

NOTA TÉCNICA

PLANTAS NATIVAS ARGENTINAS: FUENTE DE NUEVOS ANTIVIRALES

Florencia Martínez, Adrian A. Farías, Brenda S. Konigheim

Instituto de Virología "Dr. J. M. Vanella"- Facultad de Ciencias Médicas, CONICET, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. Enfermera Gordillo S/N, Ciudad Universitaria, X5000HUA Córdoba, Argentina.

En los últimos años, se ha observado un gran incremento tanto en la aparición de enfermedades infecciosas, como la re aparición de otras que ya se consideraban controladas. El diseño y aplicación masiva de algunas vacunas ha permitido poner freno, por ejemplo, a los virus polio y viruela, causales de grandes epidemias. Sin embargo, la inmunización no siempre es posible. A pesar de la gran oferta de fármacos disponibles en la actualidad, existen aún enfermedades virales que no cuentan con un tratamiento farmacológico efectivo, o bien su terapéutica provoca efectos indeseables. Además, es conocido que la aplicación masiva de una droga antiviral puede llevar a la resistencia del microorganismo al fármaco. Todo esto conlleva la búsqueda de quimioterapias combinadas, así como a una acelerada y más diversificada investigación de nuevas drogas que eliminen o atenúen la enfermedad evitando el surgimiento de resistencias.

Una droga antiviral, se define como un producto que es capaz, *in vitro* e *in vivo*, de reducir la presencia del virus infectivo en la célula hospedadora. A diferencia de lo que sucede con las bacterias, es difícil obtener un antiviral de amplio espectro ya que hay una gran diversidad de virus, por ejemplo, de diferente genoma y con distinto ciclo de replicación. A esta situación debemos agregar que los virus son parásitos intracelulares obligados y por lo tanto resulta de vital importancia que la droga no afecte la bioquímica celular, es decir una actividad útil sin alterar el metabolismo normal de la célula infectada.

A pesar de que en la actualidad se conoce una gran variedad de sustancias de síntesis química con actividad antiviral, solo un pequeño número de ellas ha obtenido su licencia para ser utilizadas en humanos, ya que muchas resultaron altamente activas, pero sumamente tóxicas. En este contexto, la carencia de fármacos seguros y eficaces para el tratamiento de diferentes enfermedades causadas por virus, muestran la necesidad de disponer de drogas antivirales efectivas. En este sentido, el estudio de las plantas ha sido y seguirá siendo, una de las bases de la farmacología, resultando de marcado interés encontrar a partir de especies vegetales o sus derivados semi-sintéticos, productos naturales con potencial aplicación en tratamientos curativos y/o preventivos de enfermedades virales que afectan a nuestro país. Por otro lado, el uso de compuestos bioactivos obtenidos a partir de especies vegetales es atractivo para muchos países en desarrollo, dado que el costo de producción es bajo comparado con drogas sintetizadas químicamente, permitiendo que el tratamiento sea asequible para todas las personas (3).

La búsqueda de un antiviral natural se centra principalmente en las plantas, ya que, entre otras razones, pueden ser seleccionadas sobre la base de su uso etnobotánico (6), y se las puede cultivar, para su mejoramiento, selección y domesticación. Argentina, gracias a su amplia extensión geográfica y diversidad de bioclimas, posee una abundante y diversa flora endémica, compuesta por 9.938 especies, distribuidas en 274 familias, en tanto que la flora medicinal

ESTE BOLETIN SE PUEDE OBTENER EN LA WEB www.aam.org

Correspondencia: boletin@aam.org.ar

Fechas de cierre : 28 de febrero, 31 de mayo, 31 de agosto y 30 de noviembre

NOTA TÉCNICA

PLANTAS NATIVAS ARGENTINAS: FUENTE DE NUEVOS ANTIVIRALES

comprende 1.529 taxones, de los cuales 115 son endémicos (1). De esta manera, nuestro país ofrece interesantes posibilidades de encontrar compuestos de origen natural con potencial actividad antiviral (9).

La primera contribución científica y trabajo bi-

bliográfico sobre estudios de plantas medicinales de la Argentina, fue *Plantae Diaphoricae* que data del año 1882 (1); desde entonces las investigaciones sobre medicina popular han proporcionado información valiosa de diferentes regiones de nuestro país.

Tabla 1. Listado de productos naturales de plantas nativas argentinas con actividad antiviral reportada

Especie vegetal	Características generales	Usos tradicionales	Principio activo aislado	Actividad antiviral	Referencias
<i>Melia azedarach</i> L.	Árbol de la familia Meliaceae naturalizado en Argentina donde se encuentra ampliamente distribuido. Conocido comúnmente como "paraíso"	Regulador de la fertilidad, antiséptico, antihelminético, antimicrobiano, laxante, antitumoral, entre otros	Meliacina 1-cinnamoyl-3,11-dihydroxymeliacarpina	Meliacina mostro inhibición sobre los virus Junin (JUNV), Tacaribe, Estomatitis vesicular (VSV), Influenza, Sindbis, Picornavirus y Herpes Simplex tipo I y II (HSV-I y -II). 1-cinnamoyl-3,11-dihydroxymeliacarpina ha demostrado actividad para VSV, JUNV y HSV-I	Barquero <i>et al.</i> , 2004 (2); Petrera & Coto, 2009 (6)
<i>Minthostachys verticillata</i> (Griseb.) Epling	Hierba aromática de la familia Lamiaceae, ampliamente distribuida. Comúnmente conocida como "peperina"	Sus hojas y flores son utilizadas como antiespasmódico, antidiarreico, antiemético, antirreumático, carminativo, sedante y estomacal	Pulegona, mentona y limoneno	Solo Pulegona mostro actividad antiviral contra HSV-I	Vogt <i>et al.</i> , 2010 (11)
<i>Larrea divaricata</i> Cav.	Pertenece a la familia Zygophylaceae, de amplia distribución en el continente americano. Abundante en áreas desérticas. En Argentina se la conoce como "jarilla hembra"	Las hojas se emplean popularmente como antiinflamatorias, antidiarreicas, antiinfecciones urinaria y facilitadora del parto en las mujeres. La infusión se utiliza para calmar el dolor de muelas, como antitusivo, para el resfrío, la fiebre. Se recomienda beber la raíz seca hervida en agua para el reumatismo, sífilis, gota y enfermedades cutáneas	Ácido nordihidroguayarético	JUNV	Konigheim <i>et al.</i> , 2012 (5)
<i>Eupatorium bunifolium</i>	Pertenece a la familia de las Asteraceae. Arbusto ramoso, con distribución en el centro y norte del país. Se la conoce con el nombre de "romerillo" o "miomio"	Se emplea popularmente la decocción de partes aéreas como antirreumático, digestivo, hepático, diaforético, sedante y desinfectante	Euparina benzofurano	Poliovirus tipo 1, 2 y 3	a- Visintini Jaime <i>et al.</i> , 2013 (9)
<i>Heliotropium filifolium</i> (Miers)	Hierba endémica de amplia distribución desde la Pampa hasta Jujuy. Es conocida popularmente con el nombre de "palo negro"	Hojas y flores han sido utilizadas por sus propiedades diuréticas	Filifolinol	HSV-I, HSV-II, JUNV y Poliovirus	Torres <i>et al.</i> , 2002 (8)
<i>Baccharis gaudichaudiana</i> (Less.)	Arbusto perteneciente a la familia Asteraceae, conocida vulgarmente como carqueja	Empleada como digestivo, hepatoprotector, colagogo, diurético, antifebril, antidiarreico y cardiotónico.	Apigenina	Virus influenza cepa H5N1, Hepatitis C, HSV-I, HIV y VSV	b- Visintini Jaime <i>et al.</i> , 2013 (10)

ESTE BOLETIN SE PUEDE OBTENER EN LA WEB www.aam.org

Correspondencia: boletin@aam.org.ar

Fechas de cierre : 28 de febrero, 31 de mayo, 31 de agosto y 30 de noviembre

NOTA TÉCNICA

PLANTAS NATIVAS ARGENTINAS: FUENTE DE NUEVOS ANTIVIRALES

Es importante destacar que una gran variedad de plantas medicinales o algunos de sus metabolitos han demostrado ser prometedores para tratar una serie de infecciones virales. Un listado de plantas autóctonas donde se ha detectado el principio activo responsable de la actividad antiviral, realizados por grupos de investigación argentinos se encuentra en la Tabla 1.

En los últimos años, se han descrito en Argentina una gran cantidad de nuevos cuadros infecciosos, donde los virus ocupan un lugar preferencial. De especial importancia han resultado aquellas enfermedades con repercusión social y sanitaria. La mayoría de estas enfermedades, son patologías emergentes y re-emergentes causadas por virus, siendo de relevancia las causadas por arbovirus (virus transmitidos por artrópodos). Esto ha llevado a nuestro grupo de trabajo a enfocarnos en la búsqueda de nuevos compuestos antivirales para el control de estas virosis que están huérfanas de tratamiento.

Nuestro equipo de trabajo, ha encontrado que extractos etanólicos obtenidos a partir de plantas seleccionadas de cultivos de *Tagetes minuta* L. (Asteraceae), han sido efectivos sobre los virus Encefalitis de Saint Louis, West Nile y Dengue-1 (datos en proceso de publicación). Además, mediante el análisis de HPLC-DAD-ESI-MS-QTOF de estos extractos, pudimos determinar principalmente la presencia de flavonoides (miricetina-hexosido, laricitrina-hexosido, isoquercitrina, hiperosido, isorhamnetina-7-O-galactosido, isorhamnetina-7-O-glucosido, patuletina-O-hexosido, quercetagenina-7-metol éter y umbelliferona), lo cuales poseen reconocida actividad antiviral. Por lo cual podríamos inferir que los mismos podrían ser los responsables de la actividad observada.

Cabe resaltar que, estudiar y conocer la actividad antiviral de las plantas medicinales de Argentina es muy importante, no solo para contribuir al conocimiento de la flora de nuestro país, sino también para resolver problemas en el tratamiento de estos agentes infecciosos. Por tal motivo, el conocimiento sobre la composición química y la actividad biológica de la flora medicinal debe continuar, ya que el 45% de las especies no han sido analizadas químicamente y el 58% no se ha comprobado farmacológicamente la actividad, según la información etnobotánica disponible (1). Finalmente, la gran biodiversidad que posee nuestro país, nos lleva a reflexionar, sobre nuevas posibilidades que todavía no han sido estudiadas y lo que representarían en el avance de la búsqueda de tratamientos que estén al alcance de toda la población.

REFERENCIAS

1. Barbosa G, Cantero J, Núñez C, Espinar L. 2006. Flora Medicinal de la Provincia de Córdoba (Argentina): Pteridofitas y antofitas silvestres o naturalizadas. Museo Botánico Córdoba Primera Edición.
2. Barquero AA, Alché LE, Coto CE. 2004. Block of vesicular stomatitis virus endocytic and exocytic pathways by 1-cinnamoyl-3,11-dihydroxymeliacarpin, a tetranortriterpenoid of natural origin. *J Gen Virol.* (85): 483-493.
3. Bekhit AED & Bekhit AA. 2014. Natural Antiviral Compounds. Chapter 7. 195-223.
4. Konigheim B, Aguilar J, Grasso S, Contigiani M, Núñez Montoya S. 2012. Incidence of the nordihydroguaiaretic acid content on the in vitro antiviral activity of extracts obtained from *Larrea divaricata* Cav (Zygophyllaceae). *Lat Am J Pharm.* 31 (5): 659-64.
5. Petrer E & Coto CE. 2009. Therapeutic Effect of Meliacine, An Antiviral Derived from *Melia azedarach* L, in Mice Genital Herpetic Infection. *Phytother Res.* (23): 1771-1777.

ESTE BOLETIN SE PUEDE OBTENER EN LA WEB www.aam.org

Correspondencia: boletin@aam.org.ar

Fechas de cierre : 28 de febrero, 31 de mayo, 31 de agosto y 30 de noviembre

NOTA TÉCNICA

PLANTAS NATIVAS ARGENTINAS: FUENTE DE NUEVOS ANTIVIRALES

6. Ruffa MJ, Wagner ML, Suriano M, Vicente C, Nadinic J, Pampuro S, et al. 2004. Inhibitory effect of medicinal herbs against RNA and DNA viruses. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. (15): 153–159.
7. Torres R, Modak B, Urzúa A, Delle Monache F, Damonte E, Pujol C. A. 2002. Propiedades antivirales de compuestos naturales y semi-sintéticos de la resina de *Heliotropium filifolium*. *Bol Soc Chil Quím.* (47): 259-263.
8. Visintini Jaime MF, Campos RH, Martino VS, Cavallaro L V, Muschietti LV. 2013. Research Article: Antipoliavirus Activity of the Organic Extract of *Eupatorium buniifolium*: Isolation of Euparin as an Active Compound. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume 2013, Article ID 402364, 8 pages.
9. Visintini Jaime MF, Redko F, Muschietti LV, Campos RH, Martino VS, Cavallaro LV. 2013. *In vitro* antiviral activity of plant extracts from Asteraceae medicinal plants. *Virology*. (10): 245-255.
10. Vogt MV, Suti SB, Escobar FM, Sabini MC, Cariddi LN, Torres CV, Zanon SM, Sabini LI. 2010. *Minthostachys verticillata* essential oil and its major components: antiherpetic selective action in HEp-2 cells. *vol 21 January-April 2010*, 117-120 <http://www.idecefyn.com.ar> ISSN 1666-888X.



Larrea divaricata (jarilla)



ESTE BOLETIN SE PUEDE OBTENER EN LA WEB www.aam.org

Correspondencia: boletin@aam.org.ar

Fechas de cierre : 28 de febrero, 31 de mayo, 31 de agosto y 30 de noviembre