

# METABOLITOS DE ESPECIES ENDÉMICAS CANARIAS DEL GÉNERO *TANACETUM*: APLICACIONES QUIMIOTAXONÓMICAS Y CITOTÓXICAS

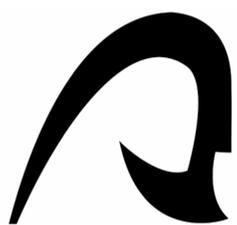
Jose Luis Eiroa<sup>1</sup>, Jorge Triana<sup>1</sup>, Manuel Morales<sup>1</sup>, Quirico Castillo<sup>2</sup>, Juan F. León<sup>3</sup>, Sara Estévez<sup>4</sup>, Francisco Estévez<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Química de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (Centro Asociado al CSIC). Campus de Tafira s/n. 35017 Las Palmas de Grana Canaria . Gran Canaria (España).

<sup>2</sup>Escuela de Química e Instituto de Química de la Universidad Autónoma de Santo Domingo. Ciudad Universitaria. Santo Domingo D.N. República Dominicana.

<sup>3</sup>Instituto de Productos Naturales y Agrobiología (CSIC)-Instituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González". Avda. Astrofísico Francisco Sánchez, 3. La Laguna. Tenerife (España).

<sup>4</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Fisiología, Genética e Inmunología de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Campus de San Cristóbal. 35016 Las Palmas de Gran Canaria. Gran Canaria (España).



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

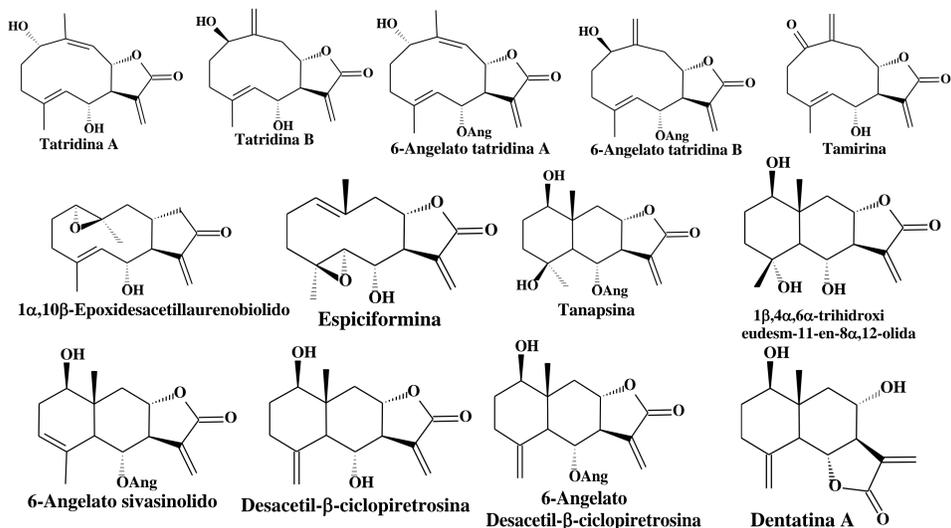
## Introducción



El género *Tanacetum* está presente en las Islas Canarias con tres especies, *T. ferulaceum* (con dos variedades, var. *ferulaceum* y var. *latipinnum*), *T. ptarmaciflorum* y *T. oshanahanii*.

El *T. oshanahanii* (Marrero, Febles y Suárez) Febles es una especie muy rara con una única población situada en los escarpes del Barranco de Guayedra (Agaete) y constituida por unos 15 individuos. El estudio de su extracto etanólico dio como resultado: 1 esteroide (estigmasterol), 1 flavonoide (5,7,4'-trihidroxi-3,6-dimetoxiflavona), 2 cumarinas (escopoletina y escoparona) y 10 lactonas sesquiterpénicas, 6 tipo germacrolida (tatrídina A, tatrídina B, 6-angelato tatrídina A, 6-angelato tatrídina B, tamirina, 1 $\beta$ ,10 $\alpha$ -epoxidesacetillaurenobiolido) y 4 eudesmanolida (desacetil- $\beta$ -ciclopiretrosina, 6-angelato desacetil- $\beta$ -ciclopiretrosina, tanapsina y 6-angelato de sivasinolido).

El *T. ptarmaciflorum* (Webb & Berth) Febles es también una especie muy restringida con dos únicas poblaciones en el centro de la isla. Su estudio químico dio como resultado: 1 esteroide (estigmasterol), 2 cumarinas (escopoletina y escoparona), 2 flavonoides (5,7,4'-trihidroxi-3,6-dimetoxiflavona y apigenina) y 8 lactonas sesquiterpénicas, 5 tipo germacrolida (tatrídina A, tatrídina B, tamirina, espiciformina, 4 $\alpha$ ,5 $\beta$ -epoxidesacetillaurenobiolido) y 3 eudesmanolidas (desacetil- $\beta$ -ciclopiretrosina, dentatina A, y 1 $\beta$ ,4 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -trihidroxi-eudesm-11-en-8 $\alpha$ ,12-olida).



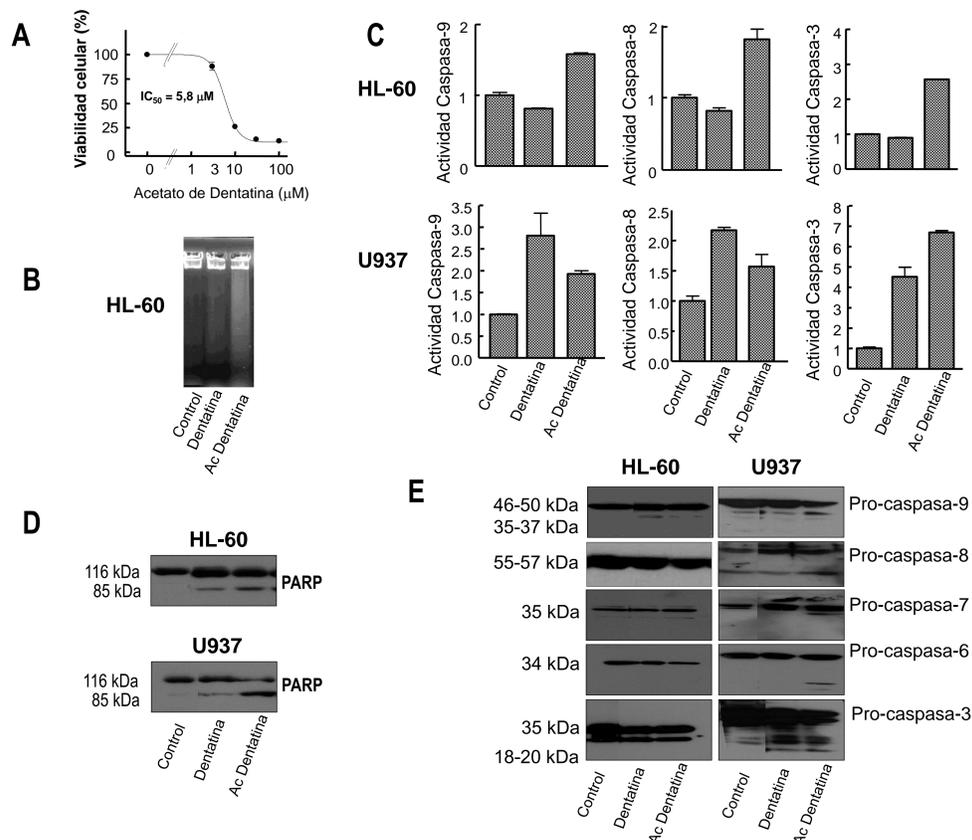
El 6-angelato de sivasinolido resultó ser un compuesto nuevo en la bibliografía, cuya estructura se determinó a partir de los datos físicos y espectroscópicos, los cuales mostraron ser muy similares a los descritos para el sivasinolido.

## Consideraciones Quimiotaconómicas

La similitud en cuando al contenido de lactonas sesquiterpénicas presentes en las especies canarias de *Tanacetum* y las encontradas en las especies de los géneros endémicos de *Gonosperminae*, apoyan la propuesta planteada de reconsiderar la situación taxonómica de los mismos, puesto que no solamente es el hecho de considerar la presencia de las mismas lactonas, sino que en todas las especies la acumulación de estos metabolitos lleva implícito el mismo patrón de compuestos biogénicamente similares, lo cual constituye un argumento indispensable desde el punto de vista quimiotaconómico.

## Consideraciones Citotóxicas.

Las IC<sub>50</sub> medias de la dentatina A y su derivado acetilado fueron del orden de  $\mu$ M en las líneas de leucemia humana HL-60 y U937. La citotoxicidad de estos compuestos podría ser atribuida a su capacidad para reaccionar con grupos -SH de residuos de cisteína en una adición tipo Michael. Estos compuestos indujeron apoptosis dosis y tiempo dependiente, determinada por microscopía fluorescente, por fragmentación de DNA genómico y por citometría de flujo. Además la apoptosis inducida por estos compuestos está mediada por activación de múltiples caspasas.



(A) Efecto del acetato de dentatina sobre la viabilidad de la línea HL-60, (B) Fragmentación de ADN genómico en células HL-60 en presencia de Dentatina y su acetato, (C) Análisis cinético de la actividad caspasa-9, -8 y -3 en células HL-60 y U937, (D) Hidrólisis de PARP y (E) procesamiento de caspasas.

Se concluye que la dentatina A y su acetato son altamente citotóxicos frente a líneas de leucemia humana HL-60 y U387.

## Agradecimientos.

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Investigación (SAF2010-21380) y Agencia Canaria Investigación, Innovación y Sociedad Información (C200801000174)(FEDER).

## Referencias.

- *Phytochemistry* (1990), Vol. 29, No 7, pp. 2339-2342.
- *Journal of Natural Products* (2008), No 71, pp. 2015-2020.
- *Phytochemistry* (2010), Vol. 11, pp. 627-634.
- *Bot. Macaronésica* (2008), Vol. 27, pp. 101-105.
- *Willdenovia* (2007), Vol. 37, pp. 89-114.