

Potencial antibacteriano, antioxidante y antitumoral de plantas aromáticas del sur de Chile

Jessica Bravo¹

El presente artículo es un breve comentario del artículo publicado el año 2020 en la revista Molecules, en colaboración con investigadores de otras instituciones nacionales e internacionales, para más información revisar el artículo completo en doi:10.3390/molecules25235600.

Existe evidencia en pinturas rupestres, jeroglíficos, papiros, pinturas y escrituras antiguas que prueban que las culturas milenarias como los egipcios, chinos y los monjes en la edad media utilizaron las plantas con fines curativos, al igual que nuestros pueblos originarios [1]. Un caso más cercano en nuestro país es el uso que le dan a las plantas los Mapuche. Estos pueblos presentan un “patrón de conocimientos sobre plantas medicinales”, que se refiere a las características de la flora local y a la transmisión de conocimiento a través del tiempo que se remonta desde cientos de años, donde se observa claramente un cuerpo común de conocimientos y prácticas del más alto valor etnomedicinal (medicina tradicional practicada por diversos grupos étnicos y por los pueblos originarios) y etnofarmacológico (agentes biológicamente activos usados por culturas o pueblos originarios) [1].

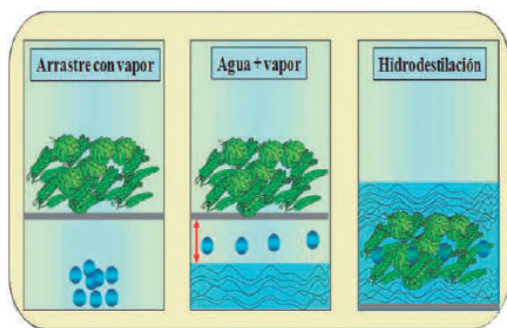
Los aceites esenciales (AEs) son mezclas complejas de compuestos obtenidos a partir de materiales vegetales, estos aceites esenciales se obtienen de plantas aromáticas como la menta, manzanilla, eucaliptus entre otras. Se pueden obtener por tres métodos principalmente: (i) Arrastre de vapor, este se lleva a cabo con un vapor seco sobrecalentado, generado por una caldera, que penetra el material vegetal a presión más alta que la atmosférica, la corriente rompe las células y arrastra el vapor de agua junto a sus compuestos (acuosos y volátiles) que se condensan luego de atravesar un refrigerante. (ii) Destilación con agua-vapor, se emplea un vapor húmedo, proveniente de agua en ebullición, que traspasa el material vegetal suspendido encima y apoyado sobre una malla. Los compuestos son arrastrados por el vapor y son condensados al atravesar un refrigerante. (iii) Hidrodestilación, el material vegetal se sumerge directamente en el agua, que se calienta por hervor. Los métodos de obtención de aceites esenciales se esquematizan en la Figura 1.

Los aceites esenciales exhiben una amplia gama de bioactividades. La actividad antimicrobiana y antioxidante ha jugado un papel clave en la utilización de estos AEs para el tratamiento de diversas enfermedades humanas.

El cáncer es una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo [2]. El aumento de la incidencia indica que 1:8 hombres y 1:10 mujeres desarrollarán esta enfermedad multifactorial en su vida [2]. Por lo anterior, la investigación de tratamientos alternativos y complementarios de enfermedades cancerosas aún motiva la búsqueda de nuevos agentes antitumorales [3]. Los AEs obtenidos de diversas plantas pueden aumentar la eficacia de los fármacos quimioterápicos de uso común, habiendo mostrado también funciones pro-inmunes cuando se administran a pacientes con cáncer [4]. Se ha descrito que los AE pueden interferir en varias vías de señalización en las células cancerosas y pueden ejercer efectos antimutagénicos, antiproliferativos, antioxidantes y desintoxicantes [3]. La línea MCF-7 es una de las líneas celulares más descritas en la literatura para probar la actividad antitumoral de productos bioactivos naturales. Los efectos citotóxicos sobre la línea celular MCF-7 tratada con AE de plantas del género *Cryptocarya* [5, 6] y *Laurelia* [7] se habían informado previamente.

¹ Facultad de Medicina, Centro de Investigación Biomédica, Universidad Diego Portales

Figura 1. Obtención de AE por arrastre de vapor, destilación agua-vapor e hidrodestilación (19).



En Chile, los AEs obtenidos de las plantas aromáticas *Cryptocarya alba* (peumo) y *Laurelia sempervirens* (laurel chileno) han sido utilizadas por el pueblo Huilliche de Chile para el tratamiento de heridas e infecciones asociadas. *C. alba* la podemos encontrar en la zona centro y sur de nuestro país, y *L. sempervirens* en la zona sur y en la Patagonia norte de Chile [1]. Estudios de investigación sobre compuestos antimicrobianos obtenidos de plantas nativas han arrojado algunos resultados positivos en la actividad antimicrobiana [1]. Bittner [8] ha evaluado la actividad fungistática de AEs extraídos de *C. alba* y *L. Sempervirens* contra hongos como *Rhizoctonia solani* Kühn (Donk) y *Fusarium oxysporum* Schldl. Avello y colaboradores [9] evaluó la actividad antifúngica de los AE extraídos de canelo, queule, bailahuén y culen frente a otros hongos fitopatógenos, como *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum* y *Aspergillus niger*. Además, hemos identificado los principales compuestos activos y hemos evaluado los efectos del AE de *C. alba* frente a *N. ceranae* y su uso potencial para el control de la enfermedad nosemosis que afecta la Apicultura a nivel mundial [10].



Laurel, Fuente: <http://www.viveroazahares.com.ar>

En el último estudio realizado de los AEs obtenidos de *Cryptocarya alba* y *Laurelia sempervirens*,

extraídos mediante hidrodestilación a través de un equipo Clevenger, hemos analizado la composición química mediante la técnica de cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa (GC-MS), esta es la única técnica utilizada actualmente y es muy importante, ya que, permite caracterizar los componentes presentes en la esencia a estudiar, los resultados obtenidos para el aceite esencial de *C. alba* arrojaron 14 compuestos, mientras que el aceite esencial de *L. sempervirens* mostró 6 compuestos. Los compuestos de mayor abundancia en el AE de *C. alba* fueron α -terpineol (24,96%), eucaliptol (21,63%) y β -felandreno (14,84%) y los compuestos mayoritarios en *L. sempervirens* fueron isazaflol (91,9%), limoneno (5,3%) y O-cimeno (1,3%).

La actividad antimicrobiana del AE *C. alba* fue el más efectivo frente a *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans* y *H. pylori*. La concentración mínima inhibitoria CIM (es una técnica que se basa en microdiluciones seriadas del aceite esencial en este caso frente a la bacteria de interés, para determinar la concentración más baja en la que aún mantiene el efecto inhibitor del crecimiento bacteriano) del AE de *C. alba* contra las bacterias mencionadas anteriormente fueron 19.0, 36.0, 31.0 y 30.0 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente y *L. sempervirens* contra las bacterias mencionadas anteriormente fueron 64.0 $\mu\text{g/mL}$.

El aceite esencial de *C. alba* mostró una mayor actividad antioxidante, en comparación con el *L. sempervirens* obtenido con los métodos FRAP, DPPH o ABTS [11]. Esto puede deberse en parte a la complejidad de la composición química, ya que, presenta una mayor presencia de terpenos con su estructura de hexadieno conjugado (35% de su composición), en comparación con el contenido de 14% de compuestos con el mismo núcleo carbónico para el AE de *L. sempervirens*. Se ha demostrado que los compuestos presentes en el *C. alba* tales como d-felandreno (0,71%), β -felandreno (14,84%) γ -terpineno (2,67%), α -terpineno (24,96%) y limoneno (3,41%), actúan a través de un mecanismo de autooxidación, atrapando los radicales libres de manera eficiente [12].

Para evaluar la citotoxicidad selectiva y la actividad antitumoral de los AEs, se incubaron la línea celular de tumor mamario MCF-7 y la línea celular no tumoral MCF10A con diferentes concentraciones de ambas esencias y se realizó un ensayo de proliferación [13]. Ambos aceites esenciales inhibieron significativamente la proliferación de células MCF-7 de tumor mamario a concentraciones de 64 y 32 $\mu\text{g/mL}$, siendo más evidente con el AE de *C. alba*. Por el contrario, en las células no

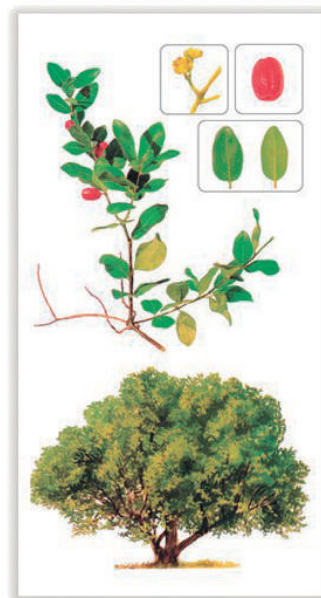
tumorales de MCF10A no se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos, independientemente de la concentración. Encontramos que las células epiteliales de MCF-7 mostraron una proliferación inhibida cuando se trataron con el AE de *C. alba* en diferentes concentraciones (64 a 16 ug/mL). Las concentraciones menores de 8 ug/mL no mostraron ningún efecto. El efecto antitumoral se mantuvo en las demás células epiteliales tumorales. Las células renales epiteliales humanas (HK-2, 786-O y ACHN) se expusieron a los AEs y se realizó una curva de dosis-respuesta. A diferencia del efecto observado en las células mamarias no tumorales, *C. alba* mostró un efecto inhibitorio sobre la proliferación de la célula renal no tumoral HK-2, mientras que *L. sempervirens* no mostró un efecto inhibitorio sobre la proliferación de esta línea celular. Con respecto a las líneas celulares renales del tumor primario (786-O) y del sitio metastásico (ACHN), el tratamiento con ambos AEs demostró una inhibición significativa de la viabilidad y proliferación celular. Ambos AEs demostraron una inhibición significativa de la viabilidad y proliferación celular a 64 ug/mL en células de glioblastoma humano de la línea de células tumorales U87MG y células de fibroblastos humanos. El AE de *L. sempervirens* mostró un mayor efecto inhibitorio sobre estas líneas celulares en comparación con el de *C. alba*. Esto podría atribuirse a la presencia de limoneno, que se ha descrito previamente por su potencial antitumoral, inhibe el crecimiento de células cancerosas de pulmón y suprime el crecimiento de tumores transplantados en ratones desnudos [14].

El limoneno ejerció sus efectos mediante la regulación al alza de BAX, la liberación del citocromo c, la caspasa-3, la caspasa-9, el TGF- β y la regulación a la baja del antiapoptótico Bcl-2 [15]. Además, limoneno posiblemente podrían inhibir la progresión tumoral a través de la regulación a la baja de la producción basal del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en las células cancerosas [16]. Además, también suprime la vía del mevalonato, así como la isoprenilación de proteínas G pequeñas que conducen a la regresión del tumor [17,18].

CONCLUSIÓN

La composición química analizada por GC-MS permitió determinar los principales componentes presentes en cada especie, los cuales podrían ser responsables de la actividad biológica que presentan. En futuros estudios se podría abordar

la actividad de cada uno de estos compuestos aislados. Ambos AEs mostraron actividad antimicrobiana en diferentes concentraciones para diferentes bacterias. Debido a la gran actividad antibacteriana, y asociando a la composición de los AEs, vemos un gran potencial para usos futuros de estos aceites esenciales, como antimicrobiano natural o como conservantes de alimentos. Se requerirán estudios adicionales, incluidos los aspectos farmacológicos, toxicológicos y clínicos, así también demostrar la eficacia y seguridad de estos AEs como agentes antimicrobianos. Los aceites esenciales estudiados presentan un importante potencial bioactivo, citotoxicidad y toxicidad, lo que permitiría el uso de sus principios activos en campos como el clínico, nutricional, cosmético, sanitario y plaguicidas, entre otros.



Fuente: Elaboración propia.

REFERENCIAS

1. Mølgaard, P.; Holler, J.G.; Asar, B.; Liberna, I.; Rosenbæk, L.B.; Jebjerg, C.P.; Jørgensen, L.; Lauritzen, J.; Guzman, A.; Adersen, A.; et al. Antimicrobial evaluation of Huilliche plant medicine used to treat wounds. *J. Ethnopharmacol.* 2011, 138, 219–227. [CrossRef] [PubMed]
2. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer

- statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018, 68, 394–424. [CrossRef] [PubMed]
3. Lesgards, J.-F.; Baldovini, N.; Vidal, N.; Pietri, S. Anticancer Activities of Essential Oils Constituents and Synergy with Conventional Therapies: A Review. *Phytother. Res.* 2014, 28, 1423–1446. [CrossRef] [PubMed]
 4. Blowman, K.; Magalhães, M.; Lemos, M.F.L.; Cabral, C.; Pires, I.M. Anticancer Properties of Essential Oils and Other Natural Products. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2018, 2018, 1–12. [CrossRef]
 5. Xiong, R.; Jiang, J.; Chen, Y. Cytotoxic lignans from *Cryptocarya impressinervia*. *Nat. Prod. Res.* 2019, 1–5. [CrossRef]
 6. Suzuki, Y.; Saito, Y.; Goto, M.; Newman, D.J.; O’Keefe, B.R.; Lee, K.-H.; Nakagawa-Goto, K. (-)-Neocaryachine, an Antiproliferative Pavine Alkaloid from *Cryptocarya laevigata*, Induces DNA Double-Strand Breaks. *J. Nat. Prod.* 2017, 80, 220–224. [CrossRef]
 7. Al-Kalaldeh, J.Z.; Abu-Dahab, R.; Affi, F.U. Volatile oil composition and antiproliferative activity of *Laurus nobilis*, *Origanum syriacum*, *Origanum vulgare*, and *Salvia triloba* against human breast adenocarcinoma cells. *Nutr. Res.* 2010, 30, 271–278. [CrossRef]
 8. Bittner, M.L.; Arbert, C.; E Casanueva, M.; Aguilera, M.A.; Hernandez, V.; Becerra, J. Fungistatic Activity Of Essential Oils Extracted from *Peumus boldus* Mol., *Laureliopsis philippiana* (Looser) Schodde and *Laurelia sempervirens* (Ruiz & Pav.) Tul. (Chilean Monimiaceae). *Chil. J. Agric. Res.* 2009, 69, 30–37. [CrossRef]
 9. Lorca, M.A.; Canales, C.L.; Valenzuela, C.G.; Concha, E.B.; Chait, A.B.; Navarrete, C.E.P.; Berner, C.M.B. Efectos antimicrobianos de extractos de plantas chilenas de las familias Lauraceae y Atherospermataceae. *Rev. Cuba. de Plantas Med.* 2012, 17, 73–83.
 10. Bravo, J.; Carbonell, V.; Sepúlveda, B.; Delporte, C.; Valdovinos, C.; Martín-Hernández, R.; Higes, M. Antifungal activity of the essential oil obtained from *Cryptocarya alba* against infection in honey bees by *Nosema ceranae*. *J. Invertebr. Pathol.* 2017, 149, 141–147. [CrossRef]
 11. Montes, M.; Valenzuela, L.; Wilkomirsky, T.; Sanguinetti, A.; Von Baer, D. [Chemical composition of the essential oil of *Cryptocarya alba* (Mol.) Looser (Lauraceae) in Chile]. *Ann. Pharm. Fr.* 1988, 46, 41–47. [PubMed]
 12. Sharifi-Rad, J.; Sureda, A.; Tenore, G.C.; Daglia, M.; Sharifi-Rad, M.; Valussi, M.; Tundis, R.; Sharifi-Rad, M.; Loizzo, M.R.; Ademiluyi, A.O.; et al. Biological Activities of Essential Oils: From Plant Chemoecology to Traditional Healing Systems. *Molecules* 2017, 22, 70. [CrossRef]
 13. Miguel, M.G. Antioxidant activity of medicinal and aromatic plants. A review. *Flavour Fragr. J.* 2010, 25, 291–312. [CrossRef]
 14. Feoktistova, M.; Geserick, P.; Leverkus, M. Crystal Violet Assay for Determining Viability of Cultured Cells. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2016, 2016, 087379. [CrossRef]
 15. Bayala, B.; Bassole, I.H.; Scifo, R.; Gnoula, C.; Morel, L.; Lobaccaro, J.-M.A.; Simporé, J. Anticancer activity of essential oils and their chemical components—A review. *Am. J. Cancer Res.* 2014, 4, 591–607.
 16. Carnesecchi, S.; Bras-Gonçalves, R.; Bradaia, A.; Zeisel, M.; Gossé, F.; Poupon, M.-F.; Raul, F. Geraniol, a component of plant essential oils, modulates DNA synthesis and potentiates 5-fluorouracil efficacy on human colon tumor xenografts. *Cancer Lett.* 2004, 215, 53–59. [CrossRef] [PubMed]
 17. Jia, S.-S.; Xi, G.-P.; Zhang, M.; Chen, Y.-B.; Lei, B.; Dong, X.-S.; Yang, Y.-M. Induction of apoptosis by D-limonene is mediated by inactivation of Akt in LS174T human colon cancer cells. *Oncol. Rep.* 2012, 29, 349–354. [CrossRef] [PubMed]
 18. Manuele, M.G.; Arcos, M.L.B.; Davicino, R.; Ferraro, G.; Cremaschi, G.; Anesini, C. Limonene Exerts Antiproliferative Effects and Increases Nitric Oxide Levels on a Lymphoma Cell Line by Dual Mechanism of the ERK Pathway: Relationship with Oxidative Stress. *Cancer Investig.* 2009, 28, 135–145. [CrossRef] [PubMed]
 19. Stashenko, E. Aceites esenciales 1ra edición ISBN: 978-958-44-5944-2. Universidad Industrial de Santander. (Ed) División de publicaciones UIS, República de Colombia. 2009, Cap. 1 y 4.