



Memoria del 46.º Taller de Actualización Bioquímica, Facultad de Medicina; UNAM

Productos naturales de origen fúngico, una fuente potencial de ligantes de calmodulina con actividad citotóxica.

Fungal natural products as a source of calmodulin ligands with cytotoxic activity.

Rivera-Chávez, José^{1*}; Aguilar-Ramírez, Enrique¹; Morales-Jiménez, Jesús² y González-Andrade, Martín³

1. Departamento de Productos Naturales, Instituto de Química, UNAM.
2. CONACYT-CIIDZA y División de Biología Molecular, Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica A. C.
3. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM.

*Correspondencia. Departamento de Productos Naturales, Instituto de Química, UNAM, Av. Universidad 3000, Col. Copilco, Coyoacán, CDMX, CP 04510 Tel. +52 (55) 5622-4450, jrivera@iquimica.unam.mx

Resumen

La calmodulina (CaM) es considerada la principal proteína reguladora de calcio en células eucariontes. Esta proteína juega un papel muy importante en la transducción de señales intracelulares de calcio, y por lo tanto, regula numerosos procesos fisiológicos y patológicos. En el cáncer, por ejemplo, la CaM se encuentra implicada en el desarrollo y progresión de tumores. En este contexto, el presente trabajo de investigación se desarrolló como parte de un programa multidisciplinario encaminado a la obtención de antagonistas de la CaM de origen natural (metabolitos secundarios de hongos microscópicos) con actividad citotóxica contra diversas líneas celulares tumorales. Así, el estudio químico de la especie *Paecilomyces* sp. permitió el aislamiento de la militarinona A (**1**). El producto **1** se caracterizó utilizando diversas técnicas espectroscópicas y espectrométricas. Estudios de apagamiento de la fluorescencia extrínseca, utilizando el biosensor *hCaM-M124C-mBBr*, indicaron que el producto **1** se une de manera directa a la CaM; la magnitud de la constante de disociación se encuentra en el orden de concentraciones nanomolares. Estudios de citotoxicidad *in vitro* contra diversas líneas celulares (MDA-MB-231, MDA-MB-435 y OVCAR3) indicaron que el compuesto **1** es un excelente agente

Abstract

Calmodulin (CaM) is the main Ca^{2+} binding protein in eukaryotic cells. It plays a key role in several physiological and pathophysiological processes. In cancer, for example, this protein is involved in the development and progression of tumors. For this reason, CaM represents itself as an excellent target for the advancement of antitumor drug research. In this context, this work was developed as a part of a multidisciplinary project aimed at the discovery of CaM antagonists from fungi. The study describes the isolation, chemical identification and characterization of the anti-CaM properties of militarinone A (**1**), a secondary metabolite isolated from *Paecilomyces* sp. Compound **1** was elucidated using a set of spectroscopic and spectrometric techniques. The anti-CaM properties of **1** were characterized by using the fluorescent biosensor *hCaM-M124C-mBBr* in a quenching experiment. The results indicated that **1** binds to CaM with a K_d in the nanomolar order. Furthermore, compound **1** exhibited cytotoxic activity when screened *in vitro* against a panel of cancer cell lines (MDA-MB-231, MDA-MB-435 and OVCAR3). Finally, molecular docking studies indicated that militarinone A (**1**) binds to CaM in a pocket similar to that reported for KAR-2 (an antitumor molecule with potent activity), supporting its cytotoxic activity.

citotóxico. Finalmente, los estudios de acoplamiento molecular permitieron proponer que el compuesto 1 se une a la CaM de manera no clásica en un sitio similar al del antitumoral KAR-2, un derivado semisintético del antitumoral vinblastina.

Palabras clave: calmodulina, cáncer, biosensor fluorescente, militarinona A, *Paecilomyces* sp.

Key words: calmodulin, cancer, fluorescent biosensor, militarinone A, *Paecilomyces* sp.

Introducción

Estado actual de la investigación en productos naturales

Tradicionalmente, los productos naturales han sido una fuente importante de fármacos, *per se* o como moléculas líderes para el desarrollo de productos más eficaces [1-9]. Sin embargo, en las décadas comprendidas entre 1990 y 2010, la industria farmacéutica se inclinó por el desarrollo de nuevos fármacos a partir de moléculas generadas de librerías sintéticas, mediante procesos de evaluaciones farmacológicas de alto rendimiento (*High-Throughput Screening*, HTS por sus siglas en inglés) [10,11]. Las razones principales de este cambio de estrategia incluyen: (i) el tiempo y costo involucrado en los procesos de aislamiento y caracterización de productos naturales; (ii) los bajos rendimientos de estos productos; (iii) el aislamiento continuo de compuestos conocidos; (iv) la complejidad de muchas sustancias naturales que dificulta su síntesis; (v) y finalmente, en muchos casos las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos resultan incompatibles con los sistemas biológicos [11,12].

La eficacia limitada de las técnicas de HTS y química combinatoria para la generación de moléculas líderes, así como la prevalencia global de enfermedades degenerativas como el cáncer, la artritis reumatoide, la diabetes mellitus, y padecimientos infecciosos resistentes a tratamientos de última generación, han traído como consecuencia un interés renovado por la búsqueda de productos naturales con estructuras novedosas para solventar estos graves problemas de salud pública. Cabe hacer notar que en esta búsqueda es recomendable estudiar organismos provenientes de nichos ecológicos poco explorados, implementar métodos analíticos que permitan detectar rápidamente la presencia de moléculas conocidas y generar análogos con propiedades farmacocinéticas deseadas a través de procesos de síntesis parcial y biosíntesis dirigida.

Los microorganismos producen la mayoría de los fármacos de mayor importancia en la terapéutica contemporánea. La amplia diversidad estructural mostrada por los metabolitos bacterianos y fúngicos se refleja en sus múltiples actividades farmacológicas: muchos son antibióticos y fungicidas (penicilina, eritromicina, tetraciclina, vancomicina y anfotericina, etc.), otros anticancerígenos (daunorubicina, bleomicina, doxorubicina, mitomicina, etc.) e inmunosupresores (ciclosporina, rapamicina, etc.) y, - los menos -, antihipercolesterolemiantes (lovastatina y mevastatina) o antidiabéticos (acarbose).

En términos de biodiversidad, el reino fúngico constituye uno de los más vastos. Diversos estudios sugieren que existen entre 1.5 y 3.8 millones de especies fúngicas, de las cuales, sólo han sido identificadas alrededor del 5% y un número aún menor han sido estudiadas desde el punto de vista químico [13]. En este contexto, es evidente que existen muchos microorganismos fúngicos por estudiar con la finalidad de obtener nuevos metabolitos secundarios. Asimismo, un estudio realizado por Ito y colaboradores en 2011 demostró que cada microorganismo puede producir entre uno y tres metabolitos nuevos [14]. Tomando en cuenta estos datos, se estima que el reino fúngico tiene una reserva potencial de entre 5 y 15 millones de nuevos productos naturales, útiles en los campos de la medicina, agricultura e industria alimentaria [13]. Por lo tanto, la exploración de diferentes nichos ecológicos (ambientes terrestres y marinos) puede conducir al descubrimiento de nuevos microorganismos y prototipos estructurales para el desarrollo de fármacos.

Por otra parte, un estudio reciente realizado por los grupos de investigación de los Doctores Medina-Franco y Figueroa de la Facultad de Química de la UNAM, demostró que los metabolitos secundarios aislados a partir de ascomicetos tienen las siguientes características:

- Presentan una elevada complejidad y diversidad estructural, así como propiedades fisicoquímicas

similares a las de fármacos aprobados por la FDA, compuestos en pruebas clínicas y *screening* en general. Por lo tanto, éstos son candidatos idóneos para la expansión del espacio químico-medicinal.

- Tienen el potencial de ser específicos.
- Son una fuente atractiva para la obtención de moléculas prototipo para el desarrollo de fármacos [15].

Panorama mundial y nacional del cáncer

El cáncer, por otra parte, comprende una colección de enfermedades relacionadas en las que las células del cuerpo se dividen descontroladamente y se esparcen hacia los tejidos circundantes; se origina por cambios en los genes que controlan la forma en la que las células funcionan, específicamente en relación a cómo crecen y se dividen. Estos cambios genéticos pueden ser heredados u originarse en el curso de la vida de una persona, como resultado de la exposición a factores ambientales y/o antropogénicos (e.g. sustancias químicas cancerígenas, radiación e infecciones) [16].

El cáncer se ubica entre las principales causas de muerte a nivel mundial. En septiembre del 2018 se registraron más de 18.1 millones de nuevos casos y 9.6 millones de muertes relacionadas con esta enfermedad y se anticipa que en el 2040 se presentarán 29.5 millones de casos nuevos. En México, el número de casos incidentes se estimó en 190,667 al 2018 y se prevé que sean 359,542 en el 2040. A la fecha, el cáncer de mama es el de mayor incidencia en este país, con 27,283 casos reportados y 6,884 muertes asociadas a este tipo de cáncer [17].

Tratamiento del cáncer

Actualmente, la mayoría de los pacientes que padecen cáncer reciben una combinación de tratamientos, como cirugía y quimioterapia y/o radioterapia; mientras que algunos otros se someten a inmunoterapia, terapia hormonal, trasplante de células madre, terapia dirigida (que contempla los cambios moleculares expresados por células cancerosas) y terapia personalizada (que se basa en los cambios genéticos particulares generados en el tumor de un paciente) [18].

Sin embargo, aun con los muchos avances que se han logrado en el tratamiento del cáncer en las décadas recientes, se deben vencer numerosos desafíos; ya que el cáncer de cada individuo comprende una constelación única de mutaciones genéticas y otras alteraciones que incrementan la complejidad en la identificación de tratamientos que funcionen con

mayor probabilidad en cada paciente. En ese sentido y debido a que el cáncer impacta en la calidad y esperanza de vida de un gran número de personas en México y en el mundo, la investigación en el tratamiento de esta enfermedad es fundamental.

Tratamientos derivados de productos naturales

Por otro lado, se sabe que en el área del cáncer, de 1940 a finales del 2014, de 175 moléculas pequeñas utilizadas clínicamente, el 75% fueron productos naturales *per se*, se basaron en estos, o de alguna forma mimetizan al producto natural [9].

Entre los principales blancos moleculares que se contemplan como candidatos para la actividad antitumoral de un producto natural están: agentes que interactúan con la tubulina, inhibición de topoisomerasa I y II, inhibición de histona deacetilasa, inhibición de proteínas cinasas, inhibición de proteínas de choque térmico, inhibición del proteosoma, agentes que interactúan con DNA (que no actúan como inhibidores de topoisomerasas), agentes que activan caspasas y/o inducen apoptosis, inhibición de factor inducible de hipoxia [19] y más recientemente, inhibición de la proteína calmodulina (CaM) [20].

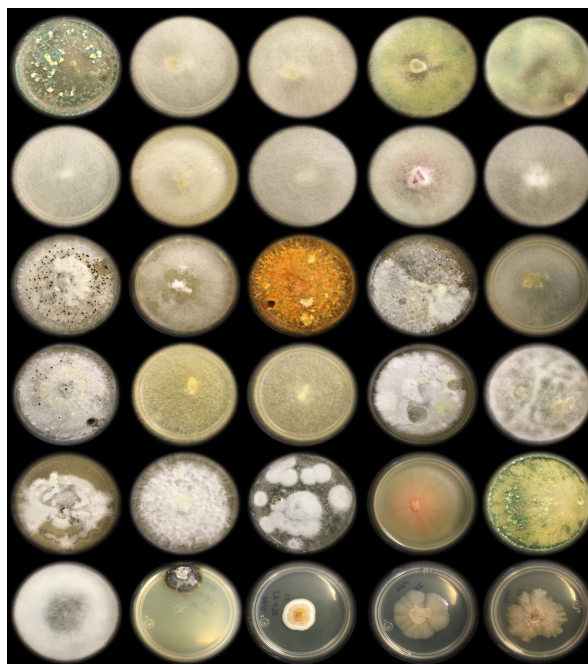


Figura 1. Muestra un cultivo de 14 días en medio sólido PDA de los aislamientos axénicos IQ-001-IQ-030.

Calmodulina y su importancia en el desarrollo y progresión de tumores

La CaM es considerada la principal proteína reguladora de calcio en células eucariontes. Su distribución ubicua, su elevada conservación durante la evolución, y su amplio espectro de funciones subraya la importancia de esta proteína de unión a calcio en la regulación de numerosos procesos fisiológicos y patológicos [21-24].

Desde el punto de vista estructural, CaM es una proteína pequeña de 148 residuos de aminoácidos organizados en dos dominios globulares, cada uno con dos sitios de unión a Ca^{2+} [25]. Ambos dominios están unidos por un conector flexible, el cual está

involucrado en las interacciones de CaM con sus proteínas blanco y antagonistas [23,25]. En su conformación Apo, la CaM está cerrada por sus dos dominios homólogos. Una vez que el Ca^{2+} se une en ambos dominios, la conformación de la CaM cambia a la forma abierta, permitiendo que las proteínas blancas accedan a la cavidad hidrofóbica localizada en la parte interna de cada dominio [21]. Por lo tanto, los antagonistas de CaM generalmente poseen una parte hidrofóbica y una cadena lateral cargada. La parte hidrofóbica de los antagonistas es requerida para la unión con el carboxilo y/o amino terminal que se ubican en la cavidad hidrofóbica de la CaM, mientras que la cadena lateral previene que las proteínas blanco accedan a la cavidad hidrofóbica de ésta [26].

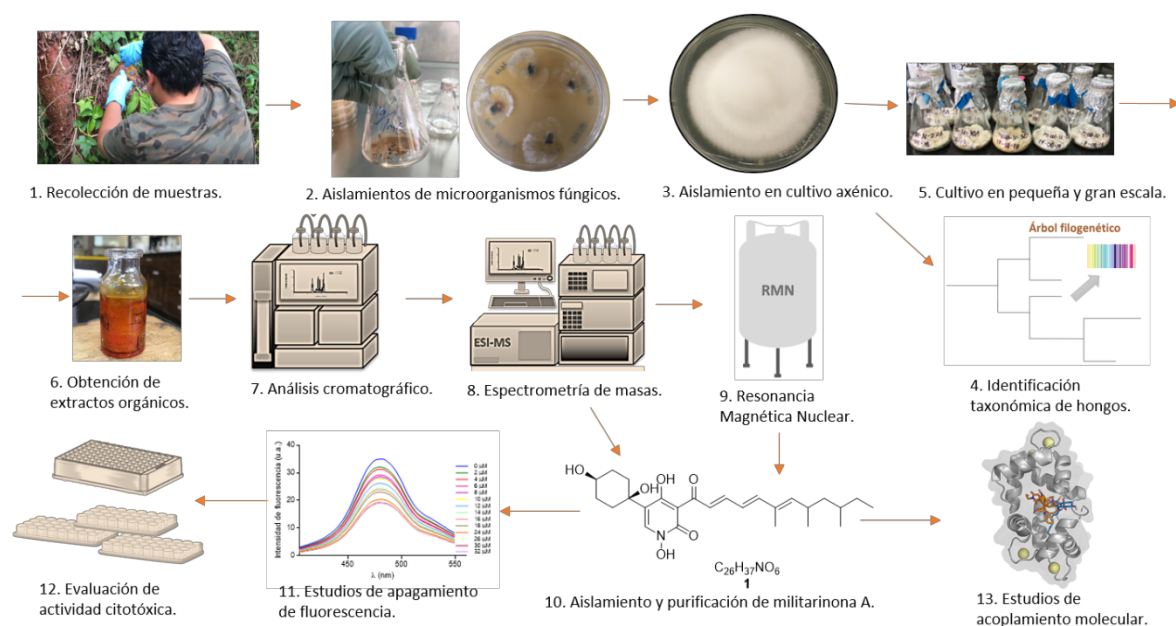


Figura 2. Estrategia general para la obtención de antagonistas de la CaM con actividad citotóxica a partir de microorganismos fúngicos. La metodología consta de 13 pasos, iniciando con la recolección de los sustratos para la obtención de microorganismos en cultivo axénico (1-3). Posteriormente, los microorganismos se cultivan inicialmente en pequeña escala por un periodo de 28 días (5), mientras se realiza la identificación taxonómica de los microorganismos aislados, a través de análisis filogenéticos (4). Transcurrido el periodo de fermentación, se obtiene el extracto orgánico utilizando metodologías convencionales (6). Enseguida, el extracto se fracciona utilizando diferentes técnicas cromatográficas hasta obtener los compuestos puros, que se caracterizan mediante el empleo de técnicas espectroscópicas y espectrométricas (7-10). Una vez identificados los compuestos, se realizan diversos ensayos *in vitro* (11 y 12) e *in silico* (13).

Con relación al cáncer, la CaM se encuentra implicada en el desarrollo y progresión de tumores. Procesos tales como la activación de cinasas dependiente de ciclina/complejos de ciclina, el metabolismo de nucleótidos, la síntesis de DNA, la reorganización de cromosomas y la citocinesis son dependientes de la presencia de CaM [20].

Así, el flujo de calcio extracelular hacia el interior de la célula bajo la estimulación de factores de

crecimiento es esencial para iniciar la proliferación celular. El complejo Ca^{2+} /CaM desempeña un papel transductor en eventos de señalización mediante el control directo o indirecto de vías mitogénicas y de la maquinaria del ciclo celular; especialmente actuando en la transición de la fase G_1/S y en las fases G_2 y M [20].

Inhibidores de calmodulina; una oportunidad para tratar el cáncer

Los antagonistas de CaM inducen apoptosis en diversos modelos tumorales e inhiben la metástasis; algunos de los cuales han sido usados como agentes anticancerígenos [27], entre los que destacan la vincristina y vinblastina [23]. Esta evidencia pone de manifiesto que un antagonista de la CaM puede presentar actividad antitumoral.

En este contexto, el presente trabajo de investigación se desarrolló como parte de un programa multidisciplinario encaminado a la obtención de antagonistas de la CaM con posible actividad citotóxica contra diversas líneas celulares tumorales, a partir de microorganismos fúngicos aislados en regiones poco exploradas del territorio nacional.

El estudio inició con la obtención del material fúngico a partir de diversos sustratos colectados en el “Cerro del Sombrero”, Cuauhtepac, Ciudad de México. Posteriormente, los microorganismos obtenidos en cultivo axénico (Figura 1) se cultivaron en mediana escala utilizando dos diferentes medios sólidos de cultivo (arroz y Cheerios®) con la finalidad de establecer las mejores condiciones de fermentación. Concluido el periodo de crecimiento, se obtuvieron los extractos orgánicos mediante procesos de maceración y reparto. A continuación, se realizaron estudios de

metabolómica dirigida utilizando cromatografía de ultra eficiencia acoplada a espectrometría de masas (UPLC-EM) y se seleccionaron los mejores candidatos para la obtención de nuevas entidades químicas. El procedimiento anterior permitió priorizar las cepas más prometedoras para su cultivo en gran escala y obtención de metabolitos secundarios, los cuales fueron caracterizados utilizando diversas técnicas espectroscópicas (Resonancia Magnética Nuclear, RMN) y espectrométricas (Espectrometría de Masas, EM). La actividad antagonista de los metabolitos aislados sobre la CaM se monitoreó utilizando el biosensor fluorescente *hCaM-M124C-mBBR* [28]. Los antagonistas de la CaM se evaluaron como agentes citotóxicos sobre las líneas celulares tumorales MDA-MB-231 (cáncer de pecho), MDA-MB-435 (melanoma) y OVCAR3 (cáncer de ovario). Finalmente, se realizaron estudios de acoplamiento molecular con la CaM de los metabolitos caracterizados, con la finalidad de conocer su probable sitio de unión.

El procedimiento anterior (Figura 2) permitió seleccionar a la cepa IQ-023 como una fuente propicia de entidades químicas novedosas. La aplicación de técnicas de biología molecular, en particular el análisis de máxima similitud de la región espaciadora interna (ITS, por sus siglas en inglés) del aislamiento IQ-023 permitió identificar al microorganismo como una especie del género *Paecilomyces* [29] (Figura 3).

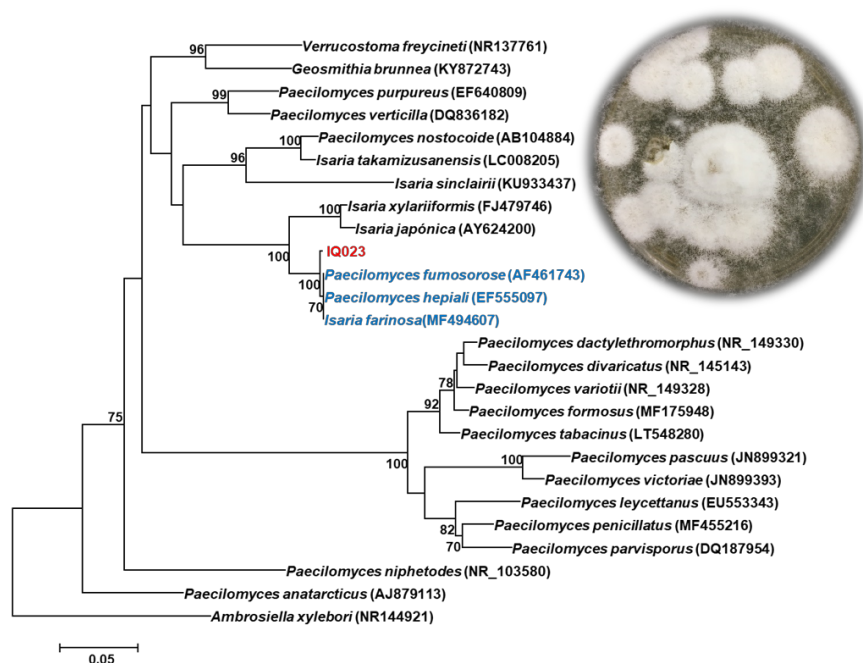


Figura 3: Análisis filogenético del aislamiento IQ-023. El análisis de máxima similitud de la región espaciadora interna (ITS, por sus siglas en inglés) de IQ-023 permitió identificar al microorganismo como una especie del género *Paecilomyces*.

Así, el estudio químico de *Paecilomyces* sp. (IQ-023), condujo al aislamiento de un sólido de color amarillo como el producto mayoritario en el extracto orgánico obtenido de la fermentación de 28 días en medio sólido Cheerios®. El análisis por espectrometría de masas de alta resolución (EM-ESI) permitió establecer su fórmula molecular como $C_{26}H_{37}NO_6$ con base en el ion pseudomolecular

$[M+H]^+ = 460.2668 \text{ m/z}$, calculado para $C_{26}H_{38}NO_6$ (Figura 4) [30]. Los espectros de 1H y ^{13}C -RMN fueron consistentes con los reportados para la militarinona A (1) (Figura 4) [30], un metabolito de biogénesis mixta aislado previamente de hongos de los géneros *Isaria* y *Paecilomyces*, dos géneros de microorganismos relacionados filogenéticamente.

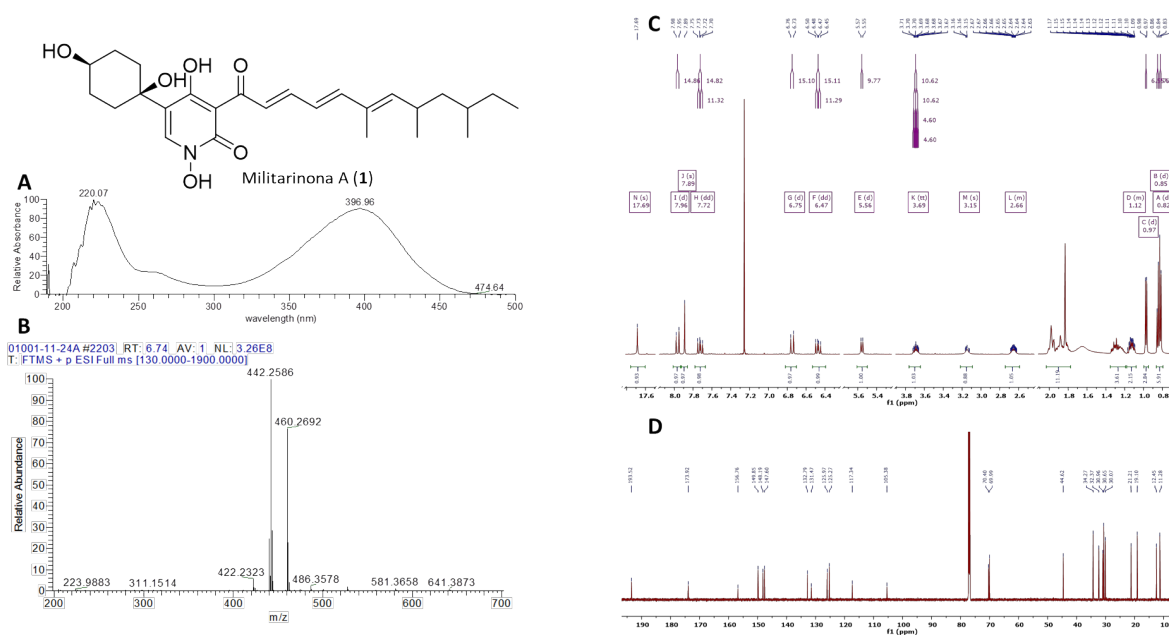


Figura 4. Análisis espectroscópico y espectrométrico de la militarinona A (1). Los paneles A, B, C y D muestran el espectro de ultravioleta-visible (UV-Vis), el espectro de masas de alta resolución obtenido por electrospray (EMAR-ESI) y los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono (1H y ^{13}C -RMN) para la militarinona A (1), respectivamente.

Considerando la naturaleza anfipática de la militarinona A (1) (una parte hidrofóbica y una parte hidrofílica) se decidió evaluar su actividad antagonista sobre la proteína CaM. Para ello se utilizó el biosensor fluorescente *hCaM-M124C-mBBr*, el cual presenta ciertas ventajas, entre las que resaltan: la posibilidad

de realizar mediciones directas en solución, utilización de una cantidad mínima de muestra, una alta sensibilidad y especificidad de unión, además de que permite realizar determinaciones cuantitativas de los parámetros de unión [28].

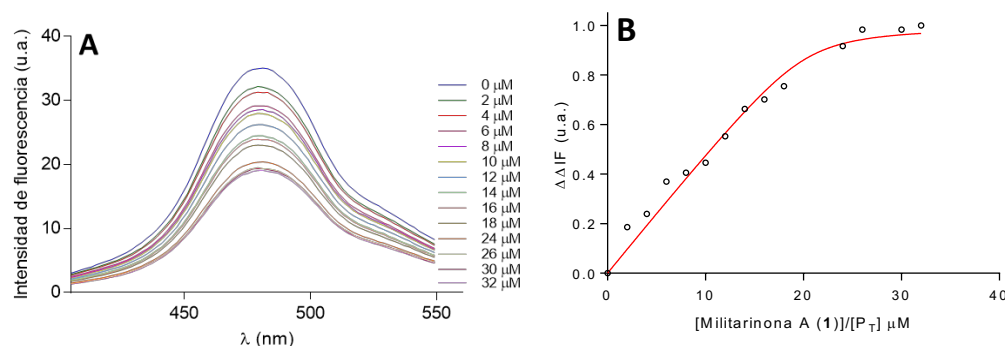


Figura 5. Ensayo de unión de militarinona A (1) con la CaM. Espectros de fluorescencia (A) y curva de titulación (cálculo de K_d) (B) del biosensor fluorescente *hCaM-M124C-mBBr* con concentraciones crecientes de militarinona A (1).

La interacción del compuesto **1** con el biosensor provoca cambios conformacionales que se reflejan en un cambio en el microambiente que rodea al fluoróforo, resultando en un apagamiento de la fluorescencia (Figura 5A), mismo que se atribuye a la formación del complejo *hCaM*-M124C-*mBBR*-4Ca²⁺-**1**. Los resultados de este ensayo indicaron que **1** se une a la CaM, con una K_d de 412.5 ± 0.25 nM (Figura 5B), tres veces más que la clorpromazina (1.25 ± 0.12 μ M), utilizado como control positivo y comparable con la de algunos metabolitos secundarios de microorganismos fúngicos, tales como: las emodinas de *Aspergillus* sp., las xantonas de *Emericella* 25379, las malbranqueamidas de *Malbranchea aurantiaca* y la chaetomina de *Chaetomium globosum*, por mencionar algunos [23].

Estudios previos señalan que los antagonistas de la CaM presentan actividad antitumoral [31,32]. Esta información, en conjunto con los resultados de unión a la CaM, motivaron la evaluación de **1** como agente citotóxico contra tres líneas celulares tumorales de importancia clínica (MDA-MB-231, MDA-MB-435 y OVCAR3). Los resultados de esta evaluación permitieron reconocer al compuesto **1** como un excelente agente citotóxico (Figura 6, Tabla 1), con concentraciones inhibitorias 50 (CI₅₀) en el rango de 1.17-4.08 μ M, comparables con la CI₅₀ de 1.75 μ M reportada para la línea celular A549 (de carcinoma de pulmón) [33]. En este experimento el Taxol®, un producto natural, se utilizó como control positivo.

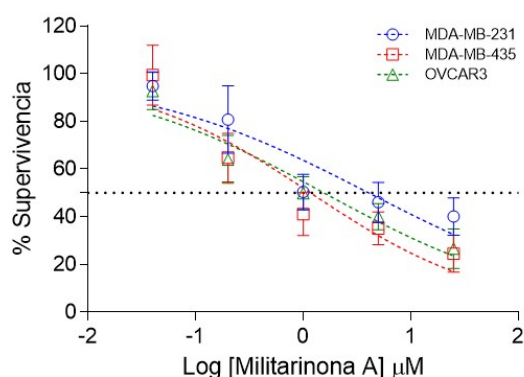


Figura 6. Actividad citotóxica. Curvas concentración-respuesta de la militarinona A (**1**) contra las líneas celulares MDA-MB-231 (círculos azules), MDA-MB-435 (cuadros rojos) y OVCAR 3 (triángulos verdes).

Finalmente, los estudios de acoplamiento molecular de **1** con la CaM se realizaron utilizando la estructura cristalográfica de la CaM cocrystalizada con trifluoroperazina (Código PDB: 1A29) como modelo. Los resultados del estudio indicaron que la **1** se une a la CaM de manera no clásica, en un sitio similar al del

compuesto KAR-2, un compuesto con actividad antitumoral derivado de la vinblastina (Figura 7A).

Los aminoácidos involucrados en la interacción son principalmente hidrofóbicos e incluyen a la Phe¹⁹, Leu³², Ile⁵², Val⁵⁵, Ile⁶³, Phe⁶⁸, Met⁷¹, Met⁷², Arg⁷⁴, Lys⁷⁵, Met⁷⁶ y Met¹⁴⁵. Las fuerzas que gobiernan la interacción incluyen enlaces de hidrógeno e interacciones de tipo hidrofóbicas [23].

Tabla 1. Evaluación de la actividad citotóxica de la militarinona A (1**) contra diversas líneas celulares.**

Compuesto	CI ₅₀ (μ M)		
	MDA-MB-435	MDA-MB-231	OVCAR3
Militarinona A (1)	1.17	4.08	1.56
Control positivo	CI ₅₀ (nM)		
	MDA-MB-435	MDA-MB-231	OVCAR3
Taxol	0.43	166	5.12

Conclusión y perspectivas

Con este trabajo, se pone en evidencia el valor de los microorganismos fúngicos que habitan las regiones inexploradas del territorio nacional, como fuente fértil de entidades químicas novedosas con actividad biológica.

En particular, las especies del género *Paecilomyces* se proyectan como una mina de oportunidades para buscar agentes útiles en la terapéutica del cáncer. Es importante subrayar que la información generada en este proyecto constituye el primer reporte de la actividad antagonista de la militarinona A sobre la CaM, y permite proponer este mecanismo como la vía por la que ejerce su notable actividad citotóxica. Por lo tanto, surge la pertinencia de estudiar a aquellos análogos estructurales de Militarinona A como agentes inhibidores de CaM, citotóxicos y antitumorales; así como a las especies del género *Paecilomyces* y/o relacionadas con ésta.

Agradecimientos

El presente trabajo de investigación se realizó gracias al Programa DGAPA-UNAM PAPIIT IA200818 "Productos naturales de origen fúngico y derivados con actividad para el control de la diabetes y/o infecciones bacterianas producidas por cepas resistentes a fármacos convencionales". José Rivera-Chávez agradece a la Dra. Beatriz Quirós por el registro de los espectros de RMN.

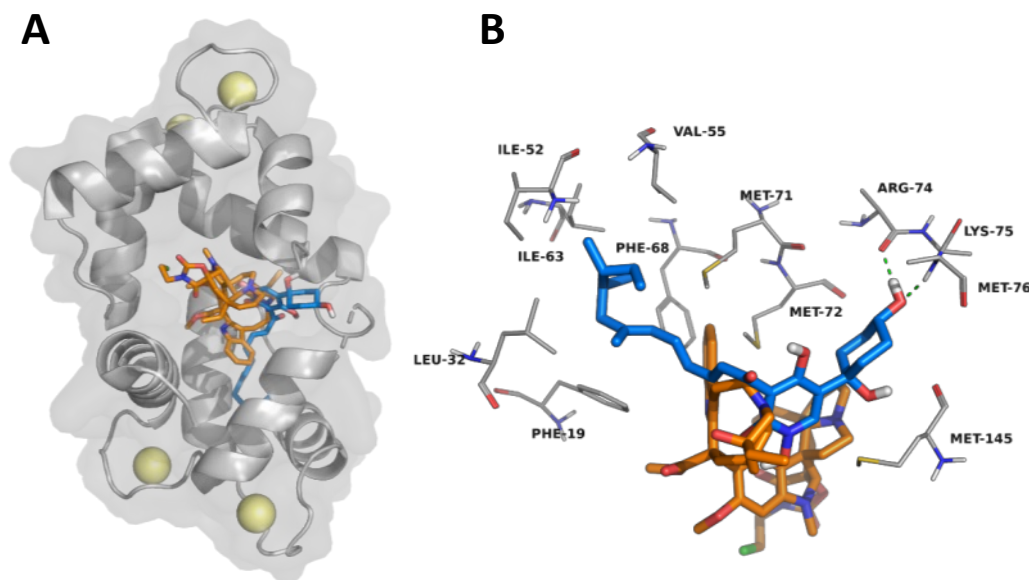


Figura 7. Modelo estructural generado para la militarinona A (1) en complejo con la calmodulina. La figura A muestra el sitio de unión del producto 1 (bastones azules) y el compuesto KAR-2 (bastones naranjas). La figura B muestra los aminoácidos involucrados en el sitio de unión del producto 1 con la CaM (bastones grises).

Referencias

- Newman, D. J., Cragg, G. M., and Snader, K. M. (2000) *Nat. Prod. Rep.* **17**, 215-234
- Newman, D. J., and Cragg, G. M. (2004) *Curr. Med. Chem.* **11**, 1693-1713
- Newman, D. J., and Cragg, G. M. (2007) *J. Nat. Prod.* **70**, 461-477
- Newman, D. J. (2008) *J. Med. Chem.* **51**, 2589-2599
- Newman, D., and Cragg, G. (2009) *Bioorg. Med. Chem.* **17**, 2120
- Newman, D. J., and Cragg, G. M. (2009) *Future Med. Chem.* **1**, 1415-1427
- Harvey, A. L., Edrada-Ebel, R., and Quinn, R. J. (2015) *Nat. Rev. Drug. Discov.* **14**, 111-129
- Kinghorn, A. D., De Blanco, E. J. C., Lucas, D. M., Rakotonandraibe, H. L., Orjala, J., Soejarto, D. D., Oberlies, N. H., Pearce, C. J., Wani, M. C., Stockwell, B. R., Burdette, J. E., Swanson, S. M., Fuchs, J. R., Phelps, M. A., Xu, L., Zhang, X., and Shen, Y. Y. (2016) *Anticancer Res.* **36**, 5623-5637
- Newman, D. J., and Cragg, G. M. (2016) *J. Nat. Prod.* **79**, 629-661
- Amirkia, V., and Heinrich, M. (2015) *Front. Pharmacol.* **6**, 1-8
- Koehn, F. E., and Carter, G. T. (2005) *Nat. Rev. Drug. Discov.* **4**, 206-220
- David, B., Wolfender, J.-L., and Dias, D. A. (2015) *Phytochem. Rev.* **14**, 299-315
- Pearce, C. (2011) *J. Ad. Pharm. Technol. Res.* **2**, 136-137
- Ito, T., Otake, T., Katoh, H., Yamaguchi, Y., and Aoki, M. (2011) *J. Nat. Prod.* **74**, 983-988
- González-Medina, M., Prieto-Martínez, F. D., Naveja, J. J., Méndez-Lucio, O., El-Elmat, T., Pearce, C. J., Oberlies, N. H., Figueroa, M., and Medina-Franco, J. L. (2016) *Future Med. Chem.* **8**, 1399-1412
- National Cancer Institute (2015), What Is Cancer? Differences between Cancer Cells and Normal Cells. in *National Cancer Institute*
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., and Jemal, A. (2018) *CA: Cancer J. Clin.* **68**, 394-424
- National Cancer Institute (2015), Cancer Treatment Research Why Cancer Treatment Research Is Critical to Progress against the Disease Opportunities. in *Role in Cancer Treatment Research*
- Cragg, G. M., Grothaus, P. G., and Newman, D. J. (2009) *Chem. Rev.* **109**, 3012-3043
- Berchtold, M. W., and Villalobo, A. (2014) *Biochim. Biophys. Acta* **1843**, 398-435
- Finn, B. E., and Forsén, S. (1995) *Structure* **3**, 7-11
- Hudmon, A., and Schulman, H. (2002) *Biochem. J.* **364**, 593-611
- Mata, R., Figueroa, M., Gonzalez-Andrade, M., Rivera-Chavez, J. A., Madariaga-Mazon, A., and Del Valle, P. (2015) *J. Nat. Prod.* **78**, 576-586
- Xia, Z., and Storm, D. R. (2005) *Nat. Rev. Neurosci.* **6**, 267
- Vogel, H. J. (1994) *Biochem. Cell Biol.* **72**, 357-376
- Shim, J. S., Lee, J., Kim, K. N., and Kwon, H. J. (2007) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **359**, 747-751
- Wang, Z., Li, S., Shi, Q., Yan, R., Liu, G., and Dai, K. (2010) *Thromb. Res.* **125**, 340-350
- González-Andrade, M., Figueroa, M., Rodríguez-Sotres, R., Mata, R., and Sosa-Peinado, A. (2009) *Anal. Biochem.* **387**, 64-70
- Yang, J. L., Xiao, W., He, H. X., Zhu, H. X., Wang, S. F., Cheng, K. D., and Zhu, P. (2008) *Acta Pharm. Sin. B* **43**, 421-426
- Schmidt, K., Gunther, W., Stoyanova, S., Schubert, B., Li, Z., and Hamburger, M. (2002) *Org. Lett.* **4**, 197-199
- Horvath, I., Harmat, V., Perczel, A., Palfi, V., Nyitray, L., Nagy, A., Hlavanda, E., Naray-Szabo, G., and Ovadi, J. (2005) *J. Biol. Chem.* **280**, 8266-8274
- Orosz, F., Vertessy, B. G., Salerno, C., Crifo, C., Capuozzo, E., and Ovadi, J. (1997) *Br. J. Exp. Pathol.* **121**, 955-962
- Ma, C., Li, Y., Niu, S., Zhang, H., Liu, X., and Che, Y. (2011) *J. Nat. Prod.* **74**, 32-37



DR. JOSÉ RIVERA CHÁVEZ

Es Químico Farmacéutico Biólogo egresado de la Facultad de Química de la UNAM. Realizó sus estudios de Maestría (2011) y Doctorado (2015) en la misma universidad, donde desarrolló investigación en el área de la química y farmacología de productos naturales de microorganismos fúngicos. Posteriormente, realizó una estancia Postdoctoral en

la Universidad de Carolina del Norte en Greensboro (UNCG), bajo la dirección del Dr. Nicholas H. Oberlies.

Actualmente es Investigador Asociado C de Tiempo Completo en el Departamento de Productos Naturales del Instituto de Química de la UNAM. Sus líneas de investigación versan sobre el estudio químico y farmacológico de productos naturales de hongos microscópicos como fuente potencial de herramientas de investigación en bioquímica y/o moléculas prototipo para el desarrollo de antidiabéticos, antitumorales y antibióticos.

El Dr. Rivera-Chávez ha impartido diversos cursos prácticos a nivel Licenciatura (Toxicología, Farmacognosia y Química General), así como cursos de Maestría (Temas Selectos de Productos Naturales-Biología Sintética y Elucidación Estructural de Productos Naturales, este último en la UNCG).

Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I. Es autor de 16 publicaciones en revistas especializadas, y ha presentado sus trabajos en diversos foros nacionales e internacionales.