



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD Y TOXICIDAD DE SESQUITERPENOS
PROVENIENTES DE LA RAÍZ DE *PSACALIUM DECOMPOSITUM*

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. A. ALVAREZ CORTÉS ANA BERENICE

DR. MANUEL JIMÉNEZ ESTRADA
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., MÉXICO, NOVIEMBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD Y TOXICIDAD DE
SESQUITERPENOS PROVENIENTES DE LA RAÍZ DE *PSACALIUM*
DECOMPOSITUM

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Q. A. ALVAREZ CORTÉS ANA BERENICE

DR. MANUEL JIMÉNEZ ESTRADA
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM



Ciudad de México, noviembre 2021.

JURADO

PRESIDENTE: Dr. Andrés Navarrete Castro. Facultad de Química, UNAM.

VOCAL: Dr. Ricardo Reyes Chilpa. Instituto de Química, UNAM.

VOCAL: Dra. María Margarita Canales Martínez. FES-Iztacala, UNAM.

VOCAL: Dr. Francisco Javier Alarcón Aguilar. UAM – Iztapalapa.

SECRETARIO: Dr. Arturo Navarro Ocaña. Facultad de Química, UNAM.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LAB 2- 10, DEPARTAMENTO DE PRODUCTOS NATURALES, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA: DR. MANUEL JIMÉNEZ ESTRADA

(NOMBRE Y FIRMA)

SUSTENTANTE: ANA BERENICE ALVAREZ CORTÉS

(NOMBRE Y FIRMA)

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Agradecemos al proyecto SEP-CONACyT Investigación Científica Básica NO° CY-253979: “Productos naturales como agentes antitumorales”.

A la beca brindada por CONACyT (CVU 884421) para estudios de posgrado.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y su Programa de maestría y doctorado en Ciencias Químicas por la gran variedad de programas de posgrado y actividades culturales y deportivas que permiten una profunda formación en el estudiante. Agradezco la calidad de enseñanza tanto del programa como de los miembros académicos, siempre dispuestos a impulsar la formación de sus alumnos. A la Facultad e Instituto de Química por proveer al alumno de los medios necesarios para alcanzar la formación de investigadores y profesionales comprometidos con el estudio de las ciencias.

Al Dr. Manuel Jiménez Estrada, por su apoyo y comprensión en esta nueva etapa con todas las dificultades que se presentaron. Por su esfuerzo incansable para formarnos en la investigación y por las oportunidades de colaboración y aprendizaje en el desarrollo de nuevas experiencias académicas. A la M. en C. Q. Rosario Tavera Hernández y el Dr. J. Javier Alvarado Sansininea; por su apoyo en el desarrollo y planificación del presente proyecto.

Al Dr. Andrés Navarrete Castro, al Dr. Ricardo Reyes Chilpa, a la Dra. María Margarita Canales Martínez, al Dr. Francisco Javier Alarcón Aguilar y al Dr. Arturo Navarro Ocaña; miembros del jurado de este proyecto. Agradezco su apoyo en la elaboración y enriquecimiento del presente escrito.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A mis padres, mis hermanas, mi Jorge y todas las personas que siguen caminando conmigo en esta vida. Con todo mi amor y agradecimiento.

ÍNDICE GENERAL

1. RESUMEN	7
2. INTRODUCCIÓN	7
3. ANTECEDENTES	8
I. Salud mundial.....	8
II. Productos naturales bioactivos	8
III. Alimentos funcionales y nutraceuticos	9
i. Legislación	9
IV. <i>Psacalium decompositum</i>	10
i. Actividad antioxidante	11
ii. Actividad antiinflamatoria	12
iii. Actividad antibacteriana	13
iv. Actividad hipoglucemiante	13
4. JUSTIFICACIÓN	14
5. HIPÓTESIS	14
6. OBJETIVOS	14
7. METODOLOGÍA	15
I. Obtención de extractos.....	15
II. Acetilación de extractos de hexano.....	15
III. Aislamiento y purificación de acetato de cacalol.	15
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
9. CONCLUSIONES	17
10. BIBLIOGRAFÍA.....	18

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sesquiterpenos aislados de <i>P. decompositum</i> : cacalol (1a), acetato de cacalol (1b), cacalona (2a), <i>epi</i> -cacalona (2b), maturina (3), maturinona (4), maturona (5), dimaturina (6), 3-hidroxicacalolido (7a) y <i>epi</i> -3-hidroxicacalolido (7b).....	11
--	----

1. RESUMEN

Actualmente, el estudio de plantas medicinales resulta de gran interés gracias a que permite el descubrimiento de moléculas novedosas con importantes y variadas aplicaciones. Los extractos y componentes de *Psacalium decompositum* (matarique) han revelado propiedades hipoglucemiantes¹, antiinflamatorias^{2,3}, antibacterianas⁴⁻⁶ y antioxidantes^{7,8}; lo que sitúa a esta especie como una candidata para el desarrollo de fitofármacos, nutraceuticos y/o suplementos alimenticios. Sin embargo, estos compuestos aún no se encuentran disponibles en el mercado, ya que no han sido evaluados para tal fin.

Debido a lo anterior, se buscaba evaluar la citotoxicidad aguda y estabilidad cinética, bajo condiciones propias del procesamiento de alimentos y fármacos, de los sesquiterpenos cacalol, cacalona y acetato de cacalol provenientes de *P. decompositum*, de forma complementaria. Los resultados obtenidos permitirían plantear o descartar la introducción de los compuestos de interés en la formulación de algún nutraceutico. Sin embargo, debido a la pandemia por SARS-CoV-2, no fue posible la culminación de este proyecto.

2. INTRODUCCIÓN

Una derivación del aprovechamiento de los productos naturales en el ámbito alimentario se observa en los alimentos funcionales y los nutraceuticos, los cuales, al ser o provenir de un alimento y al contener compuestos bioactivos en su composición, representan una vía de acceso para alcanzar mejoras en la dieta y la salud de la población. Amplio es el repertorio de fuentes naturales de las cuales se pueden obtener este tipo de productos. Un ejemplo es la raíz de matarique, *Psacalium decompositum*, una especie nacional cuyos compuestos bioactivos, destacándose el cacalol, han presentado variados efectos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* demostrados en múltiples estudios²⁻⁸, los cuales han sido evaluados por su uso etnobotánico.

Por lo tanto, en este proyecto se buscó complementar la información ya existente sobre los principales componentes de *P. decompositum* en materia de toxicidad y estabilidad cinética; lo cual, permitiría justificar la posible aplicación de los

sesquiterpenos en productos alimenticios y/o farmacéuticos, como los nutracéuticos.

Adicionalmente, cabe destacar que las normas actuales aplicables a nutracéuticos no solicitan un análisis adecuado del producto y no especifican análisis relacionados a la toxicidad, estabilidad y efectividad de los ingredientes activos de dichos productos; lo que puede poner en riesgo a la salud del consumidor. Por ello, este proyecto proporcionaría fundamento para establecer y fortalecer la normatividad relativa al uso de productos naturales.

3. ANTECEDENTES

I. Salud mundial

La salud de la población en general se encuentra dentro de las principales preocupaciones mundiales. Las tres principales causas de muerte a nivel nacional en 2020 fueron: enfermedades del corazón (141 873, 20.8%), SARS-CoV-2 (108 658, 15.9%) y diabetes mellitus (99 733, 14.6%)⁹; estando la primera y la última relacionadas con los hábitos y estilo de vida actuales.

Por lo tanto, además de incluir actividad física y realizar revisiones médicas constantes, es importante mantener una dieta saludable; la cual, además de nutrir, puede ofrecer beneficios a la salud. Este efecto podría ser observado tras el consumo de compuestos bioactivos derivados de productos naturales.

II. Productos naturales bioactivos

Los productos naturales bioactivos son compuestos químicos integrales a la existencia cotidiana de organismos vivos que ejercen un efecto biológico en otros organismos no relacionados cuando se es administrado¹⁰. Cuando estos compuestos bioactivos se adicionan en un alimento, además de ser un producto nutricional, dicho alimento puede proporcionar mejoras en la salud de quien los consume¹¹.

Debido a lo anterior, estos metabolitos secundarios han sido ampliamente estudiados para encontrar nuevas aplicaciones en el desarrollo de fitofármacos, nutracéuticos o suplementos¹², por mencionar algunos.

III. Alimentos funcionales y nutracéuticos

Como se mencionó anteriormente, existen productos de tipo farmacéutico y alimenticio que pueden proveer beneficios a la salud. Ejemplos de estos son los alimentos funcionales, los cuáles se caracterizan por ser alimentos, no se consumen en forma farmacéutica, con propiedades terapéuticas¹³. Otro ejemplo son los nutracéuticos, éstos se definen como productos nutricionales cuyo ingrediente activo proviene de un alimento y que pueden encontrarse en forma farmacéutica, como suplementos alimenticios o medicamentos herbolarios¹¹.

Un candidato para desarrollar productos, como los ya nombrados, es la raíz de matarique. Gracias a sus componentes bioactivos, podría desarrollarse un nutracéutico ya que este material vegetal es consumido como condimento en la gastronomía tradicional del pueblo Rarámuri, en Chihuahua, México¹⁴; y posee propiedades terapéuticas que se analizarán posteriormente.

Es importante considerar que este tipo de productos no curan ni previenen enfermedades por sí mismos, ya que requieren de un estilo de vida saludable y preventivo. Además, no son esenciales en la dieta, más bien, pueden incluirse como una mejora a la alimentación¹⁵.

i. Legislación

Existe normatividad relativa al desarrollo y venta de nutracéuticos en distintos países. Sin embargo, no todas se encuentran bajo los mismos estándares. En México hay legislación vigente para productos naturales en forma de medicamentos y remedios, ambos herbolarios^{16,17}; cuyas fuentes pueden ser vegetales comestibles. Sin embargo, no se han reportado normas específicas para nutracéuticos ni para alimentos funcionales. Dentro de los parámetros solicitados, se incluye una evaluación de la estabilidad de los ingredientes activos durante su almacenamiento y puesta en punto de venta¹⁷.

En el caso de Estados Unidos de América, los nutracéuticos se encuentran bajo la revisión de “suplementos dietéticos”; los cuales, no pueden promocionar la capacidad de prevenir, tratar o curar enfermedades, ya que serían considerados como medicamentos ilegales^{18,19}. En cuanto a la calidad del producto y procesamiento del mismo, se solicita se sigan los lineamientos concernientes a las Buenas Prácticas de Manufactura para Suplementos Dietéticos¹⁸.

Por otro lado, en la Unión Europea se reconoce a los nutracéuticos por sus propiedades terapéuticas y su forma farmacéutica. Sus normas establecen pruebas para asegurar la inocuidad, calidad y cantidad del producto. Además, la descripción del producto debe quedar clara en el etiquetado para evitar confundirlos con medicamentos¹⁸.

Estos son sólo ejemplos de la legislación actual. Como puede notarse, el alcance y profundidad de estos documentos resulta incompleto e insuficiente, ya que no se asegura la completa seguridad del consumidor. Por ello, se demuestra la necesidad de profundizar en el estudio de los productos naturales y sus derivados, como los nutracéuticos. Parámetros importantes a profundizar radican en la estabilidad de los ingredientes activos tras ser procesados para introducirse en el producto, lo cual garantiza la inocuidad y efectividad del producto terminado y en punto de venta; su efecto tóxico en células y tejidos, su biodisponibilidad al ser metabolizados y su efectividad al consumirlos, por mencionar algunos; ya que aportarían información confiable para sentar bases sólidas a la legislación correspondiente, lo que permitiría acercarse a la homogeneización normativa para estos productos.

IV. Psacalium decompositum

Una fuente de compuestos bioactivos es el matarique o *Psacalium decompositum*. Esta especie silvestre pertenece a la familia Asteraceae y se puede encontrar en el noroeste de México. El pueblo Rarámuri y campesinos del Estado de Chihuahua utilizan una decocción de las raíces y rizoma de esta especie para el tratamiento de trastornos reumáticos, dolores, cólicos hepáticos y renales, neuralgias, úlceras y resfriados.

Las raíces y el rizoma contienen una serie de compuestos sesquiterpenoides (Figura 1) tales como cacalol, cacalona, epicacalona, maturina, entre otros²⁰. Se ha reportado que *P. decompositum* ofrece diferentes efectos farmacológicos tras su administración.

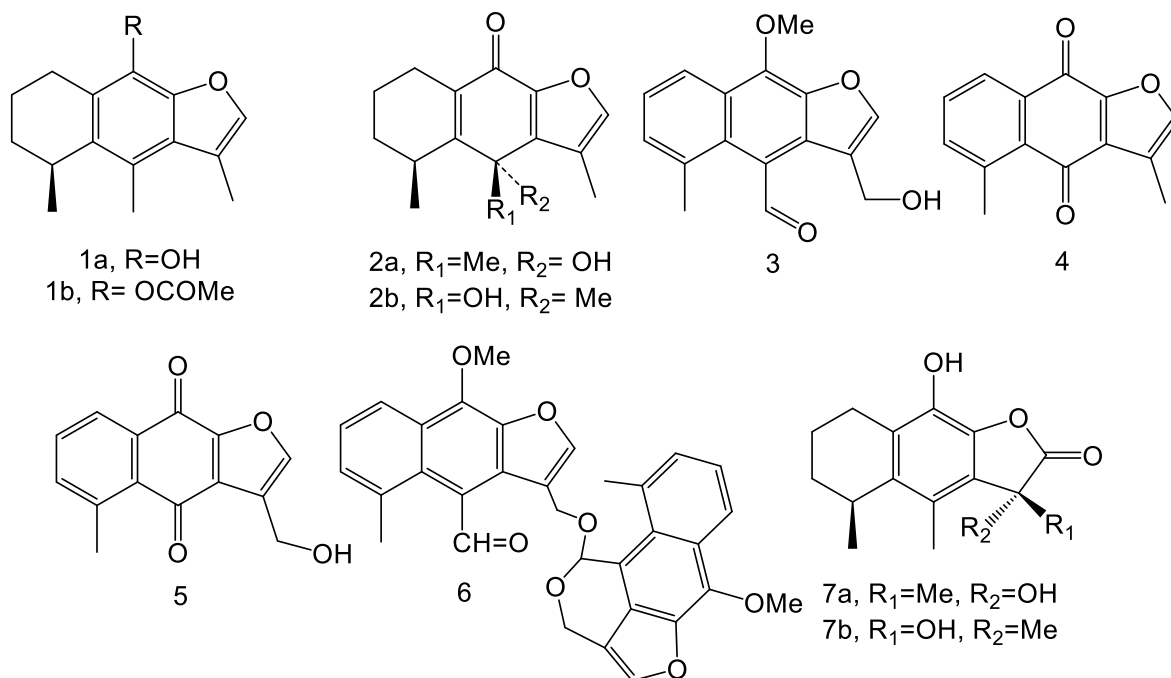


Figura 1. Sesquiterpenos aislados de *P. decompositum*: cacalol (1a), acetato de cacalol (1b), cacalona (2a), *epi*-cacalona (2b), maturina (3), maturinona (4), maturona (5), dimaturina (6), 3-hidroxycacalolido (7a) y *epi*-3-hidroxycacalolido (7b).

i. Actividad antioxidante

Los sesquiterpenos del matarique tienen propiedades antioxidantes, sin embargo, destaca el cacalol, ya que es una molécula altamente sensible a la oxidación química, debido a la presencia del grupo fenol y el anillo furano en su estructura⁷ (Figura 1). Se ha observado que inhiben la peroxidación lipídica inducida por radicales libres en cerebro de ratón, teniendo una concentración de inhibición media de 40 nM (IC₅₀ 40 nM), mostrando una mayor respuesta y a menores concentraciones que las especies α -tocoferol y catequina, ampliamente usados como aditivos antioxidantes en la industria alimentaria⁷. Por otro lado, se ha demostrado que la naturaleza de las especies oxidantes determinará los intermediarios (\cdot OH, \cdot R, ROO \cdot , etc.) que pudieran formarse durante un proceso oxidativo; lo cual también tendría un efecto en el porcentaje de inhibición desempeñado por el cacalol, debido a la reactividad derivada de la inestabilidad propia de cada tipo de intermediario y su interacción con el sesquiterpeno⁸. Además, se ha demostrado que al acetilar al cacalol, su capacidad de “atrapar”

especies reactivas de oxígeno no se ve afectada y difícilmente actúa como un oxidante⁸.

Incluido en los estudios anteriores, se indica que los sesquiterpenos del matarique han demostrado un efecto neuroprotector *in vitro* contra L-glutamato, un neurotransmisor capaz de inducir muerte neuronal y ataques isquémicos, los cuales consisten en la disminución total o parcial del flujo sanguíneo en una zona determinada del cerebro, como resultado de un trombo o un émbolo; por lo que dichos compuestos pueden prevenir o disminuir el daño cerebral causado por isquemia⁷.

Además, se aclara que el cacalol y sus derivados inducen un fuerte efecto antiproliferativo en células cancerosas gracias a la inducción de la apoptosis de las mismas⁸. Todos estos efectos farmacológicos han sido de gran interés por sus posibles aplicaciones terapéuticas.

ii. Actividad antiinflamatoria

Algunos de los sesquiterpenos de *P. decompositum* presentan propiedades antiinflamatorias, lo cual resulta de interés, ya que, a pesar de que existen numerosos fármacos antiinflamatorios sintéticos, éstos generalmente causan efectos adversos en tratamientos prolongados, particularmente cuando se padecen desórdenes gastrointestinales e inmunodeficiencia humoral alterada³, siendo este último un padecimiento donde los pacientes presentan ausencia de todas las subclases de anticuerpos o deficiencia selectiva de una clase o subclase de anticuerpos en suero, lo que los hace susceptibles a infecciones recurrentes o persistentes, como neumonía, otitis y sinusitis²¹.

Por lo tanto, la búsqueda de nuevas opciones más eficaces y seguras lleva al análisis de nuevas fuentes, tales como la raíz de matarique, la cual ha sido evaluada mediante inducción de edema por TPA (12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato) en oreja de ratón. Se demostró que los compuestos cacalol y cacalona, así como el extracto hexánico de la raíz, son capaces de disminuir la inflamación, siendo la cacalona la más efectiva. Esta última presenta un porcentaje de inhibición del 82.1% del edema (1.0 mg/oreja), comparable con la indometacina (87.61%) a la misma concentración. Se ha planteado una interferencia en la síntesis o liberación de histamina, participante de procesos inflamatorios².

Además, se ha propuesto que la forma acetilada del cacalol inhibe la síntesis y genera cambios en la expresión de algunos genes relacionados a mediadores inflamatorios lipídicos de forma similar a algunos fármacos esteroidales, lo que puede inhibir un edema³.

iii. Actividad antibacteriana

Por otro lado, se ha demostrado un efecto antibacteriano en la familia de los sesquiterpenos, dentro de los cuales destaca el cacalol, el cual es capaz de inhibir a las bacterias *Pseudomonas aeruginosa*, *Micrococcus luteus*, *Streptococcus faecalis* y *Escherichia coli* a una concentración de 50 µg/mL (antibiograma, 2 cm. halo de inhibición)⁵. Se ha descrito que el grupo fenólico debe estar libre para observar esta actividad⁵, ya que esta especie es capaz de generar alteraciones en la membrana celular de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas⁶, llevándolas a la muerte celular.

Además, este sesquiterpeno también puede inhibir el crecimiento de algunas plantas ya que puede alterar la síntesis de ATP y el transporte de electrones al actuar como un agente aleloquímico⁴.

iv. Actividad hipoglucemiante

El matarique también ha sido usado para tratar la diabetes, por lo que se ha evaluado el efecto de la administración de decocciones de esta raíz. Se observó una disminución importante de los niveles de glucosa en ratones sanos, seguidos de aquellos con diabetes moderada inducida y con un menor efecto en los casos severos, después de 240 minutos de la administración; por lo tanto, se sugirió que la actividad hipoglucemiante requiere de la presencia de células beta funcionales¹, presentes en los ratones sanos y los medianamente afectados.

Finalmente, tras conocer todas estas posibles aplicaciones de los compuestos y extractos del matarique, sería posible plantear el desarrollo de productos funcionales con aplicaciones en alimentos y fitofármacos.

4. JUSTIFICACIÓN

La salud de la población se encuentra dentro de las principales preocupaciones mundiales. Actualmente, se ha observado un aumento en la incidencia de enfermedades no transmisibles²²; destacando en México las enfermedades del corazón y diabetes mellitus⁹. Una opción asequible para contrarrestar lo anterior se encuentra en la prevención, lo cual se puede lograr tras el consumo de productos naturales obtenidos a partir de diversas fuentes, como la planta *Psacalium decompositum*; ya que dentro de la composición de esta especie vegetal se encuentran compuestos con propiedades antiinflamatorias^{2,3}, antioxidantes^{7,8}, antidiabéticas¹ y antibacterianas⁴, entre otras.

Sin embargo, estos compuestos no se encuentran al alcance de la población ya que no han sido evaluados para ser introducidos en algún producto comercial. Para lograr lo anterior, se propuso el estudio de la estabilidad cinética y toxicidad del cacalol y cacalona, los sesquiterpenos biológicamente más activos del matarique, y la forma hidroxiprottegida del cacalol; lo que permitiría determinar qué tan factible es el uso de estos sesquiterpenos en el desarrollo de productos comerciales tales como los nutracéuticos.

5. HIPÓTESIS

Si los sesquiterpenos de *Psacalium decompositum* resultan inocuos y estables tras estudios preliminares de: citotoxicidad aguda; estabilidad cinética (bajo condiciones de procesamiento mínimo de alimentos y fármacos), y estudios complementarios como el efecto en la actividad enzimática e inhibición microbiológica de cepas comunes en alimentos; podrían ser añadidos dentro de la formulación de nutracéuticos.

6. OBJETIVOS

Evaluar la citotoxicidad aguda y estabilidad cinética del cacalol, cacalona y el acetato de cacalol. Así mismo, describir su efecto en la actividad de enzimas y microorganismos involucrados con alimentos y fármacos. Lo anterior con la intención de valorar la posibilidad de introducir de estos sesquiterpenos activos en nutracéuticos.

7. METODOLOGÍA

I. Obtención de extractos.

Para extraer a los compuestos de interés, se utilizó el método de extracción descrito por Mora et al., 2020.

Se extrajeron 700 g de raíces troceadas de *P. decompositum* (matarique) con hexano, acetato de etilo, acetona y metanol, por duplicado y a temperatura ambiente, durante 24 a 72 h. Los extractos fueron color amarillo, naranja y ámbar, respectivamente. Se eliminó la mayor parte del disolvente mediante evaporación a presión reducida (rotavapor modelo R-215, *Equipar*®; acoplado a controlador de vacío modelo V-850 semiautomático, *Equipar*). No fue posible registrar los rendimientos de extracción debido a que la mayor parte de los extractos aún contenían disolvente antes del desalojo de las instalaciones.

II. Acetilación de extractos de hexano.

Los extractos de hexano y acetato de etilo se acetilaron, por lotes, con piridina anhidra (*Sigma-Aldrich*®), como catalizador, y anhídrido acético (*Sigma-Aldrich*®). En cada lote se mezclaron 5 g del extracto en cuestión con 4.5 mL de piridina y 5.6 mL de anhídrido acético. Se mantuvo la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 48 h. Posteriormente, se añadieron 8 mL de agua y 8 mL de acetato de etilo para detener la reacción. Se realizó una extracción L/L. Se recuperó la fase orgánica, a la cual se le añadió Na_2SO_4 para eliminar el agua residual. Finalmente, la fase orgánica fue filtrada y concentrada a presión reducida para eliminar el acetato de etilo. Tras acetilar 3 lotes del extracto hexánico se obtuvieron 13.9 g de un concentrado oleoso de color café-rojizo. No fue posible pesar el total de los lotes del extracto de acetato de etilo acetilado.

III. Aislamiento y purificación de acetato de cacalol.

Los extractos de hexano acetilados fueron separados mediante cromatografía en columna abierta. Se utilizaron 5 g de extracto hexánico acetilado. Se empleó gel de sílice (SiO_2 , superficie de absorción 35-70 m^2/g) como fase estacionaria. Como fase móvil se emplearon los siguientes gradientes: hexano (100%) y hexano 99:1 acetato de etilo. Todas las fracciones fueron concentradas a presión reducida a 40°C. Se monitoreó el perfil de cada fracción con cromatografía en capa fina, revelando posteriormente con luz UV a 365 nm, sulfato cerico y calor. Las

fracciones que presentaron un perfil cromatográfico en donde se observaba un compuesto mayoritario de color azul fueron agrupadas y mezcladas. Este compuesto fue tentativamente identificado como acetato de cacalol al comparar con una referencia de dicho compuesto. Se eliminó el disolvente de estas fracciones, lo que dejó como resultado un precipitado sólido. Tras separar el acetato de cacalol sólido, éste fue recristalizado con hexano frío para purificar al compuesto. El anterior proceso se repitió hasta recuperar 300 mg de acetato de cacalol, aproximadamente. Se usaría este compuesto para realizar las siguientes pruebas; sin embargo, esto no fue posible debido a la suspensión de actividades por SARS-CoV-2 en 2020:

Estabilidad cinética

- Punto de fusión.
- Fotosensibilidad
- Sensibilidad a la oxidación.
- Estabilidad en medios ácidos y alcalinos.

Toxicología - Citotoxicidad aguda.

- Inhibición de la división celular. Sulforrodamina B.
- Toxicidad aguda – Dosis letal media, DL₅₀.
- Inhibición de peroxidación lipídica – TBARS.

Las siguientes pruebas se realizarían de forma complementaria al proyecto:

- Capacidad de dispersión en medios acuoso y oleoso.
- Resistencia a procesos de alimentos-Secado, congelación y pasteurización.
- Actividad antibacteriana en cepas características en alimentos – Concentración mínima inhibitoria (MIC).
- Efecto en actividad de enzimas digestivas (amilasas, peptidasas y lipasa).

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente proyecto quedó inconcluso desde una etapa muy temprana debido a la pandemia por SARS-CoV-2.

Se obtuvieron 13.9 g de extracto hexánico acetilado. Tras someter al extracto a cromatografía de columna, se purificaron y obtuvieron 300 mg de acetato de

cacalol. Por lo tanto, el rendimiento de obtención de acetato de cacalol fue de 2.2%, con relación al extracto hexánico acetilado.

El acetato de cacalol se encontraba en pruebas de citotoxicidad e inhibición de crecimiento microbiológico cuando las actividades académicas se vieron detenidas.

9. CONCLUSIONES

En el presente proyecto se planteó la evaluación de la cacalona, el cacalol y el acetato de cacalol, los dos sesquiterpenos de *P. decompositum* más activos farmacológicamente y la forma más estable del cacalol. Los objetivos planteados al inicio del proyecto no se cumplieron debido a la imposibilidad de trabajar experimentalmente por la pandemia por SARS-CoV-2, ya que la alumna presentadora de este proyecto se encuentra en un grupo sensible a la infección. Por tanto, se interrumpió el presente proyecto antes de su etapa más fructífera. Este tipo de proyectos son sólo un ejemplo de las posibilidades relacionadas al estudio y aplicación de los productos naturales en áreas tales como la industria de los alimentos en nuestro país.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Alarcon, F. *et al.* Hypoglycemic activity of root water decoction, sesquiterpenoids, and one polysaccharide fraction from *Psacalium decompositum* in mice. *J. Ethnopharmacol.* **69**, 207–15 (2000).
2. Jiménez Estrada, M. *et al.* Anti-inflammatory activity of cacalol and cacalone sesquiterpenes isolated from *Psacalium decompositum*. *J. Ethnopharmacol.* **105**, 34–38 (2006).
3. Mora-Ramiro, B. *et al.* Cacalol Acetate, a Sesquiterpene from *Psacalium decompositum*, Exerts an Anti-inflammatory Effect through LPS/NF-KB Signaling in Raw 264.7 Macrophages. *J. Nat. Prod.* **83**, 2447–2455 (2020).
4. Anaya, A. L., Hernández-Bautista, B. E., Torres-Barragán, A., León-Cantero, J. & Jiménez-Estrada, M. Phytotoxicity of cacalol and some derivatives obtained from the roots of *Psacalium decompositum* (A. Gray) H. Rob. & Brettell (Asteraceae), matarique or maturin. *J. Chem. Ecol.* **22**, 393–403 (1996).
5. Jiménez Estrada, M. *et al.* Actividad antibacteriana del cacalol y sus derivados. *Rev. Latinoam. Quím.* **22**, 14–17 (1992).
6. Lucchini, J. J., Corre, J. & Cremieux, A. Antibacterial activity of phenolic compounds and aromatic alcohols. *Res. Microbiol.* **141**, 499–510 (1990).
7. SHINDO, K., KIMURA, M. & IGA, M. Potent Antioxidative Activity of Cacalol, a Sesquiterpene Contained in *Cacalia delphiniifolia* Sleb et Zucc. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **68**, 1393–1394 (2004).
8. Gomez, V., Granados-Oliveros, G., Nieto, A., Reyes-Solís, M. & Jiménez-Estrada, M. Cacalol and cacalol acetate as photoproducts of singlet oxygen and as free radical scavengers, evaluated by EPR spectroscopy and TBARS. *RSC Adv.* **4**, 1371 (2014).
9. CARACTERÍSTICAS DE LAS DEFUNCIONES REGISTRADAS EN MÉXICO DURANTE 2019.

- https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020_Pnles.pdf (2021).
10. CH105: Chapter 6 – A Brief History of Natural Products and Organic Chemistry – Chemistry. <https://wou.edu/chemistry/courses/online-chemistry-textbooks/ch105-consumer-chemistry/ch105-chapter-6-hydrocarbons/>.
 11. da Costa, J. P. A current look at nutraceuticals – Key concepts and future prospects. *Trends Food Sci. Technol.* **62**, 68–78 (2017).
 12. Romero, M. E., Toro, M. T., Noriega, F. & Lopez, M. D. Chapter 1 - Wellness ingredients and functional foods. in *The Role of Alternative and Innovative Food Ingredients and Products in Consumer Wellness* (ed. Galanakis, C. M.) 1–34 (Academic Press, 2019). doi:10.1016/B978-0-12-816453-2.00001-2.
 13. Rincón-León, F. FUNCTIONAL FOODS. in *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition (Second Edition)* (ed. Caballero, B.) 2827–2832 (Academic Press, 2003). doi:10.1016/B0-12-227055-X/01328-6.
 14. Catálogo de recursos gastronómicos de México. https://patrimonioculturalyturismo.cultura.gob.mx/publi/Cuadernos_19_num/cuaderno17.pdf (2010).
 15. Tur, J. A. & Bibiloni, M. M. Functional Foods. in *Encyclopedia of Food and Health* 157–161 (Elsevier, 2016). doi:10.1016/B978-0-12-384947-2.00340-8.
 16. Secretaría de salud. *Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios (NOM-072-SSA1-2012)*. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5278341&fecha=21/11/2012 (2012).
 17. Secretaría de salud. *Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios (NOM-073-SSA1-2015)*. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5440183 (2015).

18. Giunta, R., Basile, G. & Tibuzzi, A. Legislation on nutraceuticals and food supplements: a comparison between regulations in U.S.A. and E.U. *Adv. Exp. Med. Biol.* **698**, 322–328 (2010).
19. How the FDA Regulates Nutraceuticals. *FDA Reader*
<https://www.fda-reader.com/blog/how-the-fda-regulates-nutraceuticals>.
20. Castillo-Arellano, J. *et al.* Chemoinformatic Analysis of Selected Cacalolides from *Psacalium decompositum* (A. Gray) H. Rob. & Brettell and *Psacalium peltatum* (Kunth) Cass. and Their Effects on FcεRI-Dependent Degranulation in Mast Cells. *Molecules* **23**, 3367 (2018).
21. Velásquez-Ortiz, M. G. *et al.* Conceptos generales de las inmunodeficiencias humorales. *Rev. Alerg. México* **67**, 142–164 (2020).
22. Beaglehole, R. & Yach, D. Globalisation and the prevention and control of non-communicable disease: the neglected chronic diseases of adults. *The Lancet* **362**, 903–908 (2003).