



► Contribución de Fernando Cabieses en el descubrimiento de nuevos antineoplásicos originarios de plantas peruanas: acerca del macharistol

JAVIER ENCISO GUTIÉRREZ¹

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es difundir la contribución científica hecha por un grupo de investigadores de una reconocida universidad norteamericana, dentro del que se encuentra Fernando Cabieses, y que fue plasmada en el artículo científico: "Macharistol, a New Cytotoxic Cinnamylphenol from the Stems of *Machaerium aristulatum*", publicado el 2001 en el *Journal of Natural Products, USA*. Dicha planta fue colectada en el distrito de Yarinacocha, provincia de Coronel Portillo, departamento de Ucayali, Perú, y estudiada en la Universidad de Illinois, EE.UU. Este grupo lo integra también el mundialmente conocido Norman R. Farnsworth, así como James G. Graham, destacado investigador del mismo grupo de Illinois. El trabajo que comentamos concluye en la descripción

de un nuevo cinnamylphenol denominado macharistol, obtenido a partir del tronco de la planta *Machaerium aristulatum*, y la evaluación de sus propiedades biológicas en células KB, Col-2, y hTERT-RPE1 habiendo demostrado actividad citotóxica. Mientras que *in vivo* reportan inhibición del crecimiento de líneas celulares KB, Col-2 y hTERT-RPE1 mediante el ensayo de la fibra hueca en ratones.

Palabras clave: Cabieses, macharistol, antineoplásicos

ABSTRACT

The aim of this work is to disseminate the scientific contribution made by a group of researchers from a recognized American university, which is located within the

¹ LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA CELULAR. FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR.

Fernando Cabieses, and that was embodied in the scientific article: Macharistol, a New Cytotoxic Cinnamylphenol from the Stems of *Machaerium aristulatum*, published 2001 in the Journal of Natural Products, USA, the plant was collected in the district of Yarinacocha province of Coronel Portillo, Ucayali department, Peru, and studied at the University of Illinois, USA. This group also includes the world famous Norman R. Farnsworth and James G. Graham, leading researcher in the same group of Illinois. The work mentioned above concludes the description of a new cinnamylphenol called macharistol obtained from the trunk of the plant *Aristulatum machaerium* and evaluation of their biological cells KB, Col-2, and hTERT-RPE1 having cytotoxic activity. While reported in vivo growth inhibition of KB cell lines, Col-2 and hTERT-RPE1 through the hollow fiber assay in mice.

Key words: Cabieses, macharistol, antineoplastic

INTRODUCCIÓN

El cáncer en el mundo es la segunda causa de muerte en humanos con el 23,3% debido a la falta de drogas eficaces para el tratamiento de diversos tipos de cáncer (Greenlee *et al.*, 2000). Alrededor del 60% de los fármacos aprobados para el cáncer son de origen natural, pero solo del 5 al 15% de las aproximadamente 250.000 especies de plantas han sido estudiadas sistemáticamente por la presencia de compuestos bioactivos (Rodríguez & Laza., 2001); mientras que nuestro país es fuente de una flora abundante y tiene una cultura ancestral con amplio conocimiento de plantas medicinales. Precisamente en la cuenca amazónica de Perú, muchas de sus plantas son usadas para aliviar o curar enfermedades por el hombre que habita estas regiones desde tiempos remotos, y muchas otras plantas más que seguramente aún no han sido usadas con fines medicinales por los aborígenes de estas tierras.

En el Perú, muchos investigadores vienen estudiando, a diferentes niveles, plantas de las diversas regiones del país, lo que sin duda dará resultados que beneficiarán a nuestra sociedad, a pesar del escaso

apoyo que recibe la ciencia de parte de los sucesivos gobiernos; Fernando Cabieses, precisamente, fue de esa estirpe de humanos preocupados por la creación de conocimientos para beneficio de la humanidad, y lo hizo, entre otras formas, integrando grupos de investigación prestigiosos de países desarrollados, en los cuales seguramente hizo importantes aportes en el re-descubrimiento de plantas medicinales y el descubrimiento de nuevos quimioterápicos originarios de plantas peruanas.

Algunos Cinnamylphenoles tienen marcado efecto inhibitorio de la promoción del tumor de piel, por lo tanto son agentes quimiopreventivos del cáncer (Chihiro *et al.*, 2007).

En este artículo, de repente con temeridad, pretendo sintetizar el objetivo, la metodología y los resultados de este trabajo en el que participó nuestro compatriota, con el propósito de que la comunidad científica peruana en especial conozca y utilice estos conocimientos de primera mano para lograr lo que seguramente él quiso que ocurra: la difusión y utilización científica del conocimiento en beneficio de su país y de la humanidad toda.

DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO

El estudio de esta planta se realizó dentro del marco de un programa colaborativo que se planteó como objetivo buscar nuevos agentes antineoplásicos a partir de plantas, y *M. aristulatum* fue elegido para investigación fitoquímica debido a que un extracto clorofórmico exhibió significativa actividad citotóxica durante un screening preliminar. El método que el grupo aplicó es el fraccionamiento guiado por bioensayo hasta llegar al aislamiento de compuestos químicos (Seo *et al.*, 2001).

Machaerium aristulatum (Spruce ex Benth.) Ducke (Leguminosae) es una planta tropical que crece ampliamente, semejante a una vid, en la cuenca del Amazonas (Brasko *et al.*, 1993). Es usada por poblaciones indígenas de Sudamérica para tratar diarreas (Heinrich *et al.*, 1992), calambres de la menstruación (Ginzburg, 1977), tos y úlceras aftosas

de la boca (Joly *et al.*, 1992). En algunas especies de *Machaerium* se han encontrado flavonoides incluyendo pterocarpanos (Kurosowa *et al.*, 1978; Ollis *et al.*, 1978b), cinnamylfenoles (Kurosowa *et al.*, 1978; Ollis *et al.*, 1978; Ollis *et al.*, 1978c), quinoides (Ollis *et al.*, 1978) y triterpenoides (Magalhaes *et al.*, 1966). La muestra del tronco fue colectada en noviembre de 1997 en el distrito de Yarinacocha, provincia de Coronel Portillo, departamento de Ucayali, Perú. Una muestra (A3742) fue depositada en el Field Museum of Natural History, Chicago, Illinois, bajo el número de acceso: 2193120.

El fraccionamiento guiado por bioensayo resultó en el aislamiento de dos compuestos citotóxicos incluyendo un nuevo cinnamylphenil denominado macharistol (Figura 1), dos pterocarpan ya conocidos: medicarpin y maackianin, y en un Flavonoide llamado formononetin, que tiene efectos anti-giardia.

Bioensayo en panel de cultivo celular

Se trabajó con las siguientes líneas celulares: KB: carcinoma epidermoide oral humano, Col-2: cáncer de colon, LNCaP: cáncer de próstata, HUVEC: célula endotelial de la vena umbilical humana, hTERT-RPE1: célula epitelial pigmental-retinal-transcriptasa reversa telomerasa humana.

Bioensayo de la fibra hueca en vivo

Empleando el ensayo de la fibra hueca en vivo, que consiste en la propagación de células cancerosas de humanos en fibras inertes huecas con pequeños poros que mantienen células cancerosas y permiten el ingreso de fármacos quimioterapéuticos, incluyendo proteínas y otras sustancias importantes. Estas fibras contienen células cancerosas proliferantes que son transplantadas en el peritoneo o debajo de la piel de ratones tratados con un agente de prueba, las fibras son posteriormente recuperadas para el análisis de la masa de células viables (Mi *et al.*, 2009). Exhibieron moderada actividad citotóxica en dosis de 1,3 y 30 $\mu\text{g/mL}$, las líneas celulares Col-2, LNCaP, hTert.

Conclusiones del trabajo

A partir del tronco de *Machaerium aristulatum* se aisló un nuevo cinnamylphenol denominado macharistol.

Este compuesto mostró moderada actividad citotóxica en las líneas celulares KB; Col-2; LNCaP; hTERT-RPE1; HUVEC; la primera a dosis de 2,4 $\mu\text{g/mL}$ y las demás a dosis de 1,3 y 30 $\mu\text{g/mL}$.

Mediante el test de fibra hueca en ratones, dosis altas de macharistol (25 $\mu\text{g/Kg}$) demostró 23% de inhibición de crecimiento de células KB implantadas i.p.; e inhibición del crecimiento de Col-2 (35%) i.p. y s.c., y de 31 y 45% de células hTERT-RPE1 vía i.p. y s.c.

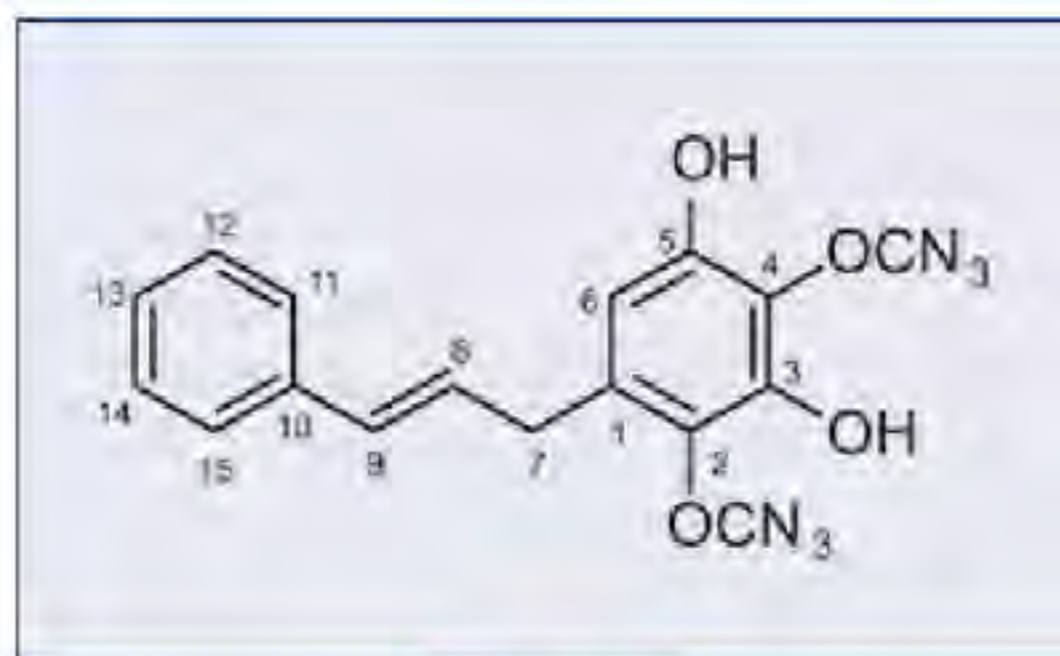


FIGURA 1. ESTRUCTURA QUÍMICA DE MACHARISTOL (E)-1-(3,5-DIMETHOXY-4-HYDROXYPHENYL)-3-(4-METHOXYPHENYL)PROP-1-EN-3-YL-1,1,1-TRIMETHYLAMMONIUM

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasko L., Zarucchi J. L. (1993). Catalogue of the Flowering Plants and Gymnosperms of Peru: Monographs in Systematic Botany from the Missouri Botanical Garden. St. Louis, MO: Missouri Botanical Garden Press; (45): p. 496.
2. Chihiro I, Masataka I, Tetsufumi K, Yuuki I, Harukuni T, Hoyoku N, Hiroshi F. (2007). Synthetic cinnamylphenol derivatives as cancer chemopreventive agents. *European journal of medicinal chemistry*; 42(7): 902-9.
3. Ginzburg, S. *Am. Indígena*. (1977); 37: 367-398.
4. Heinrich M., Rimpler H., Barrera N, A. J. (1992) *Ethnopharmacol.*; 36: 63-80.
5. Hollingshead Mg, Alley Mc, Camalier Rf, *et al.* (1995). In vivo cultivation of tumor cells in hollow fibers. *Life Sci.*; 57: 131-41.
6. Joly L. G., Guerra S., Septimo R., Solis P. N., Correa M., Gupta M., Levy S., Sandberg F. J. (1987). *Ethnopharmacol.*; 20: 145-171.
7. Kurosawa K., Ollis W. D., Sutherland I. O., Gottlieb O. R., De Oliveira A. B. (1978). *Phytochemistry*; 17: 1389-1394.
8. Kurosawa K., Ollis W. D., Redman B. T., Sutherland I. O., Gottlieb O. R. (1978). *Phytochemistry*; 17: 1413-1415.
9. Magalhaes Alves H., Arndt V. H., Ollis W. D., Eytton W. B., Gottlieb O. R., Magalhaes M. T. (1966). *Phytochemistry*; 5: 1327-1330.
10. Mi Q, Pezzuto Jm, Farnsworth Nr, Wani Mc, Kinghorn Ad And Swanson Sm. (2009). Use of the in Vivo Hollow Fiber Assay in Natural Products Anticancer Drug Discovery. *Nat. Prod.*; 72 (3): 573-580.
11. Ollis W. D., Redman B. T., Sutherland I. O., Gottlieb O. R. (1978). *Phytochemistry.*; 17: 1379-1381.
12. Ollis W. D., Sutherland I. O., Alves H. M., Gottlieb O. R. (1978). *Phytochemistry*; 17: 1401-1403.
13. Seo E, Kim Nch, Mi Q, Chai Heebyung, § Wall Monroe E.,* ,† Wani Mansukh C.,* ,† Navarro Hernán A.,† Burgess Jason P.,† Graham James G.,§ Cabieses Fernando,^ Tan Ghee T.,§ Farnsworth Norman R.,§ Pezzuto John M.,§ And Kinghorn A. Douglas §. (2001). Macharistol, a New Cytotoxic Cinnamylphenol from the Stems of *Machaerium aristulatum*. *Journal of Natural Product*; 64 (11).

JAVIER ENCISO GUTIÉRREZ

CORREO ELECTRONICO: JENCISO333@YAHOO.COM.MX

RECEPCIÓN:
22 DE JULIO DE 2009

ACEPTACIÓN:
24 DE AGOSTO DE 2009