

TERPENOS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA ANTI-VIH

Víctor Enrique Macías Villamizar*, Juan Manuel Álvarez Caballero**
y Hernando Suárez Gómez***

RESUMEN

Los terpenos son metabolitos secundarios sintetizados por vegetales y químicamente son derivados del isopreno (2-metil-1,3-butadieno) que se polimerizan bajo la acción enzimática de dos o más unidades; se clasifican de acuerdo al número de unidades de isopreno ensambladas en hemiterpenos, monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, sesterterpenos, triterpenos y tetraterpenos. La actividad antiviral de varios terpenos ha sido evaluada en líneas celulares de linfocitos T infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (células linfocíticas H9), identificándose para estos metabolitos valores significativos con dosis mínimas inhibitorias que oscilan desde 3,7 hasta 100 µg/mL, permitiendo con ello sugerir su potencial uso farmacológico en la prevención de esta enfermedad. Algunos de los mecanismos de acción antiviral propuestos para los terpenos son: inhibición de la transcriptasa inversa, de las proteasas, inhibición de la α -glucosidasa I, interferencia con el ensamblaje de viriones, entre otras. Esta revisión presenta los resultados de investigaciones sobre plantas medicinales y metabolitos secundarios tipo terpenoide con actividad antiviral frente al VIH y pretende suscitar intrínsecamente el interés de la comunidad científica por el estudio de las bases farmacológicas que rodean a dichos metabolitos. (DUAZARY 2010, 257 - 273)

Palabras clave: terpenos, metabolitos secundarios, Anti-VIH.

ABSTRACT

Terpenes are secondary metabolites synthesized by plants and are chemically derived from isoprene (2-methyl-1,3-butadiene) that polymerize under the enzymatic action of two or more units, are classified in hemiterpenos, monoterpenes, sesquiterpenes, diterpenes, sesterterpenos, triterpenes and tetraterpenes according to the number of isoprene units assembled. The antiviral activity of several terpenes has been assessed in T lymphocyte cell lines infected with human immunodeficiency virus (HIV), for example, linfocitic-H9 cells, being different minimum inhibitory doses ranging from 3.7 to 100 mg/mL, suggesting its potential medicinal use. Some of the mechanisms of antiviral action of terpenes are proposed: inhibition of reverse transcriptase, proteases, inhibition of α -glucosidase I, and interference with virion assembly, among others. This review presents the results of research on medicinal plants and type terpenoid secondary metabolites with antiviral activity against HIV and inherently intended to arouse the interest of the scientific community to study the pharmacological bases surrounding these metabolites.

Key Word: Terpenes, secondary metabolites, Anti-HIV.

*Lic. Biología y Química, Especialista en Química Orgánica, Magister en Ciencias Química, Estudiante de Doctorado en Ciencias Química. Docente Tiempo Completo Facultad de Ciencias Básicas y Facultad de Ciencias de la Salud. Correo electrónico: vemaciasv@unal.edu.co.

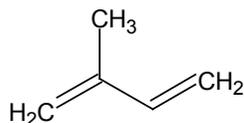
**Lic. Biología y Química, Especialista en Ciencias Ambientales, Magister en Ciencias Química, Estudiante de Doctorado en Ciencias Química. Docente Tiempo Completo Facultad de Ciencias Básicas y Facultad de Ingeniería. Correo electrónico: jmalvarezca@unal.edu.co.

***Docente. MSc Entomólogo. Ingeniería Agronómica Universidad del Magdalena, hersugo@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

Los terpenos son productos naturales derivados de unidades de isopreno (C_5) (1). Su estructura típica contiene esqueletos carbonados generalmente (en algunos casos no se da) representado por $(C_5)_n$; clasificándose como: hemiterpenos (C_5), monoterpenos (C_{10}), sesquiterpenos (C_{15}), diterpenos (C_{20}), sesterterpenos (C_{25}), triterpenos (C_{30}) y tetraterpenos (C_{40}). Los terpenos, pueden encontrarse en fuentes vegetales libres o formando glucósidos (especialmente los triterpenos) en cuyo caso son llamados saponinas^{1,2}.

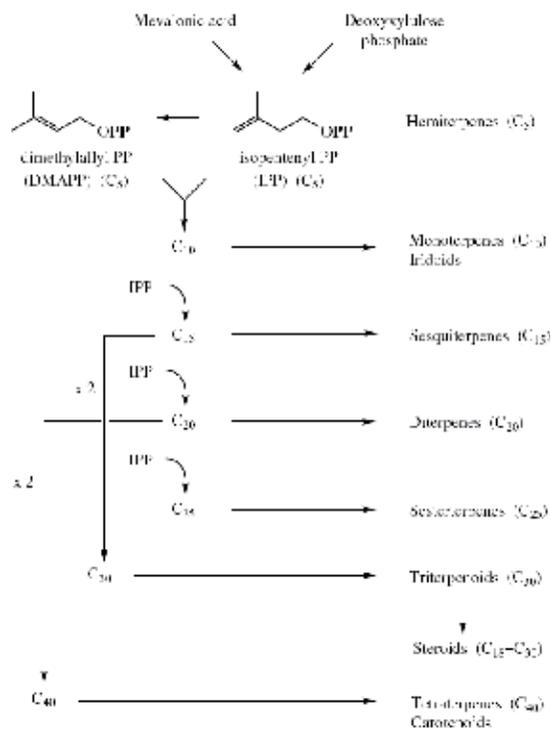
El isopreno aunque ha sido detectado libre en *Hamamelis jenea*, no es una molécula muy común en plantas sino que está asociada a otras unidades iguales o a otras moléculas. Los terpenos generalmente obedecen a lo que se denomina regla del isopreno, no obstante, el descubrimiento de un gran número de compuestos con diversidad de grupos funcionales ha suscitado el uso del término “terpenoides”; pues sufijo “eno” del vocablo terpeno se refiere a un hidrocarburo con doble enlace².



(1)

BIOGÉNESIS DE TERPENOS (ASPECTOS GENERAL)

El siguiente esquema representa en forma global la biogénesis de los terpenos:



Esquema 1. Biogénesis de los terpenos (tomado de *Medicinal Natural Products*. Paul M Dewick).

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL VIRUS DEL SIDA Y VISION GLOBAL COMO PROBLEMA

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH), causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el cual interfiere y evade la respuesta inmune normal, infectando las células $CD4^+$, ingresa a ellas a través de sus receptores de superficie, y expresa una alta frecuencia de mutación lo que le permite cambiar repetidamente sus determinantes antigénicos. Los VIH tipo 1 y 2 corresponden a lentivirus, los cuales, junto a los oncornavirus y espumavirus integran la familia de retrovirus RNA humanos. Las tres clases de retrovirus humanos: oncornavirus, lentivirus y espumavirus, están integrados por virus RNA cubiertos con una envoltura de composición muy similar a la membrana celular. Los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2 (VIH-1 y VIH-2, respectivamente) se clasifican como lentivirus por tener una organización genómica y por producir patologías similares a otros miembros de esta subfamilia, como el virus caprino Visna/Maevi³.

A finales del siglo XX, el VIH/SIDA es considerado como un problema sanitario a nivel mundial. El número de infectados vivos en 1998 alcanzó los 34 millones de habitantes en todo el mundo. Latinoamérica ocupa el cuarto puesto a nivel mundial en función de la tasa de prevalencia y el tercero en cuanto al número total de personas diagnosticadas de VIH/SIDA. Colombia por su parte, tiene un índice de prevalencia por cada mil habitantes de 0,20 (1998), mientras que Honduras posee el índice más alto con un valor de 1,33. No obstante el número de casos (infectados) en Brasil es del orden de los 128.821⁴.

ESPECIES VEGETALES UTILIZADAS EN MEDICINA FOLKLÓRICA CONTRA EL VIH⁵

Se mencionarán algunas especies (con sus respectivas familias) y la localidad en la que han sido utilizadas por indígenas en medicina folklórica como tratamiento contra el VIH (**Tabla 1**):

Tabla 1. Familias y/o especies utilizadas en medicina folclórica como anti-VIH.

No	Especie y/o familia	Lugar
1	<i>Alexia leiopetala</i> Sandwith (Leguminosae)	Guayana, Venezuela, Brasil y Amazona
2	<i>Ancistrocladus abbreviatus</i> (Ancistrocladaceae)	Camerún
3	<i>Andrographis paniculada</i> Nees. (Acanthaceae)	Indonésia e India
4	<i>Anogeissus acuminata</i> Roxb. Ex DC. Guill. and Perr. (Combretaceae)	Bangladesh, India, Tailandia, Vietnam
5	<i>Bersama abyssinica</i> Fresen. (Melianthaceae)	Etiopía
6	<i>Buchenavia capitata</i> Vahl Eichl. (Combretaceae)	República Dominicana

7	<i>Callophyllum inophyllum</i> Linn. (Clusiaceae), <i>Callophyllum lanigerum</i> Miq. (Clusiaceae)	Malasia
8	<i>Euodia roxburghiana</i> Benth. (Rutaceae)	Tailandia, Asia y Australia
9	<i>Euphorbia kansui</i> Liou. (Euphorbiaceae)	China
10	<i>Gelonium glabra</i> Linn. (Leguminosae)	Inglaterra y España
11	<i>Gossypium spp</i> (Malvaceae)	India, China, Egipto e Indonésia
12	<i>Lepidobotrys staudtii</i> Engl. (Lepidobotryaceae)	Camerún
13	<i>Loranthus parasiticus</i> L. Merr.	Indonesia
14	<i>Maprounea africana</i> Muell-Arg. (Euphorbiaceae)	África Central. Tanzania, China e India
15	<i>Camellia sinensis</i> Linn. (Theaceae)	China y Japón
16	<i>Cephaelis ipecacuanha</i> Brotero A. Richard (Rubiaceae)	Brasil
17	<i>Combretum paniculatum</i> Vent. (Combretaceae)	Etiopía
18	<i>Conospermum incurvum</i> Lindley (Proteaceae)	Western Australia
19	<i>Curcuma aeruginosa</i> Roxb. (Umbelliferae)	Indonésia
20	<i>Curcuma longa</i> Linn. (Umbelliferae)	India
21	<i>Dodonaea angustifolia</i> L.f. (Sapindaceae)	Etiopía

22	<i>Eugenia caryophyllata</i> Thun. (Myrtaceae)	China
23	<i>Omphalea diandra</i> Linn. (Euphorbiaceae)	Panamá
24	<i>Papaver somniferum</i> Linn. (Papaveraceae)	India y Asia
25	<i>Pothomorphe peltata</i> L. Miq. (Piperaceae)	República Dominicana
26	<i>Rauwolfia serpentina</i> (Apocyanaceae)	India, Pakistán y Tailandia
27	<i>Symphonia globulifera</i> (Clusiaceae)	Tanzania
28	<i>Ximenia americana</i> L. (Oleaceae)	Etiopía
29	<i>Xylopia spp.</i> (Annonaceae)	Perú

MECANISMO DE ACCIÓN ANTI-VIH DESARROLLADO POR LOS METABOLITOS SECUNDARIOS (VISIÓN GENERAL)⁵.

De los mecanismos de acción biológica planteados a nivel bibliográfico se destacan los siguientes:

- Interfiere con la formación de sincitio (Célula simple o masa protoplasmática con muchos núcleos) y la infectividad viral.
- Inhibición de la α -glucosidasa I situado en el retículo endoplasmático.
- Inhibe el VIH-1 durante las fases tempranas de la infección viral de las células T.
- La inhibición de la proteasa del VIH y de la transcriptasa inversa.
- Inhibición del DNA y del RNA dependiente de las actividades DNA-polimerasa de la transcriptasa inversa del VIH-1.
- Inhibición de VIH-Integrasa, inhibición de la transactivación del VIH mediada por la TAT (*Twin Arginine Translocation*, proteína transportadora).

- La interacción irreversible con la glicoproteína gp120 (gp120 es a glicoproteína expuesto en la superficie del VIH. El numero 120 viene de su peso molecular de 120 kilodaltons).
- Inactivación de las proteínas del ribosoma e inhibición de la transcripción.
- Inhibición de la fusión Virus-Célula o la adsorción del virus en la célula.
- La inhibición de la formación de células gigantes de células infectadas con VIH e interferencia con la proteína quinasa C.
- Interferencia con el ensamblaje de viriones y la diseminación secundaria, la interacción con la integración del ADN proviral.-Inhibición de las enzimas glucosidasa y manosidasa en la .infectividad del VIH.
- Conjugación de anticuerpos específicos a los receptores de superficie celular de los anti-CD 7(anticuerpo monoclonal) la cual facilitan la internalización celular de la proteína antiviral.
- Interferencia con la fusión virus-célula por efecto sobre la glicoproteína gp41 (Glicoproteína que se encuentran en la envoltura del VIH y que con la Gp-120 constituye el mecanismo por el cual el virus puede adherirse, facilitando la fusión de la membrana viral con la celular para lograr penetrar la célula).

Los mecanismos de acción anti-VIH, se centran en la inhibición del desarrollo del ciclo de replicación del virus⁶; el cual se analizara de acuerdo a la figura 1, así:

El ciclo vital del VIH comienza con la unión de alta afinidad de la proteína gp120, a través de una porción de su región V1 cerca del N terminal, a su receptor en la superficie de la célula hospedadora, la molécula CD4 (proteína del linfocito T); una vez que la gp120 se fija a la molécula CD4, experimenta un cambio de configuración que facilita su fijación a uno de un grupo de correceptores. Los dos correceptores principales para el VIH-1 son CCR5 y CXCR4 (receptores acoplados a la proteína G); después de la fijación de la proteína de cubierta a la molécula CD4, la configuración de la cubierta vírica cambia de manera impresionante y se produce la fusión con la membrana de la célula hospedadora por medio de la molécula gp41 recién expuesta con penetración de la membrana plasmática de la célula atacada y con el concomitante enrollamiento sobre sí misma para poner juntos al virión y a la célula. Después de la fusión, el RNA genómico del VIH se descubre e interna en la célula atacada. La enzima transcriptasa inversa,

que está contenida en el virión infectante, cataliza la transcripción inversa del RNA genómico en DNA de doble banda. Este DNA se transfiere hacia el núcleo, en el que se integra en cierto grado al azar, pero no por completo, en los cromosomas de la célula hospedadora por la acción de otra enzima codificada por el virus, la *integrasa*. Los sitios de integración del VIH en el DNA nuclear son preferenciales para los genes activos y los puntos calientes regionales. Este provirus puede persistir inactivo desde el punto de vista transcripcional (latente) o poner de manifiesto niveles variables de expresión génica, hasta la producción activa del virus.

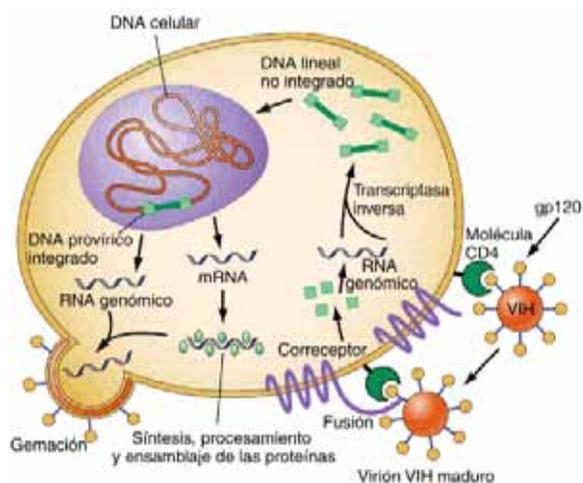


Figura 1. Ciclo de replicación del VIH.

A manera de ejemplo mostramos dos ilustraciones de estos mecanismos (Figura 2 y 3):

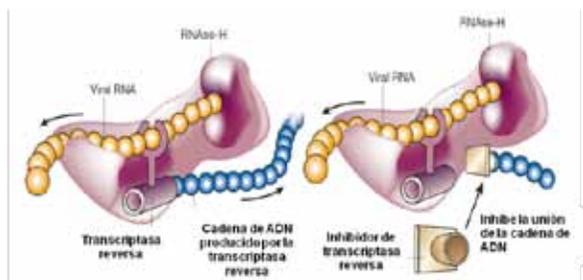


Figura 2. Mecanismo de acción de inhibición de la transcriptasa reversa (tomado de Douglas D. Richman, HIV chemotherapy, insight review articles, Veterans Affairs San Diego Healthcare System and University of California San Diego, Departments of Pathology and Medicine).

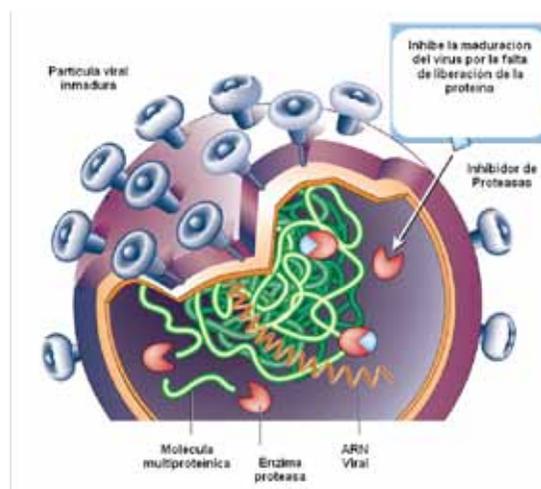


Figura 3. Mecanismo de acción de inhibición de proteasa (tomado de Douglas D. Richman, HIV chemotherapy, insight review articles, Veterans Affairs San Diego Healthcare System and University of California San Diego, Departments of Pathology and Medicine).

FAMILIA Y/O ESPECIE CON ACTIVIDAD ANTI-VIH, ESTRUCTURA DE LA PLANTA ENSAYADA, DOSIS EXPERIMENTADA Y METABOLITO(S) IMPLICADO(S)

Se mencionarán las diferentes familias y/o especies, Estructura de la planta ensayada y dosis experimentada durante el ensayo biológico Anti-VIH y metabolitos implicados:

1-Familia y/o especie: *Vatica cinerea* King (Dipterocarpaceae)⁷.

Estructura de la planta ensayada: Hojas y tallo.

Dosis experimentada: IC₅₀ con valor de 6.5 µg/mL (15.3 µM; SI = 1.4).

Metabolito(s) implicado(s): Vaticinona (2)

2-Familia y/o especie: *Polyalthia suberosa* (Roxburgh) Thwaites (Annonaceae)⁸

Estructura de la planta ensayada: Corteza y hojas

Dosis experimentada: Inhibe la actividad de replicación del VIH en células linfocitos H9 con un valor EC₅₀ de 3 µg/ml.

Metabolito(s) implicado(s): Suberosol [24-metilenlanost-7,9(11)-dieno-3β, 5α -diol] (3)

3-Familia y/o especie: *Syzygium clavrfium* (Roxb.) WALL (Myrtaceae)⁹

Estructura de la planta ensayada: Hojas

Dosis experimentalada: Inhibe la replicación del VIH en células linfocíticas H9 con valores EC_{50} de 1.4 μM e inhibe el crecimiento de células H9 no infectadas con un valor IC_{50} de 13 μM ; con el compuesto (5). El compuesto (6) muestra un efecto inhibitorio sobre la replicación del VIH con un valor IC_{50} de 6.5 μM y un IC_{50} de inhibición de crecimiento de células no infectadas H9 de 90 μM

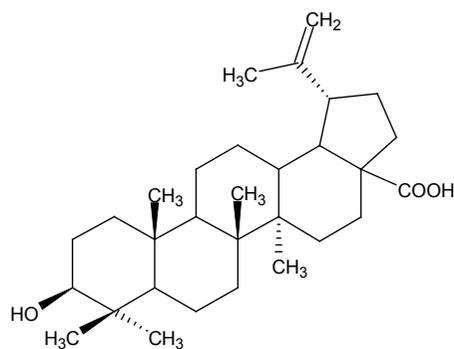
Metabolito(s) implicado(s): Ácido betulínico (5) y ácido platánico (6).

4-Familia y/o especie: *Maprounea africana* (Euphorbiaceae)¹⁰

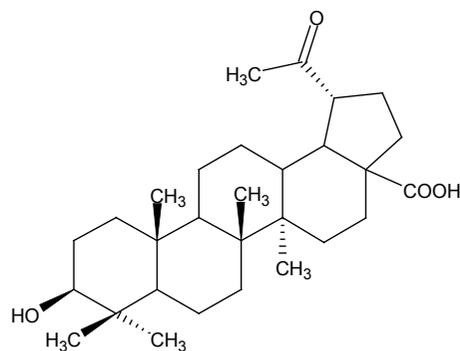
Estructura de la planta ensayada: Raíces

Dosis experimentalada: Valores IC_{50} para el compuesto (7) de 3,7 μM (específicas para VIH-1) y 59,0 μM (específicas para VIH-2). Para el compuesto (8) Valores IC_{50} de 3,7 μM (específicas para VIH-1) y 28,9 μM (específicas para VIH-2).

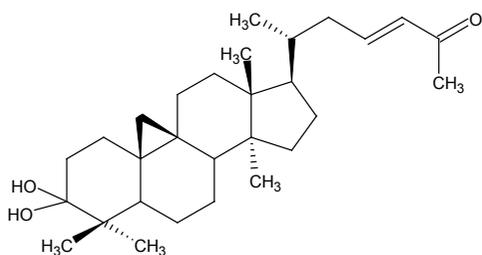
Metabolito(s) implicado(s): 1 β -Ácido 1-hidroximaproúnico 3-*p*-hidroxibenzoato (7); 2 α -hidroximaproúnico 2,3-bis-*p*-hidroxibenzoato (8).



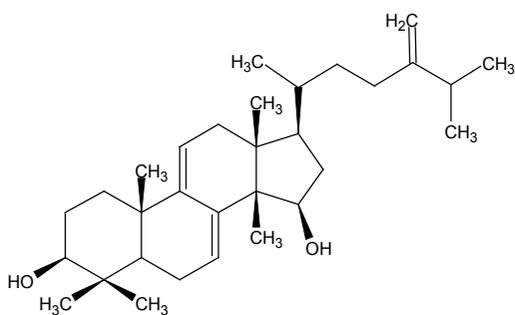
(5)



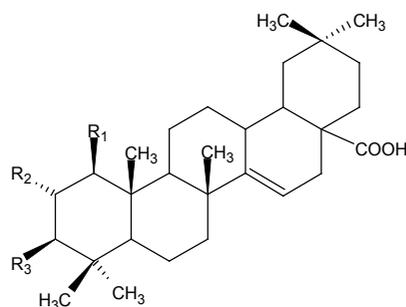
(6)



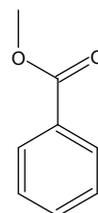
(2)



(3)

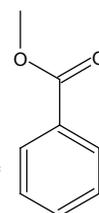


$R_1=OH, R_2=H, R_3=$



(7)

$R_1=H, R_2=R_3=$



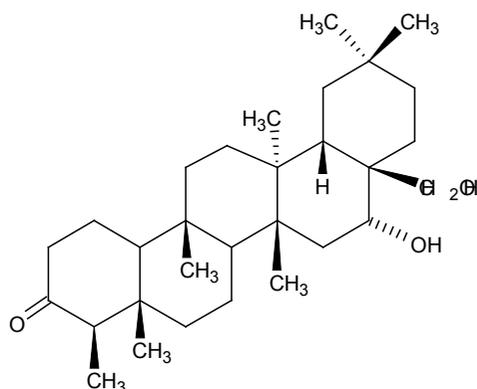
(8)

5-Familia y/o especie: *Aesculus chinensis* Bge. (Hippocastanaceae)¹¹

Estructura de la planta ensayada: Semillas

Dosis experimentada: El compuesto (9) y (10) muestra actividad inhibitoria contra el VIH-1-proteasa con valores IC₅₀ de 35 y 50 μM, respectivamente.

Metabolito(s) implicado(s): Escina Ia (9) y Escina Ib (10).



(11)

6-Familia y/o especie: *Celastrus hindsii* (Celastraceae)¹²

Estructura de la planta ensayada: Hojas.

Dosis experimentada: Inhibición de la replicación en células linfocitos H9 con un EC₅₀ de 0.8 μg/ml.

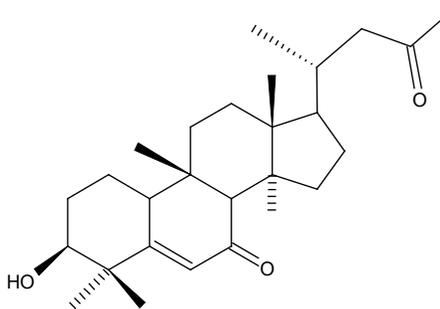
Metabolito(s) implicado(s): Celasina-B (11)

7-Familia y/o especie: *Momordica charantia* (Cucurbitaceae)¹³.

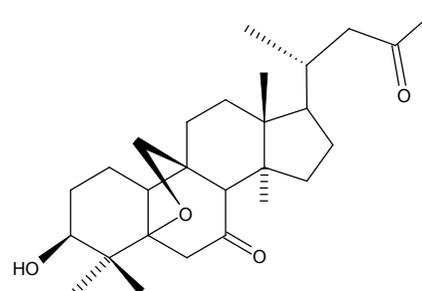
Estructura de la planta ensayada: Raíces.

Dosis experimentada: Los compuestos (12) y (13) muestran una actividad moderada anti-VIH con valores EC₅₀ de 8.45 y 25.62 μg/ml, respectivamente.

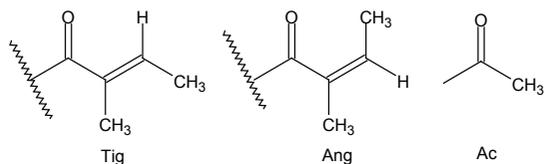
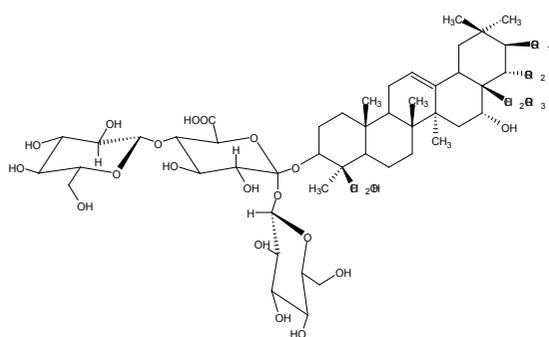
Metabolito(s) implicado(s): Kuguacina C (12) y Kuguacina E (13).



(12)



(13)



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃
(9)	Tig	Ac	H
(10)	Ang	Ac	H

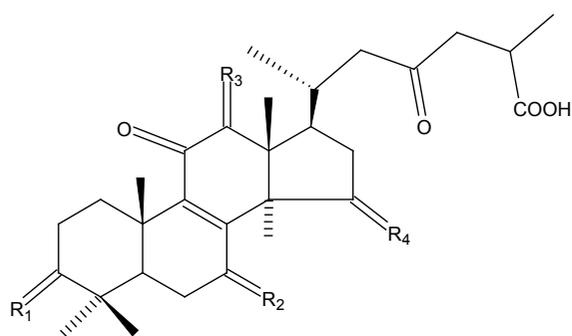
8-Familia y/o especie: *Ganoderma lucidum* (Polyporaceae)¹⁴.

Estructura de la planta ensayada: Cuerpos fructíferos.

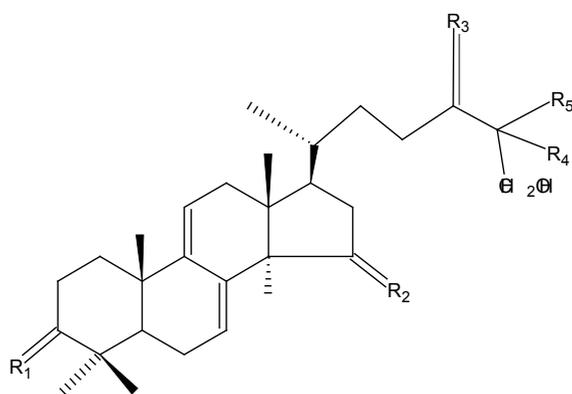
Dosis experimentada: Los compuestos (14) y (15) fueron agentes activos contra el VIH-1 con una

concentración inhibitoria de 7.8 µg/ml para ambos. Por otro lado los compuestos (16), (17), (18), (19), (20), (21) y (22); fueron inhibidores moderadamente activos (también contra VIH-1 9 en 50% de concentración inhibitoria y con valores entre 0.17-0.23 mM.

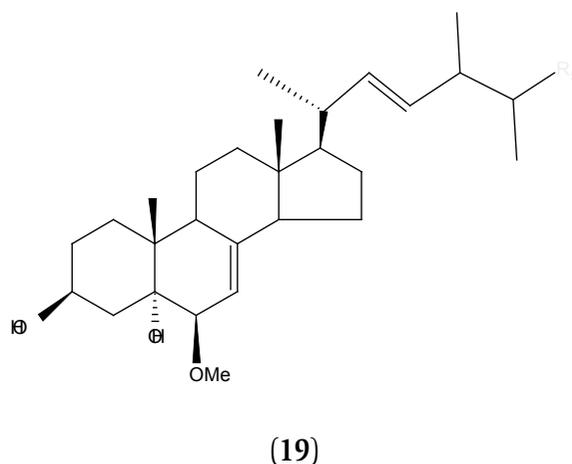
Metabolito(s) implicado(s): Ganoderiol F(14), ganodermanontriol (15), El ácido ganodérico B (16), ganoderiol B (17), ácido ganodérico C₁(18), 3β-5α-dihidroxi-6β-metoxi-ergosta-7,22-dieno (19), Ácido ganodérico (20), ácido ganodérico H (21) y ganoderiol A (22).



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
(20)		O		
(16)			H ₂	O
(18)	O		H ₂	O
(21)		O		O



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
(22)		H ₂		OH	CH ₃
(17)	O		Δ ²⁴⁽²⁵⁾	---	CH ₂ OH
(14)	O	H ₂	Δ ²⁴⁽²⁵⁾	---	CH ₂ OH
(15)	O	H ₂		OH	CH ₃



9-Familia y/o especie: *Litsea verticillata* (Lauraceae)¹⁵

Estructura de la planta ensayada: Hojas y ramitas.

Dosis experimentada: Valor IC₅₀ de 34.5 µg/ml (144.7 µM)

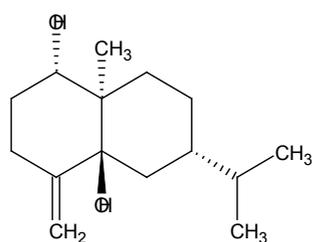
Metabolito(s) implicado(s): Verticillatol (23).

10-Familia y/o especie: *Anisomeles indica* (L.) Kuntze (Lamiaceae)¹⁶

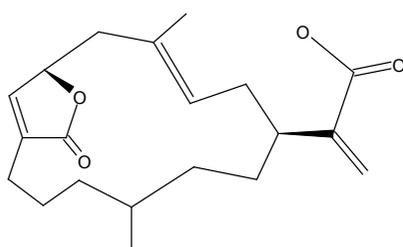
Estructura de la planta ensayada: Hojas

Dosis experimentada: Inhibe el efecto citoprótico de la infección del VIH-1 en los rango de valor EC₅₀ de 0.10 µg/ml; IC₅₀ 1.20 µg/ml. Con máximo de protección celular de 80-90%.

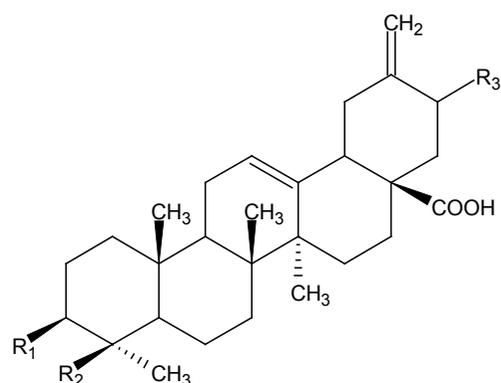
Metabolito(s) implicado(s): Ovatodiólido (24), cuyo nombre químico fue asignado como 3, 7, 11,15 (17)-cembratetraeno-16,2:19,6-diólido.



(23)



(24)



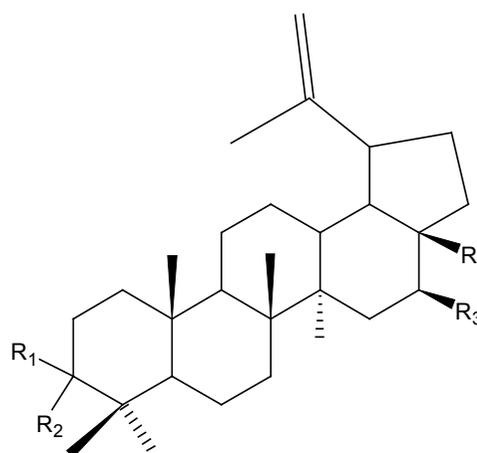
(25)	$R_1 = \beta\text{-OH}; R_2 = \text{CH}_2\text{OH}; R_3 = \beta\text{-OH}$
(26)	$R_1 = \beta\text{-OH}; R_2 = \text{CH}_3; R_3 = \text{H}$
(27)	$R_1 = \alpha\text{-OH}; R_2 = \text{CH}_2\text{OH}; R_3 = \text{H}$

11-Familia y/o especie: *Stauntonia obovatifoliola* (Lardizabalaceae)¹⁷

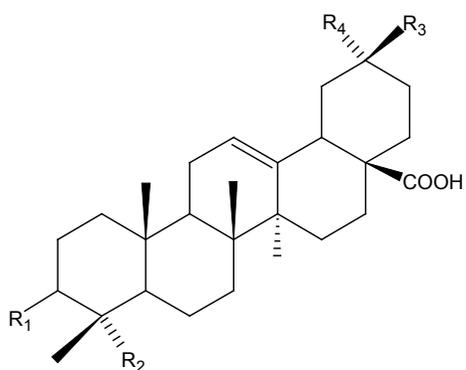
Estructura de la planta ensayada: Tallo.

Dosis experimentada: Los compuestos mostraron los siguientes valores de IC_{50} en $\mu\text{g/mL}$; compuesto (25) [> 100] (26) [35,0]; (27) [40,8]; (28) [> 100]; (29) [29,4]; (31) [33,0]; (32) [53,0]; (33) [> 100] (34) [38,0]; (35) [28,0]; (36) [36,0]; (37) [8,7] y (38) [25,0].

Metabolito(s) implicado(s): Ácido $3\beta,21\beta,24$ -trihidroxi-30-noroleana-12,20(29)-dien-28-oico (25); ácido 3β -hidroxi-30-noroleana-12,20(29)-dien-28-oico (26); ácido $3\alpha,24$ -dihidroxi-30-noroleana-12,20(29)-dien-28-oico (27); lupeol (28); lupenona (29); resinona (30); lup-20(29)-ene- $3\beta,16\beta$ -diol (31); lup-20(29)-ene- $3\beta,28$ -diol (32) [conocida como betulin]; hederagenin 3-O- α -L-arabinopiranosido (33); ácido 3-O-acetiloleanólico (34); ácido mesenbriantemoidgenico (35); ácido $3\beta,23$ -dihidroxi-olean-12-en-28-oico (36), ácido 6β -hidroxi-2,3-seco-lup-20(29)-ene-2,3-dioico (37) y 16β -hidroxilupano-1,20(29)-dien-3-ona (38).



(28)	$R_1 = \beta\text{-OH}; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{H}; R_4 = \text{CH}_3$
(29)	$R_1 = R_2 = \text{O}; R_3 = \text{H}; R_4 = \text{CH}_3$
(30)	$R_1 = R_2 = \text{O}; R_3 = \text{OH}; R_4 = \text{CH}_3$
(31)	$R_1 = \beta\text{-OH}; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{OH}; R_4 = \text{CH}_3$
(32)	$R_1 = \beta\text{-OH}; R_2 = \text{H}; R_3 = \text{H}; R_4 = \text{CH}_2\text{OH}$



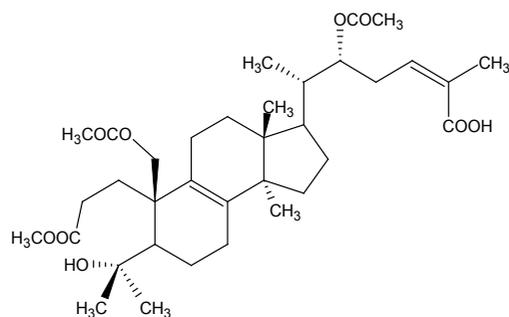
(33)	$R_1 = O\text{-}\alpha\text{-L}\text{-arabinopiranosas}$; $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$; $R_3 = \text{CH}_3$; $R_4 = \text{CH}_3$
(34)	$R_1 = \text{CH}_3\text{COO}$; $R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3$; $R_4 = \text{CH}_3$
(35)	$R_1 = \beta\text{-OH}$; $R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{CH}_3$; $R_4 = \text{CH}_2\text{OH}$
(36)	$R_1 = \beta\text{-OH}$; $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$; $R_3 = \text{CH}_3$; $R_4 = \text{CH}_2\text{OH}$

12-Familia y/o especie: *Ganoderma colossum* (Ganodermataceae)¹⁸

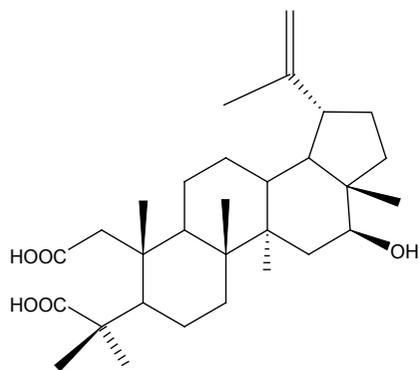
Estructura de la planta ensayada: Cuerpo fructífero.

Dosis experimentalada: La valores IC_{50} para que se diera el efecto inhibitorio contra VIH-1-proteasa de los compuestos colossolactona V (39), colossolactona VII (40), colossolactona E (41), y schisanlactona A (42); fueron de: 9,0; 13,8; 8,0; y 5.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente.

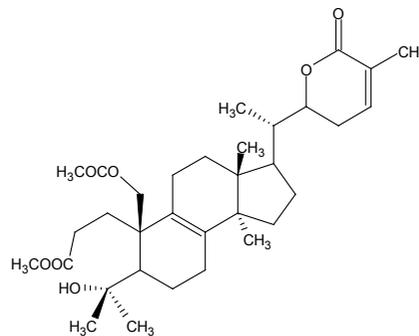
Metabolito(s) implicado(s): Colossolactona V (39), colossolactona VII (40), colossolactona E (41) y schisanlactona A (42).



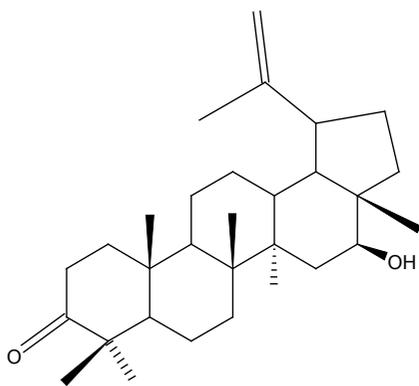
(39)



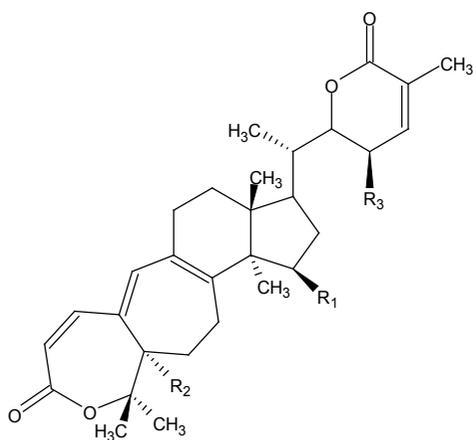
(37)



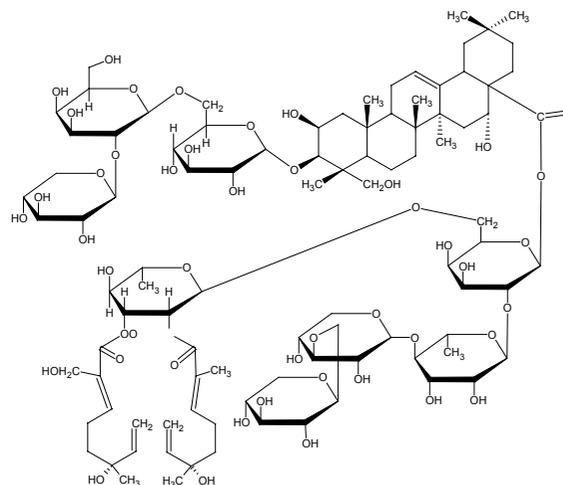
(40)



(38)



(41)	R ₁ = OAc	R ₂ = H	R ₃ = H
(42)	R ₁ = H	R ₂ = H	R ₃ = H



(44)

13-Familia y/o especie: *Gleditsia japonica* Miquel (Leguminosae) y *Gymnocladus chinensis* Baillon (Leguminosae)¹⁹

Estructura de la planta ensayada: Fruto.

Dosis experimentada: Mostraron efectos inhibitorio contra la replicación Del VIH en células H9 con valores EC₅₀ de 1.1 y 2.7 μM, respectivamente.

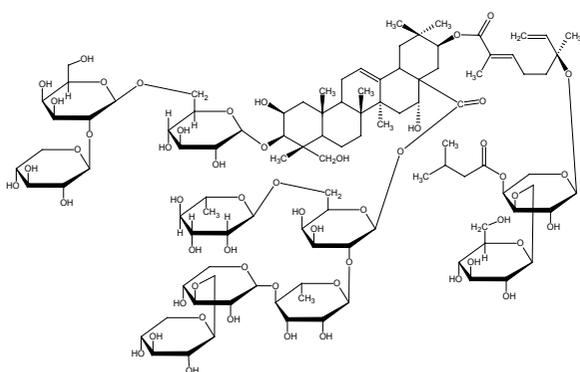
Metabolito(s) implicado(s): *Gleditsia saponina* C (43) y *gymnocladus saponina* G (44).

14-Familia y/o especie: *Geum japonicum* Thunb. (Rosaceae)²⁰

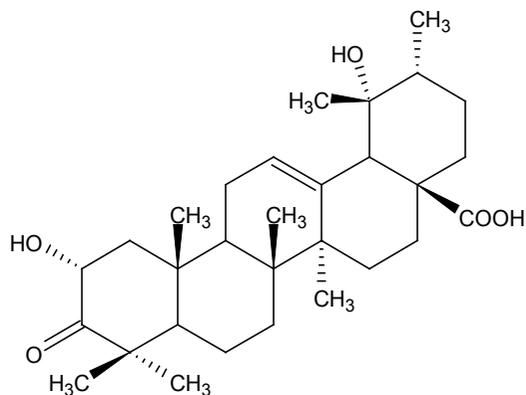
Estructura de la planta ensayada: Planta entera.

Dosis experimentada: Los porcentajes de inhibición mostrados por los compuestos a una concentración de 17.9 μg/mL; fueron: (45) [72%], (46) [85%], (47) [100%], (48) [42%] y (49) [49%].

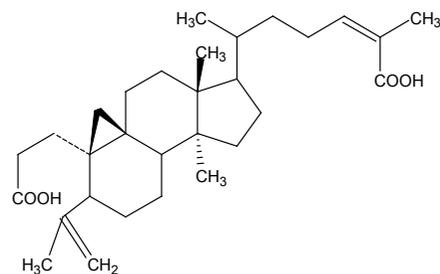
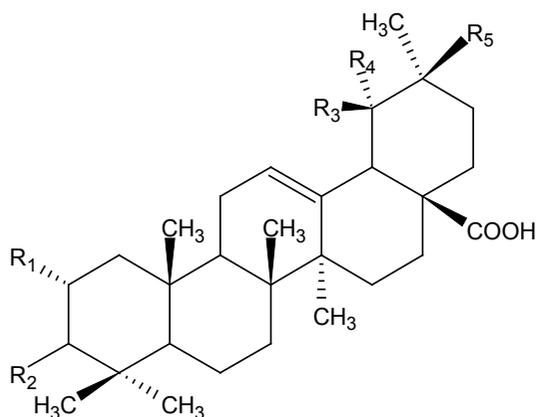
Metabolito(s) implicado(s): Ácido 2α,19α-Dihidroxi-3-oxo-12-ursen-28-oico (45), ácido ursólico (46), ácido maslínico (47), ácido epimólico (48) y ácido tormético (49).



(43)

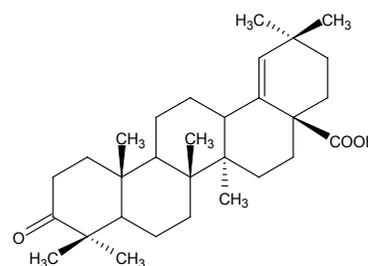


(45)



(50)

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
(46)	H	β-OH	CH ₃	H	H
(47)	H	α-OH	CH ₃	OH	H
(48)	α-OH	β-OH	H	H	CH ₃
(49)	α-OH	β-OH	CH ₃	OH	H



(51)

15-Familia y/o especie: *Schisandra sphaerandra* Stapf. (Schisandraceae)²¹

Estructura de la planta ensayada: Tallo.

Dosis experimentada: Los porcentaje de inhibición de acción de los compuesto (50) se estipularon en un 96,7% contra la actividad de la ADN-dependiente de la DNA polimerasa, con valor IC₅₀ de 19,1 µg/mL.

Metabolito(s) implicado(s): Ácido Nigranóico (50)

16-Familia y/o especie: *Brazilian Propolis*²²

Estructura de la planta ensayada: Yemas y exudados.

Dosis experimentada: Con una actividad en EC₅₀ < 0.1 µg/mL, TI > 186 y un IC₅₀ de 18,6 µg/mL.

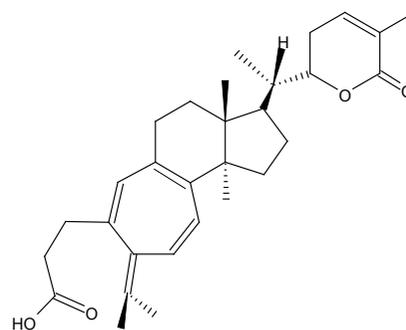
Metabolito(s) implicado(s): Ácido Morónico (51)

17-Familia y/o especie: *Kadsura lancilimba* How. (Schizandraceae)²³

Estructura de la planta ensayada: Tallo y raíces.

Dosis experimentada: Inhibe la replicación del VIH con un valor EC₅₀ de 1.4 µg/mL, un índice terapéutico mayor a 71,4 y un IC₅₀ > 100.

Metabolito(s) implicado(s): Lancilactona C (52).



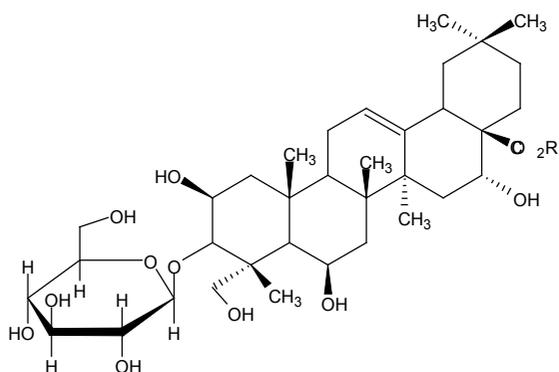
(52)

18-Familia y/o especie: *Tieghemella heckelii* Pierre (Sapotaceae)²⁴.

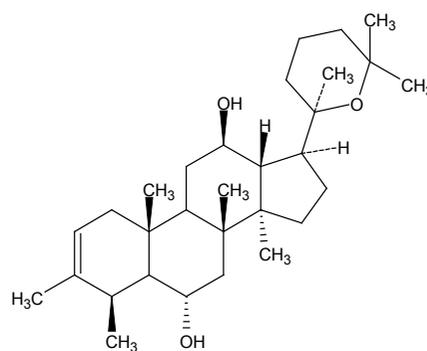
Estructura de la planta ensayada: Hojas y tallo.

Dosis experimentada: A 20 µM el compuesto (53) inhibe la fusión entre el VIH y la célula; causo el 100% de la inhibición en la formación del sincitio.

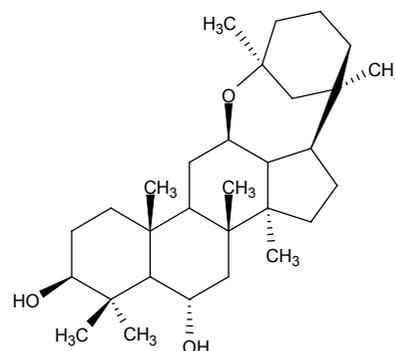
Metabolito(s) implicado(s): Arganina C (53), (R; corresponde al fragmento de la estructura inferior).



(53) (R)



(55)



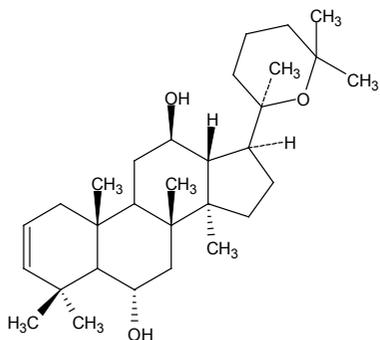
(56)

19- Familia y/o especie: *Panax ginseng* C.A. Meyer (Araliaceae)²⁵.

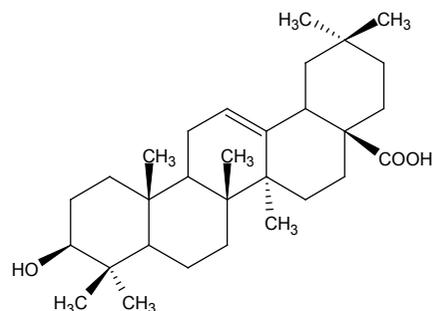
Estructura de la planta ensayada: Raíces.

Dosis experimentalada: Los compuestos (54), (55), (56), (57) muestran actividad inhibitoria contra VIH-1 proteasa con valores IC_{50} de 10,5; 10,3; 12,3 y 6,3 μ M, respectivamente.

Metabolito(s) implicado(s): (20R)-20,25-epoxidammaran-2-en-6 α ,12 β -diol (54), (20R)-20,25-epoxi-3-metil-28-nordammaran-2-en-6 α ,12 β -diol (55), isodehidroprotopanaxatriol (56), y ácido oleanólico (57).



(54)



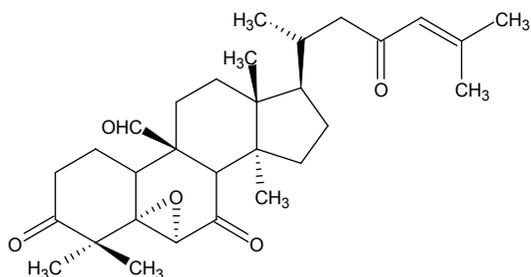
(57)

20-Familia y/o especie: *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae)²⁶

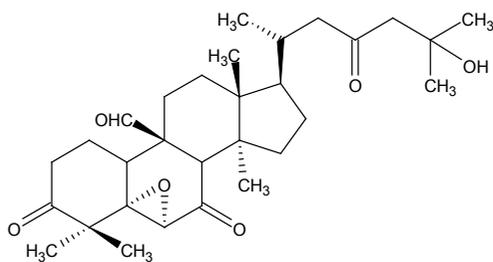
Estructura de la planta ensayada: Hojas.

Dosis experimentada: Los compuestos (58), (59), (60), (61), (62), (63), (64), (65), (66), (67) (68), (69) (70) y (71); mostraron los siguiente valores (en µg/ml) de actividad anti-VIH: 40,5; 13,7; 11,4; 23,7; 11,2; 59,1; 17,5; 61,3; 12,5; 10,1; 21,6; 7,2; 11,1 y 3,7; respectivamente.

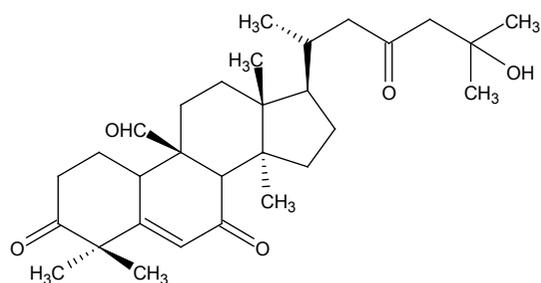
Metabolito(s) implicado(s): Kuguacina F (58), kuguacina G (59), Kuguacina H (60), Kuguacina I (61), Kuguacina J (62), Kuguacina K (63), Kuguacina L (64), Kuguacina M (65), Kuguacina N (66), Kuguacina O (67), Kuguacina P (68), Kuguacina Q (69), Kuguacina R (70) y Kuguacina S (71).



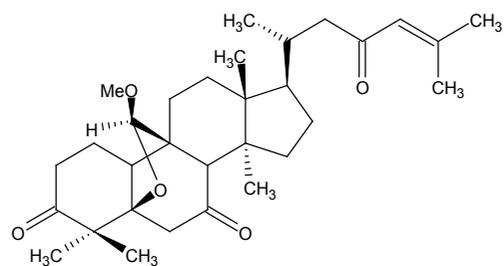
(58)



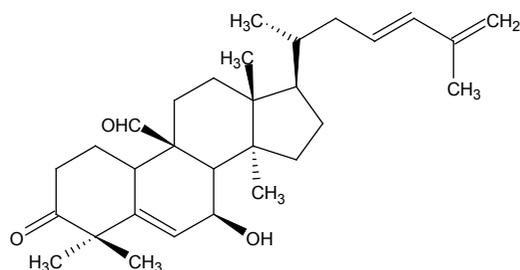
(59)



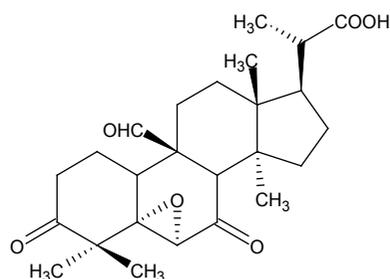
(60)



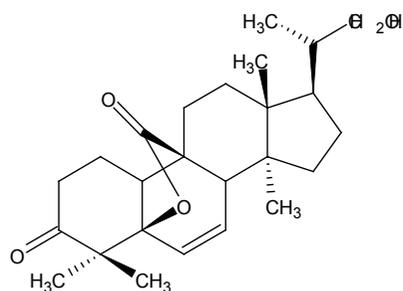
(61)



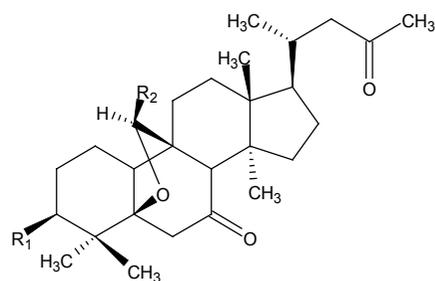
(62)



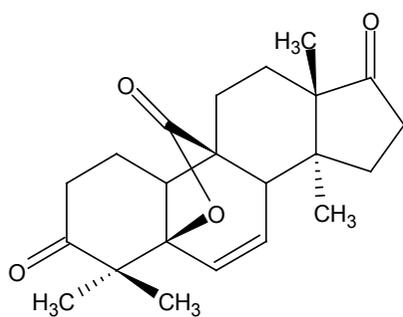
(63)



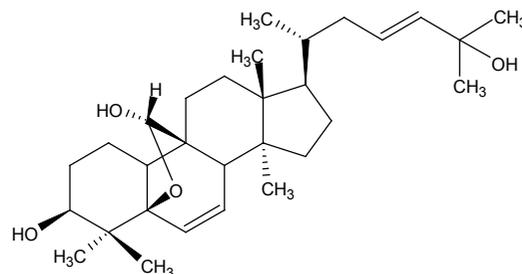
(64)



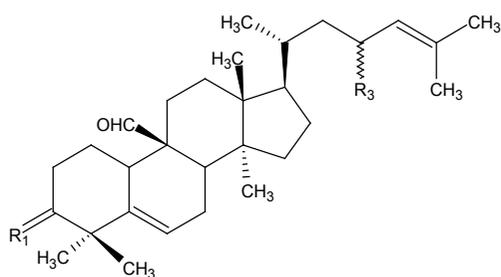
Compuesto	R ₁	R ₂
(68)	O	H
(69)	O	OEt



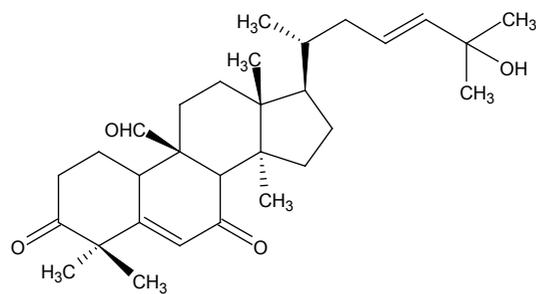
(65)



(70)



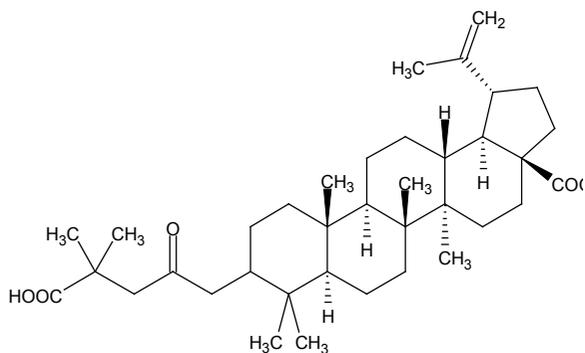
Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃
(66)	OH	OH	O
(67)	O	O	O



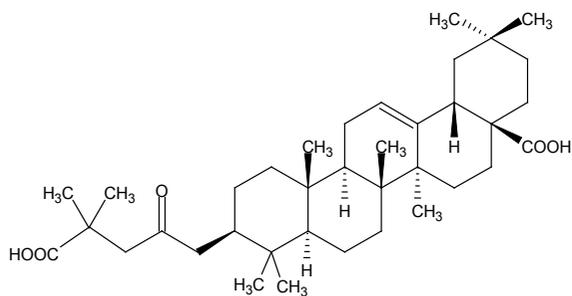
(71)

PERESPECTIVAS DEL USO DE LOS DERIVADOS DE TERPENOS COMO AGENTES ANTI-VIH

Las perspectiva de mejoramiento de la acción antiviral (específicamente anti-HIV), se ve potenciada por el uso de las transformaciones químicas, por ejemplo; el ácido betulínico (5), la esterificación del mismo en carbono tres [3] lleva a la formación del ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)-betulínico (DSB) (72), el cual fue más efectivo con un $EC_{50} < 3.5 \times 10^{-4} \mu M$ y un índice terapéutico > 20000 ; inclusive mayor que el AZT (droga anti-VIH, 3'-Azido-3'-deoxitimidina) que es de 12500. Otros metabolitos promisorios para el uso antiviral lo constituye el ácido oleanólico (57), muestra un aumento, aunque no tan alto como el DSB, sí se incrementó, en la modificación (73), mostrando nuevos valores de $EC_{50} = 0.0039 \mu g/mL$, y un índice terapéutico de 3,750^{27,28}. El usos de la química de los productos naturales o de sus derivado se acentúa paulatinamente, por ejemplo entre



(72)



(73)

los años de 2000 a 2003 se lanzaron 15 drogas derivadas de productos naturales, como también existen en ese intervalo de años 15 drogas en fase III de ensayo clínico. El marcado interés por los productos naturales radica en la falta de muchos métodos para el descubrimiento de drogas²⁹. Adicionalmente menos del 7% de la población infectada con VIH tiene acceso a estos tratamientos (con drogas) debido a sus altos costos y escasa disponibilidad, causando efectos adversos; y debido a que el 80% de las personas que viven en países en vías de desarrollo dependen casi exclusivamente de la medicina tradicional para remediar sus problemas de salud³⁰.

CONCLUSIÓN

Entre los tipos de terpenoides con actividad anti-VIH se encuentran los diterpenos, los triterpenos y las saponinas (terpenos glicosilados); presentando su acción biológica generalmente por inhibición de transcriptasa inversa. Los metabolitos responsable de la actividad han sido aislados e identificados de diversas familias (□ 18) superando los 70 compuestos ensayados con rigor científico; en dosis que van desde los 3,7 μM de IC_{50} . Los compuestos promisorios con fines farmacológicos y de acuerdo a la mínima dosis ensayada fueron el ácido 1 β -hidroximaproúnico 3-*p*-hidroxibenzoato (7) y el 2 α -hidroximaproúnico 2,3-bis-*p*-hidroxibenzoato (8). Los terpenos poseen una importancia no sólo por uso de ellos sin modificaciones sino también pueden ser utilizado indirectamente en la síntesis o semisíntesis de compuestos o análogos que funcionen como intermediarios; o incluso evaluar su modulación de actividad biológica por transformación estructural.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dewick PM. Medicinal Natural Products. John Wiley & Sons, 2002; 167-187.
2. Marcano D, Hasegawa M. Fitoquímica Orgánica. Universidad Central de Venezuela. Consejo de desarrollo Científico y Humanístico. Caracas 2002, 237-373.
3. Pérez L. Biología molecular del virus de la inmunodeficiencia humana y los recientes progresos en el tratamiento del SIDA. Rev Chil Pediatr. 2000; 71 (2) versión on line (http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062000000200002&script=sci_arttext).
4. Buela-Casal G, Bermúdez M, Sánchez A, De los Santos-Roig M. Situación del VIH/SIDA en Latinoamérica al

- final del siglo XX. Análisis de las diferencias entre países. *Rev Med Chil*. 2001; 129 (8) versión on line (http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s0034-98872001000800015&script=sci_arttext).
5. Vermani K, Garg S. Herbal medicines for sexually transmitted diseases and AIDS. *J Ethnopharmacol*. 2002;80:49-66.
 6. Fauci A., Braunwald E., Kasper D., Hauser S., Longo D., Jameson J., Loscalzo J. **Harrison Principios de Medicina Interna, parte VI**, Sección 14, Capítulo 173; 16ª edición, Copyright ©2006 McGraw-Hill Companies; version on line.
 7. Zhang HJ, Tan GT, Hoang VD, Hung NV, Cuong NM, Soejarto DD, Pezzuto JM, Fong HHS. Natural anti-HIV agents. Part IV. Anti-HIV Constituents from *Vatica cinerea*. *J Nat Prod*. 2003;66:263-8.
 8. Li HY, Sun NJ, Kashiwada Y, Sun L, Snider JV, L. Cosentino M, Lee KH. Anti-AIDS agents, 9. suberosol, a new C lanostane-type triterpene and anti-HIV principle from *Polyalthia suberosa*. *J Nat Prod*. 1993;56:1130-3.
 9. Fujioka T, Kashiwada Y, Kilkuskie RE., Cosentino LM, Ballas LM., Jiang JB., Janzen WP, Chen IS, Lee KH. Anti-AIDS agents, 11. betulinic acid and platanic acid as anti-HIV principles from *Syzygium claviflorum*, and the anti-HIV activity of structurally related triterpenoids. *J Nat Prod*. 1994; 57: 243-47.
 10. Pengsupar T, Cai L, Fong HHS, KINGHORN ADS, Pezzuto JM. Pentacyclic triterpenes derived from *Maprounea africana* are potent inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *J Nat Prod*. 1994;57:415-8.
 11. Yang XW, Zhao J, Cui YX, Liu XH, Ma CM, Hattori M, Zhang LH. Anti-HIV-1 protease triterpenoid saponins from the seeds of *Aesculus chinensis*. *J Nat Prod*. 1999;62:1510-3.
 12. Kuo YH, Kuo LMY. Antitumour and anti-AIDS triterpenes from *Celastrus hindsii*. *Phytochemistry*. 1997;44:1275-81.
 13. Chen J, Tian R, Qiu M, Lu L, Zheng Y, Zhang Z. Trinorcucurbitane and cucurbitane triterpenoids from the roots of *Momordica charantia*. *Phytochemistry*. 2008;69:1043-8.
 14. el-Mekkawy S, Meselhy MR., Nakamura N, Tezuka Y, Hattori M, Kakiuchi N, Shimotohno K, Kawahata T, Otake T. Anti-HIV-1 and anti-HIV-1-protease substances from *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry*. 1998; 49:1651-7.
 15. Hoang VD, Tan GT, Zhang HJ, Tamez PA., Hung NV, Cuong NM, Soejarto D D, Fong HHS., Pezzuto JM. Natural anti-HIV agents—part I: (+)-demethoxyepiexcelsin and verticillatol from *Litsea verticillata*. *Phytochemistry*. 2002;59:325-9.
 16. Alam MS, Quader MA, Rashid MA. HIV-inhibitory diterpenoid from *Anisomeles indica*. *Fitoterapia*. 2000;71:574-6.
 17. Wei Y, Ma CM, Chen DY, Hattori M. Anti-HIV-1 protease triterpenoids from *Stauntonia obovatifoliola* Hayata subsp. *Intermedia*. *Phytochemistry*. 2008;69:1875-1879.
 18. El Dine RS, Halawany AM., Ma CM, Hattori M. Anti-HIV-1 Protease activity of lanostane triterpenes from the Vietnamese Mushroom *Ganoderma colossum*. *J Nat Prod*. 2008;71:1022-6.
 19. Konoshima T, Yasuda I, Kashiwada Y, Cosentino LM, Lee KH. Anti-AIDS agents, 21. triterpenoid saponins as Anti-HIV principles from fruits of *Gleditsia japonica* and *Gymnocladus chinensis*, and a structure-activity correlation. *J Nat Prod*. 1995;58:372-7.
 20. Xu HX, Zeng FQ, Wan M, Sim KY. Anti-HIV triterpene acids from *Geum japonicum*. *J Nat Prod*. 1996;59:643-5.
 21. Sun HD, Qiu SX, Lin LZ, Wang ZY, Lin ZW, Pengsuparp T, Pezzuto JM., Fong HHS., Cordell GA., and Farnsworth NR. Nigranoic acid, a triterpenoid from *Schisandra sphaerandra* that inhibits HIV-1 reverse transcriptase. *J Nat Prod*. 1996;59:525-7.
 22. Ito J, Chang FR, Wang HK, Park YK, Ikegaki M, Kilgore N, Lee KH. Anti-AIDS agents. 48.(1) Anti-HIV activity of moronic acid derivatives and the new melliferone-related triterpenoid isolated from *Brazilian Propolis*. *J Nat Prod*. 2001;64:1278-81.
 23. Chen DF, Zhang SX, Wang HK, Zhang SY, Sun QZ, Cosentino LM, Lee KH. Novel anti-HIV lancilactone C and related triterpenes from *Kadsura lancilimba*. *J Nat Prod*. 1999;62:94-97.
 24. Gosse B, Gnabre J, Bates RB, Dicus CW, Nakkiew P, Huang RCC. Antiviral saponins from *Tieghemella heckelii*. *J Nat Prod*. 2002;65:1942-4.
 25. Wei Y, Ma CM, Hattori M. Anti-HIV protease triterpenoids from the acid hydrolysate of *Panax ginseng*. *Phytochem Lett*. 2009;2:63-6.
 26. Chen JC, Liu WQ, Lu L, Qiu MH, Zheng YT, Yang LM, Zhang XM, Zhou L, Li ZR. Kuguacins F-S, cucurbitane triterpenoids from *Momordica charantia*. *Phytochemistry*. 2009;70:133-40.
 27. Lee KH, Morris-Natschke SL. Recent advances in the discovery and development of plant-derived natural products and their analogs as anti-HIV agents. *Pure Appl Chem*. 1999;71(6):1045-51.
 28. Lee KH. Current developments in the discovery and design of new drug candidates from plant natural product leads. *J. Nat. Prod*. 2004;67:273-283.
 29. Butler M. The role of natural product chemistry in drug discovery. *J Nat Prod*. 2004;67: 2141-53.
 30. Perera M. Mecanismos de acción de compuestos antivirales aislados en plantas: el Virus de la Inmunodeficiencia Humana como modelo. *Vitae* 2007; 31 (Academia Biomédica Digital).