

BIODIVERSIDAD EN CANARIAS: FUENTE DE PRODUCTOS NATURALES

José Luis A. Eiroa Martínez.

Grupo de Investigación "Bioquímica Farmacológica"

Departamento de Química. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Resumen

Los compuestos elaborados por las plantas y más concretamente los metabolitos secundarios constituyen una fuente de sustancias que pueden tener diferentes aplicaciones y que denominamos *productos naturales*. Las islas oceánicas como las Islas Canarias se caracterizan por amplia biodiversidad lo que se traduce en una gran variedad de endemismos cuya taxonomía requiere en algunos casos el estudio de los caracteres químicos (quimiotaxonomía) como una herramienta complementaria en este proceso. Fruto de esta biodiversidad es el empleo de estos productos naturales aislados de especies endémicas canarias como fuente compuestos antitumorales.

Palabras Clave: Productos naturales, biodiversidad, Quimiotaxonomía, Asteraceae, Compositae, Gonospermum, Tanacetum, lactonas sesquiterpénicas, leucemia.

Abstract

The compounds produced by plants and more specifically the secondary metabolites constitute a source of substances that can have different applications and that we call natural products. Oceanic islands such as the Canary Islands are characterized by extensive biodiversity, which translates into a great variety of endemisms whose taxonomy requires in some cases the study of chemical characters (chemotaxonomy) as a complementary tool in this process. The result of this biodiversity is the use of these natural products isolated from endemic Canary Island species as a source of antitumor compounds.

Keywords: natural products, Biodiversity, Chemotaxonomy, Asteraceae, Compositae, Gonospermum, Tanacetum, sesquiterpene lactones, leukemia.

1. INTRODUCCIÓN

Desde los inicios de la civilización, el ser humano ha buscado en el reino vegetal, además del alimento, los diferentes materiales que necesitaba para la construcción de sus hogares, herramientas y medios de transporte, pero también ha buscado en las plantas aquellas sustancias que le permitían aliviar sus dolencias y como remedio para combatir algunas enfermedades. La razón de todo ello es que las plantas constituyen verdaderos laboratorios químicos donde se lleva a cabo la síntesis de una amplia variedad de compuestos, los cuales podemos agrupar en dos grandes tipos:

- ***Metabolitos Primarios.***
- ***Metabolitos Secundarios.***

Los *metabolitos primarios* lo conforman un conjunto de compuestos que desarrollan unas funciones bien definidas en las plantas y cuyos objetivos son los más básicos presentes en todos los organismos vivos como son, proveer soporte, alimento, relación con otros seres vivos y permitir la reproducción de las especies que los producen. Entre estos compuestos químicos tenemos los carbohidratos, las proteínas y las grasas, cuyo nexo común es que todos ellos sirven de alimento tanto a los seres humanos como a los animales. Los *metabolitos secundarios*, sin embargo, suelen ser sustancias, a veces elaboradas en pequeñas cantidades, que aparentemente no parecen presentar una función específica determinada y que no guardan una vinculación directa con el mantenimiento de la vida de la especie en cuestión, pero que diferentes estudios han puesto de manifiesto que juegan diferentes roles. Muchos de estos compuestos son elaborados con el fin de actuar como disuasorios de animales e insectos, ya sea por su sabor, su olor o por el efecto que pueda producir la ingesta de los mismos, evitando de esta manera que las especies herbívoras las empleen como posible alimento; en otros casos estas sustancias actúan como verdaderos venenos mortales para aquellas especies que bien por error o por inexperiencia lleguen a consumirlas. En otras ocasiones el mecanismo de acción de estos compuestos es el de evitar la competencia de otras especies que podrían competir con ellas por los nutrientes, el agua, la luz y el espacio vital, actuando de esta manera evitan la proliferación de competidores esparciendo estas sustancias por diferentes procedimientos, en su medio ambiente circundante. Por el contrario, en ciertas ocasiones estos metabolitos secundarios segregados por las plantas tienen como función atraer a ciertos tipos de organismos, como suelen ser los insectos, para llevar a cabo procesos de reproducción de las mismas mediante mecanismos como la polinización o la distribución de semillas. Incluso

se han observado procesos a tres bandas donde una planta es capaz de emitir compuestos que atraigan insectos que a cambio de alimento o protección a su vez actúan como protectores frente a otros insectos que se alimentan de la planta.

Estos metabolitos secundarios, a los que también se les suele llamar comúnmente **productos naturales**, han sido empleados por el ser humano a lo largo de la historia como fuente de sustancias con propiedades muy diversas: curativas (como ejemplo, tenemos la penicilina, los antibióticos, antitumorales), aromáticas (obtención de aceites esenciales como base para la elaboración de productos de cosmética), analgésicas (aspirinas, morfina, cocaína), estimulantes (caféina, nicotina), etc. Muchas de las especies que elaboran productos naturales que presentan estas características son conocidas desde los principios de la civilización por las diferentes culturas que fueron adquiriendo los conocimientos que permitieron su empleo, otras muchas han sido descubiertas recientemente como consecuencia de la búsqueda de nuevos recursos y seguramente habrá otras muchas que están aún por descubrirse. Cuando este producto natural, ya sea generalmente puro o mediante algunas modificaciones estructurales es usado como medicamento, entonces suele hablarse de **principio activo**. Hasta la década de los 80 la principal fuente de **productos naturales** de interés farmacológico fueron las plantas terrestres. Sin embargo, hoy en día un número significativo de compuestos de origen marino que han sido sometidos a procesos antitumorales preclínicos y clínicos ha aumentado de forma significativa.

2. BIODIVERSIDAD

Las islas oceánicas se definen como aquellas que emergieron directamente de los fondos oceánicos y que jamás han estado unidas a ninguna masa continental lo cual determina que estos territorios geográficamente bien definidos se caracterizan por la existencia de endemismos como un fenómeno generalizado, de tal forma que las islas oceánicas son las que alberga mayor cantidad de especies exclusivas y buen ejemplo de ellos son las Islas Canarias. Este hecho determina que este tipo de islas hayan sido consideradas como ejemplos de diferenciación y especiación de la flora en particular.

En 1988 Norman Mayers definió el concepto de *punto caliente de biodiversidad* para referirse a aquellas áreas del planeta que presentan una alta biodiversidad donde se concentra tal cantidad de especies y que además se encuentra sometido a importantes amenazas antropogénicas que amenazan su conservación. Las Islas Canarias se encuentran integradas en la región biocli-

mática mediterránea, que es una de los 25 puntos calientes que se conocen en la actualidad. Dentro de Canarias, el punto más caliente con la mayor biodiversidad exclusiva en la superficie más reducida que se conoce en Europa está situado en La Cruz del Carmen (La Laguna), en la isla de Tenerife.

El estudio de las floras insulares resulta de especial interés en el conocimiento de los procesos evolutivos ya que este tipo de territorios se caracteriza por un elevado porcentaje de endemismos como es el caso de las Islas Canarias. Este elevado porcentaje de especies exclusivas, cerca del 40% del total de la flora nativa, lo cual convierte a estas islas en uno de los lugares con mayor índice de biodiversidad a escala mundial.

Fig. 1. Especies de plantas vasculares

	Azores	Cabo Verde	MACARONESIA Canarias	Madeira	Salvajes
Nº de islas	9	10	7	2	3 (islotos)
Superficie total (Km ²)	2.341	2.220	7.496	807	4
Nº total de especies	843	650	1.860	1.141	92
Nº de endemismos	44	92	520	120	8

Fuente: elaboración propia.

Así, como podemos ver en la fig. 1, de un total de aproximadamente de 1860 especies de plantas vasculares, 560 son endemismos de las islas, lo cual represente alrededor de un 28%, lo que las convierte junto con los restantes archipiélagos de la región de la Macaronesia (Islas Azores, Archipiélago de Madeira, Islas de Cabo Verde e Islas Salvajes), en uno de los enclaves florísticos más importantes a nivel mundial, lo que convierte a las islas en verdaderos laboratorios donde poder estudiar los procesos de evolución vegetal.

En el caso de las Islas Canarias esta flora tan variada se piensa que pudo tener sus ancestros continentales en el Mediterráneo Occidental (incluyendo la Península Ibérica) y Marruecos, ya que ese periodo de colonización coincide con los grandes cambios climáticas y geológicos que tuvieron lugar en estas

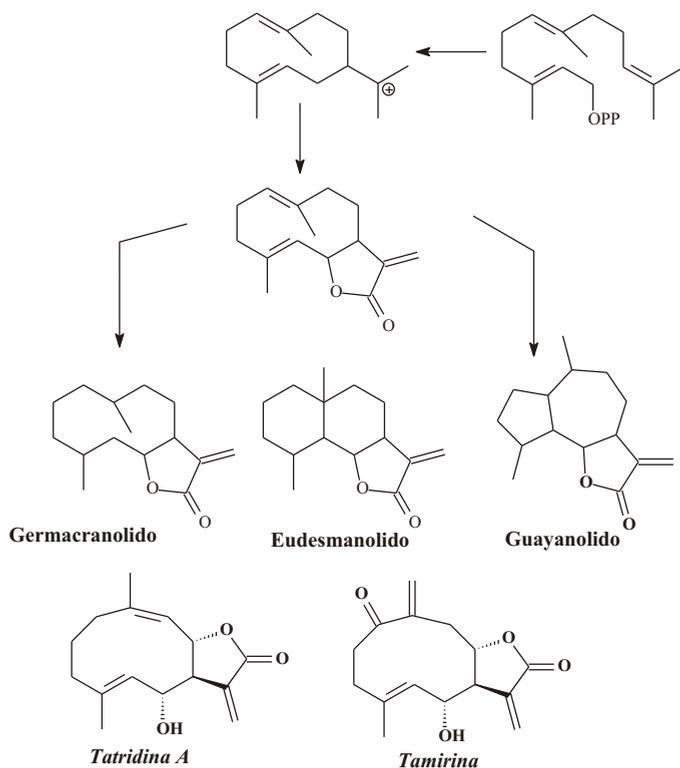
zonas, sobre todo durante el periodo Terciario. Los diferentes estudios taxonómicos que se han llevado a cabo tratan de establecer, desde un punto de vista morfológico, las relaciones entre los distintos grupos estudiados, con el objeto de establecer una relación con sus ancestros continentales. Sin embargo, el estudio de estos datos morfológicos de especies restringido a islas continentales en algunos casos se ve dificultada por el hecho de que los endemismos insulares son generalmente distintos de sus ancestros continentales, lo cual plantea la necesidad de más datos que aporten una mayor información. En consecuencia, además de los datos morfológicos se recurre a otros estudios de tipo citológico y químico que nos permitan ampliar la visión de las posibles relaciones entre especies.

Es aquí donde entra en juego la *Quimiotaxonomía o Taxonomía Química* que constituyen una herramienta de apoyo en la clasificación de las plantas tomando como base sus constituyentes químicos o metabolitos secundarios. La estructura química de los metabolitos secundarios y sus vías biosintéticas son a menudo específicas y están restringidas a organismos taxonómicamente relacionados, de ahí su importancia. En las Islas Canarias la familia Asteraceae (Compositae), vulgarmente llamada familia de las margaritas, las margarzas canarias, ha sido ampliamente estudiada, estando presente en alrededor de 32 géneros diferentes de los cuales 8 de ellos son endémicos. El estudio químico de muchas de estas especies nos permite deducir que los compuestos predominantes son fundamentalmente las lactonas sesquiterpénicas (las lactonas son ésteres cíclicos) seguida de los flavonoides y las cumarinas. Estas lactonas sesquiterpénicas se han encontrado casi de forma exclusiva en la familia Asteraceae y como este tipo de compuestos presentan un origen biosintético común, permiten emplearlos como caracteres taxonómicos tanto a nivel de relaciones entre especies como entre géneros.

Dentro de las especies endémicas de las islas que ha sido estudiadas, las lactonas tipo germacranolido y guayanolido son predominantes, pero en otros géneros también se han reportados estructuras tipo eudesmanolido. Desde un punto de vista biogénético (fig. 2) un proceso evolutivo de adaptación a los diferentes nichos ecológicos determina la elaboración de los diferentes tipos de lactonas encontrados, partiendo de un sesquiterpeno germacrano como precursor. Este tipo de compuestos se caracterizan por el agrupamiento α -metilen-g-lactona el cual es un potente receptor para nucleófilos que puede inhibir los enzimas que contienen centros nucleofílicos esenciales, como grupos amino y tiol. Como consecuencia, las lactonas sesquiterpénicas exhiben un amplio rango de actividades biológicas, que están en muchos casos basadas en sus pro-

piedades alquilantes. Esto incluye efectos antibióticos, citotóxicos, anticancerígenos, insecticidas, molusquicidas, alergénicos y alelopáticos.

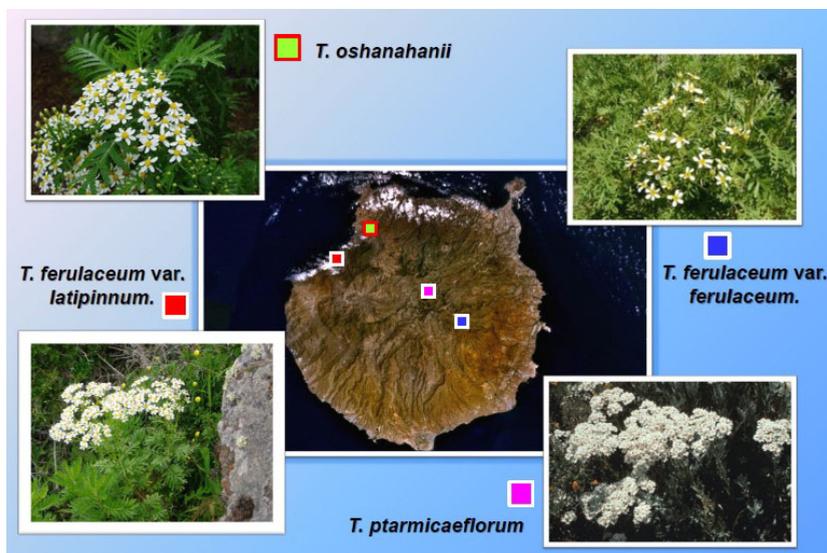
Fig. 2. Esquema de biosíntesis tipos lactonas sesquiterpénicas



Fuente: elaboración propia.

Del estudio químico de las diferentes especies de los géneros endémicos *Gonospermum* (*G. gomerae*, *G. fruticosum*, *G. canariense* y *G. elegans*) y *Lugoa* (*L. revoluta*) presentes en las islas occidentales, así como de las especies endémicas del género *Tanacetum* (*T. ferulaceum*, *T. ptarmicaeflorum*, *T. oshahanii* y *T. ferulaceum* var. *latipinnum*) endémicos de la isla de Gran Canaria, se han puesto de manifiesto las relaciones existentes entre estos géneros, lo cual apoyaría la reestructuración de los dos géneros endémicos y las especies de *Tanacetum* en un único género endémico *Gonospermum*.

Fig. 3. Especies de géneros endémicos



Fuente: elaboración propia.

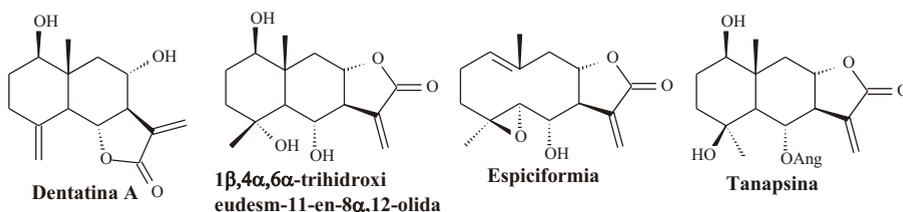
3. LOS ENDEMISMOS CANARIOS COMO FUENTE DE PRODUCTOS NATURALES CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Algunas de las especies canarias estudiadas como el *Tanacetum ferulaceum* han sido empleadas como espasmolítica y antiulcerígena, mientras que del género *Gonospermum*, concretamente tanto el *G. canariense* como *G. fruticosum* presentan actividad vermífuga y astringente.

Varios de los compuestos obtenidos en las distintas especies de *Gonospermum*, *Tanacetum* y *Lugoa* fueron analizados con vista a determinar una posible actividad biológica, mostrando algunos de ellos una actividad importante. Es el caso de compuestos como reynosina, taminina y tatrídina A, así como el derivado diacetilado de este último, los cuales mostraron una inhibición del crecimiento en cultivos de células leucémicas humanas tipo HL-60, teniendo que ver el mecanismo envuelto en dicha actividad con la activación de la apoptosis, induciendo cambios morfológicos e internucleosomales de fragmentación de DNA característicos del proceso de muerte celular. Este derivado diacetilado de la tatrídina A es de especial interés debido a su gran poder de activación de apoptosis celular en células leucémicas U397 y HL-60, asociando esta elevada

toxicidad a su alta lipofilicidad aunque también pueden influir otros factores tales como la geometría molecular y la presencia de los dos grupos éster debido a su bajo potencial alquilante. Asimismo los compuestos dentatina A y 1b,4α,6α-trihidroxieudesm-11-en-8α,12-olida aislados del *G. gomerae* presentaron un fuerte actividad citotóxica frente a líneas celulares humanas de melanoma (SK-MEL-1) y adenocarcinoma (A549) (fig. 4).

Fig. 4. Compuestos de las diferentes especies endémicas



Fuente: elaboración propia.

Asimismo, el compuesto tanapsina aislado de la especie *T. oshanahanii*, mostró un intenso efecto antiproliferativo en líneas celulares humanas de leucemia mieloide (HL-60, U397 y K-562) y leucemia linfoide (Molt-3), así como melanoma (SK-MEL-1) mediante el incremento en la generación de especies reactivas oxigenadas. Efectos similares produjo el compuesto espiciformina aislado de *T. ptarmicaeflorum* y *T. ferulaceum* var. *latipinnum*, todas ellas endémicas de Gran Canaria.

Al tener las Islas Canarias esta gran biodiversidad tanto a nivel vegetal como animal, lo cual constituye una gran riqueza natural, se debe potenciar en las futuras generaciones la necesidad de conocer y preservar esa riqueza. Por todo ello se debería fomentar en la enseñanza y en consecuencia en la formación de los futuros enseñantes, en especial en los Maestros como primeros educadores, las bases de conocimiento que permitan transmitir todo este conjunto de conocimiento a los jóvenes alumnos

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Febles, R. (2008). *Re-estructuración del género Gonospermum Less (Asteraceae-Anthemideae) en las Islas Canarias*. Botánica Macaronésica, 27, 101-105.
- Esquivel Martín, J.L., Marrero Gómez, M.C., Zurita Pérez, N., Arechavaleta Hernández, M., Izquierdo Zamora, I. (2005). *Biodiversidad en gráficas. Especies silvestres canarias*. Gobierno de Canarias.

- Morales Bonilla, M. (2012). *Estudio de los Metabolitos Secundarios de especies canarias de los géneros Tanacetum y Asteriscus. Aplicaciones*. Tesis Doctoral. ULPGC.
- Negrín, G., Rubio, S., Marrero, M.T., Quintana, J., Eiroa, J.L., Triana, J., Estévez, F. (2015). *The eudesmanolide tanapsin from Tanacetum oshanahanii and its acetate induce cells death in human tumor cells through a mechanism dependen ton reactive oxygen species*. Phytomedicine, 22, 385-393.
- Rivero, A., Quintana, J., Eiroa, J.L., López, M., Triana, J., Bermejo, J., y Estévez, F. (2003). *European Journal of Pharmacology*. 482, 77-84.
- Saavedra, E., Estévez-Sarmiente, F., Said, M., Eiroa, J.L., Rubio, S., Quintana, J., Estévez, F. (2020). *Citotoxicity of the sesquiterpene lactone spiciformin and its acetyl derivative against the human leukemia cell lines U-937 and HL-60*. International Journal of Molecular Sciences, 21, 2782.
- Triana, J., Eiroa, J.L., Ortega, J.J., León, F., Brouard, I., Torres, F., Quintana, J., Estévez, F., Bermejo, J. (2008). *Sesquiterpene lactones from Gonospermum gomeræ and G. fruticosum and their cytotoxic activities*. Journal of Natural Products, 71, 2015-2020.
- Triana, J., Eiroa, J.L., Morales, M., Pérez, F.J., Brouard, I., Marrero, M.T., Estévez, S., Quintana, J., Estévez, F. (2013). *A chemotaxonomic study of endemic species of genus Tanacetum from the Canary Islands*. Phytochemistry, 92, 87-104.
- Valera Molina, A., y Santos Guerra, A. (2002) *Investigaciones fotoquímicas en plantas canarias*. Ed. Centro de Estudios Ramón Areces.