



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Unidad de Posgrado

Elucidación estructural, actividad *Anti-Trypanosoma cruzi* y toxicidad aguda del aceite esencial de *Tagetes elliptica* Smith “chinchu”

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Toxicología

AUTOR

Mario CARHUAPOMA YANCE

ASESOR

Pablo BONILLA RIVERA

Lima, Perú

2017

RESUMEN

Objetivo: elucidar los componentes químicos del aceite esencial de *Tagetes elliptica* y determinar su actividad anti-*Trypanosoma cruzi*. **Material y método:** el aceite esencial (AE) se obtuvo por destilación de arrastre con vapor de agua. La elucidación estructural fue por CG-FID y por CG-SM Hewlett-Packard 6890 computarizado. La actividad anti-*Trypanosoma cruzi* (a-Tc) *in vitro* se ensayó a concentraciones de 50, 100, 250 y 500 µg/mL de AE, en epimastigotes cultivados en medio LIT, incubados a 37°C/48 horas, como control positivo se usó cristal violeta. La actividad a-Tc *in vivo*, se determinó en ratones albinos infectados con tripomastigotes sanguíneos, a 100 y 250 mg/kg de AE y con 100 mg/kg de benznidazol. La actividad citotóxica del AE contra células mamíferas se evaluó en células RAW 264,7 y la toxicidad aguda oral a dosis límite en ratones albinos. **Resultados:** la elucidación reportó 40 estructuras moleculares del AE, siendo los principales: *cis/trans*-epoxymirceno (56,84%), myrceno (8,06%), dihidrotagetona (5,43%), *trans*-tagetona (2,21%), *cis*-tagetona (1,54%) y citral (0,20%). El AE inhibió significativamente el crecimiento de los epimastigotes, con una CI₅₀=93,33 µg/mL. La parasitemia en ratones a 250 mg/kg/día de AE se redujo significativa desde 113,92 ± 25,66 hasta 74,60 ± 12,37 tripomastigotes/mL (p<0,05), y a 100 mg/kg/día con una reducción hasta 77,40 ± 14,93 tripomastigotes/mL (p<0,05). No hubo variación significativa de la concentración de óxido nítrico y tampoco se evidenció citotoxicidad. A dosis límite de AE no provocó signos ni síntomas de toxicidad. **Discusión:** el mecanismo molecular anti-*Trypanosoma cruzi* del AE, apunta a sus blancos moleculares del parásito: cruzipaína, acidocalcisomas, biosíntesis de esteroides de membrana, *trans*-sialidasa y tripanotiona reductasa. **Conclusiones:** el AE de *T. elliptica* tiene efecto anti-*Trypanosoma cruzi* debido a sus componentes bioactivos, tanto *in vitro* como *in vivo*, y califica como “no tóxica” para las células mamíferas.

Palabras clave: *Tagetes elliptica*, aceite esencial, anti-*Trypanosoma cruzi*, toxicidad aguda oral.

ABSTRACT

Objective: to elucidate the chemical components of *Tagetes elliptica* essential oil and to determine its anti-*Trypanosoma cruzi* activity. **Material and method:** Essential oil (EO) was obtained by steam distillation. The structural elucidation was by CG-FID and CG-SM Hewlett-Packard 6890 computerized. In vitro anti-*Trypanosoma cruzi* (a-Tc) activity was assayed at concentrations of 50, 100, 250 and 500 µg / mL AE in epimastigotes cultured in LIT medium incubated at 37 ° C / 48 hours as positive control Violet crystal was used. A-Tc activity in vivo was determined in albino mice infected with blood trypomastigotes, at 100 and 250 mg / kg AE and with 100 mg / kg benznidazole. The cytotoxic activity of AE against mammalian cells was evaluated in RAW 264.7 cells and oral acute dose limiting toxicity in albino mice. **Results:** The elucidation reported 40 molecular structures of the AE, the main ones being cis / trans-epoxymircene (56.84%), myrcene (8.06%), dihydrotagetone (5.43%), trans-tagetone (%), Cis-tagetone (1.54%) and citral (0.20%). AE significantly inhibited the growth of epimastigotes, with an IC 50 = 93.33 µg / mL. Parasitemia in mice at 250 mg / kg / day AE was significantly reduced from 113.92 ± 25.66 to 74.60 ± 12.37 trypomastigotes / mL (p <0.05), and at 100 mg / kg / day With a reduction up to 77.40 ± 14.93 trypomastigotes / mL (p <0.05). There was no significant change in nitric oxide concentration and no cytotoxicity was evident. At the limit dose of AE did not cause signs or symptoms of toxicity. **Discussion:** The anti-*Trypanosoma cruzi* molecular mechanism of AE points to its molecular targets of the parasite: cruzipaina, acidocalcisomas, membrane sterol biosynthesis, trans-sialidase and trypanothione reductase. **Conclusions:** *T. elliptica* AE has an anti-*Trypanosoma cruzi* effect due to its bioactive components, both in vitro and in vivo, and qualifies as non-toxic for mammalian cells.

Key words: *Tagetes elliptica*, essential oil, anti-*Trypanosoma cruzi*, acute oral toxicity.