



FLORA DE PANAMÁ COMO FUENTE DE NUEVAS MOLÉCULAS BIOACTIVAS

Yelkaira Vásquez, Ph. D. - Mahabir P. Gupta, Ph. D.
CIFLORPAN

(Centro de Investigaciones Farmacognósticas de la Flora Panameña)
Facultad de Farmacia
Universidad de Panamá

<http://www.up.ac.pa/facultad/farmacia/CIFLORPAN.htm>

Presentado en el II Congreso Centroamericano de Productos Naturales Medicinales. Honduras, 21 al 23 de junio de 2017.

MERCADO MUNDIAL DE PRODUCTOS BASADOS EN PLANTAS



PRODUCTOS NATURALES

“Una fuente de fármacos y moléculas líderes”

- **Número de entidades químicas obtenidas/desarrolladas de plantas y usadas en la medicina moderna 121 (1995); 130 (1997); 143 (2000); 166 (2010).**
- **Venta de Taxol estimada en mil millones de dólares; Vinblastina y Vincristina 100 millones de dólares.**
- **61% de entidades químicas nuevas introducidas como drogas a nivel mundial durante 1981-2000 tienen su origen en los productos naturales.**
- **En 2001 y 2002, cerca del 25% de las drogas de mayor venta a nivel mundial fueron productos naturales o sus derivados (Butler 2004).**
- **Más del 60% de todos los medicamentos anticáncer son de origen natural.**



MEDICAMENTOS BASADOS EN PLANTAS: RESURGIMIENTO

A nivel mundial

Incremento de 12% para fitofármacos vs. 5% de medicamentos modernos

E.U.

Aumento de 50% en el uso de productos basados en plantas

CHINA

35% de pacientes ambulatorios y 22% de pacientes hospitalizados usan TCM. Estos medicamentos constituyen un 35% de mercado total de medicamentos.

MEDICAMENTOS BASADOS EN PLANTAS: RESURGIMIENTO



INDIA

60-70% de la población usa medicamentos del Sistema Indio de Medicina.

JAPÓN

147 productos son elegibles por Sistema de Seguridad de Salud

ALEMANIA

No se diferencian entre los medicamentos y fitofármacos

R.P.D. COREA

Medicamentos a base de plantas constituyen el 12% de producción total de medicamentos. US\$ 500 millones

Estadística de drogas de origen en Productos Naturales aprobadas por la FDA

Año	N° de drogas aprobadas	% PN ¹	Número (%) de derivados de PN	Número (%) biológicos de origen no humano	Número (%) de Biológico de origen humano
2014	41				
2013	27				
2012	37	3 (8,1)	6 (16,2)	0 (0,0)	9 (24,3)
2011	28	2 (7,1)	6 (16,2)	0 (0,0)	5 (13,5)
2010	22	0 (0,0)	9 (24,3)	2 (5,4)	7 (18,9)
2009	25	1 (4,0)	8 (21,6)	2 (5,4)	4 (10,8)
2008	20	0 (0,0)	4 (10,8)	0 (0,0)	3 (8,1)

Tao, L. *et al.* *Nature Biotechnology* 32 (10): 979-980, 2014

PN¹: Producto Natural

IMPORTANCIA DE LAS PLANTAS MEDICINALES

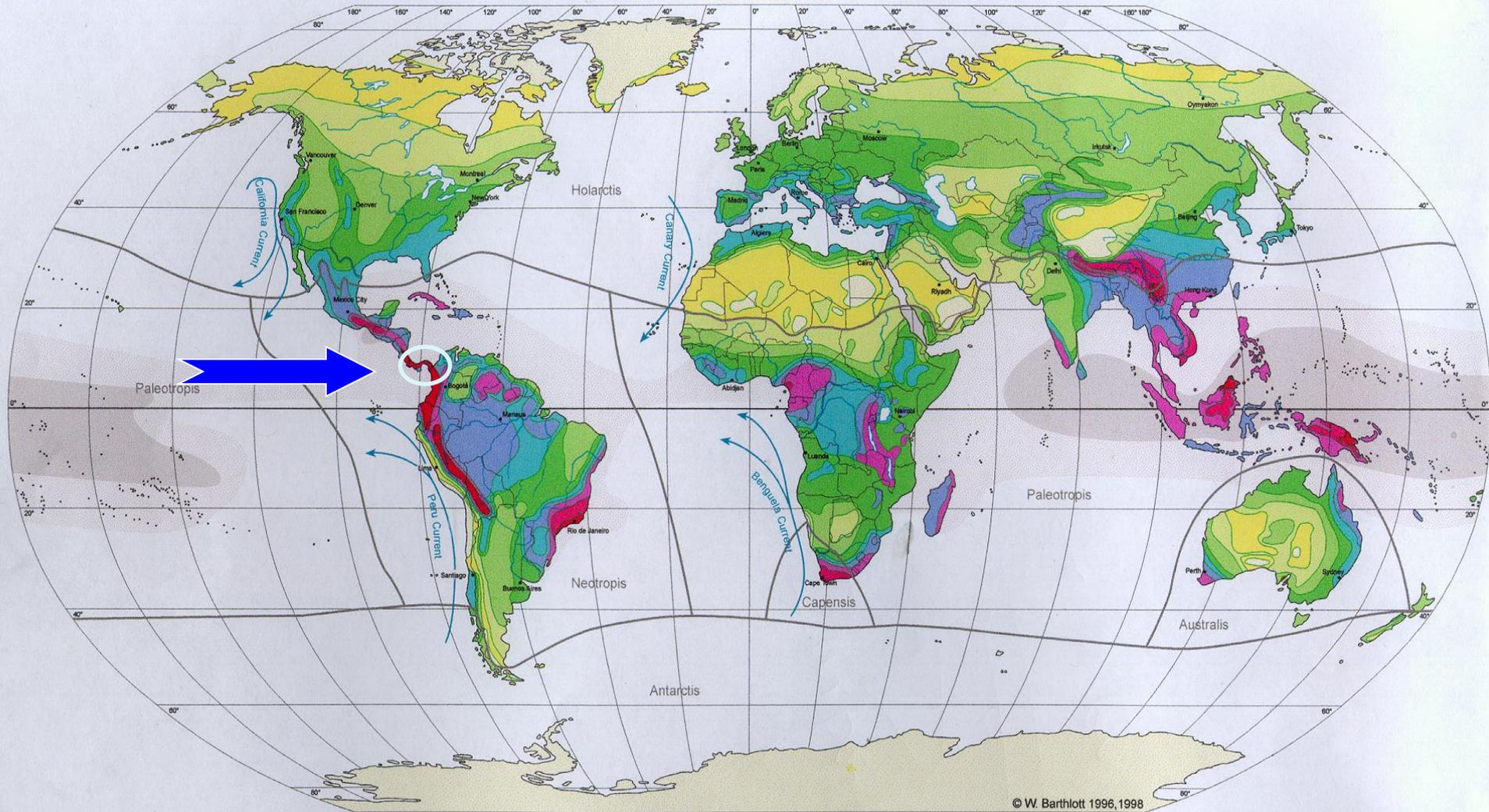
- 80% de la población mundial utiliza solamente plantas medicinales para el cuidado de la salud.
- En los países en desarrollo, cerca del 35% de las drogas recetadas son de origen natural y el 50% de las drogas vendidas sin prescripción tienen su origen en plantas.
- Durante las últimas décadas, el consumo de plantas medicinales se ha duplicado en Europa Occidental.



Plantas: una fuente inexplorada de entidades químicas

- Cerca de 319,000 especies de plantas superiores han sido identificadas mundialmente.
- Sólo 10% han sido investigadas desde un punto de vista fitoquímico y farmacológicos.
- Una planta puede contener hasta varios miles de metabolitos secundarios.

GLOBAL BIODIVERSITY: SPECIES NUMBERS OF VASCULAR PLANTS



© W. Barthlott 1996, 1998

Robinson Projection
Standard Parallels 38°N und 38°S
Scale 1: 85000000

Diversity Zones (DZ): Number of species per 10 000km²

DZ 1 (<100)	DZ 5 (1000 - 1500)	DZ 9 (4000 - 5000)
DZ 2 (100 - 200)	DZ 6 (1500 - 2000)	DZ 10 (>= 5000)
DZ 3 (200 - 500)	DZ 7 (2000 - 3000)	
DZ 4 (500 - 1000)	DZ 8 (3000 - 4000)	

sea surface temperature

	>29°C
	>27°C
	cold currents

Capensis floristic regions

W. Barthlott, N. Biedinger, G. Braun F. Feig,
G.Kier, W. Lauer & J. Mutke 1998
modified after
W. Barthlott, W. Lauer & A. Placke 1996
Department of Botany and Geography
University of Bonn German
Aerospace Research Establishment, Cologne

Cartography: M. Gref
Department of Geography University of Bonn

FAMILIAS DE PLANTAS CON MÁS DE 70 ESPECIES

VARIACIÓN DEL NÚMERO DE ESPECIES (1943-2003)

MONOCOTILEDÓNEAS

FAMILIA	FLORA	INDEX	ACTUAL
ORCHIDACEAE	469	891	1134 (167)*
GRAMINEAE	276	344	413 (12)*
ARACEAE	74	234	350 (98)*
CYPERACEAE	102	164	186 (3)*
BROMELIACEAE	85	136	180 (19)*
PALMAE	71	95	131 (18)*
Total # de especies	1267	1864	2394 (317)*

*Números en paréntesis representan el número de especies endémicas

FAMILIAS DE PLANTAS CON MÁS DE 70 ESPECIES VARIACIÓN EN NÚMERO DE ESPECIES (1943-2003) DICOTILEDÓNEAS

FAMILIA	FLORA	INDEX	ACTUAL
RUBIACEAE	414	431	483 (95)
LEGUMINOSAE	401	430	488 (14)
COMPOSITAE	252	272	304 (41)
MELASTOMATACEAE	141	244	319 (58)
PIPERACEAE	171	213	240 (51)
Total # de especies	1379	1590	1834 (259)

*Números en paréntesis representan el número de especies endémicas

LA FLORA DE PANAMÁ

- La localización geográfica de Panamá
 - existe una vasta diversidad de plantas y animales
- 220 familias de plantas
- 10,327 especies de plantas vasculares
- 11.93% de endemismo
- Panamá es un país considerado un «**HOTSPOT**»

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PLANTAS

- Etnobotánicos
- Quimiotaxonómicos
- Ecológicos
- Aleatorios
- Parcelas de Biodiversidad
- Observaciones de Campo



ESTUDIOS ETNOFARMACOLÓGICOS

- Inventarios de las plantas medicinales usadas por grupos Amerindios en Panamá

➤ Guna (90)

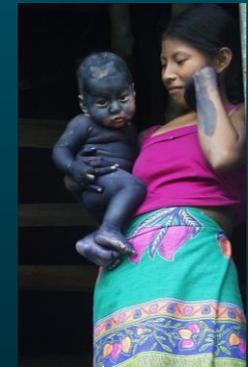
➤ Teribe (Naso) (150)

➤ Gnöbe-Buglé (97)

➤ Emberá-Wounaan (40)

➤ Mestizos (139)

- Número de especies vegetales inventariadas **430***



Joly et al. (1987). *Journal of Ethnopharmacology* 20(8): 145 - 171.

Joly et al. (1990). *Journal of Ethnopharmacology* 28 (2): 191 - 206.

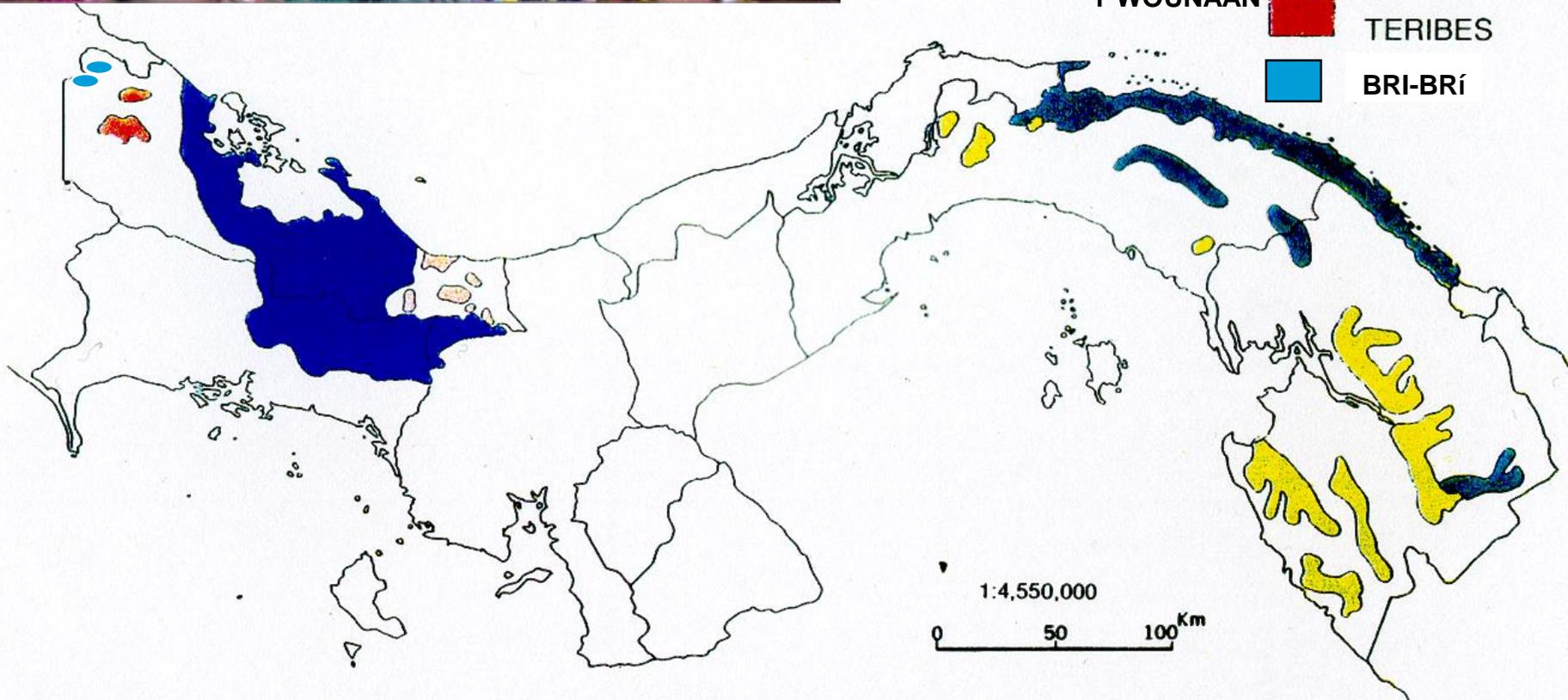
Gupta et al. (1993). *Journal of Ethnopharmacology* 40(2): 77-109.

* Actualmente se han colectado más especies y falta identificarlas

LOCALIZACIÓN DE LOS GRUPOS INDÍGENAS EN PANAMÁ



- | | | | |
|---|-----------|---|-------------|
|  | KUNA |  | GNÖBE-BUGLÉ |
|  | EMBERA |  | BOKOTAS |
| | Y WOUNAAN |  | TERIBES |
| | |  | BRI-BRÍ |

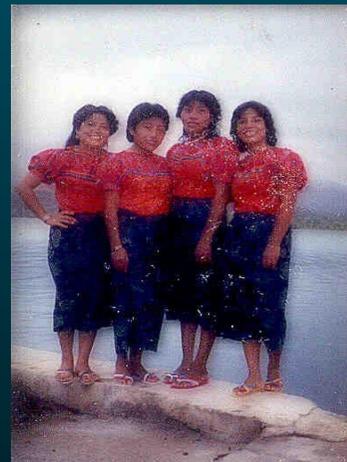


Plantas Medicinales - Gunas

4.4% de las especies son utilizadas tópicamente

26.7 % uso interno

18.9 % utilizadas interna y externamente



Plantas Medicinales - TERIBE

Total: 248 especímenes

150 especies identificadas (60,5%)

**El grupo parece ser especialista en la familia
Gesneriaceae**

Casí todo los géneros están presente

Mayormente utilizados para la fiebre o el dolor.



Plantas Medicinales - NGÖBE-BUGLE (GUAYMI)

- El grupo más grande y pobre de Panamá
- 286 especímenes colectados (97 especies)
 - 93 % se utiliza medicinalmente
 - 12 especies reportadas como comestible
 - 6 especies se utilizan en ceremonias rituales
 - 2 especies reportadas como venenosas



Base de datos disponible en CIFLORPAN

- PLANMEDIA

– Registros	4,129
– Especies	1,152
– Géneros	692
– Familias	167



RESÚMEN DE BIOENSAYOS (1)

BIOENSAYO	ABV	No. EXT (%)	No. ESP	No. EXT ACTIVO	No. ESP ACTIVA
Receptores	RCT	199 (2.7)	19	23	12
Crib. Hipocrático	HPT	33 (0.4)	32	33	32
Antimicrobiano	AMC	3891(54)	289	151	55
Citotoxicidad	CTX	55 (0.8)	29	55	29
Antimalárico	AML	19 (0.3)	15	9	6
Intercal. DNA	DNA	176(2.4)	115	90	62
<i>Artemia salina</i>	BST	562 (7.8)	196	106	49
<i>Aedes aegypti</i>	AAT	582 (8.0)	185	22	9
Disco de papa	PDT	68 (0.9)	68	44	21
Hipoglicémica	HGL	4 (0.06)	4	4	4
Analgesia	ANL	2 (0.03)	1	2	1

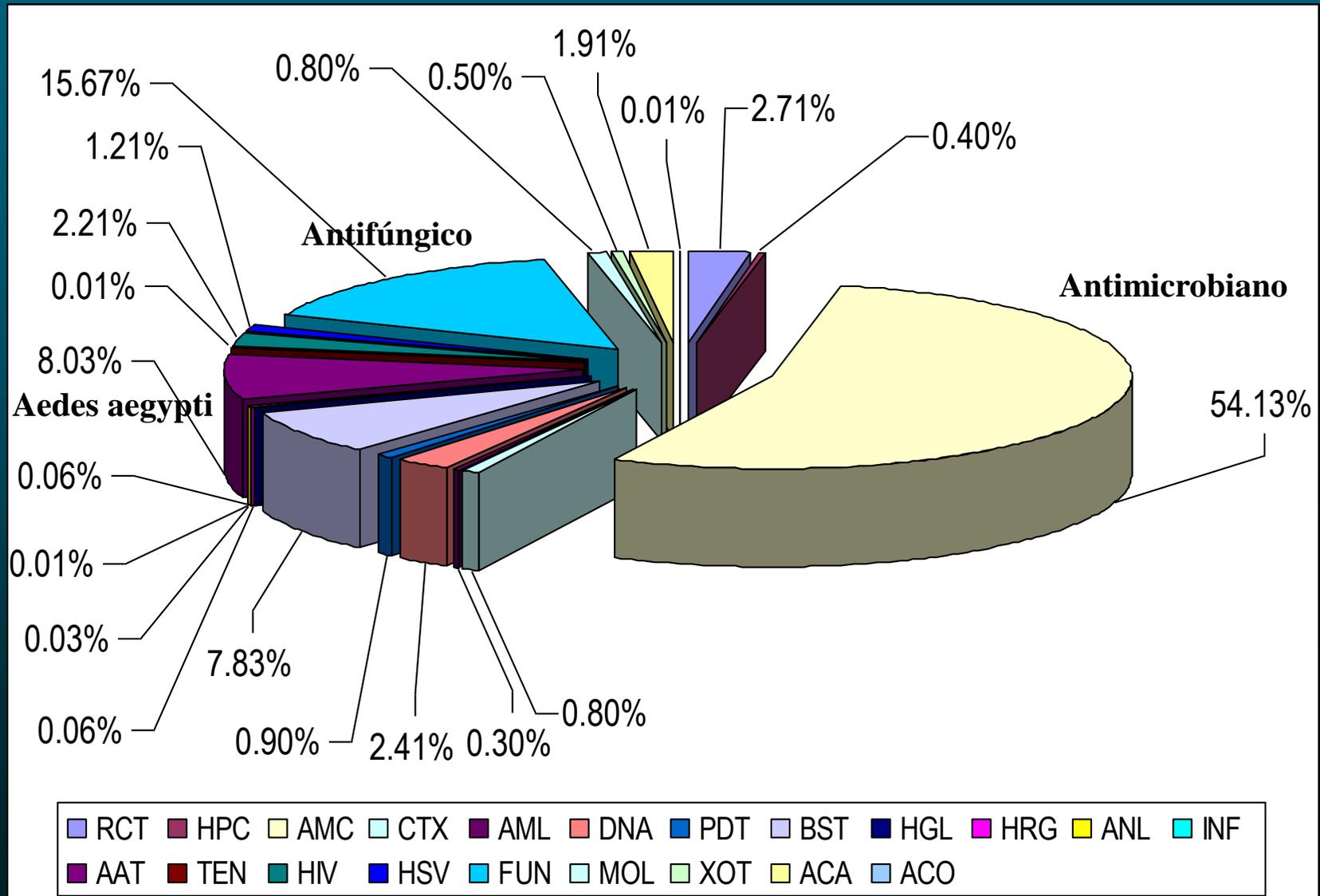
RESÚMEN DE BIOENSAYOS (2)

BIOENSAYO	ABV	No. EXT (%)	No. ESP	No. EXT ACTIVO	No. ESP ACTIVA
Antiinflammat.	INF	4 (0.06)	2	4	2
Hipotensor	TEN	1 (0.01)	1	1	1
Anti-HIV	HIV	183 (2.2)	43	84	31
Anti-HSV-1	HSV	85 (1.2)	47	28	20
Moluscicida	MOL	55 (0.8)	29	15	8
X. oxidasa	XOT	34 (0.5)	9	11	5
Anticáncer	ACA	137 (1.9)	32	5	3
Anticomplemt.	ACO	1 (0.01)	1	1	1
Antifúngico	FUN	1129 (15.6)	316	68	39
TOTAL		7222 (100)	527	672	199

RESÚMEN DE BIOENSAYOS (3) (ICBG)

BIOENSAYO	ABV.	No. EXT.	No. ESP	No. EXT ACTIVOS	No. ESP. ACTIVAS
Citotoxicidad	INF	3873	1252	316	124
Anti-HIV	HIV	1,010	768	27	9

BIOENSAYOS



Resumen de Compuestos Aislados

- Plantas estudiadas

– No. de especies estudiadas	86
– No. de géneros estudiados	64
– No. de familias estudiadas	38

- Compuestos estudiados

– No. total de compuestos	390
– No. de compuestos nuevos	111
– No. de compuestos activos	113
– No. de compuestos conocidos aislados por primera vez de plantas panameñas	259
– No. total de compuestos conocidos	279
– No. de clases de compuestos	32

- Publicaciones

– No. total	86
-------------	----



Clases de compuestos	Cantidad
Aceites esenciales	46
Acetogeninas	6
Acidos fenólicos de derivados de ácido cinámico	5
Acidos grasos	1
Alcaloides	75
Amidas	1
Antocianidinas	7
Bifenilos	4
Bisbibenzilos	2
Compuesto tipo carotenoide	1
Cumarinas	8
Cuasinoides	4
Derivados de ácido benzóico	1
Derivados naftopiranos	4

Clases de compuestos

Cantidad

Dihidroantracenos prenilados

10

Esteroles

5

Estibenos

8

Estireno

1

Flavonoides

52

Iridoides

8

Lactonas

5

Lignanos

8

Quinonas

18

Resorcinoles

12

Saponinas

13

Taninos

1

Terpenoides

81

Xantonas

14

Total

390

Adenaria floribunda (Lythraceae)

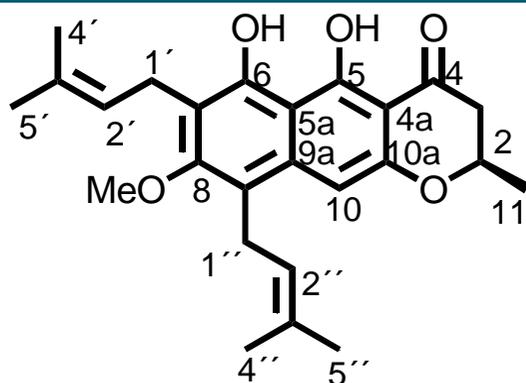
(Fruta de pavo)



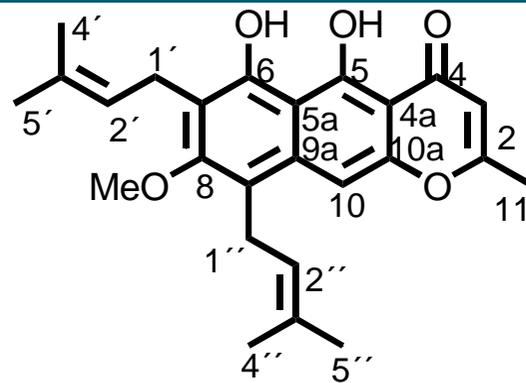
Compuestos químicos aislados: Adenoflorinas A, B, C, D

Adenaria floribunda (Lythraceae)

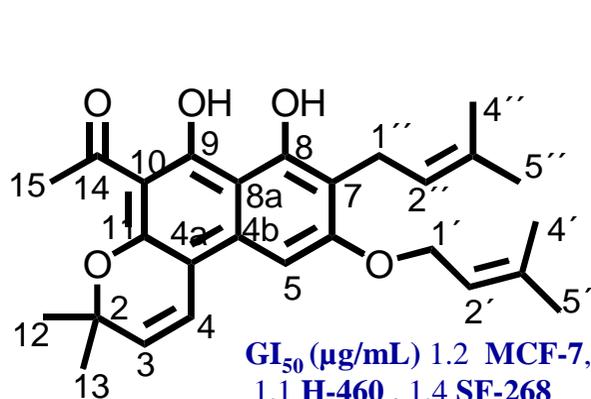
Adenoflorins A, B, C, D



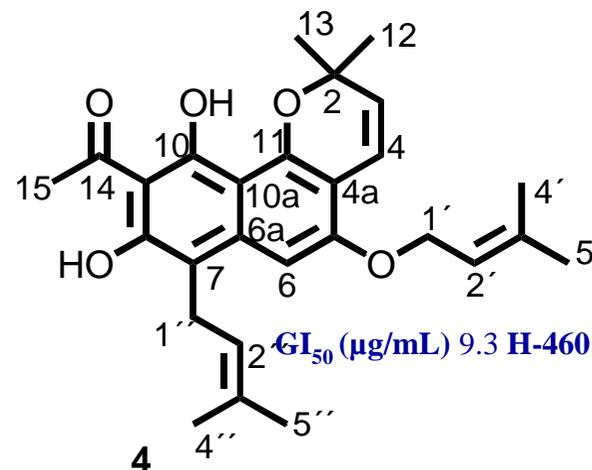
1
 GI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) 0.24 MCF-7,
0.16 H-460 , 0.13 SF-268



2
 GI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) 4.3 MCF-7,
2.9 H-460 , 3.9 SF-268



3
 GI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) 1.2 MCF-7,
1.1 H-460 , 1.4 SF-268



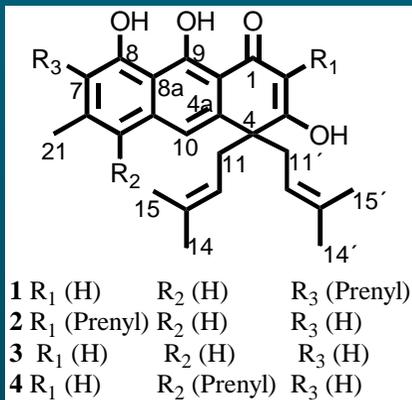
4
 GI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) 9.3 H-460

Vismia spp. (Clusiaceae) (Achiotillo)

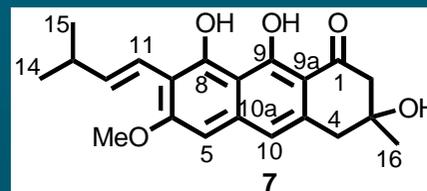


V. baccifera, *V. jefensis*, *V. macrophylla*

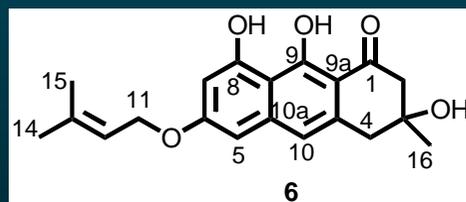
Vismia spp. (Clusiaceae)



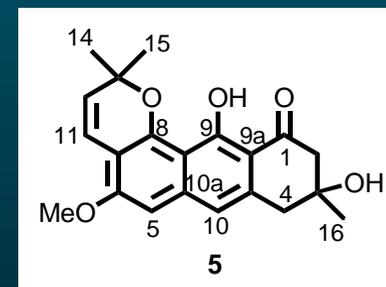
ferrugininas A (1) y B (2),
vismina (3), harunganina (4),



deacetylvismiona A (7)
 GI₅₀ (μg/mL) 1.8 MCF-7,
 1.9 H-460, 2.2 SF-268



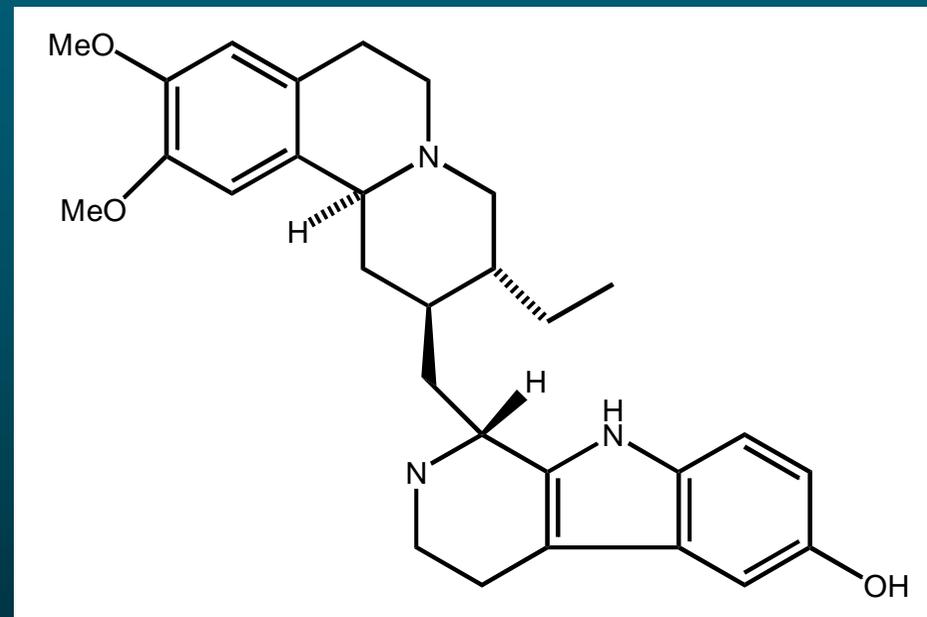
deacetylvismiona H (6)
 GI₅₀ (μg/mL) 0.4 MCF-7,
 0.6 H-460, 0.6 SF-268



vismiona B (5),
 GI₅₀ (μg/mL) 1.6 MCF-7,
 2.8 H-460, 2.5 SF-268

Pogonopus speciosus (Rubiaceae)

(Chorcha de gallo, madroño, chibigui)



1',2',3',4'-tetrahydrotubulosina
(Compuesto nuevo)

Actividad citotóxica ($\mu\text{g/ml}$)

Col2	Lu1	BC1
2.8	3.6	3.9

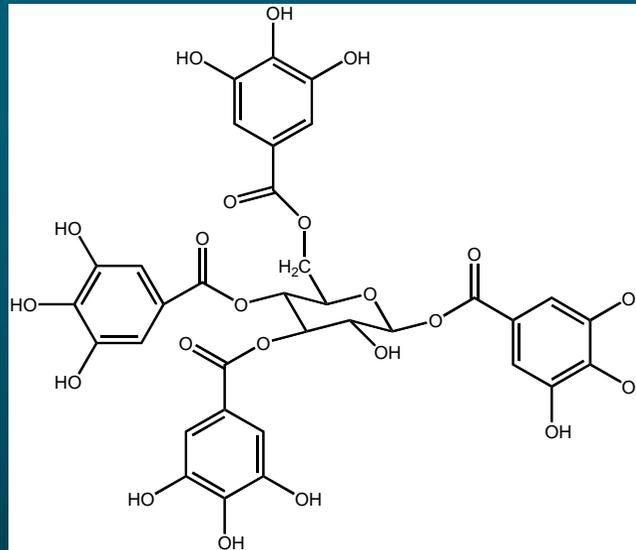
Plantas estudiadas fitoquímicamente por sus actividades biológicas

Actividad anti-HIV

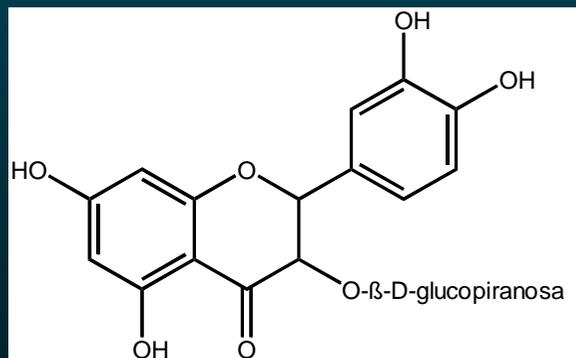
- *Chamaesyce hyssopifolia*
- *Cordia spinescens*
- *Hiraea reclinata*



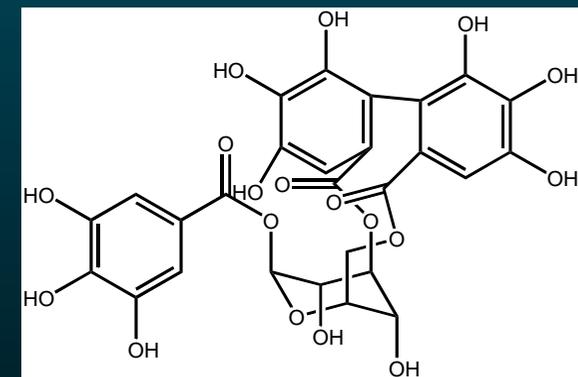
Chamaesyce hyssopifolia (Euphorbiaceae) (Hierba de pollo)



1,3,4,6-tetra-O-galloyl- β -D-glucopiranososa, IC₅₀ 86 μ M
(Inhibición de HIV-1 RT)

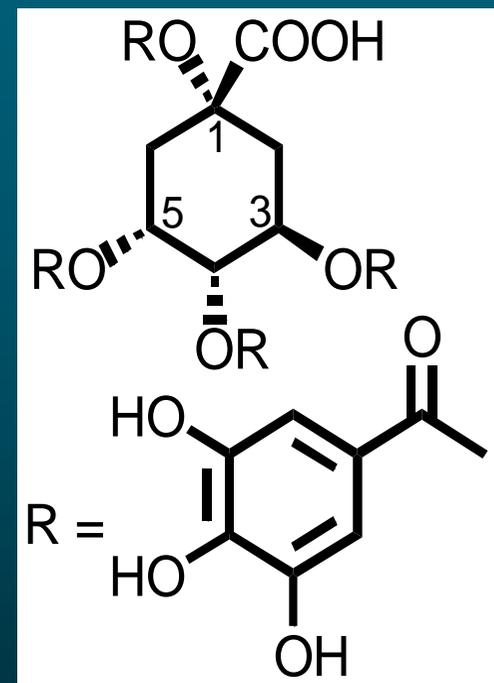


Corilagina, IC₅₀ 20 μ M (Inhibición de HIV-1 RT)



Quercetina 3-O- β -D-glucopiranosido, IC₅₀ 50 μ M
(Inhibición de HIV-1 RT)

Hiraea reclinata (Malpighiaceae)



1,3,4,5-ácido tetragaloilquínico

Protección celular en el ensayo anti-HIV (73.96 %),
IC₅₀ 0.103 µg/mL.

Plantas estudiadas fitoquímicamente por sus actividades biológicas

Actividad antiparasitaria

- *Andira inermis*
- *Cephaelis dichroa*
- *Cornutia grandifolia*
- *Crossopetalum tonduzii*
- *Psychotria camponutants*
- *Simarouba amara*
- *Siparuna andina*
- *Siparuna pauciflora*

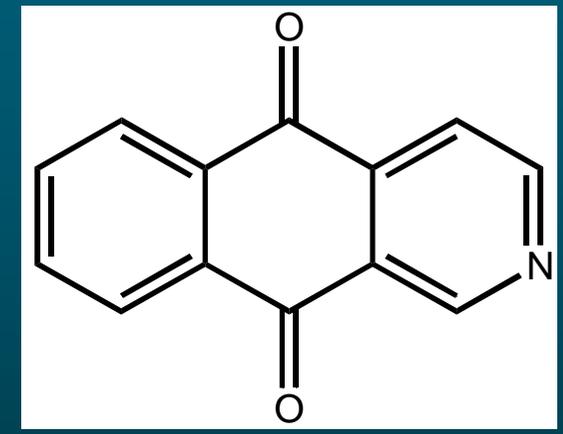
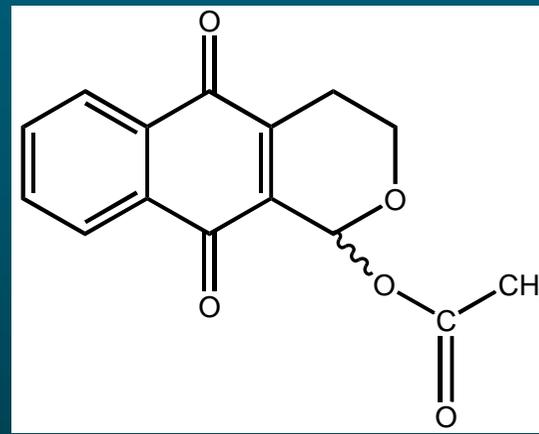
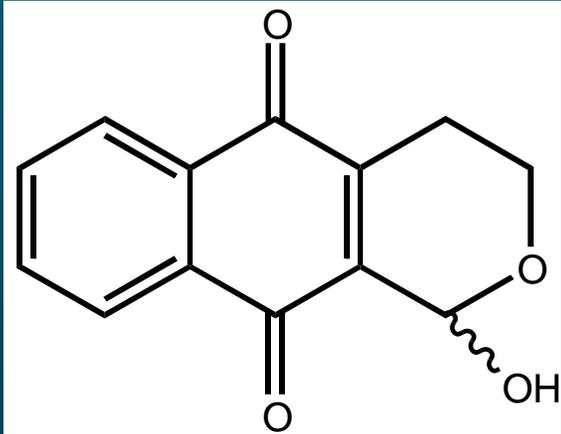


Notopleura camponutans (Rubiaceae)
(*Psychotria camponutans*)



Notopleura camponutans (Rubiaceae)

(Psychotria camponutans)

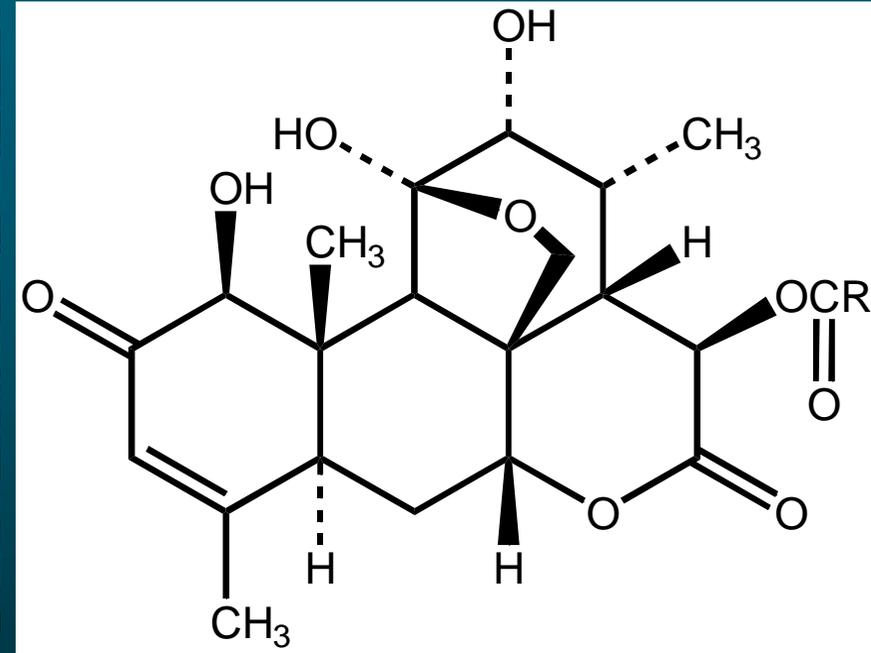


	<i>L. donovani</i> (amastigotes)
1-hidroxi-benzoiso cromanquinona	14.09 ± 0.12 μM
1-Acetilbenzoisocromanquinona	1.98 ± 0.04 μM
Pentostam	9.75 ± 1.13 μM

Benzo[g]isoquinoline-5,10-diona

Simarouba amara (Simaroubaceae)

Frutos (Aceituno)



Plasmodium falciparum

Ailantinona

2-Acetilglaucarubinona

Holacantona

Glaucarubinona

$C(CH_3)HCH_2CH_3$

$C(CH_3)(OAc)CH_2CH_3$

CH_3

$C(CH_3)OHCH_2CH_3$

IC_{50} 9 ng/ml

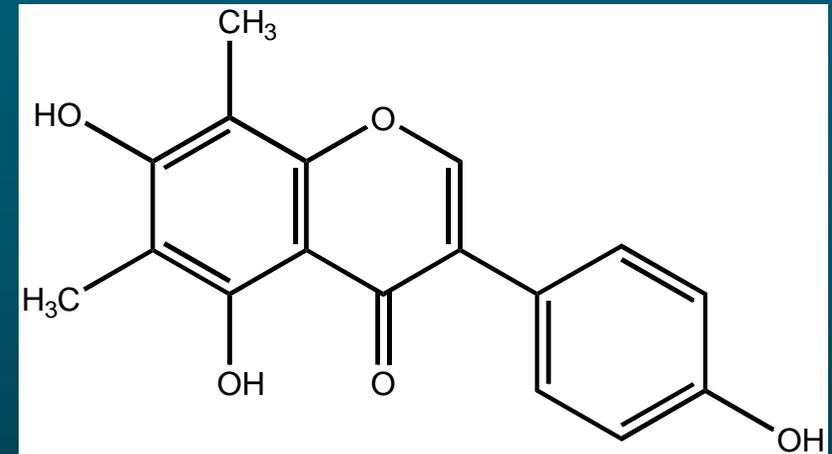
IC_{50} 8 ng/ml

IC_{50} 7 ng/ml

IC_{50} 4 ng/ml

Henriettella fascicularis (Melastomataceae)

Ramas



4',5,7-trihidroxi-6,8-dimetilisoflavona



Unión al receptor Erβ
Genisteina (Patrón)

CI₅₀ (μM)

0.88 ± 0.004

0.018 ± 0.002

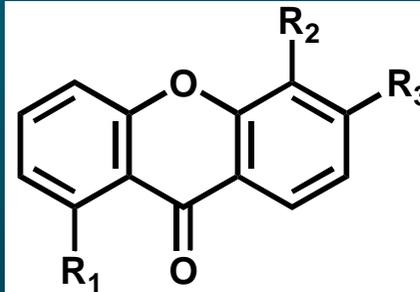


Plantas estudiadas fitoquímicamente por sus actividades biológicas

Actividad antifúngica

- *Annona purpurea*
- *Baccharis pedunculata*
- *Cordia alliodora*
- *Cordia linnaei*
- *Erythrina bertoroana*
- *Lisianthus seemannii*
- *Lonchocarpus chiricanus*
- *Marila laxiflora*
- *Monnina sylvatica*

Marila laxiflora (Guttiferae)



1 R₁=OCH₃, R₂=OH, R₃=H

2 R₁=OH, R₂=OH, R₃=H

3 R₁=OH, R₂=OCH₃, R₃=OH

Cladosporium cucumerinum

MIC $\mu\text{g/ml}$

Compuesto 2 25

Compuesto 3 50

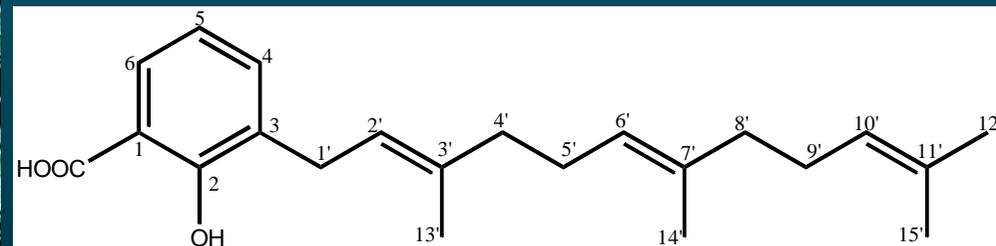
Plantas estudiadas fitoquímicamente por sus actividades biológicas

Actividad antibacteriana

- *Annona purpurea*
- *Austroepatorium inulaeufolium*
- *Piper multiplinervium*



Piper multiplinervium (Piperaceae) (Hinojo)



Acido 3-farnesil-2-hidroxi-benzóico

Mycobacterium smegmatis
Staphylococcus aureus, *Escherichia coli*,
Klebsiella pneumoniae, *Pseudomonas aeruginosa*,

MIC
5 µg/ml
2.5 µg/ml

Plantas estudiadas fitoquímicamente por sus actividades biológicas

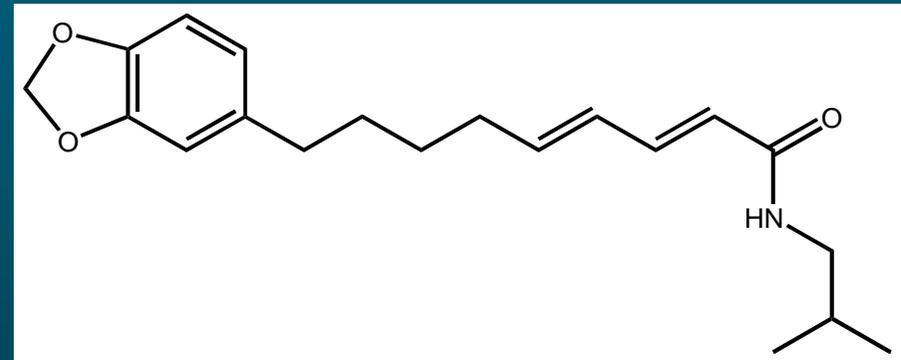
Actividad anestésica

– *Piper darienensis*



Piper darienensis (Piperaceae)

(Duerme boca)



Pipercallosina

	(%) de anestesia	
Pipercallosina	66.7 ± 21.1	60 min
Lidocaína	70.0 ± 21.7	60 min



Plantas estudiadas fitoquímicamente por sus actividades biológicas

Actividad inmunomoduladora

- *Apeiba tibourbou*
- *Piper fimbriulatum*

Actividad biológica a nivel del Sistema CV

- *Bocconia frutescens*
- *Cassia grandis*
- *Guazuma ulmifolia*

Plantas estudiadas fitoquímicamente por sus actividades biológicas

- **Actividad larvicida**
 - *Cordia alliodora*
 - *Lonchocarpus chiricanus*
- **Actividad captadora de radicales libres**
 - *Pancratium littorale*



Plantas estudiadas fitoquímicamente por sus actividades biológicas

- **Actividad en el síndrome metabólico**
 - *Talisia nervosa*
 - *Odontadenia puncticulosa*



Talisia nervosa (Sapindaceae)

(Mamón de monte)

Doble modulación de PPAR α y PPAR γ

Aumento de la captación de glucosa estimulada por insulina en células HepG2

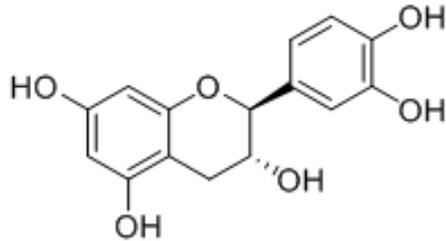
No causó incremento significativo en la adipogénesis a pesar de su acción agonística de PPAR γ

Aumento de la activación transcripcional de LXR



Talisia nervosa (Sapindaceae)

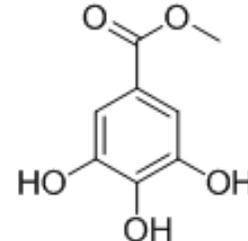
(Mamón de monte)



(-)-catechin

PPAR α = 1.2

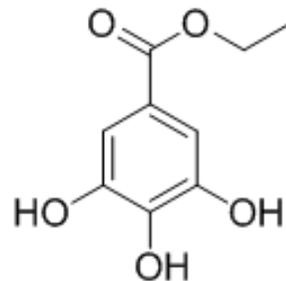
PPAR γ = 2.0



methyl gallate

PPAR α = 3.0

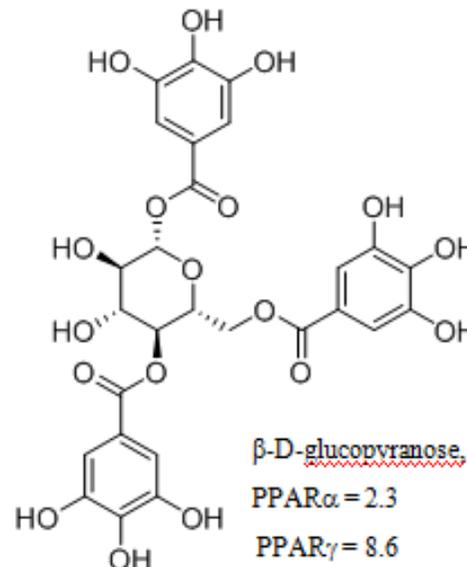
PPAR γ = 13.0



ethyl gallate

PPAR α = 1.7

PPAR γ = 4.6



β -D-glucopyranose, 1,4,6-tris (3,4,5-trihydroxybenzoate)

PPAR α = 2.3

PPAR γ = 8.6

Odontadenia puncticulosa (Apocynaceae) (Amali)

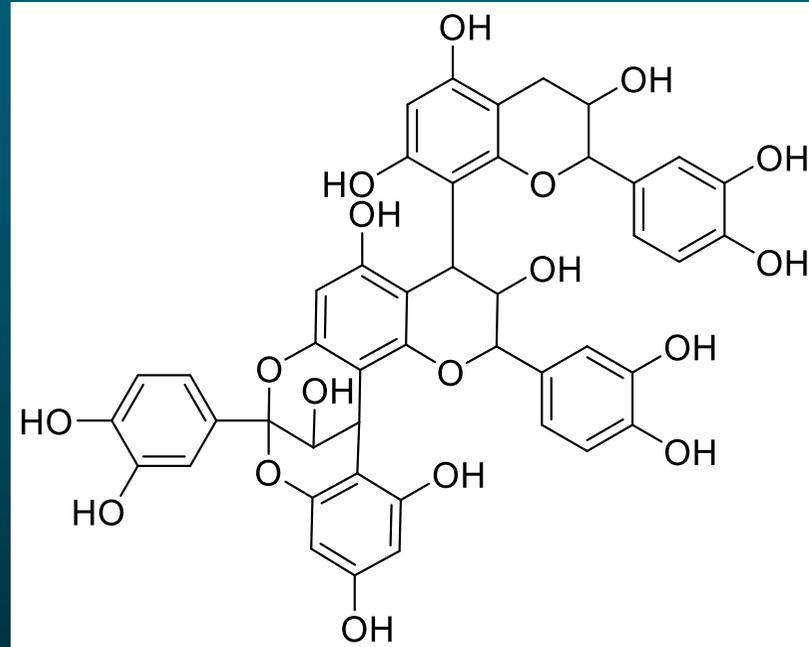
Especificidad hacia la activación transcripcional de PPAR α

Muy eficaz en la activación de LXR

El estudio fitoquímico de esta especie no ha sido reportado



Odontadenia puncticulosa (Apocynaceae) (Amali)



Cinnamtannin B1

PPAR α = 2.2

PPAR γ = 3.1

CONCLUSIONES

- Elevada riqueza de la biodiversidad.
- 357 (3.5 %) de 10,000 plantas panameñas han sido estudiadas.
- Estudio del potencial de nuestra biodiversidad requiere de un grupo multidisciplinario.
- Un esfuerzo concertado entre UP, Estado, empresa privada y colaboraciones internacionales es necesario.

COLABORADORES INTERNACIONALES

- Prof. J. D. Phillipson, U. de London
- Prof. K. Hostettmann, U. de Lausanne
- Dres. E. Eich, K.J. y K. Siems, Freie U. de Berlin
- Dr. P. Coley, U. de Utah/STRI
- Prof. Sandberg, U. de Uppsala
- Dr. H. Becker U. de Saarbrücken
- Dr. H. Achenbach, U. de Erlangen
- Dr. A. Martínez, U. Complutense de Madrid
- Dr. Arturo San Feliciano, U. de Salamanca
- Prof. L. Mistcher, U. de Kansas
- Prof. Matthias Hamburger, U. de Basilea
- Prof. Leandro Skaltsounis, U. de Athenas
- Dr. Ikhlas Khan, U. de Mississppi
- Prof. H. Wagner, U. de Munich
- Prof. N. Farnsworth, U. de Illinois, Chicago
- Prof. M. Hattori, U. de Toyama, Japón
- Prof. A. Vlietinck, U. de Antwerp
- Dr. Angel Gutiérrez Ravelo y Dr. A. Gonzalez, U. de la Laguna (Q.E.P.D.)
- Dr. Roberto Pinzón, Colombia
- Dr. A. Giménez, Bolivia
- Dr. A. Cáceres, Guatemala
- Dr. A. Medina, Nicaragua
- Dr. S. Zacchino, Argentina

COLABORADORES LOCALES

- Prof. M. Correa, Herbario de la U. de Panamá
- Dres. C. Sánchez, M. Espósito, M. Rodríguez, Departamento de Farmacología, U. de Panamá
- Dr. B. Gómez, Departamento de Microbiología, U. de Panamá
- STRI
- Dr. E. Ortega, INDICASAT

Personal de CIFLORPAN

- Dr. P. N. Solís
- Dra. A. Calderón
- Dr. D. Olmedo
- M.Sc. A. Santana
- Dra. C. Caballero
- Lic. N. Rodríguez
- Lic. A. Espinosa
- Lic. Jose De Gracia
- Lic. L. Martínez
- Lic. C. Guerra
- Lic. R. Jiménez
- Estudiantes de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Organizaciones Nacionales

UP

Fundación Natura

Organizaciones Internacionales

CEE

OEA

SECAB

CYTED

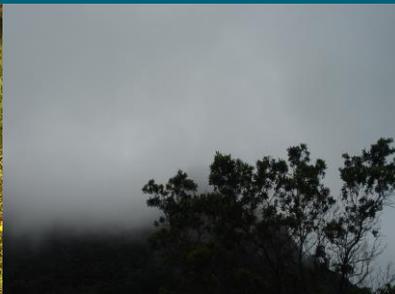
OMS

IFS

NSF

NIH

USAID



BIODIVERSIDAD PANAMEÑA

GRACIAS

