

► Compuestos con efecto inhibitorio de la ciclooxigenasa

ÓSCAR REÁTEGUI¹



Aiphanes aculeata willd

RESUMEN

Semillas de *Aiphanes aculeata* Willd (Shica shica), recolectada en la selva norte del Perú, fueron sometidas a una extracción con n-hexano y etanol-agua. Del extracto hidroalcohólico, se aisló el aiphanol como el componente bioactivo más importante en la inhibición de la ciclooxigenasa-1 (COX-1).

Palabras clave: Compuestos bioactivos, inflamación, actividad quimiopreventiva, flavonolignanos

ABSTRACT

Seeds of the *Aiphanes aculeata* Willd (shica shica), gathered in the northern selva of Peru (rainforest region), underwent an extraction with n-hexane and ethanol-water. From this hydro-alcoholic extract, aiphanol was isolated as the most important bioactive compound in the inhibition of the cyclooxygenase-1 (COX-1).

Keywords: Bioactive compounds, inflammation, chemopreventive activity, flavonolignans

Diversos estudios epidemiológicos demuestran que la inflamación crónica predispone a los individuos hacia varios tipos de cáncer. Muchos cánceres surgen desde sitios de infección, irritación crónica e inflamación. A la inversa, un cambio oncogénico induce un microambiente inflamatorio que promueve el desarrollo de tumores.

La inflamación excesiva se considera como un factor crítico de muchas enfermedades y condiciones humanas, incluyendo la obesidad, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, diabetes, envejecimiento y cáncer. La inflamación es un proceso complejo, que involucra numerosos mediadores de origen plasmático y celular.

¹ PROFESOR PRINCIPAL DEL DPTO. DE QUÍMICA UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA.



Compuestos bioactivos naturales presentes en plantas alimenticias, incluyendo frutas, vegetales, granos, legumbres, té y vinos, son los llamados para ayudar en la prevención del cáncer, enfermedades degenerativas e inflamaciones crónicas y agudas.

Estudios epidemiológicos proveen evidencias convincentes de que los compuestos bioactivos naturales pueden modificar estos procesos. Investigaciones de laboratorio demuestran además la eficacia de un buen número de compuestos bioactivos naturales que tienen la capacidad de prevenir y mitigar las enfermedades crónicas. Numerosos estudios en líneas celulares y animales sugieren un rol protector de los compuestos bioactivos presentes en los alimentos naturales contra diferentes tipos de cáncer. Así mismo, la modulación de la transcripción del gen

por compuestos alimenticios se estableció como una estrategia anticáncer viable. Muchos autores sugieren que los efectos quemopreventivos del cáncer provocado por estos compuestos bioactivos se deben al menos en parte a la inducción de los sistemas de defensa celular, incluyendo las vías de señalización antiinflamatorias.

La actividad antiinflamatoria de los compuestos bioactivos naturales está atrayendo el interés creciente entre investigadores y médicos. Este interés está inspirado por un obvio reconocimiento de la observación etnomédica de cómo la inflamación es tratada con cultivos comunes y plantas nativas recolectadas, y por los avances en los métodos de detección de la actividad antiinflamatoria. Muchos compuestos bioactivos naturales en frutas y vegetales con propiedades antiinflamatorias se han reportado con aproximación plausible en pruebas clínicas para la prevención del cáncer.

Los compuestos bioactivos pueden ser categorizados dentro de diversas clases, entre las que destacan dos grandes grupos: los flavonoides y los flavolignanos (1). En general, a los flavolignanos (3, 4) les atribuyen propiedades inhibitorias del óxido nítrico sintasa inducida por rayos UV e inhibidores de la expresión de la ciclooxigenasa-2 a través de la disminución de la fosforilación y la traslocación nuclear del STAT3 (Transductor de señal y activador de la transcripción 3) y el p65.

Fernando Cabieses y col. (2) trabajaron en semillas de *Aiphanes aculeata* Wild (Shica shica) recolectadas en la selva norte del Perú. Empezaron con 5.8 kg de semilla seca, las cuales fueron maceradas en metanol cuyo extracto fue fraccionado con n-hexano y etanol-agua por separado. El extracto hidroalcohólico se sometió a la prueba inhibitoria de la ciclooxigenasa-1 (COX-1), aplicándose dicha prueba a las diferentes fracciones de la columna cromatográfica LH-20 y las sucesivas etapas en el equipo de HPLC. De esta manera se aisló el aiphanol como el componente bioactivo más importante en la inhibición de la ciclooxigenasa-1.

La estructura novedosa del aiphanol radica en un esqueleto de estilbenolignano ligado a un fenilpropano a través de un puente dioxano. Antes de este hecho, Pezzuto y col. (5) establecieron el potencial quemopreventivo del trans-resveratrol (3,5,4', -trihidroxi-trans-estilbeno) en varios ensayos reflexivos de los tres principales estados de carcinogénesis. A partir de este trabajo, se siguieron publicando diversos resultados de investigaciones en la familia de las Arecaceae colectadas en el Perú, tal

como lo muestra Wang y col. (6). Así mismo, se puede apreciar en otras publicaciones, tal como lo señala Yoder (7).

A finales de los noventa, Fernando Cabieses se proyectaba en la búsqueda incesante de compuestos bioactivos naturales que pudiesen controlar las diversas enfermedades que nos siguen aquejando en la primera década de este siglo XXI. Cuando se hace una revisión de la literatura especializada en estos días, es evidente la falta de información sobre frutas, vegetales, granos, semillas y plantas medicinales en general que sean oriundas del Perú. Cuando se pide a los estudiantes de la Facultad de Medicina Humana de la UCSUR buscar información sobre plantas medicinales, frutas y vegetales con propiedades antioxidantes o antiinflamatorias, la información que nos traen es acerca de otras regiones del mundo, con frutas y vegetales algunas veces desconocidos por los peruanos. Tarea ardua que tenemos por delante los investigadores peruanos de publicar resultados favorables acerca de nuestra flora y sus posibles efectos en la lucha contra las enfermedades del presente siglo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pan Min-Hsiung, Lai Ching-Shu, Dushenkov Slavik and Ho Chi-Tang. Modulation of inflammatory genes by natural dietary bioactive compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009; Vol. 57: 4467-4477.
2. Lee Dongho, Cuendet Muriel, Schunke Vigo José, Graham James G., Cabieses Fernando, Fong Harry H.S., Pezzuto John M., And Kinghorn A. Douglas. A novel cyclooxygenase-inhibitory stilbenolignan from the seeds of *Aiphanes aculeate*. *Journal of Organic Letters*. 2001; Vol. 3 (14): 2169-2171.
3. Lee J.S., Kim S.G., Kim H.K., Lee T.H., Jeong Y.I., Lee C.M., Yoon M.S., Na Y.J., Suh D.S., Park N.C., Choi I.H., Kim G.Y., Choi Y.H., Chung H.Y., Park Y.M. Silibinin polarizes Th1/Th2 immune responses through the inhibition of immunostimulatory function of dendritic cells. *J. Cell Physiol*. 2007; 210(2): 385-397.
4. Gu M., Singh R.P., Dhanalakshmi S., Agarwal C., Agarwal R. Silibinin inhibits inflammatory and angiogenic attributes in photocarcinogenesis in SKH-1 hairless mice. *Cancer Res*. 2007; 67(7): 3483-3491.
5. Jang M., Pezzuto J.M. *Drugs exptl. Clin Res*. 1999; 25: 65-77.
6. Wang Xiao Long, Feng Jian Peng, Xie Xin Gang, Cao Xiao Ping. First total synthesis of (+/-) Aiphanol. *Chinese Chemical Letters*. 2004; Vol 15(9): 1036-1038.
7. Yoder Brent Jason. Isolation structure elucidation cytotoxic natural products from the rainforests of Madagascar and Suriname. Dissertation submitted to the Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University in partial fulfilment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy in Chemistry. 2004.

RECEPCIÓN:
03 DE JULIO DE 2009

ACEPTACIÓN:
28 DE AGOSTO DE 2009

OSCAR PEATEGUI
CORREO ELECTRÓNICO: OREATEGUI@UICSUR.EDU.PE