

Laura Parra Carrillo ^a, Laura Polania Varón ^b, Luis Bernal ^a, Jorge Anaya Gil ^c, Elkin Tilvez ^{a*}

^aPrograma de Química, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad de la Amazonia, Colombia

^bDepartamento de Ciencias Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Andrés Bello, Chile

^cPrograma de Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Universidad Cartagena, Colombia

Introducción

La especie vegetal *Pseudelephantopus spicatus* es nativa de Mesoamérica y se ha naturalizado en Asia. Ha sido valorada en la medicina tradicional de diferentes comunidades por sus propiedades medicinales como analgésico, antiinflamatorio, antiofídico, entre otras. Sin embargo, la literatura que respalda estas propiedades es limitada. En Florencia, Caquetá, la asociación de mujeres emprendedoras cimientos del hogar (ASMUECH) comercializa esta hierba aromática. En este estudio, relacionamos los metabolitos secundarios de *P. spicatus* comercializado por ASMUECH con posibles blancos terapéuticos a través de un enfoque multidisciplinario que combina la química y la bioinformática, dándole un valor agregado al producto natural y contribuyendo en el entendimiento de las propiedades medicinales documentadas.



Figura 1. A) Especie vegetal Suelda Amazonica (*Pseudelephantopus spicatus*) B) Producto aromático a base de suelda amazónica cultivado y cosechado por ASMUECH.

Metodología

Detalles experimentales

Preparación del extracto metanólico de *P. spicatus*

Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-MS)

Detalles computacionales

Obtención de estructuras de los metabolitos (PubChem)

Cribado inverso de metabolitos (PharmMapper)

Identificación de proteínas *target*

Acoplamiento molecular de targets antiinflamatorios (Autodock Vina)

Tabla 1. Metabolitos secundarios de *P. spicatus* identificados mediante GC-MS.

No. Cromatograma	Metabolitos	Retención (min)	Concentración (%)
1	2,6-diterbutil-hidroquinona	5,405	1,78
2	2,4-diterbutil-tiofenol	6,552	1,70
3	fluoresceína	15,806	1,37
4	1-terbutil-2,6-dinitro-3,4,5-trimetilbenceno	20,387	1,09
5	alstonilina	20,827	0,78
6	Dietilptalato	24,969	8,78
7	Citrato de trietilo	27,638	2,11
8	Neofittadieno	33,553	2,14
9	Versalida	33,790	1,11
10	Cafeína	34,132	1,44
11	Acetato de Z,Z-3,15-octadecodien-1-ol	34,387	2,06
12	Z-cis-9-octadeceniloxietanol	34,962	1,29
13	Ácido palmítico	38,036	11,64
14	Ácido 6,9,12,15-docosatetraenoico	41,155	1,03
17	Phytol	41,558	1,93
18	Ácido linolenico	42,324	14,73
20	Dipalmitina	42,861	6,59
22	2-metil-1-hexadecanol	43,441	5,45
24	Pentadecil ester del ácido benzoico	45,306	1,77
26	tetrahidroaraucarolona	45,513	0,99
27	fluoxymesterona(androfluorona)	46,069	1,43
29	17-acetoxi-3B-metoxi-4,4-dimetil-8,14-seco-3,19-epoxyandrostano-8,14-diona	46,713	2,53
30	Tetradecil ester del acidobenzoico	46,871	3,27
31	11-oxo-9-tiocianato de testosterona	47,129	2,10
32	Estearato demetil(2-fenil-1,3-dioxalan-4-il)	48,125	1,62
33	3beta-metoxi-6,19-cicloandrostano-3,7-diol	48,496	0,63
34	24,25-dihidroxicolecalciferol	49,085	1,45
35	tribehenina	49,904	0,32
36	Acetato de stigmasterol	53,159	1,06
37	4,4-dimetil-colesta-22,24-dien-5-ol	56,495	1,61

Tabla 2. Códigos PDB de los blancos moleculares identificados mediante el cribado inverso de los metabolitos secundarios. Los *target* resaltados en azul son asociados a actividad antiinflamatoria.

Código PDB	Clasificación	Número de metabolitos
1XAP	Transcripción	19
2I6B	Transferencia	18
1YVJ	Transferencia	18
3CBS	Proteína de Transporte	14
1SM2	Transferencia	14
1NAV	Proteína de Membrana	14
1W6K	Isomerasa	13
2VD1	Isomerasa	12
2IIT	Hidrolasa	12
1SA4	Transferencia	11
1ROS	Hidrolasa	10
1RD4	Sistema Inmunitario	10
3C4F	Transferencia	9
2BXV	Oxidorreductasa	9
1X8U	Proteína Antimicrobiana	9
1UYM	Chaperón	9
1SD2	Transferencia	9
1Q3D	Transferencia	9
3CP9	Transferencia	8
2PJL	Transcripción	8
2FKY	Ciclo Celular	8
2P4I	Transferencia	8
3F7Z	Transferencia	6
1XKK	Transferencia	6
1VKG	Hidrolasa	6
2HYY	Transferencia	5
2FPY	Oxidorreductasa	5

Mediante CG-MS se identificaron 37 metabolitos secundarios en el extracto metanólico de *P. spicatus* comercializada por ASMUECH en la Amazonia Colombiana (Tabla 1). El cribado inverso permitió identificar 974 proteínas potenciales para su inhibición con los metabolitos, asociadas a diferentes enfermedades (Figura 3). Posteriormente, se identificaron las proteínas cuya inhibición conduce a una actividad farmacológica (Tabla 2) y se realizó el acoplamiento molecular de los metabolitos asociados a blancos antiinflamatorios, una de las principales propiedades del producto comercial de ASMUECH.

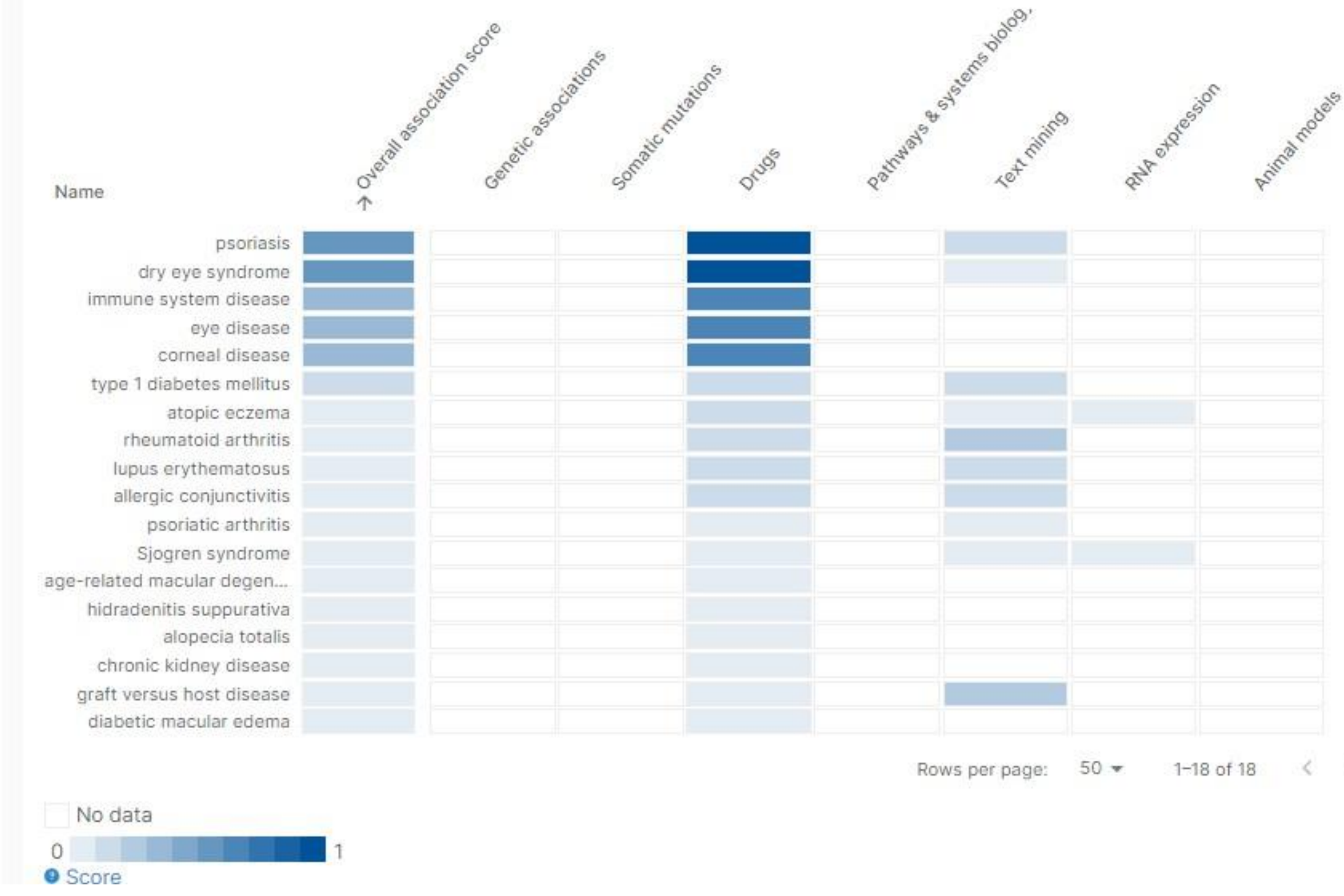


Figura 3. Gráfico de los resultados reportados por el OTP, y score usado para medir la asociación para enzima con código PDB 1RD4. Cada columna representa un criterio de relación.

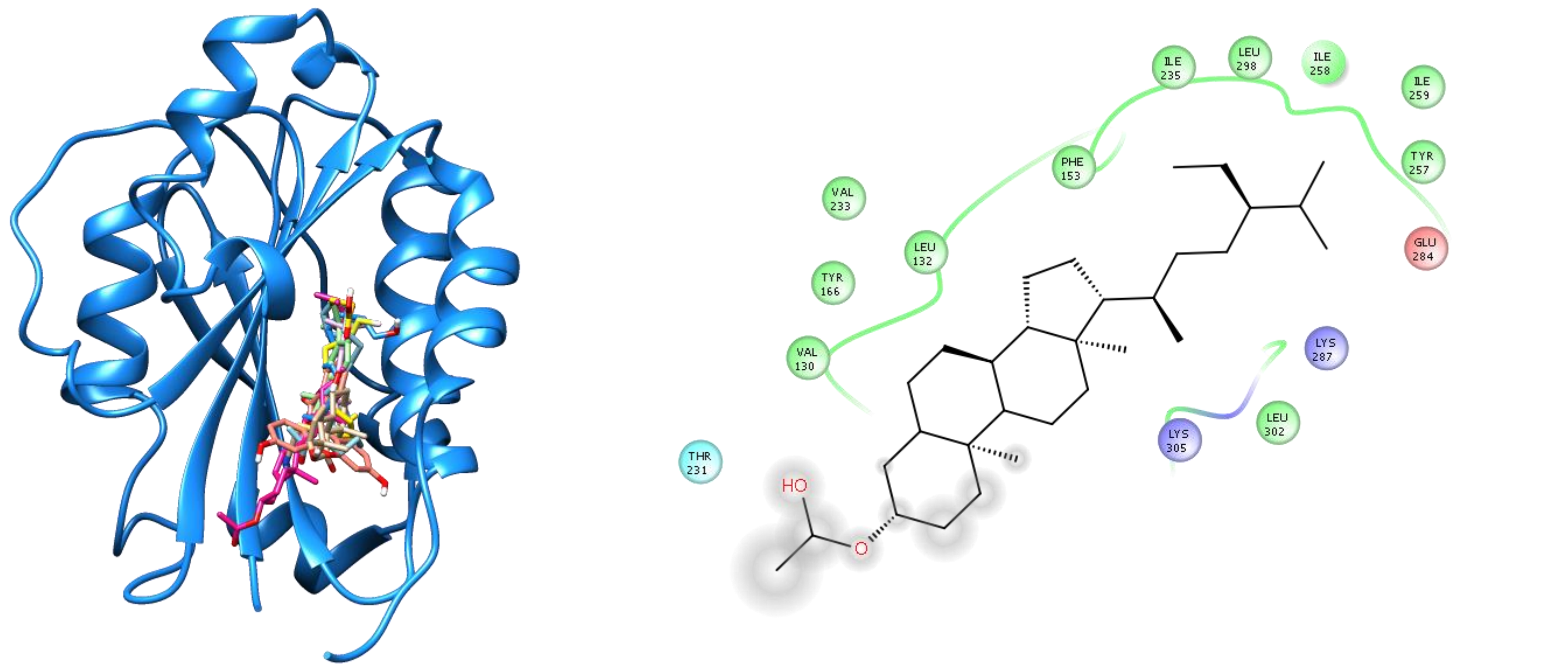


Figura 4. A) Acoplamiento molecular de metabolitos con potencial actividad inhibitoria frente a la proteína LFA-1, un blanco antiinflamatorio. La inhibición mediante los metabolitos ocupa la misma cavidad del inhibidor co-cristalizado en 1RD4. B) Representación 2D de las interacciones del metabolito 36 en la cavidad de LFA-1 (Vina Score -9.4).

Los metabolitos **36** (-9.4) y **2** (-8.3) presentaron los mejores valores de scoring de Vina en su interacción con la proteína LFA-1. Se conoce la actividad antiinflamatoria de **36**, sin embargo, su mecanismo de acción propuesto previamente mediante docking no ha sido confirmado. En el caso de **2**, sus análogos han presentado actividad antiinflamatoria, se ha propuesto que su mecanismo de acción está relacionado a su capacidad antioxidante, sin embargo, esto no ha sido confirmado. Nuestros estudios sugieren que la inhibición de LFA-1 podría ser la responsable de la actividad antiinflamatoria de estos metabolitos presentes en *P. spicatus*.

Conclusiones

El producto aromático suelda amazónica cultivado, cosechado y comercializado la Asociación de Mujeres Emprendedoras Cimientos del Hogar (ASMUECH) ofrecen un fitofármaco para el tratamiento enfermedades y dolencias. Los análisis experimentales reportaron la presencia de por lo menos 36 metabolitos secundarios. Los compuestos de 2,4-diterbutil-tiofenol y Acetato de stigmasterol se lograron asociar a una posible actividad antiinflamatoria la inhibición de enzima LFA-1.

En conjunto, nuestros resultados resaltan la riqueza química de *Pseudelephantopus spicatus* y brindan una visión prometedora sobre las posibles aplicaciones terapéuticas de esta especie vegetal, así como de los mecanismos asociados a su uso en medicina tradicional. Al integrar análisis metabolómicos y el cribado inverso, resaltamos la importancia entre la consideración de la medicina tradicional en la investigación científica moderna, sentando bases para futuros estudios de desarrollos farmacológicos derivados de esta especie vegetal.

Referencias

- Odonne, G., Herbette, G., Eparvier, V., Bourdy, G., Rojas, R., Sauvain, M., & Stien, D., Antileishmanial sesquiterpene lactones from *Pseudelephantopus spicatus*, a traditional remedy from the Chayahuita Amerindians (Peru). Part III. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 137(1), pp 875–879.
- Bakrim S, Benkhaira N, Bourais I, Benali T, Lee LH, El Omari N, Sheikh RA, Goh KW, Ming LC, Bouyahya A. Health Benefits and Pharmacological Properties of Stigmasterol. *Antioxidants* . 2022, 11(10), 1912.
- Zhao F, Wang P, Lucardi RD, Su Z, Li S. Natural Sources and Bioactivities of 2,4-Di-Tert-Butylphenol and Its Analogs. *Toxins*. 2020, 12(1), 35.

Los autores agradecen a la Vicerrectoría de Investigaciones e innovación de la Universidad de la Amazonia por el apoyo económico brindado para la ejecución del proyecto de investigación con código con código 600.6.67.