

APORTES DE LA SISTEMÁTICA CLÁSICA VEGETAL EN LA BÚSQUEDA DE NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS

Virginia S. MARTINO¹ & Alberto A. GURNI^{1*}

¹ Miembros Titulares de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica.. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956, PB, CABA, República Argentina

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: albertogurni@yahoo.com.ar

RESUMEN	44
SUMMARY Contribution of Classic Systematics in the search of new bioactive principles	45
INTRODUCCIÓN	45
La Sistemática y los estudios fitoquímicos	48
CONCLUSIÓN	50
Agradecimientos	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

RESUMEN

La Sistemática Clásica se basa fundamentalmente en criterios morfológicos para la clasificación de las plantas. En las plantas superiores las flores demostraron aportar los criterios más concluyentes para diferenciar familias. Con el correr del tiempo se incorporaron datos complementarios a los morfológicos con el fin de aclarar relaciones de parentesco entre las plantas. Se trató de elaborar un sistema basado únicamente en criterios fitoquímicos. El objetivo de esta comunicación es establecer si, a partir del nombre científico o de la posición sistemática de una especie dada, se podría obtener alguna orientación hacia el tipo de compuestos que produce. Se aportan datos de familias productoras de compuestos mayoritarios, de compuestos característicos y géneros que sintetizan compuestos propios. Se consideran dos ejemplos de análisis realizados en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires que avalan la hipótesis enunciada. Se trata del hallazgo de lactonas sesquiterpénicas propias de los géneros *Ambrosia* y *Mikania* de la familia Asteráceas y de la presencia de una sustancia lectínica en *Ligaria cuneifolia* (R. Et P.) Tiegh., el “muérdago criollo”, tal como sucede con el “muérdago europeo” *Viscum album* L. En conclusión, es posible obtener datos orientativos de los compuestos que produce una especie determinada tomando como punto de partida su nombre científico o la familia a que pertenece, lo cual es de gran importancia en la búsqueda de nuevos principios activos.

Palabras clave: principios activos, quimiosistemática, sistemática clásica.

SUMMARY Contribution of Classic Systematics in the search of new bioactive principles

Classic systematics is based mainly on morphological features. In high evolutioned plants, flowers provide the best features in order to characterize the different plant families. Not only morphological characteristics were considered when classifying plants. Other kinds of features were explored to improve classification based only on morphology. An intent of phytochemical classification was done. The aim of this communication is to establish if it could be possible to have knowledge about chemical compounds from a given species based on the scientific name or on systematic position. Data on families producing mainly substances and families and genera producing characteristic substances are given. Two examples of investigations carried out at the Faculty of Pharmacy and Biochemistry from the University of Buenos Aires are considered, which support the former hypothesis. One of the examples is the case of the Asteraceae family producing mainly sesquiterpene lactones. After analysis of species belonging to the genera *Ambrosia* and *Mikania*, unique sesquiterpene lactones for each genus were found. The other example is related to the "argentinean mistle", *Ligaria cuneifolia* (R. Et P.) Tiegh, showing a lectin-like substance just as it occurs in the "european mistle" *Viscum album* L. In conclusion, it is possible to obtain orientative data on chemical composition from a given species considering the scientific name or systematic position, which is an important fact in the search of new therapeutic agents.

Key Words: bioactive principles chemosystematics; classical systematics;

INTRODUCCIÓN

La clasificación de los seres vivos ha sido de interés desde hace ya mucho tiempo. Existió una clasificación de las plantas, basada en su hábito, en Árboles, Arbustos, Sub arbustos y Hierbas, debida a Teofrasto. Linneo sustituyó la forma de denominar las especies de las plantas de Teofrasto, que consistía en una breve descripción (a veces no tan breve) por el actual sistema binario de nomenclatura.

La clasificación de las plantas siguió basándose en criterios morfológicos, principalmente teniendo en cuenta los caracteres reproductivos. En las plantas superiores, las flores y sus variadas arquitecturas ofrecieron los puntos de partida que originaron los primeros sistemas, de los cuales el de autoría de Engler y Diels fue aceptado universalmente. Muchos museos botánicos conservan sus colecciones aún hoy ordenadas según este sistema. A partir de allí, numerosos revisores encontraron contradicciones y dudas en este sistema clasificatorio y así surgieron una cantidad de sistemas que, si bien sobre bases morfológicas, comenzaron a incorporar otros tipos de datos tratando de aclarar la posición sistemática de las plantas. Se recurrió a la anatomía vegetal comparando transcortes de hojas y tallos con la descripción correspondiente de los tejidos; a la palinología, estudiando los granos de polen; a la genética mediante el análisis cromosómico y también se hizo incursión en la fitoquímica, principalmente con el análisis de los flavonoides presentes en las diferentes especies vegetales. Los flavonoides son compuestos fenólicos ampliamente distribuidos en la naturaleza y de fácil detección. Sobre una base estructural de 15 átomos de carbono, pueden presentar gran cantidad de variaciones, lo que los hace idóneos para estudios quimiosistemáticos.

Con respecto a este último aporte, se trató de independizar los caracteres fitoquímicos de los morfológicos y así obtener un sistema de clasificación basado solamente en la química de las plantas, considerando que los caracteres químicos acompañarían a los caracteres morfológicos. Pronto se vería que esto no era del todo así. En general, la fitoquímica y la morfología parecían expresarse independientemente una de otra.

Un estudio realizado sobre la familia Ranunculáceas es un claro ejemplo (Fig. 1).

Se obtuvo un sistema de afinidad serológica representado por las líneas rectas. Sobre esta base se analizó por un lado la distribución de tres caracteres no fitoquímicos (dos morfológicos y uno cromosómico) (Fig. 1 A) y por otro la de cuatro caracteres fitoquímicos (Fig. 1 B). La única correspondencia completa morfológica-fitoquímica se observa en los géneros *Aconitum* y *Delphinium*, que son los únicos que poseen flores zigomorfas (un solo plano de simetría) y que producen alcaloides terpénicos (Frohne & Jensen, 1973).

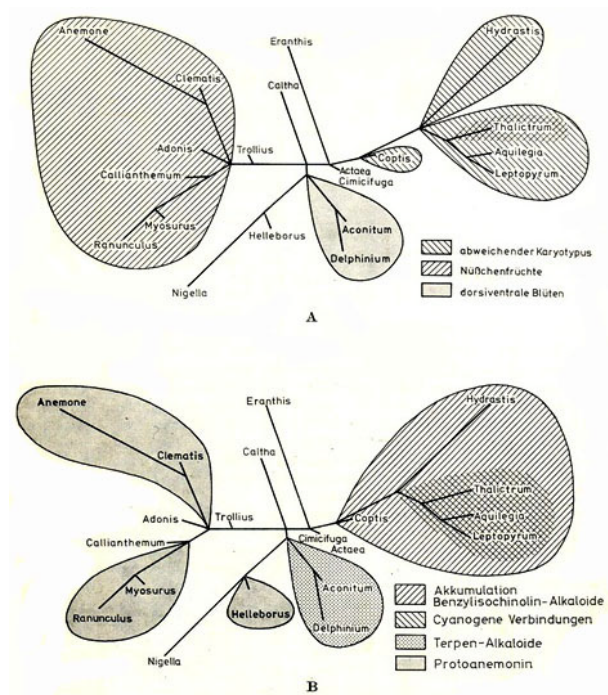


Figura 1. Relación entre caracteres genético-morfológicos y fitoquímicos en las Ranunculáceas. A. cariotipo diferente; fruto nuez; flores zigomorfas; B. alcaloides bencilisoquinolínicos, cianoglicósidos, alcaloides terpénicos, protoanemonina

En este contexto se denominará “sistemática clásica” a la clasificación basada principalmente en caracteres morfológicos. Comprende las siguientes categorías sistemáticas principales: División, Clase, Orden, Familia, Género, Especie. El género y la especie, seguidos por la sigla del descriptor y con la familia a que pertenecen entre paréntesis, se denomina Origen Botánico. Este figura en las descripciones de las partes usadas de las plantas consignadas en la Farmacopea Argentina.

¿Cómo afecta todo lo dicho hasta ahora en la búsqueda de principios activos?

En el estudio de una planta medicinal se pueden considerar las siguientes etapas:

1. Selección del material vegetal y parte usada;
2. Determinación de la especie;
3. Caracterización botánica;
4. Ensayos fitoquímicos cuali y cuantitativos;
5. Establecimiento de actividades biológicas: acción farmacológica, toxicología;
6. Modo de empleo y dosificación.

La Sistemática y los estudios fitoquímicos

Cuando se realizan estudios fitoquímicos se puede recurrir a diferentes criterios o a ninguno en particular. Se puede proceder sin selección (al azar), o teniendo en cuenta si es una planta medicinal, o realizando observaciones de campo o utilizando bases quimiosistemáticas. Independientemente del criterio de elección, la determinación de la especie (género, especie y familia) es primordial. En general para lograr este propósito se recurre a criterios morfológicos.

El objetivo de esta comunicación es tratar de establecer si tomando como base el nombre científico o la posición sistemática de una especie dada se podría tener alguna idea del tipo de compuestos que pudiera producir.

Para llegar a conseguir esta meta se puede tomar como punto de partida la existencia de familias de plantas que producen algún tipo de compuesto particular distribuido en la gran mayoría de sus representantes. Así, las familias Apocináceas, Rubiáceas y Solanáceas producen principalmente alcaloides. Dentro de cada familia, esos alcaloides en general son de distintos tipos, acorde con su biosíntesis. Las familias Apiáceas, Lamiáceas, Rutáceas, Verbenáceas y Mirtáceas (entre otras) son productoras de aceites esenciales. Otro hecho a tener en cuenta es que existen familias que producen compuestos que les son característicos. Estos compuestos pueden estar circunscriptos a una sola familia o a grupos de familias estrechamente relacionados entre sí. Como ejemplos de esto, se puede citar a las Quenopodiáceas (y otras familias de Centrospermales) y a las Cactáceas, que producen pigmentos nitrogenados denominados genéricamente betalainas. Las Brassicáceas y Capparidáceas producen glicosinolatos, responsables del sabor. Las Fabáceas se caracterizan por la presencia de isoflavonas, los conocidos fitoestrógenos.

No solamente existen familias que producen sustancias características, sino que también algunos géneros pueden ser reconocidos por los compuestos que biosintetizan. A modo de ejemplos se pueden considerar los ácidos aristolóquicos de *Aristolochia*, los cannabinoides de *Cannabis*, y el mentol en especies de *Mentha*.

En los ejemplos anteriores se hizo referencia a micromoléculas. Si se consideran macromoléculas como productos característicos, cabe mencionar la ficina, de especies del género *Ficus*, la papaína de *Carica papaya* L. y las bromelinas de *Ananas comosus* (L.) Merrill. En estos dos últimos casos se trata de sustancias propias de estas especies.

En algunas cátedras de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires se analizaron plantas de diferentes familias desde distintos puntos de vista: estudiando caracteres anatómicos, fitoquímicos relacionados con flavonoides y fenilpropanos, e inmunoquímicos. Se consignan dos ejemplos de resultados provenientes de estos estudios.

El primero está relacionado con la familia Asteráceas. Esta familia es muy rica en especies y posee compuestos químicos de diferente naturaleza: terpenoides dentro de los cuales se encuentran las sesquiterpenlactonas, junto a alcoholes terpénicos y aceites esenciales; fenilpropanos; polifruetosanos; tiofenos; alcaloides y poliinos. Las lactonas sesquiterpénicas son un grupo de compuestos naturales, mayormente presente en la familia Asteraceae, aunque excepcionalmente se han encontrado algunos representantes en otras familias. Constituyen un grupo fitoquímico de interés ya que poseen actividades antimicrobiana, antiinflamatoria, antitumoral, antioxidante, y antiprotozoaria, entre otras. Como ejemplos de estos compuestos se puede mencionar a la artemisinina de *Artemisia annua* L. con uso terapéutico antimalárico. Analizando especies de los géneros *Ambrosia* y *Mikania*, que crecen en nuestro país, se

La Sistemática y los estudios fitoquímicos

Cuando se realizan estudios fitoquímicos se puede recurrir a diferentes criterios o a ninguno en particular. Se puede proceder sin selección (al azar), o teniendo en cuenta si es una planta medicinal, o realizando observaciones de campo o utilizando bases quimiosistemáticas. Independientemente del criterio de elección, la determinación de la especie (género, especie y familia) es primordial. En general para lograr este propósito se recurre a criterios morfológicos.

El objetivo de esta comunicación es tratar de establecer si tomando como base el nombre científico o la posición sistemática de una especie dada se podría tener alguna idea del tipo de compuestos que pudiera producir.

Para llegar a conseguir esta meta se puede tomar como punto de partida la existencia de familias de plantas que producen algún tipo de compuesto particular distribuido en la gran mayoría de sus representantes. Así, las familias Apocináceas, Rubiáceas y Solanáceas producen principalmente alcaloides. Dentro de cada familia, esos alcaloides en general son de distintos tipos, acorde con su biosíntesis. Las familias Apiáceas, Lamiáceas, Rutáceas, Verbenáceas y Mirtáceas (entre otras) son productoras de aceites esenciales. Otro hecho a tener en cuenta es que existen familias que producen compuestos que les son característicos. Estos compuestos pueden estar circunscriptos a una sola familia o a grupos de familias estrechamente relacionados entre sí. Como ejemplos de esto, se puede citar a las Quenopodiáceas (y otras familias de Centrospermales) y a las Cactáceas, que producen pigmentos nitrogenados denominados genéricamente betalainas. Las Brassicáceas y Capparidáceas producen glicosinolatos, responsables del sabor. Las Fabáceas se caracterizan por la presencia de isoflavonas, los conocidos fitoestrógenos.

No solamente existen familias que producen sustancias características, sino que también algunos géneros pueden ser reconocidos por los compuestos que biosintetizan. A modo de ejemplos se pueden considerar los ácidos aristolóquicos de *Aristolochia*, los cannabinoides de *Cannabis*, y el mentol en especies de *Mentha*.

En los ejemplos anteriores se hizo referencia a micromoléculas. Si se consideran macromoléculas como productos característicos, cabe mencionar la ficina, de especies del género *Ficus*, la papaína de *Carica papaya* L. y las bromelinas de *Ananas comosus* (L.) Merrill. En estos dos últimos casos se trata de sustancias propias de estas especies.

En algunas cátedras de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires se analizaron plantas de diferentes familias desde distintos puntos de vista: estudiando caracteres anatómicos, fitoquímicos relacionados con flavonoides y fenilpropanos, e inmunoquímicos. Se consignan dos ejemplos de resultados provenientes de estos estudios.

El primero está relacionado con la familia Asteráceas. Esta familia es muy rica en especies y posee compuestos químicos de diferente naturaleza: terpenoides dentro de los cuales se encuentran las sesquiterpenlactonas, junto a alcoholes terpénicos y aceites esenciales; fenilpropanos; polifruetosanos; tiofenos; alcaloides y poliinos. Las lactonas sesquiterpénicas son un grupo de compuestos naturales, mayormente presente en la familia Asteraceae, aunque excepcionalmente se han encontrado algunos representantes en otras familias. Constituyen un grupo fitoquímico de interés ya que poseen actividades antimicrobiana, antiinflamatoria, antitumoral, antioxidante, y antiprotozoaria, entre otras. Como ejemplos de estos compuestos se puede mencionar a la artemisinina de *Artemisia annua* L. con uso terapéutico antimalárico. Analizando especies de los géneros *Ambrosia* y *Mikania*, que crecen en nuestro país, se

encontraron sesquiterpenlactonas bioactivas características para cada uno de los géneros. De *Ambrosia tenuifolia* Sprengel (Fig. 2) y de *A. scabra* Hook. et Arn. se aislaron dos ambrosanólidos, psilostachyina y psilostachyina C, respectivamente. Estos compuestos presentaron actividad frente a *Trypanosoma cruzi* y frente a *Leishmania sp.* tanto *in vivo* como *in vitro* (Sulsen *et al.*, 2008, 2011).



Figura 2. *Ambrosia tenuifolia* Sprengel, especie nativa productora de lactonas sesquiterpénicas de tipo ambrosanólido

De *Mikania micrantha* Kunth y *M. variifolia* Hieron. (Fig. 3) se aislaron e identificaron tres mikanólidos: mikanólido, dehidromikanólido y deoximikanólido, todos con actividad sobre las diferentes formas infectivas de *Trypanosoma cruzi* y con actividad leishmanicida *in vitro*. El último compuesto enumerado presentó además actividad tripanocida en un modelo murino (Laurella *et al.*, 2017)



Figura 3. *Mikania variifolia* Hieron, especie nativa productora de lactonas sesquiterpénicas de tipo mikanólido.

El segundo ejemplo hace referencia a un estudio comparativo entre especies de Viscáceas y de Lorantáceas, familias que comparten como característica importante su hemiparasitismo. *Viscum album* L., es el “muérdago europeo”. Se emplea principalmente como hipotensor. Estudios realizados en las últimas décadas demostraron que es productor de lectinas (Franz *et al.*, 1981). Estas son glicoproteínas capaces de fijarse a azúcares de las membranas celulares. Esta propiedad hace que la especie haya resultado de interés en el tratamiento del cáncer (Büssing *et al.*, 1996). Sobre esta base se procedió a realizar el análisis sobre *Ligaria cuneifolia* (R. Et P.) Tiegh. (Fig. 4), el “muérdago criollo”, que es en la Argentina el sustituto de la especie europea y que se emplea también como hipotensora. Los análisis realizados demostraron la presencia de un compuesto lectínico en esta especie (Fernández *et al.*, 2003).



Figura 4. *Ligaria cuneifolia* (R. Et P.) Tiegh, especie nativa productora de lectinas

CONCLUSIÓN

De todo lo expuesto se puede concluir que, recurriendo a la posición sistemática de la familia o del género de la planta objeto de estudio, se puede tener una idea de los compuestos que produce y así proveer un punto de partida para la búsqueda de nuevos principios activos. La pérdida de biodiversidad debida a la destrucción de diversos hábitats a manos de los seres humanos hace que muchas especies desaparezcan sin que se haya tenido noticias siquiera de su existencia. Esto trae aparejada una pérdida inestimable de biomoléculas.

Agradecimientos

Parte de este trabajo fue presentado en el VII Encuentro de la Asociación Iberoamericana de Academias de Farmacia realizado en Asunción, Paraguay, del 19 al 22 de septiembre de 2017.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Büssing, A., K. Suzart, J. Bergmann, U. Pfüller, M. Schietzel & K. Schweizer (1996) Induction of apoptosis in human lymphocytes treated with *Viscum album* L. is mediated by the mistletoe lectins. *Cancer Lett.* **99**: 59-72.
- Fernández, T., P. Cerdá Zolessi, P. Aulicino, E. Caldas López, M. Wagner, R. Ricco, *et al.* (2003) Immunobiological features of the galactoside lectin L-Lc isolated from the Argentine mistletoe *Ligaria cuneifolia*. *J. Ethnopharmacol.* **85**: 81-92.
- Franz, H., P. Ziska, A. Kindt, (1981) Isolation and properties of three lectins from mistletoe (*Viscum album* L.). *Biochem. J.* **195**: 481–84.
- Frohne, D. & U. Jensen (1973). *Systematik des Pflanzenreichs*. Gustav Fischer Verlag. Stuttgart, p. 72.
- Laurella, L.C., N. Cerny, A.E. Bivona, A. Sanchez Aliberti, G. Giberti, E. Malchiodi, *et al.* (2017) Assessment of sesquiterpene lactones isolated from *Mikania* plants species for their potential efficacy against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* sp. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **11**(9): e0005929. doi.org/10.1371/journal.pntd.0005929
- Sulsen, V., F. Frank, S. Cazorla, C. Anesini, E. Malchiodi B. Freixa, *et al.* (2008) Trypanocidal and leishmanicidal activities of sesquiterpene lactones from *Ambrosia tenuifolia* Sprengel (Asteraceae). *Antimicrob. Agents Chemother.* **52**: 2415-19.
- Sulsen, V., F. Frank, S. Cazorla, P. Barrera, B. Freixa, R. Vila, *et al.* (2011) Psilostachyin C: a natural compound with trypanocidal activity. *Int. J. Antimicrob. Agents* **37**: 536-43.