

Aislamiento de fitoquímicos de *Stevia* spp.: Estudio de la actividad anti-*Trypanosoma cruzi* y del mecanismo de acción

Jimena Borgo

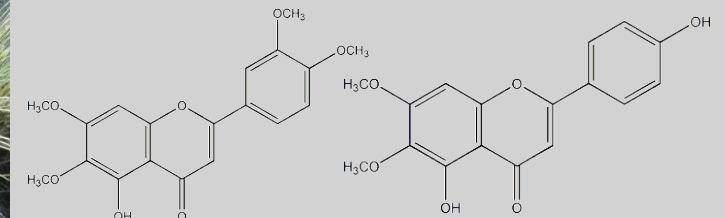
Farmacognosia

Introducción / Antecedentes

Stevia alpina: Fuente de la lactona sesquiterpénica (STL) **estafietin**. Eficacia demostrada *in vitro* e *in vivo* contra *T. cruzi*



Stevia satureiifolia var. *satireiifolia*: Fuente de los flavonoides **circimaritin** y **5-demethylsinensetin** con eficacia reportada *in vitro* contra *T. cruzi*



Objetivos

- Aislar e identificar compuestos tripanocidas de especies del género *Stevia* (Asteraceae)
- Profundizar en el mecanismo de acción de los compuestos aislados

Metodología

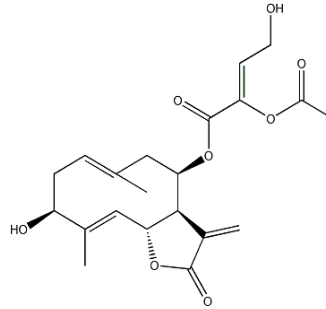
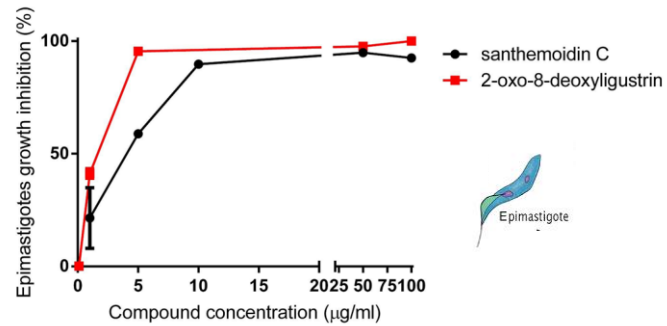
- ★ Extracción S/L, L/L
- ★ Fraccionamiento en columna de vidrio
- ★ Purificación por HPLC
- ★ Identificación por RMN, IR, MS
- ★ Ensayo *in vitro* de inhibición de la proliferación de epimastigotes, supervivencia de tripomastigotes e inhibición de amastigotes de *T. cruzi* en presencia de los compuestos aislados
- ★ Citotoxicidad en células de mamífero
- ★ Ensayos *in vitro* en Tripanotiona reductasa, Trans-sialidasa y Prolil oligopeptidasa de *T. cruzi* (Tc80)
- ★ Estudio de docking molecular de compuestos aislados sobre Tc80

Resultados

Stevia satereiifolia var. *satureiifolia*

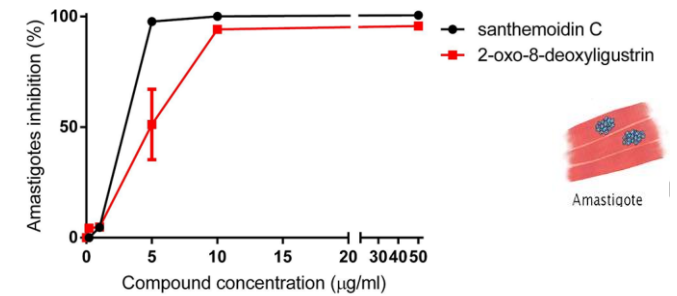
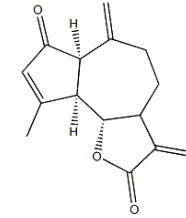
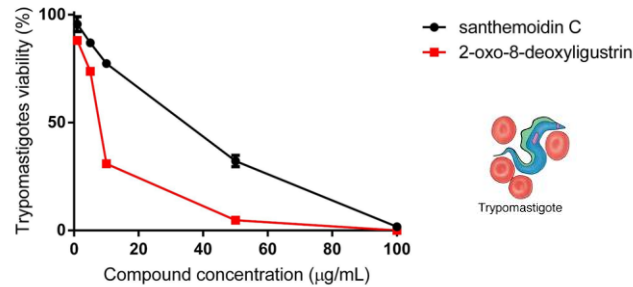
Santhemoidin C

- Actividad *in vitro* contra *T. cruzi*



Stevia alpina

2-oxo-8-deoxiligustrin



IC₅₀: 4.16 y 5.04 µM, respectivamente

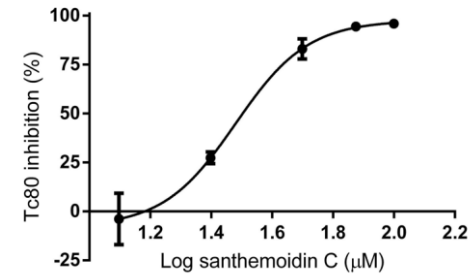
IC₅₀: 61.02 y 37.79 µM, respectivamente

IC₅₀: 5.21 y 9.19 µM, respectivamente

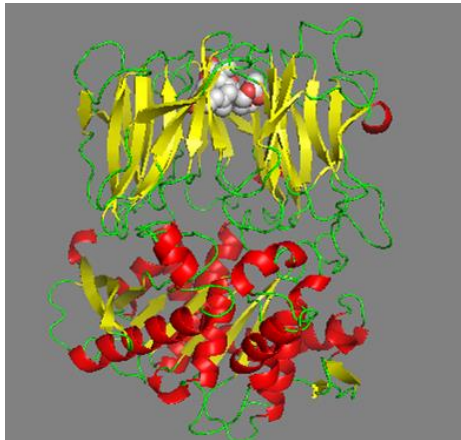
CC₅₀ en células Vero: 19.78 y 22.71 µM, respectivamente

Resultados

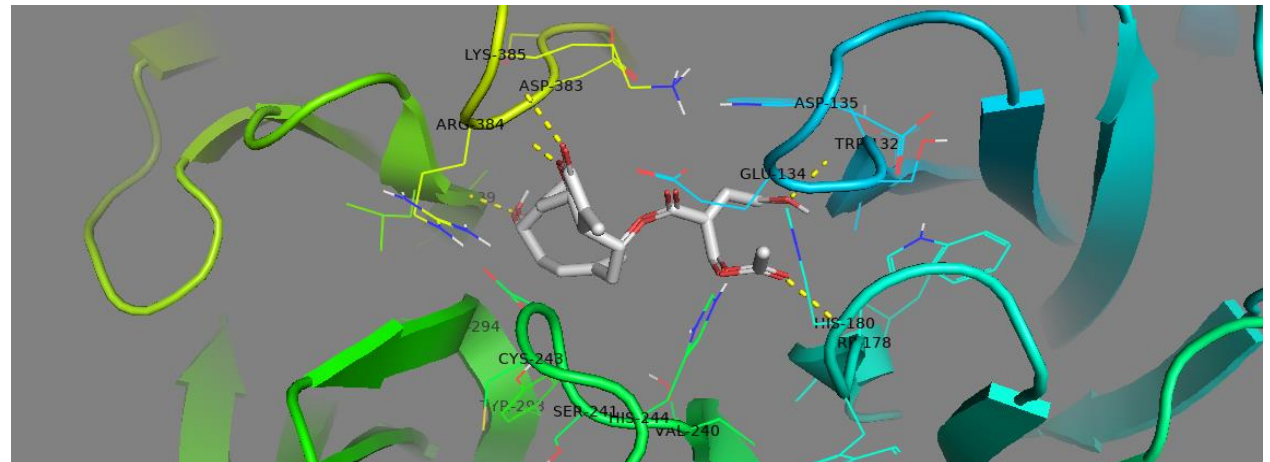
- Tripanotona reductasa y Trans-sialidasa no fueron inhibidas *in vitro* por las STLs aisladas a las concentraciones ensayadas.
- Santhemoidin C demostró ser un inhibidor de la Tc80
- En el estudio de docking molecular santhemoidin C demostró una alta energía de unión con la Tc80 y la formación de 5 puentes de H.



IC_{50} : 34.90 µM



$\Delta G_{dock} = -8.5$ kcal/mol



Conclusiones / Bibliografía /Agradecimientos

- ❖ Las plantas del género *Stevia* son promisorias fuentes de compuestos con actividad anti-*T. cruzi*.
- ❖ Las lactonas sesquiterpénicas santhemoidin C y la 2-oxo-8-desoxiligustrin son fitoquímicos de interés para el estudio de estructuras químicas con potencial tripanocida.
- ❖ Inhibidores de la Tc80 como la santhemoidin C representarían moléculas con un mecanismo de acción molecular novedoso.

Bibliografía

- Borgo, J.; Laurella, L.C.; Martini, F.; Catalán, C.A.N.; Sülsen, V.P. Stevia Genus: Phytochemistry and Biological Activities Update. *Molecules* **2021**, *26*, 2733, doi:[10.3390/molecules26092733](https://doi.org/10.3390/molecules26092733).
- Sülsen, V. P., Lizarraga, E. F., Elso, O. G., Cerny, N., Alberti, A. S., Bivona, A. E., Malchiodi, E. L., Cazorla, S. I., & Catalán, C. A. N. (2019). Activity of estafietin and analogues on trypanosoma cruzi and leishmania braziliensis. *Molecules*, *24*(7). <https://doi.org/10.3390/molecules24071209>
- Beer, M. F., Frank, F. M., Elso, O., Bivona, A., Cerny, N., Giberti, G., Malchiodi, E., Martino, V., Alonso, M. R., Sülsen, V., & Cazorla, S. I. (2016). Trypanocidal and leishmanicidal activities of flavonoids isolated from *Stevia satureiifolia* var. *satureiifolia*. *Pharmaceutical Biology*, *54*(10), 2188–2195. <https://doi.org/10.3109/13880209.2016.1150304>

Agradecimientos

Director: Dra. Valeria P. Sülsen – IQUIMEFA (UBA-CONICET), Co-director: Dra. María Florencia Martini – IQUIMEFA (UBA-CONICET), Director Adjunto: Dr. Augusto E. Bivona – IDEHU (UBA-CONICET); IMPaM (UBA-Conicet); IIBIO (UNSAM-Conicet); Laboratorio de moléculas bioactivas (CENUR-UdelaR).