

Moléculas de tipo furanonaftoquinonas con potencial actividad farmacológica en el tratamiento de la malaria evidenciado en ensayo antiplasmodial y cálculos computacionales

Ricardo Gaitan¹, Sayda Jaraba¹, Wilfredo Alvarez¹, Jefferson Méndez²

INTRODUCCIÓN

Más de 120 millones de casos clínicos y más de 1.5 millones de muertes ocurren cada año en el mundo a causa de la malaria¹. Entre 18 y 24 millones de Colombianos están expuestos a contraer la malaria o a morir a causa de ella, como quiera que viven por debajo de los 1600 metros de altura sobre el nivel del mar, y aunque la mortalidad de la malaria ha disminuido en forma significativa en los últimos decenios, se ha revelado una tendencia al crecimiento de la morbilidad durante los últimos 40 años².

En el grupo de Productos Naturales de nuestra facultad se obtuvo sintéticamente algunos derivados furanonaftoquinónicos, los cuales fueron claramente identificados³, se evaluó su actividad antimalárica y su afinidad por el sitio activo de la enzima HRP2 utilizando cálculos computacionales. *Salud UIS 2008*; 40: 143-145

JUSTIFICACIÓN

Aunque existe una variedad de tratamientos, se ha presentado una elevada resistencia a los antimaláricos, hecho que ha incrementado el peso global de la malaria y constituye una mayor amenaza para el control de esta. Estudios recientes muestran que después del uso de algunos

antimicrobianos, el tratamiento ha fallado u ocurre resistencia en un porcentaje de casos debido a variantes o a mutaciones genéticas⁴.

Lo anterior ha permitido que la malaria se constituya actualmente, en uno de los mayores problemas de salud pública a escala mundial y nacional, por ende, cualquier esfuerzo dirigido a la obtención de compuestos, que puedan eventualmente constituirse en una alternativa para su tratamiento, reviste una gran importancia.

Compuestos de origen natural de tipo furanonaftoquinonas han sido aislados previamente de algunas Bignonaceae mostrando tener gran actividad antimalárica contra cepas de *Plasmodium falciparum*⁵.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se obtuvo cuatro análogos furanonaftoquinónicos utilizando tres rutas sintéticas. La actividad antimalárica fue evaluada utilizando el método HRP2.

HRP2 es una proteína rica en histidina que el *Plasmodium falciparum* produce durante su desarrollo y crecimiento⁶, utilizando la cepa 7G8 (Brasil) resistente a cloroquina, los ensayos se hicieron por triplicado y las concentraciones de los compuestos de 0.39 a 25 µg/mL.

¹Grupo de Productos Naturales de la Universidad de Cartagena.

²Grupo de Química Cuántica y Teórica de la Universidad de Cartagena.

Correspondencia: Ricardo Gaitan. Grupo de Productos Naturales de la Universidad de Cartagena. E-mail: rigaitan2003@yahoo.es.

Se realizaron cálculos computacionales para determinar la mejor conformación del compuesto obtenido y el sitio activo de la proteína de referencia presente en el parásito. El estudio de las interacciones de los compuestos obtenidos se realizó a partir de la metodología de *docking molecular* utilizando el módulo de FlexX del programa SYBYL 7.02⁷.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se obtuvo cuatro análogos furanonaftoquinónicos (Figura 1). Todos los compuestos obtenidos mostraron muy buena actividad antimalárica frente a *Plasmodium falciparum* como muestra la Tabla 1. Lo cual indica que estas moléculas podrían convertirse en una nueva

herramienta farmacológica para combatir la malaria. Se encontró que las interacciones entre molécula y sitio de reconocimiento de la proteína HRP2 son debidas a formaciones de puentes de hidrógeno.

CONCLUSIONES

Los estudios computacionales (*docking*), efectuado a las moléculas análogas de furanonaftoquinonas naturales obtenidas por síntesis química y su actividad antimalárica, permitió establecer una relación entre las características estructurales: geometría, naturaleza y posición de los sustituyentes en la molécula y su interacción con el sitio blanco en la proteína; pudiéndose observar la formación de puentes de hidrógeno, entre cada una de las moléculas

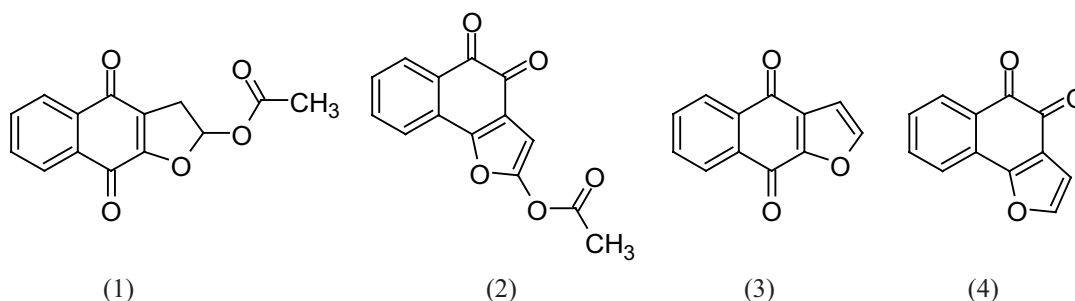


Figura 1. Análogos furanonaftoquinónicos.

Tabla 1. Resultados de los ensayos de actividad antimalárica.

Compuesto	CI ₅₀	Actividad
2-Acetoxi-2,3-dihidronafto[2,3b]furan-4,9-diona (1)	5.89 x 10 ⁻⁶ M 1.521 ug/mL	Muy buena
2-Acetoxi-2,3-dihidronafto[1,2b]furan-4,5-diona (2)	1.52 x 10 ⁻⁵ M 3.922 ug/mL	Muy buena
Nafto[2,3-b]furan-4,9-diona (3)	3.16 x 10 ⁻⁶ M 0.626 ug/mL	Muy buena
Nafto[1,2-b]furan-4,5-diona (4)	1.49 x 10 ⁻⁵ M 2.947 ug/mL	Muy buena
Cloroquina	1.97 x 10 ⁻⁷ M 0.082 ug/mL	Muy buena

evaluadas y el correspondiente sitio en la enzima. Siendo el mayor grado de interacción, proporcional a la mayor potencia de los compuestos evaluados.

AGRADECIMIENTOS

Los autores del presente trabajo, agradecemos al Instituto Colombiano para el Avance de la Ciencia y la Tecnología (Colciencias), por el apoyo financiero, sin el cual no hubiese sido posible la realización del mismo.

REFERENCIAS

- Lista de enfermedades: malaria. Combatiendo la enfermedad: Publicaciones de las Naciones Unidas, 2002. <http://www.un.org/cyberschoolbus/spanish/health/html/malaria.htm>.
- Informe de Vigilancia y control, Colombia 2005, de la Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública (Instituto Nacional de Salud).
- Díaz F and Medina JD. Furanonaphthoquinones from

- the *Tabebuia ochracea* ssp. *Neochrysantha*. *J. Nat. Prod.* 1996; No 8, 59: 808-11.
4. Blair S, Carmona J, Piñeros JG, Rios A, Alvarez T, Alvarez G y Tobón A. Therapeutic efficacy test in malaria falciparum in Antioquia, Colombia. *Malaria Journal*. 2006; 5:14.
 5. Pérez H, Díaz F and Medina JD. Chemical investigation and in vitro antimalarial activity of *Tabebuia ochraceae* ssp. *Neochrysantha*. *International Journal of Pharmacognosy*. 1997; 35: 227-31.
 6. Deharo E, Gautret P, Muñoz V, Sauvain M. Técnicas de laboratorio para la selección de sustancias antimaláricas. Corporación iberoamericana CYTED, Institute de recherche pour le développement IRD. 2000.
 7. Cuevas Gabriel, Cortés Fernando. Introducción a la Química Computacional. Fondo de Cultura Económica México. Primera Edición en español. 2003