

Flora nativa como fuente potencial de nuevos fármacos

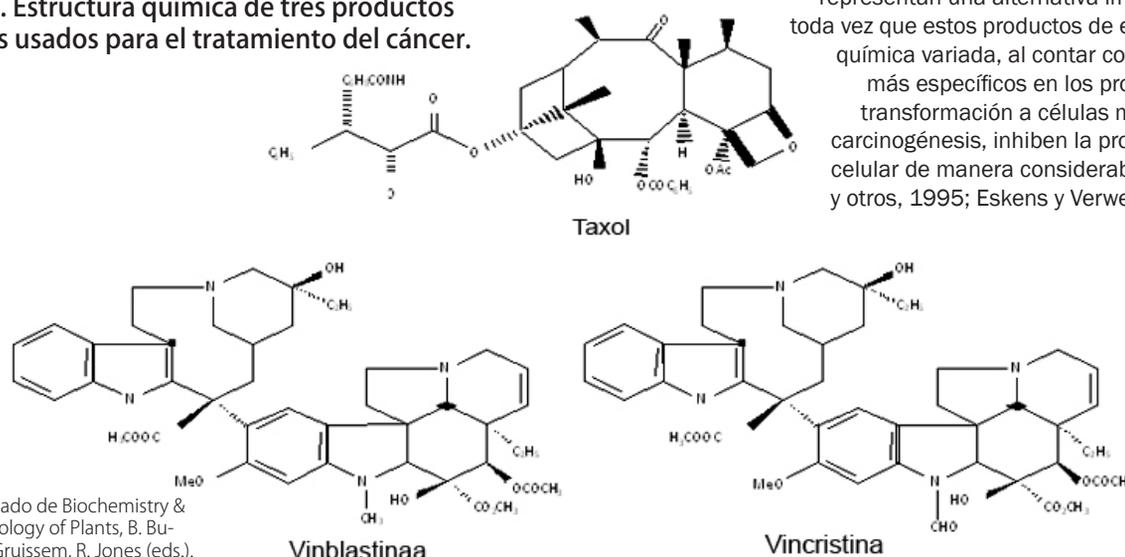
Luis Manuel Peña Rodríguez / Rafael Durán García / Blanca Marina Vera Kú
Ana Guadalupe Fuentes García / Dafne Berenice Domínguez Carmona

Actualmente sólo un tercio de todas las enfermedades son tratadas eficientemente. Las cifras de mortalidad causadas por éstas y por otras enfermedades para las cuales aún no se tiene cura son elevadas. Las llamadas enfermedades persistentes, lo mismo que las emergentes, las reemergentes y las “huérfanas” ocupan los lugares más importantes (Rodríguez-Milord, 2001). Las enfermedades persistentes son aquellas, como el cáncer o las infecciones causadas por hongos o bacterias, para las cuales los tratamientos existentes no son del todo eficientes. Las enfermedades infecciosas emergentes, por su parte, son aquellas recién descubiertas, como el SIDA, que causan serios problemas de salud. Entre las enfermedades reemergentes más importantes se encuentra la tuberculosis, cuyo resurgimiento tiene sus orígenes en la década de los cincuenta del pasado siglo. Finalmente, las enfermedades causadas por parásitos protozoarios (leishmaniasis, giardiasis, tripanosomiasis, amibiasis, toxoplasmosis y malaria) son consideradas como “huérfanas”, dado su gran impacto en términos de problemas de salud y falta de fármacos adecuados para su tratamiento. Estos padecimientos, junto con enfermedades como la arteroesclerosis, problemas reumáticos y afecciones neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, requieren urgentemente de tratamientos efectivos. Al igual que en el resto del mundo, en México estas enfermedades representan un serio problema de salud pública, cuyo control requiere un trabajo integral entre las instituciones de salud, las universidades y los centros de investigación.

El cáncer es la principal causa de muertes en Canadá y la segunda en USA (Borris, 1997). En México, desde 1995 se constituyó en la segunda causa de muerte, con una incidencia de 12%. Más grave aún es el hecho de que dos de cada tres nuevos casos de cáncer en México corresponden al sexo femenino.

El cáncer, la artritis reumatoide, los procesos degenerativos asociados al envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas se han relacionado con un estrés oxidativo persistente, entendido como la continua pérdida del balance entre las especies reactivas del oxígeno (ERO) (p. ej.: radicales superóxido, oxhidrilo y peróxido) y las defensas antioxidantes celulares. Aunque la administración de agentes que disminuyan la inflamación puede ser un recurso para evitar estas condiciones, en los casos de tratamientos contra el cáncer, por ejemplo, se emplean agentes citotóxicos, los cuales no son selectivos y afectan tanto a las células cancerígenas como a las normales, ocasionando severos efectos adversos. Ante este panorama, desde principios de los años cincuenta se han realizado grandes esfuerzos a nivel mundial para encontrar fármacos novedosos contra el cáncer, los cuales han dado lugar al aislamiento e identificación de productos naturales con actividad anticancerígena, como los alcaloides bisindólicos vincristina y vinblastina, así como el taxol y la camptotecina (Figura 1).

Figura. 1. Estructura química de tres productos naturales usados para el tratamiento del cáncer.



Fuente: Tomado de Biochemistry & Molecular Biology of Plants, B. Buchanan, W. Grissem, R. Jones (eds).

Con todo, los agentes citostáticos representan una alternativa importante, toda vez que estos productos de estructura química variada, al contar con blancos más específicos en los procesos de transformación a células malignas y carcinogénesis, inhiben la proliferación celular de manera considerable (Smith y otros, 1995; Eskens y Verweij, 2000).

Recientemente se ha buscado en la quimioprevención, mediante el consumo de antioxidantes y antiinflamatorios, una estrategia para disminuir la incidencia de esta enfermedad (Alberts y otros, 1999; Eskens y Verweij, 2000).

Por otra parte, las enfermedades infecciosas causadas por hongos y bacterias patógenas representan uno de los problemas de salud más importantes en la actualidad. A pesar de la disponibilidad de antibióticos y análogos semisintéticos clínicamente útiles, la aparición de cepas resistentes ha obligado a la búsqueda de nuevos agentes antibióticos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado que en los próximos 10 a 20 años la humanidad podría perder la guerra contra las infecciones.

La incidencia de enfermedades provocadas por hongos se ha incrementado afectando especialmente a individuos inmunosuprimidos o bajos de defensa, en los que se incluyen pacientes sometidos a tratamientos de quimioterapia y a trasplantes y quienes padecen SIDA. Se estima que existen aproximadamente 1.5 millones de especies de hongos (Turner, 2000), de las cuales, una fracción se ha detectado como patógena para el ser humano. El uso de antifúngicos sistémicos, tales como los azoles (p. ej.: ketoconazol, fluconazol e itraconazol) y la anfotericina-B, está limitado por la baja respuesta inmune y la falta de efectividad de los medicamentos o por su toxicidad (Zacchino y otros, 1998).

Adicionalmente, en la actualidad existen 42 millones de personas en el mundo viviendo con VIH/SIDA. En el 2002 ocurrieron cinco millones de nuevas infecciones, y ese mismo año murieron 3.1 millones de personas por causas relacionadas con el VIH/SIDA (OMS, 2002). En Latinoamérica y el Caribe las cifras alcanzan 1.2 millones y 440 000, respectivamente. En México, para el año 2000 se calculaba una cifra de más de 300 000 infectados por VIH, con casi 90 000 casos acumulados de SIDA, y una tendencia de crecimiento con períodos de duplicación cada 18 meses (WHO, 2002; 2008).

Otra de las enfermedades infecciosas que nunca ha dejado de ser una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en todo el mundo es la tuberculosis. En 1990 se estimó que esta enfermedad era responsable de una de cada cuatro muertes a nivel mundial. En 1992 casi un tercio de la población mundial era hospedero de *Mycobacterium tuberculosis* y se encontraba en riesgo de desarrollar la enfermedad (Rook y Hernández-Pando, 1996). Y en 1995 el número de nuevos casos de tuberculosis en el mundo era mayor de 8 millones al año, calculándose que más de 3 millones de personas morirían cada año de esta enfermedad. La OMS pronosticó que a partir del año 2005 la tuberculosis causaría la muerte de 4 millones de personas anualmente. Esta enfermedad es especialmente severa en individuos infectados con VIH, y la importancia de encontrar nuevos productos activos contra *M. tuberculosis* radica en el hecho de que últimamente han surgido cepas resistentes al Isoniazid[®], medicamento de elección para su tratamiento (Deretic y otros, 1996). En México se reporta que desde 1990 se infectan de tuberculosis de 13 a 15 mil personas por año. Estadísticas locales en Yucatán señalan un pro-



Bakeridesia gaumeri. (Foto: R. Durán)

medio de 200 casos nuevos cada año y la mortalidad por esta enfermedad es de 52 a 77 pacientes anuales.

Finalmente, el impacto de las enfermedades “huérfanas”, como la leishmaniasis, la giardiasis, el mal de Chagas o tripanosomiasis y la malaria, es relevante si se toma en cuenta que afectan a una cuarta parte de la población mundial, la mayoría habitantes de países en vías de desarrollo.

La leishmaniasis es un conjunto de enfermedades tropicales causadas por parásitos protozoarios del género *Leishmania*. Esta enfermedad afecta a más de 20 millones de personas en el mundo, con cerca de 400 000 nuevos casos reportados cada año. La leishmaniasis es ahora endémica de 88 países en los cinco continentes, con un total de 350 millones de personas en riesgo (Iwu y otros, 1994). Estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que la región selvática de la Península de Yucatán constituye una zona endémica de esta enfermedad (Argüello, 1995). Los agentes quimioterapéuticos usados para el tratamiento de la leishmaniasis, por ejemplo, estibogluconato de sodio (Pentostam), antimonio de N-metilglucamina (Glucantime), pentamidina (Pentacarinat) y anfotericina B (Fungizone, Ambisome), requieren ser administrados por largos períodos, además de que generan efectos secundarios serios, tales como cardiotoxicidad o toxicidad renal (Akendengue y otros, 1999; Murray, 2001).

La enfermedad de Chagas, endémica en América tropical y causada por el protozoario *Trypanosoma cruzi*, es una entidad clínica compleja que afecta a cerca de 18 millones de personas y es responsable de la muerte de 400 000 pacientes cada año (Pinto-Dias, 1992). Esta enfermedad ocurre desde el sur de México hasta la parte central de Chile y el sur de Argentina. Las drogas disponibles en la actualidad para el tratamiento del mal de Chagas son los nitroheterociclos nifurtimox y el benznidazol; pero ambos productos generan efectos secundarios severos y a menudo no son tolerados por el paciente.

La malaria es una enfermedad importante en las zonas tropicales de África, Asia y América del Sur.



Bonellia flammea / *Colubrina greggi* / *Diospyros anisandra*. (Fotos: R. Durán)

Aun cuando esta enfermedad es causada por cuatro especies de Plasmodium (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*), la mayoría de los casos ocurren como consecuencia de una infección por parásitos de *P. falciparum* transmitidos por el vector *Aedes aegypti*. La reemergencia de la malaria como problema de salud pública está ligada a la aparición de cepas de *P. falciparum* resistentes a la quinina y otras drogas de uso común como la cloroquina y la pirimetamina (Kayser y otros, 2000). En la actualidad, la malaria cobra 7000 vidas al día y es reconocida como una de las principales amenazas del planeta. Es la única de las enfermedades “huérfanas” que ha recibido atención, dada su importancia estratégica, por parte de los países desarrollados.

En los últimos 30 años, el SIDA y el cáncer se han convertido en las dos enfermedades que causan el mayor número de muertes en el mundo. Por su parte, las enfermedades causadas por parásitos protozoarios están consideradas por la OMS entre las seis enfermedades tropicales más importantes, y la tuberculosis continúa siendo una de las principales causas de muerte en el mundo. Es evidente que la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento adecuado de estas enfermedades es relevante y necesaria. Desde 1992, en un informe publicado por el Instituto de Medicina de las Naciones Unidas, se llamaba la atención sobre ciertos indicadores que sugerían que la lucha contra las enfermedades infecciosas distaba mucho de ser un éxito (ONUSIDA/OMS, 2002).

Las plantas como fuentes de productos naturales de interés medicinal

En la actualidad, la OMS estima que el 80% de la población de países en desarrollo basa el cuidado de su salud en la medicina tradicional; del 20% restante, en más del 25% de los casos usa fármacos que han sido derivados de productos naturales. La importancia histórica del uso de productos naturales como fármacos o como modelos para el desarrollo de fármacos es innegable; asimismo, es bien reconocido el potencial de los recursos naturales como fuentes de futuros productos farmacéuticos. De los 1184 productos que se incorporaron al mercado como nuevos fármacos durante el periodo de 1981 a 2006, el 5% correspondió a productos naturales con estructuras novedosas; el 23% se obtuvo como derivados de éstos; el 10% correspondió a nuevas moléculas modeladas a partir de productos naturales; y el 4% a moléculas de

productos naturales obtenidos por síntesis química (Newman y Cragg, 2007). Igualmente, nueve de los 20 fármacos no proteínicos de mayor venta en el mundo son productos naturales o derivados de ellos, y el 60% de los agentes antitumorales y antiinfecciosos comercialmente disponibles o en las últimas etapas de pruebas clínicas tienen su origen en productos naturales (Harvey, 2000).

Las plantas siguen siendo la fuente más importante de productos bioactivos debido a la complejidad y variabilidad de su metabolismo secundario (Lozoya, 1997). Sin embargo, se estima que el 90% de todas las plantas no ha sido objeto de estudios fitoquímicos o biológicos (Kinghorn, 1992). En México, a pesar de la riqueza y variedad de su flora medicinal, de las 7000 especies de plantas en uso clasificadas botánicamente, el porcentaje de especies estudiadas desde el punto de vista fitoquímico y/o farmacológico es menor al 2% (Meckes y otros, 1993).

El uso de las plantas como fuentes de agentes terapéuticos incluye: el aislamiento de metabolitos bioactivos de uso directo como fármacos, p. ej.: morfina, taxol, etc.; la generación de productos semisintéticos de alta actividad y/o baja toxicidad, p. ej.: metformina, nabilona, canabinol, etc.; el uso de agentes como coadyuvantes en tratamientos farmacológicos, p. ej.: antioxidantes como el ácido ascórbico y los tocoferoles; y el uso de la planta completa o partes de la misma como fitofármaco o remedio herbal, p. ej.: *ginkgo biloba* (Fabricant y Farnsworth, 2001).

Considerando el número de especies estudiadas y el número de productos naturales conocidos hasta ahora, se sugiere que existen, por lo menos, un millón de metabolitos diferentes esperando ser aislados de las especies vegetales. Tomando en cuenta lo anterior, es evidente que el reino vegetal aún posee un enorme potencial para el descubrimiento de nuevos productos naturales bioactivos. No obstante, al mismo tiempo, el reino vegetal experimenta un acelerado proceso de extinción en razón de las pocas medidas que se han tomado para proteger las especies y sus hábitats (Wood y otros, 1992). Aunque todavía existen áreas con biodiversidad poco común y hasta desconocida, la desaparición de especies representa la pérdida irremediable de conocimiento.

La flora nativa de la Península de Yucatán como fuente de productos naturales

La Península de Yucatán presenta una flora nativa muy característica dadas sus condiciones climáticas y geográficas. Estudios realizados en la península reportan la presencia de cerca de 2300 especies de plantas con flores, de las cuales, 168 son endémicas o nativas (Durán y otros, 1998). Esta diversidad de especies, sin lugar a dudas, está severamente amenazada de extinción por los procesos de transformación del ambiente.

Aun cuando la flora de la península ha sido estudiada ampliamente por biólogos y naturistas desde fines del siglo pasado, la flora yucateca -en especial, las especies nativas- cuenta con

un número limitado de estudios fitoquímicos y farmacológicos (Méndez y Durán, 1997; Sánchez-Medina y otros, 2001). Tomando en cuenta lo anterior y como parte de un proyecto de investigación -establecido por el Grupo de Química Orgánica de la Unidad de Biotecnología del CICY- para evaluar el potencial de la flora nativa de la Península de Yucatán como fuente de nuevos productos farmacéuticos, recientemente se llevó a cabo una evaluación de la actividad biológica en extractos orgánicos crudos obtenidos de un grupo de plantas medicinales nativas y endémicas de la Península de Yucatán, pertenecientes a familias poco estudiadas en cuanto a su producción de metabolitos bioactivos (Cuadro 1) (Vera-Kú, 2003; Fuentes-García, 2003).

Cuadro 1. Plantas medicinales endémicas de la Península de Yucatán.

Familia	Nombre científico	Nombre común	Usos tradicionales
Sterculiaceae	<i>Ayenia fasciculata</i>	Pixtonkáak	Medicinal, forraje
Malvaceae	<i>Bakeridesia gaumeri</i>	Ya'ax hool	Medicinal, material textil, melífera
Teophrastaceae	<i>Bonellia flammea</i>	Yak'tel	Medicinal para fríos y calenturas; veneno
Boraginaceae	<i>Bourreria pulchra</i>	Azar del monte, bakalche'	Antiviral, antipirético, tratamiento de enfermedades cutáneas, dislocaciones, tratamiento en pérdida del habla, antihemorrágico y melífera
Malpighiaceae	<i>Byrsonima bucidaefolia</i>	Sakpah, nancen agrio	Medicinal contra la disentería, comestible
Poligonaceae	<i>Coccoloba cozumelensis</i>	Sakboob, wild grape (Belize), manzanilla	Medicinal, melífera, maderable, construcción
Poligonaceae	<i>Coccoloba spicata</i>	Bochinche'	Medicinal contra el asma, construcción, maderable, combustible y melífera
Rhamnaceae	<i>Colubrina greggi</i>	China may, sak-nak-che', vara prieta, manzanita	Medicinal para abscesos, asma, disentería, enfermedades del hígado, granulaciones en párpados, tuberculosis, ulceraciones y emoliente; construcción, combustible, artesanal y melífera
Ebenaceae	<i>Diospyros anisandra</i>	X-nobche'	Medicinal, maderable, comestible, para hacer instrumentos y utensilios
Erythroxylaceae	<i>Erythroxylum bequaertii</i>	Uste'	Medicinal
Malvaceae	<i>Hampea trilobata</i>	Sak hool, majagua	Contra picaduras de avispa y mal de ojo, para hacer cuerdas, maderable
Sapindaceae	<i>Serjania adiantoides</i>	Buy-ak', pe'ek, ch'en pe'ek	Medicinal, artesanal y melífera
Sapindaceae	<i>Serjania yucatanensis</i>	Huaya, chac uayam, árnica de bejuco	Medicinal para apostemas, melífera
Sapotaceae	<i>Sideroxylon foetidissimum</i>	Subul, ébano amarillo, caracolillo, rose wood	Medicinal, combustible, maderable, para hacer chicle y comestible

Fuente: Vera-Kú, 2003.



Bourreria pulchra. (Foto: R. Durán)

Con base en los resultados obtenidos, se seleccionaron 15 extractos de especies vegetales que mostraron la presencia de al menos un tipo de actividad biológica (p. ej.: antifúngica, antiprotozoaria, citotóxica, antituberculosa y anti-VIH) (Cuadro 2), para ser evaluados en cuanto a su potencial para el desarrollo de un fitofármaco comercial y/o para ser sometidos a un proceso biodirigido de purificación que permita el aislamiento y la identificación de los metabolitos responsables de la actividad detectada.

Además de la búsqueda de nuevos metabolitos que revelen

estructuras novedosas con potencial para el futuro desarrollo de nuevos fármacos o modelos para ellos, el proyecto pretende contribuir de manera significativa a la conservación de la flora de la región, otorgando a las diferentes especies un valor agregado que hasta ahora no ha sido reconocido. Se ha sugerido que el descubrimiento de metabolitos en especies poco conocidas y estudiadas con posibles aplicaciones en la salud pública podría contribuir a la protección de ecosistemas, pues, si se demuestra el valor y la diversidad biocultural de dichas especies, se pondría más atención en su manejo y conservación.

Cuadro 2. Actividad biológica en extractos de plantas nativas de la Península de Yucatán.

Familia	Nombre científico	ADN	BAC	CTT	CTX	FUN	GLU	MAL	TRY	TUB
Sterculiaceae	<i>Ayenia fasciculata</i>				HT		HTR			T
Malvaceae	<i>Bakeridesia gaumeri</i>			R						TR
Boraginaceae	<i>Bourreria pulchra</i>		R						H	
Malpigaceae	<i>Byrsonima bucidifolia</i>		H	HT	HTR		HTR	H	HR	
Poligonaceae	<i>Coccoloba cozumelensis</i>				HTR		HTR			
Poligonaceae	<i>Coccoloba spicata</i>				HTR		HT			
Rhamnaceae	<i>Colubrina greggi</i>			TR				HTR	TR	
Ebenaceae	<i>Diosphyros anisandra</i>		R		H	H				HTR
Erythroxilaceae	<i>Erythroxylum bequaertii</i>				HR		HTR	R		
Malvaceae	<i>Hampea trilobata</i>		R	H						H
Boraginaceae	<i>Heliotropium angiospermum</i>	H								
Teophrastaceae	<i>Jacquinia flammea</i>			R	T	R			TR	
Sapotaceae	<i>Sideroxylon foetidissimum</i>	H, T			T					
Sapindaceae	<i>Serjania yucatanensis</i>				HT	R	HTR		R	

Actividades: ADN = interacción con ADN. BAC = antibacteriana. CTT = citostática. CTX = citotóxica. FUN = antifúngica. GIA = anti-giardia. GLU = inhibición de β -glucosidasa. LSH = leishmanicida. MAL = antimalárica. TRY = tripanocida. TUB = antimicobacteriana.

Partes vegetales: C = corteza. H = hoja. P = planta entera. R = raíz. T = tallo.

Fuente: Vera-Kú, 2003.