

Farmacológicamente, la huperzina A es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, como la fisostigmina. La huperzina A se une potente y específicamente a la acetilcolinesterasa; atraviesa la barrera hematoencefálica. Su semivida es prolongada ya que el complejo formado con el enzima se disocia lentamente. Ensayado en cultivos de neuronas, el alcaloide muestra un efecto protector frente a la toxicidad del glutamato. Otras investigaciones realizadas en animales, demuestran el posible interés de la huperzina A en el tratamiento de intoxicaciones inducidas por soman y otros gases de guerra y que se opone a las amnesias inducidas por escopolamina.

La huperzina A, en ensayos realizados en China en hombres, ha demostrado que es poco tóxica y puede comportarse favorablemente en sujetos aquejados de trastornos de memoria; también se ha comprobado su actividad en el tratamiento de miastenias.

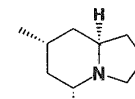
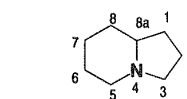
La huperzina A posee una acción más prolongada que la de la fisostigmina y no da lugar a los efectos secundarios de la tacrina (actualmente utilizada, así como el donepecilo o la rivastigmina, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer). En la actualidad se requiere la realización de ensayos clínicos. A falta de utilidad clínica inmediata, la huperzina constituye un modelo estructural interesante para diseñar moléculas con fuerte afinidad por la acetilcolinesterasa. Análogos sintéticos han sido sometidos a pruebas y se han realizado estudios en animales principalmente en el campo del aprendizaje y de la memoria.

BIBLIOGRAFÍA

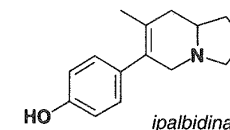
- Gresser, G., Witte, L., Dedkov, V.P. et Czigan, F.-C. (1996). A Survey of Quinolizidine Alkaloids and Phenylethylamine Tyramine in *Cytisus scoparius* (Leguminosae) from Different Origins, *Z. Naturforsch.*, **51c**, 791-801.
- Lallement, G., Veyret, J., Masqueliez, C., Aubriot, S., Burckart, M.F. et Baubichon, D. (1997). Efficacy of Huperzine in Preventing Soman-induced Seizures, Neuropathological Changes and Lethality, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **11**, 387-394.
- McGrath-Hill, C.A. et Vicas, I.M. (1997). Case Series of *Thermopsis* exposures, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **35**, 659-665.
- Raves, M.L., Harel, M., Pang, Y.P., Silman, I., Kozikowski, A.P. et Sussman, J.L. (1997). Structure of Acetylcholinesterase Complexed with the Nootropic Alkaloid, (-)-Huperzine A, *Nat. Struct. Biol.*, **4**, 57-63.
- Ved, H.S., Koenig, M.L., Dave, J.R. et Doctor, B.P. (1997). Huperzine A, a Potential Therapeutic Agent for Dementia, Reduces Neuronal Cell Death Caused by Glutamate, *Neuroreport*, **8**, 963-968.
- Wink, M. (1993). Quinolizidine Alkaloids, in « Methods in Plant Biochemistry, vol. 8, Alkaloids and Sulphur Compounds », (Waterman, P.G., éd.), p. 197-239, Academic Press, Londres.
- Xiong, Z.Q., Han, Y.F. et Tang, X.C. (1995). Huperzine A Ameliorates the Spatial Working Memory Impairments Induced by AF64A, *Neuroreport*, **6**, 2221-2224.

Alcaloides indolizidínicos

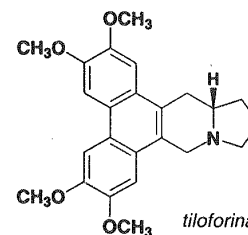
Los alcaloides indolizidínicos, principios tóxicos de la piel de ciertos Anfibios (ej.: pumiliotoxinas), son bastante raros en los vegetales: alquilindolizidinas y bisindolizidinas de los *Dendrobium* (Orchidaceae), arilindolizidinas de algunas *Ipomoea* (Convolvulaceae). Aunque ninguna planta que produzca alcaloides derivados de este heterociclo bicíclico se utiliza en la actualidad en terapéutica, compuestos como la swainsonina y la castanospermina suscitan cierto interés en razón de sus propiedades inhibitorias de las glicosidasas. No se tratará en este capítulo, ni de las fenantroindolizidinas de las *Tylophora* y de algunas Moraceae (procedentes de un metabolismo mixto: tirosina-ornitina), ni de los alcaloides de las Elaeocarpaceae, ni tampoco de los alcaloides de las *Securinega* (Euphorbiaceae).



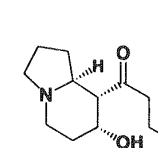
dendroprimina



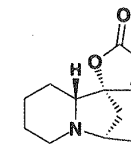
ipalbidina



tiloforina

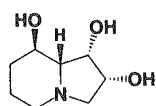


elaekokanina C

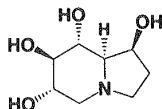


securinina

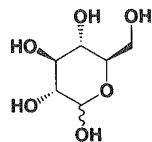
Desde hace algunos años, los derivados polihidroxilados indolizidínicos son motivo de interés. Igual que las polihidroxipiperidinas, las necinas libres o los polihidroxinortropanos han sido aisladas en su mayoría recientemente: muy hidrosolubles, no se pueden extraer por los métodos habituales de aislamiento de alcaloides, sino por mezclas de alcoholes y agua. Su purificación precisa recurrir a la cromatografía por resinas de intercambio iónico y su separación se realiza habitualmente por CCF preparativa. No detectables por los reactivos clásicos de alcaloides, pueden serlo, en determinadas condiciones, después de inducir la formación de pirroles. Así mismo se pueden utilizar métodos fundados en la demostración de un efecto inhibidor de las glicosidasas. El método de valoración utilizado es la CG de sus ésteres trimetilsililados. Biosintéticamente, derivan de la L-lisina, *vía* ácido pipecólico; los restantes carbonos del ciclo pirrolidínico son aportados por una molécula de acetyl-CoA.



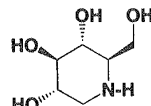
swainsonina



castanospermina



glucosa



desoxinojirimicina

● (-)-SWAINSONINA Y (+)-CASTANOSPERMINA

La (-)-swainsonina se ha aislado de diversas Fabaceae: *Swainsona canescens* (Benth.) F. Muell. de Australia, *Astragalus lentiginosus* Dougl., *Oxytropis sericea* Nutt. de América del Norte y otras especies de estos tres géneros. También es elaborada por hongos (*Rhizoctonia*, *Metarhizium*) y, más recientemente, se ha detectado al mismo tiempo que la calistegina B₂, en una *Ipomoea* (Convolvulaceae). La (+)-castanospermina, tetrahidroxilada, se aísla a partir de semillas de otra Fabaceae australiana introducida en California (*Castanospermum australe* A. Cunn. ex Mudie) y de las hojas y vainas de diversas especies de *Alexa* de América del Sur.

A estos dos alcaloides se les atribuyen las manifestaciones tóxicas observadas en el ganado. En el caso de la swainsonina, estas manifestaciones (incoordinación, trastornos en la marcha y otros trastornos neurológicos) son debidas a alteraciones axonales a nivel del sistema nervioso central, son las mismas que se observan en casos de déficit congénitos de α -D-manosidasas lisosomiales mientras que las intoxicaciones inducidas por la castanospermina se caracterizan sobre todo por trastornos digestivos. Ambos alcaloides son poderosos inhibidores de glucosidasas, especialmente de aquellas que son responsables de modificaciones estructurales en la porción oligosacáridica de las glicoproteínas, modificaciones necesarias para la adquisición por parte de las glicoproteínas de sus propiedades biológicas: manosidasas (inhibidas por la swainsonina) y glucosidasas (inhibidas por la castanospermina). Por este motivo constituyen útiles preciosos para el estudio de la formación y del papel de las glicoproteínas en los sistemas biológicos. La estrecha analogía estructural con las osas explica este

tipo de actividad que, por otra parte, se observa igualmente con polihidroxipiperidinas como la desoxinojirimicina* aislada de *Morus* sp. Biológicamente, estos alcaloides pueden poseer un papel ecológico (ej.: relaciones plantas-insectos).

En términos de actividad farmacológica, moléculas como la swainsonina presentan múltiples posibilidades terapéuticas: inhibición de la proliferación y de la diseminación tumoral (antimetastático), actividad inmunomoduladora, estimulante de la producción de interleukina-2 y de la proliferación de linfocitos T, etc. La swainsonina ha sido objeto al menos de un ensayo clínico en fase I.

La castanospermina, molécula bastante poco tóxica (DL50 >0,5 g/kg en ratón) se muestra activa frente al citomegalovirus humano y su actividad frente los retrovirus es importante. Se ha podido demostrar su capacidad de interferir en las funciones de recubrimiento glicoproteico del virus de inmunodeficiencia humano (VIH): induce importantes alteraciones en la síntesis de las glicoproteínas de recubrimiento cuyo papel es fundamental en la expresión de la citopatogenicidad (linfocitos CD₄⁺). *In vitro*, se observa que la castanospermina y el AZT (3'-azido-3'-desoxitimidina) actúan sinérgicamente sobre la replicación del VIH (tipos 1 y 2). Su escasa liposolubilidad ha llevado a la síntesis de epímeros y de análogos estructurales sobre todo derivados acilados en C-6 como la 6-butanoilcastanospermina que, al poder penetrar mejor en la célula, es un inhibidor mucho más eficaz de la replicación vírica. Sola o en asociación, ha sido ensayada en animal como inhibidora del rechazo de trasplantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Colegate, S.M., Dorling, P.R. et Huxtable, C.R. (1991). Swainsonine: A Toxic Indolizidine Alkaloid from the Australian *Swainsona* species, in « Handbook of Natural Toxins », (Keele, R.F. et Tu, A.T., eds.), vol. 6, p. 159-190, Marcel Dekker, New York.
- Goss, P.E., Baptiste, J., Fernandes, B., Baker, M. et Dennis, J.W. (1994). A Phase I Study of Swainsonine in Patients with Advanced Malignancies, *Cancer Research*, **54**, 1450-1457.
- Michael, J.P. (1997). Indolizidine and Quinolizidine Alkaloids, *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 619-636.
- Molyneux, R.J. (1993). Isolation, Characterization and Analysis of Polyhydroxy Alkaloids, *Phytochem. Anal.*, **4**, 193-204.
- Seeger, R. et Neumann, H.-G. (1992). DAZ-Giftlexicon: Cytisin, *Dtsch. Apoth.-Ztg.*, **132**, 303-306.

* Un derivado de la desoxinojirimicina se ha comercializado recientemente (octubre 1998) como antidiabético oral (se prescribe como complemento del régimen de pacientes diabéticos no insulino dependientes insuficientemente equilibrados únicamente con dicho régimen).