

REAL ACADEMIA DE CIENCIAS
EXACTAS, FISICAS Y NATURALES

DISCURSO INAUGURAL

DEL AÑO ACADEMICO 1991 - 1992

LEIDO EN LA SESION CELEBRADA EL DIA 16 DE OCTUBRE DE 1991

POR EL ACADEMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. D. ANTONIO GONZALEZ GONZALEZ

SOBRE EL TEMA

PRODUCTOS NATURALES DE PLANTAS
SUPERIORES EN MEDICINA



M A D R I D
DOMICILIO DE LA ACADEMIA
VALVERDE, 22 - TELEFONO 521 25 29

1 9 9 1

Depósito Legal: M. 32.295 - 1991

Realigraf, S. A. - Burgos, 12 - 28039 Madrid

*Excmo. Sr. Presidente
Excma. Sra. Académica
Excmos. Sres. Académicos
Señoras y Señores*

Al tener que preparar la lección inaugural del Curso 91-92, se me planteó el dilema, como siempre que tengo que dictar una conferencia: ¿Hablar sobre un tema concreto, referido a algunas de mis investigaciones más recientes o por el contrario, tocar un tema más general?; aventurándome en campos que hasta cierto punto se alejan de mi especialidad.

La idea de una charla entre amigos, que es lo que espero sea esta lectura, eliminó, por frío, un tema específico de química de productos naturales y me decidí a hablar osadamente, a modo de cronista enumerando el enorme abanico de posibilidades que para el desarrollo de la humanidad, para su lucha por sobrevivir, por conservar su entorno, por mejorar, en fin, su vida, abre ante nosotros el apasionante campo de la investigación de las sustancias naturales; campo que comenzó hace

milenarios envuelto en la magia con las primeras pócimas elaboradas por los chamanes y que hoy, gracias a los avances tecnológicos, es fuente de esperanza para solucionar gran parte de los problemas que amenazan el futuro de nuestro frágil planeta.

Espero no aburrirles con mis palabras y que estas sean el vehículo que les transmita la pasión de mi vida, este campo de la Ciencia, el más antiguo, el más nuevo y el que tantas expectativas ha creado para los próximos años.

INTRODUCCION

El hombre desde sus orígenes busca instintivamente en su entorno el remedio a sus enfermedades centrando su atención en las plantas que le son más asequibles. La lucha que sostiene en un medio hostil para sobrevivir va desarrollando su capacidad de observación, lo que le permite distinguir de forma empírica entre las plantas que le rodean las útiles de las perniciosas. De esta forma, llegó a la selección de plantas que en el transcurso de los siglos han configurado las medicinas tradicionales o folklóricas características de cada Región. El conocimiento de las plantas medicinales usadas en diferentes culturas de la antigüedad han llegado a nosotros a través de relaciones escritas por el hombre desde que dispuso de los medios adecuados (jeroglíficos o escritura) para hacerlo.

Entre los textos médicos más antiguos se encuentran unas tablillas de barro cocido que dejaron los sumerios, escritas en caracteres cuneiformes hace unos tres mil años, en las que relacionan unas quinientas cincuenta sustancias que intervenían en la elaboración de sus recetas médicas; entre ellas se encuentran citados unos 250 productos de origen vegetal, algunos de los cuales, después de varias centurias, han tenido papeles relevantes en la medicina moderna. Entre las numerosas referencias históricas que tenemos sobre la utilización de las plantas en la medicina humana podemos citar el famoso papiro de Ebers que data de unos 1.600 años antes de Cristo, en él se citan, entre otros muchos medicamentos, purgantes como el sen y el ricino, cardiotónicos como la scilla, usada para tratar la hidropesía, el opio contra el dolor, etc, o el conocido "Libro de Las Hierbas" atribuido al Emperador chino S'Hen-nong. A este libro de la medicina tradicional china, algunos autores atribuyen una antigüedad

superior a los 3.000 a.c. mientras que otros suponen que fue escrito sólo un siglo antes de Cristo.

Una de las grandes dificultades que halla el fitoquímico para estudiar los principios activos de las plantas medicinales que configuran las medicinas tradicionales o folklóricas, algunas de ellas como la asiria, egipcia, china, india, africana o sudamericana, tan ricas en medicamentos útiles, es la dificultad que encuentra para identificar una planta medicinal que nos llega a través de textos escritos hace milenios o por transmisión oral de generación en generación. Estas plantas con nombres locales que muchas veces cambian según la Región, como es natural muy anteriores a la clasificación universal propuesta por Linneo en el siglo XVII, son muy difíciles, a veces imposible de identificar con los nombres actuales.

Sin embargo, durante los siglos XIX y XX se construyó el fabuloso mundo de los productos naturales que impulsó en principio el desarrollo de la Química Orgánica, la Bioquímica y la Medicina.

En el transcurso de la última centuria, gracias a científicos de la talla de Lavosier, Berzelius, Wohler, Liebig, Gay-Lussac, Dumas, Kekule, etc., se establecieron los principios básicos y los métodos de trabajo que han constituido los cimientos sobre los cuales se ha levantado el espectacular edificio de la Química Orgánica actual en un descomunal alarde de ingenio y trabajo. Durante las últimas décadas de la pasada centuria, a medida que se profundizaba en el conocimiento de los fundamentos de la Química Orgánica, se introdujeron nuevas técnicas de trabajo que permitían al investigador determinar la estructura de los compuestos Orgánicos con más facilidad y rigor, el químico orgánico intensificó la búsqueda de los

principios activos contenidos en las plantas medicinales.

La complejidad molecular de los Productos Naturales de interés farmacológico (quinina, morfina, emetina, digitalina, etc.) y los pocos medios técnicos de que disponía el investigador hacía que el esclarecimiento de la estructura de algunos metabolitos secundarios representara muchos años de intenso trabajo de uno o varios equipos de investigadores. Estas dificultades hicieron que durante las últimas décadas del siglo pasado y primeras de éste se intensificara la investigación de los Productos Orgánicos sintéticos, lo que contribuyó al desarrollo de la Medicina, acuñándose, durante los últimos años de la pasada Centuria, el término *quimioterapia* que desarrolló Ehrlich (1905-1907) con sus estudios sobre las drogas Orgánico-sintéticas.

Hasta el siglo XVII continuaban vigentes en Europa las prácticas médicas de la antigüedad junto con las pocas aportaciones realizadas por los árabes. Pero, a lo largo de ese siglo las expediciones de exploración y conquista realizadas por españoles y portugueses a los países orientales y americanos enriquecieron considerablemente a la Farmacopea europea con la aportación de nuevas y valiosas plantas medicinales, muchas de ellas todavía vigentes en la medicina científica a través de sus principios activos.

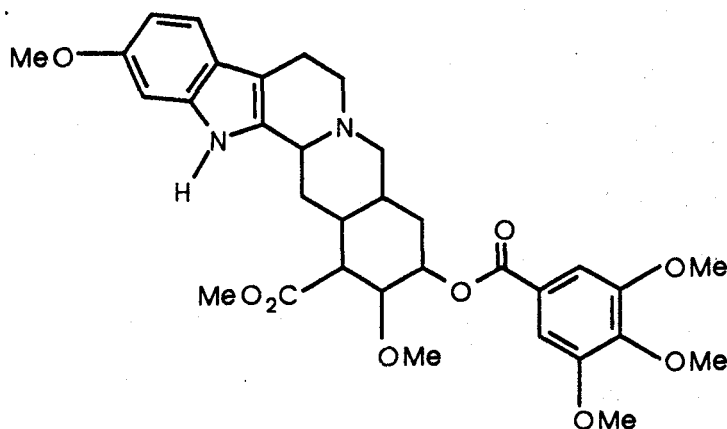
A continuación expondré brevemente algunas de las drogas naturales tanto del viejo mundo como de las Regiones que se descubrieron a partir del siglo XVI, que han influido más en el desarrollo de la Medicina moderna. Si nos fijamos en las plantas de Europa y Asia encontramos que el opio es posiblemente una de las drogas analgésicas sedativas conocidas desde más antiguo, los sumerios lo mencionan 3.000 años a.C., se obtiene

del *Papaver somniferum* L., planta muy rica en alcaloides diferentes; los mayoritarios son la morfina aislada en 1804 y la codeína, después de cerca de 50 años de investigaciones se determinaron sus estructuras y se realizó su síntesis.

Muchas de las plantas medicinales contenidas en el "El Libro de Las Hierbas" del emperador chino S'Hen-nong han sido objeto de recientes estudios fitoquímicos y farmacológicos, habiéndose aislado de ellas productos naturales con interesantes actividades biológicas. A S'Hen-nong se la atribuye haber observado los efectos febrífugos de la planta medicinal china Ch'ang Shan de la que se han aislado e identificado recientemente alcaloides antimaláricos. También S'Hen-nong menciona los efectos diaforéticos y estimulantes de la droga Ma-Huang (*Ephedra vulgaris*); de esta planta aisló Nagai en 1887 el alcaloide efedrina, pero hasta mediada la década de los 20 no fue reconocido su valor clínico como simpático mimético por vía oral. El elevado coste inicial de esta droga llevó a Aller y col. a ensayar estructuras sintéticas relacionadas. En 1932 salió al comercio con mucho éxito la anfetamina como inhalador anticongestivo; este producto y algunos análogos (Aller y col. 1990) se usan actualmente como potentes estimulantes centrales y supresores del apetito.

La hipertensión era antes de 1950 una enfermedad mortal a través del infarto, fallo cardíaco o fallo renal. Hoy, gracias a la incorporación a la Medicina de una droga ancestral usada en la India, Birmania y Sudeste asiático, se puede controlar un elevado número de casos de hipertensión. Este control de la hipertensión ha sido uno de los grandes logros de la investigación biomédica del siglo XX. Esta droga se usaba desde hace

muchos siglos como "tranquilizante", se trataba del polvo de la raíz seca del arbusto *Rauwolfia serpentina* (L) Benth ex Kurz (Apocynaceae).



RESERPINA

En 1952 científicos suizos aislaron e identificaron un alcaloide de las Rauwolfias que denominaron reserpina, uno de los componentes responsables del efecto hipotensivo y sedativo de estas plantas. Se trata del primer tranquilizante terapéuticamente útil de origen natural. De las *R. serpentina* y de otras especies se aislaron otros alcaloides tranquilizantes como la rescinnamina, etc. El estudio de estos tranquilizantes naturales produjo una fuerte revolución en el tratamiento de las enfermedades mentales y de la hipertensión.

El uso de estas drogas tranquilizantes e hipotensivas tuvo una rápida generalización. Su descubrimiento causó un gran impacto en medicina junto a un fuerte desarrollo de la investigación de las enfermedades mentales que ha originado un cambio sobre el tratamiento de la hipertensión, geriatría,

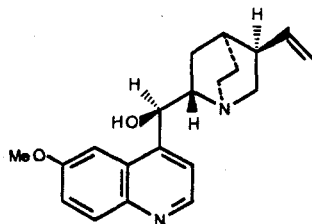
ginecología y psiquiatría, pero, también fue una de las causas que impulsó el estudio de las plantas medicinales.

Durante las conquistas realizadas en América por españoles y portugueses en los siglos XIV-XVII llegaban a Europa muchas drogas que los nativos de aquellos países utilizaban para tratar sus enfermedades, generalmente eran plantas desconocidas en Europa. Al transcurrir el tiempo se han aislado de estas plantas sus principios activos y se han realizado sus estudios químicos, fisiológicos y médicos. Muchos de estos Productos Naturales se fueron incorporando a las Farmacopeas, continuando todavía hoy el uso de algunos de ellos en medicina, como ejemplo, vamos a mencionar algunos de los compuestos naturales obtenidos de plantas americanas que han causado más impacto en la Medicina moderna.

Entre las drogas llegadas a Europa procedentes de América destaca la "corteza del árbol de la quina" o "corteza del árbol de la fiebre" que utilizaban los nativos suramericanos para combatir con éxito las fiebres. Esta droga fue introducida en Europa por los Jesuitas en 1653 y se incorporó a la farmacopea de Londres en 1867; su aplicación en medicina tuvo períodos alternativos de aceptación y rechazo, hasta que en 1827 Pelletier y Caventou aislaron de ella el alcaloide quinina, principio activo de la planta.

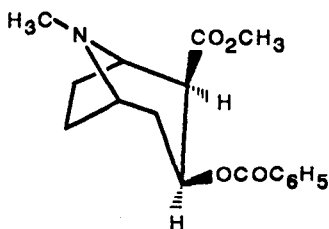
La quinina fue el medicamento más eficaz para prevenir la malaria hasta la II Guerra Mundial. Como el cultivo del árbol de la quinina se desplazó de Sur América a las Indias Orientales, cuando estas Islas cayeron en manos de los japoneses a los soldados aliados les faltó la quinina, específico esencial para sostenerse en aquella zona. Una búsqueda intensa

entre los productos sintetizados permitió hallar algunos que han llegado a reemplazar a la quinina en el tratamiento de la malaria.



QUININA

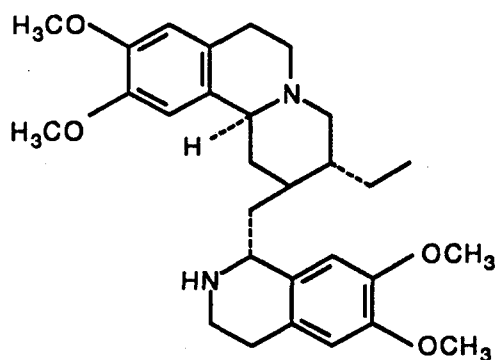
Hace muchos siglos que los indios del altiplano andino (América del Sur) mastican las hojas del árbol de la "coca" (*Erythoxylum coca* y otras especies) debido al efecto estimulante físico y mental que produce sobre el hombre el principio activo que contiene. Ya desde 1532 los españoles que exploraron dicho territorio tuvieron la información de los indios de que masticando dichas hojas desaparecían las sensaciones desagradables, incluso la sed y el hambre. El principio activo de la "coca", el alcaloide denominado cocaína no fue aislada hasta 1860.



COCAINA

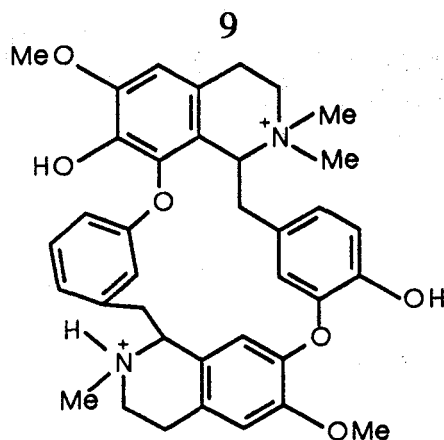
La cocaína se comporta fundamentalmente como anestésico local y ha sido usada ampliamente en la cirugía de ojos y por los dentistas. Actualmente, es una de las drogas estimulantes perseguidas por los desastrosos efectos que su uso provoca en el hombre debido a su fuerte adicción que origina degradación física y mental.

Los nativos de América del Sur, Brasil y Colombia cuando llegaron los españoles y portugueses usaban la droga "ipeac" derivada de las raíces y rizomas de las plantas que más tarde fueron denominadas *Cephaellis ipecacuana* y *Cephaellis acuminata*, para tratar con éxito las diarreas. Fue introducida en Europa en 1658, pero hasta 1840 no se usó para tratar la disentería amebiana; todavía sigue siendo el medicamento utilizado en Medicina para el tratamiento de la disentería aguda. Su principio activo es la emetina.



EMETINA

Cuando españoles y portugueses llegaron a las Regiones del Amazonas, Orinoco y Guayana encontraron que los nativos utilizaban una sustancia denominada curare con la que impregnaban las puntas de las flechas que utilizaban tanto en la caza como en las guerras tribales, y que poseían toxinas que impedían los impulsos nerviosos a los músculos, paralizando o matando a sus adversarios. Esta droga mata al hombre por parálisis de sus órganos respiratorios, se obtiene al concentrar los extractos acuosos de la planta sudamericana *Chendodrendum tometosum* y de varias especies de *Strichnos*.



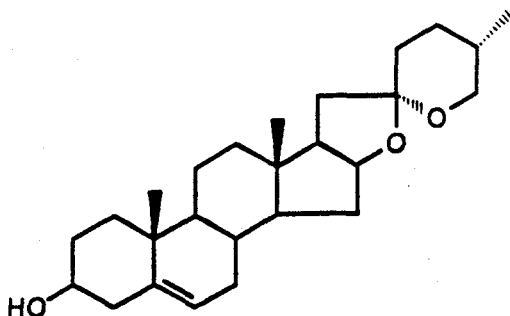
TUBOCURARINA

Después de intensas investigaciones realizadas por diferentes grupos de científicos, durante los 30 últimos años, ha sido aislado e identificado un elevado número de alcaloides componentes de la mencionada toxina. Actualmente se usa en medicina la tubocurarina durante las intervenciones quirúrgicas, con el fin de utilizar menos anestésico para lograr un total relajamiento de los músculos.

No siempre el producto natural aislado directamente de la planta es el fármaco más adecuado, algunas veces es suficiente una ligera modificación en su estructura para que manteniendo o mejorando sus propiedades fisiológicas disminuya o haga desaparecer los efectos secundarios indeseables. Otras veces el producto natural sirve como modelo para proyectar moléculas sintéticas o como materia básica para hemisintetizar drogas útiles. Entre otros muchos productos de este tipo no podemos dejar de mencionar la diosgenina por la repercusión que han tenido en la Medicina moderna algunos de sus derivados hemisintéticos.

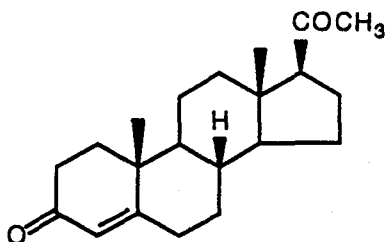
Durante los años 1938-1942 investigadores japoneses aislaron e

identificaron una sapogenina espirocíclica que denominaron diosgenina, fue obtenida con muy bajo rendimiento de una Dioscorea japonesa. El químico norteamericano Russel Marker consiguió un método sencillo para transformar con buen rendimiento la diosgenina en progesterona, sustancia cuya producción industrial durante la década de los 40 marcó el comienzo de una época que revolucionaría la vida de la mujer.



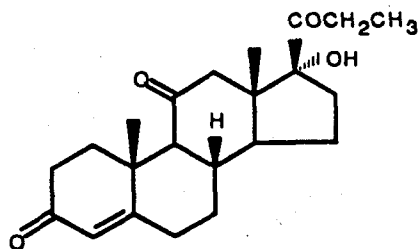
DIOSGENINA

La necesidad de obtener la diosgenina en grandes cantidades llevó a Marker acompañado de un amplio equipo de botánicos a México donde procesó más de 40.000 kilos de plantas. En algunas de estas plantas halló sapogeninas espirostánicas nuevas. Pero su descubrimiento más importante fue encontrar que las mejores fuentes de diosgenina eran las batatas de la *Dioscorea mexicana* y *D. macrotachys*. Como no llegó a interesar a la industria farmacéutica norteamericana en sus descubrimientos, R. Marker regresó a México y fundó la Compañía Syntex para la producción industrial de progesterona, durante muchos años fue la principal proveedora de este producto en el mundo. A esta compañía se fueron incorporando otros químicos entre los que destacaron Djerassi y



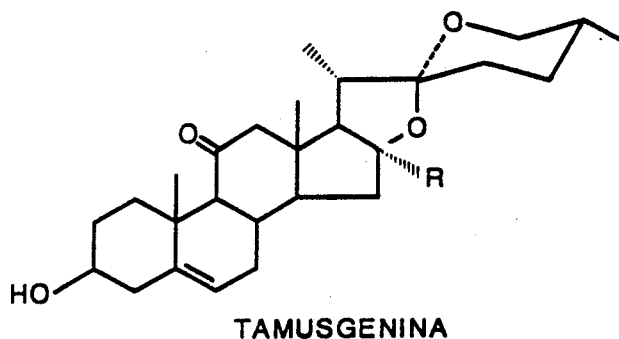
PROGESTERONA

Rosenkrantz. En la Syntex se desarrollaba un amplio programa de transformación de la progesterona en otras moléculas útiles, entre ellas tuvo amplia repercusión social la nor-etisterona, que abrió la era de los anticonceptivos orales ("píldora"), la cortisona y los corticoides, drogas importantes que gracias a la diosgenina llegaron a ser asequibles a todas las clases sociales.

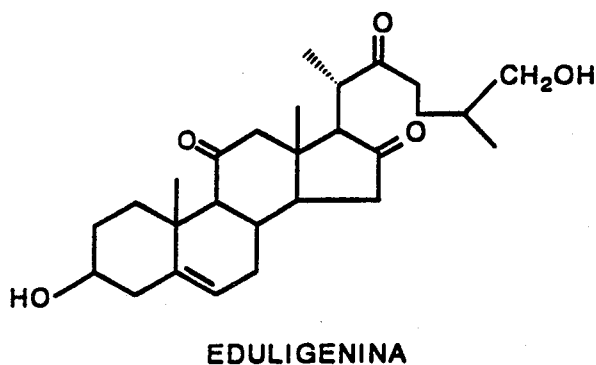


CORTISONA

En otro lugar de esta charla exponemos los principales causas (explotación intensiva sin repoblación) que obligaron a la Industria farmacéutica a buscar otras fuentes de esteroides susceptibles de ser transformados en corticoides útiles. Actualmente casi todas las hormonas esteroidales se obtienen a partir del colesterol, constituyente del aceite de "soja".

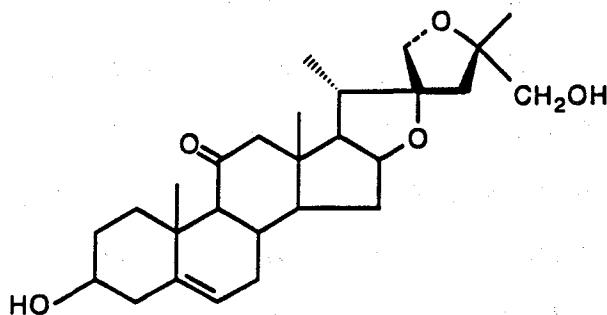


Para llegar a las hormonas hidroxiladas en C-11 como la cortisona, la Industria tiene que utilizar oxidaciones microbiológicas, o transformaciones químicas, siempre caras y complejas. En nuestro Centro de Productos Naturales Orgánicos "Antonio González" se han aislado de la planta de Tenerife *Tamus edulis* Lowe las tres sapogeninas tamusgenina, edulina y afurigenina, son las únicas sapogeninas esteroideas hidroxiladas en C-11.



Aunque se trata de alcaloides producidos por el hongo *Claviceps* considero de interés mencionar aquí el aislamiento de derivados del ácido lisérgico del caldo de cultivo de este hongo por Arcamone y col. (1960), porque este descubrimiento abrió un amplio campo de investigación que llevó al desarrollo de las técnicas que permiten actualmente la producción

de saprofitos y alcaloides del "ergot". Se señala como uno de los éxitos alcanzados por la fitoquímica en las últimas décadas.



AFURIGENINA

Al examinar la procedencia de los fármacos naturales que hemos reseñado observamos que todos tienen su origen en los metabolitos secundarios aislados de plantas medicinales, incorporadas previamente a las medicinas tradicionales de diferentes países. Por otra parte N.R. Fornsworth y col. en una publicación titulada: "Medicinal Plants in Therapy" (1985) dan una relación de 119 sustancias naturales seleccionadas entre las drogas farmacéuticas útiles de uso más generalizado. Estas drogas presentan un amplio espectro terapéutico, en conjunto se pueden distinguir unas 62 categorías terapéuticas. Estas 119 drogas pueden ser obtenidas sólo a partir de 91 plantas que se adaptan, en su mayoría, a ser cultivadas en diferentes países.

Podemos decir que la mayoría de los productos naturales usados actualmente en Medicina proceden de plantas medicinales tradicionales y sólo un porcentaje muy bajo de estas sustancias ha sido aislado a través de estudios fitoquímicos masivos de plantas indiscriminadas.

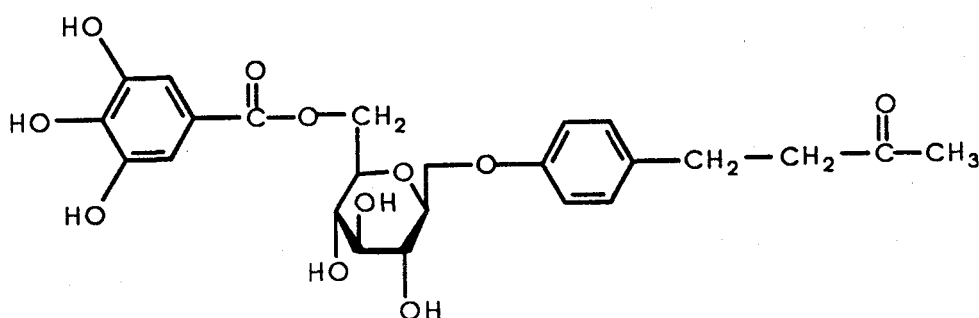
Como consecuencia del resurgimiento del interés por todo lo "natural", hoy gozan de creciente popularidad muchas plantas de la medicina popular incluso algunas domésticas usadas desde hace mucho tiempo como "remedios", en la alimentación o en la jardinería. Muchas de estas plantas han sido sometidas a intensas investigaciones fitoquímicas durante los 40 años últimos. En el transcurso de estos estudios se han hecho descubrimientos muy significativos respecto a la estructura, configuración y síntesis de los metabolitos secundarios, muchos de ellos han sido sometidos a ensayos clínicos apropiados, diseñados para determinar con credibilidad la naturaleza cualitativa y cuantitativa de sus efectos fisiológicos en el hombre, lo que es indispensable para conocer la utilidad terapéutica de una "hierba medicinal"⁴.

Como ejemplo expongo a continuación los resultados obtenidos al investigar las sustancias químicas de dos plantas, componentes de la maleza vegetal y conocidas en el Archipiélago Canario con los nombre comunes de "cardo borriqueño" y "gomereta" o "uva de guanche".

Del "cardo" (*Silybum marianum*) aislaron Wagner y col (1968) un flavonol-lignano que fue denominado "Sylimarina" o "Sylibina", actualmente se halla comercializado en Europa, se usa para tratar desórdenes hepáticos. El estudio farmacológico de esta sustancia despertó la esperanza de que se tratara de un agente terapéutico eficaz para tratar afecciones del hígado humano. Las investigaciones sobre el efecto de esta droga sobre pacientes humanos han tenido algunos éxitos sobre la hepatitis y sobre la cirrosis. Sin embargo, Tyler en 1987 indica que los resultados positivos son todavía escasos, incluso dice que algunos estudios realizados

resultan dudosos sobre la acción hepatotóxica del citado flavonol-lignano en el hombre lo que dificultó su comercialización en los Estados Unidos.

La "gomereta" o "uva de guanche" (*Aeonium lindleyi* W.B.) es una especie endémica de las Islas Canarias. En las costas de Tenerife y La Palma se encuentra con frecuencia esta planta asociada con el "cardón" (*Euphorbia canariensis* L.), otro endemismo canario. Entre los cazadores de Tenerife es común el conocimiento de que cuando están cazando en las zonas costeras de las Islas, los perros al rozar con los cardones, el latex de estos, muy vesicante, les produce excoriaciones e inflamaciones dolorosas sobre la piel que los inutilizan para seguir cazando; si sobre las inflamaciones dolorosas de los perros se aplican emplastos de las hojas crasas de la "gomereta" éstos se reponen rápidamente, desaparece el dolor y las inflamaciones y el perro continúa normalmente su cacería.



LINDLEYINA

Sometido el *Aeonium lindleyi* L. a un estudio fitoquímico intenso se aislaron e identificaron varios productos nuevos entre ellos un glicosido al que le asignamos el nombre común de lindleyina, dado su origen botánico (A.G. González y col., 1975). Del estudio fisiológico de la lindleyina se

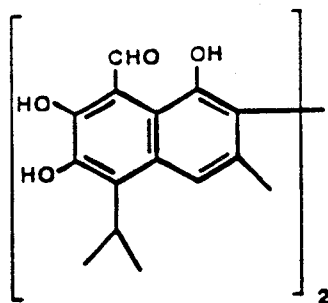
deduce que se trata de una droga potencialmente útil que posee propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas comparables a la aspirina y fenilbutazona. A dosis farmacológicamente activas no causa ulceraciones gástricas (A.G. González y col, 1978).

Actualmente se desarrollan otros tipos de medicamentos que pueden cambiar la forma de curar en un futuro más o menos próximo. Entre éstos tenemos el "efamart" droga obtenida en 1990 del "aceite de primavera" (*Oenothera*, *Oenotheraceae*), procedente de una planta que crece principalmente en el Reino Unido y Europa (Chem. Br., 26, 813, 1990), este producto ha venido a dar un nuevo enfoque al tratamiento de los dolores de pecho no cancerosos (mastalagia). El "efamart" ensayado en la "Clínica del pecho" de la Universidad de Gales ha mostrado ser algo peor que el damazol y algo mejor que la bromocriptina, los dos fármacos que se emplean actualmente para tratar estos dolores. La "Scotia Pharmaceutical" elabora esta droga que aparentemente tiene pocos efectos secundarios, su uso necesita receta médica.

Los hechiceros del Este de Africa aconsejan que se coman las semillas de la "naranja maesa" (*Maesa lanceolata*) durante varios días antes de internarse en regiones donde se haya desencadenado el cólera. Estudios recientes de los componentes de estos frutos sobre *E. coli*, en lugar de la peligrosa bacteria *Vibrio cholerae*, revelan que estimulan la producción de anticuerpos que resisten la enfermedad y también interfieren la enzima KDO-transferasa que juega un papel primordial en la formación de las paredes celulares de la bacteria por lo que componentes de la *M. lanceolata* matan las bacterias al dificultar la formación de sus paredes celulares. Estos

frutos también son usados antes de una intervención quirúrgica o del parto, y además resultan útiles en el tratamiento del asma.

La medicina tradicional china es especialmente importante como fuente potencial de fármacos de nuevo estilo. La antigüedad de su medicina escrita se cuenta por milenios. Aplicando las técnicas actuales en el estudio fitoquímico a las plantas incluídas en el Libro de Las Hierbas, los investigadores chinos en el último decenio descubren y generalizan el uso médico de drogas como el gossypol anticonceptivo masculino, tricosantina, abortivo prematuro, rorifona, antitusígeno, rotundina, analgésico, sedante y tranquilizante, romotoxina, antihipertensivo, bergenina, antitusígeno o agrimofol, antihelmíntico (N.R. Faresworth, 1991).



GOSSYPOL

Muy pocas de estas drogas de uso común en China son conocidas por el público occidental posiblemente porque como indica el Dr. Faresworth "los chinos hace muy poco tiempo que tienen medicamentos patentados y ante la imposibilidad de asegurar una patente, las empresas farmacéuticas occidentales no se arriesgan a invertir las sumas considerables que requiere su producción a gran escala", a lo que se puede agregar que esto ocurriría por grandes que sean sus posibilidades frente a cualquier enfermedad, sobre todo si ésta es propia de los países en desarrollo de poco poder adquisitivo.

Hace algunos años investigadores japoneses aislaron de una especie de mora un compuesto nitrogenado con estructura semejante a la de la manosa, a esta sustancia natural le fue asignado el nombre de moranolina. Posteriormente han sido obtenidos de otras plantas más de 20 alcaloides similares. Este pequeño grupo de alcaloides ha sido nominado "alcaloides con estructura de azúcar". Algunos de estos compuestos se han utilizado para establecer la relación estructura-función de las glicoproteínas, las cuales se hallan implicadas en la metástasis del cáncer, la infectividad vírica y en la respuesta inmune.

Después del preponderante protagonismo desempeñado por los productos sintéticos en los países desarrollados y los que están en vía de desarrollo durante las últimas décadas de la pasada centuria y lo que llevamos de esta, tanto en el campo de la Medicina como en otros aspectos de la vida humana, se ha verificado en los últimos cincuenta años un resurgimiento del interés por todo lo natural. Volvemos a interesarnos por el uso de las "plantas medicinales" y sus principios activos.

A este resurgir de la investigación de los productos naturales han contribuido factores como el recelo suscitado por el uso de drogas sintéticas en medicina, agricultura y veterinaria por sus efectos secundarios algunas veces muy graves, el interés despertado en el hombre por los movimientos ecologistas hacia la naturaleza que le rodea y sobre todo, el desarrollo explosivo de la tecnología que permite construir equipos electrónicos muy sofisticados que facilitan al investigador aislar y analizar con facilidad un producto, por complejo que sea, obtenido a partir de cualquier organismo vivo. También está contribuyendo a facilitar la

obtención de fármacos naturales la biotecnología, según veremos en otro apartado de esta Memoria.

El estudio de las "medicinas tradicionales" y de los principios activos que contienen las plantas que utilizan, han recibido un espaldarazo decisivo a raíz del informe emitido por una Comisión de expertos reunidos por la OMS hace unas décadas para estudiar la situación sanitaria en el mundo y las perspectivas para el año 2.000. Este grupo de expertos estimó que el 80% de la población mundial, fundamentalmente la de los países en desarrollo, tenía que recurrir a la "medicina tradicional", ante la imposibilidad de ser atendidos por la "medicina oficial" o "medicina científica". Estos científicos opinaban que antes del año 2.000 este 80% de la población mundial sin acceso a la medicina oficial podría ser rebajado al 20%. La OMS, a lo largo de los años transcurridos desde dicha Reunión de Científicos, ha comprobado que el porcentaje de personas desasistidas por la medicina oficial no ha disminuído sensiblemente, por lo que esta Organización trata de persuadir a los órganos responsables de la salud en el mundo que las medicinas tradicionales de los diferentes países se integren en los Programas oficiales. Para el uso eficaz de estos Programas, los expertos de la OMS consideran que los países afectados deben desarrollar Programas de Investigación sobre el cultivo, preparación y conservación de las plantas utilizadas por la medicina tradicional de la zona. Por otra parte, es fundamental que se evalúe, a través de las técnicas actuales, la calidad y eficacia de estas medicinas tradicionales con ayuda de los países desarrollados si fuese necesario, porque una de las principales frustraciones que experimentan la mayoría de los investigadores de los productos naturales es la dificultad que encuentran para determinar la

actividad farmacológica de dichos compuestos, muchos de los cuales proceden de la flora medicinal de países tropicales, que suelen ejercer acciones biológicas intensas. Actualmente se han descrito en la literatura científica muchos miles de productos naturales, de los cuales el mayor porcentaje no ha sido sometido a ningún ensayo biológico; con algunos se han realizado ensayos primarios, antibióticos y/o antitumorales y sólo pocos se han sometido a ensayos fisiológicos a fondo. Por tanto, no es aventurado afirmar que entre el elevado número de metabolitos secundarios estudiados por fitoquímicos, lo que ha representado un gran derroche de trabajo y de dinero, deben existir algunos que podrían llegar a ser valiosos fármacos.

Si queremos seguir la recomendación de los científicos de la OMS, está claro que para poder llegar a el uso reglado de una planta medicinal es indispensable realizar una compleja experimentación farmacológica previa que establezca la parte de la planta activa, las condiciones óptimas para obtener y conservar los extractos, la dosis necesaria, la forma de administración etc. Cuando existe una estrecha colaboración entre etnólogos y farmacólogos se confirma que en unas tres cuartas partes de las plantas medicinales estudiadas la actividad medicinal manifestada por curanderos o sanadores es coincidente con la hallada en sus ensayos biológicos, aunque hay que realizar un amplio recorrido biológico tanto de sus diferentes componentes, aislados o en conjunto. Así, como ejemplo podemos mencionar algún caso recogido en la literatura: La medicina tradicional hace uso de las hojas de la "alcachofa" (*Synara scolymus*) por sus propiedades coleréticas y diuréticas, pero estas actividades medicinales de la "alcachofa" sólo se ponen de manifiesto cuando concurren en el extracto de sus hojas un conjunto de metabolitos que por sí solo se

muestran inactivos. Por tanto la acción medicinal de la "alcachofa" es consecuencia del efecto sinérgico de la mezcla de varios componentes de sus hojas.

Entre los muchos factores que hay que tener en cuenta para llegar a establecer el posible uso en medicina de una planta, es importante, por ejemplo, seleccionar la parte activa de ésta. Esto lo podemos contemplar en el "romero" (*Rosmarinus officinalis*) usado por médicos griegos, persas y árabes para tratar la "obstrucción del hígado y provocar el flujo de la orina". Entre otros países, en Francia la medicina popular usa el "romero" como "clorético" con el fin de "facilitar las funciones de eliminación renal y digestiva". La investigación fisiológica con órganos de ejemplares de *R. officinalis* de diferentes edades, llevaron a la conclusión de que los extractos leñosos jóvenes de esta planta son los más activos.

Aunque mi propósito es referirme exclusivamente a productos naturales útiles en medicina obtenidos a partir de plantas superiores, debo señalar la gran esperanza que en las dos últimas décadas han despertado los centenares de compuestos procedentes de organismos marinos descubiertos e investigados a un ritmo que podemos calificar de vertiginoso. Estas sustancias naturales estructuralmente van desde las moléculas más sencillas a las más complejas y en general presenta un espectro de actividades biológicas de lo más amplio. En nuestro Centro de Productos Naturales "Antonio González" se ha desarrollado durante las dos últimas décadas un programa de investigación a través del cual se han descubierto, de algas e invertebrados marinos, más de un centenar de moléculas nuevas, muchas con nuevos esqueletos que, en ensayos biológicos primarios, han

demostrado un amplio espectro de actividades.

Cuando se hace un recorrido -aunque restringido- por las plantas que a través de sus principios activos han jugado papeles importantes en la Medicina, la Veterinaria o la Agricultura, que van desde la hierba más humilde al árbol más fastuoso, nos vienen a la memoria aquella pregunta con la que Lise Oslade termina su excelente artículo "Havesting drugs" (1991): "¿Quién sabe cuántas de las plantas esparcidas por todo el mundo menospreciadas como maleza o verdura inútil, poseen propiedades ocultas de las cuales no se sabe nada?". "A lo mejor", dice, "debemos prestar atención y mirar más a nuestro alrededor donde una farmacia viva nos espera".

A continuación expondré con mucha generalidad las drogas procedentes de plantas superiores que se usan para tratar las tres enfermedades siguientes: Las cardíacas y el cáncer, por tratarse de los dos grupos de enfermedades responsables del mayor número de muertes en los países desarrollados y las virales porque se calcula que actualmente el 60% de las enfermedades del mundo son de naturaleza vírica.

II DROGAS CARDIO VASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares constituyen uno de los problemas más graves de la medicina moderna; estas enfermedades son causantes del mayor número de muertes en EEUU, próximo a las causadas por el cáncer. Desde la más remota antigüedad, el hombre busca en las plantas el remedio para estas y otras enfermedades. Los médicos egipcios usaron para el tratamiento de la hidropesía el vinagre de "cebolla albarrana" (*Scilla marítima*), planta común en la zona mediterránea, cuyo habitat natural se extiende a las Islas Canarias. Más tarde, fue desechada como fármaco debido a los efectos secundarios perjudiciales, tanto de la droga cruda como de sus componentes químicos (scillarina). Esta droga fue recomendada por Dioscórides y pasó a los países europeos durante la Edad Media, hay referencias de que ya en 1250 d.C. un médico galés había observado la acción cardiotónica de una planta llamada vulgarmente "dedalera" (*Digitalis purpurea* L.). En 1785 fue introducida en clínica con gran éxito para tratar las afecciones cardíacas, después que el Dr. W. Withering comunicara en la Academia de Medicina de París sus conocimientos sobre el uso popular de esta planta, conocimientos adquiridos a través de una curandera.

Durante los siglos XIX y XX fueron intensamente investigados los componentes cardioactivos de las Digitalis. Entre los científicos que intervinieron en estos estudios destaca el químico suizo Dr. Stoll que introdujo un método de estabilización y purificación de los glicósidos que se generalizó posteriormente en el campo de la investigación de los

glicósidos vegetales.

Desde el punto de vista farmacodinámico, es notable el diferente comportamiento que se observa entre los distintos glicósidos digitálicos aislados, por lo que cada uno de ellos debe considerarse individualmente a todos los efectos.

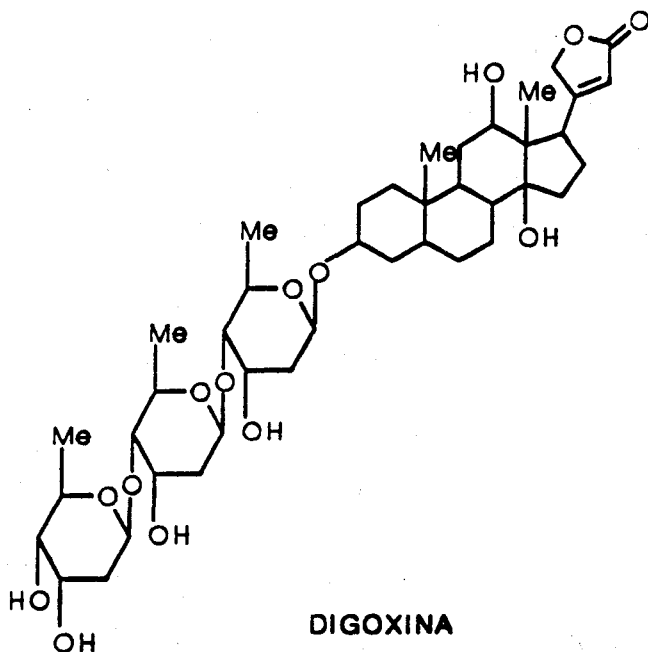
Las enfermedades cardíacas han motivado algunos de los programas farmacéuticos más interesantes de la década de los 70, llevando al descubrimiento de diversos cardioactivos útiles. La planta europea *Digitalis lanata* Ehrl. no se había usado en la medicina tradicional como diurético, ni en los fallos cardíacos, ni para tratar la hidropesía, pero su relación botánica con la *Digitalis purpurea*, usada tradicionalmente como cardiotónico, indujo a los químicos a estudiar sus componentes. En la investigación fitoquímica de esta planta se aislaron e identificaron diversos glicósidos cardioactivos (digoxina, acetildigoxina, deslanosido, lanatosidos A, B y C) algunos de ellos se usan actualmente en medicina. En 1971, los cuatro fármacos de uso más generalizado para tratar las afecciones cardíacas fueron la digoxina (*D. lanata*), la nitroglicerina, la quinidina, isómero de la quinina y la reserpina, tranquilizante aislado de las *Rawolfias*, droga que actúa también como hipnótico. La digoxina, glicósido natural, la quinidina y la reserpenina, alcaloides, son productos aislados de plantas, mientras que la nitroglicerina es un nitrato orgánico explosivo, que actúa como vasodilatador. En la década de los 70 se había producido una auténtica revolución en el campo de los cardioactivos; en 1979, de las cuatro drogas mencionadas sólo la digoxina y la nitroglicerina mantuvieron su papel preponderante como drogas cardioactivas, a ellas se habían

agregado otras nuevas, de forma que entre los 100 fármacos más usados en 1979 diecinueve eran drogas cardiovasculares.

Los fallos cardíacos de índole congénita se siguen tratando con digoxina, posiblemente es la droga cardiovascular más antigua entre las cien drogas más populares, se trata de un glicósido obtenido de las hojas de la *Digitalis lanata*, formado por un mol de digoxigenina y tres moles de la deoxiazúcar digitoxosa. La digoxina estimula tanto los nervios que controlan al corazón como al músculo coronario aumentando la fuerza de contracción del miocardio, esto significa que el corazón trabaja más sin demandar más oxígeno. La digoxina tiene otros usos porque resulta efectiva en muchas afecciones cardíacas, excepto en la trombosis coronaria y en la angina de pecho.

La industria farmacéutica ha tenido que resolver diferentes problemas antes de conseguir la digoxina a un precio asequible para el consumo humano. Ya hemos visto que Stoll logró estabilizar los glicósidos de las Digitalis, antes de su extracción de las plantas, y que a través de métodos cromatográficos llegó a separar los componentes de estos extractos complejos. Pero, otro problema importante que tuvo que resolver la industria fue el del bajo rendimiento de la digoxina en la *D. lanata*, frente a los otros glicósidos cardioactivos, especialmente frente a la digitoxina. Al bajo rendimiento de la digoxina se suma la dificultad para separar este glicósido de otros muy semejantes. La industria alemana Boehringer-Maüheim desarrolló un método para enriquecer el contenido de digoxina en la *D. lanata* a expensas del contenido de digitoxina. Este método se basó en el descubrimiento de que la digitoxina era un precursor biogénico

de la digoxina, transformándose la primera en la segunda por la acción de la enzima 12 β -hidroxilasa, contenida en células de la *D. lanata*. Localizadas las células que contienen dicha enzima, se procedió al cultivo inmovilizado de dichas células con un resultado excelente de digoxina.



Entre las drogas derivadas de plantas superiores que N.R. Farnsworth y col. (1985) relacionan en su publicación "Medicinal Plants in Therapy", encontramos 13 drogas con actividad cardiotónica: acetildigoxina, deslanosido, lanatosidos A, B y C, y digoxina de la *D. lanata* Ehrh.; digitalina, digitoxina y gitalina de la *D. purpurea* L.; ouabaina del *Strophantus gratus* Baill.; scillarina A, de la *Urginea maritima* (L) Baheer o *Scilla maritima* L.; adenosina de la *Adonis vernalis* y la covallatoxina del *Adonis vernalis*. Aunque estas trece drogas tienen actividad cardiotónica, sólo se usa comúnmente en Medicina la digoxina.

ISOPLEXIS.-

En las Islas Macaronésicas (Canarias y Madeira), consideradas

territorio de supervivencia de la Flora del Terciario, viven cuatro interesantes endemismos de la familia Serophulariaceae. Tres de estas plantas fueron descubiertas en primer lugar e integradas en el género Digitalis creado por Linneo en 1735, se denominaron *D. canariensis* L., *D. isabelliana* Lindling, exclusivas del Archipiélago Canario, y *D. sceptrum* L., distribuida en la Isla de Madeira (Portugal). Más tarde (1835) Lindley crea para estas tres especies el nuevo género Isoplexis, basado en la forma más o menos **isomera** de los segmentos superiores e inferiores de la corola.

Recientemente (1967), E.S. Sventenius y J. O'Shanahan, descubrieron una nueva especie, con habitat en la Isla de Gran Canaria, que denominaron *I. chalcantha* Svent. O'Sanh., por el color cobre de sus flores.

Basado en las características de las flores, Werner (1965), considera que las Isoplexis y las Digitalis son taxones diferentes. Hoy a la luz de los resultados obtenidos en el estudio fitoquímico de las cuatro Isoplexis, podemos cuestionar su unidad, dada la diferencia entre los glicósidos cardioactivos aislados de las tres Isoplexis canarias y los metabolitos de la *I. sceptrum*, identificados como sapogeninas espirocíclicas sin actividad cardioactiva. Estos resultados refuerzan la posición de Werner, quien considera que debe hacerse una separación en secciones dentro de las Isoplexis, basado en las características de las flores.

De la *I. canariensis* L. existen dos variedades, la *I. canariensis* var. glaberrima, conocida vulgarmente como "cresta de gallo", la más difundida de las cuatro se encuentra en las Islas Canarias Occidentales (Tenerife, La Palma y Hierro) y otra, la *I. canariensis* var tomentosa, es una planta rara en vía de extinción. La *I. isabelliana* Lindling, también se conoce como

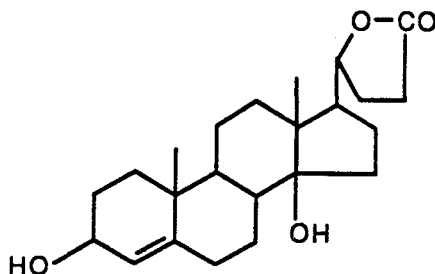
"cresta de gallo", se ha encontrado sobre todo en Gran Canaria, se trata de una planta rara cuya presencia es esporádica. La *I. chalcantha*, con habitat en Gran Canaria, es una auténtica reliquia vegetal y queda un número reducido de ejemplares; su estudio fitoquímico y fisiológico se hizo con ejemplares de esta planta cultivados en el Centro de Productos Naturales "Antonio González", de La Laguna.

La *I. sceptrum* L. fue descubierta por Mason (1781) en los montes sombríos de Madeira, mide entre 2-4 m de altura, mientras las tres Isoplexis canarias son arbustos que no sobrepasan 1.50 m, salvo excepciones. En abundancia, la *I. sceptrum* sigue a la *I. canariensis*. Por la naturaleza de sus metabolitos secundarios la *I. sceptrum* difiere profundamente de las tres especies canarias.

ESTUDIO FITOQUIMICO DE LAS ISOPLEXIS.-

Del insaponicable de la *I. canariensis* L. aislamos uzarigenina, xismalogenina y un nuevo cardenólido que denominamos canarigenina (González y col. 1955) y su 5(6)-anhidro-derivado. Entre los azúcares obtenidos por hidrólisis de los glicósidos cardioactivos de esta planta aislamos un nuevo deoxiazúcar que denominamos canarosa, se trata de un estereoisomero de la digitoxosa deoxiazúcar característica de los glicósidos cardioactivos de las Digitalis. Por otra parte, por hidrólisis parcial de los glicósidos se obtuvieron los monóxidos siguientes: el canaringenindigitoxosido, el xismalogenincanarosido, el uganrigenindigitoxosido y probablemente el canaringenincanarosido. Entre los glicósidos genuinos se han caracterizado los nuevos diglicósidos: canarigenin glucosido digitoxosido, canarigenin

glucosido fucosido, canarigenin glucosido canarosido y uzarigenin glucosido canarosido.



CANARIGENINA

Del insaponificable de la *I. isabellana* (N.B.) Masf. se aislaron varias sapogeninas cardenolidas, no se obtuvo canarigenina, pero entre los diversos deoxoazúcares obtenidos del insaponificable, se aisló la D-canarosa. Un grupo de investigadores suizos (Rees y col. 1960, Pavanarum y col. 1963, Freitag y col. 1967), estudiaron la mezcla de glicósido de esta planta.

De ejemplares de la *I. chalcantha* Svent., cultivada en La Laguna (González y col. 1985), se aislaron e identificaron los glicósidos cardioactivos ugarigenin canarabiosido, como glicósido principal, ugaragenin digilanobiosido, previamente encontrado en la *I. canariensis*, y posiblemente uzarigenin digitoxosido. Más tarde Trujillo y col. (1990) aislaron e identificaron de esta planta tres monoglicósidos: uzarigenin-3 β -O-canarosido, digitoxigenin-3 β -O-digitoxido y uzarigenin-3 β -O-digitoxido. También se obtuvo de la *I. chalcantha* apigenina, luteolina y su 7-O- β -glicósido junto a salidroside.

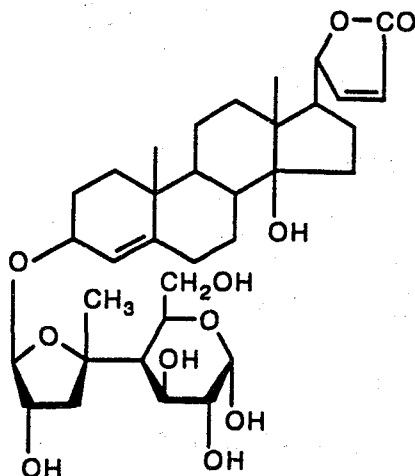
La *Isoplexis sceptrum* (L) Stend (A.G. González, 1976), recolectada en Madeira, no contiene cardenolido, pero tiene una gran variedad de sapogeninas espirocíclicas nuevas que denominamos sceptrumgenina, Isoplexigenina A, B, C y D, funchaligenina y su 25R-epímero. Esta Isoplexis contiene también quinonas del tipo de las encontradas en las Digitalis, entre ellas una nueva que se denominó madeirina

ACTIVIDAD FARMACOLOGICA DE LAS ISOPLEXIS.-

Los extractos alcohólicos de las hojas de la *I. canariensis*, producen efecto diurético en ratas y disminuye la motilidad espontánea a dosis de 50 mg/kg. Sin embargo, cuando se estudia la acción glucémica de estos extractos sobre ratones normales sobrecargados de glucosa, o en diabetes aloxánica, en ningún caso se observa efecto sobre la tasa hemática de glucosa. Este resultado está en contradicción con uno de los usos populares de esta planta como "remedio" para la diabetes humana [Tesis Doctoral de D.E. Navarro, Universidad de La Laguna (1985)].

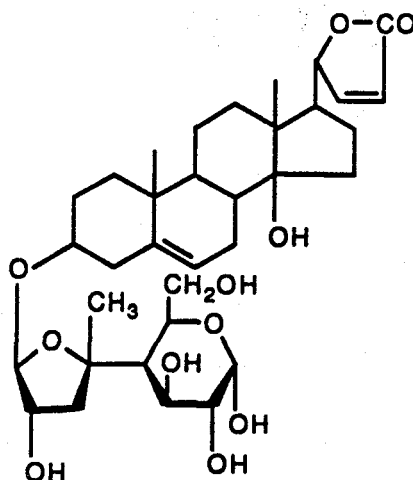
Los extractos alcohólicos de la *I. isabelliana* (Boada y col. 1982), producen una acción inotrópica y cromotrópica positiva en aurículas aisladas de ratas y conejos, que se desarrolla de forma paulatina. Esta acción difiere de la descrita para el estrofanto, asemejándose a la de los glicósidos de la *D. lanata*, como se demostró por comparación directa con la digoxina. Estos extractos poseen un elevado efecto antidiurético y una disminución de la contracción del intestino aislado de conejo, no existe relación dosis-efecto y produjo una disminución de la motilidad a la dosis de 50 mg/kg. El transporte R6⁸⁶ por eritrocitos humanos fue inhibido tanto

por extractos de *I. isabelliana* como por la digoxina tomada como patrón (González y col., 1985).



CANARIGENINA-GLUCOSIDO-CANAROSIDO

Ya vimos que el glicósido principal de la *I. chalcantha* es el uzarigenin-canaribiosido (uzarigenin-canarosa-glucosa, UCG). E. Navarro (1983), halló que este glicósido produce en la aurícula aislada de conejo un efecto inotrópico positivo acompañado de bradicardia, ambos efectos están relacionados con la dosis. Este glicósido UCG produce un débil efecto inhibidor sobre la motilidad espontánea del yeyuno aislado de conejo, que no está relacionado con la dosis así como una acción sincrética sobre ratas, acompañada de un aumento en la eliminación del sodio y una disminución en el potasio, etc. En conjunto el glicósido uzarigenin-canabiosido (UCG) presenta un cuadro de efectos similares al de la digoxina, diferenciándose de éste por su menor potencia emética y por tener un techo más alto en su efecto diurético. Estos resultados experimentales llevan a pensar en la necesidad de realizar un estudio farmacológico en profundidad de los glicósidos de tipo cardenolido de las tres Isoplexis canarias.



XISMALOGENIN-GLUCOSIDO-CANAROSIDO

Existe una propuesta generalizada de que las geninas de los glicósidos cardioactivos deben tener la unión de los anillos A/B cis para que tengan actividad cardíaca. Sin embargo, la estereoquímica en la uzarigenina es A/B trans. De todas maneras, hay que considerar también la presencia del nuevo deoxiazúcar canarosa isomera de la digitoxosa, la deoxiazúcar genuina en los glicósidos cardioactivos de las Digitalis. La deoxiazúcar canarosa se obtuvo por primera vez de los glicósidos de la *Isoplexis canariensis* (González y col., 1975). Nosotros hemos obtenido también glicósidos de tipo cardiotónicos del *Cheiranthus eseoparius* (A.G. González y col. 1975), pero todavía esta planta de las "Cañadas del Teide" está a falta de un estudio fitoquímico en profundidad.

III

DROGAS ANTICANCER

Hace milenios que se tiene conocimiento sobre el cáncer, ya es mencionado en el famoso papiro de Ebber (1550 A.C.). Para su tratamiento, los médicos egipcios usaron la levadura de la que se aisló en 1950 el ácido fólico, introducido en la terapia de esta enfermedad.

El cáncer se ha convertido en la segunda causa de muerte en EEUU, con un porcentaje muy próximo a las enfermedades cardíacas. Con esta denominación se agrupa un elevado número de enfermedades complejas que tiene como denominador común el que células pertenecientes a diferentes órganos del cuerpo humano experimentan un crecimiento anormal y desordenado. Aunque se conocen muchas causas externas que provocan este crecimiento desordenado de nuestras células: exposición a altas energías, en el cáncer de piel, leucemia en las personas expuestas a radiaciones nucleares, la acción de multitud de moléculas cancerígenas naturales, sintéticas o producidas en combustiones incompletas, como ocurre con el cáncer de los fumadores o los deshollinadores, también puede ser originado por infecciones víricas (como el carcinoma hepático). Hoy se piensa que la mayor parte de estas mutaciones celulares se deben a errores en la replicación celular según el Dr. M. Barbacid, en declaraciones al Diario "El País" (1991), dichas mutaciones sólo tiene efectos cancerígenos cuando ocurren en ciertos genes llamados proto-oncogenes, cuya función consiste en regular la proliferación celular. Pero la activación de un proto-oncogén a oncogén no es suficiente para convertir una célula normal en maligna, es necesario la cooperación de varios oncogenes para producir

esta transformación maligna, la cual explica que el desarrollo de las enfermedades neo-plásicas sea lento y puedan tardar hasta veinte años en manifestarse patológicamente. Barbacid dice que: "A pesar de los avances sensacionales que han tenido lugar durante los últimos años en el campo de la biología molecular del cáncer, todavía no estamos en condiciones de poder aplicar estos conocimientos al tratamiento de las enfermedades neoplásicas". También se pregunta: "¿Podremos algún día curar definitivamente el cáncer por medios farmacológicos, de la misma forma que se tratan otras enfermedades?", y se contesta: "Es posible, pero no va a ser fácil y, desde luego, no en un futuro inmediato".

A pesar de la extraordinaria actividad desplegada por químicos, farmacólogos y bioquímicos en la búsqueda de drogas tanto naturales como sintéticas que puedan combatir las enfermedades neoplásicas, son muy pocos los productos naturales que han tenido aplicación en este campo de la medicina, entre estos, por su interés histórico y por su uso generalizado para el tratamiento de determinados tipos de cáncer, hay que mencionar los metabolitos secundarios del *Podophylum peltatum* y algunos de sus derivados hemisintéticos con actividad antineoplásica.

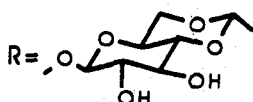
Muchos Productos Naturales presentan actividad antineoplásica tal como se aíslan de las plantas, pero, en algunas ocasiones, se preparan derivados que, sin perder su actividad anti-cáncer, presentan disminuidos los efectos secundarios y la toxicidad. Estas drogas naturales, también suelen servir a la industria como modelos para obtener moléculas semejantes por síntesis total o por semisíntesis, que pueden ser más asequibles y más económicas. Esta relación entre los productos naturales

y sus derivados sintéticos y semisintéticos los podemos ver entre los principios con actividad antineoplásica del *Podophylum peltatum*, llamado vulgarmente en Estados Unidos "Manzana de Mayo", planta medicinal endémica de Norteamérica.

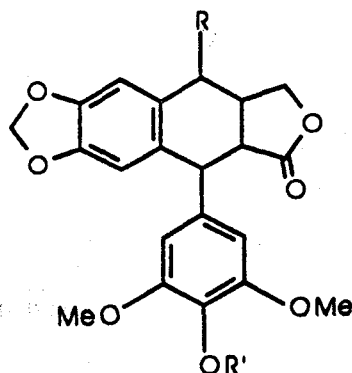
Cuando los ingleses llegaron a esta tierra encontraron que los indios wyandottes usaban el zumo de las raíces del *Podophylum* para purgarse, eliminar las lombrices, tratar el cáncer de piel y los pólipos o granulaciones malignas de la piel. La resina de este árbol fue mencionada, por primera vez, en la primera Edición de la Farmacopea de los EEUU en 1820; 15 años después, al provocar graves accidentes en los pacientes con motivo de su alta toxicidad, su uso disminuyó; no obstante, hacia 1847 se vendía públicamente bajo el nombre de "podophylum", siendo popular como purgante y para eliminar verrugas y tumores superficiales. Los ensayos clínicos de esta droga sobre personas con cáncer de piel dio resultados espectaculares. El estudio científico de esta droga es relativamente reciente. En 1867 Hartwell y col. iniciaron el estudio de la podofilotoxina (anticancerosa) y la neopodofilotoxina, principios activos del *P. peltatum* con poderosa actividad citostática. En 1970 la casa Sandoz comunicó la preparación de unos análogos semisintéticos de la podofilotoxina que conservaban una excelente actividad antitumoral, pero aparecía muy disminuida su toxicidad.

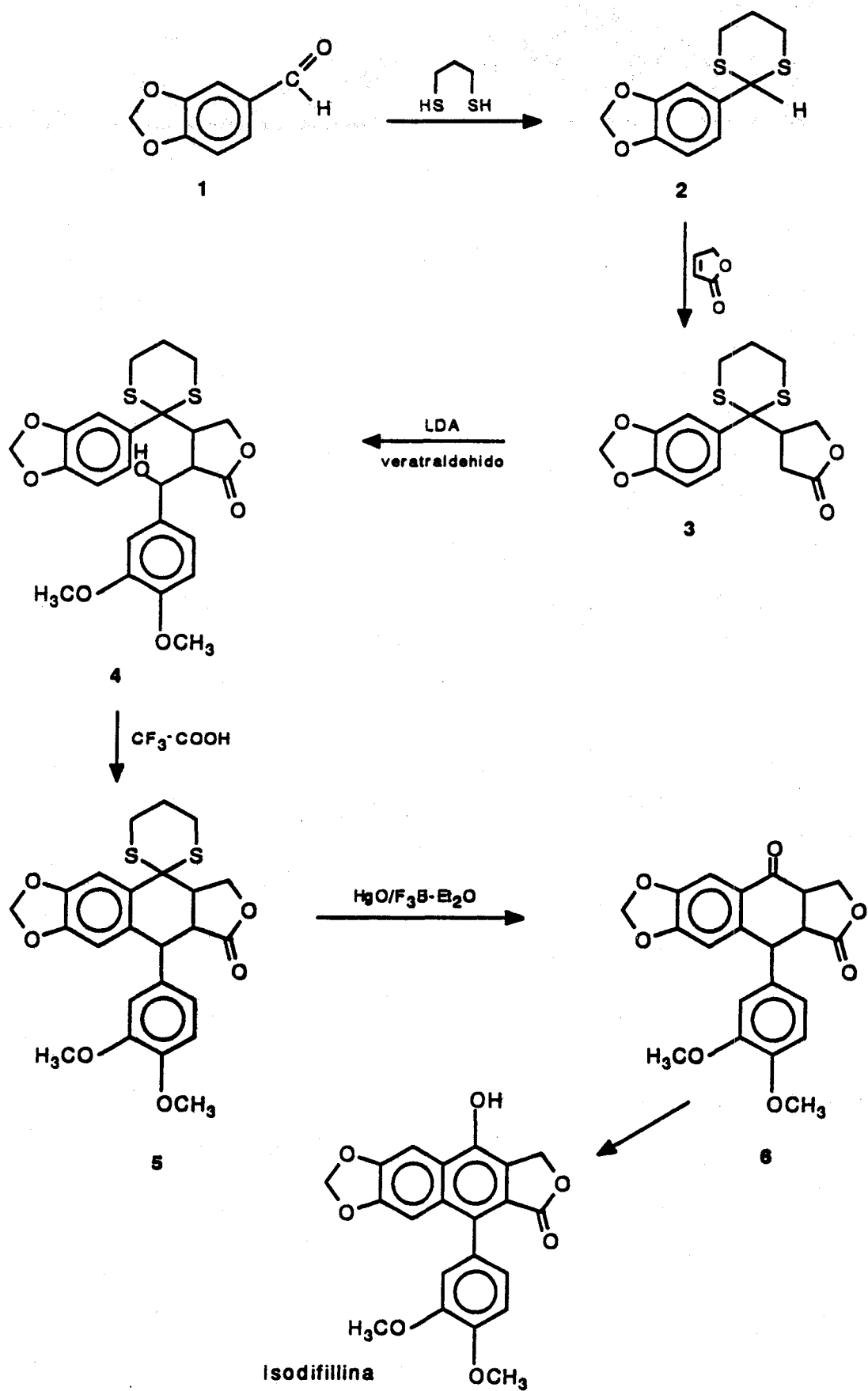
PODOFILLOTOSINA R = OH, R' = Me

ETOPOSIDO



R' = H





Síntesis de la isodifillina

También son de mucho interés otros lignanos obtenidos del *Podophyllo peltatum* L. como el etopoxido y el tenipoxido, drogas comerciales con una fuerte actividad antineoplásica inhibidora del huso mitótico. Entre las 119 drogas naturales de más uso en los últimos años relacionadas por N.R. Farnsworth y col., encontramos las podofilotoxinas, etopoxido y tenipoxido.

Desde hace varias décadas, se desarrolla en nuestro Centro un amplio programa de búsqueda de cumarinas, principalmente en Umbellíferas y Rutáceas, dado el interés despertado por estas sustancias como precursores de medicamentos fotoactivos de nuevo tipo. Al estudiar los componentes químicos del *Haplophyllum hispanicum* (Rutacea), encontramos, junto a un grupo de cumarinas, tres nuevos lignanos que denominamos difillinina, acetato y crotonato de difillinina, dada su relación estructural con la difillina, obtenida previamente por Murakami y Matsihima de la *Diphilleia gragii* (1961) y sintetizados más tarde. Estos lignanos tienen el mismo esqueleto carbonado que las podofilotoxinas, fueron obtenidos con muy bajo rendimiento.

Como estas sustancias naturales pueden ser útiles en Medicina, procedimos a realizar una síntesis a partir de productos comerciales a través de la cual se pudiera obtener de forma fácil y económica una amplia gama de lignanos. Obtuvimos con excelente rendimiento la isodifillinina y la 4-deoxi-isodifillina, se aislaron lignanos de la podofilotoxina como intermedios de la síntesis. Al ensayar la actividad citotóxica de lignanos del mismo grupo de los aislados del *Haplophyllum hispanicum*, frente a células HeLa cultivadas, encontramos una actividad muy elevada en algunos de

ellos: difillina ID₅₀ 0.05, justicidina ID₅₀ 10, monoacetato de difillinina ID₅₀ 1, difillinina ID₅₀ 0.5, crotonato de difillinina ID₅₀ 1. En algunos pocos ensayos, la difillina con dosis sobre 0.05 mg/ml para por completo la síntesis de DNA en las células cancerosas.

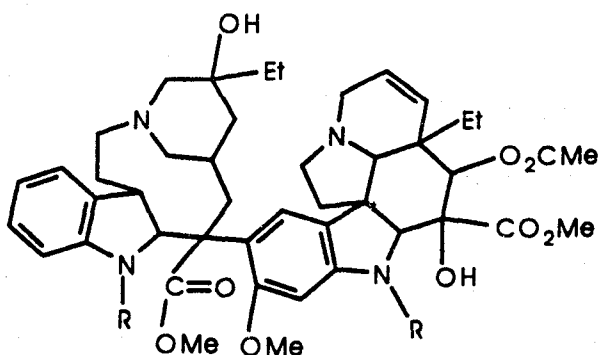
Acción citostática de compuestos del *H. hyspanicum*

Compuesto	R	ID ₅₀ (μg/ml)
1 diphyllina	OH	0.05
2 justicidina	OCH ₃	10
3 diphyllina acetato	OCOCH ₃	1
4 diphyllinina	OC ₄ H ₄ O(OH) ₂ -CH ₂ OH	0.5
5 diphyllinina monacetato	O-C ₄ H ₄ O(OH) ₂ -CH ₂ OCOCH ₃	1
6 diphyllinina crotonato	OC ₄ H ₄ O(OH) ₂ -CH ₂ -OCOCH=CHCH ₃	1
6-mercaptopurina	-	0.1

Posiblemente el mayor esfuerzo que se ha hecho para encontrar drogas con actividad anti-cáncer ha sido desplegado en el campo de los productos naturales de las plantas superiores, hongos, bacterias, y durante las últimas décadas en el fructífero sector de los organismos marinos que ofrece unas perspectivas muy brillantes. Sin embargo, el número de organismos terrestres y marinos sobre los cuales se han realizado estudios fitoquímicos y biológicos es mínimo. Así por ejemplo, se estima que de las aproximadamente 700.000 especies de plantas superiores en que se evalúa la riqueza forestal de la Tierra sólo un 15% ha sido sometido a ensayos biológicos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones los ensayos biológicos se han hecho sólo para uno o para unos pocos tipos de actividades biológicas y sobre uno o un número limitado de metabolitos secundarios que no siempre son los más activos.

Una de las investigaciones que más ha impulsado el gran desarrollo

experimentado por el estudio de los productos naturales con actividad antitumoral durante las últimas décadas, ha sido el descubrimiento de los metabolitos secundarios de la planta conocida vulgarmente como "pervinca" (*Catharanthus roseus*), popular en Madagascar como agente oral hipoglucemiante. Los ensayos para determinar las posibles acciones antineoplásicas de esta planta, revelaron una significativa actividad antitumoral frente a ratones infectados con leucemia P-1434. Estos resultados indujeron a dos grupos de investigadores, uno canadiense y otro norteamericano, estos últimos de los laboratorios Lilly, a realizar el estudio fitoquímico de dicha planta. En 1958, el grupo canadiense aisló un alcaloide que denominó vinblastina (vincaleucoblastina) (VLB) y en 1961



VINBLASTINA R = Me
VINCRISTINA R = CHO

el grupo americano obtuvo el alcaloide que nombraron vincristina (vincaleucocristina) (VCR). El estudio biológico de estos dos alcaloides indólicos, diméricos, ha sido desarrollado por el grupo de investigadores de la Casa Lilly dirigido por Svoboda. Son drogas que interfieren la síntesis del DNA por lo que impiden la división celular, afectan

fundamentalmente a las células cancerosas. Estas dos sustancias naturales han llegado a ser los agentes antitumorales clínicamente más importantes y útiles descubiertos durante las últimas décadas. A pesar del bajo rendimiento de estos alcaloides minoritarios de la *C. roseus*, donde se hallan formando parte de una mezcla de sustancias difíciles de separar, se ha realizado un completo estudio para establecer tanto la estructura y la configuración absoluta, como la síntesis de estas dos valiosas moléculas que se encuentran en la *E. roseus* con muy bajo rendimiento.

La biotecnología ha creado nuevos métodos a través de los cuales se trata de producir en gran cantidad fármacos encontrados en las plantas con muy bajo rendimiento. Se trata del cultivo de tejidos o células especializadas de las plantas que interesan. Para mejorar estos métodos hacen actualmente grandes esfuerzos las industrias de EEUU y Europa, aunque es en el Japón donde se está desplegando mayor actividad en este campo de las investigaciones biotecnológicas .

Entre los métodos tecnológicos en uso, tenemos sistemas de cultivo "in vitro" de células especializadas en producir el metabolito secundario que nos interesa en un medio sólido o líquido. El rendimiento de los alcaloides diméricos anticáncer vinblastina y vincristina del *C. roseus* se puede mejorar mucho cuando se emplean estrategias sofisticadas, tales como ensayar líneas celulares para seleccionar las que presenten mayor rendimiento, optimizar las condiciones del cultivo y utilizar agentes específicos para estimular la acumulación de los productos deseados.

El descubrimiento de los alcaloides vinblastina y vincristina, durante la década de los 50, provocó una fuerte reacción en la investigación de los

productos naturales, originando un extraordinario incremento en el estudio de los componentes químicos, tanto de plantas terrestres como de organismos marinos y microorganismos.

Posiblemente el mejor programa puesto en marcha para identificar productos naturales neoplásicos procedentes de plantas superiores, ha sido el que el Instituto Nacional del Cáncer (INC) de EEUU ha desarrollado durante unos 25 años. Este programa iniciado en 1960 ha examinado unas 40.000 especies diferentes, realizando más de 120.000 ensayos.

Como primera etapa, el INC eligió unos 100 tumores humanos que se mantienen en cultivo celular, entre ellos se incluyen variedades de cáncer de colon, de mama, de pulmón, melanomas y leucemias. Se buscan sustancias que inhiban selectivamente a uno o más tipos de tumores, es decir, que posean "citotoxicidad selectiva" y se investigan los materiales activos. Los investigadores que han trabajado en este gigantesco programa han descubierto varios cientos de sustancias activas. Un elevado número de ellas fueron ensayadas en seres humanos, pero ninguna de ellas se transformó en medicamento útil, principalmente por el alto grado de toxicidad que presentaban. Sin embargo, algunos de los productos naturales activos que se han obtenido últimamente, se hallan en fase de ensayo en pacientes humanos. Entre estos destaca el taxol obtenido del "Tejo" (*Taxus brevifolia*) que actualmente se ensaya en clínica.

También en el INC se estudiaron algunos productos naturales útiles como analgésicos, antiartríticos, antipsicóticos, etc, así como sustancias con actividad insecticida o aleopática. Como se ve, muchos de los productos naturales de las plantas estudiadas permanecen sin descubrir, otros muchos

se han descubierto y establecido sus estructuras, pero no se han hecho ensayos biológicos con ellos y la mayoría de las plantas permanecen desconocidas tanto para los botánicos como para los biólogos. Por tanto, es lógico pensar que al explorar el fabuloso mundo de las plantas, tanto terrestres como marinas, pendientes de estudio, se encuentren drogas con que curar o al menos paliar muchas enfermedades del hombre.

El avance en el campo de las drogas anti-cáncer ha sido costoso en dinero y en recursos humanos con resultados, en la mayoría de las veces, desesperanzadores. Así, en la obra "Pharmaceutical Chemicals in Perspective" de B.C. Reuson y H.A. Wittcoff (1989), estos autores forman con las pocas drogas anti-neoplásicas en uso, los siguientes grupos: esteroides, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, complejos de platino y otras drogas. Reseñaremos brevemente algunas de ellas, especialmente los productos naturales o sustancias semisintetizadas a partir de ellos.

Durante la década de los cuarenta, se usó en medicina la hormona femenina para ralentizar el cáncer de próstata en el hombre, y los esteroides semisintéticos prednisona y prednisolona para tratar ciertas formas de leucemia. No se conoce la forma de actuar de los esteroides, pero se sabe que inhiben la producción de proteínas o de enzimas, llaves de la reproducción de las células cancerosas.

También se usan estrógenos sintéticos para tratar el cáncer de próstata (dietil etilestrol), y para el cáncer de pecho (etilestradiol). El cáncer de pecho en mujeres post-menopáusicas se trata con el citrato de tomosifena, que es un agente homoesteriodal antiestrogénico que forma un

complejo estable con receptores estrógenos presentes en las células de cáncer de pecho, no estimulan la síntesis de RNA ni la de proteínas.

De los agentes alquilantes de productos sintéticos, se probó en primer lugar el gas mostaza, muy tóxico. Estos agentes modifican la síntesis de DNA, por lo que dificulta la división normal de las células cancerosas, su interés es limitado debido a su alta toxicidad.

Algunos antimetabolitos se asemejan a vitaminas o a otros nutrientes, son absorbidos por las células cancerosas y una vez en su interior desorganizan el mecanismo de su metabolismo normal.

Un cuarto grupo de drogas antineoplásicas reseñado por B.G. Reuten y H.A. Wittcoff, lo forman un conjunto de productos de fermentación en el cual se integran la daunorubicina, la adriamicina y la bleomicina, estas sustancias naturales, relacionadas con los antibióticos, al incorporarse a la célula cancerosa desorganizan la biosíntesis del RNA, indispensable para que las células fabriquen sus proteínas esenciales.

Resulta interesante el mecanismo seguido en las células cancerosas por el antibiótico mitomicina aislado del *Streptomyce caespitosus*; se trata de una quinona activa frente a los nucleófilos. En un ambiente pobre en oxígeno, como ocurre en las células cancerosas, se transforma en una semiquinona que pierde metanol, dando un intermedio nucleófilo que interrumpe la línea cruzada de formación del DNA a través de los grupos guanidina, bloqueando la reproducción celular.

Otro de los grupos de drogas anticáncer es el de los complejos de platino, interesantes por tratarse de productos inorgánicos, los cuales si no

tenemos en cuenta los compuestos de antimonio, potasio y cobalto (vitamina B₁₂), resultan raros. La forma de acción de estas drogas está basada en que por hidrólisis dentro de las células forman compuestos que dañan la ruta del DNA, las células sanas pueden reparar este daño, pero no ocurre así con las células cancerosas.

Entre las drogas anticancerosas que no se incluyen en los grupos reseñados encontramos todas las aminantraquinonas que se ligan fuertemente al DNA e inhiben la síntesis del DNA y RNA.

Una droga que ha saltado al primer plano de la actualidad médica durante los últimos años es el interferon. En los primeros momentos se presentó como droga antienoplásica prometedora, porque al actuar sobre las células cancerosas origina la liberación de enzimas que inhiben su crecimiento. Como se trata de un compuesto natural se pensó que no tendría efectos secundarios pero, desgraciadamente, a las altas dosis requeridas para la terapia aparecen éstos. No obstante, se han tenido algunos éxitos frente a la leucemia de células pilosas.

A la vista de los resultados prácticamente nulos, obtenidos durante 50 años de investigación sobre drogas naturales antineoplásicas del INC, podemos decir que el fabuloso programa del INC ha fracasado a pesar de la enorme cantidad de recursos humanos y económicos puestos en juego. Después de 30 años del descubrimiento de los alcaloides de la *Cantharanthus roseus* no se ha obtenido ninguna otra droga antitumoral comercialmente útil; lo cual ha llevado a algunos científicos a pensar que la vía de los productos naturales de las plantas como fuente de nuevos fármacos está agotada. Considero que estas afirmaciones están muy lejos

de la realidad, pues durante las últimas décadas se han obtenidos sustancias bioactivas de plantas superiores y organismos marinos útiles, tanto frente a otras dolencias humanas como para diversos usos comerciales. Sobre algunas de estas moléculas útiles para el hombre tendremos ocasión de tratar más adelante.

Sería interesante examinar algunas de las causas del fracaso de este fabuloso programa del INC; entre ellas estaría, posiblemente, la ineficacia por falta de rendimiento de la cooperación entre químicos, biólogos, farmacólogos y médicos que intervinieron en dicho programa. A su favor, deberíamos recordar que el coste de este fracaso del INC no ha sido superior al que han ocasionado muchos programas desarrollados en busca de nuevas drogas sintéticas con resultados totalmente negativos. Por otra parte, resulta muy positivo que en el transcurso de este programa se hayan descubierto varios antibióticos comercializados, con actividad adicional antineoplásica y algunas drogas útiles en otros campos de la medicina.

Sin embargo, el INC de EEUU no ha dado por terminada su exploración de la flora mundial en busca de nuevos fármacos antineoplásicos. Así en 1987 firmó varios contratos con investigadores para que recolectasen un elevado número de plantas para ser evaluadas en un nuevo programa a desarrollar. En este nuevo programa del INC, interviene el Jardín Botánico de Missouri con un compromiso de cinco años para suministrar al Instituto 1.500 muestras de vegetales traídos de Madagascar y Africa. Los científicos de la Universidad de Illinois, en Chicago, recolectarán un número similar de especies del Sudeste asiático, mientras que el personal del Jardín Botánico de New York hará lo mismo con

plantas sudamericanas. Según estos compromisos, las plantas deben recolectarse en bosques tropicales húmedos y ser especies vegetales que no hayan sido ensayadas en programas anteriores (NA Fornworth, 1991).

Paralelamente a estos gigantescos programas puestos en marcha por INC para buscar productos naturales en plantas superiores con actividad antineoplásica, se vienen desarrollando otros programas muy interesantes para buscar drogas naturales útiles tanto con actividad antineoplásica como antiviral, antisida, antibiótica, antihepática, así como productos activos frente a enfermedades tropicales tan variadas y con tan pocos recursos para combatirlas. Podemos mencionar los programas que varios grupos de investigadores japoneses desarrollan buscando medicamentos en plantas superiores. Por ejemplo, son muy interesantes los programas que desarrollan grupos de investigadores nipones para buscar medicamentos antihepatotóxicos y antidiabéticos. O los que llevan a cabo las Universidades de München (Alemania) y Seúl (Corea del Sur) buscando también drogas antihepatotóxicas en vegetales. Por otra parte, en Londres se llevan a cabo programas en busca de drogas antimalariales en plantas, y en esta misma línea trabajan grupos de investigadores de Japón y Tailandia. Otros programas de investigación sobre componentes bioactivos de plantas se han orientado hacia la búsqueda de agentes antimicrobianos, como ocurre en las Universidades de Mississippi y Kansas (EEUU).

En España, en el Centro de Productos Naturales Orgánicos "Antonio González" de La Laguna (Tenerife), se vienen desarrollando desde hace unos 40 años diversos programas de investigación sobre productos naturales procedentes de plantas superiores, macrohongos y organismos

marinos, a través de los cuales se han aislado y determinado las estructuras de muchos centenares de metabolitos secundarios nuevos, algunos de ellos con significativa actividad antineoplásica "in vitro" y/o antibiótica, cardioactiva, analgésica, antiinflamatoria, etc. Desgraciadamente, por motivos que no se escapan a ningún investigador español, no se han podido estudiar en profundidad las actividades biológicas de estos productos naturales, sólo se han realizado ensayos farmacológicos a nivel primario, a través de los cuales algunas de estas drogas se han mostrado prometedoras.

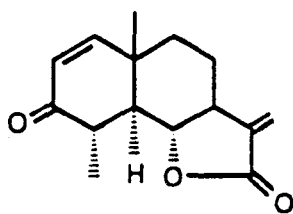
En muchos países en desarrollo se han encontrado extractos de plantas medicinales o componentes químicos de ellas que presentan en ensayos primarios importantes actividades frente a diferentes enfermedades, pero la falta de equipamiento adecuado unas veces, la escasa formación o especialización científica otras y el poco interés que muestran hacia las investigaciones en estos países los Centros Científicos y la industria farmacéutica de los países desarrollados, no permite llevar a feliz término muchos de estos descubrimientos, que podrían resolver alguno de los problemas de salud y económicos planteados en dichos países e incluso algún problema de la humanidad.

Sin embargo, de este panorama hasta cierto punto desolador, surgen cada día noticias sobre el descubrimiento de nuevas drogas prometedoras que mantienen el interés por la investigación de los productos naturales y refuerzan la esperanza de los pacientes todavía sin una droga adecuada para tratar sus dolencias.

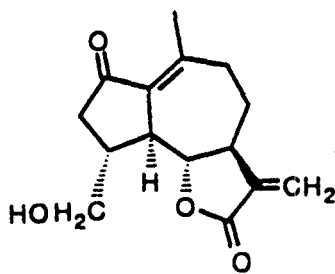
De los muchos centenares de compuestos orgánicos estudiados en

nuestro Centro, sólo de un porcentaje muy bajo se han hecho ensayos biológicos, estos casi siempre a nivel primario. Por su actividad destacan un grupo de glicósidos cardioactivos, terpenoides con actividad anticáncer y/o actividad antibiótica, algunos con actividad analgésica, antiinflamatoria, etc.

En nuestro Centro hemos estudiado un elevado número de terpenoides, entre los cuales destacamos un grupo de más de un centenar de lactonas sesquiterpénicas nuevas, obtenidas principalmente de Compuestas y Umbellíferas de las Islas Canarias y de la España peninsular. Algunas de ellas han mostrado una importante actividad antitumoral "in vitro" frente a células cancerosas KB o HeLa. De ellas podemos citar como más significativas la tuberiferina (ID_{50} 1) (*Sonchus tuberosus*), la cnicina (ID_{50} 0.1) de un elevado número de **Centaureas**, y la picridina (ID_{50} 5) (*Picridium cristalinum*), pero más importante es la actividad citostática



TUBERIFERINA

PICRIDINA $ID_{50}=5$

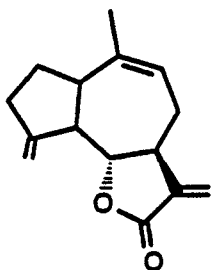
frente a células HeLa de un grupo similar de lactonas sesquiterpénicas cloradas. Ya sabemos que muy raramente aparecen en las plantas superiores metabolitos halogenados, en contraposición con lo que ocurre con compuestos de algunos géneros de algas marinas. Este grupo de lactonas sesquiterpénicas halogenadas se aisló de la *Centaurea hisspifolia*

y la *C. janeri* de la Península Ibérica. Por su actividad citostática frente a células HeLa destacan las clorohissopifolinas A, B, C, D y E (ID₅₀ 0.35, 0.5, 0.25, 0.5 y 2 respectivamente) (*Centaurea hyssopiphollia*). Para que estas lactonas presenten actividad de cierta importancia, es necesaria la presencia del agrupamiento α -metilen- γ -lactona en la molécula, los átomos de cloro incrementan mucho sus actividades citostáticas (ver página 51).

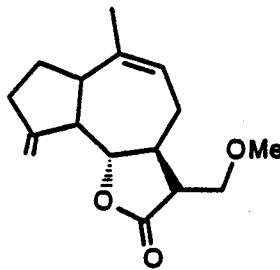
Pero las lactonas sesquiterpénicas muestran actividades biológicas muy diversas, a parte de la acción inhibitoria de tumores que muestran muchas de ellas, pueden actuar como bacterioestáticas, fungistáticas, inhibidores del crecimiento de las plantas, antialimentaria de insectos, etc, y a muchas se las consideran responsables de envenenamientos accidentales del hombre y del ganado.

Según O.R. Gottlieb y W.B. Mors (1980), el interés de estos compuestos va principalmente unido a la profilaxis contra la esquistosoriasis, enfermedad que en 1980 afectaba a una de cada diez personas en el mundo y se hallaba en alza. La esquistosoriasis es causada por el trematodo *Shistosoma mansoni* Sambon. que se localiza en el hígado e intestino; después de un ciclo muy complejo origina unas larvas (cercarias) que eventualmente invaden nuevamente a los humanos por penetración de la piel. Este grave problema ha sido atacado desde diferentes ángulos sin obtener mucho éxito. Las drogas que inhiben la penetración de "cercarias" son en su mayoría sesqui- o diterpenos. De las lactonas sesquiterpénicas aisladas de los árboles brasileños, la iso-erementhina es más activa contra la "cercaria" que la erementhina, su isómero natural. La 13-metoxi-erementhina tiene una acción biológica muy

particular, puesto que sin ser "cercaricida", inhibe los movimientos de la "cercaria" "in vitro". Este es un valioso ejemplo de la importancia que puede tener el estudio de los recursos naturales de los países en desarrollo "in situ".



EREMANTHINA



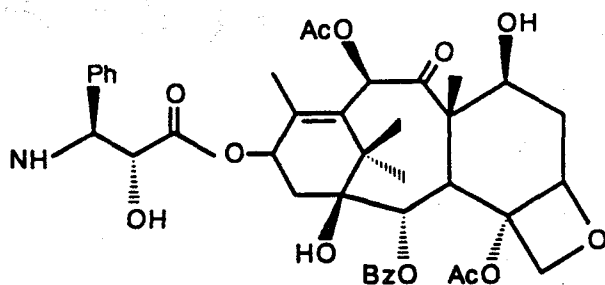
13-METOXYEREMANTHINA

Taxol: En los últimos años, entre los productos naturales con actividad biológica estudiados, ha causado un fuerte impacto en el campo de la Medicina el taxol. Se trata de un metabolito secundario aislado por primera vez en 1971 por Wall y col. a partir de las cortezas de ejemplares centenarios de una variedad de Tejo (*Taxus brevifolia*), que crece en la costa estadounidense del Pacífico. El taxol resultó activo frente a varios tipos de leucemias, al carcinosarcoma Walker 256, al sarcoma 180 y al tumor de pulmón Lard. A pesar del formidable espectro de actividades del taxol, el desarrollo clínico de esta droga ha sido muy lento, por la poca disponibilidad de este producto debido a la escasez de material vegetal y a las dificultades que presenta su aislamiento. El *Taxus brevifolia* es una especie rara de brezo que se halla muy dispersa, se calcula que la cantidad disponible de esta sustancia sólo podría cubrir el tratamiento de 1.000 enfermos.

Grupos ecologistas se han movilizado en defensa de este valioso

árbol. Durante muchos años el tejo ha sido destruido junto a otros arbustos que aparentemente no tenían valor ni para la industria maderera ni para otros usos. Los ecologistas exigen un recuento de la población de *Taxus brevifolia* que se conserva, para evitar su extinción.

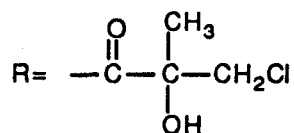
Los resultados clínicos del taxol han sido sorprendentes y esperanzadores. Esta droga tiene todavía por resolver en sus ensayos clínicos algunos problemas en la fase I, pero en la fase II muestra una excelente actividad frente al cáncer de ovario. La limitada cantidad disponible de este producto natural no ha permitido un estudio clínico completo, siendo muy posible que el taxol presente actividades significativas frente a otros tipos de cáncer.



TAXOL

El panorama del taxol como agente clínico anticáncer es esperanzador. Debido a un esfuerzo del Instituto Nacional del Cáncer (INC) de los Estados Unidos, los grupos que trabajan sobre el taxol han tenido el suministro adecuado de este producto para realizar tanto su ensayo químicos, como los ensayos clínicos. La industria farmacéutica Bristol Myers-Squib se dedica al desarrollo del taxol y se compromete tanto al suministro de dicha sustancia como a realizar los futuros ensayos clínicos.

CLOROHYSSOPIFOLINA A.



$$ID_{50} = 0.35$$

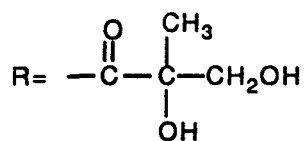
CENTAUREA HYSSOPIFOLIIA VAHL

CLOROHYSSOPIFOLINA B.

$$R = \text{H}$$

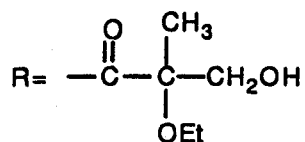
$$ID_{50} = 0.5$$

CLOROHYSSOPIFOLINA D.

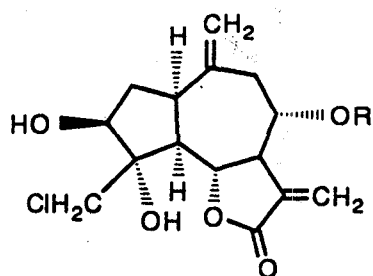


$$ID_{50} = 2.$$

CLOROHYSSOPIFOLINA E.



$$ID_{50} = 0.5$$



Como hemos dicho, actualmente la principal aplicación parece ser el tratamiento del carcinoma de los ovarios de la mujer. El taxol actúa contra la enfermedad de una manera diferente a la cisplastina. Es tóxico para todas las células, pero las células tumorales se dividen más rápidamente que las sanas y son más vulnerables al ataque del taxol, el cual muestra algunas especificidades hacia ellas.

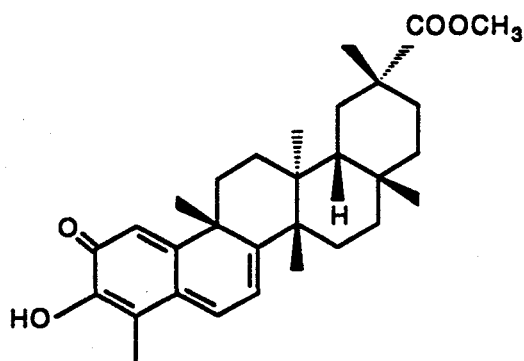
El taxol tiene muchos efectos secundarios, algunas veces importantes, actualmente se estudia la posibilidad de utilizar una combinación del taxol y la cisplastina en el tratamiento de algunas modalidades de cáncer.

A nadie se le oculta que el desarrollo del taxol como droga de uso rutinario, requiere una mejor fuente de obtención sintética de esta droga o la obtención de un producto similar más sencillo e igualmente efectivo. La perspectiva más prometedora que se abre ante el investigador, sería la de obtener material vegetal a través de la biotecnología, pero ¿El cultivo "in vitro" de células o tejidos del *Taxus brevifolia* producirá taxol?

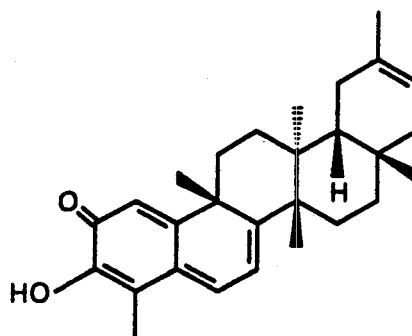
Actualmente se trabaja intensamente en la consecución de la síntesis total de taxol (tarea formidable), o de algún análogo estructuralmente más sencillo pero que mantenga la misma actividad farmacológica. Ya está descrita una síntesis parcial del taxol a partir de un diterpenoide más simple, el baccatin III, obtenido a partir de las hojas, fuente renovable, del *Taxus brevifolia*.

González y col. (1975) aislaron del *Maytenus canariensis* (Loesl.) Kund-Sund, planta endémica de las Islas Canarias conocida vulgarmente por "peralillo", tres triterpenoquinonas, dos conocidas previamente

(pristimerina y tinganona) y una nueva que denominaron iguesterina. Esta última es minoritaria y se hemisintetizó a partir de la pristimerina. También fueron obtenidos tres intermedios aromáticos, más estables a la luz que las sustancias naturales.



PRISTIMERINA



IGUESTERINA

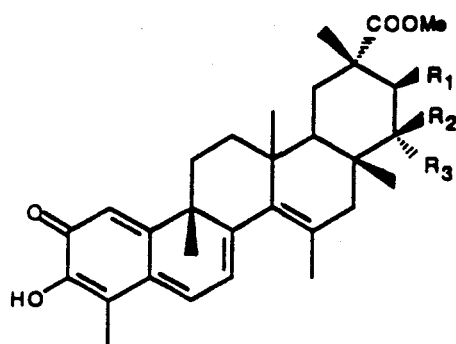
Estos autores (1977) ensayaron la actividad citostática de las tres triterpenoquinonas citadas y los derivados intermedios frente a cultivos de células HeLa siguiendo el método propuesto por Geran. Los resultados se exponen en la tabla siguiente:

Actividad citostática sobre células HeLa

Compuestos	ID ₅₀ (μg/ml)
Pristimerina	0.6
Tingenona	0.3
Igusterina	0.6
Diacetildihidropristimerin	0.3
Diacetildihidrotingenona	0.4
Diacetildihidro-igusterin	0.4
Netzahualcoyona	0.1
Netzahualcoyonol	> 1
Netzahuacoyondiol	1.0
Netzahualcoyeno	> 1
Dimetoxidihidronetzahualcoyona	70
6-Mercaptopurina	0.1

Los intermediarios tienen el mismo potencial citostático que los componentes naturales, pero son más estables.

Dentro de un programa general de investigación de los componentes de *Celastraceas* iberoamericanas, González y col. (1983-1989), aislaron de la *Orthophenia mexicana* Standley, endemismo de México, entre otros productos tres triterpenoquinonas con un nuevo esqueleto carbonado a las que le asignaron los nombres comunes netzahualcoyona, netzahualcoyondiol y netzahualcoyonol (1983, 1988) y del *Maytenus horrida* del Chaco (Paraguay) obtuvieron el netzahualcoyeno (A.G. González y col., 1988), estas tres triterpenoquinonas forman una nueva serie de productos naturales. La actividad citostática de la netzahualcoyona frente a cultivos de células HeLa (ID_{50} 0.1) (1988) es igual a la del 6-mercaptopurina usada como control. Se trata sin duda de la triterpenoquinina con mayor actividad citostática conocida. Según las normas del INC la netzahualcoyona es una molécula con condiciones óptimas para realizar con ella ensayos anti-tumorales en estadios superiores de experimentación anticáncer.



$R_1 = OH; R_2 = R_3 = O$

NETZAHUALCOYONA

$R_1 = OH; R_2 = R_3 = H$

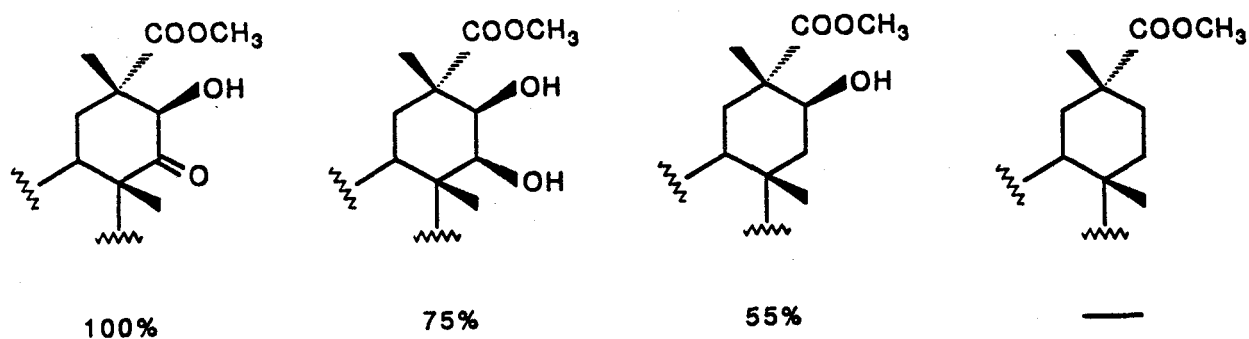
NETZAHUALCOYONOL

$R_1 = OH; R_2 = OH; R_3 = H$

NETZAHUALCOYONDIOL

$R_1 = R_2 = R_3 = H$

NETZAHUALCOYENO



Pero, estas sustancias poseen también actividad antibacteriana frente a bacterias Gram +. Pudimos establecer las zonas de la molécula que actúa como antibiótico o como citostático. Si suponemos para la netzahualcayona la actividad antibacteriana 100%, la actividad mostrada por los otros productos de la serie son 75% para el netzahualcayondiol, 55% para el netzahualcayonol y casi desaparece en el netzahualcayeno. Por tanto la acción antibiótica se centra exclusivamente en la funcionalización del anillo E, mientras que la actividad citostática depende de la conjugación del sistema metil quinona.

IV

DROGAS ANTIVIRALES

Las enfermedades bacterianas fueron prácticamente vencidas durante las décadas de los cuarenta y cincuenta con el descubrimiento y desarrollo de los antibióticos, que interfieren el metabolismo de las bacterias con estructura celular impidiendo su multiplicación sin afectar a las células normales del organismo infectado. Pero, la lucha contra las enfermedades virales está todavía en pleno desarrollo, se encuentra, respecto a las enfermedades bacterianas, en un estado similar a los años previos al descubrimiento de los antibióticos. A través de la inmunización del cuerpo humano por la vacunación se han logrado grandes éxitos como controlar enfermedades tan comunes como la viruela, la fiebre amarilla, la poliomielitis o el sarampión. Terminan cuando la respuesta inmune del cuerpo se desarrolla suficientemente. Muchas infecciones por virus se reproducen posiblemente porque el virus resiste en un estado latente.

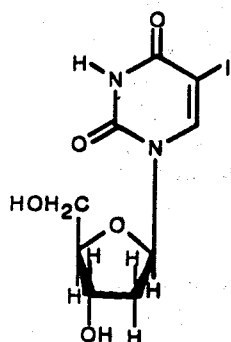
Actualmente se considera que el 60% de las enfermedades humanas son producidas por virus. Algunos de estas enfermedades como la mononucleosis crónica y la hepatitis B, son crónicas.

Los virus son las estructuras biológicas más pequeñas y de constitución más sencilla pero contienen los informes genéticos necesarios para su reproducción. Difieren de los procariotes y eucariotes en que contienen un sólo tipo de ácido nucleico. En realidad, los virus son ácido ribonucleico (RNA) o ácido desoxiribonucleico (DNA) envueltos en una

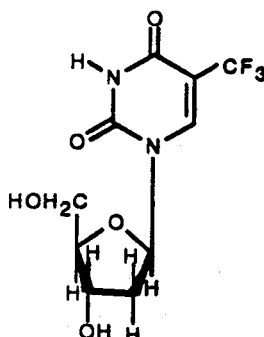
capa de proteína protectora y no pueden propagarse en medios sin vida por lo que necesitan introducirse en células huéspedes para su reproducción. La mayoría de los virus invaden tipos de células específicas siendo especialmente selectivos. Una vez que el virus ha penetrado en una célula se incorpora normalmente al ciclo vital de ésta utilizándolo para reproducir los ácidos nucleínicos y las proteínas que necesitan para su replicación. Este proceso, como es lógico, involucra tanto a enzimas celulares como virales. Si seguimos el mismo proceso utilizado para combatir las enfermedades bacterianas o el cáncer, interceptar algunos de los procesos metabólicos fundamentales de las bacterias o de las células cancerosas sin afectar a las células normales del huésped, un agente antiviral debe inhibir por lo menos uno de los pasos del proceso de reproducción del virus sin que afecte al huésped. En circunstancias óptimas la droga antiviral comprueba la infección mientras el sistema inmune se prepara para destruir las últimas partículas de virus.

Actualmente son muy pocas las drogas antivirales comercializadas. Las principales se reducen a antimetabolitos que inhiben la síntesis de ácidos nucleínicos. La primera droga nucleosídica "no natural" usada ampliamente es la idoxuridina, introducida en medicina en 1962. Fue seguida por la preparación de la trifluridina en 1964, ambas bloquean la formación de la timidina impidiendo la síntesis del DNA. En esta línea encontramos dos drogas antivirales naturales aisladas originalmente de una esponja del Caribe, sus estructuras contienen un núcleo purina, se trata de la vidarabina y la aciclovirina. La vidarabirina, también llamada adeninarabinósido, se obtiene actualmente por el cultivo de una raza de *Streptomyces antibioticus*. Fue considerada previamente como una droga

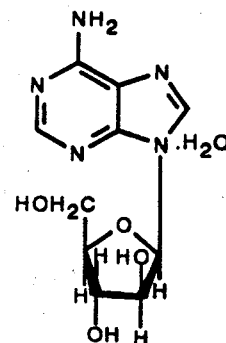
anticáncer, pero tiene también actividad selectiva frente a algunos virus.



IDOXURIDINA

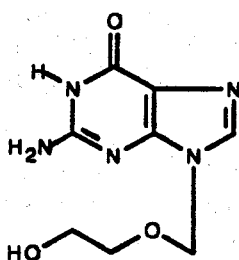


TRIFLUOROTIMIDINA



VIDARABINA

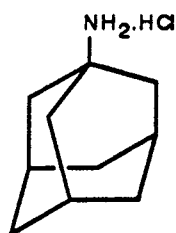
Más importante que la mayoría de los antivirales de esta época es la aciclovirina. Se trata de la droga antiviral más prometedora y menos tóxica, frente a virus tipo herpes-2 se ha usado ampliamente.



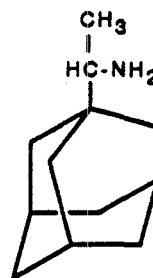
ACICLOVIRINA

Un nuevo tipo de drogas antivirales diferentes a las que hemos visto viene representado por el clorhidrato de amantadina que obtuvo licencia en 1966, y la rimantadina que fue el primer agente antiviral sistemático. Es activo frente al virus de la influenza A y se calcula que reduce la enfermedad en un 60% cuando se usa como profiláctico. Un antiviral de

estructura y espectro similares a la amantadina es la rimantadina, con menos efectos secundarios.

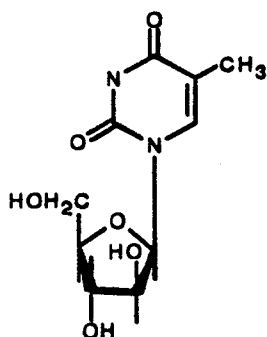


CLORHIDRATO DE AMANTADINA

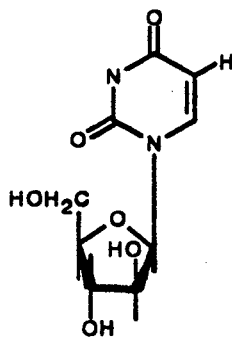


RIMANTADINA

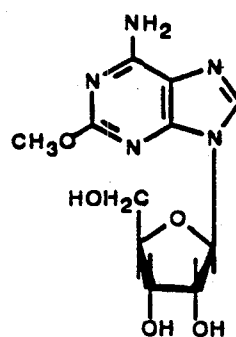
Un gran número de productos de origen marino fueron considerados en principio como agentes antivirales, pero en un estudio más profundo se encontró que las actividades antivirales de la mayoría eran muy débiles. Las sustancias de organismos marinos que presenta una actividad antivírica significativa están apareciendo ahora. Quedan los productos naturales marinos fuera de esta Memoria, me voy a referir exclusivamente a antivirales de naturaleza nucleosídica aislados de esponjas como la *Cryptotethya cripta* de la cual aisló Bergmann la esponjothimidina, la esponjosina y la esponjosiridina. El arabinósido ARA-A (9-β-D-arabinofuranosiladenina) obtenido de la *Gorgonia* mediterránea *Eunicella cavolini*, fue reconocido como agente antiviral en 1964 y ha sido usado



ESPONJOTHIMIDINA



ESPONJOSIRIDINA



ESPONJOSINA

terapéuticamente contra el herpes encefalitis a partir de los años 70. También se encuentran agentes antivirales de interés farmacológico en otros muchos grupos de productos naturales, obtenidos de todo tipo de organismos marinos.

Según hemos visto, la forma de actuar de las drogas antivirales es estimular o imitar la defensa del cuerpo. Como todavía no hay prácticamente ejemplos de drogas que estimulen los sistemas de defensa, las vacunas son todavía muy importantes, así, por ejemplo, las nuevas vacunas de la hepatitis B fueron introducidas en 1986 pero la del SIDA se hace esperar.

El interferon, término aplicado generalmente a una familia de proteínas, es una de las varias proteínas moleculares antivirales formadas cuando las células de los mamíferos son invadidas por virus; ha gozado de una gran popularidad en todos los ambientes. Al principio parecía una droga maravillosa, al ser obtenida en cantidad por tecnología recombinante de DNA se pudo ensayar ampliamente. Pero estas pruebas del interferon no han sido satisfactorias, pues no ha impedido enfermedades víricas en animales experimentales.

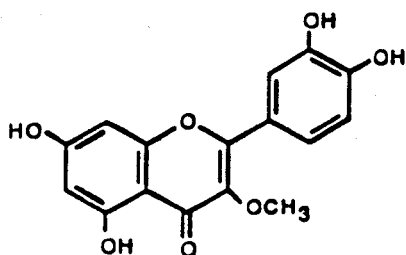
Las drogas que hemos relacionado pueden ser una esperanza para el futuro, pero sin embargo todavía hay muy pocas drogas antivíricas efectivas. No obstante, durante los últimos años aparecen con mucha frecuencia en las Revistas científicas una relación de productos naturales con actividad antivírica.

El descubrimiento de productos naturales o sintéticos que interfieren selectivamente algún paso del ciclo vital de los virus sin afectar al

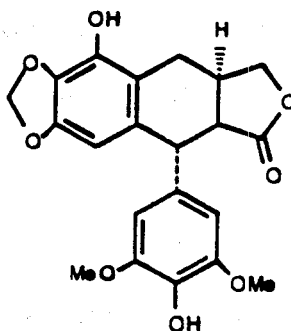
mecanismo celular facilita el estudio de la replicación de éstos. Durante los últimos años encontramos en la literatura científica de la especialidad numerosas comunicaciones sobre compuestos naturales que actúan como agentes antivirales. A título de ejemplo voy a mencionar un corto número de estos trabajos.

J.L. Castrillo y col. (1987) refieren que la 3-metilquercetina, obtenida a partir de *Euphorbia grantii*, bloquea la replicación del polivirus y virus coxsachie B2, mientras no presenta actividad frente al mencovirus. Estos autores hallaron que dicha sustancia natural es un potente inhibidor de la síntesis del ácido ribonucleico del polivirus.

Entre las **Euphorbiaceae** cuyos componentes presentan actividad antivírica significativa tenemos las especies de **Amanoa** de la Amazonia estudiadas por W.D. MacRae y col. (1988). Los extractos de hojas y cortezas de estas plantas son altamente efectivos en la inhibición de la formación de placas por el virus *sindbis* y *citomelagovirus* o virus *murina* (MEMV); tanto la fracción de los extractos orgánicos como de los acuosos son activas. Los citados autores obtuvieron de la fracción orgánica, muy activa, un constituyente activo que identificaron con la α -peltatina



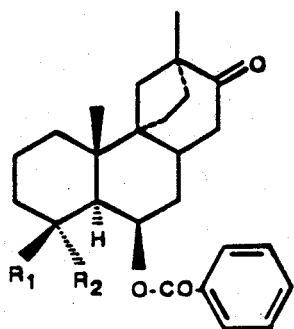
3-METILQUERCETINA

 α -(-)-PELTATINA

relacionada con la podofillotoxina, reduce significativamente los efectos citopáticos del virus herpes simples-I. W.D. MacRae y col. (loc. cit.) observan que la α -peltatina es un inhibidor potente de la formación de placas por MCMV, en un paso esencial en la replicación del ciclo después de la absorción de los virus por la célula. Por otra parte, los derivados de pristicidina B y defillina, lignanos de los que hemos hablado al tratar del cáncer, fueron mucho más efectivos frente al virus *sindbis*, los otros no mostraron actividad en absoluto.

Nosotros (A.G. González y col. 1988, 1989) hemos obtenido una serie de lignanos nuevos a partir de plantas canarias, no se ha hecho ninguna valoración de las posibles actividades biológicas de los mismos.

Las actividades antivíricas de cinco diterpenos aislados de *Scoparia dulcis* (*Serophulariaceae*) fueron estudiados por K. Hayassi y col. (1988). "In vitro" frente a herpes simple tipo I sólo el ácido scopadúlcico B inhibió la replicación vírica, no por efectos viricidas directos ni por la inhibición de la introducción del virus en la célula huésped sino porque este compuesto interfiere considerablemente el crecimiento del virus.



ACIDO SCOPADULCICO A
R₁ = COOH, R₂ = CH₂OH

ACIDO SCOPADULCICO B
R₁ = CH₃, R₂ = COOH

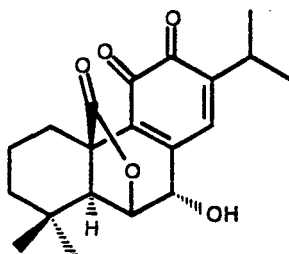
Los poliinos (poliacetilenos) son sustancias naturales que se encuentran en muchas familias de plantas y animales, todavía no se

conocen sus funciones en las células que los contienen. Algunos de estos poliinos son fotosensibilizadores y en presencia de luz de determinada longitud de onda son tóxicos para varios organismos.

El "ginseng" de Korea (*Panax ginseng*, C.A. Meyer) es una planta de largo y conocido historial de uso medicinal. Es posible que parte de su acción benéfica se deba a la actividad antimicrobiana de algunos componentes tales como los poliinos que contiene. Los dos últimos productos aislados de las raíces frescas de "ginseng" fueron dos poliinos denominados panaxynes A y B. J.B. Hudson y col., (pendiente de publicación, 1990) ensayaron su actividad antiviral en dos virus de mamíferos, cytomegalovirus musine (MCMV) y virus sindbis (SV), ambos con membranas. Ambos panaxynes poseen actividad antiviral significativa que aumenta considerablemente por irradiación con luz ultravioleta (UVA) pues ambos compuestos son fotosensibilizadores. Entre otros fotosensibilizadores de interés por su actividad antiviral podemos citar el psoraleno y derivados (A.G. González y col.) y la hipericina (Hudson, Bozzochi y Towers, 1991) (López-Bazzocchi, I. y col., 1991).

Nosotros estudiamos la actividad antivírica de varios productos naturales obtenidos en nuestros laboratorios utilizando herpes simple T, cepa KOS (HSV-1), el virus de la estomatitis vesicular indiana (VSV) y células HeLa, que fueron cultivadas en el medio de Dulbecco modificado por Eagle (DMEM), suplementado con suero fetal de ternera al 10%. En todos los compuestos ensayados se observa una gran toxicidad sobre las células y ninguna frente a las infecciones con el VSV o el HSV-1, excepto la rosmaquinona, aislada de la *S. canariensis* (A.G. González y col.), que

mostró una clara acción antiviral frente al VSV a la concentración de 25 $\mu\text{g/ml}$ y algo frente al HSH-1 (resultados pendientes de publicación).



ROSMAQUINONA

El Dr. Roland Hardman, Presidente de la "Sección de plantas medicinales y aromáticas de la Federación Internacional Farmacéutica" (F.I.P.), previo a los Congresos de la F.I.P. a celebrar en Washington D.C. del 1 al 6 de Septiembre de 1991, y en Lion, del 14 al 18 de Septiembre de 1992, presentó un breve boletín informativo que pone de manifiesto el estado actual de las investigaciones sobre las drogas antivirales entre otras. Por su actualidad y por su interés me permito reproducirlo en gran parte.

Según el Dr. R. Hardman las plantas juegan ya un importante papel en la busca de fármacos activos frente a la inmunodependencia humana (HIV-I y HIV-II) y contra la hepatitis B.

En el Congreso de Washington D.C. está previsto que el Dr. S. Rohatgi, Presidente de la "Hind. Chemical L. td Kampur", hable sobre la participación de las plantas medicinales de la India, enteras o en extractos, en el aumento de la respuesta inmune, por ejemplo para ayudar en las defensas antivirales y antitumorales. El Dr. Rohatgi ha hecho uso de plantas comunes de la India, tales como especies de *Phyllanthus*,

Terminalia o **Tinosphora** en el tratamiento de la hepatitis B y también para limitar la metástasis en el cáncer.

La Dra. Linda E. Fellows y el Dr. J.R. Nash, en colaboración con el laboratorio Jodrell del Real Jardín Botánico en Kew, escribieron recientemente, según refiere el Dr. Hardman, una excelente revisión sobre "Alcaloides con Forma de Azúcar" en la cual dicen que "estos alcaloide, de la clase pirrolidínica se parecen a las moléculas de azúcares en el reagrupamiento de los sustituyentes hidroxílicos y son con frecuencia inhibidores potenciales y específicos de las glicosidasas". Los citados autores exponen que "estos alcaloides se usan actualmente en la investigación del cáncer, SIDA, diabetes, inmunología y para el reconocimiento de la relación planta-insecto".

Por su parte el Dr. A. Stanley Tyms, Jefe del Grupo HIV del Centro de Investigación Médica de Londres, ha enviado a la Sección de Washington D.C. una comunicación sobre "Polihidroxí alcaloides de plantas: su función en el tratamiento del SIDA". Entre los alcaloides que describirá se halla una serie de alcaloides indolizidínicos obtenidos de la legumbre *Calanosperrmine australe* (Australia) y especies **Alexa** (América del Sur) y de las series pirrolizidina (alexinas). El Dr. Tyms pone especial énfasis en que la síntesis de las glicoproteínas es una parte esencial del ciclo de replicación, la fijación del virion a la célula huésped y su posterior penetración.

En este congreso F.I.P. de Washington D.C. (1991) se desarrollarán otros Symposium sobre : "SIDA; Ciencia al día y cuidado del paciente" o "Plantas medicinales con actividad anticancerígena".

El Dr. Gary S. Jacob, Jefe de glicociencia en la "Monsanto Company" de San Luis, EEUU, se propone tratar también de los iminoazúcares en el Congreso F.I.P. de Lion (1992) en una comunicación titulada "Iminoazúcares de plantas inhibidores de la replicación HIV": Expondrá resultados obtenidos usando N-butil-deoxi-nojirimicina sintetizada a partir de la 1-deoxi-nojirimicina, producto natural aislado inicialmente de plantas de especies **Morus** y luego por microorganismos tales como especies de **Streptomyces**.

También en este Congreso de Lion (1992) está prevista la intervención del Dr. A. J. Vlietinck del Departamento de Farmacia de la Universidad de Antwerp, Bélgica, para dictar una Conferencia cuyo título provisional es "Plantas Medicinales, una fuente de valiosos antivirales". En este Congreso de Lion, también se prevee que se trate de "Terapias antivirales".

El SIDA es la enfermedad que ha polarizado desde su descubrimiento el interés de la sociedad en general y del Mundo Científico en particular, tanto por su gravedad como por la incertidumbre sobre su origen y su tratamiento todavía incierto, por lo que dedicaré una especial atención a las drogas usadas para tratarla.

SIDA, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS), es la enfermedad humana que mayor impacto ha causado a la Sociedad moderna. Nos trae a la memoria los terrores provocados por la lepra o el cólera durante la Antigüedad y la Edad Media. El SIDA, detectado y puesto de manifiesto hace diez años, ha cambiado algunas costumbres y

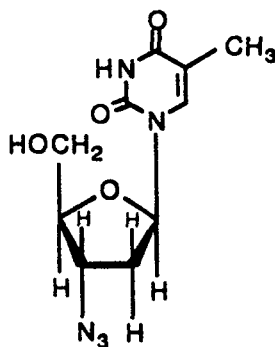
comportamientos. Afecta actualmente a unos diez millones de personas, y según pronostica la OMS, para el año 2.000 el número de afectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) puede llegar a alcanzar en el Mundo los 40 millones.

Esta enfermedad ha movilizado en pocos años los mayores recursos en el mundo, tanto en personal científico, bioquímico, médico, químico y farmacólogo, como en dinero, pero desgraciadamente, hasta la fecha no se ha descubierto ningún medicamento eficaz para combatir esta terrible enfermedad. Los especialistas en inmunología estiman que para controlar esta enfermedad hace falta, por lo menos, de diez a veinte años de trabajo intenso.

El virus AIDS responsable del SIDA es diferente a los que originan las denominadas enfermedades víricas, mientras éstos contienen RNA o DNA el virus AIDS sólo contiene RNA; se trata de un retrovirus que para replicarse requiere un enzima denominado *Transferasa reversa* que transforma su RNA en DNA en el interior de la célula infectada. Por otra parte el virus HIV sufre frecuentes mutaciones, siendo ésta una de las causas principales que dificultan el hallazgo de tratamientos eficaces. En los muchos Centros en los que se investiga sobre el SIDA se buscan afanosamente sustancias que bloqueen el enzima *Transferasa reversa*, sin perturbar la vida de la célula T anfitriona.

Según Reuben y Witcoff (loc. cit.), en 1989 la única droga autorizada para realizar ensayos frente al SIDA en humanos era la azidotimidina. Esta sustancia no cura la enfermedad pero sirve de paliativo a pesar de sus muchos efectos secundarios, algunos de ellos graves. La azidotimidina

(AZT) mimetiza la timidina y se incorpora a la cadena del DNA en fase de formación por la acción de la *Transferasa reversa*. Debido a la presencia de un grupo ázido en la molécula de azidotimidina, en lugar de un grupo hidróxilo, la cadena se rompe y el proceso biosintético se inhibe.

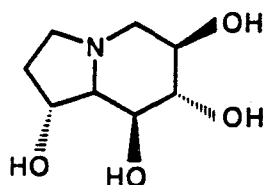


AZIDOTIMIDINA

Durante los últimos años se han popularizado, a través de las Revistas Científicas y medios de comunicación, un elevado número de drogas anti-sida, pero realmente ninguna de ellas ha llegado a ser un medicamento efectivo, aún cuando un pequeño grupo se ha singularizado hallándose actualmente algunos, muy pocos, sometidos a ensayos clínicos con humanos. Entre los más prometedores podemos citar la 2', 3'-dideoxicitidina, producto de síntesis, sin ningún grupo funcional en la posición 3', que actúa posiblemente de igual forma que la azidotimidina.

Entre las drogas investigadas con algunas posibilidades frente al SIDA tenemos un grupo de sustancias naturales con interesantes comportamientos frente al HIV. Debemos considerar, por ejemplo, un par de alcaloides denominados castanospermina, obtenido de las semillas del árbol frutal australiano *Castanoespermum australe* y de la swainsonina,

aislado de la *Swainsona* sp. Según los ensayos llevados a cabo en colaboración con el Hospital Reina Carolina, estos compuestos inhiben la replicación del virus del sida en células cultivadas. Unos investigadores americanos han demostrado que estas drogas producen alteraciones en la estructura de una glicoproteína de la superficie del HIV; con estos alcaloides se realizan actualmente ensayos clínicos en EEUU.



CASTANOSPERMINA

En 1990 la Dra. Joyce de la Compañía Oncogen de EEUU, comentó que una proteína que contiene la *Phytolacea americana*, planta venenosa de Norteamérica, podría ser una droga adecuada para el tratamiento del SIDA, porque en ensayos de laboratorio detiene la replicación del HIV en células humanas. Los investigadores unieron esta proteína a un anticuerpo monoclonal capaz de identificar el inmunosistema atacado por el virus. Los científicos que trabajan con esta proteína de la *Phytolacea americana* dicen que es tan efectiva como para poderse evitar la infección del HIV con cantidades mínimas, incluso que inhibe el HIV en personas ya infectadas.

Otra planta medicinal llamada a jugar un papel interesante en la lucha contra el SIDA es el "Pepinillo de China" (*Trichosanthus kirilawii* Maxcm.) que se usa en dicho país desde hace 20 años como abortivo. Un componente de la raíz de dicha planta ha sido patentado por la empresa

norteamericana "Genelabs". El compuesto tricosantina GL0203, principio activo aislado de la *T. kirilawii*, según ensayos realizados por esta empresa en colaboración con científicos de la Universidad de China, de Hong-Kong y la Universidad de California, puede ser efectivo frente a la infección por HIV. A raíz de los resultados obtenidos en estos estudios, la E.D.A. (Administración de Alimentos y Drogas de EEUU), ha dado luz verde para que esta droga sea investigada como fármaco antisida; ya se han iniciado los ensayos clínicos con esta proteína y la Compañía farmacéutica suiza "Sandoz" ha adquirido la exclusiva de los derechos mundiales de su venta.

V

ECOLOGIA Y BIOTECNOLOGIA

La ecología y la biotecnología son dos factores fundamentales en la investigación actual de los Productos Naturales de las plantas superiores. La ecología es un aspecto de la Ciencia que se halla en pleno desarrollo ante los graves problemas de supervivencia que se han planteado a la humanidad, por otra parte la biotecnología, a pesar del tiempo transcurrido en su desarrollo -más de tres décadas- no ha aportado a la industria farmacéutica métodos susceptibles de generalización, capaces de suministrar material vegetal sin los pigmentos naturales de las plantas y enriquecido en los metabolitos secundarios útiles en medicina. Algunos problemas puntuales han sido resueltos por la biotecnología a través del cultivo "in vitro" de tejidos o células vegetales.

Los metabolitos secundarios de las plantas superiores (productos naturales) derivan de los metabolitos primarios; mientras que la presencia de los metabolitos secundarios se halla restringida a grupos taxonómicos concretos, los primarios se encuentran en todas las familias botánicas. Hasta hace pocas décadas se decía que los metabolitos secundarios no tenían aparentemente ningún papel importante en los procesos metabólicos de las plantas superiores, se suponía que eran los productos finales de dichos procesos, es decir, que se trataba de productos de desecho de las plantas superiores.

Durante las últimas décadas, debido a los mayores conocimientos adquiridos tanto en profundidad como en extensión, sobre los productos

naturales, se han llegado a desentrañar algunas de las importantes y variadas funciones que desempeñan estos componentes orgánicos de las plantas. Hoy no se oculta a nadie la importancia que para mantener el equilibrio de la vida vegetal sobre la Tierra, tiene la regulación de la fecundación de muchas plantas a través de la atracción que ciertos productos segregados por éstas ejercen sobre insectos, aves y otros animales, eslabones fundamentales en la inseminación y diáspora vegetal.

También es importante para la subsistencia de las plantas su acción defensiva frente a sus depredadores naturales, animales u otras plantas (aleloquímica) por medio de la acción tóxica o antialimentaria de algunos de sus metabolitos secundarios.

El avance experimentado en el conocimiento de la química de los productos naturales durante los 30 últimos años, como consecuencia del extraordinario desarrollo de las técnicas de aislamiento y análisis de los mismos, ha permitido el desarrollo de la quimiotaxonomía durante las últimas décadas. Este nuevo aspecto de la Botánica descansa en el supuesto de que los caracteres bioquímicos de las plantas son más significativos como caracteres sistemáticos que los caracteres morfológicos. Para establecer el parentesco entre las plantas es indispensable conocer a fondo los constituyentes químicos de las mismas.

De momento, el método quimiotaxonómico resulta útil cuando otros caracteres específicos de la planta son escasos o difíciles de determinar. Según V.E. Tyler (1987) "la máxima utilidad del método quimiotaxonómico se logrará cuando seamos capaces de catalogar la secuencia exacta de nucleótidos en la molécula de DNA de la especie

vegetal examinada".

La importancia de la fitoquímica en la quimiotaxonomía la hemos podido comprobar en dos casos concretos, entre otros planteados durante el estudio fitoquímico que se ha realizado durante los últimos cuarenta años en nuestro Centro. Al investigar los componentes químicos de las tres Isoplexis canarias (*I. canariensis* L., *I. isabelliana* e *I. chalcantha* Svent-O'Shan.) encontramos que las tres contienen glicósidos cardiotónicos del tipo de los aislados de las Digitalis europeas. Sin embargo, de la *Isoplexis sceptrum* de la Isla de Madeira sólo pudimos obtener sapogeninas espirocíclicas, pero nada de glicósidos cardiotónicos. Estos resultados vienen a corroborar las manifestaciones de algunos botánicos que habían observado diferencias taxonómicas entre las especies canarias y la especie de Madeira.

También al estudiar los metabolitos secundarios de las Ferulas canarias (Umbelliferae) encontramos que los metabolitos secundarios aislados de ejemplares de *Ferula linkii* recolectados en la Isla de Tenerife, difieren de los obtenidos a partir de ejemplares de *Ferula linkii* recolectados en la Isla de Gran Canaria. Actualmente se diferencian claramente dos variedades que han sido denominadas: *Ferula linkii* var TF y *F. linkii* var. GC.

Para los taxónomos resulta del máximo interés la obra de R. Hegnauer "Chimiotaxonomía de Las Plantas" (1962-1986). Se ha probado que en las plantas superiores los metabolitos secundarios tienden a ser biosintetizados en células especializadas en las cuales se van acumulando, ésto contrasta con los metabolitos primarios que se biosintetizan en todos

los tejidos. Los metabolitos secundarios que se usan por su actividad biológica -fármacos, perfumes, saborizantes, insecticidas, etc- generalmente tienen un gran valor comercial. Por otra parte, las estructuras y configuraciones de estos compuestos vegetales son generalmente de tan alta complejidad que hacen muy difícil la síntesis de la mayoría de ellos y en caso de lograrse resultaría económicamente inaceptable para la Industria Farmacéutica, de aquí que, todavía hoy, se continúan obteniendo muchos productos naturales de interés comercial a partir de plantas silvestres. El problema radica en que la explotación irracional de algunas especies silvestres sin ir acompañada de una repoblación adecuada ha llevado al borde de la desaparición de especies valiosas como ha estado a punto de ocurrir con las **Dioscoreas** mexicanas, las mejores fuentes de diosgenina. Por otra parte, la destrucción sistemática de sus hábitat naturales (destrucción de selvas tropicales o urbanizaciones en zonas de interés botánico) o el cambio drástico de sus habitat naturales (aumento de las industrias nocivas, de la densidad poblacional en su entorno o cambios climáticos) están provocando un gran desastre ecológico. Esto representa una amenaza tan grave para el bienestar, incluso para la existencia misma del hombre, que ha llegado a inquietar seriamente a los científicos y a los políticos del Mundo. Organismos científicos o políticos internacionales han organizado encuentros para buscar soluciones viables a estos problemas cruciales. Así, por ejemplo, el 25 de Junio de este año (1991), se iniciaron en Madrid unas Sesiones Internacionales organizadas por el "Programa de Naciones Unidas para El Medio Ambiente" (PNUMA) para tratar sobre la defensa de la biodiversidad de las especies en el Mundo; a esta Reunión asistieron representantes de unos 100 países. El Director del PNUMA Dr.

Mostafa K. Tolba comentó, antes de la inauguración del evento, que "durante dos siglos se ha subestimado o ignorado la biodiversidad, lo que ha significado una invitación extendida a las personas, a las Industrias y a los Gobiernos para que utilicen mal la biodiversidad y la destruyan como si se tratara de un recurso gratis e indefinido".

Durante la inauguración de las citadas Sesiones, José Borrel, Ministro del Gobierno español, habló sobre el riesgo de desaparición de más de un millón de especies en los próximos años, así como de la necesidad de poner en marcha medidas técnicas y financieras para tratar de evitarlo. Al mismo tiempo el Director ejecutivo de PNUMA afirmó que es "apremiante llegar a un convenio que comprometa al Mundo entero porque está en juego la preservación de la especie humana que necesita de la diversidad biológica para su desarrollo y para hacer frente a las necesidades presentes y futuras, especialmente en el campo de la alimentación y la medicina". Al tratar sobre los problemas financieros para poner en marcha el citado convenio se hizo hincapié en que mientras los países desarrollados tienen tecnología y dinero, los países en desarrollo disponen de los recursos biológicos. La puesta en marcha de Programas de esta envergadura resulta muy costosa, en las citadas sesiones se habló de cifras en torno a los doscientos mil millones de pesetas.

En estas circunstancias no puede extrañarnos que desde hace bastantes años se estén perdiendo especies vegetales, muchas de ellas potenciales fuentes de moléculas valiosas para el bienestar o la salud del hombre, así como para otros usos. Muchas de estas especies han desaparecido antes de ser conocidas ni estudiadas botánica, química o

farmacológicamente. Podemos, por tanto, considerar que constantemente el hombre está perdiendo posibilidades de descubrir nuevas drogas que podrían terminar con algunas de sus enfermedades pendientes.

La Industria Farmacéutica, para hacer frente a las dificultades que presenta la obtención de material vegetal, ha explorado otras alternativas. Durante las últimas décadas se ha buscado una tecnología adecuada, con el fin de mejorar los resultados del cultivo "in vitro" de tejidos y células especializadas de las plantas superiores para obtener en forma suficiente y continuada el material vegetal que demanda la Industria.

A las dificultades expuestas para mantener con regularidad la explotación industrial de las plantas medicinales, se vienen a sumar las condiciones geopolíticas de los países tradicionalmente suministradores del material vegetal procedente tanto de plantas silvestres como de plantas cultivadas, pues según Shieder (1984) la mayoría de las plantas medicinales que se cultivan genéticamente son de "tipo silvestre", si exceptuamos algunas especies tan importantes como el *Papaver somniferum*, *P. bracteosum*, *Cinchona* ssp, *Digitalis lanata* o *Mentha piperita*. El descubrimiento de nuevas especies o variedades de una familia botánica puede ser transcendente para su explotación industrial, así por ejemplo, el hallazgo por Neubaur y Montres (1963) del *Papaver bracteosum*, que produce el 98% del alcaloide tebaina fácilmente transformable en la droga útil codeína, usada como analgésico y sedante, que se obtenía como producto minoritario junto a la morfina del *P. somnifero*, significó una importante ayuda en la lucha contra el uso abusivo de drogas alucinógenas (morfina y heroína).

Según M.F. Balandrin y col. para mejorar el rendimiento de determinados constituyentes naturales en células o tejidos vegetales cultivados "in vitro" se deben observar, entre otros, los requisitos siguientes: a) Selección de los genotipos adecuados; b) relación de células clonadas de alto rendimiento y c) manipulación adecuada de los parámetros del medio ambiente y del medio de cultivo. En la literatura se describen métodos especiales para cultivar "in vitro" tejidos o células de órganos vegetales específicos, que permiten obtener con excelentes rendimientos y costos asequibles productos naturales de uso común como medicamentos o para otros usos. Como ejemplo podemos mencionar la obtención de los alcaloides quinina (antimalárico y antipirético) y la quinidina (antiarrítmico) aislados de la planta iberoamericana *Cinchona ledgeriana*. Cuando se obtienen a partir de plantulas de *C. ledgeriana* de cultivo "in vitro" se incrementa el rendimiento de dichos alcaloides, cuando las plantulas llegan a las 38 semanas contienen quinina y quinidina en la misma proporción que ejemplares silvestres de un año de edad.

El material vegetal que se obtiene por cultivo "in vitro" de células o tejidos de las plantas de interés industrial como fuente de metabolitos secundarios, ofrece una gran ventaja sobre el material procedente de plantas silvestres o cultivadas normalmente porque los primeros carecen de los pigmentos vegetales que contienen en abundancia los segundos. Esto hace que la purificación, tanto de los extractos como de los metabolitos secundarios sea más fácil y, por tanto, más económica en el primer caso que en el segundo.

Es muy grande la incertidumbre sobre el número de plantas

superiores descritas por los científicos, pero todavía es mayor al tratar de dar una cifra aproximada de las especies que viven sobre la Tierra, pues ya hemos dicho en diferentes momentos que el número de plantas desconocidas por el hombre es muy elevado y muchas desaparecen antes de que sean descritas por los botánicos y sometidas a estudios fitoquímicos o farmacológicos. En las "Sesiones en defensa de la biodiversidad de las especies" que hemos mencionado (Madrid 1991), se barajan cifras en torno a los 30 millones de especies existentes en el Mundo de las cuales sólo 1'4 millones de especies han sido descritas por los científicos. Según expertos de la ONU unas 40.000 especies naturales desaparecen cada año del Mundo. De las especies naturales descritas, unas 250.000 son plantas superiores y las otras son insectos, aves, mamíferos, peces y microorganismos. Se especula mucho sobre el número de plantas superiores que viven sobre la Tierra, muchos científicos elevan la cifra a 750.000, reiteramos que el número de plantas desconocidas todavía es muy elevado.

En este sentido podemos referirnos a los datos locales dados sobre el Brasil por los Profesores brasileños Dres. Gottlieb y W.B. Mons; estos excelentes investigadores consideran que la flora tropical representa más del 50% de la flora mundial, estiman en unas 120.000 especies las plantas superiores endémicas del Brasil. El estudio químico y farmacológico de esta incalculable riqueza forestal ha empezado recientemente, según dichos científicos, a ser valorada por los brasileños que han mostrado cierto interés por el estudio de los productos naturales de su rica y apasionante flora realizados durante las últimas décadas, pero todavía se hallan pendientes de investigar más del 99% de las especies de plantas endémicas del Brasil. Si tenemos en cuenta el ritmo creciente que está experimentando

la deforestación en los países tropicales en general y el Brasil en particular muchos miles de plantas desaparecerán antes de ser conocidas. Se puede afirmar que están desapareciendo muchas especies vegetales sin desvelar el secreto de sus productos naturales que potencialmente pueden representar medicamentos capaces de curar o al menos mejorar alguna de nuestras dolencias.

Ya hemos visto como las dificultades de la industria para obtener material vegetal ha sido uno de los principales factores para que los investigadores busquen nuevas vías que les garanticen un suministro regular del mismo. A parte de los cultivos "in vitro" de células y tejidos especializados se han ido madurando técnicas que permiten usar los sistemas enzimáticos como biocatalizadores porque, a pesar del espectacular avance logrado por la síntesis y hemisíntesis de los metabolitos secundarios, apoyadas en nuevos y sofisticados catalizadores inorgánicos que han permitido el desarrollo de reacciones tan específicas como las regio- y estereo-selectivas, en la mayoría de los casos no son viables para la Industria farmacéutica por su complejidad y elevado coste.

Los éxitos logrados por los catalizadores inorgánicos en síntesis estereoespecíficas de productos naturales complejos, muchas veces con el rendimiento óptico del 100/100, ha impulsado al uso de enzimas o complejos enzimáticos como biocatalizadores en lugar de los catalizadores inorgánicos. En el estado actual de la tecnología, los enzimas aislados pueden formar metabolitos secundarios con mayor rendimiento que las plantas de las que proceden, pero también pueden no formarlos o sintetizar sustancias diferentes. A pesar de los resultados positivos de algunos

ensayos por dificultades técnicas o biológicas estos sistemas no han podido ser industrializados. Los progresos técnicos del empleo de los enzimas inmovilizados para su uso prolongado en reactores continuos son muy lentos.

Podemos afirmar que la biotecnología juega un papel cada día más importante en la búsqueda de métodos para lograr la producción masiva de material vegetal para suministrar a la industria de fármacos, perfumes, alimentos, pesticidas o insecticidas naturales, a través de cultivos "in vitro" de los tejidos o células de plantas superiores que biosintetizan específicamente los metabolitos secundarios que interesan por su alto valor comercial.

Resulta sugestivo que se pueda lograr por el cultivo "in vitro" un incremento del material vegetal junto a un aumento en el rendimiento del producto natural que se busca. En nuestro Centro tenemos varias plantas que por el interés de los metabolitos identificados sugieren la necesidad de someterlas a un estudio biotecnológico. Así, por ejemplo, sabemos que la fuente industrial de la cortisona y otros corticoides hidroxilados en el C-11 es la diosgenina (sapogenina espirocíclica aislada de las **Driscoridas** mexicanas) o de otros esteroides, ninguno de ellos está funcionalizado en C-11. La Industria introduce el hidroxilo en esta posición por fermentación, proceso industrialmente engorroso y caro, o por vía química también complejo y costoso. Nosotros (A.G. González, 1970) obtuvimos de la planta canaria *Tamus edulis* Lowe un conjunto de sapogeninas espirocíclicas nuevas oxigenadas sobre C-11. Se trata de los únicos esteroides encontrados en la naturaleza funcionalizados en C-11. Este

descubrimiento potencialmente abarata la hemisíntesis de los corticoides oxigenados en C-11. El gran inconveniente para comercializar estas sapogeninas está en que el *Tamus edulis* es una planta muy pequeña y con bajo rendimiento en sapogeninas. El cultivo masivo "in vitro" de tejidos o células especializadas del *Tamus edulis* podría resolver el problema. Tampoco puede descartarse la posibilidad de usar enzimas aislados de dicha planta, de todas formas se trata de un reto planteado a los biotecnólogos, su solución puede ser de interés económico.

LITERATURA CONSULTADA

Arcamone, F., Bonino, C., Chanin, E.B., Ferretti, A., Panella, P., Tonolo, A. and Vero, I.; Nature, **18**, 238-239 (1960).

Balandrin, M.F., Klocke, J.A., Wurtele, E.S. and Bollinger, W.H.; **Natural Plant Chemical: Sources of Industrial and Medicinal Materials**; Science, **228**, 1154-1160 (1985).

Bermejo, J., Bretón, J.L., Fajardo, M. y González, A.G.; **Terpenoids from the Sonchus. VI. Tuberiferine from *Sonchus tuberifer* Svent.**; Tetrahedron Letters, **36**, 475-476 (1967).

Bretón, J.L., Benítez, J.D. and González, A.G.; **Structure of The anhydrocanariengennine A**; Chem. and Indust., 513 (1959).

Bretón, A.G. and González, A.G.; **Glycosides and Aglicones from *Isoplexis isabelliana* W.B.**; Chem. and Ind., 205 (1960).

Castrillo, J.L., Bergue, D.V., Carrasco, L.; **3-Methylquercetin Is a Potent and Selective Inhibitor of Poliovirus RNA Synthesis**; Virology, **152**, 219-227 (1986)

Farnsworth, N.R., Akerele, O., Bingel, A.S., Svejarto, D.D. and Guo, Z.; Bolletín of the World Health Organizacion, **63(6)**, 965-981 (1985).

Farnsworth, N.R.; **Regreso a Las Plantas Medicinales**; El Mercurio, 3-Abril-1991. Santiago de Chile. Chile.

Fleurentin, J. y Pelt, J.M.; **Las Plantas Medicinales**; Mundo Científico, **10**, 927-934 (1990).

Freire, R., González, A.G., Salazar, J.A. y Suárez, E.; **Eduligenin and Lowegenin, two new sapogenins from *Tamus edulis***; Phytochemistry, **9**, 1141-1146 (1970).

Freire, R., González, A.G., Suárez, E.; **Nuevas Fuentes de Sapogeninas Esteroidales. V. *Tamus edulis* Lowe**; An. Fís. Quím., 745-749 (1968).

González, A.G., Bretón, J.L. Benítez, J.D.; **Glucosidos de Las Serophulariaceas Canarias. III. Estructura de la Canarigenina (Canarigenina A)**; An. Fís. Quím., **56**, 85-92 (1960).

González, A.G.; **New Sources of Steroid Sapogenins. VIII. Scephtrymgenin and Isoplexigenin A, B, C and D from *Isoplexis scephtrum***; Tetrahedron, **26**, 3222-3226 (1970).

González, A.G., Estévez, R. and Jaraiz, I.; **New Soruces of Natural Coumarins. XVIII. Structure of Sabandinin and other Coumarins Isolated from the Roots of *Ruta pinnata***; Phytochemistry, **10**, 1021-1626 (1971).

González, A.G., Freire, R., Salazar, J.A. y Suárez, E.; Nuevas Fuentes de Sapogeninas Esteroidales. XIII. Funchaligenina, Nueva Sapogenina Esteroidal de la *Isoplexis sceptrum* Stend.; An. Quím., **68**, 1021-1027 (1972).

González, A.G., Bermejo, J., Bretón, J.L., Triana, S.; Constituents of Compositae. XV. Clorohyssopifolins A and B, Two New Sesquiterpens Lactones from *Centaurea hyssopifolia* Vhal; Tetrahedron Letters, **20**, 2017-2020 (1972).

González, A.G., Bermejo, J., Bretón, J.L., Massanet, G.M. and Triana, J.; Constituents of Compositae. XXIII. Clorohysipifolins C, D y E y Vhlenin, four New Sesquiterpene Lactone from *C. Hyssopifolia*; Phytochemistry, **13**, 1547-1549 (1974).

González, A.G., Francisco, C.G., Freire, R., Hernández, R., Salazar, J.A. and Suárez, E.; Iguesterin a New Triterpene from *Catha cassinoides* W.B. (*Maytenus canariensis* Loes L.); Phytochemistry, **14**, 1067-1070 (1975).

González, A.G., Trujillo, J.M., Estévez, R., Pérez, J.P.; Componentes de Umbellíferas. IV. Lignanos del *Bupleurum Frutiscens*; An. Quím., **71(1)**, 109 (1975).

González, A.G., Bermejo, J., Bretón, J.L., Massanet, G.M., Domínguez, B. y Amaro, J.M.; The Absolute Configuration of The Sesquiterpene Lactones Centaurepensin (Chorohyssopifolin A), Cenoplitin (Clorohyssopifolin E) and Repin; J.C.S., Perkin Trans., **17**, 1663-1666 (1976).

González, A.G., Francisco, C.G., Freire, R., Hernández, R., Salazar, J.A. and Suárez, E.; Lindleytin a New Phenolic Galloylglucoside from *Aeonium lindleyi*; Phytochemistry, **2**, 344-346 (1976).

González, A.G., Darias, V., Boada, J.M. and Alonso, G.; Study of The Citostatic Activity of Iguesterin and Isolated Compounds; Jour. Med. Plant. Research (Planta Médica), **32**, 282-286 (1977).

González, A.G., Darias, V., Boada, J.M. and Feria, M.; Pharmacological Study of Lindleyina; Il. Farmaco, 450-467 (1978).

González, A.G.; Natural Productos Isolated from Plants of The Canary Islands. Biogeography and Ecology in The Canary Islands; Ed. Junk, B.V. The Hague, 297-326 (1978).

González, A.G., Darias, V., Alonso, G., Boada, J.N., Feria, M.; Cytostatic Activity of Sesquiterpene Lactone from Compositae of The Canary Islands; Jour. Med. Plant. Research (Planta Médica), **33**, 356-359 (1978).

González, A.G., Pérez, J.P. y Trujillo, J.M.; Synthesis of Two Arylnaphthalene Lignans; Tetrahedron, **34**, 1011 (1978).

González, A.G., Darias, V., Alonso, G.; **Cytostatic Lingnans Isolated from *Haplophyllum hispanicum***; Jour. Med. Plant. (Planta Médica), **34**, 200-203 (1979).

González, A.G., Darias, J., Alonso, G. and Estévez, E.; **The Cytostatic Activity of The Clorohyssopifolins, Chorinated Sesquiterpene Lactones form Centaureae**; Jour. Med. Plant Research (Planta Médica), **40**, 179-180 (1980).

González, A.G.; **Antitumorales de Plantas Superiores de Canarias: 1^{er} Centenario de La Real Ac. de Med. Tenerife**. 1981.

González, A.G.; **Productos Naturales Aislados de Plantas de Las Islas Canarias**; Instituto de Estudios Canarios; Exmo. Cabildo Insular de Tenerife, 151-178 (1982).

González, A.G., Darias, V. and Estévez, E.; **Contribution to The Biological Study of *Spongia officinalis***; Il Farmaco, **5**, 179-188 (1982).

González, A.G., Estrada, D.C., Martín, J.D.; **New Antimicrobial Diterpenes from The Marine Sponge *Spongia officinalis***; Tetrahedron, **20**, 4009-4013 (1984).

González, A.G., de la Rosa, R., Trujillo, J.M.; **Synthesis of New Tetralin Lignans**; Tetrahedron, **42(14)**, 3899 (1986).

González, A.G., Lopez, I. Ferro, E.A., Ravelo, A.G., Luis, J.G., Aguilar; **Taxonomy and Chemotaxonomy of Celastraceae**; Bioch. Syst. and Ecol., **14**, 478-480 (1986).

González, A.G., Ferro, E.A., Ravelo, A.G.; **Triterpenes from *Maytenus horrida***; Phytochemistry, **26**, 2785-2787 (1987).

González, A.G., Luis, J.G. y Ravelo, A.G.; **Plantas Iberoamericanas, Fuentes de Moléculas Bioactivas -CELASTRACEAS-**; Ed. AIETI y OEI, pág. 121. 1987. Madrid.

González, A.G., Bretón, J.L., Navarro, E., Trujillo, J., Boada, J. and Rodríguez, R.; **Phytochemical Study of *Isoplexycis chalcantha***; Jour. Med. Plant Research, **1**, 9-11 (1985).

González, A.G., Bazzocchi, I.L., Ravelo, A.G., Luis, J.G.; **Triterpenos y Triterpenoquinonas de la *Rzedowskia tolantonguensis* (Celastraceae)**; Rev. Latinoamer. Quím., **18**, 83-85 (1987).

González, A.G., González, C.M., Ferro, E.A., Ravelo, A.G., Domínguez, X.A.; **Triterpenes from Celastraceae**; J. Chem. Research (S), 20-21 (1988).

González, A.G., Ravelo, A.G., Bazzocchi, I.L., Jiménez, J., González, C.M.; **Biological Study of Triterpene Quinones from Celastraceae**; Il Farmaco, **XLIII (6)**, 501-505 (1988).

González, A.G., Estévez, R., Matos; **Salicifodiol a New Furo lactone Tipo Lignan from *Bupleurum salicifolium***; J. Nat Prod., **52**, 1939-1949 (1989).

González, A.G., Luis, J.G. y Ravelo, A.G.; **Plantas Iberoamericanas Fuentes de Moléculas Bioactivas -LAMIACEAE-**; Ed. AIETI, págs. 1-220, 1990. Madrid.

González, A.G.; **New Biological Products Isolated and Studied in The I.P.N.O.; Actual Ehim. Ther.** 11° serie. 1984.

Gottlieb, O.R. and Mors, W.B.; **Potential Utilization of Brazilian Wood Extractives;** J. Agric. Food Chem., **28 (2)**, 196-215 (1980).

Haslam, E., Lilley, T.H., Ya Cai, Martin, R., Magnolato, D.; **Traditional Herbal Medicines -The Role of Polyphenols-;** Química Médica, **55**, (1989).

Hegnauer, R.; Chemotaxonomic der Pflanzen, **1-7**, Birkhauser Verlag, Basel. 1962-1986.

Hardman, R.; **Section form Medicinal and Aromatic Plants;** International Pharmacy Journal, **5 (1)**, 49 (1991).

Hayashi, K., Niwayama, S., Hayashi, T., Nago, R., Ochiai, H. y Morita, N.; **Actividad Antivirica In Vitro e In Vivo del Acido Scopadulcico B obtenido de La *Scoparia Dulcis*, Scrophulariaceae, Contra el Virus Herpes Simple Tipo 1;** Antiv. Research, **9**, 345-354 (1988).

Herbal Pharmacology in The Poeples Republic of China (A trip report of the American Herbal Pharmacology Delegation); National Academic of Sciences. 1975. Washington D.C.

Hudson, J.B., Bazzocchi, I.L., Towers, G.H.N.; **Antiviral Activities of Hypericin;** Activiral Research, **15/12**, 101-102 (1991).

Hudson, J.B., Gaham, E.A. and Lee, T.Y.; **Antiviral Propieties of Polyines Isolated from *Panax ginseng*;** (en publicacion, 1989).

Kingston, D.G.I., Samaranayake, G. and Ivey, C.A.; **La Química del Taxol, Un Util Agente Anticancerígeno;** Jour. of Nat. Prod., **53 (1)**, 1-12, (1990).

López-Bazzocchi, I., Hudson, J.B. and Towers, G.H.N.; **Antiviral Activity of The Photoactive Pigment Hypericin;** Photochemistry and Photobiology, **51**, 945 (1991).

MacRae, W.D., Hudson, J.B. Towers, G.H.N.; **α -(-)-Peltatin and Antiviral Constituent of *Amanoa aff. oblongifolia*;** Jour. of Ethnopharmacology, **22**, 223-226 (1988).

MacRae, W.D., Hudson, J.B. and Towers, C.H.N.; **The Antiviral Action of Lingnas, *Planta Médica*,** **55**, 5-8 (1989).

Moujir, L., Gutiérrez-Navarro, A.M., González, A.G., Ravelo, A.G. and Luis, J.G.; **Mode of Action of Netzahualcoyone;** Antimicrobial Agents an Chemotherapy, **35**, 211-213 (1991).

Navarro, E.; Aislamiento y Estudio de Los glucosidos de La *Isoplexis chalcantha* y de Sus Metabolitos Secundarios, Estudio Famacológico Preliminar del Uzarigenin-glucosido-canarosido. Tesis Doctoral presentada en la Universidad de La Laguna, 1984.

Oxalde, L.; **Havesting Drugs**; Chemistry in Britain, 9-10 (1991).

Reuben, B.G., Wittcoff, H.A.; **Pharmaceutical Chemicals in Perspective**; Ed. John Wiley Sons. 1989. New York.

Shellard, E.J.; **Medicines form Plants With Special Reference to Herbal Productos in Great Britain**; Planta Médica, 121-123 (1987).

Shieder, O.; Biogene Arfneistoffe, (Czygan, F.C. ed.), 77-300. Fried. Vieweg & Shon, Braunschweg.

Tyler, V.E; **Medicinal Plants Research**; Planta Médica, 95-100 (1988).

Wagner, H.; **Natural Products as Medicinal Agents** (Beal, J.L., Reinhard, E. Eds.), pp 217-242. Hippokrates Verlag. Stuttgart.