

ACTIVIDADES SEDANTE Y ANTIDEPRESIVAS DE SOULATROLIDO, UN COMPUESTO AISLADO DE *Calophyllum brasiliense* Cambess (Calophyllaceae)

Villafaña Lira Marian Charlin (1), Ángel Josabad Alonso Castro (2)

1 [Departamento de farmacia, División De Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato] | [mnl-1995@hotmail.com]

2 [Departamento de farmacia, División De Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato] | [angeljosabad@ugto.mx]

Resumen

Calophyllum brasiliense, un árbol que se encuentra distribuido desde México hasta Brasil, se ha utilizado en la medicina tradicional como agente anti-microbiano, así como para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, dolor, diabetes, entre otros. En su composición química, las cumarinas de tipo mammea mostraron actividad contra algunas líneas celulares de leucemia, *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania amazonensi*. El soulatrolido, un potente inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1, mostró actividad contra *Mycobacterium tuberculosis*. Además, se reportó previamente que un extracto hexánico de la corteza de *Calophyllum brasiliense* presentó efectos tipo depresivos en ratones cuando se administró a 1000 mg/kg. Se probó el efecto antidepresivo y sedante de soulatrolido en dos pruebas farmacológicas: la prueba de suspensión de la cola y el sueño inducido por pentobarbital, respectivamente. Los resultados mostraron que el soulatrolido no presenta efectos antidepresivos y tampoco induce depresión. Además, se demostró que soulatrolido induce efectos sedantes.

Abstract

Calophyllum Brasiliense, a tree distributed from Mexico to Brazil, has been used in traditional medicine for as an anti-microbial agent, as well as in the treatment of gastrointestinal diseases, pain, diabetes, among others. In its chemical composition, the mammea type cumarins have shown activity against some leukemia cell lines, *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania amazonensi*. Soulatrolide, a potent inhibitor of HIV-1 reverse transcription, showed activity against *Mycobacterium tuberculosis*. In addition, it has been reported that the hexanic extract from the *Calophyllum brasiliense* bark showed depressant-like effects in mice, when administered at 1000 mg/kg. The anti-depressant and sedative effects of soulatrolide were tested in two pharmacological tests: tail-sleep test and pentobarbital-induced sleep, respectively. The results show that soulatrolide showed no antidepressant effects and neither induced depression. In addition, it is demonstrated that soulatrolide induces sedative effects.

Palabras Clave

Calophyllum brasiliense; soulatrolido; antidepresivo; sedante.

INTRODUCCIÓN

Calophyllum brasiliense es un árbol caducifolio de 20 a 30 m de altura, es de copa redondeada, extendida y densa con hojas elípticas u oblongas de color verde oscuro y brillante, tiene flores en panículas axilares, de 2 a 5 cm de largo y una semilla blanco-amarillenta esférica de 1.7 a 2.2 cm de largo y ancho por fruto (Imagen 1) [1]. Se extiende desde México, Centroamérica, Venezuela, Colombia, Perú, Bolivia, Brasil y las Guayanas. En México crece en los estados de Campeche, Chiapas, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Oaxaca, Quintana Roo, Tabasco, Veracruz y Yucatán [1].

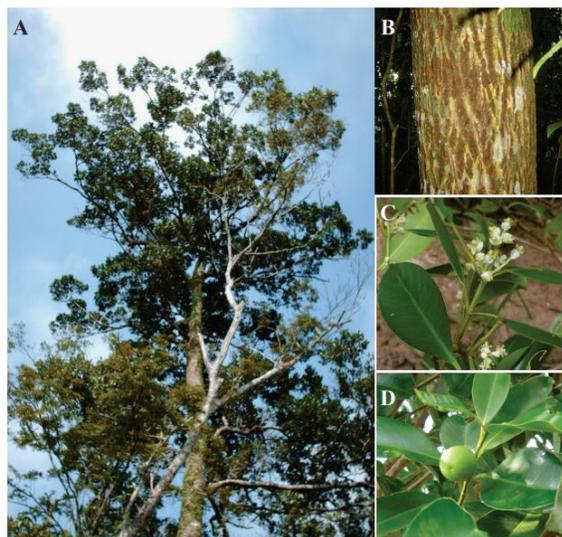


IMAGEN 1. *Calophyllum brasiliense*. A) Árbol; B) Corteza; C) Hoja y flores; D) Fruto. Fotos: Jorge Iván Castillo Arellano.

La madera es utilizada para elaboración de muebles, mientras que el fruto es usado como forraje [1].

Las especies del género *Calophyllum* han tomado gran relevancia por sus usos farmacológicos. Se han aislado diversos metabolitos secundarios con efectos antidepresivos, hipotensores, y antimicrobianos. [2]

Algunas partes de la planta son usadas en la medicina tradicional por su actividad en diversas afecciones que incluyen actividad anti-microbiana,

enfermedades gastrointestinales, dolor, diabetes, entre otros. En Colombia se obtiene un aceite verdoso y de olor fuerte de la corteza de *C. brasiliense*, *C. lucidum* y *C. mariae*. Este aceite se emplea para aplicaciones dermatológicas (curar llagas y heridas) [3]. En la medicina popular de Brasil, esta especie es usada frecuentemente para tratamiento de inflamaciones y úlceras. La infusión de la corteza se usa en el tratamiento de reumatismo, varices, hemorroides y úlceras. También se emplea en afecciones hepáticas, gástricas, dolor, diabetes, hipertensión y herpes [3]. En Perú, la población emplea la planta para tratar afecciones virales y tumorales [3]. En México, algunas poblaciones emplean el aceite de las semillas para combatir enfermedades cutáneas, o la corteza para preparar un té para las parturientas (embarazadas) por nueve días para limpiar la matriz. Además, el látex es usado por los indígenas Popolucas para tratar el dolor de dientes y prevenir infecciones [3].

Los compuestos aislados del árbol tropical *Calophyllum brasiliense* se pueden clasificarse estructuralmente en siete grupos principales: compuestos fenólicos simples, triterpenos, esteroides, flavonoides, xantonas, cromononas y cumarinas [3].

Entre los compuestos naturales de interés farmacéutico presentes en *Calophyllum brasiliense* se destacan las cumarinas por su actividad biológica, de las que están presentes dos tipos: las cumarinas de tipo mammea y las de tipo dipirano-tetracíclicas [4].

De las cumarinas del tipo mammea, 5-dihidroxicumarinas, destacan la Mammea A/BA y A/BB, que son muy activas contra varias líneas celulares de leucemia humana, *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania amazonensi*. Entre las cumarinas del tipo dipirano-tetracíclicas, soulatrolido es un potente inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1 y muestra actividad contra *Mycobacterium tuberculosis* [4].

Entre las actividades biológicas los compuestos presentes en el árbol *Calophyllum brasiliense* algunos triterpenos y flavonoides presentan

actividad analgésica, además las cumarinas del tipo mamea presentan actividad antiespasmódica y relajante. La actividad analgésica es la abolición de la percepción del dolor, sin embargo, es posible producir sedación a partir de esta, que en caso de aparecer será como efecto secundario a la medicación [5]. Previamente se reportó que un extracto hexánico de la corteza de *Calophyllum brasiliense* presentó efectos tipo depresivos en ratones cuando se administró a 1000 mg/kg [6]. Sin embargo, se desconoce cuál de sus principios activos podría ejercer esta actividad tipo depresiva.

En el presente trabajo se demostrará la actividad sedante y depresiva del compuesto soulatrolido extraído de las hojas del árbol *Calophyllum brasiliense*.

MATERIALES Y MÉTODOS

El compuesto soulatrolido fue proporcionado por la Dra. Silvia Laura Guzmán Gutiérrez (Catedrática CONACYT, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM).

Animales de experimentación

Se emplearon ratones de la cepa Balb/c de entre 26 a 32 g de peso promedio, criados y mantenidos en el bioterio de experimentación del Departamento de Farmacia, Universidad Guanajuato, temperatura 28°C aproximadamente, con agua y comida a libre disposición.

Pruebas farmacológicas

Prueba de suspensión de la cola: Una hora antes del inicio del experimento, se administraron distintos grupos de ratones (n=8), a los cuales se les administró: solución salina (vehículo), el control positivo fluoxetina (20 mg/kg) y el soulatrolido (10-50 mg/kg p.o.). Posteriormente, los ratones fueron individualmente suspendidos de la cola mediante un trozo de cinta para enmascarar, que cubrió 1 cm desde el extremo de ésta, desde una altura de 45 cm del suelo. Se registró durante 6 minutos el tiempo en el que el animal permaneció en una postura de completa inmovilidad [7].

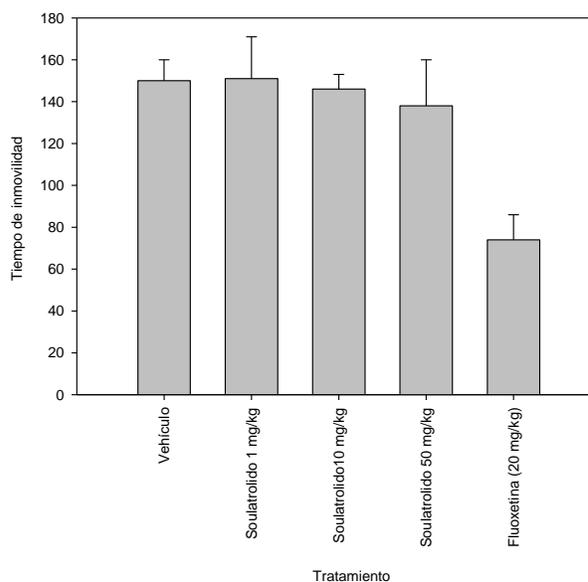
Sueño inducido por pentobarbital: Una hora antes del inicio del experimento, se administraron distintos grupos de ratones (n=8), a los cuales se les administró: solución salina (vehículo), el control positivo clonazepam (1 mg/kg) y el soulatrolido (10-50 mg/kg p.o.). Se administró pentobarbital (35 mg/kg) vía intraperitoneal y se observó el tiempo que tardó el animal en perder el equilibrio (período de latencia) y el tiempo que tardó en recuperarlo (período de sueño) [8].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Prueba de suspensión de la cola

Con el vehículo los ratones permanecieron inmóviles durante 150 ± 10 segundos, lo que se considera como un 100% de tiempo de inmovilidad (Gráfica 1). El soulatrolido no disminuyó o aumento, con respecto al grupo vehículo, el tiempo de inmovilidad de los ratones a ninguna de las dosis empleadas. El control positivo, fluoxetina, disminuyó en un 49% el tiempo de inmovilidad de los ratones (Gráfica 1).

Gráfica 1. Histograma de la relación entre el tiempo que los ratones permanecieron inmóviles y el tratamiento administrado



Se considera que la magnitud de la inmovilidad está correlacionada con el estado depresivo de los animales de experimentación. Los antidepresivos, como la fluoxetina, y los psicoestimulantes disminuyen la inmovilidad, mientras que los neurolepticos y otros fármacos sedantes la incrementan [7]. Los resultados mostraron que el soulatrolido no presenta efectos antidepresivos y tampoco genera depresión en los ratones.

Sueño inducido por pentobarbital

En el grupo vehículo los ratones obtuvieron un tiempo de latencia de inicio de sueño de 5 ± 0.44 minutos y un periodo de sueño de 33 ± 1.59 minutos, lo que se considera como un 100% para ambas etapas. El soulatrolido disminuyó el tiempo de inicio del sueño en un 22% (1 mg/kg), 19% (10 mg/kg), y 39% (50 mg/kg) (grafica 2), con respecto al grupo vehículo, mientras que incrementó la duración del sueño en 59% (1 mg/kg), 65% (10 mg/kg) y 52% (50 mg/kg) (grafica 3). El control positivo, clonazepam disminuyó el tiempo de inicio del sueño en un 51% (grafica 2) y el periodo de sueño aumento en un 180% (grafica 3).

Las sustancias hipnóticas y sedantes tienden a acortar el período de latencia y/o prolongar el período de sueño [8]. El soulatrolido (1-50 mg/kg) potenció los efectos sedantes del pentobarbital, tanto en la fase de inicio del sueño como en la duración del sueño. Por lo cual, se puede considerar que este compuesto presenta efectos sedantes. Este tipo de compuestos pueden ser usados como ansiolíticos. En experimentos posteriores realizaremos pruebas para determinar el efecto ansiolítico del soulatrolido.

CONCLUSIONES

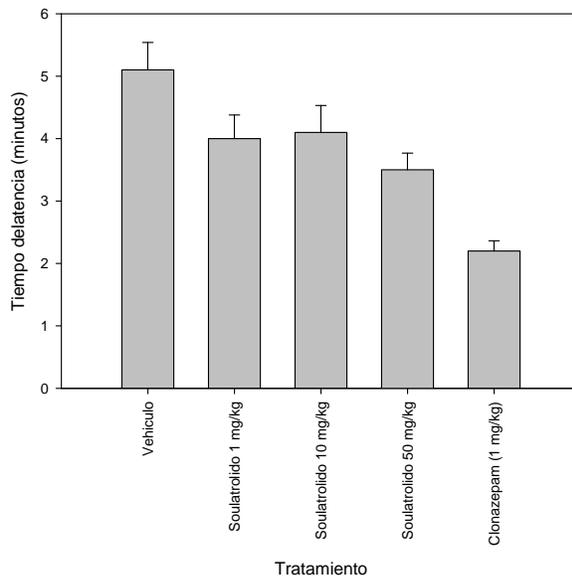
El soulatrolido no produce efectos que promuevan o disminuyan la depresión. El soulatrolido presenta efectos sedantes.

AGRADECIMIENTOS

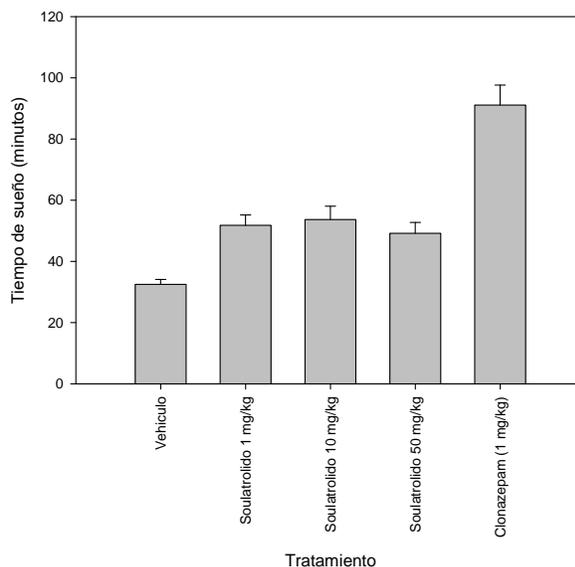
Agradezco a la Universidad de Guanajuato que fue el medio por el cual pude ingresar a los veranos de investigación, agradezco a mis compañeros Mario

Alberto Jerez Méndez y David Esquivel Jerez quienes me apoyaron en la realización de la experimentación, doy las gracias también al profesor Ángel Josabad Alonso Castro quien fue mi asesor durante la realización de este trabajo y finalmente agradezco a mis padres que me

Grafica 2. Histograma de la relacion entre el periodo de latencia para cada tratamiento en la prueba de sueño inducido por pentobarbital.



Grafica 3. Histograma de la relacion entre el periodo de sueño para cada tratamiento en la prueba de sueño inducido por pentobarbital.



apoyaron para poder llevar a cabo este proyecto.

INDUCIDOS POR CUMARINA, AISLADA DE *Hygrophila tytttha* LEONARD. VITAE, 14 (2), 51-58.

REFERENCIAS

[1] CONABIO. (1825). *Calophyllum brasiliense*. CONABIO. Recuperado de http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/info_especies/arboles/docs/24-gutti1m.pdf

[2] Antonio Bernabé, Víctor M. Chávez, Francisco Cruz, Ricardo Reyes. (2015). INDUCCIÓN DE CALLO EN CULTIVOS DEL ÁRBOL TROPICAL *Calophyllum brasiliense* CAMBES, PRODUCTOR DE COMPUESTOS ANTIVIRALES (VIH-1). Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería. Recuperado de http://www.smbb.com.mx/congresos%20smbb/morelia07/TRABAJOS/Area_II/Carteles/CII-27.pdf

[3] Julio César García-Zebadúa, Ricardo Reyes-Chilpa, Maira Huerta-Reyes, Jorge Iván Castillo-Arellano, Sandra Santillán-Hernández, Beatriz Vázquez-Astudillo, José Alberto Mendoza-Espinoza. (2014). EL ÁRBOL TROPICAL *Calophyllum brasiliense*: UNA REVISIÓN BOTÁNICA, QUÍMICA Y FARMACOLÓGICA. VITAE, 21(2), 126-145.

[4] J.C. Gomez-Verjan, E. Estrella-Parra, E.R. Vazquez-Martinez, I. Gonzalez-Sanchez, G. Guerrero-Magos, D. Mendoza-Villanueva, L. Isus, A. Alfaro, M. Cerbon-Cervantes, P. Aloy, R. Reyes-Chilpa. (2016). Risk assessment of Soulatrolide and Mamea (A/BApA/BB) coumarins from *Calophyllum brasiliense* by a toxicogenomic and toxicological approach. *Food and Chemical Toxicology*, (91), 117-129.

[5] Brandstrup Azuero KB, Reina Ferragut CM. (2013). SEDANTES, ANALGÉSICOS Y RELAJANTES MUSCULARES. Sociedad y Fundación Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. Recuperado de <https://www.secip.com/publicaciones-relacionadas/protocolos/category/56-sedo-analgesia-y-relajacion-sedo-analgesia-y-relajacion?download=109:protocolo%20sedoanalgesia%20relajacion%202013>

[6] Oliveira MC, Lemos LM, de Oliveira RG, Dall'Oglio EL, de Sousa Júnior PT, de Oliveira Martins DT. (2014). Evaluation of toxicity of *Calophyllum brasiliense* stem bark extract by in vivo and in vitro assays. *J Ethnopharmacol*. 155(1):30-8.

[7] J. Cárdenas, JF. Navarro. (2002). Modelos animales de ansiedad incondicionada (I). *Psiquiatr Biol*, (9), 18-32.

[8] Sandra Y. Ariza, Diana C. Rueda, Javier Rincón V. Edgar L. Linares Y Mario F. Guerrero. (2007). EFECTOS FARMACOLÓGICOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL