

Productos Naturales como moduladores de proteínas relacionadas a patologías y agentes patógenos humanos

PROGRAMA A DESARROLLAR:

I. OBJETIVOS: (Orientar hacia quiénes va dirigido):

El curso está dirigido a profesionales farmacéuticos/as, biólogos/as, químicos/as, ingenieros/as agrónomos/as y profesionales que trabajen con plantas medicinales/extractos vegetales y sus productos naturales.

El objetivo es ofrecer una actualización y avance acerca del estado del conocimiento sobre productos naturales (PNs) y su potencialidad farmacológica; apuntando específicamente a la investigación que se desarrolla en PNs como moduladores de proteínas relacionadas a patologías humanas y/o agentes patógenos que tienen incidencia en la generación o producción de diferentes enfermedades en humanos.

II. Programa teórico

Tema 1: Productos Naturales (PNs) como moduladores de proteínas relacionadas a patologías y agentes patógenos humanos

-Generalidades. Grupos químicos de metabolitos secundarios. Características. Diferentes actividades farmacológicas.

Tema 2: Modulación de la actividad de enzimas antioxidantes por PNs

-Generalidades del Estrés Oxidativo. Antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos.
-Componentes del sistema antioxidante enzimático. Superoxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glutatión S-transferasa. Generalidades y funciones. Metodología para la evaluación de la actividad antioxidante.
-Relación del sistema enzimático antioxidante con patologías y agentes patógenos humanos.
-Modulación del sistema enzimático antioxidante por compuestos de origen vegetal. Actividad pro-oxidante y antioxidante. Mecanismos de acción. Relación estructura-actividad.

Tema 3: Modulación de proteínas implicadas en ciertas enfermedades neurodegenerativas por PNs

-Algunas enfermedades neurodegenerativas: Enfermedad de Alzheimer (EA) y Enfermedad de Parkinson. Proteínas claves en estos procesos: péptido β -amiloide y proteína tau, α -sinucleína, Enzimas: secretasas, BACE, GSK-3 β . Receptores: RAGE. Modelos de estudio.
-El sistema colinérgico y la EA: rol de la Colinesterasas (ChE). Uso de inhibidores de las ChE en la farmacoterapia. Principales PNs que actúan sobre estas enzimas.
-Péptido β -amiloide: inhibidores de su agregación. Avances en el estudio de PNs anti-amiloidogénicos.
- Efecto de PNs sobre otros posibles blancos terapéuticos en EA: Tau, GSK-3 β , secretasas, BACE.

Tema 4: PNs como moduladores de enzimas relacionadas a procesos de pigmentación.

-Proteínas que regulan los procesos de pigmentación: enzima tirosinasa y enzimas relacionadas a tirosinasa. Características y funciones. Biosíntesis de melanina. Actividad monofenolasa y difenolasa de tirosinasa. Impacto en distintas patologías.
-Principales metabolitos secundarios que modulan su producción. Actividad inhibidora y promotora de dichas enzimas. Características estructurales de algunos PNs para modular su acción. Mecanismo de acción. Potenciales aplicaciones terapéuticas.

Tema 5: PNs como moduladores de proteínas relacionadas a procesos inflamatorios.

-Procesos inflamatorios crónicos (PIC) y su asociación con diferentes patologías.
-Proteínas inflamatorias: Sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) y ciclooxigenasa 2 (COX-2). PNs inhibidores de la expresión de iNOS y COX inducida en PIC.

Tema 6: PNs como Moduladores de proteínas de membrana que confieren resistencia a través del transporte activo de fármacos.

-Proteínas de membrana y transporte activo de fármacos: Clasificación. Generalidades estructurales y funcionales.
-Transportadores de fármacos como mecanismo de resistencia. Modulación del funcionamiento de transportadores de fármacos como herramienta para revertir la resistencia múltiple a la terapia antineoplásica, antifúngica y antihelmíntica.
-Metabolitos secundarios de plantas que modulan el transporte activo de fármacos en membranas de células de cáncer, hongos y parásitos. Mecanismos y relación estructura-actividad.

Tema 7: Estrategias de modelado molecular para la búsqueda de PNs como inhibidores enzimáticos: Generalidades. Reconocimiento Molecular. Complejos Proteín-Ligando. Tipos de Interacciones. Modelos de Interacción. Estudios Estructurales. Búsquedas en Bases de Datos. Modelado Molecular. Docking Molecular. Ejemplos de casos y sus aplicaciones.

Tema 8: Ciclo de charlas sobre “Investigaciones en Productos Naturales como moduladores de proteínas relacionadas a patologías y agentes patógenos humanos”. Se invitará a un grupo de colegas pertenecientes al Núcleo Productos Naturales Bioactivos y sus Aplicaciones, quienes contarán diferentes estrategias de estudio a saber:

“Inhibición enzimática como vía para evaluar el potencial antiinflamatorio de productos naturales: evidencia y aplicaciones”

“Productos Naturales De Origen Vegetal Para Tratar Enfermedades Gástricas: Bases Científicas Y Perspectivas”

III- Programa Teórico-Práctico

La temática, estará en relación al tema N° 7: “**Estrategias de modelado molecular para la búsqueda de PNs como inhibidores enzimáticos**”, con las siguientes actividades:

- 1) Modelado de la interacción de PNs con distintos targets farmacológicos.

IV- Metodología de evaluación: Presentación Oral

v- Bibliografía:

A comprehensive review on tyrosinase inhibitors Samaneh Zolghadri Asieh Bahrami Mahmud Tareq Hassan Khan,^b J. Munoz-Munoz,^c F. Garcia-Molina, F. Garcia-Canovas and Ali Akbar Saboury J. Enzyme Inhib Med Chem. 2019; 34(1): 279–309.

Prenylated Flavanones With Anti-Tyrosinase Activity From *Dalea boliviana*. Peralta, M.; Ortega, MG; Agnese, AM; Cabrera, JL Journal of Natural Products 2011,74(2) 158-162.

Chemical reassignment of prenylated flavanones from *Dalea elegans* and determination of kinetics parameters related to their anti-tyrosinase activity. Mariana Andrea Peralta*, María Daniela Santi*, Alicia Mariel Agnese, María Gabriela Ortega, and José Luis Cabrera. Phytochemistry letters 2014, 10, 260-267. *Contributed equally to this publication.

Chemical and bioactivity of flavanones obtained from roots of *Dalea pazensis* Rusby. María D. Santi, Mariana A. Peralta, Catherine S. Mendoza, José Luis Cabrera and María G. Ortega. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2017, 27(8),1789-1794.

In vitro biological evaluation and molecular docking studies of natural and semisynthetic flavones from *Gardenia oudiepe* (Rubiaceae) as tyrosinase inhibitors. Santi M.D., Bouzidi C., Gorod N.S., Puiatti M., Michel S., Grougnet R., Ortega M.G. Bioorganic Chemistry, 2019, 82, 241-245.

Flavonoids: an overview. A. N. Panche, A. D. Diwan, S. R. Chandra. Journal of Nutritional Science 2016; 5: e47.

The antioxidant activity of a prenyl flavonoid alters its antifungal toxicity on *Candida albicans* biofilms. Peralta M, M G. Ortega, Cabrera JL, Paraje MG. Food and Chemical Toxicology, 2018, 114, 285-291.

Flavonoids as protective agents against oxidative stress induced by gentamicin in systemic circulation. Potent protective activity and microbial synergism of luteolin. Bustos P.S., Deza-Ponzio R., Páez PL, Cabrera JL, Virgolini MB, Ortega MG. Food and Chemical Toxicology, 2018, 118, 294-302.

Hepatoprotective effects of green *Capsicum annum* against ethanol induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rats. Das M., Basu S., Banerjee B., Sen A., Jana K., Datta G. J Ethnopharmacol, 2018, 227,69-81.

Quercetin tetraacetyl derivative inhibits LPS-induced nitric oxide synthase (iNOS) expression in J774A.1 cells. Ortega MG, Saragusti AC, Cabrera JL, Chiabrando GA. Arch Biochem Biophys. 2010, 498(2),105-110.

Flavonoid fisetin alleviates kidney inflammation and apoptosis via inhibiting Src-mediated NF- κ B p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice. Ren Q, Guo F, Tao S, Huang R, Ma L, Fu P. *Biomed Pharmacother.* 2020, 122, 109772.

Myricetin inhibits the generation of superoxide anion by reduced form of xanthine oxidase. Cen Zhang, Guowen Zhang, Yijing Liao, Deming Gong. *Food Chemistry* 2017, 22, 1569–1577.

Dietary Flavonoids as Cancer Chemopreventive Agents: An Updated Review of Human Studies. Carmen Rodríguez-García, Cristina Sánchez-Quesada, José J. Gaforio. *Antioxidants* 2019, 8 (5), 137.

The Antioxidant Capacities of Natural Products 2019. Susana M. Cardoso, Alessia Fazio. *Molecules* 2020, 25 (23), 5676.

Alzheimer's Association Annual Report. 2022. Alzheimer's Association (2022). <https://www.alz.org/about/annual-report>. Acceso 12 de setiembre de 2024.

The complex pathway between amyloid β and cognition: implications for therapy. Jagust W, Teunissen C, DeCarli C. *Lancet Neurol* 2023; 22: 847–57

Natural Products Targeting Amyloid Beta in Alzheimer's Disease. Lee J, Ahn N, Choi S, Kwon, Y, Yang S. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(5), 2341.

Selected Natural Products in Neuroprotective Strategies for Alzheimer's Disease-A Non-Systematic Review. Wojtunik-Kulesza K, Oniszczyk T, Mołdoch J, Kowalska I, Szponar J, Oniszczyk A. *Int J Mol Sci* 2022, 23, 1212.

Research progress of natural products and their derivatives against Alzheimer's disease. Jin-Ying Liua, Hong-Yan Guoa, Zhe-Shan Quana, Qing-Kun Shena, Hong Cuiband Xiaoting Li. *J Enz Inhib Med Chem* 2023, 38(1), 2171026.

Anticholinesterase activity in an alkaloid extract of *Huperzia saururus*. Ortega María Gabriela, Agnese Alicia Mariel y Cabrera José Luis. *Phytomedicine*, (2004).11 (6), 539-43.

Study of the interaction of *Huperzia saururus* Lycopodium alkaloids with the acetylcholinesterase enzyme. Marcelo Puiatti, José Luis Borioni, Mariana Guadalupe Vallejo, José Luis Cabrera, Alicia Mariel Agnese, María Gabriela Ortega, Adriana Beatriz Pierini. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, (2013). 44, 136-144.

Amino acids content and acetylcholinesterase inhibition of *Huperzia saururus* infusion and decoction. Vallejo M., Dimmer Jesica, Ortega M., Cabrera J. L and Agnese. *Pharmaceutical Biology* (2013), 51 (10) 1341-1345.

Neuroprotective effects of prenylated flavanones isolated from *Dalea* species, *in vitro* and *in silico* studies Santi, M. D., Arredondo F., Carvalho D., Echeverry, C., Prunell, G., Peralta M., Cabrera J.L., Ortega M.G., Eduardo Savio, Abin-Carriquiry J.A.. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 206 (2020) 112718.

Anti-Fungal Efficacy and Mechanisms of Flavonoids. Mohammed Saleh Al Aboody and Suresh Mickymaray. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Feb; 9(2): 45.

Review of flavonoids: A diverse group of natural compounds with anti-*Candida albicans* activity *in vitro* Dalia Seleem, Vanessa Pardi, Ramiro Mendonça Murata. *Archives of Oral Biology*, 2017, 76, 76-83.

A Prenylated Flavonoid From *Dalea elegans* Inhibits Rhodamine 6G Efflux In Multidrugresistant *Candida albicans*. Mariana Peralta, Maximiliano Calise, M. Cecilia Fornari, M. Gabriela Ortega, Roberto A. Diez, José L. Cabrera, Cristina Pérez. *Planta Medica* 2012, 78, 1-7.

Interactions of a prenylated flavonoid from *Dalea elegans* with fluconazole against azole-resistant *Candida albicans* Barceló S, Peralta M, Calise M, Finck S, Ortega MG, Diez R, Cabrera JL, Pérez C. *Phytomedicine*, 2017, 32 24–29.

Review on natural products databases: where to find data in 2020 Maria Sorokina and Christoph Steinbeck. *Journal of Cheminformatics*. (2020) 12:20.

Influence of the Structural Accuracy of Homology Models on Their Applicability to Docking-Based Virtual Screening: The β_2 Adrenergic Receptor as a Case Study. Stefano Costanzi, Austin Cohen, Abigail Danfora, and Marjan Dolatmoradi *Journal of Chemical Information and Modeling* 2019 59 (7), 3177-3190

Performance of virtual screening against GPCR homology models: Impact of template selection and treatment of binding site plasticity. Jaiteh M, Rodríguez-Espigares I, Selent J, Carlsson J (2020). *PLOS Computational Biology* 16(3): e1007680.

Effects of gabaergic phenols on the dynamic and structure of lipid bilayers: A molecular dynamic simulation approach. PLoS One. Miguel V, Villarreal MA, García DA. 2019 Jun 25;14(6):e0218042. doi: 10.1371/journal.pone.0218042. PMID: 31237897; PMCID: PMC6592534.

Molecular dynamics simulations of the interactions of medicinal plant extracts and drugs with lipid bilayer membranes. Kopeć W, Telenius J, Khandelwal H. *FEBS J*. 2013 Jun; 280 (12):2785-805. doi: 10.1111/febs.12286.

Melanogenic inhibitory effects of triangularin in B16F0 melanoma cells, *in vitro* and molecular docking studies Santi MD, Peralta MA, Puiatti M, Cabrera JL, Ortega MG. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2019, 27, 3722-3728.

A state-of-the-art review and prospective therapeutic applications of prenyl flavonoids as chemosensitizers against antifungal multidrug resistance in *Candida albicans*. Santi, M. D., Ortega, M. G., & Peralta, M. A. *Current Medicinal Chemistry*, 2022, 29 (24), 4251-4281.

Mechanisms Involved in the Antiulcer Activity of Capparis atamisquea Polar Leaves Extracts. Taboada FF, Habib NC, Genta SB. *Trop J Nat Prod Res*, May 2022; 6(5):745-753.

Trypanocidal bisbenzylisoquinoline alkaloids are inhibitors of trypanothione reductase. Fournet A, Inchausti A, Yaluff G, Rojas De Arias A, Guinaudeau H, Bruneton J, Breidenbach MA, Karplus PA, Faerman CH. *J Enzyme Inhib*. 1998 Feb;13(1):1-9. doi: 10.3109/14756369809035823.

Berberine chloride causes a caspase-independent, apoptotic-like death in *Leishmania donovani* promastigotes. Saha P, Sen R, Hariharan C, Kumar D, Das P, Chatterjee M. *Free Radic Res*. 2009;43(11):1101-10. doi: 10.1080/10715760903186124.

Berberine chloride mediates its anti-leishmanial activity via differential regulation of the mitogen activated protein kinase pathway in macrophages. Saha P, Bhattacharjee S, Sarkar A, Manna A, Majumder S, Chatterjee M. *PLoS One*. 2011 Apr 5;6(4):e18467. doi: 10.1371/journal.pone.0018467.

Bioactive-guided identification of labdane diterpenoids from aerial parts of *Aristeguietia glutinosa* as anti-Trypanosoma cruzi agents. Varela J, Lavaggi ML, Cabrera M, Rodríguez A, Miño P, Chiriboga X, Cerecetto H, González M. *Nat Prod Commun*. 2012 Sep;7(9):1139-42;

In vivo anti-Trypanosoma cruzi activity of hydro-ethanolic extract and isolated active principles from *Aristeguietia glutinosa* and mechanism of action studies. Varela J, Serna E, Torres S, Yaluff G, de Bilbao NI, Miño P, Chiriboga X, Cerecetto H, González M. *Molecules*. 2014 Jun 23;19(6):8488-502. doi: 10.3390/molecules19068488;

The quinoline framework and related scaffolds in natural products with anti-Leishmania properties. Yaluff G, Herrera L, Rolón MS, Vega C, Cerecetto H. Front Chem. 2025 Apr 25;13:1571067. doi: 10.3389/fchem.2025.1571067.