



Citotoxicidad y genotoxicidad del extracto acuoso de *Matricaria chamomilla* (manzanilla) sobre células meristemáticas de *Allium cepa*

Cytotoxicity and genotoxicity of the aqueous extract of *Matricaria chamomilla* (chamomile) on meristematic cells of *Allium cepa*

Sugey Fernández¹; Fiorella Llanos¹; Cinthya Santa Cruz-López^{1,*}

1 Carrera Profesional de Tecnología Médica, Universidad Nacional de Jaén, Ciudad Universitaria, Jr. Cuzco S/N, Jaén, Perú.

*Autor corresponsal: cisantacruz@gmail.com (C. Santa Cruz-López).

ID ORCID de los autores

S. Fernández:  <https://orcid.org/0000-0001-6939-0607>

F. Llanos:  <https://orcid.org/0000-0001-6405-0830>

C. Santa Cruz-López:  <https://orcid.org/0000-0002-7352-058X>

RESUMEN

La manzanilla es una planta usada empíricamente para tratar muchas dolencias debido a las propiedades que posee. Sin embargo, es necesario su evaluación toxicológica para ser utilizada correctamente, minimizando el riesgo sobre la salud humana. Por lo cual, esta investigación evaluó la citotoxicidad y genotoxicidad del extracto acuoso de *Matricaria chamomilla* (manzanilla) a 10, 20 y 30 mg/ml sobre las células meristemáticas de *Allium cepa*. Se expusieron doce bulbos de cebolla al extracto acuoso a diferentes concentraciones (tres grupos experimentales y un grupo control). Posteriormente se realizó la coloración y montaje de las células de acuerdo a la técnica de Fiskesjö. Se contabilizaron 3600 células meristemáticas, calculándose el índice mitótico (IM), índice de fases, alteraciones celulares y crecimiento de las raíces expuestas. Se obtuvo un IM de 1,89 % con el tratamiento de 30 mg/ml ($p < 0,05$). Los índices profásico, metafásico, anafásico y telofásico fueron de 88,89 %, 11,11%, 0% y 0%, respectivamente. Además, se observaron macronúcleos, células binucleadas y disminución en la longitud radicular. En conclusión, el extracto acuoso de *Matricaria chamomilla* a 10, 20 y 30 mg/ml ocasionó efecto citotóxico y genotóxico sobre las células meristemáticas de *Allium cepa*.

Palabras clave: *Matricaria chamomilla*; *Allium cepa*; extracto acuoso, citotoxicidad, genotoxicidad.

ABSTRACT

Chamomile is a plant used empirically to treat many ailments due to its properties. However, its toxicological evaluation is necessary to be used correctly, minimizing the risk to human health. Therefore, this research evaluated the cytotoxicity and genotoxicity of the aqueous extract of *Matricaria chamomilla* (chamomile) at 10, 20 and 30 mg/ml on the meristematic cells of *Allium cepa*. Twelve onion bulbs were exposed to the aqueous extract at different concentrations (three experimental groups and one control group). Subsequently, the cells were stained and assembled according to the Fiskesjö technique. 3600 meristematic cells were counted, calculating the mitotic index (MI), phase index, cellular alterations and growth of the exposed roots. A MI of 1.89% was obtained with the 30 mg/ml treatment ($p < 0.05$). The prophase, metaphase, anaphase, and telophase rates were 88.89%, 11.11%, 0%, and 0%, respectively. In addition, macronuclei, binucleated cells and a decrease in root length were observed. In conclusion, the aqueous extract of *Matricaria chamomilla* at 10, 20 and 30 mg/ml caused a cytotoxic and genotoxic effect on the meristematic cells of *Allium cepa*.

Keywords: *Matricaria chamomilla*; *Allium cepa*; aqueous extract; cytotoxicity; genotoxicity.

Recibido: 22-02-2021

Aceptado: 23-05-2021



Esta obra está publicada bajo la licencia [CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales han sido utilizadas por el hombre desde la antigüedad con la finalidad de tratar o curar distintas enfermedades (Rodríguez et al., 2015). Sin embargo, los principios activos que poseen, no solo son los responsables de las propiedades terapéuticas que se les atribuye. También producen intoxicaciones y efectos colaterales cuando se consumen en dosis inadecuadas y por periodos prolongados (López, 2008).

La *Matricaria chamomilla* (manzanilla) es una Asterácea que contiene alrededor de 120 metabolitos secundarios con potencial actividad farmacológica (Bussmann & Sharon, 2016; Hernández-de Romero, 2015). Los sesquiterpenos, flavonoides y cumarinas son sus constituyentes más importantes (Torrenegra et al., 2017). Es empleada empíricamente para tratar la inflamación de las heridas, cólicos, dolor de estómago, bronquitis, infecciones vaginales, entre otros (Gallegos-Zurita & Gallegos-Z, 2017; Bussmann & Sharon, 2016). Asimismo, se ha evidenciado el efecto microbicida de la manzanilla sobre diferentes patógenos (Meza & Dicoyskiy, 2020; Moreno & Núñez, 2018; Vora et al., 2017).

Actualmente se han reportado distintos extractos vegetales capaces de ocasionar toxicidad en las células. Pueden generar mutaciones genéticas y cromosómicas que favorecen el desarrollo de carcinogenicidad, es decir cáncer (Gruszycki et al., 2017; Freyre et al., 2010). Por lo que es necesario realizar ensayos para evaluar la toxicidad (citotoxicidad y genotoxicidad) de la *M. Chamomilla* asegurando su consumo adecuado y minimizando los riesgos sobre la salud humana.

La citotoxicidad se evidencia al observar el daño ocasionado a nivel de las células, es decir la

alteración del ciclo o muerte celular (Freyre et al., 2010). Mientras que la genotoxicidad de una sustancia provoca errores durante la replicación y posterior división del ADN, induciendo la aparición de mutaciones (Tafurt & Marin, 2014).

Una de las técnicas más empleadas para determinar la citotoxicidad y genotoxicidad de una sustancia, es el *Allium test*. Se trata de una técnica rápida, de bajo costo y que ha demostrado más de un 80% de efectividad (Muñoz-Solarte & Guerrero-Pepinosa, 2013). Los meristemos apicales de las cebollas muestran fácilmente un amplio rango de alteraciones citológicas ocasionadas por las sustancias tóxicas.

Se ha evidenciado la toxicidad de diversas especies vegetales empleando el *Allium test* como técnica de evaluación. Entre ellas se encuentra el *Moringa oleifera* (moringa) (Altamirano et al., 2020), *Physalis peruviana* L. (aguaymanto) (Santa Cruz-López & Cabrejo, 2019), *Brassica rapa* (mostaza) (Mamani, 2017), *Caesalpinia spinosa* (tara) (Aybar & Zavala, 2016), *Maytenus laevis* (palmo rosado) (Freyre et al., 2010). Extractos preparados a base de dichas especies disminuyeron notablemente el índice mitótico y ocasionaron aberraciones celulares.

Por lo expuesto con anterioridad, el estudio buscó obtener información actualizada sobre la *M. chamomilla* y el efecto que ocasiona su consumo indiscriminado. Es decir, evidenciar los posibles daños en el ADN y mutaciones críticas relacionadas con riesgo de aparición de cáncer. Con este fin, se planteó como objetivo principal evaluar la citotoxicidad y genotoxicidad del extracto acuoso de *Matricaria chamomilla* a 10, 20 y 30 mg/ml sobre las células meristemáticas de *Allium cepa*.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue experimental y se empleó el diseño de estímulo creciente. Los especímenes completos de *M. chamomilla* se recolectaron en el centro poblado La Palma Central, provincia de Jaén, departamento de Cajamarca, Perú (5° 45' 47.1" S 78° 53' 26.4" O) a 2623 ms.n.m. Su identificación y certificación se realizó en el Herbario MOL de la Universidad Nacional Agraria La Molina (009-2021-HM-UNALM). El procesamiento se llevó a cabo en el laboratorio de biología de la Universidad Nacional de Jaén.

Las flores de *M. chamomilla* fueron lavadas con agua destilada y desinfectadas con alcohol al 96°. El secado se realizó a temperatura ambiente (27°C) por 72 horas. Enseguida se pulverizó la *M. chamomilla* seca utilizando un mortero. Se pesó 10gr del material pulverizado y se colocó en un vaso de precipitación que contenía 100 ml de agua destilada estéril (1:10 m/v). Posteriormente se llevó a 80 °C durante 15 minutos (empleando una plancha de calefacción) y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 10 minutos.

El extracto acuoso se filtró tres veces con papel de filtro Whatman N°2 y se colocó en un recipiente

color ámbar, sellado y rotulado hasta el momento de su uso (Santa Cruz-López & Cabrejo, 2019). El mismo procedimiento fue empleado para obtener el extracto a las concentraciones de 20 y 30 mg/ml. Se emplearon 12 bulbos de cebolla de aproximadamente 70gr cada uno, previamente removiendo las catáfilas y raíces secas. Luego se colocaron mondadientes equidistantes para sostener el bulbo de cada cebolla sobre la boca de un recipiente de vidrio. Cada uno de los 12 recipientes contenía 100ml de agua corriente. Se cubrió la totalidad del disco germinativo de las cebollas. El agua se cambió cada 24 horas durante un periodo de 72 horas. Los bulbos no mantuvieron contacto directo con la luz solar (Llpo & Llontop, 2019).

Pasadas 72 horas las raicillas de 9 bulbos se expusieron al extracto acuoso a concentraciones de 10, 20 y 30 mg/ml, preparadas previamente (tres repeticiones de cada concentración). Los bulbos restantes fueron tomados como control, dejándolos en agua corriente (control negativo). La exposición al extracto acuoso a diferentes concentraciones duró un lapso de 24 horas (Llpo & Llontop, 2019).

Al término de las 24 horas se procedió a registrar la longitud promedio de las raíces expuestas al extracto. Para la medición se utilizó una regla milimetrada. El efecto de la inhibición se calculó al restar la longitud de las raíces control y de las raíces expuestas al extracto a diferentes concentraciones, cuyo valor fue multiplicado por 100 y dividido entre la longitud de las raíces control.

El preparado y coloración de los ápices radiculares se realizó de acuerdo a la técnica de Fiskesjö (1988). Posteriormente cada ápice coloreado se colocó sobre una lámina portaobjetos, adicionando una gota de gelatina glicerizada y cubriéndose con una laminilla. Luego se realizó el aplastamiento del tejido y se sellaron los bordes de la laminilla empleando un barniz de uñas sin color. Para la observación de los preparados citológicos se utilizó un microscopio óptico Boeco BM-120 a 400 y 1000 aumentos.

La citotoxicidad se evaluó estimando los valores del índice mitótico (IM) e índice de las fases (IF). Mientras que para la genotoxicidad se tomó en

cuenta la presencia de aberraciones celulares (puentes cromosómicos, células binucleadas, entre otros) (Muñoz-Solarte & Guerrero-Pepinosa, 2013). El índice mitótico e índice de fases se calcularon mediante las siguientes formulas:

$$\% IM = \frac{\text{Sumatoria de Cel. mitosis} \times 100}{\text{Total de células}} \quad (1)$$

$$\% IF = \frac{\text{Cantidad Cel. en una fase mitótica} \times 100}{\text{total de células en mitosis}} \quad (2)$$

Por último, los resultados fueron organizados en tablas y figuras para mayor comprensión de los mismos. El análisis estadístico se realizó empleando los programas Microsoft Office Excel® 2013 y Minitab® 18 para Windows® versión 8. Se calcularon promedios y desviación estándar (DS) para los índices mitóticos, de fases y porcentaje de inhibición, comparándose mediante el análisis de varianza y la prueba de Tukey. Además, se determinó el coeficiente de correlación de Pearson para establecer la fuerza de correlación entre el índice mitótico, de fases y el efecto ocasionado por las concentraciones del extracto acuoso de manzanilla.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las células de los meristemas apicales de las cebollas facilitan el estudio de los fenómenos celulares. En presencia de sustancias con potencial antimitótico, cito y genotóxico se altera su desarrollo normal. Es decir, se produce daño incluso a nivel de los cromosomas. Esto logra inhibir, retrasar o potenciar la apoptosis durante la división celular (Cumpa-Yuption & Zavala-de la Cruz, 2013).

Esta investigación determinó el efecto citotóxico y genotóxico del extracto acuoso de *M. chamomilla* a 10, 20 y 30 mg/ml sobre las células meristemáticas de cebollas. Para tal fin se contabilizó un total de 3 600 células. Los índices mitóticos de las células expuestas al extracto disminuyeron considerablemente. En el grupo control fue de 32%, en contraste con el 1,89% reportado en la concentración de 30 mg/ml (Tabla 1).

Además, mediante el análisis de varianza (ANOVA) se estableció que existieron diferencias estadísticas significativas entre los promedios de los índices mitóticos y las concentraciones del extracto. Lo que demostró que el extracto acuoso afectó el ciclo celular mitótico ($p < 0,05$).

Tabla 1

Índice mitótico e índices de fases en las células meristemáticas de *A. cepa* sometidas al extracto acuoso de *M. chamomilla*

Índices	Control		10 mg/ml		20 mg/ml		30 mg/ml	
	DS	DS	DS	DS	DS	DS	DS	
IM	32,00	0,58	13,11	0,84	7,22	0,51	1,89	0,19
IP	42,06	3,73	41,64	3,08	52,39	2,57	88,89	9,62
IMET	20,48	0,82	24,53	1,57	23,16	1,67	11,11	9,62
IA	23,25	1,20	20,29	1,27	16,86	1,66	0,00	0,00
IT	14,21	1,90	13,54	0,73	7,60	2,26	0,00	0,00

F: 8,54

p<0,05

Resultados similares obtuvieron Santa Cruz - López & Cabrejo (2019) quienes también evidenciaron la disminución del índice mitótico en las células

meristemáticas expuestas al extracto acuoso de *P. peruviana* L. El índice mitótico fue de 10,14% para el tratamiento de mayor concentración (30 mg/ml). Se reportó un índice mitótico de 5,49% para la concentración de 7,13 mg/ml, utilizando el extracto de *M. laevis* (Freyre et al., 2010). Asimismo, se reportó una disminución significativa del índice mitótico en las células del meristemo apical expuestas al extracto acuoso de *M. olieifera* (Altamirano et al., 2020). El ciclo celular está regulado por un complejo Ciclina – quinasa dependiente de ciclina (CdKs). Su función es la transcripción del ácido desoxirribonucleico, seguido de su traducción en proteínas específicas dando inicio a la mitosis (Mejías et al., 2017; Alberts et al., 2002). Sin embargo, ciertas sustancias pueden afectar este complejo, que limita la cantidad de células en división (Lodish et al., 2012). La manzanilla posee compuestos como sesquiterpenos, flavonoides y cumarinas (Torrenegra et al., 2017; Rodríguez et al., 2015) que podrían estar implicados en disminución de la frecuencia de la división celular, siendo responsables del efecto citotóxico y genotóxico de la planta.

Así también el índice profásico mostró un marcado aumento. Se obtuvo un 88,89 % para el tratamiento de 30 mg/ml. En el grupo control fue de 42,06 % (Tabla 1). Esto se relacionaría con el efecto oxidativo de ciertos principios activos de la manzanilla (sesquiterpenos, flavonoides y cumarinas). Afectan el correcto funcionamiento del complejo ciclina B – cdk1. En consecuencia, no se activan las condensinas (proteínas de mantenimiento estructural), polimeriza el ADN y se forma el huso acromático, como si sucediera en condiciones normales. De manera que las células no logran salir de la profase (Lodish et al., 2012). Investigaciones como la de Saldaña-Jiménez et al. (2012) también reportó un incremento del índice profásico con el extracto de *S. aromaticum*.

Respecto al índice metafásico (Tabla 1), en el tratamiento 3 (30 mg/ml) se observó una notable disminución (11,11%) frente al 20,48 % del grupo control. Esto pone en evidencia que el incremento de la concentración del extracto disminuye la frecuencia del ensamblaje del huso mitótico. En síntesis, se afecta el factor promotor de la mitosis, obteniéndose una menor cantidad de células metafásicas (Saldaña-Jiménez et al., 2012). Los índices anafásico y telofásico (Tabla 1), descendieron considerablemente, respecto al control empleado. No se observaron células en anafase y telofase con el extracto a 30 mg/ml. Probablemente la división celular se detuvo a nivel de la metafase, ocasionado la pérdida del resto de fases del ciclo celular. Estos resultados difieren con lo obtenido al evaluar el extracto acuoso de *C. spinosa*. Dicho estudio reportó índice anafásico y telofásico del 6,6% y 2,5%, respectivamente. (Aybar & Zavala, 2016).

Tabla 2

Coefficiente de correlación de Pearson y test de Tukey de los índices de fases mitóticas en las células meristemáticas sometidas al extracto acuoso de *M. chamomilla*

	Índice Mitótico	Índice Profásico	Índice Metafásico	Índice Anafásico	Test Tukey
IP	-0,696 0,304				A
IMET	0,380 0,620	-0,927 0,073			B
IA	0,765 0,235	-0,992 0,008	0,887 0,113		B
IT	0,801 0,199	-0,970 0,030	0,823 0,177	0,969 0,031	B

Mediante el test de Tukey se comparó las medias de los índices de fases, encontrándose que la media del índice profásico es significativamente diferente a las medias de los demás índices. Sumado a ello se evidenció una correlación negativa fuerte entre los índices metafásico y profásico; índice anafásico y profásico; y entre el índice telofásico y profásico. Cada vez que aumentaba el índice profásico disminuían el índice metafásico, anafásico y telofásico, respectivamente. Entre el índice telofásico y anafásico se encontró una correlación significativa y directamente proporcional.

En relación con las aberraciones celulares, pueden originarse de forma natural o después de la exposición frente a agentes nocivos (físicos o químicos) que afectan la estructura o número de cromosomas de las células (Hemachandra & Pathiratne, 2015). En esta investigación se encontraron macronúcleos y células binucleadas en todos los tratamientos (T1-T3) y en relación con el incremento de la concentración del extracto empleado (Figura 1). Las anomalías observadas coinciden con las reportadas en la investigación realizada por Saldaña - Jiménez et al. (2012), quienes sometieron los bulbos de cebolla a diferentes concentraciones del extracto acuoso de clavo de olor. En las raicillas con el extracto al 2% evidenciaron un 0,36% de células binucleadas. Asimismo, Freyre et al. (2010) observaron formas

irregulares en las células y megacélulas en todas las concentraciones analizadas, coincidiendo con lo reportado en este estudio.

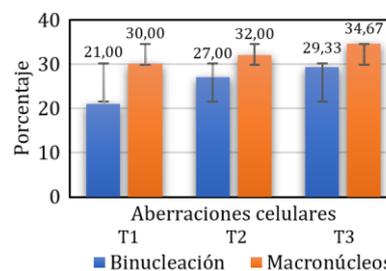


Figura 1. Aberraciones en las células meristemáticas de *A. cepa* ocasionadas por el extracto acuoso de *M. chamomilla* a 10, 20 y 30 mg/ml.

Tabla 3

Crecimiento radicular y su porcentaje de inhibición en *A. cepa* expuestas al extracto acuoso de *M. chamomilla*

Concentración	Longitud de raíz (cm)	Desviación estándar (DS)	Porcentaje de inhibición (%)
Control	4,82	0,09	0,00
10 mg/ml	3,31	0,17	31,33
20 mg/ml	2,63	0,17	45,44
30 mg/ml	2,07	0,09	57,05

Al calcular el porcentaje de inhibición del crecimiento radicular se observó una disminución constante en la longitud de las raíces. De modo que, a mayor concentración, mayor fue la inhibición del crecimiento. Se alcanzó un 57,05% para el tratamiento de 30 mg/ml (Tabla 3). Dicho valor superó el obtenido al evaluar el efecto citotóxico del extracto de las hojas de aguaymanto. En este caso la inhibición máxima fue del 42,44% (Santa Cruz-López & Cabrejo, 2019). Es importante destacar que se hallaron abultamientos y se observó la pérdida de rigidez en las raíces de cebollas enfrentadas a las concentraciones del extracto de manzanilla. Estas alteraciones fueron más frecuentes a 30 mg/ml (Figura 2).



Figura 2. Tumoración en las raíces de *A. cepa* (cebolla) sometidas al extracto acuoso de *Matricaria chamomilla* a 30 mg/ml.

La manzanilla es una planta utilizada frecuentemente para aliviar diversas dolencias y que por lo general es consumida como una infusión. Sin embargo, si se ingiere en dosis inadecuadas y durante un tiempo prolongado puede ocasionar

interrupción del ciclo celular y alteraciones en el ADN de la célula, lo cual conllevará a problemas mayores e inclusive puede influir en la formación de tumores malignos que pueden progresar a un cáncer.

Los resultados obtenidos en este estudio presentan gran importancia, ya que permiten establecer una

relación entre lo que ocurre en las células vegetales y lo que ocurría en los seres humanos. Esto se debe a la morfología similar entre los cromosomas de estos organismos responden de una forma similar a las sustancias nocivas (Hemachandra & Pathiratne, 2015).

CONCLUSIONES

Se concluyó que, en condiciones de laboratorio el extracto acuoso de *Matricaria chamomilla* a 10, 20 y 30 mg/ml ocasionó efecto citotóxico y genotóxico sobre las células meristemáticas de *Allium cepa*.

El índice mitótico e índice de fases se redujo en las células meristemáticas de *Allium cepa* sometidas al extracto acuoso de *Matricaria chamomilla* a 10, 20 y 30 mg/ml, considerando el control utilizado.

Se identificaron aberraciones celulares como células binucleadas y macronúcleos ocasionadas por el extracto acuoso de *Matricaria chamomilla* a 10, 20 y 30 mg/ml.

El crecimiento radicular descendió evidenciando un aumento en el porcentaje de inhibición ocasionado por el extracto acuoso de *Matricaria chamomilla* a 10, 20 y 30 mg/ml.

Es necesario evaluar en condiciones estandarizadas, la dosificación y tiempo de exposición adecuado para evitar el daño a nivel celular, ocasionado por el extracto acuoso de manzanilla. Además, de emplear otras técnicas para determinar el daño a nivel celular y las anomalías cromosómicas ocasionadas (ensayo cometa, de micronúcleos, entre otros).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). *Molecular biology of the cell*. New York, EE. UU: Garland Science.
- Altamirano, C. G., Pozzer, M.J.A., Rebatta, J.L., Semckzuk, R.I., Florentín, A.P., & Fernandez, M.A.S. (2020). Evaluación de la genotoxicidad de extractos acuosos de hojas de *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae) utilizando el test de *Allium cepa*. *Revista Fitos. Rio de Janeiro*, 14(1), 67-75.
- Aybar, J.A., & Zavala, F. (2016). Efecto Citotóxico del extracto acuoso del pericarpio de *Caesalpinia spinosa* "tara" en células meristemáticas de *Allium cepa* L. var. Arequipeña. *Ciencia y Tecnología*, 12 (2), 185-193
- Bussmann, R., & Sharon, D. (2016). *Plantas medicinales de los Andes y la Amazonia - La flora mágica y medicinal del Norte del Perú*. Trujillo, Perú: GRAFICART SRL.
- Cumpa-Yupton, C., & Zavala-de la Cruz, F. (2013). Determinación del índice mitótico de meristemas radiculares de *Allium cepa* expuestas al extracto etanólico de hojas de *Erythroxylum coca* "coca" a diferentes concentraciones y tiempos de exposición. *Sagasteguiana*, 1(1), 29-38.
- Freyre, S., Estrada, M., & Bolaños, H. (2010). Estudio preliminar de la citotoxicidad y genotoxicidad de un extracto de origen vegetal conocido como palmo rosado en células meristemáticas de *Allium cepa*. *Rev. Nac. de Investigaciones*, 5(12), 12-17.
- Fiskesjö, G. (1988). The Allium test — an alternative in environmental studies: the relative toxicity of metal ions. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 197 (2), 243-260.
- Gallegos-Zurita, M., & Gallegos-Z, D. (2017). Plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de enfermedades de la piel en comunidades rurales de la provincia de Los Ríos - Ecuador. *Anales De La Facultad De Medicina*, 78(3), 315-321.
- Gruszycski, M. R., Tanguinas, A. L., Báez, C. M., Alba, D. A., & Gruszycski, A. E. (2017). Importancia de la farmacovigilancia en medicina herbaria. *Rev cubana Plant Med*, 22(1), 1-10.
- Hemachandra, C. K., & Pathiratne, A. (2015). Assessing toxicity of copper, cadmium and chromium levels relevant to discharge limits of industrial effluents into inland surface waters using common onion, *Allium cepa* bio-assay. *Bull. Environ. Contam. Toxicol*, 94(2), 199-203.
- Hernández-de Romero, Y. (2015). *Matricaria recutita*, un agente fitoterapéutico en odontología. *Odous científica*, 16(1), 77-86.
- Llano, M., & Llontop, N. (2019). Efecto del extracto acuoso de hojas de *Cordia lutea* sobre células meristemáticas de *Allium cepa*. (Tesis pregrado). Universidad Nacional de Trujillo, Perú.
- Lodish, H., Baltimore, D., Berk, S., Ziapursky, S.L., Matsudaira, P., & Darnell, J. (2012). *Molecular Cell Biology*. New York, EE. UU: Edit. Scientific American Books. INC.
- López, M. (2008). Plantas medicinales. *OFFARM*, 27, 76-83.
- Mamani, D. F. (2017). Efecto de cuatro concentraciones del extracto acuoso de hojas y flores de *Brassica rapa* L. en el ciclo celular de meristemas radiculares de *Allium sativum* L. (Tesis pregrado). Universidad Nacional Del Altiplano, Perú.
- Mejías, M., Molist, P., & Pombal, M. (2017). *Atlas de histología animal y vegetal*. Vigo, España: Universidad de Vigo.
- Meza, P. L., & Dicoyskiy, R. L. (2020). Uso potencial de la manzanilla *Matricaria chamomilla* L. y experiencias en Nicaragua. *El Higo Revista Científica*, 10(1), 1-8.
- Moreno, M. R., & Nuñez, G. G. Y. (2018). Efecto antibacteriano del extracto hidroalcohólico de las flores de manzanilla (*Matricaria chamomilla*) frente a cepas de *Streptococcus pyogenes* ATTC 19615, *in vitro*. (Tesis pregrado). Universidad Inca Garcilaso De La Vega, Perú.
- Muñoz-Solarte, D., & Guerrero-Pepinosa, N. (2013). Allium test para evaluar el efecto citotóxico y genotóxico de extractos naturales en células meristemáticas de *Allium cepa*. *Memorias*, 11(19), 6-83.
- Rodríguez, N., Pérez, J., Iglesias, J., Gallego, R., Veiga, B., & Cotel, N. (2015). Actualidad de las plantas medicinales en terapéutica. *Acta Farmacéutica Portuguesa*, 4(1), 42-52.
- Saldaña-Jiménez, J., Muro-Morey, J., Zavala-de la Cruz, F., Zavaleta-Espejo, G., Araujo-Soria, J., & Fajardo-Fernández, K. (2012). Efecto del extracto acuoso de *Syzygium aromaticum* a diferentes concentraciones sobre el ciclo celular en meristemas radiculares de *Allium cepa*. *REBIOL*, 32(2), 27-38.
- Santa Cruz-López, C., & Cabrejo, J. (2019). Efecto citotóxico y genotóxico del extracto acuoso de *Physalis peruviana* L. (aguaymanto) sobre células meristemáticas de *Allium cepa* (cebolla). *Revista Ciencia y Tecnología*, 15(1), 137-145.
- Tafurt, Y., & Marin, M. A. (2014). Principales mecanismos de reparación de daños en la molécula de ADN. *Revista Biosalud*, 13(2), 95-110.
- Torrenegra, M. E., Granados, C., Pajaro, N. P., Méndez, G. L., & Tejada, C. N. (2017). Evaluación de la actividad antioxidante del aceite esencial de *Matricaria chamomilla* L. *Revista Cubana de Farmacia*, 51 (1), 1561-2988.
- Vora, J., Srivastava, A., & Modi, H. (2018). Antibacterial and antioxidant strategies for acne treatment through plant extracts. *Informatics in Medicine unlocked*, 13(1), 128-132.