



Fabiola Domínguez



La **biotecnología** y las **plantas medicinales**

México es un país con una alta diversidad vegetal medicinal. Diversos estudios científicos han evaluado y corroborado su actividad farmacológica, pero ¿cómo podríamos producir estos compuestos farmacológicos sin alterar la ecología? En la búsqueda de alternativas para la producción de compuestos medicinales deseables, se han introducido las tecnologías de cultivo y manipulación de células vegetales como una posible herramienta para el estudio y la producción de estos metabolitos secundarios de plantas (principios activos), así como la regeneración *in vitro*, la cual tiene un enorme potencial para la producción de medicamentos con base en plantas de alta calidad. Estas biotecnologías se adecuan a cada especie vegetal y las condiciones de cultivo son diferentes para cada una de ellas, pero engloban un sinnúmero de formas de obtención de fármacos cuyo origen son las plantas medicinales.





Las plantas medicinales en México

La llegada de los españoles a México modificó radicalmente las prácticas de la medicina nativa de los aztecas y el uso de las plantas medicinales. Diversos documentos coloniales, como los de Martín de la Cruz, Juan Badiano, Bernardino de Sahagún y Francisco Hernández, son ejemplos del uso de plantas medicinales desde el punto de vista de los aztecas. Entre estas obras, el manuscrito *Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis* (*Librito de las hierbas medicinales de los indios*), terminado en México en 1552, se refiere a las plantas medicinales nativas y sus efectos curativos. Es un tratado “herbario” escrito con la intención de mostrar al rey de España la rica variedad de plantas medicinales que creció en el Nuevo Mundo. Un anciano médico indígena oriundo de Tlatelolco, Martín de la Cruz, describe el uso de cada planta y proporciona dibujos de ellas, y Juan Badiano (un joven también indígena) tradujo el material del náhuatl al latín. Este libro fue ubicado en los archivos de la Biblioteca Vaticana, en Roma, y fue redescubierto en el siglo xx por historiadores de Estados Unidos, que lo confundieron con un códice azteca prehispánico y lo renombraron como *Códice de la Cruz-Badiano* o *Códice Badiano*. Éste actualmente se encuentra en el Museo Nacional de Antropología, en la Ciudad de México. A lo largo de la





historia científica de México se han realizado numerosos estudios para aclarar el papel farmacológico que desempeñaban en la medicina prehispánica muchas de las plantas que están incluidas en este código. Otras obras complementarias describen las acciones de las plantas medicinales mexicanas y sugieren su utilidad, como la *Historia General de las Cosas de la Nueva España*, de fray Bernardino de Sahagún.

En los tiempos modernos, diversos institutos de investigación médica comenzaron el estudio de los códigos y otros textos durante la era porfiriana, en las dos últimas décadas del siglo XIX. Una progresión importante en la investigación médica formal ocurrió en 1888, cuando se creó el Instituto Nacional de Medicina en México, por orden del presidente Porfirio Díaz. El objetivo del Instituto fue llevar a cabo estudios de la flora medicinal mexicana con el fin de incorporar las plantas medicinales en la terapéutica a nivel nacional. En 1915, el herbario poseía 14 000 especies clasificadas y aproximadamente 1 000 compuestos químicos que fueron obtenidos de las plantas. Más adelante, el interés en la química de productos naturales aumentó significativamente en México entre 1940 y 1960, durante el auge de las sapogeninas esteroidales de ñame mexicano no comestible, que fueron utilizadas como fuente de progesterona. En efecto, ésta se convirtió en la piedra angular de la compañía Syntex, que fue fundada en México. Syntex inició una verdadera revolución en el mundo en la síntesis orgánica de las hormonas esteroideas; fue el primero en lograr la síntesis de progesterona y cortisona. Además, dicha empresa proporcionó la base para el primer anticonceptivo, que deriva de los estudios químicos y etnobotánicos de Russell Earl Marker sobre la diosgenina, la cual fue obtenida de la planta “cabeza de negro” (*Dioscorea mexicana*) y más adelante de la planta “barbasco” (*Dioscorea composita*). Esta última es una especie endémica de México.

Para el año 1975 se creó el Instituto Mexicano para el Estudio de Plantas Medicinales (IMEPLAM), con el objeto de realizar investigación multidisciplinaria sobre las plantas más ampliamente utilizadas en México en el tratamiento de enfermedades comunes. Este Instituto incluyó historiadores, ingenieros, agrónomos, botánicos, médicos, fisiólogos, químicos y farmacéuticos que estuvieron bajo la dirección del doctor Xavier Lozoya.

Durante la existencia del IMEPLAM (1975-1980), se produjeron numerosas publicaciones que establecieron al Instituto como un ícono en el estudio de las plantas medicinales en América Latina, lo cual reactivó fuertemente este tipo de investigación. Al mismo tiempo, el Instituto inició la conformación del Herbario Medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), que se encuentra en el Centro Médico Siglo XXI del IMSS. Su legado incluye a más de 120 000 ejemplares. En 1980, el IMEPLAM se convirtió en parte del sistema de investigación médica del IMSS.

A partir de los últimos años del siglo pasado, creció el nivel de la investigación sobre las plantas medicinales, debido, sobre todo, a los avances en la tecnología de análisis y detección química de los compuestos activos de las especies, así como por los avances en la biología molecular. Al mismo tiempo, un nuevo auge en el cuidado de la salud con productos de origen natural, por parte de ciudadanos sobre todo de países industrializados, ha incrementado en miles de millones de dólares el mercado de consumo de estas plantas.

¿Medicamento herbolario o remedio herbolario?

En México, el medicamento herbolario (fitofármaco) es elaborado a partir de un extracto estandarizado de hojas, raíz o corteza, presentados en una forma



farmacéutica como gotas, comprimidos, grageas, cápsulas, etc. Esta presentación cuenta con una concentración estandarizada (cuantificada) de los principios activos en cada dosis. Además, el medicamento herbolario también debe contar con estudios que hayan probado los efectos farmacológicos mediante experimentos, y su eficacia clínica se debe demostrar en estudios clínicos y en la práctica médica. Por el contrario, para ofrecer los remedios herbolarios no se requiere contar con registro sanitario; es decir, no pasan por pruebas exhaustivas para demostrar su eficacia, calidad ni seguridad antes de ser comercializados. Su vigilancia se realiza cuando ya están en el mercado.

¿Pero qué factores determinan la calidad de un extracto vegetal que será la materia prima de un fitomedicamento o medicamento herbolario? Antes que nada, como materia prima, se debe tener muy bien identificada la especie de la planta, la parte de la planta donde se localizan los principios activos, y la calidad del material vegetal. Como parte del proceso químico-tecnológico, son muy importantes la estandarización y el control de la extracción química y del proceso mismo de elaboración.

Los niveles de consumo, como remedio herbolario o como fitofármaco, dan clara evidencia de que el mercado de las plantas medicinales ha iniciado una nueva época en cuanto a su presencia e industrialización en el mundo. La tendencia de incremento de este mercado ha estimulado el desarrollo científico y la investigación en el campo de los productos naturales, que seguramente perdurará en el presente siglo.

México ocupa el cuarto lugar a nivel mundial con mayor diversidad vegetal, además de contar con gran riqueza en flora medicinal. En nuestro país y en todo el mundo, la demanda de plantas medicinales está creciendo a un ritmo muy acelerado y algunos especímenes se encuentran amenazados o en vías de extinción. Por lo tanto, en la búsqueda de alternativas a la producción de compuestos medicinales deseables a partir de plantas, se han introducido las tecnologías de cultivo de células como una posible herramienta para el estudio y la producción de metabolitos secundarios de plantas (principios activos), así como la regeneración *in vitro*,





la cual tiene un enorme potencial para la producción de medicamentos a base de plantas de alta calidad.

● **Bioteología de plantas medicinales**

Una de las alternativas en la producción de fármacos de origen vegetal es el sistema de cultivo de células y tejidos. Estas biotecnologías han ganado prestigio mundial en los últimos años, fundamentalmente por tres razones:

1. Las técnicas de cultivo de tejidos pueden ser aplicadas a la mayoría de las especies de plantas superiores. Utilizando fragmentos vivos del vegetal en cuestión, se puede lograr la producción clonal masiva y la preservación de la especie medicinal deseada.
2. Los cultivos celulares en suspensión producen los compuestos medicinales en sistemas nutritivos artificiales que permiten la regulación y el control de su producción en forma precisa y con mayores ventajas que las observadas en los cultivos agroindustriales.
3. Este tipo de tecnología evita que las industrias del ramo dependan de plantaciones que habitualmente se hallaban en los países tropicales y cuya explotación comercial implicaba grandes costos relacionados con la problemática social y económica de los países contratados, así como mantener y preservar las especies medicinales. También resulta útil en la propagación de especies con crecimiento muy lento o que se encuentran en peligro de extinción.

Ya sea para producir a mayor escala plantas medicinales en vías de extinción o para producir en el laboratorio compuestos farmacológicos de alto valor agregado, que solamente la planta produce en campo, el empleo de procedimientos de cultivo *in vitro* ha permitido crecer células, tejidos y órganos provenientes de las plantas en condiciones controladas de laboratorio. Estos cultivos integran un conjunto de metodologías especializadas usadas para cultivar el material vegetal en forma estéril con medios nutritivos sólidos o líquidos, a los que se les adicionan reguladores de crecimiento vegetal.

No solamente sirven para producir plantas o productos farmacológicos a partir de plantas; estas herramientas biotecnológicas también nos ayudan a



entender la bioquímica y fisiología de las plantas medicinales, así como su metabolismo.

Numerosos factores pueden afectar la producción de los metabolitos bioactivos específicos de la planta medicinal a trabajar; los resultados buscados incluyen la acumulación de cantidades significativas de los compuestos en las células cultivadas, tratando de maximizar la producción con rendimientos adecuados para una futura explotación comercial. Es por ello que se está trabajando ampliamente en entender las rutas biosintéticas de estas células cultivadas en laboratorio. La manipulación de los aspectos físicos y elementos nutricionales en el cultivo celular es el enfoque más importante para la optimización de la productividad. Los tipos de cultivo más utilizados para todos estos fines son, básicamente, los cultivos de callos, de células en suspensión y de raíces transformadas.

● **Técnicas de cultivo**

Cultivos de callos. Los callos son agregados de células proliferantes no especializadas que crecen en medios semisólidos en presencia de carbohidratos, sales minerales, vitaminas y aminoácidos, y que son suplementados con reguladores de crecimiento vegetal, los cuales determinan y modifican la morfología



celular. Los callos crecen bajo condiciones estériles y usualmente se inducen a partir de tejidos jóvenes de la planta. En teoría, es posible obtener callos de todas las especies vegetales; sin embargo, las condiciones óptimas para su crecimiento dependen de cada especie y requieren ser determinadas experimentalmente. Los tejidos callosos constituyen el material primario que permitirá establecer cultivos de células en suspensión.

Cultivos de células en suspensión. Estos cultivos se establecen a partir de callos finamente fragmentados y transferidos a medios nutritivos líquidos que contienen reguladores de crecimiento vegetal; se encuentran en agitación continua (para la oxigenación) y en crecimiento bajo condiciones controladas de iluminación y temperatura. Diversos factores físico-químicos, nutricionales y hormonales juegan un papel crucial para lograr la producción óptima de los compuestos de interés. Aun cuando hay muchos problemas que solucionar en relación con estos cultivos, los procesos industriales actuales se basan en cultivos de células en suspensión para después iniciar el escalamiento de los mismos a biorreactores, con lo que se busca la producción de los metabolitos bioactivos a mayor escala. Al mismo tiempo, este tipo de cultivo se utiliza para manipular células a semillas artificiales encapsulándolas dentro de un material inerte, o también, para en otra etapa

modificar el medio de cultivo e inducir la propagación masiva de la especie. Esta propagación *in vitro* de plantas tiene un enorme potencial para la producción de medicamentos a base de plantas de alta calidad y se puede lograr a través de micropropagación. La regeneración de plantas a partir de brotes, tallos y meristemas ha dado resultados alentadores. Al mismo tiempo, ya sea para la producción *in vitro* de los metabolitos o para la propagación masiva de las plantas medicinales, un *screening*, selección y optimización del medio de células en suspensión puede resultar en un incremento de 20 a 30 veces en las concentraciones de los compuestos bioactivos. Existen diferentes métodos para inducir que estas células vegetales incrementen su producción de metabolitos, como puede ser la inmovilización celular, la elicitación o la permeabilización.

Cultivos de raíces transformadas. Estos cultivos son altamente diferenciados y potencialmente producen una mayor biosíntesis y concentración de metabolitos secundarios. Las raíces transformadas crecen en ausencia de reguladores vegetales y generalmente se obtienen por transformación genética a través de genes contenidos en plásmidos de la bacteria *Agrobacterium rhizogenes*.

Producción comercial de metabolitos vegetales por biotecnología

Los cultivos celulares que crecen en medios líquidos pueden escalarse a volúmenes mayores con el empleo de biorreactores. Actualmente, muy pocos procedimientos de este tipo se han establecido en una escala comercial. Algunos ejemplos se refieren a la producción de los colorantes chiconina y purpurina, y de compuestos con valor medicinal como son la berberina, la sanguinarina, los gíngenos y el taxol. El ejemplo más importante ha sido el de la producción del taxol, potente anticancerígeno para tratar cáncer de pulmón, ovario y mama. El taxol es un compuesto que produce la planta *Taxus brevifolia*, en su corteza, después de años de edad vegetal, y sólo se puede obtener un rendimiento promedio de 0.01% de peso seco. Cuando el taxol (Paclitaxel) fue aprobado para su comercialización para el tratamiento del cáncer, sus ventas aumentaron a 250 kg por año, producción que era imposible de



obtener directamente de especímenes de campo. Gracias a la biotecnología vegetal y sus estrategias fue posible tener en el mercado el medicamento de punta para el tratamiento del cáncer. Actualmente, este compuesto activo es producido mediante cultivo de células vegetales por la compañía Phyton, en un biorreactor de 70 000 litros.

Producción de honokiol y magnolol

El Paclitaxel es uno de los pocos ejemplos de producción comercial a nivel mundial. En México, se han realizado diferentes investigaciones sobre la producción de metabolitos bioactivos obtenidos de plantas medicinales mexicanas a través de las técnicas de la biotecnología. Uno de estos ejemplos es el de la producción de los compuestos honokiol y magnolol a partir de la planta endémica *Magnolia dealbata* Zucc. Esta planta fue seleccionada para desarrollar cultivos biotecnológicos debido a varios aspectos; entre los más importantes se encuentra su actividad ansiolítica y anticancerígena, atribuida a sus compuestos honokiol y magnolol. Los estudios sobre honokiol y magnolol están reportados en cientos de artículos científicos. Por ejemplo, al ser comparados con el Diazepam®, exhiben su actividad ansiolítica sin efectos tóxicos ni colaterales, como la adicción al fármaco. Al mismo tiempo, se reporta la actividad contra diversos tipos de cáncer como el de colon, pulmón y mama, pues impiden que el tumor crezca e inhiben la formación de una matriz necesaria para la transferencia de células cancerosas al torrente sanguíneo.

Después de realizar diversos estudios químicos en nuestro laboratorio de investigación en los especímenes vegetales pertenecientes a la familia Magnoliaceae, encontramos que la planta *M. dealbata* Zucc. producía estos compuestos en su corteza. Esta planta solamente crece en algunas partes de los estados de Veracruz, Querétaro e Hidalgo, y anteriormente se creía extinta debido a que sobreviven muy pocos ejemplares. En la actualidad, se encuentra incluida en la lista de especies en peligro de extinción de la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (IUCN, por sus siglas en inglés).

Se ha empezado a comercializar honokiol y magnolol en extractos estandarizados de corteza de la planta

asiática *M. obovata*. Uno de los mayores problemas que se presenta en la obtención de dichos compuestos es que se necesitan aproximadamente 15 años de edad vegetal para que los árboles inicien su producción en la corteza. Dada la importancia farmacológica, era importante resolver los problemas de abastecimiento de forma controlada, mediante tecnologías modernas que permitieran el abastecimiento del material vegetal y sus metabolitos de una forma permanente y controlada para su futura industrialización, sobre todo con la especie mexicana *M. dealbata* en peligro de extinción.

En nuestro laboratorio de Biotecnología de Productos Naturales del Centro de Investigación Biomédica de Oriente, perteneciente al IMSS, nos dimos a la tarea de buscar producir estos importantes compuestos de manera *in vitro* y sin acabar con la especie vegetal, mediante el cultivo de células en suspensión de *M. dealbata* Zucc. Esto nos permitió la regulación y el control de la producción de dichos compuestos en forma precisa y con mayores ventajas sobre las observadas en los cultivos agroindustriales. Se definieron todas las condiciones experimentales, tanto para la producción de los metabolitos como para el proceso de propagación masiva de la misma especie, y se realizó un monitoreo de la producción de los compuestos en todo el proceso experimental.

Mediante la combinación y regulación de los medios de cultivo, a partir de hojas se lograron obtener células de *M. dealbata* (Figura 1) productoras de honokiol y magnolol en un sistema de producción de 25 días. Después de múltiples ensayos y establecimiento



Figura 1. Células de *M. dealbata*.



Figura 2. Enraizamiento y adaptación climática.

de estrategias, se logró aumentar el rendimiento a más del 300% para ambos compuestos, comparados con lo obtenido a partir de plantas que crecen en campo. Éste es el primer reporte científico en el mundo sobre la producción en laboratorio de honokiol y magnolol. Además, mediante estas tecnologías logramos establecer un eficiente protocolo de propagación *in vitro* de *M. dealbata* con el propósito de desarrollar un procedimiento para acelerar la propagación de esta especie

que se encuentra en peligro de extinción. La multibrota- ción se obtuvo a partir de cultivos de callos, después se realizó otro diseño de medio para el enraizamiento y la posterior adaptación climática (Figura 2). Los contenidos de los compuestos activos estuvieron presentes en mayor cantidad que en especímenes originalmente crecidos en campo.

Como conclusión, la biotecnología vegetal o de plantas medicinales es la aplicación de la ciencia y la tecnología a las plantas, sus partes, productos y modelos con la finalidad de alterar materiales vivos o inertes para el desarrollo de conocimiento, bienes y servicios.

Fabiola Domínguez es investigadora y titular del laboratorio de Biotecnología de Productos Naturales del Centro de Investigación Biomédica de Oriente (CIBIOR), del IMSS. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores y su área de interés es la búsqueda y producción de nuevos compuestos de origen vegetal con actividad farmacológica contra enfermedades prioritarias para la atención a la salud.

irmafabiola@yahoo.com

Bibliografía

- Alonso-Castro, A. J. *et al.* (2014), “*Magnolia dealbata* seeds extract exerts cytotoxic and chemopreventive effects on MDA-MB231 breast cancer cells”, *Pharmaceutical Biology*, 52(5):621-627.
- Domínguez, F. *et al.* (2009), “Production of honokiol and magnolol in suspension cultures of *Magnolia dealbata* Zucc”, *Natural Product Communications*, 4(7):939-943.
- Domínguez, F. *et al.* (2010), “Honokiol and magnolol production by *in vitro* micropropagated plants of *Magnolia dealbata*, an endangered endemic Mexican species”, *Natural Product Communications*, 5(2):235-240.
- Escuela Técnica Superior de Ingenieros Agrónomos, “Itinerario curricular: biotecnología de plantas”, *Centro de Biotecnología y Genómica de Plantas*. Disponible en: http://www.cbgp.upm.es/archivos/noticias/Itinerario_Biotecnologia_Plantas_RED.pdf, consultado el 18 de mayo de 2015.
- Jacobo-Salcedo, M. R. (2011), “Antimicrobial activity and cytotoxic effects of *Magnolia dealbata* and its active compounds”, *Natural Product Communications*, 6(8):1121-1124.