

## LACTONAS SESQUITERPÉNICAS: PROMISORIO GRUPO DE COMPUESTOS NATURALES BIOACTIVOS

Virginia Susana Martino<sup>1\*</sup> & Valeria Patricia Sülsen<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> CONICET – Universidad de Buenos Aires. Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco - CONICET (IQUIMEFA), Junín 956 2°P (1113). Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Universidad de Buenos Aires, Cátedra de Farmacognosia, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956 2°P (1113). Buenos Aires, Argentina.

\*Autor para correspondencia. E-mail: [gnosia16@gmail.com](mailto:gnosia16@gmail.com)

### INDICE

Lactonas sesquiterpénicas: promisorio grupo de compuestos naturales bioactivos	24
INDICE	24
RESUMEN	24
SUMMARY.	25
Sesquiterpene lactones: promising group of natural bioactive compounds	25
Introducción	25
Aspectos químicos	26
Lactonas sesquiterpénicas más representativas	27
Santonina	28
Artemisinina	28
Partenólido	29
Costunólido	29
Dehidroleucodina	29
Helenalina	29
Tapsigargina	30
Arglabina	30
Cinaropicrina	30
Otras lactonas sesquiterpénicas	30
Toxicidad	32
Conclusiones	32
Referencias bibliográficas	33
Agradecimientos	37

### RESUMEN

Las lactonas sesquiterpénicas son un grupo de compuestos naturales presentes mayormente en la familia Asteraceae, pero también en Apiaceae, Magnoliaceae y Lauraceae. Al día de hoy se han informado alrededor de 8000 de estos compuestos. Consisten en un esqueleto de quince carbonos con numerosas modificaciones que resultan en una variedad de estructuras con la característica común de tener un anillo de  $\gamma$ -lactona. Se clasifican en cuatro grandes grupos: germacranólidos, eudesmanólidos, guaianólidos y pseudoguaianólidos, existiendo diversos subgrupos. Hay un interés creciente en este tipo de moléculas debido a que presentan una diversidad de actividades biológicas. Entre ellas la actividad antimicrobiana, antitumoral, antiinflamatoria, antioxidante, antiulcerogénica, mollusquicida, antihelmíntica, hepatoprotectora, antiprotozoaria y antidepresiva. Poseen también propiedades amargas. Además, juegan un rol importante en la interacción de las plantas y los insectos, actuando como atrectores, disuasivos y antialimentarios. Las lactonas sesquiterpénicas fueron consideradas en un principio como muy citotóxicas, pero las modificaciones químicas introducidas en estas moléculas han incrementado sus actividades

biológicas y han disminuido su citotoxicidad, de modo que han atraído la atención como moléculas líderes. Los derivados de la artemisinina, arteéter y arteméter, son drogas usadas en la actualidad y la mipsagargina, una prodroga obtenida a partir de la tapsigargina y el dimetilamino partenólido, un análogo sintético del partenólido, están bajo ensayos clínicos. En este trabajo se presentarán los resultados más relevantes encontrados en la literatura sobre las lactonas sesquiterpénicas más representativas: artemisinina, partenólido, cinaropicrina, dehidroleucodina, mexicanina, helenalina, costunólido, santonina, arglabina y tapsigargina.

## SUMMARY.

### SESQUITERPENE LACTONES: PROMISING GROUP OF NATURAL BIOACTIVE COMPOUNDS

Sesquiterpene lactones are a group of naturally occurring compounds most of them found in the Asteraceae family but also present in Apiaceae, Magnoliaceae, and Lauraceae. To date about 8000 compounds have been reported. They consist of a fifteen carbon backbone with numerous modifications resulting in a variety of structures but with the common feature of a  $\gamma$ -lactone ring. They are classified in four major groups: germacranolides, eudesmanolides, guaianolides, and pseudoguaianolides, though there are other subtypes. There has been an increasing interest in sesquiterpene lactones due to the wide range of biological activities they present. Among the activities found, antimicrobial, antitumor, antiinflammatory, antioxidant, antiulcerogenic, molluscicidal, antihelminthic, hepatoprotective, antiprotozoal, antidepressant, and bitter properties have been described. Besides, they play an important role in the interaction of plants with insects acting as attractants, deterrents, and antifeedants. These compounds were considered at first highly cytotoxic, but chemical transformations have enhanced their biological activities and diminished their cytotoxicity, so considerable attention has been drawn again on them as lead molecules. Artemisinin derivatives, artesunate, and artemether are drugs currently being employed, and dimethylaminoparthenolide, a parthenolide synthetic analogue, and mipsagargin, a prodrug from thapsigargin, are under clinical trials. A summary with the most important findings about the known sesquiterpene lactones, artemisinin, parthenolide, cynaropicrin, dehydroleucodine, mexicanin, helenalin, costunolide, santonin, arglabin, and thapsigargin, will be given.

**Palabras clave:** actividad biológica, estructura química, lactonas sesquiterpénicas

**Key words:** biological activities, sesquiterpene lactones, structure

## INTRODUCCIÓN

Los productos naturales han desempeñado un rol muy importante en la salud humana desde los tiempos antiguos y constituyen una de las fuentes principales de compuestos bioactivos y de modelos estructurales para ulteriores modificaciones químicas. La utilización de los productos naturales y sus derivados sigue siendo en la actualidad una alternativa válida para el desarrollo de nuevas drogas útiles a la terapéutica (Newman & Cragg, 2016). Recientemente en 2015, la adjudicación del Premio Nobel de Medicina a la Dra. Youyou Tu, por el descubrimiento de la artemisinina, un componente utilizado en la actualidad en la terapia combinada para la malaria, atrajo la atención tanto de los investigadores como del público en general sobre el potencial de los productos de origen natural y la utilidad de los conocimientos provenientes de la medicina tradicional (The Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, 2017).

Dentro de la variada gama de compuestos presentes en las plantas se encuentran las lactonas sesquiterpénicas (STLs) que constituyen un grupo muy numeroso de moléculas naturales de bajo peso molecular y comprenden más de 8000 compuestos. Están presentes mayormente en la familia Asteraceae, pero se han encontrado también representantes en las familias Apiaceae, Magnoliaceae y Lauraceae (Padilla González *et al.*, 2016). Se encuentran mayormente en las hojas y cabezuelas florales de las plantas en un porcentaje variable que puede ir de 0.001 a 8% de peso seco (Chaturvedi, 2011). En algunos casos se almacenan en cantidad en los tricomas de las hojas (Amorim *et al.*, 2013).

En el vegetal cumplen el rol de protección frente a predadores y como moléculas de señalización para la comunicación con otros organismos del ecosistema (Rodríguez *et al.*, 1976; Schmidt, 2006). Estos compuestos están presentes en plantas usadas como alimento como la lechuga, achicoria, anís estrellado y en muchas plantas medicinales como Santa María (*Tanacetum parthenium*), artemisia (*Artemisia annua*) y achilea (*Achillea millefolium*) (Chaturvedi, 2011).

Son consideradas importantes quimiomarcadores para estudios biosistemáticos (Heywood *et al.*, 1977).

Las plantas que contienen estos compuestos son bien conocidas por los agricultores porque producen dermatitis por contacto, ya que las STLs son más abundantes en los tricomas de las hojas, o alergia por inhalación de alérgenos en el aire. También se mencionan en la literatura efectos tóxicos sobre el ganado por ingestión de ciertas especies (*Centaurea solstitialis*, *C. maculosa*, *C. repens*, *Helenium spp.* e *Hymenoxis spp.*, *Eupatorium urticifolium*, *Lactuca virosa* y *Tanacetum vulgare*) produciendo irritación ocular, nasal y gastrointestinal en ovejas, cabras, vacas y caballos (Amorim *et al.*, 2013).

Fueron consideradas en un principio muy citotóxicas, pero estudios posteriores revelaron que poseían una cantidad de actividades biológicas interesantes como antimicrobiana, antiinflamatoria, antitumoral, antiviral, antimalárica, antioxidante, antiulcerogénica, molusquicida, antihelmíntica, hepatoprotectora y con efectos sobre el sistema nervioso central y cardiovascular. Las transformaciones químicas introducidas en su estructura han potenciado sus actividades biológicas y han disminuido sus efectos tóxicos. Como ejemplo de esto en la actualidad se usan en terapéutica los derivados de la artemisinina (artesunato y artemeter) para el tratamiento de la malaria, el dimetilamino partenólido y la mipsagargina (una prodroga obtenida de una STL natural que está siendo sometida a estudios clínicos), ambas con efecto anticáncer.

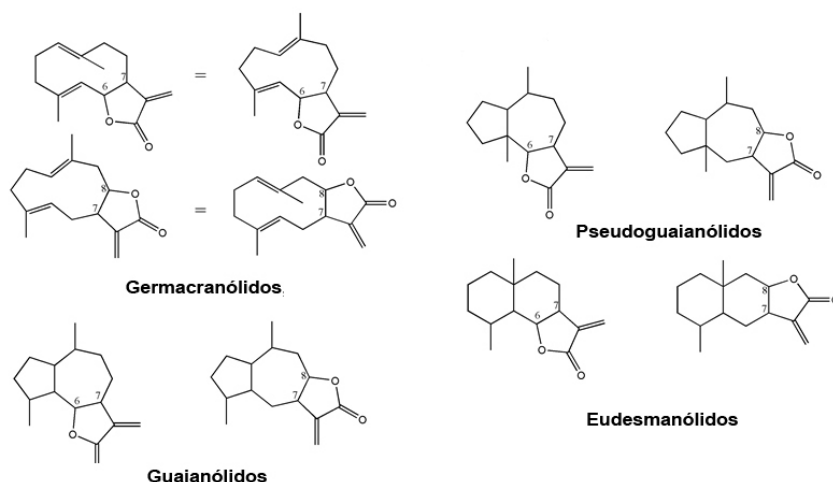
La actividad biológica de las STLs es primariamente atribuida al grupo  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -lactona presente en su estructura que, en una típica reacción de tipo Michael se adiciona a nucleófilos, como ser grupos sulfhidrilos de enzimas, factores de transcripción y de proteínas, en una reacción de alquilación irreversible (Amorim *et al.*, 2013).

Las STLs también desempeñan un rol importante en la interacción de las plantas con los insectos como atractores y antialimentarios (Chaturvedi, 2011; Amorim *et al.*, 2013).

## ASPECTOS QUÍMICOS

Las STLs están constituidas por un esqueleto carbonado de 15 carbonos, son mayormente cíclicas y se caracterizan por la presencia de una  $\gamma$ -lactona, generalmente unida a un grupo exometileno conjugado con el grupo carbonilo (Picman, 1986; Padilla González *et al.*, 2016). La  $\gamma$ -lactona puede formar un ciclo hacia C<sub>6</sub> o C<sub>8</sub> (Figura 1). La estereoquímica de la lactonización puede ser tanto  $\alpha$  como  $\beta$ , ya que el anillo lactónico puede fusionarse con el resto de la estructura en la configuración *trans* o *cis* (Ahern & Whitney, 2014; Padilla González *et al.*, 2016). La configuración *trans* es la más común y como norma el H<sub>7</sub> está en  $\alpha$  (Fischer, 1990). En algunos casos el metileno exocíclico está reducido como en la artemisinina, matricina, achillina y santonina o el doble enlace puede ser endocíclico. El sufijo “ólido” indica la presencia del grupo lactónico en la molécula.

Se clasifican en cuatro grandes grupos: Germacranólidos, Eudesmanólidos, Guaianólidos y Pseudoguaianólidos (Figura 1):



**Figura 1.** Principales grupos de lactonas sesquiterpénicas

Es común en las STLs la presencia de grupos epoxi, hidroxilos, hidroxilos esterificados con acetato, propionato, isobutirato, isovalerato y angelato, entre otros. Los glicósidos de lactonas y la presencia de átomos de azufre o halógenos son raros. En algunas estructuras puede aparecer un segundo grupo lactónico  $\alpha,\beta$  insaturado (mikanólido, deoxielefantopina) o un anillo de ciclopentenona (dehidroleucodina, achillina) (Rodríguez *et al.*, 1976; Picman, 1986; Schmidt *et al.*, 2002).

Es posible encontrar en la literatura algunos capítulos de revisión sobre las STLs en los cuales se consideran diversos aspectos relacionados a ellas. En Yoshioka *et al.* (1973) se presentan los principales tipos estructurales y se consignan los espectros RMN de 200 compuestos; en Fischer *et al.* (1979) y Fischer (1990) se resumen consideraciones biogenéticas sobre estos compuestos y la regulación de sus rutas biosintéticas. Budesinsky & Saman (1995) describen aspectos espectroscópicos de las STLs, principalmente enfocado al análisis de  $^{13}\text{C}$ -RMN de este grupo de compuestos. Rodríguez *et al.*, (1976) y Picman (1986) describen sus actividades biológicas, complementadas más recientemente en el trabajo de Chaturvedi (2011). Chadwick *et al.* (2013) destaca la importancia de estos compuestos desde el punto de vista de su intervención en la fisiología de las plantas como antioxidantes, factores de crecimiento, antialimentarios y aleloquímicos y como principios activos de las plantas usadas en medicina tradicional. Adekenov (2013) y Adekenov & Atazhanova (2013) describen los métodos de aislamiento de estos compuestos y hacen referencia a las modificaciones químicas que se pueden practicar sobre la estructura para exaltar sus actividades biológicas. Adekenov & Atazhanova (2013) describen además las STLs naturales que contienen heteroátomos, sus métodos de extracción y sus actividades biológicas, mientras que Hohmann *et al.* (2016) despliega sus actividades antiinflamatorias. Por otra parte, Padilla González *et al.* (2016) discute el rol fisiológico y protector de las STLs en las plantas.

## LACTONAS SESQUITERPÉNICAS MÁS REPRESENTATIVAS

En la Figura 2 se exponen las estructuras de las lactonas sesquiterpénicas más representativas. La selección se ha hecho en base a las citas en la literatura, sus actividades biológicas o el hecho de ser utilizadas como medicamentos o estar bajo ensayos clínicos.

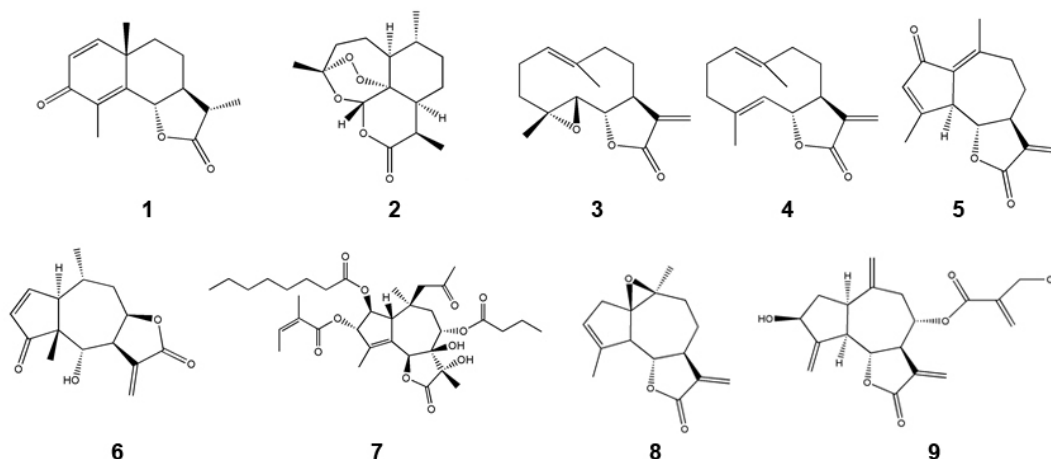


Figura 2. Lactonas sesquiterpénicas más representativas

### Santonina

La santonina (**1**) fue aislada de *Artemisia santonica* (Asteraceae) en 1830 y fue una de las primeras STLs cuya estructura fue dilucidada (Birladeanu, 2003). Fue usada durante mucho tiempo como ascaricida, para eliminar toda clase de gusanos y para tratar la retención de orina y la enuresis causada por atonía de diferentes orígenes. Su uso fue abandonado debido a sus efectos tóxicos. Con el transcurrir de los años la investigación sobre esta STL demostró que poseía actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica (al Harbi *et al.*, 1994). Dado que se trata de una molécula de estructura sencilla ha sido objeto de numerosos estudios químicos que comprenden la síntesis de derivados con el objeto de exaltar sus propiedades antiproliferativas y de diferenciación celular en células de leucemia (Khazir *et al.*, 2013; Kweon *et al.*, 2011; Arantes *et al.*, 2010) y de su actividad antimalárica (Tani *et al.*, 1985), así como para la síntesis de otros guaianólidos y eudesmanólidos de interés.

### Artemisinina

Esta STL fue aislada de *Artemisia annua* (Asteraceae), una planta cuyas partes aéreas son utilizadas en la medicina tradicional china como antimaláricas y febrífugas. La artemisinina (**2**) tiene como característica la presencia de un anillo de endoperóxido en su estructura. Recientemente, la Dra. Youyou Tu recibió, en forma compartida con otros investigadores, el Premio Nobel de Medicina 2015, por su descubrimiento de la artemisinina, principio activo con actividad antimalárica del qinghaosu (*Artemisia annua*). Este premio atrajo la atención sobre la importancia de la investigación de la medicina tradicional y de los productos naturales (The Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, 2017).

Actualmente, la artemisinina y sus derivados se utilizan en el tratamiento de la malaria contra cepas resistentes de *Plasmodium falciparum*. Se han informado otras actividades para este compuesto como la actividad leishmanicida (Lezama Dávila *et al.*, 2007; Ghaffarifar *et al.*, 2015) y marcando su potencialidad como anticáncer debido a su capacidad de inhibir el crecimiento celular e inducir apoptosis en células de carcinoma hepatocelular (SMMC-7721) (Deng *et al.*, 2013) y otras líneas celulares (Crespo Ortiz & Wei, 2012; Das, 2015). Actualmente algunos derivados de la artemisinina están en fase I y II de ensayos clínicos en otros tipos de cáncer de pecho, colorectal y pulmón (Lone *et al.*, 2015). También ha sido descrita su actividad contra *Helicobacter pylori* (Sisto *et al.*, 2016).

### Partenólido

El partenólido (**3**) es un principio activo presente en *Tanacetum parthenium*, Asteraceae (Liu, 2013). Esta hierba es conocida con los nombres vulgares de feverfew o Santa María, según el país, utilizada en Europa por centurias para el tratamiento de la migraña, fiebre y artritis (Chaturvedi, 2011). El partenólido posee efecto antiproliferativo e induce selectivamente la apoptosis en células cancerosas de melanoma, pecho, colon, pulmón y leucemia entre otras (Wu *et al.*, 2006; Parada Turska *et al.*, 2007; Czyz *et al.*, 2010; Gunn *et al.*, 2011, Mathema *et al.*, 2012). Se han descrito otras actividades para este compuesto como la actividad frente a *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania* spp. (Tiunan *et al.*, 2005; Izumi *et al.*, 2008), antiinflamatoria (Wang & Li, 2015), antiherpética (Onozato *et al.*, 2009), y antiosteoclastogénica (Kim *et al.*, 2014).

### Costunólido

Se trata de un germacranólido presente en las raíces de *Saussurea lappa*, una hierba de la medicina tradicional china con propiedades anticáncer y antiinflamatorias. Este compuesto (**4**) está también presente en *Magnolia* sp., *Laurus nobilis* y *Costus speciosus*, entre otras especies. Posee un amplio rango de bioactividades: antidiabética y antioxidante (Eliza *et al.*, 2009, 2010), antiinflamatoria (Butturini *et al.*, 2014), antiulcerogénica (Zheng *et al.*, 2016), anticlastogénica (Cheon *et al.*, 2014) y una actividad anticáncer potencial. El costunólido ejerce su actividad antiproliferativa induciendo apoptosis a través de la generación de radicales libres (Wang *et al.*, 2016) e impidiendo la división celular (Liu *et al.*, 2011; Lin *et al.*, 2016), entre otros mecanismos. Presenta actividad antiproliferativa en líneas celulares de cáncer de pulmón (Wang *et al.*, 2016; Hua *et al.*, 2016), pecho (Roy & Manikkam, 2015), colon (Dong *et al.*, 2015), vejiga (Rasul *et al.*, 2013), cáncer ovárico resistente a platino (Yang *et al.*, 2011), hepatoma (Liu *et al.*, 2011) y leucemia (Choi & Lee, 2009).

### Dehidroleucodina

La dehidroleucodina (**5**) es una STL aislada de *Artemisia douglasiana* que muestra actividad citotóxica en células de leucemia humana (Ordóñez *et al.*, 2016) y que inhibe el crecimiento de células de melanoma en modelos animales (Costantino *et al.*, 2016). Reduce la inflamación y el daño gastrointestinal inducido por etanol, protegiendo la mucosa gástrica *in vivo* (Guardia *et al.*, 2003; Wendel *et al.* 2008; Repetto & Boveris, 2010). Posee actividad inhibitoria del crecimiento de las formas infectivas de *T. cruzi* y de promastigotes de *Leishmania mexicana* (Jimenez Ortiz *et al.*, 2005; Barrera *et al.*, 2008). También se ha informado acerca de la actividad de este compuesto sobre cepas multirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa* (Mustafi *et al.*, 2015).

### Helenalina

Se trata de una STL presente en *Arnica montana* y en otras especies de la familia Asteraceae. Las actividades biológicas descritas para la helenalina (**6**) comprenden la actividad citotóxica (Grippio *et al.*, 1992), hepatoprotectora, antiinflamatoria, antioxidante (Lin *et al.*, 2014) y antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* (Boulanger *et al.*, 2007). Afecta la síntesis de esteroides en la corteza adrenocortical de rata (Supornsilchai *et al.*, 2006) y tiene actividad cardiotónica (Itoigawa *et al.*, 1987) y tripanocida (Schmidt *et al.*, 2002; Jimenez-Ortiz *et al.*, 2005).

### Tapsigargina

Es un guaianólido aislado de *Thapsia garganica* (Apiaceae). Esta planta medicinal es originaria de la cuenca del Mar Mediterráneo y ya era mencionada por Hipócrates, Teofrasto, Dioscórides y Plinio como irritante de la piel y útil en el tratamiento de enfermedades pulmonares, catarro, fiebre y para afecciones reumáticas. En la búsqueda justamente del principio irritante de la piel es que se aisló de sus frutos y raíces la tapsigargina (**7**) cuya estructura y configuración fue determinada entre 1980 y 1985. Este compuesto demostró ser un poderoso liberador de histamina y un co-carcinógeno promotor de cáncer de piel en ratones (Andersen *et al.*, 2016). El interés en esta STL derivó del descubrimiento de su capacidad de inhibir la bomba de calcio del retículo sarcoplásmico (SERCA), cuya inhibición produce una alta concentración de calcio en el citosol que conduce a la apoptosis. Se han sintetizado varios análogos de este compuesto y una prodroga, la mipsagargina, ha demostrado una aceptable tolerancia y un buen perfil farmacocinético en pacientes con tumores sólidos. Se han completado ensayos clínicos de Fase I (Mahalingam *et al.*, 2016) y la Food and Drug Administration (EE UU) ha autorizado que el compuesto entre en ensayos clínicos de Fase II en pacientes con carcinoma hepatocelular resistente a sorafenib y en glioblastoma (Nhu & Christensen, 2015). El laboratorio Inspyr Therapeutics Inc. (Texas, USA) ha iniciado ensayos clínicos de Fase II en pacientes con cáncer de próstata (Inspyr, 2016).

### Arglabina

La arglabina (**8**) es una STL del tipo guaianólido aislada de *Artemisia glabella*, una especie que crece en Kasakhstan, Rusia (Adekenov *et al.*, 1982). En 2002, Wong y Brown aislaron este mismo compuesto de *A. myriantha*, una planta usada en la medicina tradicional china. La arglabina demostró actividad citotóxica promisoriosa en diferentes líneas celulares y se obtuvieron derivados semisintéticos mediante la incorporación de átomos de cloro, bromo y grupos amino y epoxi en la molécula que incrementaron su actividad antitumoral. Uno de estos derivados, la dimetilamino arglabina, se encuentra en ensayos clínicos Fase I y II para el tratamiento de cáncer de pulmón, hígado y ovario (Lone *et al.*, 2015) y ha sido patentada en EEUU, Rusia, Kazakhstan, Uzbekistan, Tajikistan, Republica Kirghiz y Georgia (Adekenov, 2016). La arglabina es un agente antitumoral que actúa en forma diferente a la artemisinina, tapsigargina y partenólido, inhibiendo la farnesil transferasa, enzima involucrada en los procesos tumorales. Otras actividades biológicas han sido descritas para este compuesto como su actividad inhibitoria del crecimiento del virus A de la influenza, antiinflamatoria *in vivo* e inmunomoduladora (Lone *et al.*, 2015). Abderrazak *et al.* (2016) demostraron que reduce la inflamación en células pancreáticas del tipo  $\beta$ , representando un compuesto promisorio para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

### Cinaropicrina

La cinaropicrina (**9**) es una STL de tipo guaianólido, que constituye el principio amargo de *Cynara scolymus* y ha sido aislada también de *Saussurea lappa*. Este compuesto inhibe el crecimiento de *Trypanosoma brucei* (Zimmerman *et al.*, 2013) y *T. cruzi* (Da Silva *et al.*, 2013). Es un agente antifotoenvejecimiento (Tanaka *et al.*, 2013), muestra actividad citotóxica en líneas celulares de leucemia (Cho *et al.*, 2004) y posee actividad antiespasmódica (Emerdorfer *et al.*, 2005).

### OTRAS LACTONAS SESQUITERPÉNICAS

La actividad tripanocida de muchas STLs ha sido ampliamente documentada (Sülzen & Martino, 2018; Alberti *et al.*, 2018), hecho que las convierte en compuestos promisorios para el desarrollo de nuevos agentes

tripanocidas. En investigaciones realizadas en el Instituto de la Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA) (UBA-CONICET) y la Cátedra de Farmacognosia de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, se ha demostrado que STLs pertenecientes al grupo de los ambrosanólidos, como la psilostachina (**10**), psilostachina C (**11**), cordilina (**12**) y cumanina (**13**) (Figura 3), aisladas de especies argentinas del género *Ambrosia*, presentan actividad tripanocida *in vitro* sobre los diferentes estadios de *T. cruzi*: epimastigotes, tripomastigotes y amastigotes, con buenos índices de selectividad. Además, en modelos experimentales en ratón psilostachina, psilostachina C y cumanina produjeron una reducción significativa en los niveles de parasitemia en los ratones infectados y se observó un aumento de la tasa de supervivencia con respecto al grupo control (Sülsen *et al.*, 2008, 2011, 2013). El mecanismo de acción de psilostachina sería a través de la interacción con la hemina, mientras que psilostachina C ejercería su actividad tripanocida a través de la inhibición de la síntesis de esteroides (Sülsen *et al.*, 2016).

Otras STLs, pertenecientes al grupo de los germacranólidos, específicamente germacrólidos: mikanólido (**14**), deoximikanólido (**15**) y dehidromikanólido (**16**) (Figura 3), aisladas de plantas argentinas del género *Mikania*, por el mismo grupo de investigación, presentaron actividad *in vitro* sobre las formas infectivas y no infectivas del parásito. Deoximikanólido además fue activo *in vivo* en un modelo murino de Enfermedad de Chagas (Laurella *et al.*, 2017). Esta STL ejercería su actividad tripanocida actuando como un agente bloqueante de grupos tioles y produciendo disfunción mitocondrial en *T. cruzi* (Puente *et al.*, 2019).

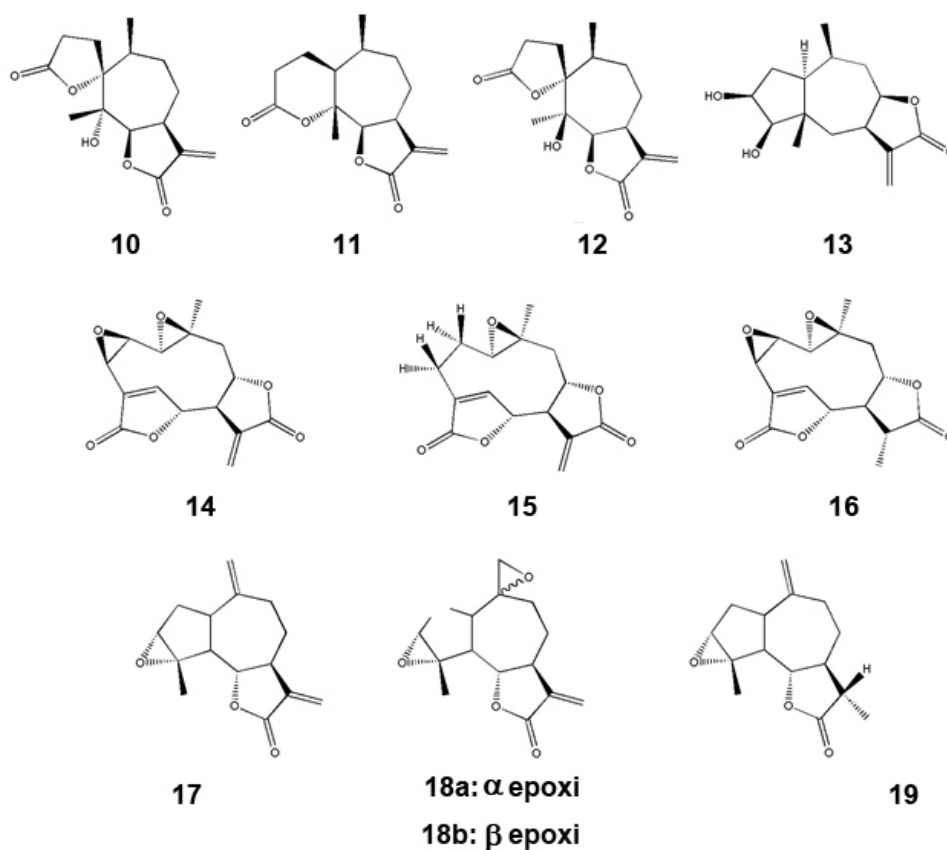


Figura 3. Otras lactonas sesquiterpénicas



Psilostachina, psilostachina C, cumanina y cordilina, así como mikanólido, deoximikanólido y dehidromikanólido demostraron además actividad sobre promastigotes de *Leishmania mexicana*, *L. braziliensis* y/o *L. amazonensis* (Sülsen *et al.*, 2008, 2013, Laurella *et al.*, 2017).

Recientemente, Sülsen *et al.* (2019) reportaron la actividad tripanocida y leishmanicida de derivados semi-sintéticos de la STL estafietina (**17**) aislada de *Stevia alpina* (Asteraceae) (Figura 3). El derivado epoxidado de estafietina (**18**) fue el compuesto más activo frente a las formas infectivas e intracelulares de *T. cruzi*, mientras que estafietina y dihidroestafietina (**19**) resultaron los compuestos más activos y selectivos sobre *L. braziliensis*.

## TOXICIDAD

Las propiedades biológicas de las STLs son atribuidas al grupo  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -lactona que poseen, aunque otros grupos como el grupo  $\alpha,\beta$  ciclopentenona, las cadenas laterales insaturadas y grupos epoxi pueden influir en su actividad. El grupo  $\alpha,\beta$  insaturado puede reaccionar con grupos sulfhidrilos presentes en enzimas y proteínas, conduciendo a importantes efectos tóxicos. Las mismas características que hacen de las STLs moléculas interesantes como medicinas pueden ser también responsables de su toxicidad (Amorim *et al.*, 2013).

Los granjeros saben desde hace tiempo que las plantas que contienen este tipo de compuestos causan dermatitis de contacto y síntomas tóxicos en sus animales. Las ovejas, cabras, caballos y ganado vacuno muestran molestias nasales, oculares y gastrointestinales por consumir ciertas especies como *Centaurea solstitialis*, *C. maculosa*, *C. repens*, *Helenium* spp. e *Hymenoxis* spp., *Eupatorium urticifolium*, *Lactuca virosa*, y *Tanacetum vulgare*. La ingestión de *C. solstitialis* por un largo periodo produce en los caballos una enfermedad conocida como encéfalomalasia nigroestriatal, enfermedad neurológica que produce síntomas semejantes al Parkinson y puede inclusive desencadenar la muerte. Se considera responsable de estos síntomas a la cinaropicrina, una STL y a amins presentes en esta especie.

Las STLs del tipo picrotoxano y seco-prezizaano también actúan como neurotoxinas. Se han reportado convulsiones epileptoides en niños producidas por la ingestión de frutos de *Coriaria myrtifolia* y *C. ruscifolia*, que contienen STLs de tipo prezizaano. El anís estrellado de la China (*Illicium verum*) puede ser confundido con otra especie (*Illicium anisatum*) que contiene anisatina, una STL de tipo seco-prezizaano que produce convulsiones tónicas y clónicas.

Las STLs también producen efectos tóxicos en mamíferos herbívoros, poseen actividad insecticida, tienen efecto en la capacidad reproductiva de los animales y causan dermatitis de contacto (Heywood *et al.*, 1977). Los estudios sobre la genotoxicidad de las STLs son escasos. La artemisinina, usada en el tratamiento de la malaria, tiene efectos embriotóxicos en rata, aunque no se han reportado efectos en mujeres embarazadas. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud aconseja no usar esta droga en el primer trimestre del embarazo.

## CONCLUSIONES

Las lactonas sequiterpénicas constituyen un importante grupo de compuestos naturales con una variedad de actividades biológicas interesantes cuya investigación química y farmacológica debe profundizarse para poder así ser empleadas como prototipos para el desarrollo de nuevas drogas útiles a la terapéutica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abderrazak A., K. El Hadri, E. Bosc, B. Blondeau, M.N. Slimane, B. Buchele *et al.* (2016) Inhibition of the inflammasome NLRP3 by arglabin attenuates inflammation, protects pancreatic  $\beta$ -Cells from apoptosis, and prevents Type 2 Diabetes Mellitus development in ApoE2Ki mice on a chronic high-fat diet. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 357(3):487-94. doi: 10.1124/jpet.116.232934.
- Adekenov S., M.N. Mukhammetzhanov, A. D Kagarlitskii, A.N.Kupriyanov (1982) Argalbin a new sesquiterpene lactone from *Artemisia glabella*. *Chem. Nat. Compd.* 18:623-4.
- Adekenov S.M. (2013) Natural sesquiterpene lactones as renewable chemical materials for new medicinal products. *Euras. Chem. Tech. J.* 15:163-174.
- Adekenov S.M. & G.A. Atazhanova (2013) Heteroatom-containing natural sesquiterpene lactones and methods for their obtaining. *Euras. Chem. Tech. J.* 15:195-208.
- Adekenov S.M. (2016) Chemical modifications of arglabin and biological activity of its new derivatives. *Fitoterapia* 110:196-205.
- Ahern J.R. & K.D. Whitney (2014) Sesquiterpene lactone stereochemistry influences herbivore resistance and plant fitness in the field. *Ann. Bot.* 113(4):731-40.
- Alberti, A., N. Cerny, A. Bivona A. & S. Cazorla (2018) "Antitrypanosomal and antileishmanial activities", in "Sesquiterpene lactones. Advances in their chemistry and biological aspects" (V. Sülsen & V. Martino, eds.), Springer, Cham., Switzerland, pp. 275-301.
- al-Harbi M.M., S. Qureshi, M.M. Ahmed, M. Raza, G.A. Miana, A.H. Shah (1994) Studies on the antiinflammatory, antipyretic and analgesic activities of santonin. *Jpn. J. Pharmacol.* 64(3):135-9.
- Amorim H.R., R.M. Gil da Costa, C. Lopes, M.M. Bastos (2013) Sesquiterpene lactones: adverse health effects and toxicity mechanisms. *Crit. Rev. Toxicol.* 43:559-79.
- Andersen T.G., C. Quiñonero López, T. Manczak, K. Martinez, H.T. Simonsen (2016) Thapsigargin from *Thapsia* L. to mipsagargin. *Molecules* 20:6113-27.
- Arantes F.F., L.C. Barbosa, C.R. Maltha, A.J., Demunder, P. Marcal da Costa, J.R. Ferreira *et al.* (2010) Synthesis of novel  $\alpha$ -santonin derivatives as potential cytotoxic agents. *Eur. J. Med. Chem.* 45(12):6045-51. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.10.003.
- Barrera P.A., V. Jimenez-Ortiz, C. Tonn, O. Giordano, N. Galanti, M.A. Sosa (2008) Natural sesquiterpene lactones are active against *Leishmania mexicana*. *J. Parasitol.* 94(5):1143-49. doi: 10.1645/GE-1501.1.
- Birladeanu L. (2003) The stories of santonin and santonic acid. *Angew. Chem. Int. Ed Engl* 42(11):1202-08.
- Boulanger D., E. Brouillette, F. Jaspar, F. Maloian, J. Mainil, F. Bureau *et al.* (2007) Helenalin reduces *Staphylococcus aureus* infection *in vitro* and *in vivo*. *Vet. Microbiol.* 119: 330–8.
- Budesinsky M., D. Saman (1995) "Carbon  $^{13}$ NMR spectra of sesquiterpene lactones", in Webb G (ed), vol 30. Academic Press, London, pp 231–475.
- Butturini E., R. Di Paola, H. Suzuki, I. Paterniti, A. Ahmad, S. Mariotto *et al.* (2014) Costunolide and dehydrocostuslactone, two natural sesquiterpene lactones, ameliorate the inflammatory process associated to experimental pleurisy in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 730(1):107-15.
- Chadwick M., H.Trewin, F. Gawthrop, C. Wagstaff (2013) Sesquiterpenoid lactones: benefits to plants and people. *Int. J. Mol. Sci.* 14:12780-805. doi 10.3390/ijms140612780.
- Chaturvedi D. (2011) "Sesquiterpene lactones: structural diversity and their biological activities", in: "Opportunity, challenge and scope of natural products in medicinal chemistry" (V. K. Tiwari and B.B. Mishra, eds.), Research Signpost, Kerala, India, pp. 313-34. ISBN: 978-81-308-0448-4.
- Cheon Y.H., M.J. Song, J.Y. Kim, S.C. Kwak, J.H. Park, C.H. Lee *et al.* (2014) Costunolide inhibits osteoclast differentiation by suppressing c-Fos transcriptional activity. *Phytother. Res.* 28(4):586-92.
- Cho J.Y., A.R. Kim, J.H. Jung, T. Chun, M.H. Ree, E.S. Yoo *et al.* (2004) Cytotoxic and proapoptotic activities of cynaropicrin, a sesquiterpene lactone, on the viability of leukocyte cancer cell lines. *Eur. J. Pharmacol.* 492(2-3):85-94.
- Choi J.H. & K.T. Lee (2009) Costunolide-induced apoptosis in human leukemia cells: involvement of c-Jun N-terminal kinase activation. *Biol. Pharm. Bull.* 32(10):1803-08.
- Costantino V., L. Lobos Gonzalez, J. Ibáñez, D. Fernández, F.D Cuello Carrión, M.A. Valenzuela *et al.* (2016) Dehydroleucodine inhibits tumor growth in a preclinical melanoma model by inducing cell cycle arrest, senescence and apoptosis. *Cancer Lett.* 372:10-23.

- Crespo Ortiz M.P. & M.Q. Wei (2012) Antitumour activity of artemisinin and its derivatives: from a well-known antimalarial agent to a potential anticancer drug. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012:247597. doi:10.1155/2012/247597.
- Cyz M., K. Lesiak Mieczkowska, K. Koprowska, A. Szulawska-Mroczek, M. Wozniak et al. (2010) Cell context-dependent activities of parthenolide in primary and metastatic melanoma cells. *Br. J. Pharmacol.* 160(5):1144-57.
- Da Silva C.F., G. Batista da Gama, J.S. De Araujo. M.M. Batista, J. Lionel, E.M. de Souza et al.. (2013) Activities of psilostachyn A and cynaropicrin against *Trypanosoma cruzi* in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 57(11):5307-05.
- Das A.K. (2015) Anticancer effect of antimalarial artemisinin compounds *Ann. Med. Health Sci. Res.* 5(2):93-102. doi:10.4103/2141-9248.153609.
- Deng X.R., Z.X. Liu, F. Liu, L. Pan, H.P. Yu, J.P. Jiang et al. (2013) Holotransferrin enhances selective anticancer activity of artemisinin against human hepatocellular carcinoma cells. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 33(6):862-65.
- Dong G.Z., A.R. Shim, J.S. Hyeon, H.J. Lee, J.H. Ryu (2015) Inhibition of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway by dehydrocostus lactone and costunolide in colon cancer cells. *Phytother. Res.* 29(5):680-6.
- Eliza J., P. Daisy, S. Ignacimuthu (2010) Antioxidant activity of costunolide and eremanthin isolated from *Costus speciosus* (Koen ex. Retz) Sm. *Chem. Biol. Interact.* 188(3):467-72. doi: 10.1016/j.cbi.2010.08.002.
- Eliza J., P. Daisy, S. Ignacimuthu, V. Duraipandiyar (2009) Normo-glycemic and hypolipidemic effect of costunolide isolated from *Costus speciosus* (Koen ex. Retz.) Sm. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Chem. Biol. Interact.* 179(2-3):329-34.
- Emendorfer F., F. Bellato, V.F. Noldin, V. Cechinel Filho, R.A. Yunes, F. Delle Monache et al. (2005) Antispasmodic effect of fractions and cynaropicrin from *Cynara scolymus* on guinea pig ileum. *Biol. Pharm. Bull.* 28(5):902-4.
- Fischer N.H., E.J. Oliver, H.D. Fischer (1979) "The biogenesis and chemistry of sesquiterpene lactones", in "Progress in chemistry of organic natural products" (Herz W., H. Grisebach, G.W. Kirby eds.) vol 38, Springer Verlag, New York, pp. 47-390.
- Fischer N.H. (1990) "Sesquiterpene lactones: biogenesis and biomimetic transformations", in "Biochemistry of the mevalonic acid pathway to terpenoids" (Towers G., H. Towers eds.), Plenum Press, New York, pp. 161-201.
- Ghaffarifar F., F. Esavand Heydari, A. Dalimi, M. Z. Hassan, M. Delavari, H. Mikaeiloo (2015) Evaluation of apoptotic and antileishmanial activities of artemisinin on promastigotes and BALB/C mice infected with *Leishmania major*. *Iran. J. Parasitol.* 10(2):258-67.
- Grippo A.A., I.H. Hall, H. Kiyokawa, H. Muraoka, Y.C. Shen, K.H. Lee (1992) The cytotoxicity of helenalin, its mono and difunctional esters, and related sesquiterpene lactones in murine and human tumour cells. *Drug. Des. Discov.* 8(3):191-206.
- Guardia T., A.O. Juarez, E. Guerreiro, J.A. Guzmán, L. Pelzer (2003) Antiinflammatory activity and effect on gastric acid secretion of dehydroleucodine isolated from *Artemisia douglasiana*. *J. Ethnopharmacol.* 88(2-3):195-8.
- Gunn E.J., J.T. Williams, D.T. Huynh, M.J. Iannotti, C. Han, F.J. Barrios et al.. (2011) The natural products parthenolide and andrographolide exhibit anticancer stem cell activity in multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* 52(6):1085-97.
- Heywood V.H., J.B. Harbone, B.L. Turner (1977) "An overture to the Compositae", in "The biology and chemistry of the Compositae (Heywood J.B., J.B. Harbone, B.L. Turner eds.)", vol 1, Academic Press, New York, London, pp 1-20.
- Hohmann M., D. Longhi-Balbinot, C. Guazelli et al. (2016) "Sesquiterpene lactones: Structural diversity and perspectives as anti-inflammatory molecules", in "Studies in natural products chemistry: bioactive natural products", Atta-ur-Rahman FRS (ed.), vol 49, Elsevier, Amsterdam, pp 313-34.
- Hua P., G. Zhang, Y. Zhang, M. Sun, R. Cui, X. Li et al. (2016) Costunolide induces G1/S phase arrest and activates mitochondrial-mediated apoptotic pathways in SK-MES 1 human lung squamous carcinoma cells. *Oncol. Lett.* 11(4):2780-86.
- Inspyr Therapeutics Inc. (Texas, Unites States) (2016) Inspyr Therapeutics Announces Mipsagargin Ph 2 Trial for Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma Expressing PSMA. <http://www.inspyr.com/news/press-releases/detail/625/inspyr-therapeutics-announces-mipsagargin-ph-2-trial-for>. Accessed 18 Aug 2016.
- Itoigawa M., K. Takeya, H. Furukawa, K. Ito (1987) Mode of cardiotoxic action of helenalin, a sesquiterpene lactone, on guinea pig ventricular myocardium. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 9(2):193-201.
- Izumi E., L.G. Morello, T. Ueda-Nakamura, S. E. Yamada-Ogatta, B.P. Filho, D.A. Cortez et al. (2008) *Trypanosoma cruzi*: antiprotozoal activity of parthenolide obtained from *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip. (Asteraceae, Compositae) against epimastigote and amastigote forms. *Exp. Parasitol.* 118(3):324-30.

- Jimenez-Ortiz V., S.D. Brengio, O. Giordano, C. Tonn, M. Sánchez, M.H. Burgos *et al.* (2005) The trypanocidal effect of sesquiterpene lactones helenalin and mexicanin on cultured epimastigotes. *J. Parasitol.* 91(1):170-4.
- Khazir J., P.P. Singh, D.M. Reddy, I. Heyder, S. Shafi, S.D. Sawant *et al.* (2013) Synthesis and anticancer activity of novel spiro-isoxazoline and spiro-isoxazolidine derivatives of  $\alpha$ -santonin. *Eur. J. Med. Chem.* 63:279-89. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.01.003.
- Kim J.Y., Y.H. Cheon, K.H. Yoon, M. Sue Lee, J. Oh (2014) Parthenolide inhibits osteoclast differentiation and bone resorbing activity by down-regulation of NFATc1 induction and c-Fos stability, during RANKL-mediated osteoclastogenesis. *BMB Reports* 47(8):451-6.
- Kweon S.H., K.T. Kim, J. H. Hong, T.S. Kim, B.G. Choi (2011) Synthesis of C (6)-epimer derivatives of diacetoxy acetal derivative of santonin and their inducing effects on HL-60 leukemia cell differentiation. *Arch. Pharm. Res.* 34(2):191-8. doi: 10.1007/s12272-011-0202-4.
- Laurella L., N. Cerny, A. Bivona, A. Sanchez Aliberti, G. Giberti, E. Malchiodi, *et al.* (2017) Assessment of sesquiterpene lactones isolated from *Mikania* plant species for their potential efficacy against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* sp. *Plos Neglected Trop. Dis.* 11 (9) doi.org/10.1371/journal.pntd.0005929.
- Lezama Dávila C.M., A.R. Satoskar, M. Úc Encalada, A.P. Isaac-Marquez (2007) Leishmanicidal activity of artemisinin, deoxoartemisinin, artemether and arteether. *Nat. Prod. Comm.* 2(1):1-4.
- Lin X., Z. Peng, C. Su (2016) Potential anti-cancer activities and mechanisms of costunolide and dehydrocostuslactone. *Int. J. Mol. Sci.* 16 (5):10888-906.
- Lin X., Z. Shijun, H. Renbin, R. Huang, Q. Huang (2014) Helenalin attenuates alcohol-induced hepatic fibrosis by enhancing ethanol metabolism, inhibiting oxidative stress and suppressing HSC activation. *Fitoterapia* 95:203-13.
- Liu C.Y., H.S. Chang, I.S. Chen, C.J. Chen, M.L. Hsu, S.L. Su *et al.* (2011) Costunolide causes mitotic arrest and enhances radiosensitivity in human hepatocellular carcinoma cells. *Radiat. Oncol.* 6:56. doi: 10.1186/1748-717X-6-56.
- Liu Y.H. (2013) Progress in the research of structure and pharmacological activity of parthenolide (Review). *Chin. J. Pharm. Biotechnol.* 20(6):586-9.
- Lone S.H., K.A. Bhat, M. A. Khuroo (2015) Arglabin: from isolation to antitumor evaluation. *Chem. Biol. Int.* 240:180-98.
- Mahalingam D., G. Wilding, S. Denmeade, J. Sarantopoulos, D. Cosgrove, J. Cetnar *et al.* (2016) Mipsagargin, a novel thapsigargin-based PSMA-Activated prodrug: results of a first-in-man phase I clinical trial in patients with refractory, advanced or metastatic solid tumours. *Br. J. Cancer* 114(9): 986-94.
- Mathema V.B., Y.S. Koh, B.C. Thakuri, M. Sillanpää (2012) Parthenolide, a sesquiterpene lactone, expresses multiple anti-cancer and antiinflammatory activities. *Inflammation* 35(2):560-5. doi: 10.1007/s10753-011-9346.
- Mustafi S., M.L. Veisaga, L.A. López, M.A. Barbieri (2015) A novel insight into dehydroleucodine mediated attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence mechanism *Biomed. Res. Int.* 2015:216097. doi.org/10.1155/2015/216097.
- Newman D.J. & G.M. Gragg (2016) Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J. Nat. Prod.* 79(3):629-61.
- Nhu T.Q. & S.B. Christensen (2015) Thapsigargin, origin, chemistry, structure activity relationship and prodrug development. *Curr. Pharm. Des.* 21:5501-17.
- Onozato T., C.V. Nakamura, D.A. Garcia Cortez, B.P. Díaz Filho, T. Ueda-Nakamura (2009) *Tanacetum vulgare*: antiherpes virus activity of crude extract and the purified compound parthenolide. *Phytother. Res.* 23(6):791-6.
- Ordóñez P.E., K.K. Sharma, L.M. Bystrom, M.A. Alas, R.G., Enriquez O., Malagon *et al.* (2016) Dehydroleucodine, a sesquiterpene lactone from *Gynoxys verrucosa*, demonstrates cytotoxic activity against human leukemia cells. *J. Nat. Prod.* 79(4):691–6. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b00383.
- Padilla Gonzalez G.F., F. Antunes dos Santos, F. Batista Da Costa (2016) Sesquiterpene lactones: more than protective plant compounds with high toxicity. *CRC Crit. Rev. Plant Sci.* 35(1):18-37.
- Parada Turska J., R. Paduch, M. Majdan, M. Kandefer-Szerszeń, W. Rzeski (2007) Antiproliferative activity of parthenolide against three human cancer cell lines and human umbilical vein endothelial cells. *Pharmacol. Rep.* 59(2):233-7.
- Picman A. (1986) Biological activities of sesquiterpene lactones. *Biochem. Syst. Ecol.* 14(3):255-81.
- Puente V., L.C. Laurella, R.M. Spina, E. Lozano, V.S. Martino, M.A. Sosa, *et al.* (2019) Primary targets of the sesquiterpene lactone deoxymikanolide on *Trypanosoma cruzi*. *Phytomedicine* 56: 27-34.
- Rasul A., R. Bao, M. Malhi, B. Zhao, I. Tsuji, J. Li *et al.* (2013) Induction of apoptosis by costunolide in bladder cancer cells is mediated through ROS generation and mitochondrial dysfunction. *Molecules* 18(2):1418-33.

- Repetto M.G. & A. Boveris (2010) Bioactivity of sesquiterpenes: compounds that protect from alcohol-induced gastric mucosal lesions and oxidative damage. *Mini Rev. Med. Chem.* 10(7):615-23.
- Rodríguez E., G.H.N. Towers, J.C. Mitchell (1976) Biological activities of sesquiterpene lactones. *Phytochemistry* 15:1573-80.
- Roy A. & R. Manikkam (2015) Cytotoxic impact of costunolide isolated from *Costus speciosus* on breast cancer via differential regulation of cell cycle - An in-vitro and in-silico approach. *Phytother. Res.* 29(10):1532-39.
- Schmidt T.J., R. Brun, G. Willuhm, S.A. Kalid (2002) Antitrypanosomal activity of helenalin and some structurally related sesquiterpene lactones. *Planta Med.* 68(8):750-1.
- Schmidt T.J. (2006). Structure-activity relationships of sesquiterpene lactones. *Studies Nat Prod Chem*, 33, 309–92.
- Sisto F., M.M. Scaltrito, C. Masia, A. Bonomi, V. Coccè, G. Marano et al. (2016) In vitro activity of artemisone and artemisinin derivatives against extracellular and intracellular *Helicobacter pylori*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 48(1):101-5.
- Supornsilchai V., O. Söder, K. Svechnikov (2006) Sesquiterpene lactone helenalin suppresses Leydig and adrenocortical cell steroidogenesis by inhibiting expression of the steroidogenic acute regulatory protein. *Reprod. Toxicol.* 22(4):631-5.
- Sülzen V., F. Frank, S. Cazorla, C. Anesini, E. Malchiodi, B. Freixa et al. (2008) Trypanocidal and leishmanicidal activities of sesquiterpene lactones from *Ambrosia tenuifolia* Sprengel (Asteraceae)". *Antimicrob. Agents and Chemother.* 52: 2415-19.
- Sülzen V., F. Frank, S. Cazorla, P. Barrera, B. Freixa, R. Vila et al. (2011) Psilostachyin C: a natural compound with trypanocidal activity. *Int. J. Antimicrob. Agents* 37:536-43.
- Sülzen V.P., S. I. Cazorla, F.M. Frank, L.C. Laurella, L.V. Muschiatti, C. A. Catalán et al. (2013) Natural terpenoids from *Ambrosia* species are active in vitro and in vivo against human pathogenic trypanosomatids. *Plos Neglected Disease* 7 (10) e2494.
- Sülzen V.P., V. Puente, D. Papademetrio, A. Batle, V.S. Martino, M.F. Frank et al. (2016) Mode of action of the sesquiterpenelactones Psilostachyin and Psilostachyin C on *Trypanosoma cruzi*. *Plos One* DOI:10.1371/journal.pone.0150526 March 3, 2016.
- Sülzen V.P. & V. S. Martino (2018). "Sesquiterpene lactones. Advances in their chemistry and biological aspects". (Sülzen V.P & V.S. Martino, eds.), Springer, Suiza.
- Sülzen V.P., E. Lizarraga, O. Elso, N. Cerny, A. Sanchez Alberti, A. Bivona et al. (2019) Activity of Estafietin and Analogues on *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania braziliensis*. *Molecules* 24(7) pii: E1209. doi: 10.3390/molecules24071209.
- Tanaka Y.T., K. Tanaka, H. Kojima, T. Hamada, T. Masutani, M. Tsuboi et al. (2013) Cynaropicrin from *Cynara scolymus* L. suppresses photoaging of skin inhibiting the transcription activity of nuclear factor kappa B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23(2):518-23.
- Tani S., N. Fukamiya, H. Kiyokawa, H.A. Musallam, R.O Pick, K.H. Lee (1985) Antimalarial agents. 1. alpha-santonin-derived cyclic peroxide as potential antimalarial agent. *J. Med. Chem.* 28(11):1743-44.
- The Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (2017) Nobel Prize for the discovery of natural product-derived drugs. Disponible en: (<https://www.ga-online.org/events-2/ifpvgksc21/Nobel-Prize-for-the-discovery-of-natural-productderived-drugs>). Consultada el 8 de agosto 2016.
- Tiuman T.S., T. Ueda-Nakamura, D.A. Garcia Cortez, B.P. Dias Filho, J.A. Morgado Díaz et al. (2005) Antileishmanial activity of parthenolide, a sesquiterpene lactone isolated from *Tanacetum parthenium*. *Antimicrob. Agents Chem.* 49(1):176-182.
- Wang M. & Q. Li (2015) Parthenolide could become a promising and stable drug with anti-inflammatory effects. *Nat. Prod. Res.* 29(12):1092-1101.
- Wang Z., X. Zhao, X. Gong (2016) Costunolide induces lung adenocarcinoma cell line A549 cells apoptosis through ROS (reactive oxygen species)-mediated endoplasmic reticulum stress. *Cell. Biol. Int.* 40(3):289-97.
- Wendel G.H., A. O. María, J.A. Guzmán, O. Giordano, L.E. Pelzer (2008) Antidiarrheal activity of dehydroleucodine isolated from *Artemisia douglasiana*. *Fitoterapia* 79(1):1-5
- Wong H.F. & G.D. Brown (2002) Dimeric guaianolides and a fulvenoguaianolide from *Artemisia myriantha*. *J. Nat. Prod.* 65:481-6.

- Wu C., F. Chen, J.W. Rushing, X. Wang, H.J. Kim, G. Huang *et al.* (2006) Antiproliferative activities of parthenolide and golden feverfew extract against three human cancer cell lines. *J. Med. Food* 9(1):55-61.
- Yang Y.I., J.H. Kim, K.T. Lee, J.H. Choi *et al.* (2011) Costunolide induces apoptosis in platinum-resistant human ovarian cancer cells by generating reactive oxygen species. *Gynecol. Oncol.* 123(3):588-596.
- Yoshioka H., T.J. Mabry, B.Timmerman (1973) Sesquiterpene lactones. University of Tokio Press, Tokio.
- Zheng H., Y. Chen, J. Zhang. L. Wang, Z. Jin, H. Huang *et al.* (2016) Evaluation of protective effects of costunolide and dehydrocostuslactone on ethanol-induced gastric ulcer in mice based on multi-pathway regulation. *Chem. Biol. Int.* 250:68-77.
- Zimmerman S., M. Ouifir, A. Leroux, R.L. Krauth Siegel, K. Becker, M. Kaiser *et al.* (2013) Cynaropicrin targets the trypanothione redox system in *Trypanosoma brucei*. *Bioorg. Med Chem.* 21 (22): 7202-9.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo forma parte el capítulo: Sülsen V.P. & V.S. Martino (2018) "Overview", in "Sesquiterpene Lactones. Advances in their Chemistry and Biological Aspects" (V. Sülsen & V. Martino, eds.), Springer, Cham., Switzerland, pp. 3-18.