

APORTACIÓN DE LA QUÍMICA VERDE A LA GRAN FARMACIA DE LA NATURALEZA

por

Jaime Bermejo Barrera*

Resumen

Bermejo B., J.: Aportación de la química verde a la gran farmacia de la naturaleza. Rev. Acad. Colomb. Cienc. **25** (94): 115-125, 2001. ISSN 0370-3908.

Se hace un comentario de una serie de productos de origen vegetal, obtenidos directamente de plantas así como de sus transformados. Todo esto constituye la denominada Química Verde. También se describen los metabolitos aislados de algunas Compuestas, Hongos y Helechos que se han comportado biológicamente activos.

Palabras clave: Química Verde, productos activos, Endemismo de Canarias, España Peninsular y Sudamérica, Compuestas, lactonas sesquiterpénicas, agentes antimicrobianos, hongos y helechos, farmacología.

Abstract

Green chemistry consists of a series of natural products obtained directly from plants or by transformations. Some metabolites found in Compositae, Fungi and Ferns that have biological activity are described.

Key words: Green chemistry, active compounds, Canarian endemics, mainland Spain, South America, Compositae, sesquiterpene lactones, antimicrobial agents, fungi and ferns, pharmacology.

Introducción

Bajo la denominación de "Química Verde" se ha tratado de analizar un conjunto de productos químicos de ori-

gen vegetal, que pueden obtenerse bien directamente del material vegetal (plantas, arbustos o árboles, etc..) como de sus transformados o subproductos y residuos derivados de este material.

* Instituto Universitario de Bio-Organica "Antonio González"-Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del C.S.I.C., La Laguna, Tenerife, Islas Canarias, España. E-mail: jbermejo@ull.es

Los productos químicos a los que me refiero anteriormente son sustancias químicas de estructuras moleculares a veces simples pero la mayor parte de las veces son bastante complejas puesto que se tratan de biomoléculas.

Para el análisis y estudio de estos productos es conveniente agruparlos teniendo en cuenta sus propiedades, prestaciones y actividad. Desde el punto de vista comercial son productos que se podrían llamar de "Química Fina y Especialidades" que conllevan bajos volúmenes de producción y precios de venta elevados.

Los subsectores industriales de aplicación considerados son: Alimentario, Farmacéutico y Cosmético. Por lo tanto son a las empresas relacionadas con estos subsectores a las que le interesan conocer las perspectivas, tanto productivas como tecnológicas, de estos productos de origen vegetal.

Para la obtención de estos productos de origen natural, frente a los sintéticos, existe una primera necesidad de aislarlos, purificarlos e identificarlos, hasta llegar a las especificaciones requeridas para su aplicación final. O sea, una vez determinadas las estructuras moleculares de estas sustancias, se caracterizan sus propiedades, funciones y actividad, a fin de establecer su posible aplicación o destino industrial.

De esto podemos deducir, y esto se ha podido observar en los laboratorios de investigación de Productos Naturales, que el desarrollo para la industrialización de este tipo de productos se ha visto muy limitado hasta que han aparecido los grandes avances logrados, en materia de:

- a) Técnicas físico-químicas.
- b) Sistemas analítico-instrumentales de identificación.
- c) Métodos de obtención por biosíntesis o biotransformaciones, con la utilización de la moderna Ingeniería Genética.

¿Qué utilidad tienen las plantas medicinales?

La utilización de plantas o derivados de ellas como herramientas para la curación de diferentes trastornos de la salud, está ampliamente documentada desde la antigüedad en todas las culturas. Incluso hoy en día, se considera que aproximadamente dos tercios de la población mundial se medica habitualmente con productos derivados de las plantas medicinales, siguiendo las pautas ancestrales de la medicina.

La investigación farmacéutica desde sus inicios se dirigió al aislamiento de los compuestos responsables de la

actividad curativa, para luego llegar a la elucidación estructural y finalmente conseguir su caracterización, la tarea era ardua y difícil, hasta tal punto que, durante décadas, la investigación en estos compuestos se fue reduciendo.

El reconocimiento de la química de los productos naturales, en general, y vegetales en particular, y su utilización para la obtención de compuestos activos como agentes terapéuticos ha venido guiado, en la última década sobre todo, por las posibilidades abiertas en el campo de la Biología Molecular.

La industria farmacéutica en la actualidad dirige grandes esfuerzos hacia el hallazgo de nuevos compuestos con actividades biológicas específicas, mediante el "screening" de extractos directos de las plantas. La investigación en este campo pone énfasis en disponer de una buena y extensa colección de material de partida, fundamentalmente extractos, que cubran la mayor diversidad de géneros, especies y ecosistemas, de manera que puedan encontrar una amplia expresión de todo tipo de metabolitos secundarios, asegurando de esta forma una gran variedad estructural.

Una vez que se determine que estos extractos cumplen los requisitos de actividad mínima adecuados, se ve si su evaluación secundaria se adapta a los requerimientos necesarios.

Cuando se llega a este punto hay que utilizar una metodología que permita identificar, lo antes posible, compuestos ya descritos para que el esfuerzo de aislamiento y determinación estructural se centre únicamente en las sustancias verdaderamente interesantes.

Los compuestos obtenidos y caracterizados, constituyen como veremos más tarde, la base sobre la que se realizan *a posteriori* las modificaciones para mejorar las propiedades y la actividad de estos compuestos, con el objetivo de conseguir finalmente el agente terapéutico más apropiado.

Estas transformaciones actualmente son tanto químicas como biológicas, y dentro de estas últimas, cabe reseñar las llevadas a cabo con cultivo de tejidos vegetales en medio líquido.

Los avances de la Botánica, la Bioquímica, la Biología Molecular y la Química Orgánica, permiten divisar un futuro esperanzador para muchos productos aplicables en Medicina con origen en fuentes vegetales.

Las aplicaciones terapéuticas más significativas de los productos desarrollados hasta el momento, algunos ya industrializados son:

Anti-inflamatorios
 Anti-virales
 Anti-tumorales
 Inmunosupresores
 Antiparasitarios
 Antihipertensores
 Antibióticos
 Analgésicos

La investigación en España, para mejorar el material vegetal de partida, así como los productos químicos derivados de éste para las diferentes aplicaciones que hemos comentado, es bastante activa, tanto en las Universidades y Centros Públicos de investigación como en las Empresas y en colaboración entre ellos.

El Instituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González"- Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (C.S.I.C), cuya sede se encuentra, en La Laguna, ha prestado a España servicios innegables. En él han consumido sus mejores años y sus energías muchas personas, con las que todos los que nos dedicamos a la investigación tenemos una deuda de gratitud.

Entre estos servicios, merece destacarse el haber establecido un sistema de relaciones científicas con todos los países que posibilitan la presencia Canaria en Organizaciones y Congresos Internacionales y canaliza la información científica en continua expansión.

Por otra parte, el Instituto Universitario de Bio-Orgánica y el Instituto de Productos Naturales, contribuyeron en períodos muy críticos, a la formación de un gran número de Profesores e Investigadores, cuyo paso a la Universidad ha supuesto la incorporación a ésta de investigadores, semillas de Departamentos y Cátedras muy activas, que han potenciado la institución universitaria, haciéndola creadora de ciencias y no solo transmisora de conocimientos y expendedor de títulos. Pero, tal vez, unas de las obras más notables, ha sido el envío a los más prestigiosos Centros de Investigación de todo el mundo, a lo largo de muchos años, de un gran número de becarios que actualmente constituyen la mayoría del personal investigador.

De todos es conocido que España, está viviendo horas decisivas, y la comunidad de los científicos no puede ni debe quedar ajena a los avatares del futuro. Es más, el futuro depende, y así lo entiendo yo, de buena parte de las respuestas que sepan dar los científicos a los muchos

problemas que en todos los campos del conocimiento básico y aplicado tenemos planteado, no sólo por imperativo de nuestro entorno o la herencia de etapas anteriores, sino también por exigencia de la nueva sociedad que nos ha tocado vivir.

Somos conscientes de que la acelerada expansión económica ocurrida en su momento no fue acompañada de una elevación paralela en nuestros niveles científicos. Esta situación se debió en buena parte a una escasa dotación de recursos financieros para el sector de la investigación, hoy en día bastante mejorado en mi Comunidad Autónoma, pero los científicos no nos quedamos con esta respuesta y preguntándonos si la Sociedad Española tiene conciencia de la importancia decisiva de la labor investigadora para nuestro futuro como nación, las ciencias españolas han dado una respuesta positiva como a continuación voy a exponer de manera reducida sobre algunos de los progresos realizados a través de la Química Verde tanto en el Instituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González" como el Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del C.S.I.C., así como en otros Centros extranjeros.

El Centro de Productos Naturales Orgánicos nació allá por el año de 1945 junto a la Cátedra de Química Orgánica de la Universidad de La Laguna en el antiguo Caserón Universitario de la calle San Agustín, donde se venía trabajando sobre Productos Naturales procedentes de plantas.

Veamos a continuación brevemente qué aportación ha ofrecido la Química Verde a la gran farmacia de la naturaleza.

La fitoterapia o medicina por las plantas es una Ciencia como las otras, fruto de la investigación y la experiencia.

La Ciencia Moderna al analizar y estudiar los efectos terapéuticos de las plantas, lejos de disminuir la confianza en la naturaleza, contribuye a valorar su acción curativa para poder elegir las más eficaces.

Las plantas ofrecen al hombre miles de moléculas bioactivas, que todos los químicos del mundo juntos no podrían sintetizar en mucho tiempo.

Si nosotros pensáramos tanto sobre el desarrollo de la Medicina como en el desarrollo de la Terapéutica veremos que son una y la misma cosa según el Diccionario de la Academia, Medicina es: "Ciencia y Arte de precaver y curar las enfermedades" y Terapéutica, "parte de la medicina que enseña el tratamiento de las enfermedades". Estas definiciones, tan sencillas y tan conocidas de todo el mundo, no se han tenido en cuenta durante muchos años,

en especial y ello es lo curioso, en los últimos 150 años, la época de la llamada medicina científica.

La farmacología ha logrado en los últimos años éxitos tan indiscutibles que su prestigio ha trascendido hasta el vulgo menos culto. Si en tiempos de Bouchard el tratamiento era una concesión a los prejuicios del público, que reclama ansioso el último y más costoso medicamento del mercado, por lo que el clínico acumula en la prescripción todos los últimos medicamentos que ha llevado a su conocimiento una propaganda interesada, temeroso de que, en una consulta posterior con otro facultativo, pueda el mismo enfermo recibir alguno que a él se le halla pasado por alto.

Es un hecho evidente que la terapéutica no se estudia en medicina con el amor que merece su trascendental cometido. El ambiente de la clínica no es en general propicio a la consideración de los detalles farmacológicos, químicos y bioquímicos de la acción medicamentosa. Existe interés por los detalles etiológicos y patogénicos, por la anatomía patológica, por la sintomatología..., pero la atención se enerva cuando se llega al capítulo terapéutico, como si los detalles farmacológicos no fuera de utilidad en el ejercicio médico.

Debo aclarar, sin embargo, que no siempre ha sido así. El escepticismo terapéutico fue una consecuencia de los descubrimientos en el campo de la patología durante el siglo XIX, que revolucionaron por completo todas las ideas médicas tenidas hasta entonces. Pero ahora es ya de volver al verdadero cauce y, por lo tanto, a la convicción que una medicina que no tiene como fin principal la curación del enfermo no es medicina. O, dicho de otro modo: que la patología es una herencia básica para el ejercicio de la medicina, pero de ningún modo la propia medicina, la cual ha de coronarse siempre con el alivio de la curación del enfermo. Debemos asimilar bien la idea de que los conocimientos de la terapéutica son aún más esenciales para el ejercicio digno de la medicina que los de patología. Pero esto no se conseguirá del todo, creo yo, hasta que una nueva promoción de maestro clínico, en su trabajo y libro de texto, conceda al capítulo terapéutico la misma extensión, el mismo amor e idéntico interés que se ha concedido al capítulo de etiología o de diagnóstico.

La terapéutica científica o moderna tuvo que comenzar desde sus cimientos, y esto no es una frase, sino una realidad, ya que los cimientos de la terapéutica son los conocimientos farmacológicos, y la farmacología no se "inventó" hasta mediados del siglo XIX. El gran mérito de sus iniciadores, el médico lituano Buchheim y el alemán Schmiedeberg fue comprender que sólo empezando

desde muy al principio podía hacerse una construcción ordenada de la terapéutica. Es verdad que el Dr. Bernad había hecho anteriormente experimentos farmacológicos, pero no con la determinación sistemática de construir un nuevo orden de conocimientos. El primer libro científico y la primera revista de farmacología se debe a Schmiedeberg.

Durante mucho tiempo, aquellos trabajos experimentales no despertaron la atención de los clínicos. Estos, especialmente los de la escuela francesa, consideraban a aquellos experimentos con animales inferiores, demasiado alejado de la clínica humana. La "farmacología de rata" fue menospreciada. Sin embargo, los éxitos no dejaron de presentarse en sucesión acelerada en las investigaciones de numerosas pléyade de discípulos del gran Schmiedeberg: Maggnus, en Berlín, al describir cómo medir con exactitud la actividad de las sustancias digitálicas y, en consecuencia, la forma de dosificar con precisión. Langley, Dale y Gottlieb, al analizar la farmacología del sistema nervioso; Abel, en América, al cristalizar la adrenalina; Coleta, Mayer, Hernando, etc... al descubrir el modo de acción de los medicamentos antiguos e impulsar el descubrimiento de los nuevos: hipnóticos, antipiréticos, anestésicos locales, etc., constituyendo la gran cosecha de nuevos conocimientos. La industria y la economía alemana pronto comenzaron a saborear los frutos de esta investigación.

Lo que sigue es ya historia de nuestros días. Los nuevos campos científicos que iban apareciendo ofrecían amplio espacio para la investigación farmacológica y una valoración de su actividad. Pero también es necesaria la prosecución del medicamento a lo largo de todo su caminar intraorgánico: cómo se absorbe, como se elimina. Todo un proceso difícil que implica recurrir a la más elaborada técnica y emplear la mayor imaginación. Porque los tratamientos se hacen cada vez más exigentes y los enfermos menos sufridos, y además, la actividad de los nuevos fármacos exige su dosificación precisa y su aplicación oportuna.

Sin embargo, la principal aspiración de la nueva terapéutica, basada en la farmacología, sigue siendo averiguar el mecanismo de acción de las sustancias medicamentosas, lo que presupone conocer la etiología y la patogenia de la enfermedad. Desechada por completo la teoría de los humores, todo el sistema terapéutico antiguo cayó por su base. Purgantes, sangrías, vomitivos, sudoríficos, revulsivos ¿para qué se iban a emplear?. Entonces ¿qué dar en tantas enfermedades carentes de una verdadera terapéutica? ¿qué dar en la tifoidea, en la pulmonaria, en la tuberculosis, en la anemia perniciosa y en tantas otras?. Los viejos médicos seguían por sistema

empleando los viejos remedios. Pero los jóvenes progresivos y los grandes maestros ya no podían creer en la eficacia de aquellos. Y como sea que en tantos casos no tenían nada apropiado se encogían de hombros y exclamaban: "qué más da". Era necesario que la nueva terapéutica fuese llenando aquel vacío. Pero esto requería muchos años de esfuerzo y de trabajo. Ya han pasado aquellos años. Ya se encuentra, casi, para cada enfermedad su medicamento indicado y útil. Pero el gusto por el estudio de la terapéutica se ha perdido, y el médico no comprende que para hacer uso de los eficaces medicamentos de que hoy dispone es preciso estudiarlos en su composición y en su manera de actuar, en su química y en su mecanismo de acción, ejes fundamentales de la curación y de la comprensión de la enfermedad.

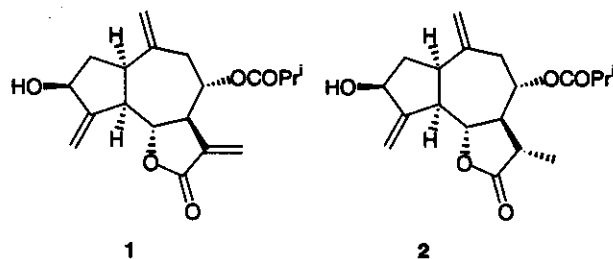
Podemos decir que la vida es una reacción química. Si se quiere, una serie de reacciones químicas encadenadas que tiene un principio y un fin. El principio es la asimilación o anabolismo, y el fin, la desasimilación o catabolismo. EL principio puede ser el CO_2 , H_2O en los vegetales clorofílicos o sustancias orgánicas ya formadas en los animales. El fin siempre es el mismo, CO_2 , H_2O y sustancias orgánicas de amoniaco de desecho (urea, úrico, etc.). Las reacciones químicas se desarrollan entre moléculas (Valdecasas F. G., 1975).

Voy a mencionar a continuación algunos de los productos activos obtenidos de plantas tanto endémicas de Canarias y España Peninsular así como Sudamericana.

Desde 1964 en el Centro de Productos Naturales Orgánicos estamos estudiando este tipo de sustancias al que

hemos aportado el aislamiento y comportamiento químico de aproximadamente un centenar de nuevas lactonas sesquiterpénicas así como síntesis parciales y ensayos farmacológicos de un grupo de ellas.

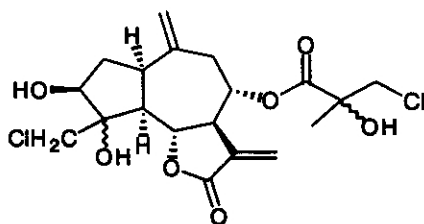
De la *Centaurea canariensis*, (González et al. 1978) por nombrar una de ellas, hemos aislado las nuevas guayanolidas aguerina A (1) y aguerina B(2) y de la *Centaurea hyssopifolia* (González et al. 1972, González et al. 1974) la clorohyssopifolina A, B, C, D y E. Estas lactonas también nuevas en la bibliografía, poseen en su molécula átomo de cloro.



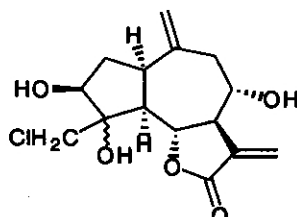
El enorme interés en este campo de productos naturales es debido a dos razones:

- Han sido utilizadas como herramientas en la quimiotaxonomía, principalmente en las Compuestas.
- Sus actividades biológicas.

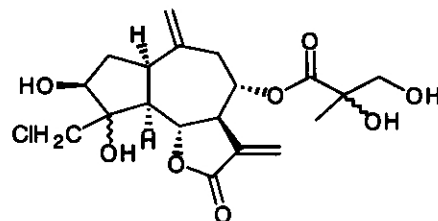
Estas lactonas poseen significativa actividad antineoplásica "In vitro" y/o antibiótica, analgésica, antiinflamatoria, etc.



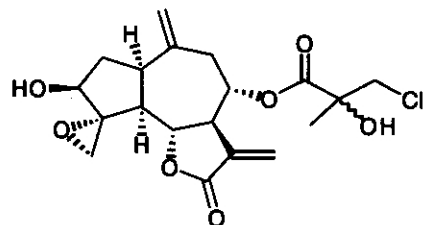
Clorohyssopifolina A



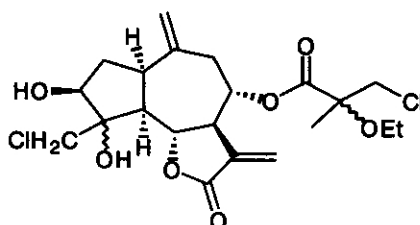
Clorohyssopifolina B



Clorohyssopifolina E



Clorohyssopifolina C

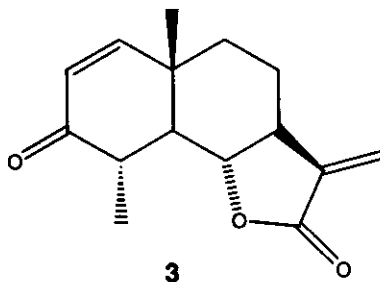


Clorohyssopifolina D

Del *Sonchus tuberosus* (Bermejo et al, 1968) hemos aislado una nueva lactona denominada tuberiferina (3) la cual ha mostrado una importante actividad antitumoral "In vitro" frente a células cancerosas KB ó HeLA pero más importante es la actividad antitumoral de las lactonas cloradas mencionadas anteriormente. Este grupo de lactonas sesquiterpénicas halogenadas que se singularizan por te-

ner uno o dos átomos de cloro en su molécula, que como hemos indicado anteriormente lo hemos aislado de la *Centaurea hyssopifolia*, por su actividad citotóxica frente a células HeLA 219 destacan la clorohyssopifolina A, B, C, D y E que como podemos observar, todas contienen el agrupamiento α -metileno- γ -lactona. Las actividades obtenidas se exponen en el siguiente cuadro:

| Compuestos | ID ₅₀ μ g/ml | α -metileno- γ -lactona | Cadena lateral sobre anillo | Sobre la cadena en C-8 ciclopentilo |
|------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Clorohyssopifolina A | 0.35 | + | Cl | Cl |
| Clorohyssopifolina B | 0.50 | + | Cl | - |
| Clorohyssopifolina C | 0.25 | + | Epóxido | Cl |
| Clorohyssopifolina D | 0.50 | + | Cl | - |
| Clorohyssopifolina E | 2 | + | Cl | - |
| Cinaropicrina | 5 | + | Metileno | - |
| Deacilcinaropicrina | 5 | + | Metileno | - |
| 11-13- dihidroclorohissopifolina A | 40 | + | Cl | Cl |
| 8 α -metilacrilato-11 | | | | |
| -dihidro-clorohyssopifolina B | 70 | - | Cl | - |
| 6-mercaptapurina | 0.10 | - | Cl | - |



Según se observa, la actividad de las moléculas cloradas es superior a la que posee las lactonas sesquiterpénicas con estructura semejante pero sin halógeno. Las más activas son las clorohyssopifolinas A y C, la primera contiene dos átomos de cloro y la segunda un epóxido. De estos resultados se puede deducir las conclusiones siguientes:

a) Se confirma que el agrupamiento α -metileno- γ -lactona es un requisito fundamental en su acción citostática, la acción inhibitoria se incrementa en presencia del cloro.

b) La clorohyssopifolina C mostró la más alta actividad citostática, produce una marcada inhibición de la síntesis del DNA y menos efecto sobre la síntesis del RNA y de las proteínas.

Antibióticos. Inhibidores del crecimiento bacteriano:

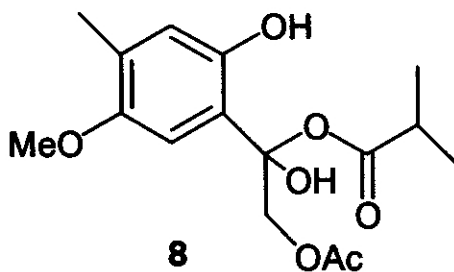
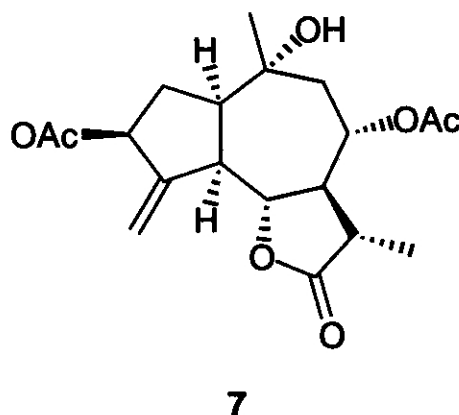
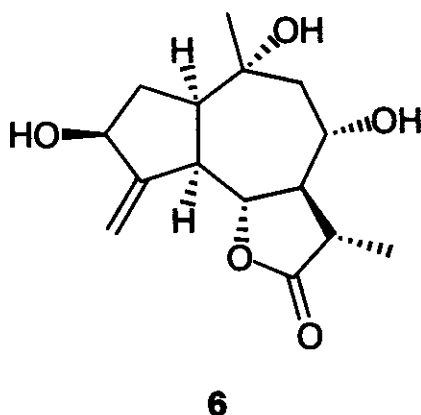
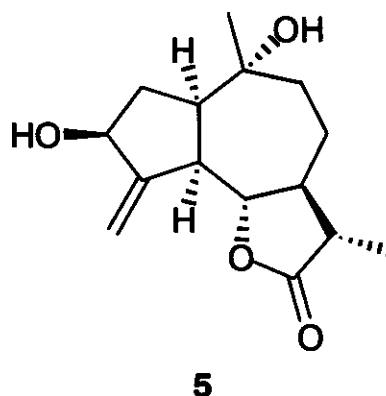
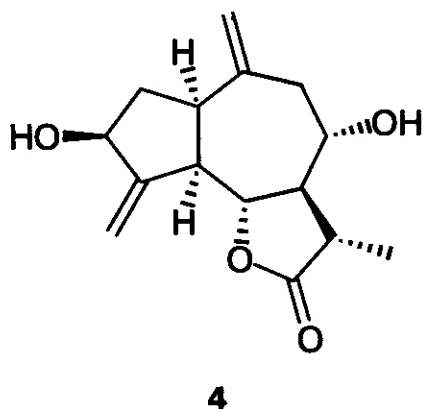
Durante los últimos años, se han hecho un intenso esfuerzo para descubrir nuevos antibióticos. Este trabajo ha culminado en la preparación de una forma homogénea de más de miles de antibióticos. De este número sólo dos docenas han encontrado uso clínico significativo.

Por varias razones, la búsqueda de nuevos antibióticos ha sido más intensa entre plantas inferiores, con especial énfasis en varios *Streptomyces* y en unos pocos hongos. Sin embargo, ciertas enfermedades plantean serios problemas y parte de los antibióticos presentan inconvenientes, ya sea debido a su limitado espectro antimicrobiano o por poseer efectos secundarios indeseables. Estos factores impulsan a una búsqueda de nuevos antibióticos.

La desacilcinaropirina (4), la 10 α -hidroxi-8-desoxi-10,14-dihidrodesa cilcinaropirina, denominado taeckholmia (5), la 10 α -hidroxi-10,14-dihidrodesacilcinaropirina (6), y el acetato de esta última (7), aisladas de *Taeckholmia canariensis*, se evaluaron como posibles agentes antimicrobianos contra diferentes bacterias Gram positivas y Gram negativas: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *B. magaterium*, *Micrococcus luteus*, *Kubsiella pneumoniae*, *Scherichia coli*, *Salmonella sp* y *Pseudomonas sp.*, inhibían el crecimiento de estas bacterias. Nosotros observamos que en todos los casos, el acetato fue más activo que el alcohol correspondiente (Estévez, R. F, 1963).

Otros de los géneros estudiados es el correspondiente al *Schizogyne*, planta endémica de las Islas Canarias. Nosotros hemos abordado el estudio de las dos únicas especies existentes. *S. sericea*, abundante en todas las Islas y *S. glaberrima* endémica del Sur de Gran Canaria.

De estas dos especies hemos aislado y determinado la estructura de diez derivados del timol (González et al. 1986, González et al. 1986). Los efectos de la 10-acetoxi-8-hidroxi-9-isobutiriloxi-6-metoxitimol (8) (González et al. 1988) obtenida de ambas especies ha sido investigada sobre el edema inducido por carragenina en ratas. También hemos estudiado los efectos sobre la movilidad, la posible acción antimicrobial y la toxicidad aguda.



También quisiera hacer mención aquí de la importancia, aplicaciones y fitoquímica de los hongos endémicos de Canarias y Sudamérica. Si bien, es sabido que algunos hongos son capaces de producir numerosas enfermedades en las plantas, animales y hombres, dañar alimentos y productos sintéticos, etc. Muchos son altamente beneficiosos para el hombre, directa e indirectamente. En este sentido, son responsables en gran parte de la degradación de la materia orgánica indispensable para mantener el equilibrio en los bosques u otros ecosistemas. Constituyen la base de un considerable número de procesos industriales relacionados con la fermentación (en la fábrica de pan, vino y cervezas, etc.) y la producción de ácidos orgánicos y compuestos vitamínicos, etc. Su importancia medicinal es asimismo notoria, ya que de ciertos hongos se obtienen sustancias anticancerígenas. Otros son de gran importancia para la agricultura, debido a los cambios que originan en el suelo, aumentando la fertilidad de los mismos, a los que se suman los formados de micorrizas, tan importantes en silvicultura.

El interés del hombre por los hongos ha estado relacionado, desde la más remota antigüedad, con sus propiedades alucinógenas y mágicas, siendo objeto de veneraciones, temores y prácticas de brujería de la más variada gama desempeñando un papel importante en las religiones primitivas, sobre todo de la civilización Maya centroamericana.

Igualmente, ha sido notable el interés por las setas comestibles, que como sabemos, han constituido desde muy antiguo, una fuente peculiar de alimentación para la humanidad.

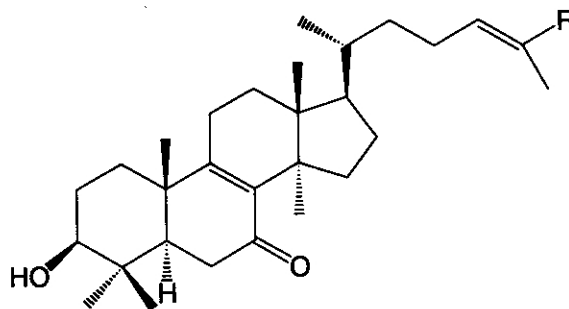
Aquí, quisiera dar cuenta de nuestra primeras investigaciones sobre los componentes químicos de los basidiomycetes *Ganoderma australe* y *Ganoderma lucidum*.

El *Ganoderma australe*, (González et al. 1986) es un basidiomycete de consistencia leñosa, está estrechamente relacionado con el *Ganoderma applanatum*, llegándose a confundir estas dos especies.

Del extracto de acetona del *G. australe* después de cromatografiar nos permitió aislar seis esteroides: ergosta-7,22-dien-3-ona; ergosta-7,22-dien-3 β -ol; ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-ona; ergosta-7-en-3 β -ol; 5 α ,8 α -epidioxi-ergosta-6,22-dien-3 β -ol (peróxido de ergosterol); 5 α ,8 α -epidioxi-ergosta-6,9(11),22-trien-3 β -ol (9,11-dihidro-peróxido de ergosterol). Del mismo extracto se aislaron seis ácidos grasos.

Recientemente y continuando con nuestra estrecha colaboración con el Dr. Augusto Rivera y col. de la Uni-

versidad Nacional de Colombia hemos estudiado el *Ganoderma lucidum* (González et al. 1999) recolectado en el Parque Nacional Natural Los Farallones (Valle del Cauca-Colombia) del extracto etanólico después de cromatografiar, hemos aislado dos nuevos triterpenos lucidadiol (9), lucidal (10) con esqueleto de lanosterol y los siguientes compuestos descritos ya en la bibliografía ganodermadiol; ganodermenonol; ácido ganodérico; ergosterol; 22-23-dihydroergosterol; ergosta-7,22-dien-3-ona; fungisterol, ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-ona; y peróxido de ergosterol.



9: R = CH₂OH
10: R = CHO

Otras de las líneas de investigación que llevamos a cabo es el estudio del *Asplenium onopteris* L., un helecho de rizoma corto rastrero, conocido también como "culantrillo negro", "adianto negro", "capilar negro" o "culantrillo mayor". Esta especie se distribuye por diferentes partes de Europa encontrándose también en los archipiélagos macaronésicos. Pues bien nosotros de este helecho hemos aislado entre otras sustancias, un compuesto aromático, nuevo como producto natural al que hemos identificado como el ácido 3-(4-hidroxifenil)-propiónico (11).

Nosotros además de sintetizarlo, (González et al. 1997) hemos alargado la cadena en dieciocho átomos de carbono, con la finalidad de buscar una relación estructural-actividad. De esta manera obtuvimos el 1-(4-hidroxifenil)heneicosano (12).

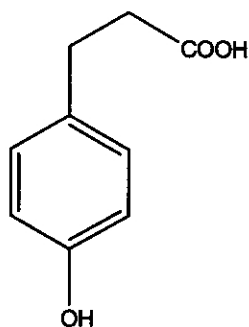
La toxicidad de los compuestos (11), (12) la medimos mediante el bioensayo de *Artemia salina* (González et al. 2001) cuyos resultados fueron los siguientes:

| Sustancia | CI ₅₀ (ppm) |
|-----------|------------------------|
| (11) | 33.7 (42.1-27.9)* |
| (12) | > 100 |

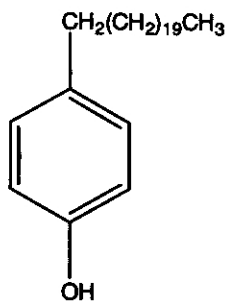
* Valores en paréntesis indican intervalo de 95% de confianza.

Como podemos observar, al aumentar el tamaño de la cadena, la toxicidad del compuesto (12) disminuyó drásticamente con respecto a la sustancia (11).

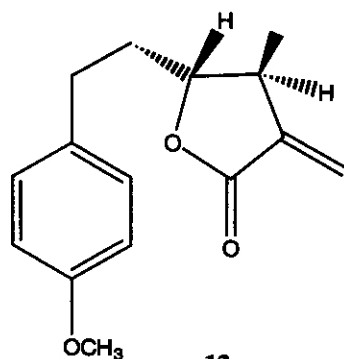
Como habíamos mencionado anteriormente la unidad estructural α -metilén- γ -butirolactona es característica de un largo número de sesquiterpenos biológicamente activos. Últimamente ha llamado la atención el desarrollo de su síntesis; de ahí que nosotros, sobre la base de su importancia biológica hallamos introducido el mencionado agrupamiento (Bermejo et al. 2000) en la cadena lateral del ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico (11) para obtener el 5-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-metilén-4-metildihidrofuran-2-ona (13).



11



12



13

Con esta sustancia nos planteamos evaluar su actividad sobre la capacidad proliferativa de linfocitos humanos.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

a) La lactona a la concentración más elevada (100 μ g/ml) produce a las 48 horas un ligero descenso en el número de células, cuya significación habría que verificar con experimentos adicionales. De confirmarse el hecho supondría que el incubado con la lactona determina un des-

censo en la actividad proliferativa del cultivo que, en condiciones normales, crece desde tiempo 0 a 48 horas con un factor de 1.8.

b) Este descenso sólo se produciría a la concentración más alta. En todo el resto de concentraciones usadas los niveles de celularidad son similares o ligeramente superiores a los del control sin detectarse un efecto dosis-respuesta.

En resumen, el producto presenta a las dos concentraciones más altas usadas un cierto efecto antiproliferativo que se revierte ligeramente a concentraciones más bajas.

La sustancia (13) es una molécula novedosa por lo que ha sido objeto de una patente "Derivado del ácido *p*-hidroxifenil propiónico como agente antiproliferativo" cuyo número y fecha es: # P200000660 de 20 de marzo del 2000.

Paralelamente al hecho anterior, estamos actualmente investigando otra especie denominada *Polypodium leucotomus* procedente de Sudamérica. Para ello se realizó una expedición que permitió efectuar un amplio relevamiento etnobotánico de distintas zonas de Bolivia, en particular del Departamento de La Paz, en la zona denominada Yungas sur. Esta región es una zona de transición entre la altiplanicie andina situada a 3500-4000 metros de altitud, y la zona preamazónica a 1200 m de altitud, de modo que, de manera similar a algunas zonas de España (Sierra Nevada), se produce una gran diferencia de altitud en una pequeña distancia lineal con el consiguiente gradiente biológico que se manifiesta desde la aridez del altiplano hasta la frondosidad de la zona preamazónica. La zona herborizada presenta un alto grado de "contaminación" botánica por cultivos en estado de semi-abandono y de extensas zonas deforestadas para habilitar terrenos para efectuar otras plantaciones de interés. Esta deforestación además, provoca deslizamientos de tierras, especialmente durante la estación húmeda (Octubre-Diciembre). A pesar de lo dicho, se observa una gran riqueza botánica autóctona, presentando especial interés el estudio de la influencia de la altura en la formación de metabolitos secundarios.

Nosotros con la ayuda de un proyecto FEDER y la colaboración de Industrial Farmacéutica Cantabria (IFC) estamos realizando un estudio de las moléculas bioactivas del *Polypodium leucotomus* donde hemos llegado a un metabolito de interés industrial principalmente en el área farmacéutica y cosmética. Este metabolito en ensayos preliminares *in vitro* ha demostrado una actividad fotoprotectora de cultivos de fibroblastos al incubar las

células con el producto tanto antes del tratamiento con RUV como en incubaciones simultáneas al tratamiento, esta actividad puede deberse en parte a la actividad antioxidante demostrada en determinados ensayos *in vitro* realizados por IFC.

Actualmente hay sabios y botánicos que creen que la existencia de plantas beneficiosas para la salud no constituyen una ciega casualidad, sino que fueron puestas en la creación para el bien del hombre y se recuerda que estos medios tan sencillos y naturales fueron usados con fé por nuestros antepasados desde hace miles de años. También hoy sabemos que el ser humano, antes de perder su fino y natural instinto, estaba dotado para aceptar con gran intuición, entre las muchas plantas beneficiosas, aquellas que, precisamente, necesitaba para librarse de ciertos males. Este instinto se ha perdido totalmente. Y no sólo esto. Al observar y estudiar mejor a los animales, se hallaron muchas pruebas de que ellos también seleccionan por instinto ciertas plantas para curarse. Muchos animales, hasta insectos y parásitos, a menudo desechan los alimentos alterados y desnaturalizados por el hombre y prefieren los naturales.

Hay que tener presente que las plantas, generalmente, no suelen tener acción específica para una enfermedad determinada, sino que más bien actúan en el sentido general de aumentar la fuerza autocurativa del organismo. Otra acción que presenta muchas plantas es favorecer la eliminación de sustancias perjudiciales para el cuerpo humano.

Correspondiendo a mi idea de la unidad entre cuerpo y mente, me parece útil hacer resaltar un hecho importante, aunque no corresponde directamente a la charla que he desarrollado. La moderna sicología profunda nos ha revelado muchos aspectos de la personalidad humana, antes desconocidos, y que explican el porqué se procede en la vida, tantas y tantas veces, de un modo irracional y absurdo, a pesar de la frecuente buena voluntad para hacer las cosas bien. Es por ello que ciertas personas aprovechan lo mejor que pueden el bien que la Ciencia y el Arte les ofrece, mientras que otras, por ejemplo en materia de salud, aprovechan poco o nada y sólo utilizan las ventajas del adelanto industrial, económico y material. Todo esto se explica, en parte, por la gran ignorancia en general, existente referente a la verdadera salud y al arte de vivir sano, ignorancia que hace que muchas personas no puedan librarse de sus males.

La inmadurez de carácter, el ambiente malsano, la educación deficiente y otros factores perniciosos, dificultan el poder abandonar la vida malsana y antinatural. Debido

a ello, muchas personas no llegan nunca a librarse completamente de sus enfermedades y a obtener la salud perfecta, debido a su peculiar modo de ser y a su ignorancia respecto a los problemas de la salud que se lo impiden. De ahí nace la necesidad de una adecuada orientación acerca de los peligros de la vida antinatural; sólo el conocimiento de una vida más sana, más noble, más llena de ideales y más en armonía con las leyes de la Naturaleza y de la Creación puede liberar al hombre de la decadencia y de la ruina corporal y espiritual, proporcionándole el verdadero desarrollo de sus posibilidades vitales y de disfrutar de todo lo bueno que la vida le ofrece. Consideramos que el conocimiento de las plantas útiles para la salud puede contribuir a todo este mejoramiento del ser humano.

Agradecimientos

Al proyecto FEDER (1FD1997-1831), Industrial Farmacéutica Cantabria (España) y la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales quienes fueron los que me estimularon para la elaboración de este trabajo. También deseo agradecer a mis colaboradores, al personal del Parque Nacional Natural los Farallones (Colombia) por el suministro de material vegetal y al Real Jardín Botánico del C. S. I. C. (Madrid). Igualmente quiero hacer extensiva al Profesor Antonio González González la ayuda y la amistad que en todo momento me dispensó.

Bibliografía

- Bermejo, J. B., Bretón, F. J., Fajardo, M. A. & González, A. G. 1967. "Terpenoids from the *Sonchus*, VI. Tuberiferine from *Sonchus tuberosus* Svent", *Tetrahedron Letters*. 36: 3475-3476.
- Bermejo, J. B., Hernández, S. M., Alvarez, D. M. & Pivel, R. J. P. 2000. "Derivados del ácido *p*-hidroxifenil propionico como agentes antiproliferativos", Patente Nacionalidad Española. 2000006660.
- Estévez, R. F. 1963. "Contribución al estudio Químico y Farmacológico de los géneros *Schizogyne* y *Taekholmia*", Tesis Doctoral Universidad de La Laguna.
- González, A. G., Bermejo, J. B., Bretón, F. J. L., Massanet, G. & Triana J. 1974. "Chlorohyssopifolin C, D, E and vahlenin four new sesquiterpene lactones from *Centaurea hyssopifolia*", *Phytochemistry*. 13: 1193-1197.
- González, A. G., Bermejo, J. B., Bretón, F. J. L. & Triana J. 1972. "Constituents of compositae. XV. -chlorohyssopifolin A and B, two new sesquiterpene lactones from *Centaurea hyssopifolia* Vahl", *Tetrahedron Letters*. 20: 2017-2020.
- González, A. G., Bermejo, J. B., Cabrera, I., Massanet, G., Mansilla, H. & Galindo, A. 1978. "Two sesquiterpene lactones from *Centaurea canariensis*", *Phytochemistry*. 17: 955-956.
- González, A. G., Bermejo, J. B., Castañeda, A. J. & Estévez, R. F. 1988. "Anti-Inflammatory activity of *Schizogyne* species", *Fitoterapia*. LIX: 476-478.

- González, A. G., Bermejo, J. B., Estévez, R. F., Yanes, A. C., Espiñeira, J. & Joseph-Nathan, P. 1986. "Thymol derivatives from *Schizogyne glaberrima*", *Phytochemistry*. 25: 2889-2891.
- González, A. G., Bermejo, J. B., Estévez, R. F., Yanes, A. C. & Joseph-Nathan, P. 1986. "Derivados fenólicos del género *Schizogyne*", *Rev. Latinoamer. Quim.* 17: 56-58.
- González, A. G., Bermejo, J. B., Marante, T. F. & Pérez, M. M. J. 1986. "Steroids and fatty acids from the basidiomycete *Ganoderma australe*", *Anal. Quim.* 149-151.
- González, A. G., Hernández, M., Alvarez-Mon, M., Reyes, E., Pivel, J. P., Padrón, J. I., León, F. & Bermejo, J. B. 2001. "Antiproliferative activity of a new compound containing an a-methylene-g-lactone group", *J. Med. Chem.* (enviado)
- González, A. G., Hernández, S. M., Arencibia, L. C. & Bermejo, J. B. 1997. "A contribution to the phytochemistry of the pteridiological flora of the Canary Islands", *Recent res. Devel. In phytochem.* 1: 411-426.
- González, A. G., León, F., Rivera, A., Muñoz, M. C. & Bermejo, J. B. 1999. "Lanostanoids triterpenes from *Ganoderma lucidum*", *J. Nat. Prod.* 62: 1700-1701.
- Valdecasas, F. G. 1975. "Bases farmacológicas de la terapéutica medicamentosa", Salvat Editores, S.A. 1ª ed. Barcelona, 1pp.