

La Biodiversidad de las Algas Marinas como fuente de interés farmacológico

Los productos naturales se investigan por sus propiedades antimicrobianas, citotóxicas, antitumorales y antiinflamatorias



Comunidad de algas rojas.

Katrin Österlund.

El Instituto de Productos Naturales y Agrobiología (I.P.N.A.), dependiente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (C.S.I.C.), tiene su sede en La Laguna, en el Campus Universitario de Ciencias en un edificio contiguo a las Facultades de Biología, Química y Farmacia.

Una de las líneas de investigación que allí desarrolla un Equipo de Investigación concierne al estudio químico de sustancias bioactivas de organismos marinos, entre ellos las algas. Parte del material utilizado en la investigación procede de hábitats singulares como las Islas Canarias, An-

tártida y diversas áreas del Pacífico Sur.

Compuestos Bioactivos

Sustancias bioactivas son aquellos compuestos que causan algún efecto sobre los organismos vivos. Incluyen sus-

José Darías Jerez

Investigador del C.S.I.C.

Como continuación de la serie dedicada al estado de la investigación de las algas en el Archipiélago, Medio Ambiente Canarias presenta en esta ocasión las líneas de trabajo que desarrolla el Instituto de Productos Naturales y Agrobiología (IPNA), organismo con sede en La Laguna y que depende del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. El trabajo del IPNA se centra en el estudio de la biodiversidad de las algas marinas como fuente de nuevos medicamentos.

Medio Marino



Sede del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en Tenerife.

Archivo.

tancias con valor terapéutico (antibióticos, antitumorales, antivirales, antibacterianos, antimicrobianos, inmunosupresores), citotóxicas, pesticidas, insecticidas, compuestos promotores e inhibidores del crecimiento, atractores, repelentes sexuales y otros. Los compuestos bioactivos pueden ser sintéticos o productos naturales extraídos de plantas, animales o microorganismos, tanto marinos como terrestres.

Esta línea de investigación desarrollada en el IPNA está orientada, en términos gene-

rales, al aislamiento de compuestos biológicamente activos de organismos marinos seleccionados y supone la extracción de metabolitos secundarios (productos, compuestos o sustancias naturales), la separación de los componentes de la mezcla dirigidos por bioensayos y la caracterización estructural de los componentes puros usando métodos espectroscópicos (principalmente espectroscopía de RMN: Resonancia Magnética Nuclear mono y multidimensional). Las técni-

cas implicadas utilizan todos los aspectos de la moderna química de productos naturales, incluyendo las últimas tecnologías de separación (cromatográficas) y técnicas espectroscópicas modernas (amplio uso de RMN de alto campo, espectroscopía de masas de alta resolución, etc.) para analizar las muestras. También contempla la síntesis parcial o total de aquellos nuevos productos que dentro del programa de análisis estructural presentan una actividad biológica relevante.

Recurso ilimitado

Las algas, así como otros organismos marinos, producen una increíble diversidad de metabolitos secundarios. Una especie individual contiene más de 1.000 entidades químicas únicas (o la maquinaria enzimática que necesitan para producir compuestos en razón al estímulo apropiado). Una de las explicaciones que puede justificar la vasta diversidad química que reside dentro de la biodiversidad biológica de las especies marinas, incluidas las algas, es que los organismos marinos necesitan desarrollarse y sobrevivir en un medio muy competitivo por los recursos y los nutrientes, por lo que han tenido que desarrollar mecanismos bioquímicos y fisiológicos que les permita producir compuestos bioactivos para múltiples propósitos, tales

como protegerse a sí mismos de enfermedades virales, hongos patógenos y depredadores o para otras funciones como la reproducción y la comunicación. La biodiversidad de las especies de algas marinas, junto a la diversidad química encontrada en cada especie, constituye un recurso prácticamente ilimitado que puede ser utilizado de forma beneficiosa, a través de la biotecnología, con el fin de desarrollar productos para la agricultura, compuestos farmacéuticos, materiales de investigación médica, enzimas industriales, etc.

La elaboración por las algas de metabolitos secundarios puede estar influenciada por varios factores externos, tales como las condiciones ambientales predominantes, por ejemplo, la presencia de depredadores, infecciones producidas por parásitos, temperatura del agua, profundidad y niveles de nutrientes. También factores internos, como el estado de desarrollo, reproducción, etc. En algunos macroorganismos marinos, la presencia y tipos de simbioses dentro o fuera del tejido del huésped puede ser de importancia, tanto en el almacenamiento como en la posterior modificación de los metabolitos secundarios. Debido a estos parámetros cambiantes, el contenido químico de las especies marinas a menudo varía, dependiendo de cuándo y dónde son recolectadas.

La Isla de Pascua y Canarias

Teniendo en cuenta la influencia del hábitat en el metabolismo secundario de las algas marinas (y de otros organismos), y que es imperativo encontrar nuevos compuestos de referencia (compuestos cabeza de serie) con interés farmacológico, este grupo de investigación del IPNA estudia algas marinas de hábitats singulares que estimulen en el organismo nuevas capacidades metabólicas. Por ello se han seleccionado como zonas de estudio ambientes marinos con características especiales, como son la Isla de Pascua y las Islas Canarias. La Isla de Pascua es la isla más alejada de cualquier continente y está ubicada en una latitud geográfica aproximadamente igual a la de Canarias, pero en hemisferio distinto. Estos ecosistemas, por su situación de aislamiento, latitudes respectivas, lejanía y que están circundados por aguas oceánicas profundas que los separan de los ecosistemas continentales, constituyen un área única de recolección de muestras, para la obtención de sustancias bioactivas novedosas, para la comparación del metabolismo secundario de una misma especie recolectada en ambos hemisferios y para la correlación de hábitat-tipos estructurales.

Los estudios de algas marinas se remontan escasamente



Comunidad de algas pardas.

a 30 años atrás, por lo que es una actividad científica que prácticamente está en sus comienzos si se compara con los estudios realizados con la flora terrestre tropical. Ésta ha sido fuente de medicinas durante milenios para los pueblos asentados en esos lugares. De hecho, más de 120 productos farmacéuticos hoy en uso se han obtenido de plantas, de los cuales el 77% procede de plantas usadas en la medicina popular. Hasta principios de la década de los 70 hubo un gran interés en investigar plantas terrestres como fuente de nuevos agentes farmacéuticos y hay que señalar que muchas compañías farmacéuticas modernas deben su origen a productos originarios de plantas. En esos momentos se comenzó a investigar las plantas del mar, esto es, las algas ma-

rinas. De algas rojas se obtuvieron productos halogenados que fueron intensamente estudiados debido a que la incorporación de halógenos (bromo, cloro y, en menor medida, yodo) en los procesos biosintéticos era entonces inusual¹. Estos descubrimientos supusieron un rápido desarrollo de la química de los organismos marinos, que pasó de los estudios iniciales de algas rojas a las algas pardas y, a medida que las técnicas de análisis mejoraron, al estudio de invertebrados marinos.

La ampliación de los productos naturales de algas marinas en el descubrimiento de drogas que pueden alcanzar el mercado farmacéutico, se ha visto muy incrementado en estos últimos años debido a la sustancial mejora de los métodos de screening biológicos.

Katrin Österlund.

De este modo, los productos naturales marinos se han investigado predominantemente por sus propiedades antimicrobianas, citotóxicas, antitumorales y antiinflamatorias. Hoy se hace extensiva también a la búsqueda de metabolitos marinos con actividad inmunosupresora, que es un área terapéutica emergente.

Las células de los mamíferos contienen diversas fosfolipasas A² (PLA²) que dan lugar a la liberación de agentes inflamatorios. La PLA² está presente en altos niveles en fluidos sinoviales, cartílagos articulares y sangre de pacientes con enfermedades reumáticas, lo que sugiere la participación de este tipo de enzimas en dichas enfermedades. Por lo tanto, la inhibición de PLA² puede actuar en etapas iniciales de la biosínte-

sis de mediadores inflamatorios tales como prostaglandinas, leucotrienos y factor de activación de plaquetas.

Las algas marinas son una fuente importante de inhibidores de PLA² y algunos de ellos son de interés, bien como herramienta farmacológica para establecer el papel de las diferentes actividades de la PLA² en la enfermedad o como agentes antiinflamatorios. Recientemente se han descubierto muchos productos naturales marinos que son candidatos prometedores a drogas antiinflamatorias.

En esta línea de actividad farmacológica, investigadores del IPNA, en colaboración con un grupo de Farmacología de la Universidad de Valencia, han descrito la actividad antiinflamatoria de un producto aislado² de una especie marina recolectada en Tenerife y en la Isla de Pascua.

También se ha descrito otra serie de sustancias de biogénesis mixta que inhibe la PLA², con algunas diferencias en su potencia y selectividad. Una de ellas es una ligera variante estructural de un esqueleto carbonado tipo (con una relación estructural muy próxima a la vitamina E) que fue aislado por primera vez⁴ de un alga parda recolectada en Tenerife. Su estructura química constituyó la referencia para la caracterización de un gran número de productos relacionados que fueron aislados pos-

teriormente de otras especies de algas de los géneros *Sargassum*, *Cystoseira*, *Taonia* y *Desmarestia*. Este tipo estructural de compuestos ha demostrado poseer, además, actividad citotóxica en cultivos de células (linfocitos P-388) de leucemias.

Propiedades antimicrobianas e insecticidas

De estudios de algas rojas del género *Plocamium* recolectadas en las costas de Chile y Antártida, en las proximidades de la base antártica española Juan Carlos I, este grupo de investigación ha aislado una serie de sustancias polihalogenadas (alto grado de incorporación de cloro y bromo en la molécula), alguna de ellas con propiedades antimicrobianas⁵ comparables a las del antibiótico de uso comercial eritromicina, utilizado como referencia en los análisis de actividad biológica. También de un alga roja del género *Laurencia*, recolectada en la Isla de Pascua, obtuvieron productos halogenados con propiedades insecticidas⁶.

Asimismo estudiaron un alga de la Antártida que tiene un hábitat exclusivamente polar (regiones próximas al Polo Norte y Antártida). Era la primera vez que se realizaba el estudio químico de esa especie y obtuvieron⁷ más de 20 nuevas sustancias de naturaleza monoterpénica (molécu-

las con 10 átomos de carbono) que se originan como consecuencia de una inusual participación de oxígeno en la biosíntesis⁸ de estos compuestos.

De otra especie de algas rojas antárticas del género *Delisea* aislaron⁹ productos que poseen actividad antimicrobiana que la planta utiliza para evitar el asentamiento en sus hojas de organismos patógenos invasores.

A lo largo de los años, el grupo de investigación del IPNA ha proseguido con el estudio de numerosas algas marinas, que sería prolijo relatar de forma individual y que ha dado lugar al aislamiento de más de un centenar de productos. A muchos de ellos se les tiene que evaluar su actividad con los nuevos métodos de screening de actividad biológica toda vez que el aislamiento de los productos fue anterior al desarrollo de estos nuevos métodos.

El mar como fuente de nuevos medicamentos

En ningún lugar de la Tierra existe una diversidad biológica tan grande como en los océanos. En la Biosfera, las clases más importantes de organismos son originarias de los medios fundamentalmente marinos, de tal forma que el mar representa una fuente de información genética única. Por lo tanto, los océanos ofrecen abundantes recursos para

la investigación y desarrollo; sin embargo, este potencial permanece prácticamente inexplorado como base para nuevas biotecnologías.

Entre las prioridades de investigación con potencial para alcanzar avances significativos pueden señalarse:

- Desarrollo de la comprensión básica de los factores genéticos, nutricionales y ambientales, que controlan la producción de metabolitos primarios y secundarios en organismos marinos, como base para el desarrollo y mejora de nuevos productos.
- Identificación de productos bioactivos con determinación de sus mecanismos de acción y su función natural, lo que permitirá aportar modelos para nuevas líneas de materiales activos selectivos, de aplicación en la medicina e industria química.

La financiación de la investigación en este área es esencial tanto para responder a cuestiones fundamentales como para asegurar que el conocimiento resultante es traducido a tecnologías sostenibles. Así como es vital cultivar microorganismos marinos para producir nuevos productos, la aproximación alternativa de transferir genes de interés a microorganismos no marinos también debería ser investigada. Por ejemplo, la capacidad de producir polisacáridos por las algas marinas podría ser transferida a una

bacteria fácilmente cultivable (por ejemplo *E. coli* o *Bacillus subtilis*). Esta aproximación puede ser más efectiva que lo que podría ser cultivar organismos marinos.

También es interesante el estudio de enzimas de origen marino. En algas marinas se ha demostrado la presencia de haloperoxidasas, únicas enzimas que catalizan la incorporación de halógenos en los metabolitos. Estos enzimas pueden ser productos de valor, puesto que la halogenación es un proceso importante en la industria química. En base a este conocimiento de investigación fundamental se han desarrollado métodos para inducir a las algas marinas a producir una gran cantidad de la enzima superóxido dismutasa, que se utiliza en grandes cantidades en un amplio rango de aplicaciones médicas, cosméticas y alimentarias.

La investigación del siglo XXI

Los organismos marinos pueden suministrar las bases para el desarrollo de biosensores, bioindicadores y artilugios para la diagnosis en medicina, acuicultura y monitorización ambiental. Un tipo de monitor que promete es la sonda génica, que se utilizaría para identificar organismos que pueden afectar a la salud o que pueden ser útiles para la investigación. Sondajes génicos servirán, por ejemplo, para detectar patógenos

humanos en alimentos procedentes del mar, aguas recreacionales, peces patógenos en sistemas de cultivos, etc. Se debe ahondar en el conocimiento de los sistemas ecológicos marinos para determinar lo que sería la línea base de funcionamiento normal y también monitorizar los ecosistemas para predecir cambios potenciales y perturbaciones debidos a los impactos físicos, químicos y biológicos.

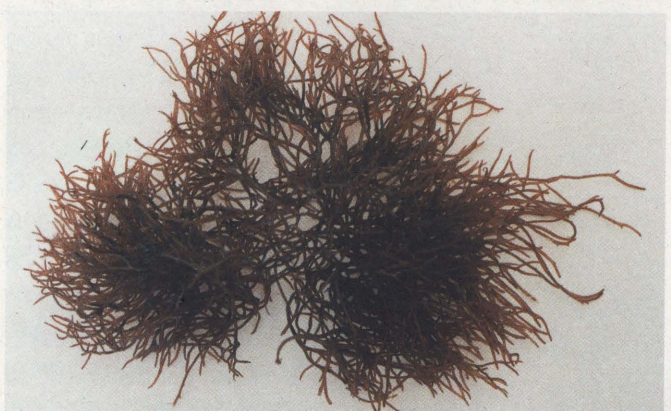
La estabilidad de todos los ecosistemas está influenciada por los procesos biológicos en el mar. Las algas capturan dióxido de carbono de la atmósfera y lo convierten en biomasa. Los microorganismos transforman los nutrientes minerales y degradan los organismos muertos y detritus. Los animales, incluyendo importantes reservas de peces, dependen del crecimiento de algas a través de una red compleja de interacciones carnívoras y herbívoras. Los microorganismos desempeñan un papel principal en el mantenimiento de estas comunidades marinas, puesto que canalizan nutrientes fundamentales desde la atmósfera y ambientes terrestres al ecosistema marino y liberan nutrientes de organismos muertos.

En definitiva, el conocimiento de las estructuras y actividad de las sustancias naturales, su origen biogénico, almacenaje, transferencia, así como su evolución y destino a través de la cadena trófica

nos permitirá comprender su función y nos proporcionará una información esencial sobre la interacción e interdependencia de los distintos organismos marinos. Esta comprensión ayudará también a proteger ecosistemas delicados ante la contaminación y la sobreexplotación. Una de las consecuencias más dramáticas de tales degradaciones es que la biodiversidad está desapareciendo rápidamente en un proceso de difícil reversión.

Las peculiaridades del hábitat marino sugieren el estudio en profundidad de los mecanismos de acción de ciertas biofunciones específicas de los organismos, con objeto, no sólo de tener un mejor conocimiento de sus interacciones con el entorno físico, sino también para tomarlas como modelo para una aplicación y desarrollo tecnológico de las mismas. La investigación científico-tecnológica de biofunciones de organismos marinos constituirá un amplio campo de actividad científica en el siglo XXI.

- 1 Martín, J., Darias (1978) Algal Sesquiterpenoids. In: Marine Natural Products: Chemical and Biological Perspectives, (Scheuer, P.J. ed.), Academic Press, Inc., New York, 125-173.
- 2 Escrig, V., Úbeda, A., Ferrándiz, M. L., Sánchez, J. M., Darias, J., Alcaraz, M. J. Paya, M. (1997) Variabilin: A Dual Inhibitor of Human Secretory and Cytosolic Phospholipase A2 with Anti-inflammatory Activity, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 282, 123-131.
- 3 Escrig, V., Úbeda, A., Ferrándiz, M. L., Sánchez, J. M., Darias, J., Alcaraz, M. J., Paya, M. (1996) Antiinflammatory Activity of Variabilin in some Murine Models, Methods and Findings. In: *Experimental and Clinical Pharmacology*, 18 Suppl. B.
- 4 González, A. G., Darias, J., Martín, J. D. (1971) Taondiol, New Component from *Taonia atomaria*, *Tetrahedron Letters*, 21, 2729-2732.
- 5 Roviroso, J., Sánchez, I., Palacios, Y., Darias, J., San Martín, A. (1990) Antimicrobial Activity of A New Monoterpene from *Plocamium cartilagineum* from Antarctic, *Bol. Soc. Chil. Quim.* 131-135.
- 6 Roviroso, J., Darias, J., Manríquez, V., Brito, I., Lara, N., Argandoña, V. A. (1994) Structure and Insecticidal Activities of Chamigrene Derivatives, *Bol. Soc. Chil. Chim.* 193-198.
- 7 Cueto, M., Darias, J. (1996) Uncommon Tetrahydrofuran Monoterpenes from *Pantoneura plocamioides*, *Tetrahedron*, 52, 5899-5906.
- 8 Cueto, M., Darias, J., San Martín, A. and Roviroso, J. (1998) Pantoneurotriols: Probable Biogenetic Precursors of Oxygenated Monoterpenes from Antarctic *Pantoneura plocamioides*, *Tetrahedron*, 54, 3575-3580.
- 9 Cueto, M., Darias, J., San Martín, A., Roviroso, J. (1997) New Acetyl Derivatives from Antarctic *Delisea fibriata*, *J. Nat. Products*, 60, 279-281.



Solieria filiformis cultivada en tanques.

Juan L. Gómez.