

Modulación de la Actividad Biológica del Ácido Isonotholaénico

Juan Marlon García Armas^a, Esther del Olmo Fernández^b y Arturo San Feliciano Martín^b

^a Departamento Académico de Ciencias, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú

^b Departamento de Química Farmacéutica, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

Resumen

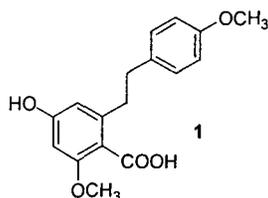
En esta publicación se presentan los resultados del estudio de la actividad antitumoral, antiadrenérgica y antiparasitaria del ácido isonotholaénico y sus derivados semisintéticos. La introducción del enlace amídico en este dihidroestilbeno aumenta en forma importante su potencia como antiparasitario.

Abstract

This article shows the results of the evaluation of antitumoral, antiadrenergic and antiparasitary activities of isonotholaenic acid and its semisynthetic analogues. The introduction of amidic bond in this dihydroestilbene increases significantly its antiparasitary role.

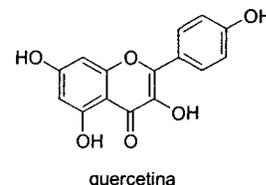
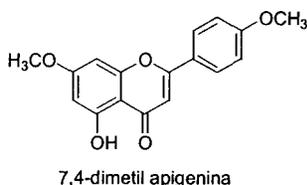
Introducción

El ácido isonotholaénico (**1**) es una molécula de estructura estilbenoide que se encuentra como componente mayoritario en la *Notholaena nivea* var. *nivea*^{1,2}. Este helecho característico del altiplano, que crece en las laderas de las montañas es conocido por la población quechua con el nombre de «Cuti Cuti», siendo su uso mas extendido en la medicina popular para el tratamiento de la diabetes³. Estudios fitoquímicos del extracto diclorometánico han permitido aislar e identificar compuestos fenólicos del tipo estilbénicos, flavanonas, flavonas, flavonoles, flavanonoles y triterpénicos como hopanos y cicloartanos¹; y del extracto butanólico la quercetina⁴.

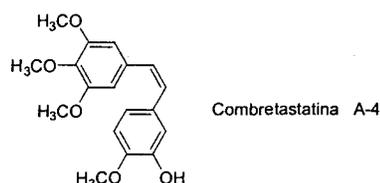


e-mail: jmarlonm@hotmail.com

Aunque el ácido isonotholaénico es el compuesto mayoritario (10,4%) ensayos farmacológicos sobre ratas con hiperglucemia inducida con aloxano demostraron que el responsable de la actividad es la flavona 7,4-dimetil apigenina y el flavonol quercetina⁴, mientras que el ácido isonotholaénico demostró poseer una propiedad hipoglucemiante débil¹.



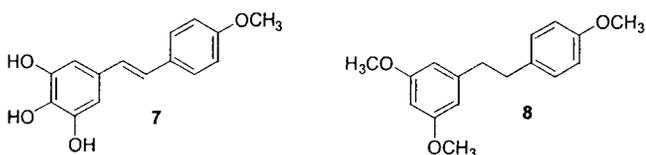
La actividad antimetabólica⁵, antileucémica⁶ e inhibidora de la tubulina⁷ de algunos estilbenos naturales es un hecho establecido. Así la combretastatina A-4, compuesto aislado de *Combretum cafrun*, es uno de los más potentes, para el que se ha encontrado aplicación frente a células tumorales resistentes a fármacos⁸. Se ha obtenido un gran número de derivados de síntesis, con el fin de obtener compuestos más potentes y establecer relaciones de estructura-actividad⁸.



En este artículo se describe la evaluación de la actividad antitumoral del ácido isonotholaénico y de sus derivados semisintéticos, así como la prospección de otras posibles áreas quimioterapéuticas y farmacológicas con las que pudiera relacionarse este dihidroestilbeno.

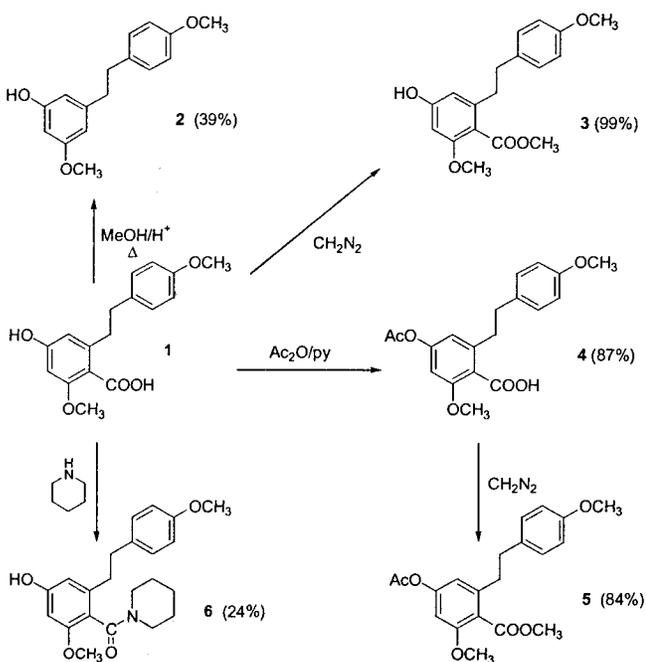
Derivados Semisintéticos del Ácido Isonotholaénico

La comparación de los datos de citotoxicidad antineoplásica de las combretastatinas descritas en la bibliografía⁹ con los estilbenos aislados (**7** y **8**) en la *Notholaena nivea* var. *nivea* sugerían que la presencia del grupo carboxilo libre, en el ácido isonotholaénico (**1**) era la causa de la disminución de la potencia citotóxica del mismo.



Las modificaciones realizadas sobre la estructura del compuesto **1** para obtener análogos semisintéticos, han sido sencillas y han tenido como propósito enmascarar o hacer desaparecer el grupo carboxilo libre, y funcionalizar el grupo hidroxilo.

La preparación de los derivados del ácido isonotholaénico (**1**) se describen en el Esquema 1 con sus respectivos rendimientos, las estructuras se han establecido usando métodos espectroscópicos.



Esquema 1. Transformaciones del Ácido Isonotholaénico (**1**)

Actividad Antitumoral

La semejanza estructural observable entre el ácido isonotholaénico y alguna serie de combretastatinas indujo a someter tanto a este compuesto como a otros estilbenos aislados, **7** y **8**, frente a diversas líneas celulares tumorales. Los resultados, expresados en CI_{50} mg/mL se presentan en la Tabla 1.

A pesar de su semejanza estructural con las combretastatinas, ninguno de los compuestos ensayados mostró una actividad destacable. El extracto bruto diclorometánico mostró una actividad de CI_{50} μ g/mL entre 10-20. Esta actividad mejora ligeramente en los estilbenos **7** y **8**, aislados de dicho extracto.

Tabla 1. Actividad antitumoral frente a distintas líneas celulares

Compuesto	P-388	A-549	HT-29	MEL-25
Extrac. CH_2Cl_2	10	10	20	10
1	>10	>10	>10	>10
7	5	5	5	5
8	2,5	2,5	2,5	2,5

CI_{50} μ g/mL

P-388 Células de leucemia de ratón

A-549 Carcinoma de pulmón humano

HT-29 Carcinoma de colon humano

MEL-25 Melanoma humano

Actividad Antiadrenérgica

Debido a la relación existente entre actividad hipoglucemiante y efectos adrenérgicos α/β , se ensayaron el ácido isonotholaénico (**1**) y su derivado amídico (**6**) en aorta aislada de rata, que previamente había sido estimulada con fenilefrina. El ácido isonotholaénico (**1**) produce una relajación del $34 \pm 8,1\%$, efecto que se potencia en el caso del amido derivado (**6**), puesto que llega a ser del $51,2 \pm 8,1\%$.

Actividad Antiparasitaria

En primera instancia se llevaron a cabo ensayos preliminares con el ácido isonotholaénico (**1**) y sus derivados frente a líneas celulares de *Trypanosoma cruzi*, *Leishmaniasis* y *Plasmodium falciparum*¹⁰.

Los resultados que se muestran en la Tabla 2 indican una actividad moderada del ácido isonotholaénico (**1**) siendo la más importante frente a *Plasmodium falciparum*; de todos los derivados el compuesto **6** es el más interesante, la introducción

del enlace amídico mejora la actividad frente a todas las líneas celulares.

Tabla 2. Actividad Antiparasitaria del Ácido Isonotholaénico y sus Derivados

Compuesto	<i>Leishmaniasis</i> Cl ₅₀ µg/mL	<i>Trypanozoma cruzi</i> Cl ₅₀ µg/mL	<i>Plasmodium falciparum</i> Cl ₅₀ µg/mL
1	32	50	16
2	Inactivo	-	-
3	Inactivo	Inactivo	-
4	62	Inactivo	-
6	10	30	6

Tomando en cuenta estos resultados, se ensayó los compuestos **1** y **6** frente a *L. brazilensis*, *L. amazonensis* y *L. donovani* (ver Tabla 3)¹⁰. El compuesto **1** presenta la misma actividad en las tres líneas de *Leishmania* mientras que el análogo **6** presenta mejores resultados frente a *L. amazonensis* y *L. donovani*.

Tabla 3. Actividad in vitro, compuestos **1** y **6** en *Leishmania* spp. Promastigotes

Compuesto	<i>L. brazilensis</i> (M2903) Cl ₅₀ µg/mL	<i>L. amazonensis</i> (PI-8) Cl ₅₀ µg/mL	<i>L. donovani</i> (PP75) Cl ₅₀ µg/mL
1	32	32	32
6	10	7	7

También se llevaron a cabo ensayos frente a *Trypanosoma cruzi*: Epimastigotes (Tulahuan) y Tripomastigotes (Y strain)¹¹. En los resultados de la actividad antitrypanozoma (Tabla 4) se observa que el compuesto **1** es inactivo frente a Tripomastigote mientras que su análogo **6** es más activo aun comparado con Violeta genciana.

Referencias

- García J.M., *Estudio Fitoquímico de Notholaena nivea* var. *Nivea* y *Quimomodulación de la Bioactividad del Ácido Isonotholaénico*. Tesis para optar el grado de Doctor, Universidad de Salamanca, **1998**, Salamanca, p. 39.
- Wollenweber E., Doerr M., Waton H. y Favre-Bonvin J. *Phytochemistry*, **1993**, 33, 611-612.
- Soukup J., *Vocabulario de los Nombres Vulgares de la Flora Peruana y Catálogo de los Géneros*, Edit. Salesiana 1991, Lima, p. 290.
- García J.M. *Estudio Fitoquímico y Farmacológico de la Notholaena nivea* var. *nivea*, Tesis para optar el Grado de Magister en Química, Pontificia Universidad Católica del Perú **1995**, Lima, p. 55.
- Hamel E., Lin C. M., *Biochem. Pharmacol.* **1983**, 32, 3864.
- Grinde B., Hunges O., Igotta E., *AIDS Research and Retroviruses* **1984**, 5, 269. Pettit, G. R. Singh, S. B. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 2390.

Tabla 4. Actividad in vitro, compuestos **1** y **6** en *Trypanosoma cruzi*

Compuesto	Epimastigotes (Tulahuan)		Tripomastigotes (Y strain)	
	Cl ₅₀ µg/mL	Índice	Cl ₅₀ µg/mL	Índice
1	50	5,5	Inactivo	-
6	30	2,7	12	0,13
Violeta G.		1,0		1,0

Índice = Cl₅₀ Violeta G/ Cl₅₀ Compuesto

La evaluación de la actividad antiplasmodium se muestra en la Tabla 5. Los datos para el ácido isonotholaénico (**1**) y su derivado **6** son comparados con la Cloroquina, como droga de referencia¹². Los resultados indican una actividad discreta en ambas moléculas, encontrando siempre una mejor actividad antiplasmodium en el compuesto **6**.

Tabla 5. Actividad in vitro antiplasmodium de compuestos **1** y **6** (*Plasmodium falciparum*, strain F32)

Compuesto	<i>Plasmodium falciparum</i> , strain F32	
	Cl ₅₀ µg/mL	Índice (%)
1	16,0	<0,1
6	6,0	0,25
Cloroquina	0,013	100

Index = (Cl₅₀ Cloroquina/ Cl₅₀ Compuesto) 100%

Conclusiones

Del estudio de la modulación de la actividad biológica del ácido isonotholaénico y sus derivados se puede concluir que la introducción del enlace amídico incrementa la actividad antiparasitaria en todos los casos, especialmente como antitrypanozoma en la etapa de Tripomastigotes. Adicionalmente en la actividad antiplasmodium presenta un rendimiento moderado, sin embargo resulta ser de interés por el tipo de estructura dihidroestilbénica relacionada con esta actividad.

- Lin C. M., Ho H. H., Pettit G. R., Hamet E., *Biochemistry* **1989**, 28, 6984.
- Mc Gown A. T., Fox B. W., *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1990**, 26, 79. Medarde M., Ramos A. C., Caballero E., López J. L., y San Feliciano A., *Tet. Lett.* **1998**, 39, 2001.
- Cushman M., Nagarathnman D., Gopal D., Chakraborti A. K., Lin C. M. y Hamel E., *J. Chem. Med.* **1991**, 34, 2579.
- del Olmo E., García-Armas J. M., López J. L., Muñoz V., Deharo E., San Feliciano A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, 11, 2123 - 2136
- del Olmo E., García-Armas J. M., López-Pérez J. L., Ruiz G., Vargas F., Giménez A., Deharo E., San Feliciano A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, 11, 2755-2757.
- del Olmo E., García-Armas J. M., Ibarra M. Y., López-Pérez J. L., P. Oporto A., Giménez A., Deharo E., San Feliciano A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, 13, 2769-2772.