



Revista CENIC. Ciencias Biológicas

ISSN: 0253-5688

editorial.cenic@cnic.edu.cu

Centro Nacional de Investigaciones
Científicas
Cuba

Ruiz-Reyes, Enrique; Suarez, Margarita
Lactonas sesquiterpénicas. Diversidad estructural y sus actividades biológicas
Revista CENIC. Ciencias Biológicas, vol. 46, núm. 1, enero-abril, 2015, pp. 9-24
Centro Nacional de Investigaciones Científicas
Ciudad de La Habana, Cuba

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181238817002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Lactonas sesquiterpénicas. Diversidad estructural y sus actividades biológicas

Enrique Ruiz-Reyes, Margarita Suarez

Departamento de Química General, Facultad de Química, Universidad de La Habana. Zapata % G y Carlitos Aguirre, Vedado, La Habana, Cuba. enrique@fq.uh.cu

Recibido: 5 de marzo de 2014.

Aceptado: 6 de noviembre de 2014.

Palabras clave: Lactonas sesquiterpénicas, germacranolidas, eudesmanolidas, guayanolidas, cadinanolidas, pseudoguayanolidas, actividad biológica.

Keywords: sesquiterpenes lactones, germacranolides, eudesmanolides, guaianolides, cadinanolides, pseudoguaianolides, biological activities

RESUMEN. Las lactonas sesquiterpénicas han sido aisladas de numerosos géneros de la familia *Asteraceae* (compuestas) y además, se han encontrado en otras familias de angiospermas. Ellas forman parte de los principios activos de una gran variedad de plantas medicinales que son usadas en la medicina tradicional para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y han mostrado diferentes actividades biológicas tales como antimicrobiana, citotóxica, antiinflamatoria, antibacteriana, anticancerígena, antiviral, antifúngica, efectos en el sistema nervioso central y cardiovascular así como su potencia alergénica. Su amplia diversidad estructural y su potencial actividad biológica han hecho cada vez más que los científicos se interesen por estas moléculas. El presente trabajo muestra la diversidad estructural y la actividad biológica de un grupo de lactonas sesquiterpénicas.

ABSTRACT. Sesquiterpenes lactones (SLs) have been isolated from numerous genera of the family *Asteraceae* (compositae) and can also be found in other angiosperm families. They are described as the active constituents of a variety of medicinal plants used in traditional medicine for the treatment of inflammatory diseases. They are known to possess wide variety of biological and pharmacological activities such as antimicrobial, cytotoxic, antiinflammatory, antiviral, antibacterial, antifungal activities, effects on the central nervous and cardiovascular systems as well as allergenic potency. Their wide structural diversity and potential biological activities have made further interest among the chemists. The present chapter will be highlighted on the recent developments on the SLs and their diverse biological activities.

INTRODUCCIÓN

Las lactonas sesquiterpénicas son metabolitos secundarios que se encuentran en numerosas especies o familias de plantas. Estas moléculas han llamado la atención de los científicos por el amplio espectro de actividades biológicas que presentan como antiinflamatoria, antitumoral, citotóxica, antibacteriana, antimalaria y actividad neurotóxica y alérgica. Actualmente se realizan ensayos clínicos contra el cáncer con tres lactonas sesquiterpénicas: la artemisina, el partenolido y la tapsigargina. Los estudios de relación estructura-actividad realizados a estas moléculas muestran características específicas en su estructura, que son las responsables de sus efectos

antitumorales y citotóxicos. Teniendo en cuenta estos antecedentes, este trabajo tuvo como objetivo analizar las diferentes actividades biológicas de germacranolidas, eudesmanolidas, guayanolidas, cadinanolidas y pseudoguayanolidas, así como la relación estructura-actividad de las lactonas sesquiterpénicas.

Productos naturales o metabolitos secundarios

Los compuestos orgánicos elaborados por los organismos vivos suelen dividirse en dos grandes grupos: los llamados metabolitos primarios que poseen una función esencial establecida en el organismo (carbohidratos, aminoácidos, lípidos, nucleótidos, etc.), y los metabolitos secundarios, comúnmente llamados productos naturales, producidos por un gran número de organismos (plantas, insectos, bacterias, etc.), que aparentemente tienen un papel secundario. Algunos de estos metabolitos secundarios son producidos durante etapas específicas de crecimiento, periodos de estrés causados por limitaciones nutricionales o durante ataques de agentes externos. Otros, en cambio, desempeñan un papel esencial en la comunicación entre los organismos vivos. Aunque no siempre sea obvia la función de estos compuestos en los organismos que los producen, su interés ha crecido en los últimos años de forma exponencial debido al amplio espectro de actividades biológicas que presentan.

SESQUITERPENOS

Los sesquiterpenos son los terpenoides que presentan gran diversidad estructural y han sido aislados de numerosas fuentes naturales. Se conocen más de 200 tipos de sesquiterpenos, que se corresponden con disposiciones diferentes de sus carbonos. En las plantas predominan los sesquiterpenoides con esqueleto de germacrano, eudesmano y guayano (Figura. 1), sobre todo, en la familia de las Compuestas (Asteraceae),² aunque también se encuentran en umbelíferas (Apiaceae), y en menor grado, en escrofulariáceas, aristolochiáceas y valerianáceas. Para varios sesquiterpenos se han descrito distintas actividades biológicas tales como son antiinflamatoria,^{3,4} antibacteriana y antifúngica,^{5,6} citotóxica,⁷ etc.

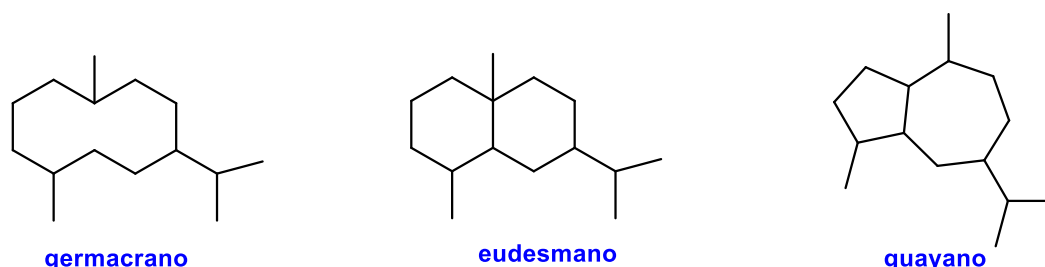


Fig. 1. Esqueletos de sesquiterpenoides.

La biosíntesis de sesquiterpenos comienza con la ciclación del pirofosfato de farnesilo (FPP) para dar el catión germacradienilo, a partir del cual surgen otros esqueletos carbonados: guayano, eudesmano, pseudoguayano, eremofilano y elemmano. El esqueleto de cadinano proviene de la ciclación del pirofosfato de nerolidilo (Figura 2)⁸

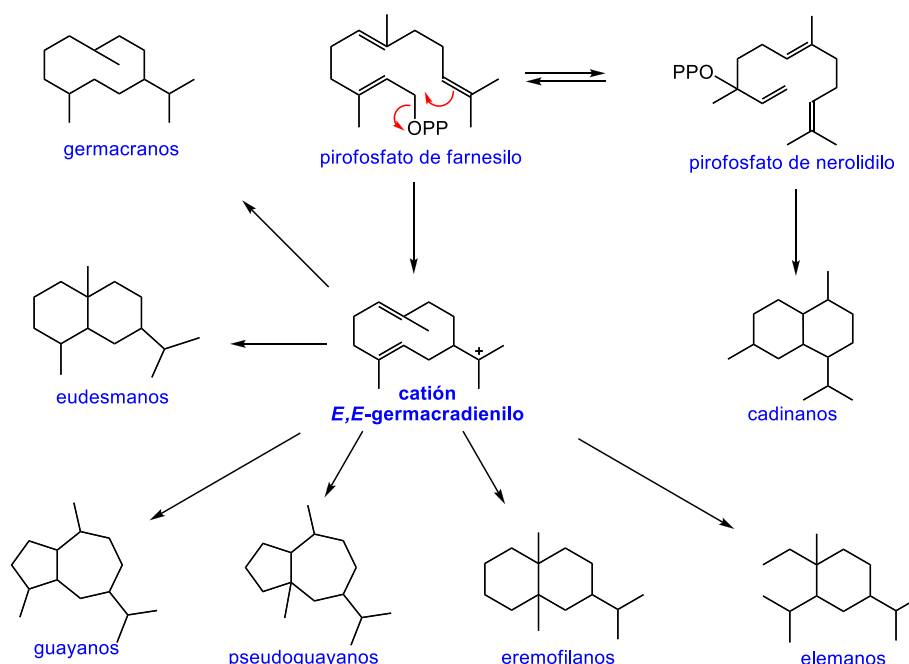


Fig 2. Biosíntesis de otros esqueletos de sesquiterpenos.

Los cationes germacradienilo por oxidación/lactonización originan las germacranolidas, compuestos estos considerados intermediarios para la obtención de otras lactonas sesquiterpénicas (Figura. 3).

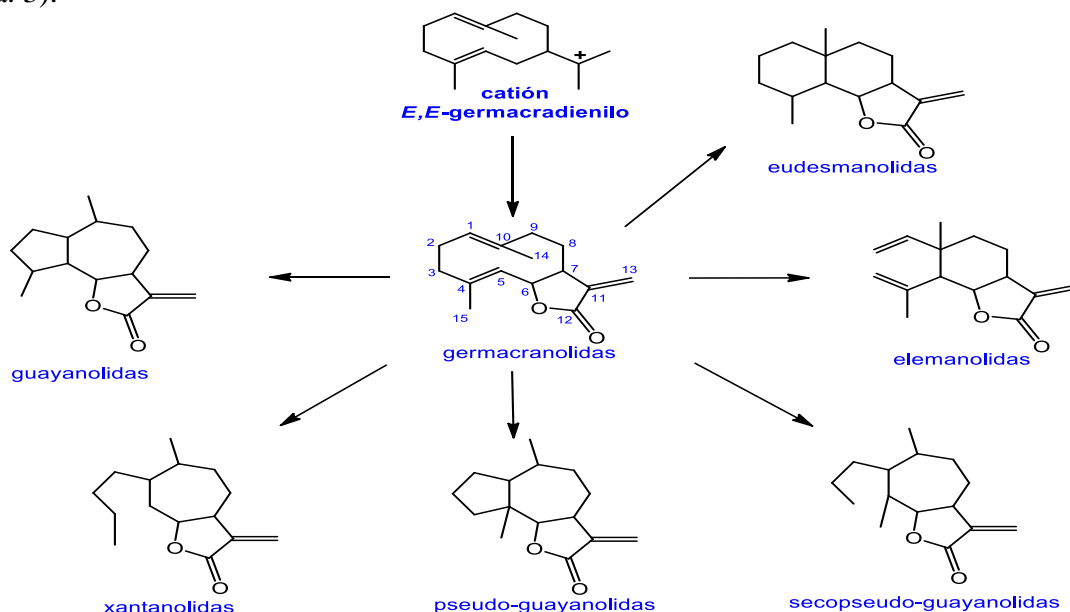


Fig. 3. Diferentes esqueletos de lactonas sesquiterpénicas.

RELACIÓN ESTRUCTURA ACTIVIDAD DE LACTONAS SESQUITERPÉNICAS

Las lactonas sesquiterpénicas o sesquiterpenolidas constituyen un extenso grupo de productos naturales. Se conocen más de 4500 registros reportados en el buscador SciFinderScholar. Estas son abundantes en Compuestas (Asteraceae),¹ y en menor extensión, en las Umbelíferas (Apiaceae).² En otras familias de plantas superiores, como Lauraceae y Magnoliaceae, también se encuentra este tipo de compuestos. De forma esporádica, se encuentran en hongos y plantas hepáticas.

El interés en estas moléculas se justifica por las múltiples actividades biológicas que presentan, entre las que se destacan la actividad antineoplásica y citotóxica, ambas vinculadas a la función del agrupamiento α -metilén- γ -lactona, al parecer por ataque nucleofílico de determinados centros activos de las proteínas al doble enlace a través de una adición de Michael.⁹ Así, los grupos tiol de la cisteína parecen ser las dianas primarias de las lactonas sesquiterpénicas, la cual da lugar a la inhibición de diversas funciones celulares que conducen a las células a la apoptosis.¹⁰ En esencia, la interacción entre ellas y los grupos tiol de las proteínas dejan una reducción de la actividad enzimática o causan la interrupción del metabolismo, el cual es de vital importancia en el balance redox intracelular de la célula.

La relación entre la estructura química y la bioactividad de las lactonas sesquiterpénicas ha sido estudiada en varios sistemas, especialmente relacionándola con su actividad citotóxica,¹¹ antiinflamatoria¹² y antitumoral.¹³ También se han descrito otros tipos como antibacteriana, fungicida y fitotóxica.¹⁴⁻¹⁶ Particularmente significativo resulta su papel determinante en las relaciones de la planta con su entorno (actividad alelopática).^{15,16}

Se cree que el grupo exometileno de la lactona desempeña un papel esencial en la citotoxicidad porque causa modificaciones estructurales tales como la saturación o adición reflejando la inhibición tumoral y la pérdida de la citotoxicidad. Sin embargo, se ha encontrado que no solo este grupo es responsable de la citotoxicidad sino que también la presencia de $O=C-C=CH_2$ en las lactonas o ciclopentanonas también influye. Recientemente, se ha demostrado que la presencia de grupos alquilantes mejora la citotoxicidad de estos compuestos.¹⁷ Además, se ha establecido que los anillos α -metilén- γ -lactonas y ciclopentenonas α,β -insaturadas o epoxiciclopentenonas presentes en lactonas sesquiterpénicas son esenciales para su actividad antitumoral in vivo.¹⁸

La actividad que presenta cada lactona sesquiterpénica se debe a las diferencias en el número de alquilaciones,¹⁹ lipofilicidad,²⁰ geometría molecular²¹ de estos elementos y su entorno químico tomando como blanco los grupos tioles (Figura. 4).

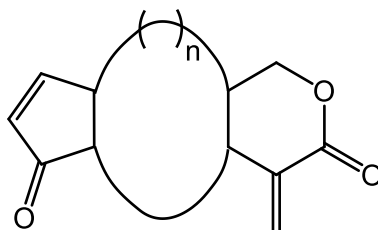


Fig. 4. Estructura general de Lactonas sesquiterpénicas.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE GERMACRANOLIDAS

Las germacranolidas son compuestos con esqueleto germacrano (anillo flexible (E,E)-ciclodeca-1(10),4-dieno) siendo este el más común y un anillo γ -lactona cerrado sobre las posiciones C-7/C-6 o C-7/C-8. Un número significativo de germacranolidas han demostrado poseer un amplio espectro de actividades biológicas.

Recientemente, se han aislado varias especies germacranolidas bioactivas (Tabla 1, Figura. 5).

Tabla 1. Actividad biológica de varias especies de germacranolidas

Especies	Compuestos	Actividad	Ref.
Tanacetum parthenum	1,2	Anticancerígena	22
Calea zacatechichi	3, 4, 5, 6, 7, 8	Antiprotozoárica Antimicrobiana	23
Carpesium triste var. Manshuricum	9	Inhibe la producción de óxido nítrico (NO)	24
Elephantopus scaber	10	Citotóxica	25
Piptocoma rufescens	11	Citotóxica	26
Pseudelephantopus spicatus	12, 13	Antiprotozoárica	27

Ref. Referencias.

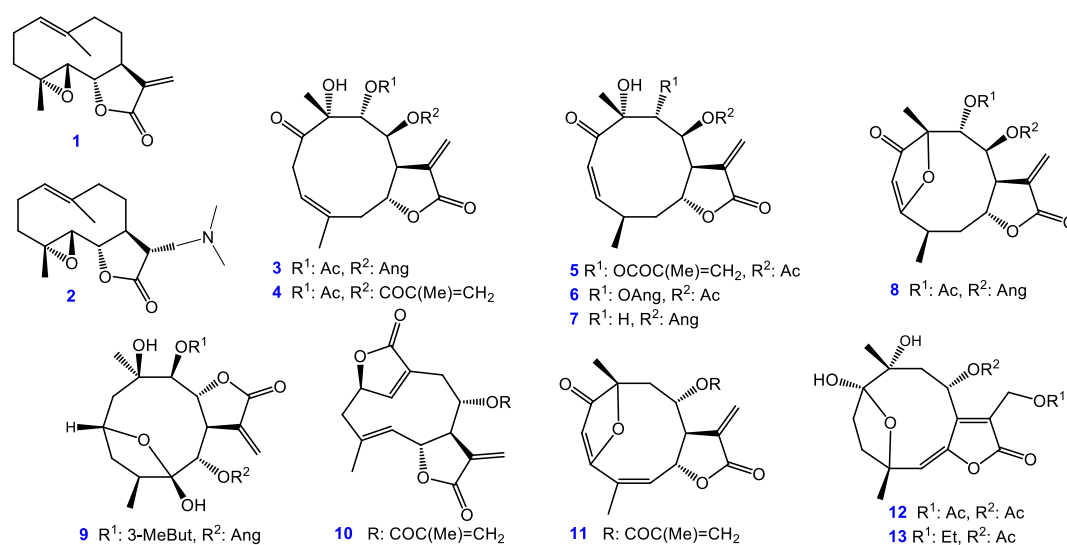


Fig. 5. Ejemplos recientes de germacranolidas con actividad biológica.

El partenolido 1 aislado de *Tanacetum parthenum* es un inhibidor del NF-κB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), complejo proteico que controla la transcripción del ADN. Se ha observado que en muchos cánceres hay una sobreactivación del factor NF-κB. La supresión de NF-κB por el partenolido 1 limita la proliferación de células cancerosas por lo que tiene gran interés terapéutico en cánceres.²⁸

El dimetilaminopartenolido **22**² análogo sintético del partenolido 1 presenta una elevada biodisponibilidad oral y actividad equivalente al cual se encuentra en fase I de ensayos clínicos contra la leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda y distintos tipos de nódulos linfáticos.¹⁰

Las seis germacranolidas aisladas de *Calea zacatechichi* muestran actividad antiprotozoárica; ellas tienen una importante actividad antileishmania, siendo 4 y 5 más activas que el compuesto de referencia (pentamidina); 5, 6 y 7 presentan también actividad antiplasmódica (referencia: cloroquina). Solamente el compuesto 4 muestra una actividad antimicrobiana moderada (*Mycobacterium intracellulare*) y ninguno de los seis muestra actividad antifúngica.²⁵

El compuesto 9, aislado de *Carpesium triste* var. *manshuricum*, inhibe la producción de NO y la expresión de la óxido nítrico sintasa.²⁶

La actividad citotóxica de la desoxielefantopina 10 ha sido comparada con la del paclitaxel. Muestra un nivel de actividad similar especialmente en líneas celulares de cáncer de mama, donde los animales portadores de tumores presentaron un mayor tiempo de supervivencia.²⁷

En una planta oriunda de la República Dominicana, se ha aislado la 15 desoxigoyazensolida 11, junto con otros doce compuestos similares. Todas ellas muestran actividad citotóxica frente a células de cáncer de colon, comparadas con paclitaxel, siendo 11 la más activa.²⁸

En un estudio biodirigido del extracto de una planta empleada en la medicina popular de la selva amazónica de Perú, se aislaron las lactonas 12 y 13 que presentan una actividad antileishmania²⁹ superior al compuesto de referencia (anfotericina B).

Actividad biológica de eudesmanolidas

Las eudesmanolidas están formadas por dos biciclos de seis miembros fusionados y un anillo γ -lactona cerrado sobre las posiciones C-7/C-6 o C-7/C-8.

Recientemente varias especies se han aislado eudesmanolidas bioactivas (Tabla 2, Figura. 6).

Tabla 2. Actividad biológica de varias especies de eudesmanolidas.

Especies	Compuestos	Actividad	Ref.
Vernonia colorata	14	Antibacterial	29
Tanacetum parthenium	15,16	Antioxidante	30
Jatropha curcas	17-20	Citotóxica	31
Inula hupehensis	21-27	Inhibe la producción de NO	32

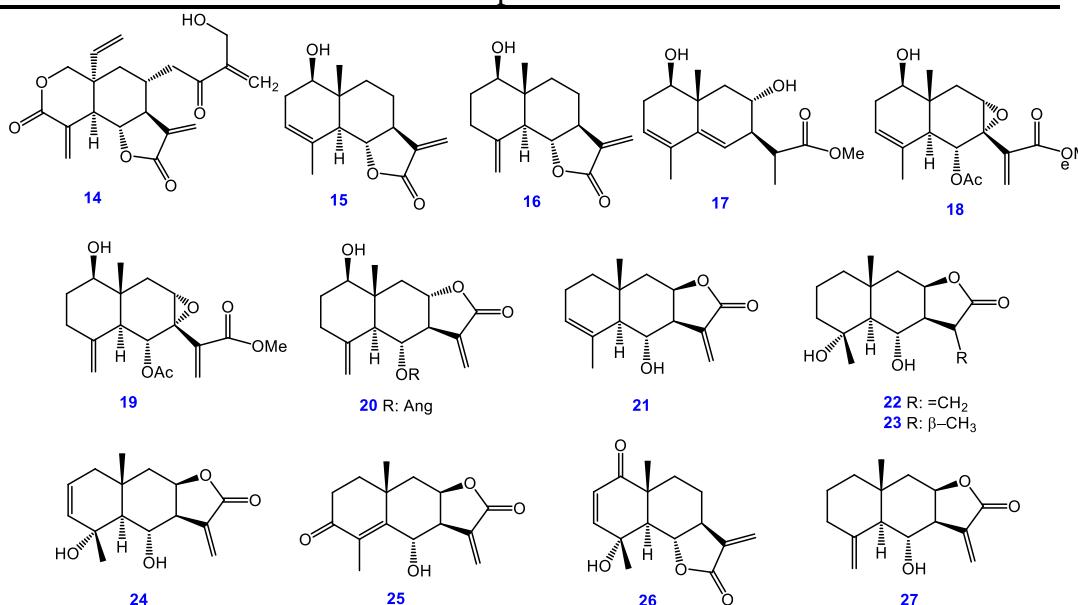


Fig. 6. Ejemplos recientes de eudesmanolidas con actividad biológica.

Rabe y cols. aislaron de la Vernonia colorata familia de las compuestas, una planta que se encuentra en el Este Central y el Sur de África, la Vernodalina.¹⁴ Estos autores demostraron que esta eudesmanolida presentaba una elevada actividad antibacteriana primaria contra las especies Staphylococcus aureus y Bacillus subtilis (Gram-positiva) y una baja actividad hacia las especies Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae (Gram-negativa).³¹

Las dos eudesmanolidas aisladas de la especie *Tanacetum parthenium* mostraron una activación moderada de la respuesta antioxidante en cultivos primarios de ratones, siendo el compuesto **15** más activo que **16**, aspecto este que pudiera ser útil para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.³²

El nuevo éster metílico de eudesmano **17** fue aislado de aceite de semilla de la especie *Jatropha curcas*.³³ Este compuesto mostró una selectividad citotóxica contra diferentes líneas celulares. Se reportó un IC_{50} = 7,24 μ M para la línea de tumor celular de cáncer de pulmón A-549, valor este mayor que el obtenido por el cisplatino para la misma línea celular IC_{50} = 11,83 μ M.

También se aislaron 7 eudesmanolidas³⁴ de la especie *Inula hupehensis* siendo el compuesto **25** el de mayor capacidad para inhibir la producción de NO con un IC_{50} = 3,2 μ M.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS GUAYANOLIDAS

Las guayanolidas están formadas por dos bicíclicos uno de cinco y otro de seis miembros fusionados y un anillo γ -lactona cerrado sobre las posiciones C-7/C-6 o C-7/C-8, las cuales presentan una gran variedad de propiedades biológicas y han sido ampliamente estudiadas.

Recientemente, se ha desarrollado una síntesis con varios aductos de Michael sobre la ludartina **28**³³ una guayanolida que ha mostrado un efecto citoprotector gástrico³⁴ y que además, inhibe la enzima aromatasas. Enzima que participa en la biosíntesis estrógenos, hormona que está involucrada en la patogenia de cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos³⁵. Shabir y cols. llevaron a cabo una serie de experimentos sobre el doble enlace exocíclico de la ludartina con diferentes aminas (Fig. 7), y posteriormente, evaluaron la actividad de estos derivados contra diferentes líneas celulares de cáncer y encontraron una mejora en la selectividad citotóxica de estas lactonas bioactivas.

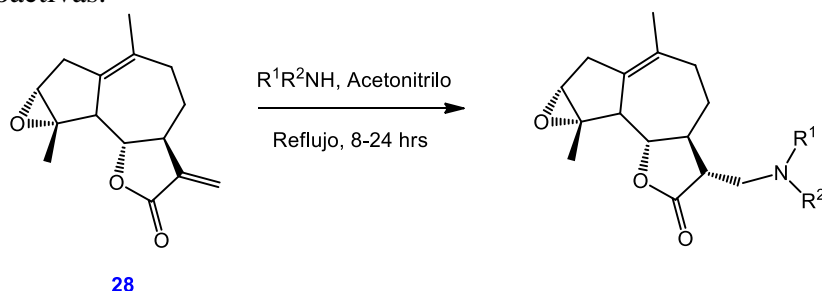


Fig. 7. Esquema de síntesis para la obtención de los derivados de Ludartina.

Popovic y cols. reportan la actividad citotóxica³⁷ contra el cáncer de mama de las partes bajas de dos especies de *Laserterpium* endémicas de Balkan, *Laserterpium zernyi* Hayek y *Laserpitium ochridanum* Micevski. Ellos aislaron tres guayanolidas (Fig. 9) y demostraron que estas guayanolidas **31**, **32** y **33** que presentan sustituyentes del tipo éster en las posiciones 2 β , 8 α , 10 β o 11 α y demostraron que una mayor actividad citotóxica que las guayanolidas que no presentaban estos sustituyentes en esas posiciones.

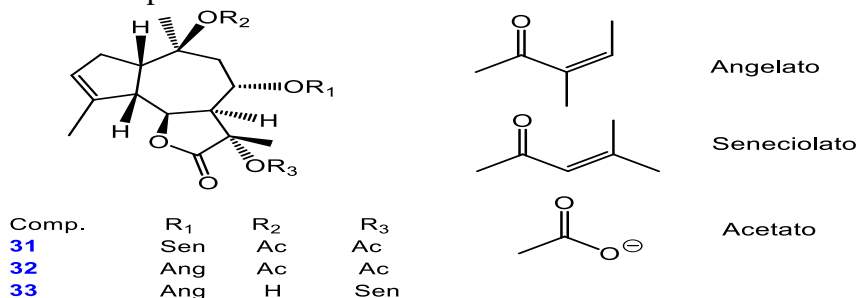


Fig. 9. Derivados de guayanolidas **31**, **32** y **33**.

Recientemente, se ha reportado la actividad antiprotozoaria³⁸ in vitro de la guayanolida 11,13-dehidrocompresanolida **34** aislada de la especie *Tanacetum parthenium* (Fig. 10).

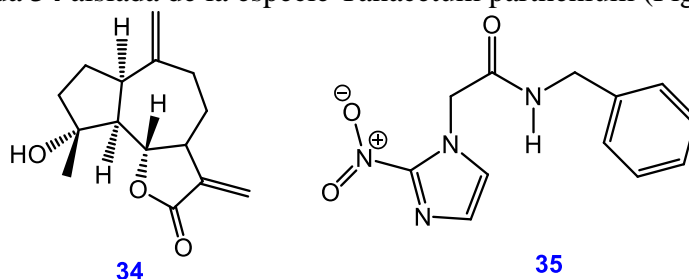


Fig. 10. 11,13-Dehidrocompresanolida **34** y benznidazol **35**.

Los autores de este trabajo encontraron un efecto sinérgico entre esta guayanolida y el benznidazol **35**, que inhibe el crecimiento de parásitos con formas de amastigote y epimastigote pertenecientes a la especie *Trypanosoma cruzi* (agente etiológico de la enfermedad de Chagas). La tapsigargina **36** (Fig. 11) es uno de los principales compuestos activos de los extractos de las raíces de la *Thapsia garganica*.

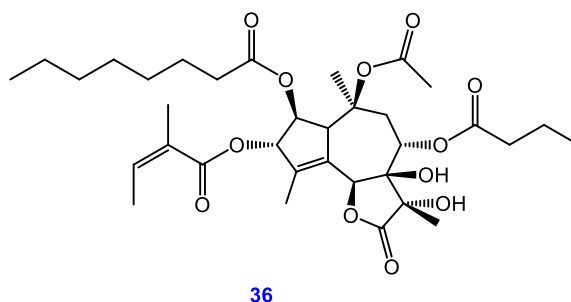


Fig. 11. Tapsigargina.

Esta guayanolida es un potente estimulador de liberación de histamina y de ahí, su concomitancia con respuestas alérgicas y procesos inflamatorios³⁹. Otras actividades descritas para este compuesto están dadas por su carácter estimulador del sistema inmune,⁴⁰ y promotor tumoral.⁴¹ De hecho, la tapsigargina **36** se clasifica como un promotor tumoral tipo no-TPA (TPA: 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato).⁴²

Pero la propiedad de inhibir selectivamente la Ca²⁺-ATPasa de los retículos sarcoplasmático y endoplasmático de la célula (SERCA), es lo que convirtió a la tapsigargina, en el centro de los estudio de numerosos científicos. En general, concentraciones subnanomolares de este metabolito son suficientes para inhibir el bombeo de Ca²⁺ de los SERCAs, lo que eleva rápidamente y de forma sostenida la concentración de Ca²⁺ citosólico, por el vaciado de los retículos sarco-endoplasmáticos, lo cual provoca un cambio de la permeabilidad de la membrana que a su vez permite el paso de Ca²⁺ extracelular, induciendo finalmente la apoptosis celular.⁴³

En estudios in vitro sobre la inducción de la apoptosis por tratamiento con tapsigargina **36**, se observó que inducía la apoptosis cuando se utilizaba como modelo de estudio del cáncer de próstata la línea celular LNCaP (proliferación elevada) y una línea celular LNCaP modificada en la cual la velocidad de proliferación es baja y se ajusta mejor a la situación in vivo lo cual se determinó que se propusiera a la tapsigargina **36** como un posible agente terapéutico contra el cáncer de próstata.⁴⁴

Un problema con el que se encuentra la aplicación farmacológica directa de la tapsigargina **36** es la falta de selectividad. Este metabolito actúa sobre los SERCA y por tanto, sobre todo tipo de células, sin diferenciar las sanas de las cancerosas.

Para mejorar la selectividad de la tapsigargina **36** por las células cancerosas de la próstata, Christensen y cols. han desarrollado un profármaco en el que grupo butanoilo que presenta la tapsigargina **36** en O-8 (Fig. 12) es sustituido por aminas primarias que sirven como puntos de anclaje a péptidos específicos del Antígeno Prostático Específico (PSA), una glicoproteína producida casi exclusivamente por las células del epitelio glandular de la próstata.⁴⁵ De este modo, sintetizaron un análogo de la tapsigargina **36**, L12ADT, que muestra actividad equivalente (Fig. 12). Este análogo L12ADT presenta sobre O-8 un resto 12-aminodecanoil unido a un α -aminoácido terminal (L-leucina). La longitud de la cadena mejora la lipofilia del compuesto respecto a otros análogos de cadena más corta, y por tanto, la actividad. El grupo α -aminoácido permite el anclaje al péptido que conformará el profármaco.⁴⁶

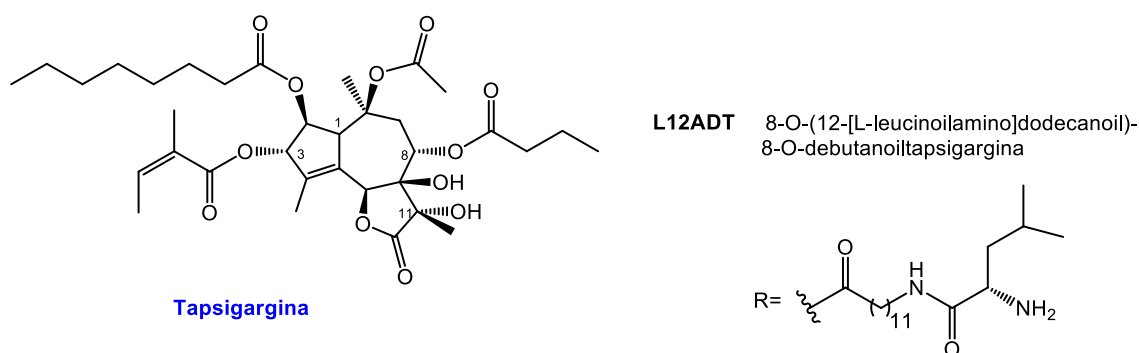


Fig. 12. L12ADT, un análogo de la tapsigargina **36** cuya funcionalización permite el anclaje a un péptido.

El siguiente paso consistió en el anclaje del compuesto activo a un péptido con una secuencia (His-Ser-Ser-Lis-Leu-Gln) que presenta una gran especificidad para la PSA. Obteniéndose el profármaco Mu-HSSLLG//L12ADT (en el que Mu es 4-morfolinacarbonil que actúa como protector del grupo amino terminal) por acoplamiento de L12ADT y Mu-HSSLLG(Fmoc)LQ, y posterior desprotección del grupo Fmoc (Fig.13).⁴⁷

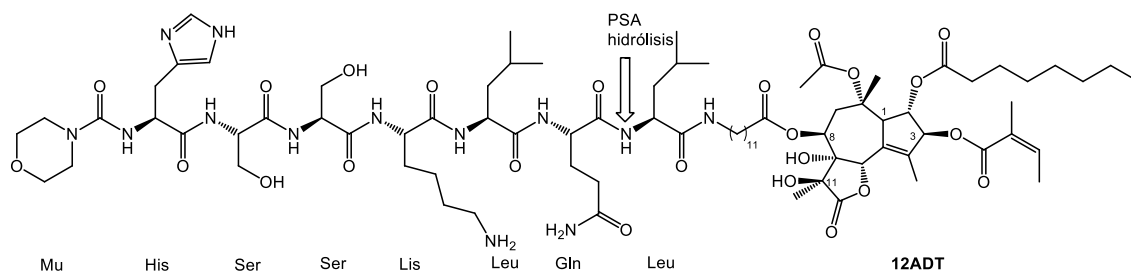


Fig. 13. Mu-HSSKLQ//L12ADT, un profármaco basado en la tapsigargina **36**

Este profármaco, incapaz de penetrar en las células, demostró ser eficientemente hidrolizado por la PSA, estable en el plasma humano, y selectivamente tóxico, *in vitro*, para las células cancerosas prostáticas productoras de PSA. Siguiendo la construcción de estos profármacos peptídicos que contienen a la tapsigargina **36**, se sintetizó el oligoaspartil-oligoglutamil (G202),⁴⁸ el cual presenta un efecto antineoplásico *in vivo* en tumores de animales inoculados con modelos de células de

cáncer de mama (MCF-7) y de próstata (LNCaP), que ya ha alcanzado la etapa de un ensayo clínico de fase II para el tratamiento de otros tipos de tumores.⁴⁹

ACTIVIDAD BIOLÓGICA de las Cadinanolidas

Las cadinanolidas están formadas por dos biciclos uno de seis o siete y otro de seis miembros fusionados y un anillo γ -lactona cerrado sobre las posiciones C-6/C-7.

En 1972, un grupo de investigadores chinos aislaron una nueva droga antimalárica la (+) artemisinina **37** (Fig.14). Una lactona sesquiterpénica procedente de los cadinanos que se aísla del extracto de hexano de una planta medicinal China *Artemisia annua* (*Asteraceae*). Esta planta ha sido usada para el tratamiento de la fiebre y la malaria desde tiempo ancestrales.⁵⁰

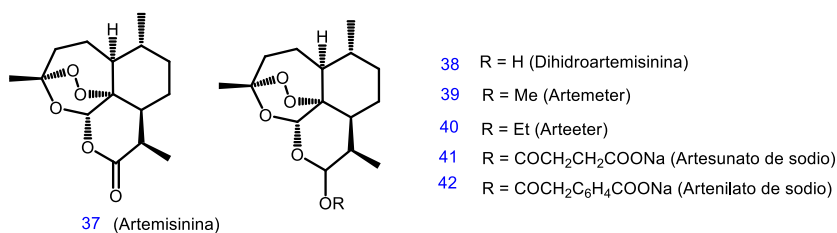


Fig.14. Estructura de la artemisinina **37** y sus análogos.

La artemisinina **37** es una lactona sesquiterpénica que contiene un enlace endoperóxido. Esta gran oxigenación que ella presenta la convierte en una molécula diferente al resto de las otras que se emplean para el tratamiento de la malaria y que contienen nitrógeno en sus anillos heterocíclicos, las cuales se ha encontrado que son sistemas superiores para agentes antimaláricos, tales como la cloroquina, quinina etc, que actúan de manera efectiva en las enfermedades de este tipo, sin producir o provocar eventos adversos en los pacientes.

La artemisinina **37** y la cloroquina son activas a concentraciones nanomolares *in vitro*, ambos compuestos son resistentes al *Plasmodium falciparum*, un protozoo parásito que causa la enfermedad de la malaria en humanos. Sin embargo, los valores prácticos de artemisinina **37** son perjudicados primero por la pobre solubilidad en aceite o agua. Después por el gran incremento de parásitos posterior al del tratamiento. Poco tiempo de vida en el plasma (3 a 5h) y pobre actividad oral. Recientemente se han observado bajos niveles de resistencia usando este compuesto. A pesar de esto, esta molécula contiene un enlace endoperóxido que la hace sensible a una larga escala de derivatización.

Afortunadamente, se ha encontrado que el grupo carbonilo de la artemisinina **37** puede ser fácilmente reducido a dihidroartemisinina **38** con grandes rendimientos usando borohidruro de sodio, de los cuales, se han podido preparar una serie de análogos semisintéticos de primera generación que incluyen los solubles en aceite Artemeter **39** y Arteeter **40**, y solubles en agua artesunato de sodio **41** y artelinato de sodio **42** (Fig. 14) que ya han tenido efectos positivos en el tratamiento de la malaria.

Por otra, parte Henry Lai y cols. reportaron que las concentraciones elevadas de acumulación de hierro en células cancerosas se podían combatir con la artemisinina **37**. Ellos estudiaron la actividad de este cadinano contra las células malignas de cáncer *in vitro*.⁵¹ Y encontraron propiedades en ella que son favorables como la selectiva toxicidad contra líneas celulares de cáncer *in vivo*.

Se ha demostrado que las grandes velocidades de flujo de hierro vía receptores de transferrina sérica han mostrado una particular sensibilidad a los radicales oxígeno cuando se comparan las células normales con las cancerosas. La artemisinina **37** llega a ser citotóxica en presencia del ion ferroso, al controlar la poca entrada de hierro en las células cancerosas y de esta manera, las mata

in vivo.⁵² Además, es posible incrementar o mejorar el flujo de hierro en células cancerosas bajo determinadas condiciones que dejan que se incremente la concentración de hierro intracelular. Sin embargo, los sistemas *in vivo* no necesitan apotransferrina (moléculas de la transferrina sin hierro), ya que el cuerpo provee el hierro necesario para el transporte de proteínas. En los últimos años, se ha encontrado dentro de la búsqueda de agentes potenciales anticancerígenos que la síntesis de varios tipos de dímeros, trímeros y tetrámeros de la artemisinina **37** han mostrado una potencial actividad anticancerígena siendo probados en varias fases de ensayos clínicos.^{¡Error! Marcador no definido.}

ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS PSEUDOGUAYANOLIDAS

La estructura de esta familia de lactonas sesquiterpénicas es muy similar a las de las guayanolidas, la diferencia radica en la posición del grupo metilo que en las pseudoguayanolidas se encuentra en el átomo de carbono cinco mientras que en las guayanolidas este está presente en la posición cuatro.

Se conoce que el monóxido de nitrógeno NO desempeña un papel importante en los procesos inflamatorios. Aquellos compuestos que inhiben la producción de NO son considerados como potenciales agentes antiinflamatorios.⁵³

Jiang-Jiang Qin y cols. aislaron de las partes aéreas de la especie *Inula hupehensis* ocho pseudoguayanolidas (Fig.15). Estos autores realizaron ensayos biológicos del tipo antiinflamatorios y encontraron valores moderados de actividad antiinflamatoria para estos compuestos en macrófagos (células del sistema inmunitario que se localizan en los tejidos) del tipo RAW 264,7 (Tabla 3)

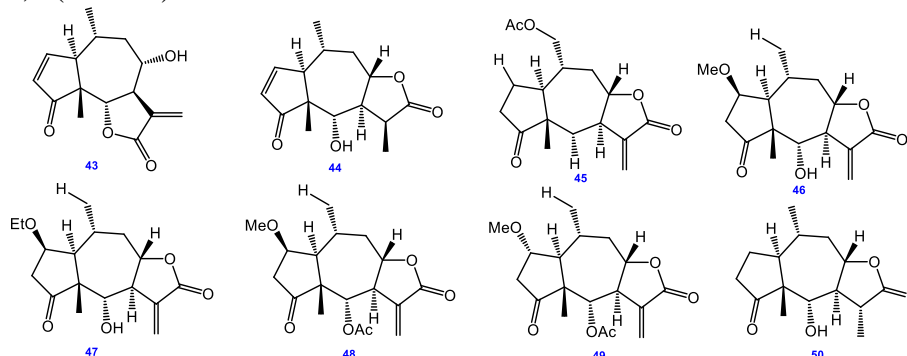


Fig. 15. Estructuras de las pseudoguayanolidas aisladas de la especie *Inula hupehensis*.

Tabla 3. Efecto inhibitor de los compuestos aislados de *Inula hupehensis* en lipopolisacáridos que inducen la producción de NO en macrófagos del tipo RAW 264,7.

Compuesto	IC ₅₀ (μM)
43	3,5 ±0,38
44	10,5 ±1,23
45	6,6 ±0,45
46	5,1 ±0,53
47	3,8 ±0,33
48	2,2 ±0,12
49	1,5 ±0,18
50	19,8 ±1,75

Los estudios de los extractos de la planta *Athroisma proteiforme* pertenecientes a la familia de las (*Astereaceae*) permitieron aislar cinco nuevas pseudoguayanolidas. De las cuales, dos presentaron una elevada actividad antiplasmódica con valores de

$IC_{50} = 6,6$ y $7,2 \mu M$ y $5,5$ y $4,2 \mu M$ contra el parásito *Plasmodium falciparum* causante de la enfermedad de la malaria (Fig. 16). Los valores de actividad antiproliferativa IC_{50} contra células de cáncer de ovario humano del tipo A2780 estuvieron en un intervalo de $0,4$ a $2,5 \mu M$.⁵⁴

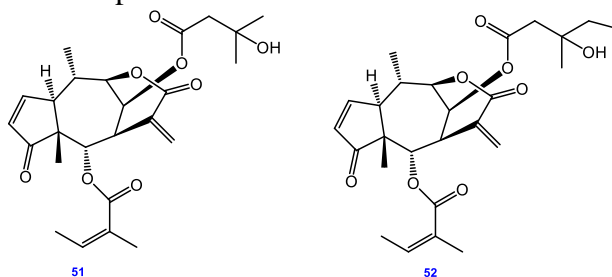


Fig. 16. Estructura de las pseudoguayanolidas con actividad antiplasmódica.

En 2012, investigadores chinos aislaron un grupo de pseudoguayanolidas de la especie *Inula hookeri* (Compuestas) la cual se encuentra distribuida en Asia, Europa, África, y predominantemente en el mediterráneo. Ellos encontraron una elevada actividad citotóxica de seis pseudoguayanolidas contra células tumorales de próstata (PC-3), con IC_{50} de $2,9 \pm 0,2$, $1,8 \pm 0,1$, $1,3 \pm 0,1$, $1,6 \pm 0,1$, $13,5 \pm 1,1$, $8,7 \pm 0,7$ (Fig. 17).⁵⁵

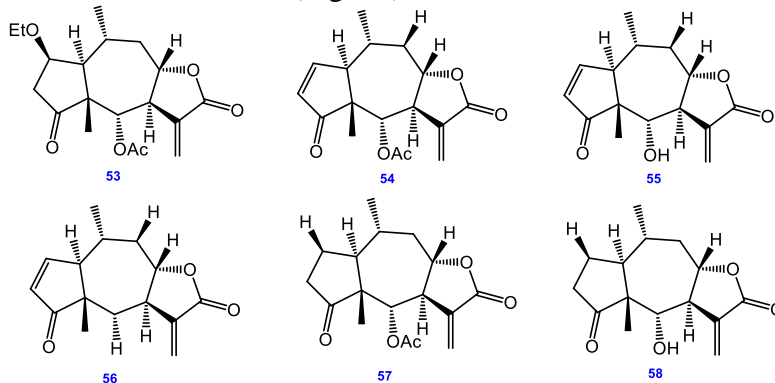


Fig.17. Estructuras de las pseudoguayanolidas con actividad citotóxica.

Recientemente, estos mismos investigadores evaluaron la actividad biológica *in vitro* de cuatro de estas pseudoguayanolidas y encontraron que estas presentaban propiedades antiinflamatorias y citotóxicas de moderadas a débiles.⁵⁶

CONCLUSIONES

La revisión bibliográfica realizada permitió conocer la diversidad estructural y potenciales actividades biológicas que presentan las lactonas sesquiterpénicas (anticancerígena, antiinflamatoria, antitumoral, antimalárica, antiviral, antibacteriana, antifúngica) las cuales han sido de interés y utilidad para los científicos en el descubrimiento de nuevos fármacos. Aunque el mecanismo de acción de las lactonas sesquiterpénicas en algunas ocasiones no ha sido esclarecido, algunos plantean o afirman que en la actividad biológica de estas, desempeña un papel importante la presencia de los anillos α -metilen- γ -lactonas y ciclopentenonas α,β -insaturadas en su estructura, los cuales influyen en la actividad biológica de estos compuestos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scotti MT, Emerenciano V, Ferreira MJP, Scotti L, Stefani R, Da Silva MS, *et al.* Self-Organizing Maps of Molecular Descriptors for Sesquiterpene Lactones and Their Application to the Chemotaxonomy of the Asteraceae Family. *Molecules*. 2012; 17: 4684-4702.

2. Rubal Lobo JJ. Estudio Fitoquímico de Especies del Género *Thapsia*. [Tesis en opción del título de doctor en Ciencias Químicas]. Cádiz (España), Universidad de Cádiz; julio; 2009.
3. Chen KS, Hsieh PW, Hwang TL, Chang FR, Wu YC. Anti-inflammatory furanogermacrane sesquiterpenes from *Neolitsea parvigemma*. Nat Prod R. 2005; 19: 283-286.
4. Stefani R, Schorr K, Tureta JM, Vichnewski W, Merfort I, da Costa FB, *et al.* Sesquiterpene lactones from *Dimerostemma* species (*Asteraceae*) and *in vitro* potential anti-inflammatory activities. Z Naturforsch C, 2006; 61: 647–652.
5. Dolara P, Corte B, Ghelardini C, Pugliese AM, Cerbal E, Menichetti S, *et al.* Local Anaesthetic, Antibacterial and Antifungal Properties of Sesquiterpenes from Myrrh. Planta Med. 2000; 66: 356–358.
6. Luna-Herrera J, Costa MC, González HG, Rodrigues AI, Castilho PC. Synergistic antimycobacterial activities of sesquiterpene lactones from *Laurus spp.* J. Antimicrob. 2007; 59: 548–552.
7. Chen W, Tang W, Zhang R, Lou L, Zhao WJ. Cytotoxic germacrane-type sesquiterpenes, pimarane-type diterpenes, and a naphthalene derivative from *Wollastonia biflora*. Nat. Prod. 2007; 70: 567–570.
8. Degenhardt J, Köllner TJ, Gershenzon J, Monoterpene and Sesquiterpene Synthases and the Origin of Terpene Skeletal Diversity in Plants. Phytochemistry 2009; 70: 1621–1637.
9. Scotti MT, Marcelo MBF, Ferreira MJP, Emerenciano V, Quantitative Structure–Activity Relationship of Sesquiterpene Lactones with Cytotoxic Activity. Bioorg. Med Chem. 2007; 15: 2927–2934.
10. Ghantous A, Vuorela H, Saliba NA, Darwiche N, What Made Sesquiterpene Lactones Reach Cancer Clinical Trials?. Drug Discov. Today 2010; 15: 668-678.
11. Wagner S., In vitro behaviour of sesquiterpene lactones and sesquiterpene lactone-containing plant preparations in human blood, plasma and human serum albumin solutions., Planta Med. 2004; 70: 227–233.
12. Recio M.C., *et al.* In vivo activity of pseudoguaianolide sesquiterpene lactones in acute and chronic inflammation. Life Sci. 2000; 66: 2509–2518.
13. Siedle B., *et al.* The effect of sesquiterpene lactones on the release of human neutrophil elastase. Biochem. Pharmacol. 2003; 65: 897–903.
14. Bruno M, Rosselli S, Maggio A, Raccuglia RA, Napolitano F, Senatore F, *et al.* Antibacterial Evaluation of Cnicin and Some Natural and Semisynthetic Analogues. Planta Medica 2003; 69: 277-281.
15. Chappell J, Coates RM, Sesquiterpenes, in Comprehensive Natural Products II, vol 1, (Mander L, and Liu HW, Eds.), Elsevier, 2010; 609-641.
16. Cheng AX, Lou YG, Mao YB, Lu S, Wang LJ, Chen XY, *et al.* Plant Terpenoids: Biosynthesis and Ecological Functions. J. Integr. Plant Biol., 2007; 49: 179-186.
17. Bruno M., *et al.* Cytotoxic activity of some natural and synthetic sesquiterpene lactones, Planta Med. 2005; 71:1176–1178.
18. Chaturvedi D., Sesquiterpene lactones: Structural diversity and their biological activities. Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry, 2011; 313-334.
19. Hartwell J.L., Abbott B.J., Antineoplastic principles in plants: recent developments in the field. Adv. Pharmacol. Chemother. 1969; 7: 117–209.
20. Guzman M.L., *et al.* An orally bioavailable parthenolide analog selectively eradicates acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells. Blood 2007; 110: 4427–4435.
21. Beekman A.C., *et al.* Structure–cytotoxicity relationships of some helenanolide-type sesquiterpene lactones. J. Nat. Prod. 1997; 60: 252–257.

22. Orofino-Kreuger MR, Grootjans S, Biavatti MW, Vandenabeele P, D'Herde K, Sesquiterpene Lactones as Drugs with Multiple Targets in Cancer Treatment: Focus on Parthenolide. *Anticancer Drugs* 2012; 23: 883-896.
23. Wu H, Fronczek FR, Burandt CL, Zjawiony JK, Antileishmanial Germacranolides from *Calea zacatechichi*. *Planta Med.* 2011; 77: 749-753.
24. Lee HJ, Jung H, Kwon J, Li H, Lee Y, Lim HJ, *et al.*, A Germacranolide Sesquiterpene Lactone Suppressed Inducible Nitric Oxide Synthase by Downregulating NF- κ B Activity. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2011; 89: 232-237.
25. Lee WL, Wen TN, Shiau JY, Shyur LF, Differential Proteomic Profiling Identifies Novel Molecular Targets of Paclitaxel and Phytoagent Deoxyelephantopin against Mammary Adenocarcinoma Cells. *J. Proteome Res.* 2010; 9: 237-253.
26. Ren Y, Acuña UM, Jiménez F, García R, Mejía M, Chai H, *et al.* Cytotoxic and NF- κ B Inhibitory Sesquiterpene Lactones from *Piptocoma rufescens*. *Tetrahedron* 2012; 68: 2671-2678.
27. Odone G, Herbette G, Eparvier V, Bourdy G, Rojas R, Sauvain M, *et al.* Antileishmanial Sesquiterpene Lactones from *Pseudelephantopus spicatus*, A Traditional Remedy from the Chayahuita Amerindians (Peru). Part III. *J. Ethnopharmacol.* 2011; 137: 875-879.
28. Kwok, B.H. *et al.* The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb feverfew directly binds to and inhibits IkappaB kinase. *Chem.Biol.* 2001; 8: 759-766.
29. Rabe, T., Mullholland, D., van Staden, J. J. *Ethnopharmacol.*, 2002; 80: 91-94.
30. Fishedick JT, Standiford M, Johnson DA, De Vos Ric CH, Todorović S, Banjanac T, *et al.* Activation of Antioxidant Response Element in Mouse Primary Cortical Cultures with Sesquiterpene Lactones Isolated from *Tanacetum parthenium*. *Planta Med.* 2012; 78: 1725-1730.
31. Yang YF, Liu JQ, Li ZR, Li Y, Qiu MH, New eudesmenoic acid methyl esters from the seed oil of *Jatropha curcas*. *Fitoterapia* 2013; 89: 278-284.
32. Qin JJ, Zhu JX, Zeng Q, Cheng XR, Zhang SD, Jin HZ, *et al.* Sesquiterpene Lactones from *Inula hupehensis* Inhibit Nitric Oxide Production in RAW264.7 Macrophages. *Planta Med.* 2012; 78: 1002-1009.
33. Jalmakhanbetova RI, Adekenov SM, *Chem. Nat. Compd.* 2007; 43: 347-348.
34. Giordano OS, Guerreiro E, Pestchanker MJ, Guzman J, Pastor D, Guardia TJ, *et al.* The gastric cytoprotective effect of several sesquiterpene lactones. *J. Nat. Prod.* 1990; 53: 803-809.
35. Blanco JG, Gil RR, Alvarez CI, Patrino LC, Genti-Raimondi S, Flury A, *et al.* A novel activity for a group of sesquiterpene lactones: inhibition of aromatase. *FEBS Lett.* 1997; 409: 396-400.
36. Shabir HL, Khursheed AB, Shakeel R, Rabiya M, Abid H, Mohd AK, *et al.* Synthesis and biological evaluation of amino analogs of Ludartin: Potent and selective cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2013; 23: 4931-4934.
37. Popovic V, Heyerick A, Petrovic S, Calenbergh SV, Karalic I, Niketic M, *et al.* Sesquiterpene lactones from the extracts of two Balkan endemic *Laserpitium* species and their cytotoxic activity. *Phytochemistry*, 2013; 87: 102-111.
38. Cogo J, de Oliveira Caleare A, Ueda-Nakamura T, Prado Díaz FB, Piloto Ferreira IC, Vataru Nakamura C, *et al.* Trypanocidal activity of guaianolide obtained from *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bip. and its combinational effect with benznidazole. *Phytomedicine*, 2012; 20: 59- 66.
39. Ali H, Christensen SB, Foreman JC, Pearce FL, Piotrowski N, Thastrup O, *et al.* The ability of thapsigargin and thapsigarginin to activate cells involved in the inflammatory response, *Br. J. Pharmacol.* 1985; 85: 705-712.

40. Scharff O, Foder B, Thastrup O, Hofman B, Moller J, Ryder LP, Jacobsen KD, Langhoff E, Dickmeiss E, Christensen SB, Skinhoj P, Svejgaard A, *et al.* Effect of thapsigargin on cytoplasmic Ca^{2+} and proliferation of human lymphocytes in relation to AIDS, *Biochim. Biophys. Acta* 1988; 972: 257-264.
41. Thastrup O, Linnebjerg H, Bjerrum PJ, Knudsen JB, Christensen SB, The inflammatory and tumor-promoting sesquiterpene lactone, thapsigargin, activates platelets by selective mobilization of calcium as shown by protein phosphorylations, *Biochim Biophys. Acta* 1987; 927: 65-73.
42. Hakii H, Fujiki H, Suganuma M, Nakayasu M, Tahira T, Sugimura T, Scheuer P J, Christensen SB, *et al.* Thapsigargin, a histamine secretagogue, is a non-12-O-tetradecanolphorbol-13-acetate (TPA) type tumor promoter in two-stage mouse skin carcinogenesis, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1986; 111: 177-181.
43. Christensson A, Laurell CB, Lilja H, Enzymatic activity of prostate specific antigen and its reactions with extracellular serine protease inhibitors, *Eur. J. Biochem.* 1990; 194: 755-763.
44. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Martikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, *et al.* Prostate specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin, *Clin. Chem.* 1991; 37: 1618-1625.
45. Christensen SB, Andersen A, Kromann H, Treiman M, Tombal B, Denmeade S, Isaacs JT, *et al.* Thapsigargin analogues for targeting programmed death of androgen-independent prostate cancer cells, *Bioorg. Med. Chem.* 1999; 7: 1273-1280.
46. Jakobsen CM, Denmeade SR, Isaacs JT, Gady A, Olsen CE, Christensen SB, *et al.* Design, synthesis, and pharmacological evaluation of thapsigargin analogues for targeting apoptosis to prostatic cancer cells, *J. Med. Chem.* 2001; 44: 4696-4703.
47. Isaacs J T, New strategies for the medical treatment of prostate cancer, *BJU Int.* 2005; 96: 35-40.
48. Sohoel H, Jensen AM, Moller JV, Nissen P, Denmeade SR, Isaacs JT, Olsen CE, Christensen SB. Natural products as starting materials for development of second-generation SERCA inhibitors targeted towards prostate cancer cells. *Bioorg Med Chem.* 2006; 14: 2810-2815.
49. Denmeade SR, Mhaka AM, Rosen DM, Brennen WN, Dalrymple S, Dach I, Olesen C, Gurel B, Demarzo AM, Wilding G, *et al.* Engineering a prostate-specific membrane antigen-activated tumor endothelial cell prodrug for cancer therapy. *Sci Transl Med.* 2012; 4: 140-186.
50. Chaturvedi D, Goswami A, Saikia PP, Barua NC, Rao PG, Artemisinin and its derivatives: a novel class of anti-malarial and anti-cancer agents. *Chem. Soc. Rev.*, 2010; 39: 435-454.
51. Lai H, Singh N, Selective cancer cell cytotoxicity from exposure to dihydroartemisinin and holotransferrin. *Cancer Lett.*, 1995; 91: 41-46.
52. Singh N, Lai H, Selective toxicity of dihydroartemisinin and holotransferrin toward human breast cancer cells. *Life Sci.*, 2001; 70: 49-56.
53. Calixto JB, Otuki MF, Santos ARS, Anti-inflammatory compounds of plant origin. Part I. Action on arachidonic acid pathway, nitric oxide and nuclear factor κB (NF- κB) *Planta Med.*, 2003; 69: 973-983.
54. Pan E, Gorka AP, Alumasa JN, Slebodnick C, Harinantenaina L, Brodie PJ, Roepe PD, Randrianaiivo R, Birkinshaw C, Kingston DGI, Antiplasmodial and Antiproliferative Pseudoguaianolides of *Athroisma* proteiforme from the Madagascar Dry Forest, *J. Nat. Prod.* 2011; 74: 2174-2180.
55. Cheng X-R, Li W-W, Ren J, Zeng Q., Zhang S-D, Shen Y-H, Yan S-K, Ye J, Jin H-Z, Zhang W-D, Sesquiterpene Lactones from *Inula hookeri*, *Planta Med* 2012; 78: 465-471.

56. Cheng X-R, Ren J, Wang C-H, Guan B, Qin J-J, Yan S-K, Jin H-Z, Zhang W-D, Hookerolides A–D, the first naturally occurring C17-pseudoguaianolides from *Inula hookeri*, Tetrahedron Letters 2013; 54: 1943–1946.