



FIGURA 1. *Peganum harmala*. Foto B. Vanaclocha.

Productos naturales con actividad leishmanicida y tripanocida

Encarna Castillo García ^a

M^a Eugenia González-Rosende ^b

M^a Auxiliadora Dea Ayuela ^b

Cristina Galiana Roselló ^b

^a Departamento de Fisiología
Farmacología y Toxicología

^b Departamento de Química Bioquímica
y Biología Molecular
Universidad CEU-Cardenal Herrera
Moncada (Valencia)

Dirección de contacto:

Encarna Castillo García

Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad CEU-Cardenal Herrera
46113 Moncada (Valencia)

ecastillo@uch.ceu.es

Resumen

Las enfermedades parasitarias constituyen un importante problema de salud, y muchas de ellas están emergiendo en países donde se consideraban erradicadas. La leishmaniasis, la enfermedad del sueño y la enfermedad de Chagas, causadas por los parásitos *Leishmania spp*, *Trypanosoma brucei* y *Trypanosoma cruzi*, respectivamente, se encuentran entre las enfermedades parasitarias más prevalentes. La principal alternativa para tratarlas es la quimioterapia. Sin embargo, los tratamientos actuales se encuentran lejos de ser satisfactorios. La toxicidad de los fármacos, la vía de administración, la duración de los tratamientos y la aparición de resistencias hacen necesario el desarrollo de nuevas moléculas activas, más seguras y eficaces. Estudios recientes ponen de manifiesto la actividad leishmanicida y tripanocida *in vivo* de una amplia variedad de compuestos fenólicos, alcaloides y terpenos. En este artículo se revisan los productos naturales activos frente a leishmaniasis, enfermedad del sueño y enfermedad de Chagas.

Palabras clave

Leishmaniasis, enfermedad del sueño, enfermedad de Chagas, alcaloides, terpenos, fenoles.

Fuente: www.fitoterapia.net

Produtos naturais com atividade leishmanicida e tripanocida

Resumo

Doenças parasitárias são um grande problema de saúde, e muitos deles estão surgindo em países onde ela é considerada erradicada. Leishmaniose, doença do sono e doença de Chagas, causada por parasitas *Leishmania*, *Trypanosoma brucei* e *Trypanosoma cruzi*, respectivamente, estão entre as doenças mais prevalentes parasitárias. A principal alternativa é tratar quimioterapia. No entanto, os tratamentos atuais estão longe de ser satisfatória. A toxicidade das drogas, via de administração, duração do tratamento e do surgimento de resistência requer o desenvolvimento de novas moléculas ativas, mais segura e eficaz. Estudos recentes mostram atividade leishmanicida e tripanocida *in vivo* em uma grande variedade de compostos fenólicos, alcalóides e terpenos. Este artigo revisa os produtos naturais ativos contra a leishmaniose, doença do sono e doença de Chagas.

Palavras-chave:

Leishmaniose, doença do sono africano, doença de Chagas, alcalóides, terpenos, fenóis.

Natural products with leishmanicidal and trypanocidal activity

Abstract

Diseases caused by protozoan parasites are still an important human health problem, since many of them are becoming "emerging" infectious sickness in geographical areas where they were considered eradicated. Leishmaniasis, African sleeping sickness and Chagas disease, caused by the parasites *Leishmania spp*, *Trypanosoma brucei* and *Trypanosoma cruzi*, respectively, are among the most important parasitic diseases. The main alternative to control such parasitosis is chemotherapy. Nevertheless, the current drug treatments are far from being satisfactory. Toxic side effects, route of administration, long-term treatments and the apparition of resistance, highlight the urgent need of developing new active molecules, more safe and effective. Recent studies report the leishmanicidal and trypanocidal activities of a wide variety of phenolic compounds, alkaloids and terpenes that have shown activity *in vivo*. This review outlines the current understanding of natural products against leishmaniasis, African sleeping sickness and Chagas disease.

Keywords

Leishmaniasis, African sleeping sickness, Chagas disease, alkaloids, terpenes, phenols.

Introducción

Los movimientos migratorios están favoreciendo la reaparición de enfermedades parasitarias en áreas geográficas donde se consideraban erradicadas. Entre las enfermedades parasitarias más prevalentes destacan la leishmaniasis, la enfermedad del sueño y la enfermedad de Chagas. Los tratamientos actuales incluyen antimoniales pentavalentes, paromomicina, anfotericina, miltefosina y pentamidina frente a la leishmaniasis humana. El arsenal para tratar la enfermedad del sueño está limitado a suramina, pentamidina, melarsoprol y eflornitina, y solo dos fármacos están disponibles frente a la enfermedad de Chagas: nifurtimox y benznidazol. El reino vegetal es considerado como fuente de productos naturales con valor medicinal o de precursores útiles para el desarrollo de nuevos fármacos antiparasitarios. En este artículo se realiza una revisión sobre los productos naturales que han demostrado actividad *in vivo* frente a estas enfermedades.

Principios activos con actividad antiparasitaria

Compuestos fenólicos

Entre los compuestos fenólicos con actividad antiparasitaria destacan flavonoides, lignanos y quinonas (FIGURA 2).

Flavonoides

La 7,8-Dihydroxiflavona y la quercetina presentan actividad *in vivo* frente a *T. brucei*, *T. cruzi* y *L. donovani*. Además se ha observado que la combinación de quercetina con estibogluconato sódico produce una importante reducción de la parasitemia⁽¹⁾. También se ha demostrado la actividad frente a *T. cruzi* de otros flavonoides como las catequinas aisladas del té verde⁽²⁾.

Entre las chalconas, un subgrupo de flavonoides con el anillo C abierto, la licochalcona A, aislada de la raíz de regaliz (*Glycyrrhiza* spp. Fabáceas), presenta actividad *in vivo* frente a *Leishmania*. Se ha postulado respecto al mecanismo de acción que este compuesto interfiere en el normal

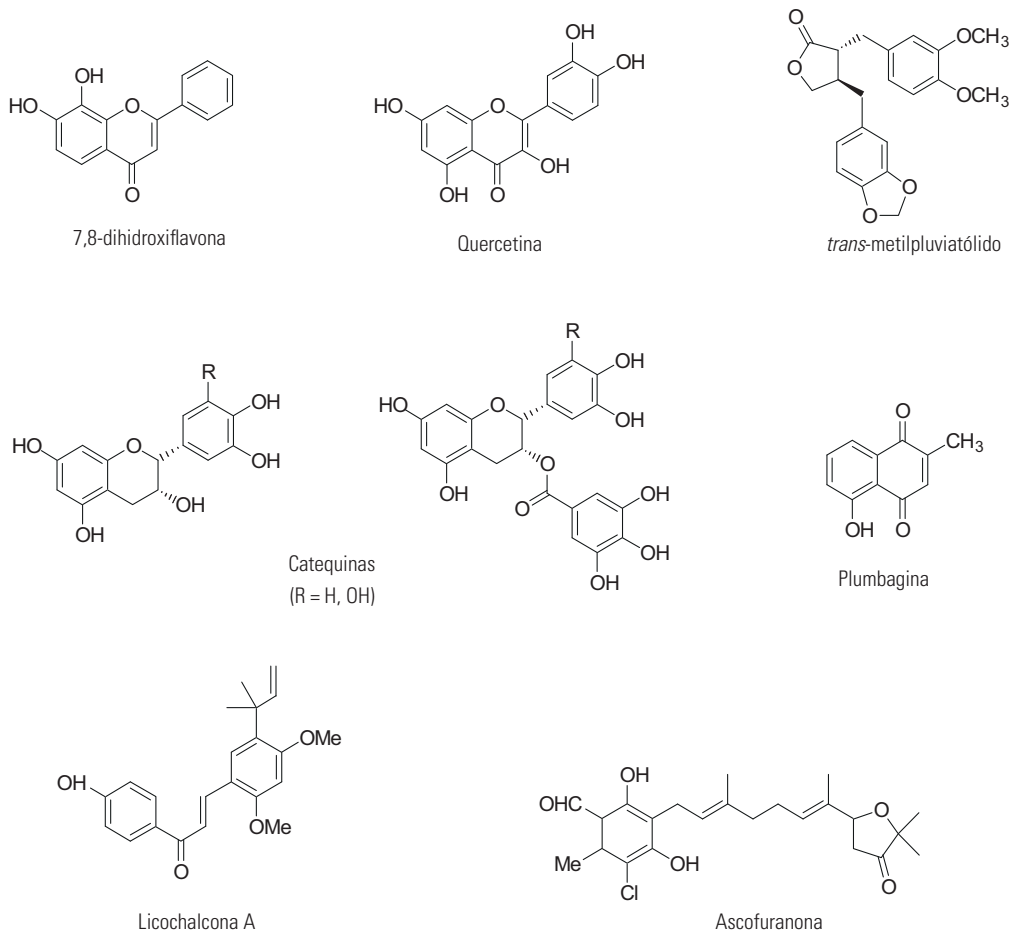


FIGURA 2. Compuestos fenólicos representativos con actividad leishmacida y/o tripanocida.

funcionamiento de la mitocondria del parásito ⁽³⁾. Estudios de relación estructura-actividad realizados sobre chalconas han demostrado que la introducción de sustituyentes oxigenados en los anillos aromáticos incrementa la actividad frente a *Leishmania* y *Trypanosoma*. Sin embargo, el carácter lipófilo debe mantenerse, así la introducción de un grupo metoxilo es preferible a la de un grupo hidroxilo y la acetilación de los hidroxilos incrementa la actividad. También se ha observado que cuando se realizan modificaciones en el fragmento de propenona que separa los dos anillos aromáticos, la actividad no se ve afectada de

manera significativa, lo que sugiere que solo actúa como espaciador entre los anillos aromáticos ⁽⁴⁻⁶⁾.

Quinonas

La plumbagina o plumbagona es una naftoquinona aislada de diferentes especies del género *Plumbago*, con actividad *in vivo* frente a *L. amazonensis* y *L. venezuelensis*. Su capacidad para generar radicales libres de oxígeno, que son tóxicos para el parásito, se ha utilizado como base para la síntesis de nuevas naftoquinonas que sean sustratos de la tripanotión reductasa ⁽⁷⁾. Esta enzima constituye un meca-

nismo de defensa del parásito contra el estrés oxidativo, ya que se encarga de reducir el glutatión oxidado a glutatión reducido.

Lignanós

El *trans*-metilpluviatólido, extraído de las hojas de *Zanthoxylum naranjillo* (Rutáceas), ha mostrado ser altamente efectivo en ensayos tanto *in vitro* como *in vivo* frente a diferentes cepas de *T. cruzi*. Solo el (-)-enantiómero fue activo frente al parásito⁽⁸⁾.

Otros compuestos fenólicos

La ascofuranona es un compuesto fenólico prenilado con actividad antibiótica, aislado de los hongos *Ascochyta vi-siae*. Ha demostrado actividad en ratones infectados con la subespecie *brucei* de *T. brucei*⁽⁹⁾.

Alcaloides

Entre los grupos de alcaloides ensayados por su actividad antiparasitaria destacan las carbolinas, cantinonas y alcaloides quinolínicos (FIGURA 3).

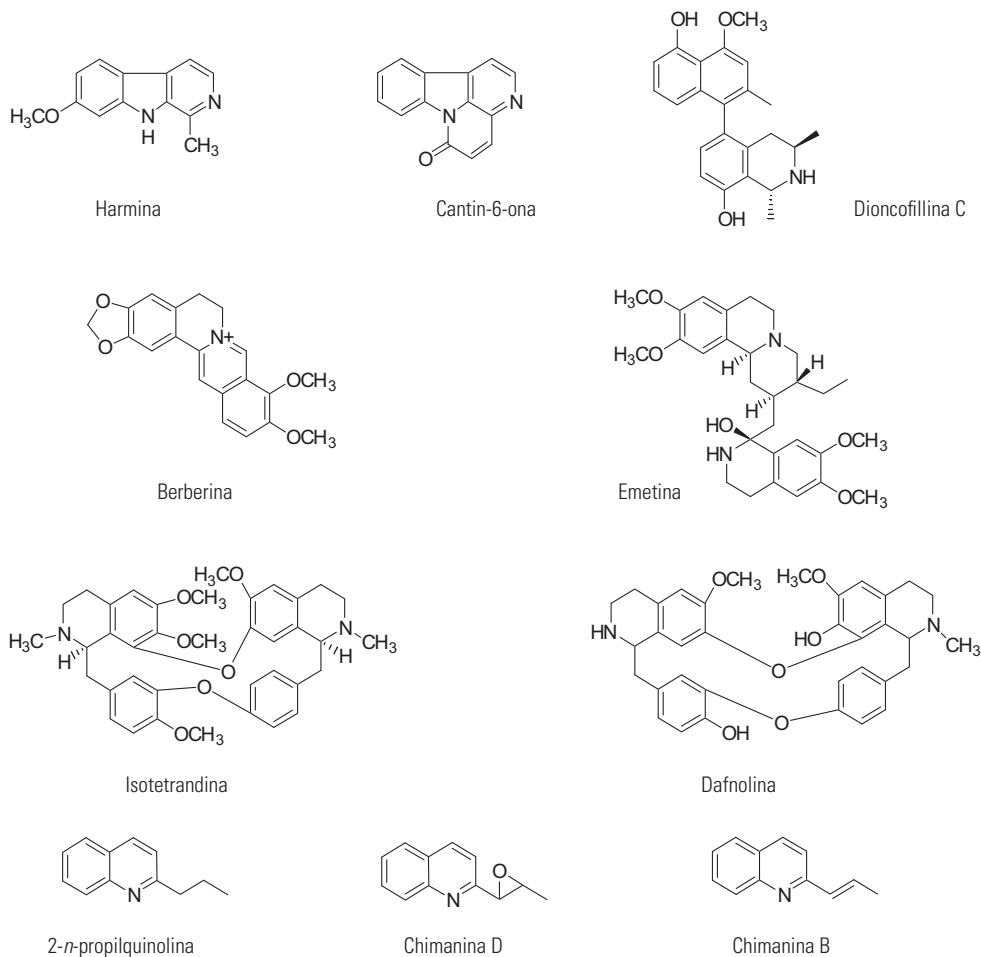


FIGURA 3. Alcaloides representativos con actividad leishmanicida y tripanocida.

Fuente: www.fitoterapia.net

Carbolinas

La harmina, una carbolina aislada de *Peganum harmala* (Zigofiláceas, FIGURA 1) fue ensayada frente a *L. donovani* y se demostró que reducía la carga parasitaria en bazo de ratón⁽¹⁰⁾.

Cantinonas

La cantin-6-ona, extraída de *Zanthoxylum chiloperone* (Rutáceas) es activa en modelo de infección crónica o aguda en ratón frente *T. cruzi*⁽¹¹⁾.

Alcaloides isoquinolínicos y derivados

La emetina extraída de la raíz de ipecacuana (*Cephaelis ipecacuana* y *C. acuminata*, Rubiáceas, FIGURA 4) es un alcaloide activo frente a *Leishmania*. Sin embargo, es demasiado tóxico para ser administrado por vía sistémica. En hámsters infectados con *L. braziliensis*, se ha demostrado que el clorhidrato de emetina administrado por vía tópica reduce el tamaño de las lesiones en comparación con antimonio de meglumina (Glucantime®) administrado por vía parenteral⁽¹²⁾. La berberina, un alcaloide isoquinolínico cuaternario aislado de plantas de varias familias, es uno de los alcaloides con mayor actividad leishmanicida⁽¹³⁾.

La isotetrandina, un alcaloide bisbencilisoquinolínico aislado de *Limnaphys loangensis* (Menispermáceas) presenta actividad *in vivo* frente a la *L. amazonensis* comparable al antimonio de meglumina y una actividad ligeramente más débil frente a la *L. venezuelensis*⁽¹⁴⁾. La dafnolina, otro alcaloide bisbencilisoquinolínico aislado de *Albertyia papuana* (Menispermáceas), reduce significativamente la parasitemia en ratones infectados con *T. cruzi*⁽¹⁵⁾.

Diferentes alcaloides naftilisoquinolínicos, especialmente la dioncofilina C y la dioncopeltina A, aislados de *Triph-*



FIGURA 4. *Cephaelis ipecacuana*. Foto: S. Cañigueral.

yophyllum peltatum (Dioncofiláceas) han mostrado una actividad notable frente a *Leishmania* y *Trypanosoma*⁽¹⁶⁾.

Alcaloides quinolínicos

La 2-*n*-propilquinolína, la chimanina D y la chimanina B son alcaloides activos en el tratamiento de lesiones cutáneas producidas por *L. venezuelensis*. Los dos primeros mostraron una actividad superior al antimonio de meglumina y el último una eficacia similar⁽¹⁷⁾.

Terpenos

Los principales terpenos con actividad leishmanicida y tripanocida son monoterpenos del grupo de los iridoideos, sesquiterpenos y triterpenos (FIGURA 5).

Iridoideos

La amarogentina es un secoiridoide heterosídico aislado de *Swertia chirata* (Gencianáceas) activo *in vivo* frente a *L. donovani*. Es un potente inhibidor de la topoisomerasa I en *Leishmania*. La amarogentina en formas niosomales ha demostrado ser más activa que la amarogentina libre⁽¹⁸⁾. El arbotristósido A, un iridoide aislado de *Nyctanthes arbotristis* (Oleáceas), también presenta actividad *in vivo* frente a *L. donovani*. Los extractos de la planta poseen además propiedades inmunoestimulantes, que podrían potenciar el efecto leishmanicida⁽¹⁹⁾.

Sesquiterpenos

La dehidrozaluzanina C es una lactona sesquiterpénica aislada de las hojas de *Munnozia maronii* (Asteráceas). Ensayos *in vivo* han demostrado que este terpeno produce una reducción en las lesiones causadas por *L. amazonensis*⁽²⁰⁾. Lactonas sesquiterpénicas conjugadas con grupos exometilenos, como la helenalina y la dehidrocosterol-lactona, han mostrado una actividad interesante frente a las formas epimastigotes de *T. cruzi*. Los germanocranólidos y los furanoheliangólidos son lactonas sesquiterpénicas activas frente a formas promastigotes de *Leishmania* y formas epimastigotes de *Trypanosoma*. Las lactonas sesquiterpénicas de tipo germanocranólido, como la neurolenina A y la neurolenina B fueron más potentes que los furanoheliangólidos (lobatina A y lobatina B), lo que sugiere que la función ceto α/β -insaturada es un requisito estructural en los sesquiterpenos⁽²¹⁾.

Triterpenos

Ensayos *in vivo* han mostrado que el ácido ursólico, un triterpeno pentacíclico, produce una importante reducción en la parasitemia frente a *T. cruzi*, aumentando el tiempo de supervivencia en ratones tratados⁽²²⁾.

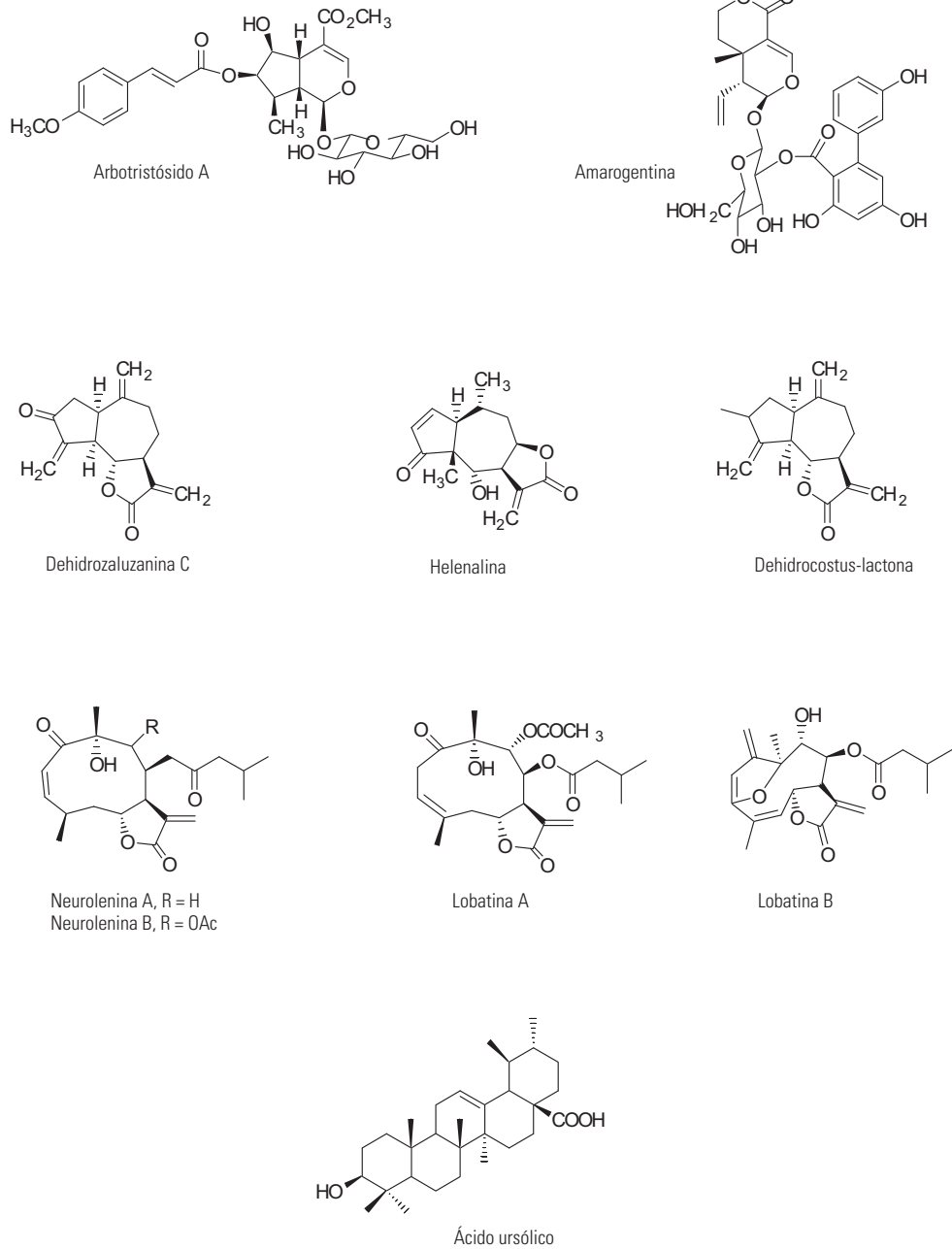


FIGURA 5. Terpenos con actividad leishmanicida y/o tripanocida.

Fuente: www.fitoterapia.net

Otros metabolitos secundarios

La argentilactona (FIGURA 7) es una alquenilpirona que es un componente mayoritario de *Annona haematantha* (Anonáceas). Ensayos *in vivo* han mostrado que la administración subcutánea en caso de leishmaniosis cutánea, reduce el tamaño de la lesión y la carga parasitaria con una eficacia similar al antimonio de meglumina⁽²³⁾. Una fracción del destilado de ajo (*Allium sativum*, Liliáceas) cuyo principal componente es disulfuro de alilo (FIGURA 7) curó ratones infectados con *T. brucei subespecie brucei*. El posible mecanismo de acción del disulfuro de alilo es la interferencia en el proceso de síntesis de los lípidos de membrana⁽²⁴⁾.

Conclusiones

Muchos productos naturales han demostrado actividad en ensayos *in vivo* frente a la leishmaniasis y tripanosomiasis, algunos de ellos con una actividad superior al antimonio de meglumina. Estos estudios han permitido establecer los requisitos estructura-actividad para distintos compuestos y por lo tanto constituyen un modelo para el desarrollo de nuevos cabeza de serie.



FIGURA 6. *Glycyrrhiza yunnanensis*. Foto: B. Vanaclocha.

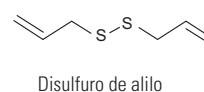
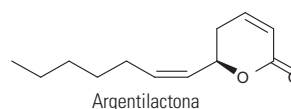


FIGURA 7. Estructuras químicas de la argentilactona y el disulfuro de alilo.

Referencias bibliográficas

1. Tasdemir D, Kaiser M, Brun R, Yardley V, Schmidt TJ, Tosun F, et al. Antitrypanosomal and antileishmanial activities of flavonoids and their analogues: in vitro, in vivo, structure-activity relationship, and quantitative structure-activity relationship studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1352-1364.
2. Paveto C, Guida MC, Esteva MI, Martino V, Coussio J, Flawiá M M, et al. Anti-Trypanosoma cruzi Activity of Green Tea (Camellia sinensis) Catechins. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 69-74.
3. Zhai L, Blom J, Chen M, Christensen SB, Kharazmi A. The antileishmanial activity of novel oxygenated chalcones and their mechanism of action. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 793-803.
4. Kayser O, Kiderlen AF. In vitro leishmanicidal activity of naturally occurring chalcones. *Phytother Res* 2001; 15: 148-152.
5. Hermoso A, Jimenez IA, Mamani ZA, Bazzocchi IL, Pinero JE, Ravelo AG, et al. Antileishmanial activities of dihydrochalcones from piper elongatum and synthetic related compounds. Structural requirements for activity. *Bioorg Med Chem* 2003; 11: 3975-3980.
6. Nielsen, S.F.; Kharazmi, A.; Christensen, S.B. Modifications of the a,b-double bond in chalcones only marginally affect the anti-protozoal activities *Bioorg Med Chem* 1998; 6: 937-945.
7. Fournet A, Angelo V, Muñoz F, Hocquemiller R, Cavé A. Effect of natural naphthoquinones in BALB/c mice infected with Leishmania amazonensis and L. venezuelensis. *Trop Med Parasitol* 1992; 43: 219-222.
8. Da Silva R, Saraiva J, de Albuquerque S, Curti C, Donate PM, Bianco TN, et al. Trypanocidal structure-activity relationship for cis- and trans-methylpluviatolide. *Phytochemistry* 2008; 69: 1890-1894.
9. Yabu Y, Yoshida A, Suzuki T, Nihei C, Hawai K, Minagawa Net al. The efficacy of ascofuranone in a consecutive treatment on Trypanosoma brucei brucei in mice. *Parasitol Int* 2003; 52: 155-164.

10. Lala S, Pramanick S, Mukhopadhyay S, Bandyopadhyay S, Basu MK. Harmine: evaluation of its antileishmanial properties in various vesicular delivery systems. *J Drug Target* 2004; 12: 165-175.
11. Ferreira ME, Nakayama H, Rojas de Arias A, Schinini A, Vera de Bilbao N, Serna E et al. Effects of canthin-6-one alkaloids from *Zanthoxylum chiloperone* on *Trypanosoma cruzi*-infected mice *J Ethnopharmacol* 2007; 109: 258-263.
12. Neal, R.A. Effect of emetine and related compounds on experimental cutaneous leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol* 1970; 64: 159-165.
13. Vennerstrom JL, Lovelace JK, Waits VB, Hanson WL, Klayman D L. Berberine derivatives as antileishmanial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 918-921.
14. Fournet A, Angelo A, Muñoz V, Hocquemiller R, Cavé A. Effect of some bisbenzylisoquinone alkaloids on American *Leishmania* sp. in BALB/c mice. *Phytother Res* 1993; 7: 281-284.
15. Fournet A, Rojas A, Ferreira ME, Nakayama S, Torres de Ortiz S, et al. Efficacy of the bisbenzylisoquinoline alkaloids in acute and chronic *Trypanosoma cruzi* murine model. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 13: 189-195.
16. François G, Timperman G, Eling W, Assi LA, Holenz J, Bringmann G. Naphthylisoquinoline alkaloids against malaria: evaluation of the curative potentials of dioncophylline C and dioncopenline A against *Plasmodium berghei* in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2533-2539.
17. Mishra BB, Kale RR, Singh RK, Tiwari V.K. Alkaloids: Future prospective to combat leishmaniasis. *Fitoterapia* 2009; 80: 81-90.
18. Medda S, Mukhopadhyay S, Basu MK. Evaluation of the in-vivo activity and toxicity of amarogentin, an antileishmanial agent, in both liposomal and niosomal forms. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 791-794.
19. Puri A, Saxena RP, Saxena KC, Srivastava V, Tandon JS. Immunostimulant activity of *Nyctanthes arbortristis* L. *J Ethnopharmacol* 1994; 42: 31-37.
20. Fournet A, Muñoz V, Roblot F, Hocquemiller R, Cavé A, Gantier JC. Antiprotozoal activity of dehydrozaluzanin C, a sesquiterpene lactone isolated from *Munnozia maronii* (Asteraceae). *Phytother Res* 1993; 7: 111-115.21.
21. Berger I, Passreiter CM, Caceres A, Kubelka W. Antiprotozoal Activity of *Neurolaena lobata*. *Phytother Res* 2001; 15: 327-330.
22. Cunha WR, Crevelin EJ, Arantes GM, Crotti AE, Silva MLA, Furtado NA, et al. A study of the trypanocidal activity of triterpene acids isolated from *Miconia* species. *Phytother Res* 2006; 20: 474-478.
23. Waechter AI, Ferreira ME, Fournet A, Rojas de Arias A, Nakayama H. Torres S, et al. Experimental treatment of cutaneous leishmaniasis with argentilactone isolated from *Annona heamantha*. *Plant Med* 1997; 63: 433-435.
24. Nok AJ, Williams S, Onyenekwe PC. *Allium* stadium induced death of African trypanosomes. *Parasitol Res* 1996; 82: 634-637.