilitante, que aparece en todos los países tropicales del mundo y que afecta a millones de personas, en especial a personas que han tenido contacto con agua, que alberga los moluscos infectados: trabajadores rurales, niños, lavanderas de zonas sin suministro de agua tratada y alcantarillado. En ensayos realizados sobre la mortalidad de *Biomphalaria tenagophila* frente a diferentes extractos de *P. angulata*, los extractos de acetato de etilo ( $LD_{50} = 55,3$



FIGURA 3. Partes de bolsa mullaca (hoja, tallo, flor, fruto cubierto y fruto desnudo). Foto: Agustín Gonzales Coral.

mg/l) y acetona ( $LD_{50} = 178$  mg/l) de la planta entera mostraron buena actividad moluscicida <sup>(49)</sup>.

Compuestos aislados de la parte aérea de *P. angulata*, mostraron una buena actividad frente a los epimastigotes de *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico de la enfermedad de Chagas, en pruebas *in vitro* de conteo celular Kit-8 <sup>(28)</sup>.

Estudios realizados por Freiburghaus *et al.* <sup>(50)</sup> sobre la actividad antitripanosomal *in vitro* de 24 especies, africanas frente a *Trypanosoma brucei rhodesiense*, determinaron que la mayor actividad presentó el extracto de diclorometano del tallo de *P. angulata*, con un valor de  $IC_{50}$  de 0,1  $\mu$ g/mL.

#### Actividad antiinflamatoria

Choi *et al.* <sup>(51)</sup> demostraron que el extracto metanólico de las flores de *P. angulata* posee acción antiinflamatoria frente a diferentes tipos de edemas inducidos en ratones, como son en la pata, inducida por carragenina, en la oreja, inducido por ácido araquidónico, además de artritis inducida por formaldehído.

Se ha demostrado que el extracto acuoso de la raíz, por inhibición en diferentes vías en ratones, tiene potentes actividades antiinflamatoria e inmunomoduladora, interfiriendo con la vía de la ciclooxigenasa, la proliferación de linfocitos y la producción de TGF- $\beta$  <sup>(52)</sup>.

Los buenos resultados de evaluación de la fisalina E, un esteroide aislado de *P. angulata*, en modelos agudos y crónicos de dermatitis en orejas de ratones (0,125 mg/oreja; 33% de reducción del edema), sugieren que puede ser un

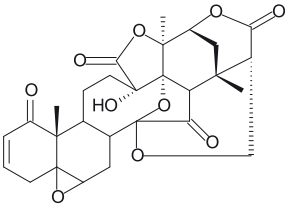
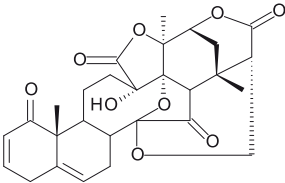
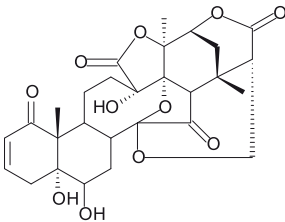
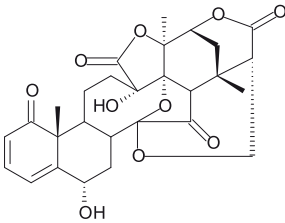
| Estructura                                                                         | Parte de la planta   | Actividad                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fisalinas</b>                                                                   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|    | Hoja <sup>(21)</sup> | Efecto antitumoral <sup>(36)</sup> , actividad antimalárica <sup>(37)</sup> , actividad inmunosupresora <sup>(38, 39)</sup> , actividad antileishmania frente a <i>L. amazonensis</i> <sup>(40)</sup> , citotoxicidad frente a células humanas de cáncer renal <sup>(41)</sup> . |
| <b>Fisalina F</b>                                                                  |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|   | Hoja <sup>(21)</sup> | Efecto anti-melanoma <sup>(42)</sup> , actividad antileishmania frente a <i>L. amazonensis</i> <sup>(40)</sup> , actividad antitumoral <sup>(43)</sup> , actividad antimalárica <sup>(37)</sup> , efecto antiinflamatorio <sup>(44)</sup> .                                      |
| <b>Fisalina B</b>                                                                  |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|  | Hoja <sup>(22)</sup> | Actividad antitumoral <sup>(43)</sup> , actividad antimicrobiana frente a bacterias gram-positivas <sup>(45)</sup> .                                                                                                                                                             |
| <b>Fisalina D</b>                                                                  |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|  | Hoja <sup>(22)</sup> | Actividad antimalárica <sup>(39)</sup> , actividad antileishmania frente a <i>L. amazonensis</i> <sup>(40)</sup> .                                                                                                                                                               |
| <b>Fisalina G</b>                                                                  |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

TABLA 2. Estructura química, ubicación en la planta y actividades de los principales constituyentes de *Physalis angulata*.



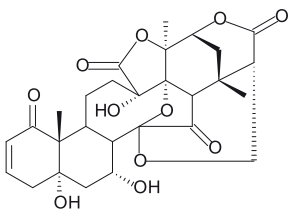
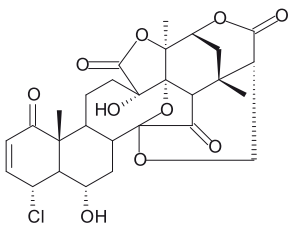
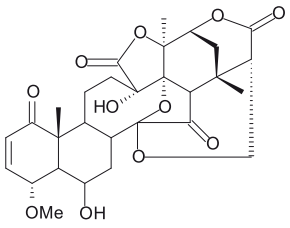
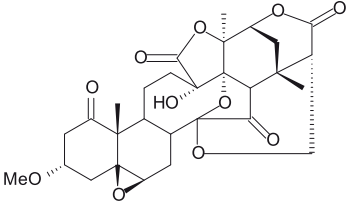
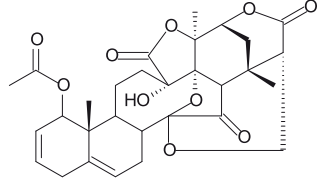
| Estructura                                                                                            | Parte de la planta             | Actividad                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Fisolina E</p>   | Hoja <sup>(21)</sup>           | Efecto antiinflamatorio <sup>(46)</sup> .                                 |
|  <p>Fisolina H</p>   | Hoja <sup>(21)</sup>           | Actividad inmunosupresora <sup>(47)</sup> .                               |
|  <p>Fisolina I</p>  | Hoja <sup>(22)</sup>           |                                                                           |
|  <p>Fisolina U</p> | Toda la planta <sup>(23)</sup> | Baja citotoxicidad frente a diferentes líneas celulares <sup>(24)</sup> . |
|  <p>Fisolina W</p> | Toda la planta <sup>(23)</sup> |                                                                           |

TABLA 2. Continuación.

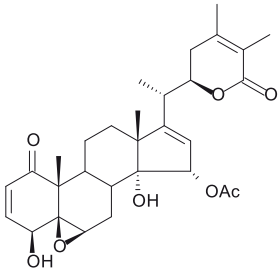
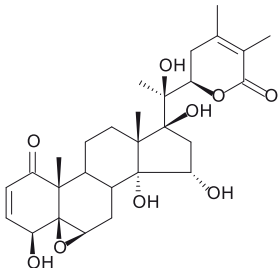
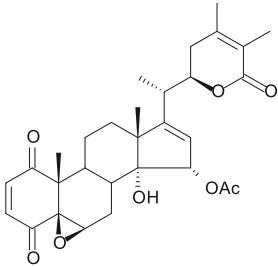
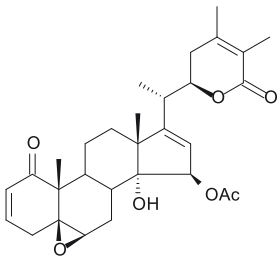
| Estructura                                                                         | Parte de la planta             | Actividad                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Witanólidos</b>                                                                 |                                |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|    | Toda la planta <sup>(20)</sup> | Actividad anticancerígena frente a la línea celular HCT-116 <sup>(30)</sup> , actividad antitripanosómica <i>in vitro</i> frente a <i>T. cruzi</i> <sup>(28)</sup> , actividad inhibitoria frente a células cancerígenas COLO 205 y AGS <sup>(31)</sup> . |
| Witangulatina A                                                                    |                                |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|    | Toda la planta <sup>(24)</sup> | Fuerte citotoxicidad frente múltiples líneas celulares tumorales <sup>(24)</sup> .                                                                                                                                                                        |
| Witangulatina B                                                                    |                                |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|   | Toda la planta <sup>(31)</sup> | Actividad inhibitoria frente a células cancerígenas COLO 205 y AGS <sup>(31)</sup> .                                                                                                                                                                      |
| Witangulatina I                                                                    |                                |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|  | Hoja y tallo <sup>(27)</sup>   | Actividad <i>in vitro</i> frente a <i>Trypanosoma cruzi</i> <sup>(28)</sup> .                                                                                                                                                                             |
| Fisagulina A                                                                       |                                |                                                                                                                                                                                                                                                           |

TABLA 2. Continuación.



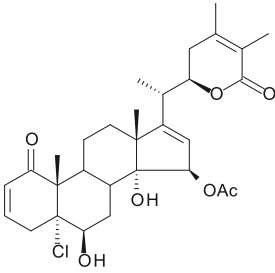
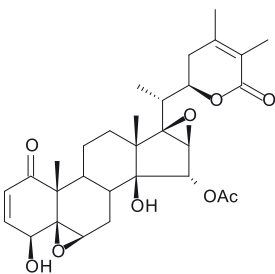
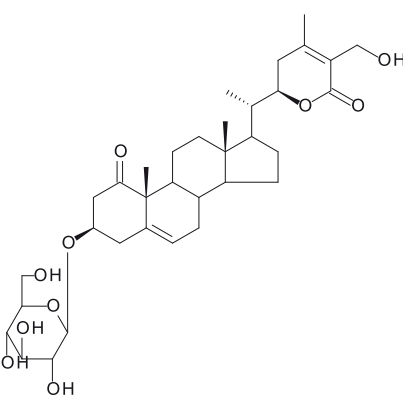
| Estructura                                                                          | Parte de la planta           | Actividad                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | Hoja y tallo <sup>(27)</sup> | Actividad anticancerígena frente a la línea celular NCI-H460                             |
| <p>Fisagulina B</p>                                                                 |                              |                                                                                          |
|   | Hoja y tallo <sup>(26)</sup> | Actividad <i>in vitro</i> frente a <i>Trypanosoma cruzi</i> <sup>(28)</sup>              |
| <p>Fisagulina C</p>                                                                 |                              |                                                                                          |
|  | Hoja y tallo <sup>(27)</sup> | Baja actividad frente a diferentes líneas celulares de tumores humanos <sup>(48)</sup> . |
| <p>Fisagulina D</p>                                                                 |                              |                                                                                          |

TABLA 2. Continuación.

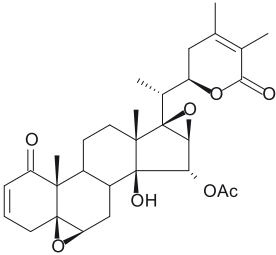
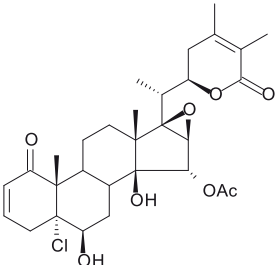
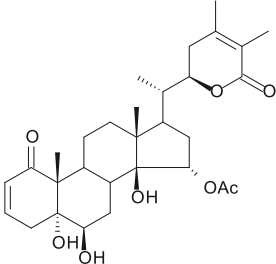
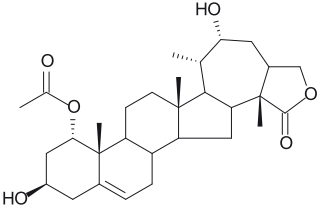
| Estructura                                                                         | Parte de la planta             | Actividad                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|    | Parte aérea <sup>(24)</sup>    | Actividad <i>in vitro</i> frente a <i>Trypanosoma cruzi</i> <sup>(28)</sup> . |
|    | Parte aérea <sup>(24)</sup>    |                                                                               |
|  | Parte aérea <sup>(24)</sup>    |                                                                               |
|  | Toda la planta <sup>(23)</sup> |                                                                               |

TABLA 2. Continuación.

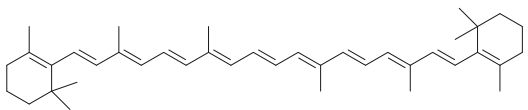
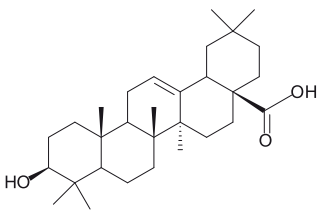
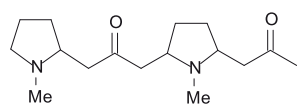
| Estructura                                                                                                    | Parte de la planta                 | Actividad                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Carotenoides</b>                                                                                           |                                    |                                                                                                                   |
| <br>Trans- $\beta$ -caroteno | Fruto <sup>(33)</sup>              |                                                                                                                   |
| <b>Otros</b>                                                                                                  |                                    |                                                                                                                   |
| <br>Ácido oleanólico         | Hoja <sup>(34)</sup>               | Actividad antibacteriana frente a <i>Streptococcus mutans</i> y <i>Porphyromonas gingivalis</i> <sup>(34)</sup> . |
| <br>Figrina                 | Raíz y parte aérea <sup>(35)</sup> |                                                                                                                   |

TABLA 2. Continuación.

potente y eficaz tópico antiinflamatorio, útil para el tratamiento de afecciones inflamatorias de la piel <sup>(46)</sup>.

Asimismo, Brustolim *et al.* <sup>(38)</sup>, probaron los efectos de la fisalina F, sobre un modelo de artritis en ratones, inducido por colágeno, donde fueron tratados por vía oral después de la aparición de un edema de pata. Posteriormente tras 20 días de tratamiento, observaron una disminución significativa del edema.

### Efecto antinociceptivo

Bastos *et al.* <sup>(53)</sup>, demostraron mediante pruebas en ratones, que el extracto acuoso de las raíces de *P. angulata*, cuando se administra por vía intraperitoneal o vía oral, produce una inhibición significativa de las constricciones abdominales (inducidas por ácido acético), modelo utilizado para evaluar el potencial de actividad analgésica de los medicamentos.

### Actividad antimicrobiana

El aceite esencial extraído por hidrodestilación de la parte aérea y raíz de *P. angulata*, presenta propiedades antibacterianas, tal como lo evidencian Osho *et al.* <sup>(54)</sup>, mediante la técnica de difusión en agar frente a *Bacillus subtilis* (CIM<sub>50</sub> = 4,0 mg/mL y *Kebsiella pneumoniae* (CIM<sub>50</sub> = 4,0 mg/mL); además tiene actividad antifúngica frente a *C. albicans* (CIM<sub>50</sub> = 4,0 mg/mL), *C. stellatoidea* (CIM<sub>50</sub> = 3,75 mg/mL y *C. torulopsis* (CIM<sub>50</sub> = 4,0 mg/mL), hongos resistentes a muchos antibióticos.

Lopes *et al.* <sup>(55)</sup>, analizaron la actividad antimicrobiana de diferentes extractos del fruto y de la raíz de *P. angulata*, utilizando el método de difusión en agar frente a *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, siendo el extracto etanólico de la fruta el que mostró mejor actividad, mostrando una respuesta significativa en comparación con ampicilina.



FIGURA 4. *Physalis angulata*. Foto: João Medeiros (licencia CC).

Silva *et al.* <sup>(1)</sup>, llevaron a cabo un estudio comparativo entre la fisalina B y una fracción enriquecida con fisalinas (mezcla de fisalinas B, D, F y G) a tres concentraciones diferentes utilizando la técnica de difusión en agar, frente a microorganismos patógenos gram (+) y gram (-), demostrando que la fisalina B, a una concentración de 200 g/mL, exhibe el 85% de la zona de inhibición observado para la mezcla de fisalinas a la misma concentración. La mezcla de fisalina a 200 g/mL tuvo una inhibición del 100% para *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 6538P y *Neisseria gonorrhoeae* ATCC 49226. El extracto metanólico de las flores de *P. angulata*, demuestra una notable y rápida actividad antibacteriana frente a *Streptococcus mutans* (causante de la caries dental) en todas las concentraciones probadas <sup>(56)</sup>.

El extracto etanólico del fruto de *P. angulata* muestra actividad antibacteriana frente a *S. aureus* para varias concentraciones (100 mg/g, 125 mg/g y 150 mg/g) con zonas de inhibición entre 34,5 mm y 50,5 mm, teniendo como comparación el antibiótico cloranfenicol que dio un promedio de diámetro de la zona de inhibición de 79,8 mm para una concentración de 100 mg/g <sup>(57)</sup>.

Estudios realizados demostraron que el extracto clorofórmico, una fracción compuesta por la mezcla de las fisalinas B, D y F, y la fisalina D, obtenidas de la parte aérea de *P. angulata*, presentan actividad antibacteriana significativa frente a *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub> Rv ATCC 27294, con una CIM de 500 g/mL, 32 g/mL y g/mL, respectivamente, utilizando como control positivo el antibiótico rifampicina con una CIM de 0,2 g/mL <sup>(58, 59)</sup>.

### Actividad antimalárica

El extracto metanólico de las hojas de *P. angulata* muestra una actividad antiplasmodial muy interesante frente a cepas 3D7 (sensible a la cloroquina) y W2 (resistente a la cloroquina) de *Plasmodium falciparum* (IC<sub>50</sub> = 1,27 y 3,02 g/mL). Similar actividad muestra el extracto clorofórmico de las hojas con un IC<sub>50</sub> = 1,96 y 2,00 g/mL, respectivamente <sup>(60)</sup>. En otros estudios realizados, el extracto hidroalcohólico (EtOH/H<sub>2</sub>O; 70/30) de *P. angulata* muestra actividad antiplasmodial *in vitro* frente a *Plasmodium falciparum* (FCR-3) con un IC<sub>50</sub> = 4,6 g/mL <sup>(61)</sup>.

### Actividad antileishmania

Guimarães *et al.* <sup>(61)</sup>, demostraron la actividad antileishmania de esteroides aislados a partir de *P. angulata*. Siendo las fisalinas B y F las que presentan una potente actividad antileishmania *in vitro* frente a amastigotes intracelulares de *Leishmania amazonensis* y *Leishmania major*. Además, el tratamiento tópico con fisalina F, reduce significativamente el tamaño de la lesión, la carga de parásitos y las alteraciones en ratones infectados con *L. amazonensis*.

### Efecto Inmunosupresor

Estudios realizados por Soares *et al.* <sup>(62)</sup>, demostraron que las fisalinas B, F y G, esteroides aislados del extracto etanólico de *P. angulata*, son sustancias inmunomoduladoras potentes y que actúan a través de un mecanismo distinto al de la dexametasona.

Witangulatina A, un witanólido bioactivo aislado de la parte aérea de *P. angulata* presenta buena actividad inmunosupresora, inhibiendo la proliferación de linfocitos T, en pruebas realizadas en ratones <sup>(63)</sup>.

### Actividad antiasmática

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, con una amplia gama de presentaciones. En estudios llevados a cabo por Rathore *et al.* <sup>(64)</sup>, demostraron que el extracto metanólico de las hojas de *P. angulata*, posee actividad antagonista sobre receptores histaminérgicos y serotoninérgicos, concluyendo que *P. angulata* podría ser un agente antiasmático para las próximas generaciones.

### Actividad diurética

Los diuréticos son compuestos químicos que incrementan la velocidad de formación de la orina. En pruebas realizadas en ratas <sup>(65)</sup>, el extracto metanólico de la hojas de *P. angulata* aumenta el volumen de orina significativamente y también ayuda a potenciar la excreción urinaria de  $\text{Na}^+$ , los resultados de este estudio proporciona una base cuantitativa para explicar el uso tradicional de *P. angulata* como un agente diurético.

### Efecto anticancerígeno / antitumoral

Estudios realizados por Hseu *et al.* <sup>(66)</sup>, indican que el extracto de acetato de etilo de *P. angulata* ejerce un efecto inhibitorio sobre diferentes pasos esenciales de la metástasis, incluyendo la migración e invasión del carcinoma escamoso oral humano (HSC-3).

He *et al.* <sup>(30)</sup>, reportan las propiedades citotóxicas de once witanóidos aislados del extracto metanólico de la parte aérea de *P. angulata* frente a las células cancerígenas NCI-H460 (pulmón) y HCT-116 (colon), donde la witangulatina A, muestra la más alta actividad anticancerígena frente a la línea celular HCT-116, con un valor de  $\text{IC}_{50}$  de  $1,64 \pm 0,06$  M, mientras que la fisagulina B muestra alta citotoxicidad frente a la línea celular NCI-H460 con un valor de  $\text{IC}_{50}$  de  $0,43 \pm 0,02$  M.

El extracto metanólico de la hojas de *P. angulata* demostraron una significativa citotoxicidad *in vitro* ( $\text{IC}_{50} = 5,7 \pm 0,3$   $\mu\text{g/mL}$ ) frente a la línea celular humana HL60 (leucemia) <sup>(67)</sup>.

En estudios realizados por Ferreira *et al.* <sup>(43)</sup>, demostraron la actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo* de las fisalina B y D, de donde se puede concluir que estos compuestos son probablemente los responsables de la actividad antitumoral descrita por otros autores <sup>(68, 69)</sup> para los extractos etanólico y metanólico de diferentes partes de *P. angulata*.

### Toxicología

En estudios de toxicidad aguda, el extracto metanólico de las hojas de *P. angulata* no mostró mortalidad en ratones a 200 mg/kg, afirmando de esta manera que el extracto es seguro para realizar estudios *in vivo* <sup>(64)</sup>. Ensayos realizados por Bastos *et al.* <sup>(53)</sup>, demostraron que el extracto acuoso de la raíz de *P. angulata* tiene baja toxicidad aguda, dado que el tratamiento en ratones (10-60 mg/kg) no produce cambios en sus comportamientos, tales como la aparición de movimientos involuntarios, estimulaciones o efectos sedativos, depresión respiratoria u otras señales a 4, 24 y 48 horas después de la administración del extracto acuoso.



FIGURA 5. *Physalis angulata*. Foto: Forest & Kim Starr (licencia CC).

Además estudios realizados por Alves *et al.* <sup>(70)</sup>, sobre los efectos genotóxicos *in vitro* del extracto acuoso de la raíz de *P. angulata*, utilizando el ensayo cometa y el ensayo de micronúcleos, en linfocitos humanos provenientes de seis donantes sanos, demostraron que el extracto no fue citotóxico pero que exhibe un importante efecto genotóxico bajo sus condiciones experimentales.

### Estudios clínicos

En la revisión de los estudios clínicos de *P. angulata*, solo se encontró una referencia, donde indican que esta especie es utilizada como componente en una formulación para el tratamiento de la malaria. Estudios realizados por Ankrah *et al.* <sup>(71)</sup>, para determinar la eficacia y seguridad de una formulación (AM-1) basada en la decocción de *Jatropha curcas*, *Gossypium hirsutum*, *Physalis angulata* y *Deloix regia*. AM-1 fue usado para el tratamiento de malaria en una clínica herbaria en Gana. Resultados de este estudio demostraron la eliminación progresiva de parásitos de *Plasmodium falciparum* y *P. malariae* de la sangre periférica de los pacientes que fueron tratados con la decocción, todo sin aparentes efectos tóxicos para los humanos.

## Conclusiones

*Physalis angulata*, se utiliza en la medicina tradicional para 26 tipos de enfermedades en diez países tropicales.

La mayor cantidad de compuestos químicos de esta especie corresponde a los grupos de los witanólidos y fisalinas, aislados de la raíz, tallo y hojas. Además los frutos contienen carotenoides.

Para las actividades farmacológicas son diez los tipos de estudio que se han realizado para esta especie, siendo los de actividad antimicrobiana y el efecto anticancerígeno/antitumoral, los más evaluados. Estos estudios farmacológicos indican el inmenso potencial de esta especie, en el tratamiento de esquistosomiasis, enfermedad de chagas, tripanosomiasis, molestias inflamatorias incluyendo dermatitis y artritis, dolor, malaria, leishmania, asma, tuberculosis, retención de líquido, cáncer, etc.

Sin embargo, las diversas actividades farmacológicas de extractos de *P. angulata* y compuestos químicos aislados, han sido probados experimentalmente en ensayos *in vitro* e *in vivo* (utilizando animales de laboratorio), y los resultados obtenidos no necesariamente pueden ser trasladados para situaciones con seres humanos.

Para el caso de la revisión de los estudios clínicos, solo se pudo acceder a una publicación, indicando que esta especie es potenciada, para su uso en malaria, cuando se combina con otras especies de plantas.

Aunque existan algunos vacíos en los estudios realizados hasta ahora, que deberían superarse con el fin de explotar todo el potencial medicinal de *P. angulata*, está muy claro que es una especie, con un uso generalizado y con un extraordinario potencial para el futuro.

Sobre la base de la baja toxicidad de los extractos de *P. angulata* y compuestos químicos, sus usos como nutraceutico (fruto), agente medicinal (hoja, tallo, raíz), respaldada por la actividad demostrada tanto para las formulaciones tradicionales (maceraciones, infusiones, decocciones, aplicaciones tópicas) y también para sus derivados fitoquímicos (witanólidos, fisalinas, carotenoides y otros), además de las investigaciones, ensayos clínicos y desarrollo de productos, esta especie se puede considerar, como parte importante de nuestra biodiversidad a respetar y utilizar de forma sostenible para las futuras generaciones.

Esto podría incrementar los estudios detallados para esta especie, como una fuente de recurso para ser transformado en diversos productos, de uso en las industrias de fármacos, insumo de alimentos, aceites esenciales y conservantes.

## Nota de la editorial

Este artículo se publicó originalmente, en inglés, en el Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas: Rengifo-Salgado E, Vargas-Arana. G *Physalis angulata* L. (Bolsa Mullaca): a review of its traditional uses, chemistry and pharmacology. BLACPMA 2013; 12 (5). Disponible en: [http://www.blacpma.usach.cl/images/docs/012-005/002\\_review.pdf](http://www.blacpma.usach.cl/images/docs/012-005/002_review.pdf).

## Referencias bibliográficas

1. Silva M, Simas S, Batista T, Cardarelli P, Tomassini T. Studies on antimicrobial activity, *in vitro*, of *Physalis angulata* L. (Solanaceae) fraction and physalin B bringing out the importance of assay determination. *Men Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100: 779-782.
2. Sánchez J, Vargas O, Zamora P. Cultivo Tradicional de *Physalis angulata* L. (Solanaceae) una especie de tomatillo silvestre de México. XIX Semana Nacional de la Investigación Científica. Avances en la Investigación Científica en el CUCBA 2008; 75-79. <http://www.cucba.udg.mx/anterior/publicaciones1/avances/avances2008/Agronomia/ProduccionAgricultura%28pp%201-86%29/SanchezMartinezJose/75-80.pdf> [Consultado 07 Octubre de 2013]
3. Mejía K, Rengifo E. Plantas medicinales de uso popular en la Amazonía peruana. 2ª ed. Instituto de Investigaciones de la Amazonía Peruana, Iquitos, Perú, 2000.
4. Jovel E, Towers G, Cabanillas J. An ethnobotanical study of the traditional medicine of the Mestizo people of Suni Miraño, Loreto, Peru. *J Ethnopharmacol* 1996; 53: 149-153.
5. Ruiz L, Ruiz L, Maco M, Cobos M, Gutiérrez-Choquevilca A, Roumy V. Plants used by native Amazonian groups from the Nanay River (Perú) for the treatment of malaria. *J Ethnopharmacol* 2011; 133: 917-921.
6. Duke JA, Vásquez R. *Amazonian Ethnobotanical Dictionary*. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, USA, 1994.
7. Agra M, Baracho G, Nurit K, Basílio I, Coelho V. Medicinal and poisonous diversity of the flora of "Cariri Paraibano", Brazil. *J Ethnopharmacol* 2007; 111: 383-395.
8. Coelho-Ferreira M. Medicinal knowledge and plant utilization in an Amazonian coastal community of Marudá, Pará State (Brazil). *J Ethnopharmacol* 2009; 126: 159-175.
9. Bourdy G, DeWalt S, Chávez L, Roca A, Deharo E, Muñoz V, et al. Medicinal plants uses of the Tacana, an Amazonian Bolivian ethnic group. *J Ethnopharmacol* 2000; 70: 87-109.
10. Lawal I, Uzokwe N, Igboanugo A, Adio A, Awosan E, Nwogwugwu J, et al. Ethno medicinal information on collation and identification of some medicinal plants in Research Institutes of South-west Nigeria. *Afr J Pharm Pharmacol* 2010; 4: 1-7.
11. Geissler P, Harris S, Prince R, Olsen A, Odhiambo R, Oketch-Rabah H, et al. Medicinal plants used by Luo mothers and children in Bondo district, Kenya. *J Ethnopharmacol* 2002; 83: 39-54.



12. Cox A. Saving the ethnopharmacological heritage of Samoa. *J Ethnopharmacol* 1993; 38: 181-188.
13. Whistler W. Herbal medicine in the kingdom of Tonga. *J Ethnopharmacol* 1991; 31: 339-372.
14. Roosita K, Kusharto C, Sekiyama M, Fachrurrozi Y, Ohtsuka R. Medicinal plants used by the villagers of a Sundanese community in West Java, Indonesia. *J Ethnopharmacol* 2008; 115: 72-81.
15. Sudhakar C, Reddy K, Murthy E, Raju V. Traditional medicinal plants in Seshachalam hills, Andhra Pradesh, India. *J Med Plant Res* 2009; 3: 408-412.
16. Santiaguillo J, Blas S. Aprovechamiento tradicional de las especies de *Physalis* en México. *Rev Geograf Agríc* 2009; 43: 81-86.
17. Pérez D. Etnobotánica medicinal y biocidas para malaria en la región Ucayali. *Fol Amazon* 2002; 13: 87-108.
18. Guédé N, N'guessan K, Dibié T, Grellier P. Ethnopharmacological study of plants used to treat malaria, in traditional medicine, by Bete Populations of Issia (Côte d'Ivoire). *J Pharm Sci Res* 2010; 2: 216 - 227.
19. Akendengué B. 1992. Medicinal plants used by the Fang traditional healers in Equatorial Guinea. *J Ethnopharmacol* 1992; 37: 165 - 173.
20. Chen CM, Chen ZT, Hsieh CH, Li WS, Wen SY. Withangulatin A, a new withanolides from *Physalis angulata*. *Heterocycles* 1990; 31: 1371-1375.
21. Row L, Sarma M, Matsuura T, Nakashima R. Physalins E and H, new physalins from *Physalis angulata* and *P. lancifolia*. *Phytochemistry* 1978; 17: 1641-1645.
22. Row L, Reddy K, Sarma M, Matsuura T, Nakashima R. New physalins from *Physalis angulata* and *Physalis lancifolia*. Structure and reactions of physalins D, I, G and K. *Phytochemistry* 1980; 19: 1175-1181.
23. Kuo PQ, Kuo TH, Damu AG, Su CR, Lee E, Wu T, et al. Physanolide A, a novel skeleton steroid, and other cytotox principles from *Physalis angulata*. *Org Lett* 2006; 8: 2953-2956.
24. Damu AG, Kuo P, Su C, Kuo T, Chen T, Bastow KF, et al. Isolation, structures, and structure-cytotoxic activity relationships of withanolides and physalins from *Physalis angulata*. *J Nat Prod* 2007; 70: 1146-1152.
25. Glotter E. Withanolides and related ergostane-type steroids. *Nat Prod Rep* 1991; 8: 415-440.
26. Shingu K, Marubayashi N, Ueda I, Yahara S, Nohara T. Physagulin C, a new withanolide from *Physalis angulata* L. *Chem Pharm Bull* 1991; 39: 1591-1593.
27. Shingu K, Yahara S, Nohara T, Okabe H. Three new withanolides, physagulins A, B, and D from *Physalis angulata* L. *Chem Pharm Bull* 1992; 40: 2088-2091.
28. Nagafuji S, Okabe H, Akahane H, Abe F. Trypanocidal constituents in plants 4. Withanolides from the aerial parts of *Physalis angulata*. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 193-197.
29. Abe F, Nagafuji S, Okawa M, Kinjo J. Tripanocidal Constituents in Plants 6. 1) Minor withanolides from the aerial parts of *Physalis angulata*. *Chem Pharm Bull* 2006; 54: 1226-1228.
30. He QP, Ma L, Luo JY, He FY, Lou LG and Hu LH. Cytotoxic withanolides from *Physalis angulata* L. *Chem Biodivers* 2007; 4: 443-449.
31. Lee SW, Pan MH, Chen CM, Chen ZT. Whitangulatin I, a new cytotoxic whitanolide from *Physalis angulata*. *Chem Pharm Bull* 2008; 56: 234-236.
32. Jin Z, Mashuta MS, Stolowich NJ, Vaisberg AJ, Stivers NS, Bates PJ, et al. Physangulidines A, B and C: Three new antiproliferative withanolides from *Physalis angulata* L. *Org Lett* 2012; 14: 1230-1233.
33. De Rosso VV, Mercadante AZ. Identification and quantification of carotenoids, by HPLC-PDA-MS/MS, from Amazonian fruits. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 5062-5072.
34. Shim J, Park K, Chung J, Hwang J. Antibacterial activity of oleanolic acid from *Physalis angulata* against oral pathogens. *Nutraceut Food* 2002; 7: 215-218.
35. Basey K, Mc Gaw B, Wooley J. Phyrgrine, an alkaloid from *Physalis* species. *Phytochemistry* 1992; 31(12): 4173 - 4176.
36. Chiang HC, Jaw SM, Chen CF, Kan WS. Antitumor agent, physalin F from *Physalis angulata* L. *Anticancer Res* 1992; 12: 847-843.
37. Sá MS, de Menezes MN, Krettli AU, Ribeiro IM, Tomassini TC, Ribeiro dos Santos R, et al. Antimalarial activity of physalis B, D, F and G. *J Nat Prod* 2011; 74: 2269-2272.
38. Brustolim D, Vasconcelos J, Freitas L, Teixeira M, Farias M, Ribeiro Y, et al. Activity of Physalin F in a collagen-induced arthritis model. *J Nat Prod* 2010; 73: 1323-1326.
39. Soares M, Brustolim D, Santos L, Bellintani M, Paiva F, Ribeiro Y, et al. Pyhsalins B, F and G, seco-steroids purified from *Physalis angulata* L., inhibit lymphocyte function and allogeneic transplant rejection. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 408-414.
40. Guimarães E, Lima M, Santos L, Ribeiro I, Tomassini T, Ribeiro R, et al. Effects of seco-steroids purified from *Physalis angulata* L. Solanaceae, on the viability of *Leishmania* sp. *Braz J Pharmacogn* 2010; 20: 945-949.
41. Wu SY, Leu YL, Chang YL, Wu TS, Kuo PC, Liao YR, et al. Physalin F Induces Cell Apoptosis in human renal carcinoma cells by targeting NF-kappaB and generating reactive oxygen species. *PLoS ONE* 2012; 7: e40727. doi:10.1371/journal.pone.0040727
42. Hsu CC, Wu YC, Farh L, Du YC, Tseng WK, Wu CC, Chang FR. Physalin B from *Physalis angulata* triggers the NOXA-related apoptosis pathway of human melanoma A375 cells. *Food Chem Toxicol* 2012; 50: 619-624.
43. Ferreira HL, Leopoldina M, Rocha M, Negreiros AP, Loiola O, Rocha E, et al. In-vitro and in vivo antitumour activity of physalins B and D from *Physalis angulata*. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58: 235-241.
44. Vieira AT, Pinho V, Lepsch LB, Scavone C, Ribeiro I, Tomassini T, et al. Mechanisms of the anti-inflammatory effects of the natural



seco-steroids physalins in a model of intestinal ischaemia and reperfusion injury. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 244-251.

45. Helvacı S, Kökdil G, Kawai M, Duran N, Duran G, Güven V A. Antimicrobial activity of the extracts and physalin D from *Physalis alkekengi* and evaluation potential of antioxidant of physalin D. *Pharm Biol* 2010; 48(2): 142-150.

46. Pinto N, Morais T, Carvalho K, Silva C, Andrade G, Brito G, et al. Topical anti-inflammatory potencial of physalin E from *Physalis angulata* on experimental dermatitis in mice. *Phytomedicine* 2010; 17: 740-743.

47. Yu Y, Sun L, Ma L, Li J, Hu L, Liu J. Investigation of the immunosuppressive activity of physalin H on T lymphocytes. *Int Immunopharmacol* 2010; 10: 290-297.

48. Jayaprakasam B, Zhang Y, Seeraman NP, Nair MG. Growth inhibition of human tumor cell lines by withanolides from *Whitania somnifera* leaves. *Life Sci* 2003; 74(1): 125-132.

49. Dos Santos J, Tomassini T, Drummond X, Ribeiro I, Teixeira M, De Morais Z. Molluscicidal activity of *Physalis angulata* L. extracts and fractions on *Biomphalaria tenagophila* (d'Orbigny, 1835) under laboratory conditions. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98(3): 425-428.

50. Freiburghaus F, Kaminsky R, Nkunya MHH, Brun R. Evaluation of African medicinal plants for their in vitro trypanocidal activity. *J Ethnopharmacol* 1996; 55: 1-11.

51. Choi E, Hwang J. Investigations of anti-inflammatory antinociceptive activities of *Piper cubeba*, *Physalis angulata* and *Rosa hybrida*. *J Ethnopharmacol* 2003; 89: 171-175.

52. Bastos G, Silveira A, Salgado C, Picanco-Diniz D, Do Nascimento J. 2008. *Physalis angulata* extract exerts anti-inflammatory effects in rats by inhibiting different pathways. *J Ethnopharmacol* 2008; 118: 246-251.

53. Bastos GN, Santos A, Ferreira V, Costa A, Bispo C, Silveira A, et al. Antinociceptive effect of the aqueous extract obtained from roots of *Physalis angulata* L. on mice. *J Ethnopharmacol* 2006; 103: 241-245.

54. Osho A, Adetunji T, Fayemi S, Moronkola D. Antimicrobial activity of essential oils of *Physalis angulata* L. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2010; 7: 303-306.

55. Lopes D, Freitas Z, Santos E, Tomassini T. Atividades antimicrobiana e fototóxica de extractos de frutos e raízes de *Physalis angulata* L. *Rev Bras Farmacogn* 2006; 16: 206-210.

56. Hwang J, Shim J, Chung J. Anticariogenic activity of some tropical medicinal plants against *Streptococcus mutans*. *Fitoterapia* 2004; 75: 596-598.

57. Donkor A-M, Glover RKL, Boateng JK, Gakpo VP. Antibacterial activity of the fruit extract of *Physalis angulata* and its formulation. *J Med Biomed Sci* 2012; 1: 21-26.

58. Pietro R, Kashima S, Sato D, Januário A, Frana S. In vitro antimycobacterial activities of *Physalis angulata* L. *Phytomedicine* 2000; 7: 335-338.

59. Januário AH, Rodrigues E, Pietro R, Kashima S, Sato DN, Frana SC. Antimycobacterial physalins from *Physalis angulata* L. (Solanaceae) *Phytother Res* 2002; 16: 445-448.

60. Luzakibanza M, Mesi G, Tona G, Karemere S, Lukuka A, Tist M, Angenot L, Frédéric M. In vitro and in vivo antimalarial and cytotoxic activity of five plants used in congolese traditional medicine. *J Ethnopharmacol* 2010; 129: 398-402.

61. Guimarães E, Lima M, Santos L, Ribeiro I, Tomassini T, Dos Santos R, et al. Activity of physalins purified from *Physalis angulata* in in vitro and in vivo models of cutaneous leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 84-87.

62. Soares M, Bellintani M, Ribeiro I, Tomassini T, Ribeiro R. Inhibition of macrophage activation and lipopolysaccharide-induced death by seco-steroids purified from *Physalis angulata* L. *Eur J Pharmacol* 2003; 459: 107-112.

63. Sun L, Liu J, Liu P, Yu Y, Ma L, Hu L. Immunosuppression effect of withangulatin A from *Physalis angulata* via heme oxygenase 1-dependent pathways. *Process Biochem* 2011; 46: 482-488.

64. Rathore C, Dutt K, Sahu S, Deb L. Antiasthmatic activity of the methanolic extract of *Physalis angulata* Linn. *J Med Plants Res* 2011; 5: 5351-5355.

65. Nanumala SK, Gunda K, Runja C, Sriram Chandra M. Evaluations of diuretic activity of methanolic extract of *Physalis angulata* L. leaves. *Int J Pharma Sci Rev Res* 2012; 16: 40-42.

66. Hseu Y, Wu C, Chang H, Kumar K, Lin M, Chen C, et al. Inhibitory effects of *Physalis angulata* on tumor metastasis and angiogenesis. *J Ethnopharmacol* 2011; 135: 762-771.

67. Faria M, Carvalho T, Rabenhorst S, Sidrim J, Moraes-Filho M. Cytotoxic and antifungal properties of medicinal planta from Ceará, Brazil. *Braz J Biol* 2006; 66(4), 1133-1135.

68. Ribeiro IM, Silva MTG, Soares RDA, Stutz CM, Bozza M, Tomassini TCB. *Physalis angulata* L. antineoplastic activity, in vitro, evaluation from its stems and fruit capsules. *Rev Bras Farmacogn* 2002; 12: 21-23.

69. Hsieh W, Huang K, Lin H, Chung J. *Physalis angulata* induced G2/M phase arrest in human breast cancer cells. *Food Chem Toxicol* 2005; 44: 974-983.

70. Alves R, Cabral TR, Cabral IR, Gregg LM, Pontes C, dos Santos PC, et al. Genotoxic effect of *Physalis angulata* L. (Solanaceae) extract on human lymphocytes treated in vitro. *Biocell* 2008; 32: 195-200.

71. Ankrah NA, Nyarko AK, Addo PG, Ofosuhen M, Dzokoto C, Marley E, et al. Evaluation of efficacy and safety of a herbal medicina used for the treatment of malaria. *Phytother Res* 2003; 17: 697-701.