

**MORERA (*MORUS ALBA*, LINN): PROPIEDAD
ANTIINFLAMATORIA.**

**Lic. Yanet Cazaña¹, Dra. C. Aymara Valdivia¹, Lic. Yunel Pérez¹, Dra. C. Maykelis
Díaz²,**

*1. Universidad de Matanzas “Camilo Cienfuegos”, Vía Blanca
Km.3, Matanzas, Cuba.*

*2. Estación Experimental de Pastos y Forrajes “Indio Hatuey”,
Matanzas, Cuba*

Resumen.

Un problema mundial importante es el uso irracional de medicamentos. Los antiinflamatorios no esteroideos son uno de los medicamentos mas utilizados en el mundo, a pesar de los efectos secundarios que provocan. Las plantas medicinales pueden ser una fuente útil de nuevos y eficaces agentes terapéuticos, en particular en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Se ha reportado que diferentes extractos de la especie *Morus alba* inhibieron la producción de oxido nítrico, así como otros mediadores de la inflamación. En el presente trabajo se evaluó, por el ensayo de inducción del edema por carragenina, el efecto antiinflamatorio de extractos frescos de hoja, tallo y raíz en la variedad Tigreada de la especie *Morus alba*. Los resultados mostraron un aumento de la inhibición del edema con relación al control, presentando los valores mayores el extracto de raíz.

Palabras claves: *Morus alba*, antiinflamación, carragenina.

El uso de analgésicos se ha incrementado sustancialmente en los últimos 10 años, sin embargo tienen el riesgo de provocar severos problemas gastrointestinales. Modernas investigaciones en el campo de los medicamentos antiinflamatorios están dirigidas hacia el desarrollo de potentes compuestos antiinflamatorios con una reducción de los efectos adversos (Choi y Hwang, 2005).

El salicilato contenido en las plantas ha sido utilizado para aliviar los síntomas de inflamación por siglos, en varias culturas. La mayoría de los medicamentos usados en el mundo, tienen su origen en la medicina tradicional. Por esto, las plantas medicinales pueden representar una fuente útil para la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. La atención de varias investigaciones están enfocadas en la búsqueda de compuestos naturales con actividad antiinflamatoria (Sautebin, 2000).

La inflamación es una respuesta biológica compleja de los tejidos vasculares, debido a daños causados por patógenos, sustancias irritantes y daños mecánicos entre otros factores (Singh et al., 2008). Los organismos en respuesta a tales estímulos desarrollan varios eventos en función de eliminar el daño e inicia un proceso de saneamiento en los tejidos afectados (Denko, 1992).

La inflamación aguda se caracteriza por señales clásicas como el desarrollo de edema, eritema, dolor, aumento de la temperatura y pérdida de la función (Singh et al., 2008). Los procesos inflamatorios en los tejidos dañados involucran la liberación de numerosos compuestos con actividad biológica como las prostaglandinas implicadas en la patogenia del dolor y la fiebre inflamatoria. La prostaglandina E y la prostaciclina son importantes mediadores en la vasodilatación inflamatoria. Los leucotrienos C₄, D₄, y E₄ producen una intensa vasoconstricción y aumentan la permeabilidad vascular, son también broncoconstrictores. El leucotrieno B₄ produce agregación y adhesión de leucocitos al endotelio venular y es un poderoso agente quimiotáctico. El hidroxihéptadecatrienato (HHT), producto del metabolismo de la lipooxigenasa, es también quimiotáctico. Todos

estos compuestos son derivados del metabolismo del ácido araquidónico que presenta una función proinflamatoria esencial (Robbins y Cotran, 1988).

Numerosos investigadores han reportado una acción antiinflamatoria a partir diferentes extractos de plantas (Kale y Misar, 2007; Kanth y Diwan, 1999; Balakrishnan y Sangameswaran, 2004), lo cual aumenta el interés por la búsqueda de nuevas plantas con propiedades medicinales, así como los constituyen activos responsables de la respuesta, que puedan constituir la base de formulaciones terapéuticas para tratamientos de diversas patologías inflamatorias.

Los extractos metanolicos de las hojas de *Morus alba* mostraron una disminución significativa de la producción de NO y TNF- α , evidenciando la actividad antiinflamatoria que poseen los mismos (Choi y Hwang, 2005).

En el presente trabajo se determinó la actividad antiinflamatoria de extractos acuosos de hoja, tallo y raíz de *Morus alba* variedad Tigreada, en ratas Wistar machos (150-200 gramos), utilizando el modelo de inducción del edema en patas de ratas por carragenina. Las plantas utilizadas se colectaron de la Estación de Pastos y Forrajes “Indio Hatuey”, en Matanzas.

La determinación de la dosis máxima con la cual se obtiene el mayor efecto antiinflamatorio para los distintos extractos fue de 400 mg/kg (peso vivo) (Figura 1).

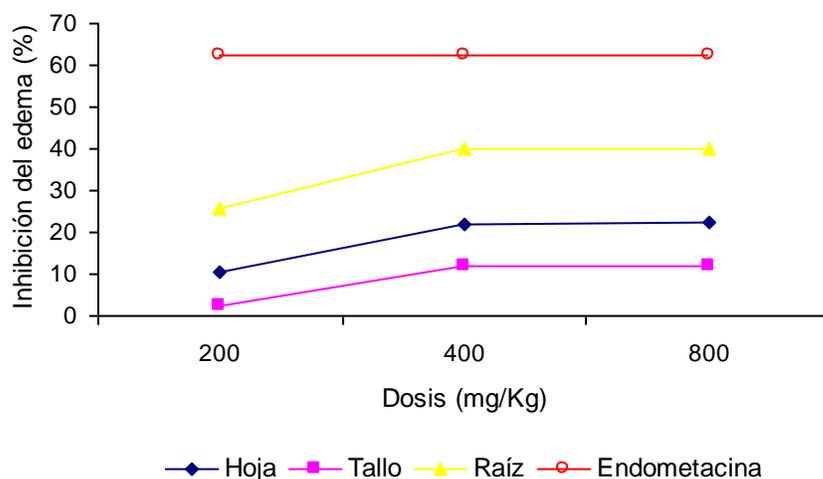


Figura 1. Actividad antiinflamatoria de extractos de hoja, tallo y raíz de *Morus alba* variedad Indonesia vs dosis aplicada por vía oral.

Los resultados de la actividad antiinflamatoria con los diferentes extractos de morera a una dosis de 400 mg/kg a las cuatro horas de ensayo, mostraron un aumento de la inhibición del edema con relación al control, donde a las ratas les fueron administradas solución salina. Entre los extractos las raíces presentaron los mayores valores (40,2 %) seguido del extracto acuoso de hojas (22,8 %), ambos inferiores a la indometacina utilizada como control positivo en el experimento.

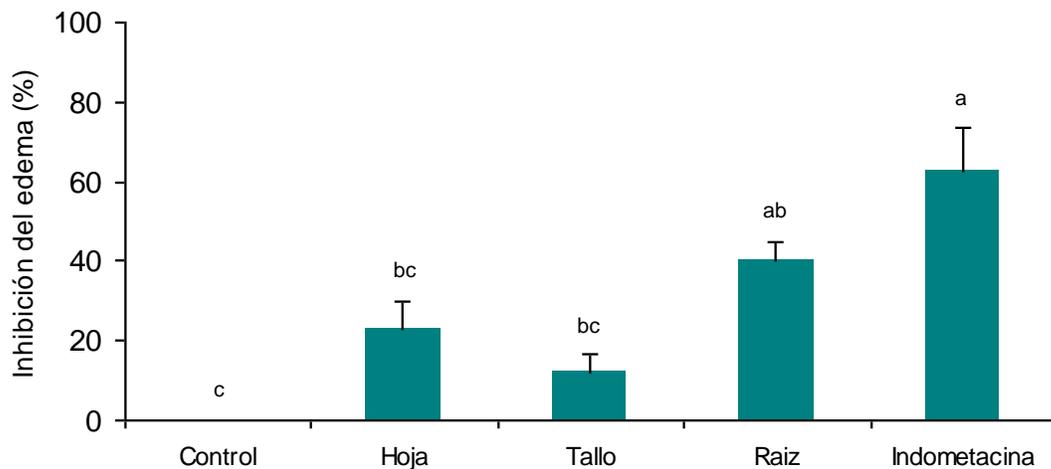


Figura 2. Actividad antiinflamatoria de extractos acuosos de hoja, tallo y raíz de *Morus alba*. Dosis: 400 mg/kg (oral), Controles: Naproxeno: 4 mg/kg y solución salina (control negativo). El porcentaje de inhibición del edema está representado por los valores promedios y los errores estándar de seis repeticiones independientes. Letras diferentes indican diferencias significativas según Prueba de Rangos Múltiples de Duncan ($\alpha = 0,05$).

Resultados similares fueron encontrados en otras especies de la familia Moraceae por Balasubramanian et al., (2005) (*Morus indica* L.) y Viswanathan (1990) (*Ficus religiosa* L.). Los extractos acuosos y etanólicos mostraron una reducción del edema inducido en patas de ratas, así como un efecto inhibitorio sobre la migración de los leucocitos y una reducción del exudado pleural.

La actividad antiinflamatoria encontrada puede estar relacionada con las propiedades antioxidantes de la morera, ya que muchas de las enfermedades en las que se encuentra involucrado el estrés oxidativo, están vinculadas con la respuesta inflamatoria en la que el metabolismo del ácido araquidónico genera agentes proinflamatorios y más ERO, lo que conduce a que el daño se incremente durante los eventos inflamatorios (Robbins y Cotran, 1988).

En nuestros estudios se ha encontrado la presencia de antioxidantes primarios y secundarios abundantes en *Morus alba*, que previenen la formación de nuevas especies reactivas del oxígeno como las enzimas catalasa y peroxidasas, así como otros compuestos de naturaleza no proteica como los terpenoides, fenólicos y taninos, de importante actividad antioxidante y que en su conjunto reducen procesos oxidativos como la peroxidación lipídica que provoca un cambio en las propiedades químico físicas de las membranas biológicas y un aumento de la solubilidades de las membranas (Nwanjo, 2007; Sofidiya et al., 2006; Schroeter et al., 2002).

Por otra parte, se debe considerar el posible desarrollo de otros eventos como la inducción de la sobreexpresión de enzimas antioxidantes por acción de compuestos de naturaleza fenólica, que propicien una mayor respuesta antiinflamatoria al elevar las respuestas antioxidantes endógenas del animal. Yen y Yen (2006) encontraron un incremento en la

actividad de enzimas como la superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa, así como los niveles de ARNm de las mismas en ratas tratadas con diferentes ácidos fenólicos.

El hecho de que las raíces presenten los mayores valores de actividad antiinflamatoria entre los extractos estudiados que contrastan con las actividades antioxidantes catalasa y peroxidasa encontradas, pudiera estar asociado a la presencia de otros compuestos antioxidantes específicos de naturaleza terpenoide o compuestos lactónicos descritos por varios autores como sustancias de efecto antiinflamatorio. Sertié y col. (2000) plantaron que algunos terpenos pueden reducir el metabolismo de las prostaglandinas y la reducción de la permeabilidad vascular gástrica, fenómenos asociados a eventos de inflamación. Se encontró, por otra parte, que las lactonas pueden poseer actividad antiinflamatoria. Estudios realizados por Madav y Tandan (1996) con la lactona de vegetal “Andrographolide” presentó actividad antiinflamatoria vía reducción de la actividad de la enzima ciclooxigenasa 2.

Las lactonas son compuestos de naturaleza química heterogénea ampliamente distribuidos en las plantas. Varios estudios farmacológicos con modelos antiinflamatorios *in vivo*, utilizando lactonas aisladas de extractos vegetales, han revelado la acción antiinflamatoria de algunos tipos de estos compuestos. Por ejemplo, la lactona diterpeno “Andrographolide” extraída de *Andrographis paniculada* presentó actividad antiinflamatoria mediada por la reducción de la expresión de la ciclooxigenasa 2 (Madav y Tandan, 1996). La lactona esteroidea “Withaferin A” obtenida de *Withania somnifera* mostró una potente actividad antiartritis y antiinflamatoria (Singh et al., 2008).

Los sesquiterpenos lactónicos están distribuidos ampliamente en numerosas familias como Asteraceae y se ha reportado su acción antiinflamatoria a través de varios mecanismos (Hall et al., 1980; Rüngeler et al., 1999; Recio et al., 2000; Siedle et al., 2003; Humar et al., 2003). Varios autores han reportado que estos metabolitos inhiben selectivamente la unión de factores de transcripción al ADN que controlan procesos inflamatorios (Rüngeler et al., 1999; Castro, Rüngeler et al., 2000).

Por otra parte, Hall et al. (1979) reportó la necesaria presencia del grupo α -metil γ -lactona para la actividad antiinflamatoria mediada por sesquiterpenos lactónicos en el modelo del edema inducido por carragenina en patas de ratas.

Varios autores han reportado además que metabolitos como los sesquiterpenos lactónicos inhiben selectivamente la unión de factores de transcripción al ADN que controlan procesos inflamatorios (Rüngeler et al., 1999; Castro et al., 2000).

La especie *Morus alba* presenta una marcada propiedad antiinflamatoria. La especie ubicada en Matanzas, específicamente la variedad Tigreada muestra un efecto antiinflamatorio. Los extractos acuosos de las hojas, tallo y raíz, de esta variedad, presentaron un aumento significativo ($\alpha = 0,05$) de la inhibición del edema con relación al control. Entre los extractos, las raíces presentaron los mayores valores con un 40,2 % de inhibición.

Bibliografía

BALAKRISHNAN, B.R. AND SANGMESWARAN, A.B. 2004. Evaluation of anti-inflammatory activity of leaf of *Melothria madraspatana* Linn. J. Joseph Thas (Ed.) pp. 35-36.

BALASUBRAMANIAN, A. AND RAMALINGAM, K. 2005. Anti-inflammatory activity of *Morus indica* Linn. Iranian J. Pharmacol Ther. 4 (1): 13-15.

BARBOSA-FILHO, J. AND PIUVEZAM, M. 2006. Anti-inflammatory activity of alkaloids. A twenty-century review. *Rev Bras Farmacogn.* 16 (1): 109-122.

BOUGHTON-SMITH, N.K., DEAKIN, A.M., FOLLENFANT, R.L., WHITTLE, B.J. AND GARLAND, L.G. 1993. Role of oxygen radicals and arachidonic acid metabolites in the reverse passive Arthus reaction and carrageenan paw oedema in the rat. *Br J Pharmacol*; 110: 896-902.

CASTRO, V., RÜNGELER, P., MURILLO, R., HERNANDEZ, E., MORA, G., PAHL, H.L., MERFORT, I. 2000. Study of sesquiterpene lactones from *Milleria quinqueflora* on their anti-inflammatory activity using the transcription factor NF-kappa B as molecular target. *Phytochemistry*, 53, 257-263.

CHOI, E; HWANG K. 2005. Effects of *Morus alba* leaf extract on the production of nitric oxide, prostaglandin E2 and cytokines in RAW264.7 macrophages. *Fitoterapia* 76, 608–613.

DENKO, C.W. 1992. *A role of neuropeptides in inflammation*. In: Whicher, J.T. and Evans, S.W. Biochemistry of Inflammation. Kluwer Pub. London. 177-181 p.

KALE, M. AND MISAR, A.V. 2007. Anti-inflammatory activity of *Dalbergia lanceolaria* bark ethanol extract in mice and rats. *J Ethnopharmacol.* 112 (2): 300-304.

KANTH, V.R. AND DIWAN, P.V. 1999. Analgesic, anti-inflammatory activities of Hispidulin isolated from *Helichrysum bracteolatum*. *Ind Drugs.* 3: 582-584.

MADAV, S.S. AND TANDAN, K. 1996. Antiinflammatory activity of andrographolide. *Fitoterapia.* 67: 452-458.

NWANJO, H.U. 2007. Free radicals scavenging potential of the aqueous extract of *Viscum album* (Mistletoe) leaves in diabetic wistar rats hepatocytes. *Internet J. Nutr. Wellness.*

Robbins, S.L. y Cotran, R.S. 1998. Patología Estructural y Funcional. Vol 1. Ciudad de La Habana: Edición Revolucionaria.

RÜNGELER, P., CASTRO, V., MORA, G., GÖREN, N., VICHNEWSKI, W., PAHL, H.L., MERFORT, I., SCHMIDT, T.J. 1997. Inhibition of Transcription Factor NF-κB by

sesquiterpene Helenalin, an anti-inflammatory sesquiterpene lactone from Arnica, selectively inhibits transcription factor NF- κ B *Biological Chemistry*, 378, 951-961.

SAUTEBIN, L. 2000. Prostaglandins and nitric oxide as molecular targets for anti-inflammatory therapy. *Fitoterapia* 71, S48- S 57

SCHROETER, H., BOYD, C., SPENCER, J.P.E., WILLIAMS, R.J., CADENAS, E. & RICE-EVANS, C. 2002. MAPK signaling in neurodegeneration: Influences of flavonoids and of nitric oxide. *Neurobiol. Aging*, 23: 861-880.

SERTIÉ, J.A.A.; CARVALHO, J.C.T. & PANIZZA, S. 2000. Antiulcer activity of the crude extract from the leaves of *Casearia sylvestris*. *Pharmaceutical Biol.* 38:112-9.

SINGH, A., MALHOTRA, S. AND SUBBAN, R. 2008. Anti-inflammatory and Analgesic Agents from Indian Medicinal Plants. *International Journal of Integrative Biology*. Vol. 3, (1): 57-72.

SOFIDIYA, M.O., ODUKOYA, O.A., FAMILONI, O.B. AND INYA-AGHA, S.I. 2006. Free radical scavenging activity of some Nigerian medicinal plant extracts. *Pak. J. Biol. Sci.*, 9: 1438-1441.

WINTER, C.A. AND NUSS, C,W. 1962. Carragenin induce edema in hindpaw of the rats as and for antiinflamatory drugs. *Proc Soc Expet Biol*; 3: 544-551.

YEN, C.T. AND YEN, G.C. 2006. Induction of hepatic antioxidant enzymes by phenolic acids in rats is accompanied by increased levels of multidrug resistance-associated protein 3 mRNA Expression. *J. Nutr.*, 136: 11-15.