

Planta del Izozog

I. I. F. B.



METABOLITOS ANTIPARASITARIOS DE Hyptis brevipes Poit., UNA PLANTA MEDICINAL TACANA

Limachi I.^{1,2}, Condo C.¹, Palma C. (camila.i.palma.t@gmail.com)¹, Nina N.¹, Salamanca E.¹, Ticona J.¹, Udaeta E.¹, Flores E.¹, Serato A.³, Marupa N.³, Chao B.³, Ibaguari G.⁴, Nay C.⁵, Manner S.², Sterner O.² y Giménez A.(agimenez@megalink.com)^{1*} ¹Instituto de Investigaciones Fármaco Bioquímicas, Universidad Mayor de San Andrés, Av. Saavedra 2224,

Mirafllores, La Paz, Bolivia ²Center for Analysis and Synthesis, Lund University, Naturvetarvägen 14, SE-22100 Lund, Sweden

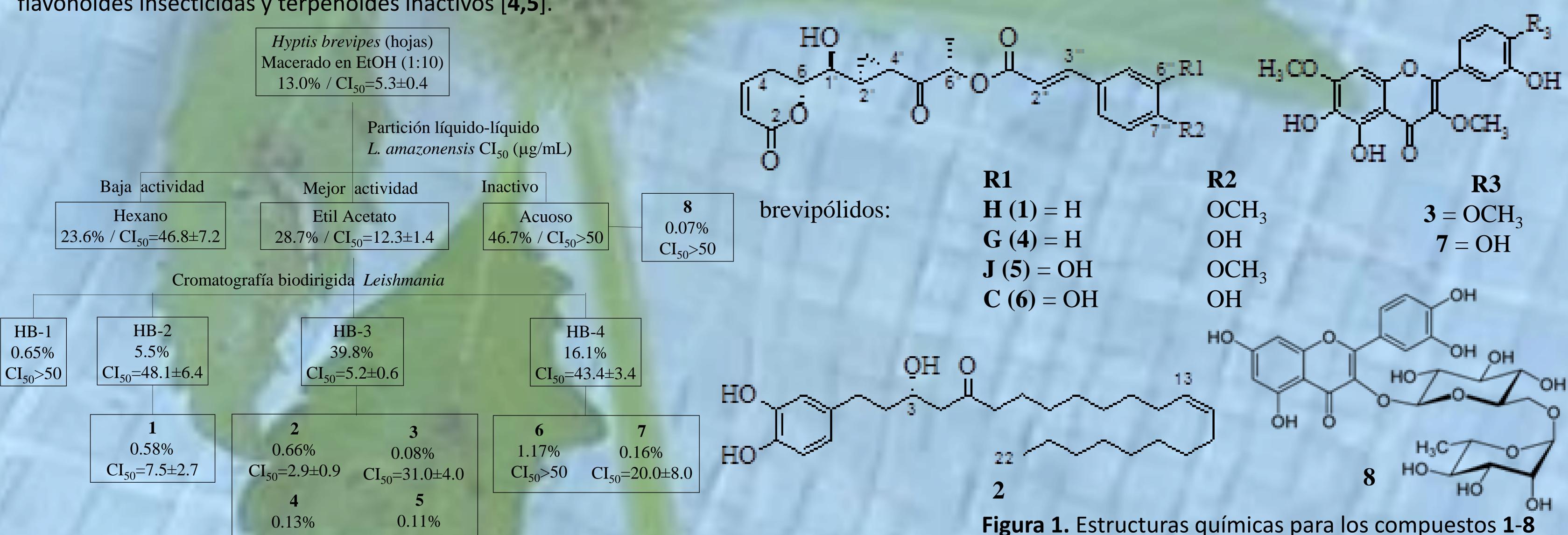
³Buena Vista Community, Prov. Abel Iturralde, Bolivia ⁴Consejo Indígena de Mujeres Tacana (CIMTA), Tumupasa, Prov. Abel Iturralde, Bolivia

⁵Consejo Indígena de los Pueblos Tacana (CIPTA), Tumupasa, Prov. Abel Iturralde, Bolivia



de H. brevipes.

Introducción. Los Tacana habitan en tierras bajas del norte del Departamento de La Paz. Tienen conocimiento íntimo del ambiente y preservan el uso de plantas medicinales [1,2]. El Consejo Indígena de los Pueblos Tacana (CIPTA) y el Consejo Indígena de Mujeres Tacana (CIMTA) son organizaciones encargadas de la conservación de su territorio, recursos naturales y aspectos culturales en su área de origen, donde enfermedades transmitidas por vectores juegan un rol importante en epidemiología [3]. Entre el 2014-2017 hemos documentado y colectado varias plantas medicinales Tacana y aplicamos protocolos de tamizaje in vitro contra parásitos asociados a enfermedades desatendidas endémicas. En el proceso, Hyptis brevipes (Id'ene eidhue) dio lugar al extracto más activo. Es una planta herbácea pantrópica en la que se identificaron brevipólidos de perfiles biológicos versátiles, flavonoides insecticidas y terpenoides inactivos [4,5].



Esquema 1. Fraccionamiento biodirigido de Hyptis brevipes contra L. amazonensis, los rendimientos de las fracciones y compuestos puros son respecto al peso del extracto crudo

 $CI_{50}=24.0\pm10.0$ $CI_{50}=10.0\pm3.0$

Metodología. Id'ene eidhue (AS-055) fue colectada en junio del 2016 en el bosque tropical del norte de La Paz, Bolivia e identificada como Hyptis brevipes Poit. (Lamiaceae) en el Herbario Nacional (LPB). El procesamiento del material vegetal (Esquema 1) dio lugar a compuestos que fueron evaluados sobre promastigotes de Leishmania (L.) amazonensis (Lma), Leishmania (L.) aethiopica (Lae), Leishmania (V.) braziliensis (M2904), Leishmania (V.) braziliensis (LbG) y Leishmania (V.) lainsoni (Llan); epimastigotes de Trypanosoma cruzi (Tc-INLASA); cultivos asincrónicos de Plasmodium falciparum y trofozoitos de Giardia lamblia. Las evaluaciones de citotoxicidad se realizaron sobre células HeLa y Células Mononucleares de Sangre Periférica (PBMCs).

Resultados. Se aislaron siete compuestos: cuatro brevipólidos (H (1), G (4), C (6) y J (5)), un derivado catecol (2) y tres flavonoides (crisosfenol C (3), tomentina (7) y rutina (8)) con diferentes perfiles antiparasitarios. El compuesto 2 fue el más citotóxico y activo contra todos los parásitos. La actividad de los brevipólidos fue variable, siendo el brevipólido C (6) el más citotóxico y activo sobre P. falciparum pero casi inactivo sobre los otros parásitos, mientras que el brevipólido H (1) fue el menos citotóxico y activo contra Leishmania spp. y G. lamblia pero mostró una actividad débil contra P. falciparum y T. cruzi.

Tabla 1. Valores de Cl₅₀ (µg/mL) del extracto crudo y componentes activos de Hyptis brevipes. Parásitos

	Cepas de <i>Leishmania</i>								Células	
	Lma	Lae	M2904	LbG	Llan	T.c	P.f	G.I	HeLa	PBMCs
Extracto crudo EtOH	5.3±0.4	12.3±1.5	13.1±1.0	10.9±0.5	15.2±7.3	14.6±3.2	18.0±5.0	56.5±10.6	17.3±2.3	
Brevipólido H (1)	7.5±2.7	7.0±1.4	5.0±0.6	13.0±6.0	9.4±0.4	20.2±3.5	13.6±6.4	30.7±4.0	38.0±1.6	2.5±0.1
Derivado catecol (2)	2.9±0.9	1.6±0.1	7.3±3	11.0±2.1	3.2±1.4	3.8±0.4	9.7±4.5	26.0±9.0	9.2±1.3	7.6±1.4
Crisosfenol C (3)	31.0±4.0	19.5±3.4	26.1±11.2	21.3±11.0	27.0±12.0	>100	>50	27.0±3.5	24.1±6.0	
Brevipólido G (4)	24.0±9.0	47.0±6.4	60.1±12.4	>100	60.0±7.0	>100	22.0±3.5	43.0±14.0	32.0±1.8	
Brevipólido J (5)	10.0±3.0	17.3±0.4	50.1±15.1	61.0±14.6	27.0±11.0	62.4±7.2	14.4±5.5	18.0±0.3	29.5±3.9	
Brevipólido C (6)	81.3±3.2	>100	73.4±27.0	67.3±23.8	>100	>100	8.8±3.0	>100	19.0±3.1	
Tometina (7)	20.0±0.8	30.0±7.3	42.0±7.1	28.0±6.4	20.2±3.4	n.a.	13.1±4.5	70.0±23.0	15.0±1.5	
Miltefosina	5.1±0.1	2.5±0.1	7.4±1.7	13.0±4.0	4.0±0.6				14.0±2.0	27.5±11.4
Anfotericina B	0.3±0.01	0.3±0.1	0.2±0.04	0.3±0.1	0.4±0.1				35.3±8.7	9.6±3.1
Benznidazol						10.7±4.0			143.4±44.1	210.0±50.4
Nifurtimox						1.3±0.5			18.4±4.0	37.2±13.8
Quinina							1.0±0.2		10.0±3.0	
Tinidazol								0.07±0.01	280.1±50.0	

Lma: Leishmania amazonensis, L.ae: L. aethiopica, M2904: L. braziliensis, L.bG: L. braziliensis nativa, L.lan: L. lainsoni nativa, T.c: Trypanosoma cruzi, P.f: Plasmodium falciparum, G.I: Giardia lamblia, PBMCs: Células Mononucleares de Sangre Periférica, EtOH: Etanol, n.a. no analizado.

Conclusiones. La evaluación biológica de compuestos de H. brevipes permite incluir a algunos de ellos en el grupo de metabolitos antiparasitarios prometedores de origen natural. Los brevipólidos aislados pueden ser usados en estudios antiparasitarios específicos, ya que presentaron de baja a fuerte actividad.

Referencias.

- [1] Limachi I., Condo C., Palma C., Nina N., Salamanca E., Ticona J.C., ... Giménez A. (2019). Antiparasitic Metabolites from Hyptis brevipes, a Tacana Medicinal Plant. Natural Product Communications, 14(1), 55-58. Arévalo-Lopéz D., Nina N., Ticona J.C., Limachi I., Salamanca E., Udaeta E., ... Giménez A. (2018). Leishmanicidal and cytotoxicactivity from plants used in Tacana traditional medicine (Bolivia). Journal of Ethnopharmacology, 216, 120-123.
- [3] CIPTA. (2014). Plan de Gestión Territorial Indígena del Pueblo Tacana "Kema Ejudhes'a A Jakuastas'iatia S'aidha Anime" (El mandato de mi Pueblo para vivir en armonía). 2015-2025. Tumupasa.
- [4] Suarez-Ortiz G.A., Cerdas-Garcia-Rojas C.M., Hernandez-Rojas A., Pereda-Miranda R. (2013). Absolute configuration and conformational analysis of brevipolides bioactive 5,6-dihydro-α-pyrones from Hyptis brevipes. Journal of Natural Products, 76, 72-78.
- [5] Deng Y., Balunas M.J., Kim J.A., Lantvit D.D., Chin Y.W., Chai H., ...Kinghorn, A.D. (2009). Bioactive 5,5-Dihydro-α-pyrone derivatives from Hyptis brevipes. Journal of Natural Products, 72, 1165-1169.