

La Gobernadora como fuente potencial de agentes antituberculosos

Isaí E. Martínez-Olivo^a, Karen Y. Reyes-Melo^a, María del Rayo Camacho-Corona^{a*}

^aFacultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Avenida Universidad s/n, Ciudad Universitaria, 66455, San Nicolás de los Garza, México.

*E-mail : maria.camacho@uanl.edu.mx

Palabras clave: *Larrea tridentata*, Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Ácido meso-dihidroguayarático, Ácido Nordihidroguayarático, lignanos.

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa que afecta principalmente al tracto respiratorio, sus principales síntomas son fiebre, sudor nocturno, fatiga, anorexia causada por la pérdida de apetito y pérdida de peso.¹ El agente causal de la TB es *Mycobacterium tuberculosis*, una micobacteria ácido alcohol resistente. A nivel mundial, el promedio de casos en 2018 fue de 10 millones de personas, contando además con 1.5 millones de fallecimientos en el mismo año.² La TB es una de las 10 principales causas de muerte en el mundo.¹ En México, en 2016 se reportaron alrededor de 16,913 casos de personas infectadas.² A pesar de existir una vacuna, esta deja de ser efectiva eventualmente; a su vez, existe un tratamiento farmacológico específico para esta enfermedad, sin embargo, a lo largo del tiempo se ha generado resistencia por parte de *M. tuberculosis* a uno o más fármacos de dichas terapias, por lo que están empezando a quedar obsoletas. Lo anteriormente mencionado hace que sea de suma importancia la búsqueda de nuevas moléculas con actividad antituberculosa y poder frenar el problema que esta enfermedad representa para el mundo. El objetivo del presente trabajo fue investigar en la literatura todos los trabajos que publicaran extractos o compuestos puros obtenidos de *Larrea tridentata* con actividad anti-TB, con el fin de encontrar moléculas que pudieran emplearse como fuentes de nuevos o plataformas para la síntesis de nuevos agentes anti-TB.

Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos SciFinder utilizando como búsqueda "*Larrea tridentata*"; se recopilaron distintos artículos, patentes, y tesis y se hizo una minuciosa selección de la cual se escogieron los que presentaban información sobre actividad antituberculosa *in vitro*. Se analizó la información donde se reportaran extractos y/o productos naturales con actividad anti-TB y su posible mecanismo de acción.

Resultados y discusión

L. tridentata tiene actividad contra de *M. tuberculosis* H37Rv (cepa sensible a los fármacos de primera línea), específicamente el extracto clorofórmico con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 200 µg/ml, incluso, presentó actividad contra cuatro cepas resistentes a diferentes fármacos con CMI en el rango de 100-200 µg/ml, determinada mediante Microplate Alamar Blue Assay (MABA). Además, no presentó actividad citotóxica en células mamíferas.³ Del extracto clorofórmico de *L. tridentata* se aislaron y elucidaron un total fueron 7 compuestos que presentaron actividad antimycobacteriana mediante el método MABA; 3 lignanos: ácido meso-dihidroguayarático (AmDG); 4-epi-larreatricina y 3'-demetoxi-6-O-demetilisoguayásina; y 4 flavonoides: 5,4'-dihidroxi-3,7,8,3'-tetrametoxiflavona; 5,4'-dihidroxi-3,7,8-trimetoxiflavona; 5,4'-dihidroxi-7-metoxiflavona;

y 5,8,4'-trihidroxi-3,7-dimetoxiflavona.⁵ El AmDG fue el compuesto que presentó la mejor actividad anti-TB teniendo una CMI de 12.5 a 50 µg/ml, contra cepas sensibles y MFR de *M. tuberculosis*.⁴ Por lo que propuso el posible mecanismo de acción del ácido AmDG contra *M. tuberculosis* H37Rv mediante la tecnología por microarreglos.

Se observó que AmDG se une a la subunidad alfa de la coenzima A transferasa presente en el microorganismo, al inhibir dicha enzima provoca una acumulación de geraniol y de 1- y 2-metilnaftaleno dentro de la micobacteria, lo que probablemente esté provocando desestabilización de la membrana y así su muerte. Cabe aclarar que las vías de degradación del geraniol y de 1- y 2-metilnaftaleno solo están presentes en la micobacteria y no en el huésped.⁶

Por otro lado, el Ácido Nordihidroguayarático (NDGA) ha demostrado efecto inhibitorio sobre *M. tuberculosis* H37Ra a concentraciones de 8-125 µg/ml y ejerce un efecto bactericida a 250 µg/ml por el método CFU. A 7 µg/ml mostró un decremento significativo del crecimiento intracelular de *M. tuberculosis* y a altas dosis previene el crecimiento de la misma. Bajas dosis de NDGA previene el crecimiento de la bacteria en macrófagos humanos.⁷ Estos hallazgos nos indican que NDGA podría utilizarse en forma simultánea con otros tratamientos para mejorar su efectividad. La información anterior demuestra el uso de *L. tridentata* en la medicina tradicional para el tratamiento de TB⁸. y nos indica que puede seguir siendo una fuente de nuevas moléculas de las cuales podemos inspirarnos para crear nuevos tratamientos contra TB.

Conclusiones

Se ha demostrado mediante diversos estudios el potencial de *L. tridentata* como fuente de nuevos agentes anti-TB con un mecanismo de acción diferente a los usados en la terapia actual de esta enfermedad.

Referencias

1. Tuberculosis – World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (consultado el 23 de julio de 2020).
2. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Camacho-Corona, M. R.; Ramírez-Cabrera, M. A.; González-Santiago, O. *Phytother. Res.* **2008**, *22*, 82-85.
4. Garza-González, E.; Camacho-Corona, M. R.; Favela-Hernández, J. M. Use of 3'-demethoxy-6-O-demethyl isoguaiacin as an antibacterial agent. *Mex. Pat Appl.*, 24 pp. **2015**.
5. J. M. J. Favela-Hernández, J. M. J.; García, A.; Garza-González, E.; *Phytother. Res.* **2012**, *26*, 1957-1960.
6. Clemente-Soto, A. F.; Balderas-Rentería, I.; Rivera, G. *Molecules* **2014**, *19*, 20170-20185.
7. Guzmán-Beltran, S.; Rubio-Badillo, M. A.; Juárez, E. *International Immunopharmacology* **2016**, *31*, 149-157.
8. Ross, I. *Medicinal plants of the world*. Human Press: Totowa, New Jersey, 2015; Volume 3, pp 273