

CÁPSULA INFORMATIVA
UNIDAD DE BIOPROSPECCIÓN DE INBio
No. 8 Junio, 2008

Descubrimiento de Compuestos Químicos Novedosos con Actividad Biológica Asociada a partir de Fuentes Naturales del Area de Conservación de Guanacaste (ACG)

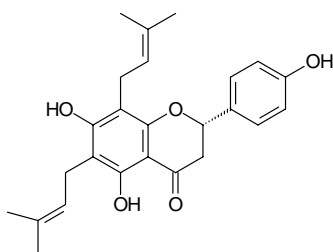
Esta cápsula está dirigida a los funcionarios del Sistema Nacional de Áreas de Conservación (SINAC) con el fin de informarles sobre los hallazgos encontrados a la fecha, como producto del acceso y uso a recursos genéticos y bioquímicos que ha realizado la Unidad de Bioprospección de INBio en el Área de Conservación Guanacaste (ACG).

Lonchocarpol A: En el marco del convenio INBio-Merck, un hecho importante fue el aislamiento del Lonchocarpol A (1), un compuesto con novedosa actividad antibacteriana. Este compuesto fue aislado de las hojas de *Lonchocarpus minimiflorus* (Leguminosae), gracias a la pista dada por el insecto *Melipotis perpendicularis* (Noctuidae) en su último estadio larval, luego que una investigación en reportes de base datos de INBio indicara a aquella como su planta hospedera.

El compuesto aislado, Lonchocarpol A, demostró actividad inhibitoria *in vitro* contra *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecium*.

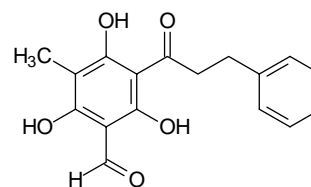


Melipotis perpendicularis



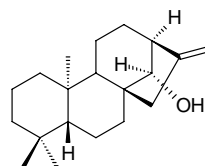
Lonchocarpol A

Chalcona: Uno de los proyectos iniciales que dieron origen a la prospección química en INBio, el *International Cooperative Biodiversity Groups* (ICBG) otorgado a INBio y a ACG, financió la etapa de búsqueda de productos naturales antimicrobianos. A partir de las hojas de *Psidium guineense* recolectadas en el Parque Nacional Rincón de la Vieja en ACG, se logró aislar el compuesto de la familia de las chalconas que demostró tener actividad inhibitoria *in vitro* contra la bacteria *Staphylococcus aureus*.

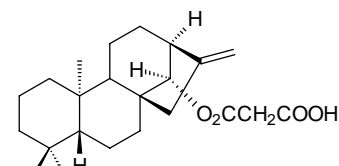


3-formil-2,4,6-trihidroxi-5-metildihidrochalcona

Kaurenos: En el marco del ICBG se estudiaron otros organismos como posibles fuentes de compuestos activos. Es así como a partir de la briófitas *Nardia succulente* se aislaron los compuestos kaurenol (*ent*-kaur-16-en-14-ol) y el ácido malónico correspondiente del kaurenol. Ambos compuestos demostraron tener actividad antimicrobiana contra la bacteria *Staphylococcus aureus*.



Kaurenol



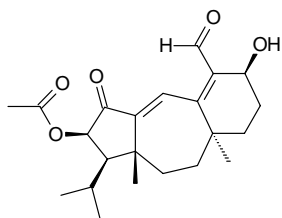
Ácido malónico del Kaurenol

Anti-maláricos: El proyecto ICBG involucró además una alianza estratégica con la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica e incluyó el tamizaje de extractos de insectos y de sus plantas hospederas. De esas investigaciones, se obtuvieron dos resultados promisorios. Para darle seguimiento a estos resultados, se solicitó financiamiento adicional a la Fundación CRUSA en el año 2000. De esta forma, se identificó que una mezcla de ácidos grasos insaturados presentes en hojas de *Viburnum costaricanum*, presentó actividad antiparasitaria contra una forma de malaria en ratones conocida como *Plasmodium berghei*.

Los resultados de los ensayos antimaláricos fueron realizados por el Centro de Investigación y Diagnóstico en Parasitología (CIDPA) de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica.

Guanacastepenos: Por otro lado, en un estudio de un hongo endófito de Costa Rica recolectado en el Área de Conservación Guanacaste y también como resultado de la colaboración con el Grupo ICBG, se descubrió una familia notable de compuestos químicos estructuralmente diversos que proporcionan una vez más, información de cómo la naturaleza construye constantemente, bibliotecas de productos naturales novedosos. Esta familia de compuestos se ha denominado: Guanacastepenos (2).

Uno de ellos, el Guanacastepeno A, ha demostrado tener actividad antibiótica contra cepas resistentes a drogas de *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*.



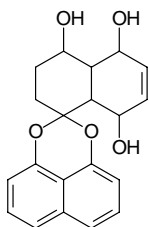
Guanacastepeno A

Otro de ellos, el Guanacastepeno I, fue el único de la familia que mostró una actividad antibacteriana pronunciada contra *S. aureus*. Esta familia de compuestos motivó una serie de investigaciones posteriores para la síntesis de derivados de los mismos; sin embargo, ninguno ha llegado a etapas avanzadas de tamizaje.

Palmarumicina CR₁: Como parte del Proyecto ChagaSpace, se aisló un compuesto químico nuevo para la ciencia perteneciente a la familia de las palmarumicinas, denominado: Palmarumicina CR₁ (3). Este compuesto se aisló a partir de un microhongo del género *Rhytidhysterion*. La química de este hongo ha sido poco explorada lo que le da más relevancia a este descubrimiento.



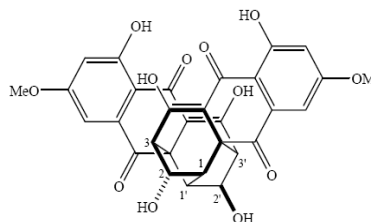
Cuerpos fructíferos de *Rhytidhysterion* sp.



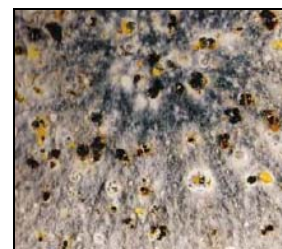
Palmarumicina CR₁

Algunos compuestos de esta familia de palmarumicinas han demostrado tener tanto actividad antimicrobiana como antifúngica así como actividad inhibitoria del sistema redox *Tioredoxina-Tioredoxina reductasa*. El sistema de tioredoxinas presenta varias funciones metabólicas importantes. Han sido detectadas en distintos tipos de organismos y recientemente, en *Plasmodium falciparum* (agente que produce la malaria humana). En humanos, este sistema participa como cofactor de la tioredoxina peroxidasa para la desintoxicación de peróxidos y de la ribonucleótido reductasa, que cataliza la síntesis de desoxirribonucleótidos para la síntesis de DNA.

Citoskirinas. Siempre dentro del marco del ICBG y en una colaboración con el Dr. Jon Clardy, se estudiaron algunos hongos endófitos. Es así como de las ramas de *Conocarpus erecta* se obtuvo el aislamiento CR200, que fue estudiado por sus actividades antimicrobianas en Harvard y en Wyeth Ayerst. Se encontraron varias compuestos denominados citoskirinas y varios octacétidos; el más importante resultó el compuesto **citoskirina A**, quien inhibe la síntesis de ADN de *Escherichia coli*. El hongo se identificó como una *Cytospora* sp. Adicionalmente, el Dr. Gerard C. Adams de la Universidad de Michigan está realizando un estudio de sistemática del género *Cytospora* e incluyó en su estudio el CR200.



Estructura de citoskirina A



Conidioxoma de *Cytospora* sp CR200, después de 28 días de cultivo

Referencias:

- (1) Salvatore, M.J.; King, A.B.; Graham, A.C.; Onishi, H.R.; Bartizal, K.F.; Abruzzo, G.K.; Gill, C.J.; Ramjit, H.G.; Pitzenberger, S.M.; Witherup, K.M. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 640-642
- (2) (a) Brady, S. F.; Singh, M. P.; Janso, J. E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2116. (b) Brady, S. F.; Bondi, S. M.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9900.
- (3) Wipf, P.; Lynch, S.M.; Birmingham, A.; Tamayo, G.; Jiménez, A.; Campos, N.; Powis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1651-1658
- (4) Singh, M.P.; Janso, J.E.; Brady, S.F. Cytoskirins and Cytosporones produced by *Cytospora* sp. CR200: Taxonomy, Fermentation and Biological Activities. *Marine Drugs*, **2007**, *5*, 71-84.

Recopilación: **Dra. Giselle Tamayo**
Lic. Allan Jiménez

Fotografías:

***M. perpendiculares* (Dr. Daniel Janzen)**
***Rhytidhysterion* sp (Lic. Loengrin Umaña)**

Contáctenos: prospe@inbio.ac.cr

Website: www.inbio.ac.cr

Teléfono: **(506) 2507-8106**

Fax: **(506) 2507-8264**