



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

APLICACIONES DE LOS LÍQUENES PARA EL SER HUMANO

Autora: Justel García, Cristina

D.N.I: 50648033D

Tutora: Del Prado Millán, Ruth

Convocatoria: Junio 2020

ÍNDICE

	Pág
1. Resumen/Abstract	3
2. Introducción	4
3. Objetivos	7
4. Materiales y métodos	7
5. Resultados y discusión	
5.1. Colorantes	7
5.2. Cosmética	8
5.3. Alimento	9
5.4. Bioindicadores	9
5.5. Potencial farmacológico	11
5.5.1. Actividad antimicrobiana	11
5.5.2. Actividad antifúngica	12
5.5.3. Actividad antiparasitaria	12
5.5.4. Actividad antiinflamatoria, analgésica y sedante	13
5.5.5. Potencial neuroprotector	13
5.5.6. Potencial antitumoral	14
5.6. Conservación	19
6. Conclusiones	19
7. Bibliografía	20

1. RESUMEN

Los líquenes son el resultado de la simbiosis entre un hongo y un organismo con capacidad fotosintética (alga verde o cianobacteria). Estos organismos se han empleado a lo largo de la historia como colorantes, se ha explotado su uso en la industria cosmética, fundamentalmente como fijadores de perfumes, e incluso se han utilizado como alimento. A finales del siglo XIX se descubrió su potencial como bioindicadores de la calidad del aire.

Los líquenes son organismos importantes a nivel farmacológico. En los últimos años se han llevado a cabo distintos estudios que demuestran cómo metabolitos secundarios obtenidos a partir de distintas especies de líquenes pueden ser útiles en la fabricación de antibióticos. Estas sustancias líquénicas han demostrado actividad frente a virus humanos, parásitos como *Schistosoma mansoni* y distintas especies de hongos, aplicaciones a las que debemos sumar su actividad antiinflamatoria, analgésica y sedante. Del mismo modo, se ha demostrado su potencial neuroprotector y se han realizado estudios que exponen el potencial anticancerígeno de estas moléculas. En este sentido, actualmente se conocen distintos mecanismos por los que sustancias como el ácido úsnico o la atranorina podrían incluirse en la terapia contra el cáncer.

Sin embargo, es necesario continuar la investigación en estos campos ya que la biodisponibilidad de estas sustancias no es la adecuada. Para que esto sea posible, un punto importante sería mejorar la conservación de los líquenes.

ABSTRACT

Lichens are the result of the symbiosis between a fungus and an organism with photosynthetic capacity (green algae or cyanobacteria). These organisms have been used throughout history as colorants, as perfume fixatives in the cosmetic industry and even with gastronomical purposes. In the last decades, the use of lichens as bioindicators of air quality has stood out.

It is worth to mention, the value of these organisms in a pharmacological perspective. Recently, different studies have been carried out in order to show how secondary metabolites obtained from different lichen species can be useful in the manufacture of antibiotics. These lichen substances have shown their power against human viruses, parasites such as *Schistosoma mansoni* and different species of fungi. Moreover, we should empathize their anti-inflammatory, analgesic and sedative activity. It should be also pointed out their neuroprotective and anticancer potential, a field in which different studies have investigated the mechanisms that enable substances such as usnic acid or atranorin to be included in cancer management.

However, it is necessary to continue research among these discipline since the bioavailability of these molecules is not suitable and therefore the use of these substances is not as high as could be expected. For this to be possible, it would be crucial to improve the conservation of lichens.

2. INTRODUCCIÓN

Los líquenes son el resultado de la simbiosis entre un hongo, denominado micobionte y un organismo con capacidad fotosintética tal como un alga verde o una cianobacteria, al que se denomina fotobionte. Esta unión va a dar lugar a un organismo con una estructura completamente diferente a la que presentan los dos organismos por separado **(1, 2, 3)**. Actualmente se ha descubierto que en esta asociación también pueden encontrarse, incrustadas en el córtex, levaduras pertenecientes a la división Basidiomicota **(4)**.



Figura 1. Liquen, producto de la simbiosis de un micobionte y un fotobionte.
Especie: *Teloschistes chrysophthalmus*. **(5)**

En cuanto a la clasificación taxonómica, los líquenes se engloban dentro del reino Fungi a pesar de poder incluir organismos de tres reinos diferentes **(3, 6)**. La clasificación y denominación de los líquenes se realiza atendiendo al micobionte porque una misma especie de alga se asocia con distintas especies de hongos dando lugar a diferentes líquenes. El micobionte pertenece en la mayoría de los casos a la clase Ascomycetes mientras que solo un pequeño porcentaje de especies son Basidiomicetes o Deuteromicetes **(1, 6)**. Por su parte, las algas verdes que forman parte de esta simbiosis pertenecen a un total de 25 géneros diferentes, agrupados mayoritariamente dentro de la división Chlorophyta, y las cianobacterias pertenecen a 12 géneros diferentes **(7)**.

El hongo es el responsable de proteger al fotobionte de las radiaciones ultravioletas y de la desecación **(1)**. Además, el micobionte aporta el agua y las sales minerales que el fotobionte utiliza en el proceso de fotosíntesis. Gracias a este proceso, el alga o cianobacteria, genera los hidratos de carbono y las vitaminas necesarias para la nutrición del micobionte **(1, 2)**.

El micobionte produce sustancias propias de los hongos, pero gracias a la asociación con el fotobionte se generan nuevas rutas biogénicas que van a dar lugar a distintas moléculas, conocidas como sustancias liquénicas **(8)**. Entre los metabolitos liquénicos que se presentan en estos organismos se distinguen aminoácidos, azúcares, ácidos grasos, lactonas macrocíclicas, aromáticos monocíclicos, quinonas, cromonas, xantonas, terpenoides, esteroides y carotenoides. Entre los metabolitos hasta ahora aceptados como típicamente liquénicos se encuentran solamente dépsidos, depsidonas, depsonas, dibenzofuranos y ácidos úsnicos **(8)**. Los metabolitos se almacenan en el talo con lo que quedan protegidos y pueden conservarse durante largos periodos de tiempo **(8, 9)**. Estas sustancias liquénicas son las que determinan las aplicaciones de los líquenes para el ser humano.

Los líquenes, como resultado de las características de su simbiosis, son organismos capaces de resistir condiciones extremadamente adversas y por tanto son capaces de colonizar una gran variedad de ecosistemas. Se han descrito alrededor de veinte mil especies con distribución cosmopolita que se pueden encontrar en trópicos, desiertos cálidos y fríos, bosques e incluso en zonas intermareales (1, 9). Los líquenes son organismos poiquilohídricos y como tal su contenido hídrico depende de la humedad del ambiente que les rodea. En condiciones ambientales muy extremas, son capaces de perder hasta el 95 % de su contenido en agua y entrar en un estado reversible de latencia que les permite resistir durante largos periodos de tiempo, rehidratándose y recuperando su actividad metabólica cuando las condiciones son óptimas de nuevo. Esto es posible gracias a su estrategia metabólica (6). Asimismo, son capaces de absorber higroscópicamente el vapor de agua del aire, rehidratarse y activar su metabolismo siempre y cuando la humedad sea cercana al 100%. Esta capacidad es la que permite su desarrollo y supervivencia en los desiertos, en los que la diferencia de temperatura entre el día y la noche es importante y eso da lugar a altos niveles de humedad relativa por la noche de los cuales el líquen se beneficia. Esta es una diferencia importante con respecto a las plantas vasculares (2).

Los líquenes son organismo de crecimiento muy lento y algunos se incluyen entre los organismos más longevos de la Tierra, llegando a alcanzar incluso los 1000 años de vida (6). Se pueden distinguir tres formas básicas de crecimiento. En primer lugar, encontramos el tipo crustáceo, que corresponde a aquellas especies que viven fuertemente adheridas al sustrato. El segundo tipo es el foliáceo, un tipo de crecimiento en dos dimensiones y en el que la unión al sustrato se realiza mediante unas estructuras denominadas rizinas. Los líquenes que presentan este tipo de crecimiento tienen aspecto de lámina. El tercer tipo de crecimiento es el fruticuloso, en tres dimensiones. Las especies que presentan este último tipo de desarrollo van a presentar aspecto arbustivo. Estos tipos de crecimiento son los más comunes y básicos, pero en la naturaleza se pueden encontrar otras formas de crecimiento intermedias (1, 6).

Los líquenes pueden crecer sobre distintos tipos de sustratos, de tal forma que se pueden distinguir líquenes cortícolas que son aquellos que crecen sobre las cortezas de los árboles (se consideran epífitas) o sobre los árboles caídos, líquenes saxícolas o rupícolas que crecen sobre rocas, líquenes terrícolas cuyo sustrato será el suelo y líquenes zoobióticos que se encuentran sobre tejidos muertos de animales como las conchas de las tortugas o el exoesqueleto de los insectos (9).

En cuanto a su estructura, los líquenes están compuestos por estructuras complejas denominadas talos, divididos en diferentes capas: corteza superior e inferior, capa algal y capa medular. La mayor parte de la estructura está compuesta por el hongo y sus hifas, que suponen el 90% de la biomasa total del líquen, mientras que las algas y cianobacterias constituyen una proporción menor (1, 9). Se pueden encontrar dos tipos de talos: homómero y heterómero. El talo homómero es simple y poco diferenciado, las hifas y células del fotobionte están distribuidas irregularmente y no presenta estratificación, puede absorber grandes volúmenes de agua y se considera primitivo. En cambio, en el talo heterómero el micobionte y el fotobionte se distribuyen formando estratos: el primer estrato es el córtex superior que está compuesto por hifas fuertemente entretejidas y compactadas, posteriormente se encuentra la capa algal con células del fotobionte e hifas laxas que las rodean y por último la médula, formada por

hifas entrelazadas entre sí. En ocasiones el talo presenta un córtex inferior debajo de la médula, parecido al superior en su composición (10).

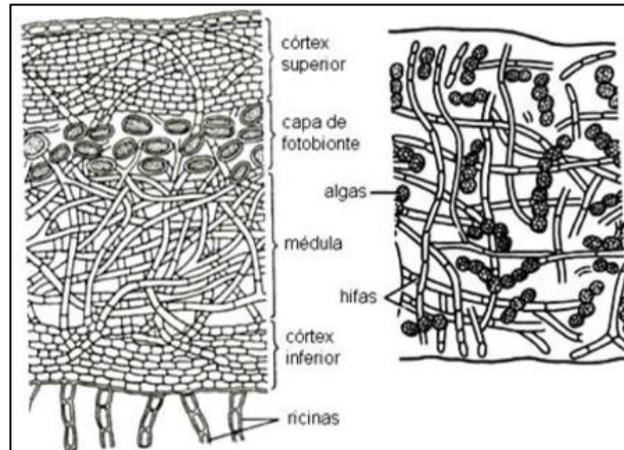


Figura 2. Esquema del cuerpo vegetativo de un líquen heterónimo (izquierda) y de un líquen homónimo (derecha) (11).

Los líquenes se pueden reproducir por división asexual mediante fragmentación de los talos o formación de diásporas vegetativas (soredios e isidios) o mediante reproducción sexual. En este caso la reproducción se lleva a cabo mediante la formación de ascosporas. (9). Se han descrito también casos de líquenes que presentan ambos tipos de reproducción y que utilizarán uno u otro en función del estrés ambiental al que estén sometidos.

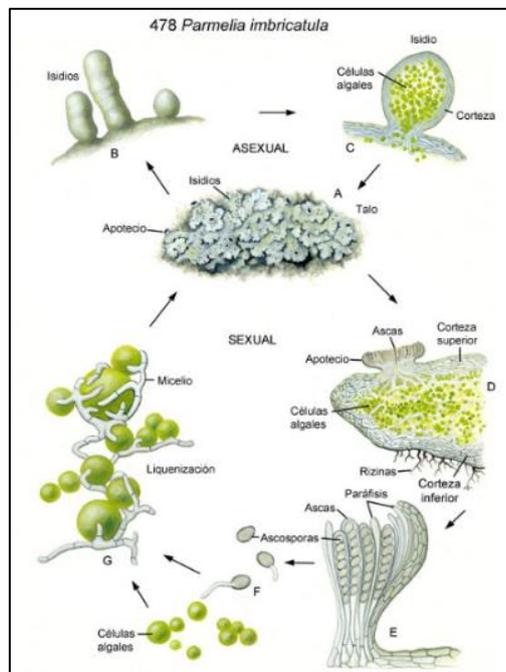


Figura 3. Reproducción sexual y asexual (por medio de isidios) de *Parmelia imbricatula* (12).

Los líquenes tienen gran cantidad de funciones en lo referente a los ecosistemas. Sin embargo, se ha demostrado que no solo desempeñan ese papel y que pueden tener una gran variedad de aplicaciones para el ser humano. Se han estudiado los metabolitos secundarios de los líquenes y se han demostrado sus aplicaciones para el ser humano. En este trabajo se lleva a cabo una revisión bibliográfica que engloba desde los empleos más antiguos como sería el uso de líquenes como colorantes hasta las aplicaciones más actuales, que se analizarán con más detalle (8).

3. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica que recoja las distintas aplicaciones de los líquenes para el ser humano.

Se expondrá su uso durante siglos como colorantes, su empleo como fijadores de perfumes, su utilización como alimento y la importancia que suponen como bioindicadores.

El trabajo se centrará en mostrar el empleo de distintos metabolitos secundarios obtenidos a partir de especies de líquenes a nivel farmacológico. Se hará referencia al papel que desempeñan en la elaboración de antibióticos, antiparasitarios y antirretrovirales y se detallará la actividad antiinflamatoria, analgésica y sedante de las sustancias liquénicas. Del mismo modo, se expondrá el potencial neuroprotector de estos metabolitos y la importancia de estas sustancias en el tratamiento de distintos tipos de tumores, indicando los mecanismos de acción conocidos actualmente y los distintos problemas que aparecen con respecto a su biodisponibilidad.

Por último, se expondrá una pequeña reflexión acerca de la conservación de los líquenes y de la normativa actual que existe sobre este tema.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se han utilizado distintas fuentes bibliográficas tales como revistas científicas o trabajos de investigación a los cuales se ha podido acceder gracias a plataformas como PubMed, Web of Science o Google Academic.

Para esto se utilizaron como palabras clave: líquenes, ácido úsnico, atranorina, phyciosporina, cáncer, cáncer de pulmón.

Keywords: lichens, usnic acid, atranorin, phyciosporin, cancer, lung cancer.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Colorantes

Es probable que el empleo de colorantes naturales comenzase hace 15000 años ya que desde la prehistoria hasta el siglo XIX el hombre ha utilizado los colorantes naturales para teñir todo lo que le rodea, desde la propia piel, hasta utensilios y textiles. Sin

embargo, el empleo de colorantes naturales disminuyó de forma radical con la aparición de los tintes sintéticos puesto que se consideraban de mayor calidad. En la actualidad se ha detectado un repunte en la utilización de estos compuestos ya que se ha incrementado la demanda de productos naturales con el fin de evitar el impacto que los colorantes sintéticos pueden tener sobre la salud. En cuanto al uso de los líquenes como colorantes los primeros registros datan de hace más de 2000 años (13).

La orcina es un colorante de tonalidades púrpuras y rosadas extraído de especies de la familia Roccellaceae como *Roccella tinctoria* (L.) D. C. Algunas de las especies del género *Roccella* se pueden encontrar en los acantilados calcáreos de la costa mediterránea y de las Islas Canarias y han sido durante años utilizados como colorantes. (1, 13). Actualmente se habla de cuatro géneros que incluyen especies a partir de las cuales se pueden obtener colorantes naturales: *Xanthoria*, *Cetraria*, *Dactylina* y *Thamnolia* (13).

5.2. Cosmética

Una de las grandes aplicaciones de los líquenes es la de la perfumería. Tradicionalmente estos organismos se han utilizado como fijadores de perfumes y como materia prima para la elaboración de los mismos.

Las especies de líquenes más utilizadas para estos fines son *Pseudevernia furfurácea*, que se puede encontrar sobre coníferas, y *Evernia prunastri*, comúnmente denominada “oakmoss” o “mouse de chêne” y recolectada en los robles. En la actualidad se siguen utilizando para llevar a cabo esta función (1, 13). Sin embargo, se trata de especies protegidas en Francia y la Península Ibérica con lo que en la actualidad provienen mayoritariamente de Marruecos (14).



Figura 4. *Pseudevernia furfuracea* (15)



Figura 5. *Evernia prunastri* (15)

Dado que las sustancias liquénicas presentan acción antimicrobiana se van a utilizar en distintos productos cosméticos para acabar con las bacterias causantes del mal olor corporal o el mal aliento bucal. Podemos encontrar líquenes en jabones artesanales utilizados como exfoliantes, en champús, acondicionadores y desodorantes que presentan *Usnea barbata* (L.) F.H. o *Cetraria islándica* en su composición. En España se ha comercializado un desodorante de Aloe vera y liquen alpino (probablemente *Cetraria islándica*). También se emplean las especies *Cetraria islándica* y *Usnea barbata* en la

fabricación de pastas dentífricas. Estas especies también se incluyen en la formulación de cremas exfoliantes y anticelulíticas, máscaras faciales, cremas rejuvenecedoras, productos de pedicura y manicura y lociones para después del afeitado (15).

5.3. Alimento

Los líquenes se han utilizado también como fuente de alimento. A pesar de que estos organismos pueden presentar polisacáridos difíciles de digerir para el ser humano y de presentar sustancias liquénicas que pueden resultar tóxicas o irritar el tracto gastrointestinal, los líquenes se han utilizado a lo largo de la historia como alimento para el ser humano (16).

En Europa el empleo de líquenes como alimento es más común en zonas frías como Finlandia, Noruega, Suecia o Islandia donde se han utilizado en periodos de escasez de alimentos. Dentro de las especies más utilizadas en estas zonas destaca el empleo de *Cetraria islándica*. Esta especie se utilizaba junto con harina o arroz para la fabricación de pan o como acompañamiento de patatas o cereales. Actualmente, *Cetraria islándica* forma parte de la composición de los caramelos “Soprano lozenges” y “Soprano original”, comercializados en Islandia y recomendados para oradores, docentes y cantantes, por su contenido en polisacáridos y en ciertos ácidos liquénicos. En países como Francia e Inglaterra se ha incluido *Cetraria islándica* en la preparación de pasteles y chocolates. A lo largo de la historia también se han empleado distintas especies de líquenes para la fabricación de alcohol. Con este fin se han utilizado por ejemplo *Cladonia rangiferina* y *Lobaria pulmonaria* (L.) Hoffm. (16).

En América el uso se remonta a los indios nativos que empleaban la especie *Bryoria fremontii* para la elaboración de productos comestibles. Este líquen todavía es usado por el pueblo Nlaka’pamux (indios Thompson) de British Columbia (Canadá) para elaborar un dulce llamado “we’ia” (16).

El uso de líquenes como alimento está más extendido en Asia, donde las especies más empleadas son las de los géneros *Ramalina* y *Lobaria*. En países como la India se han contabilizado 38 especies pertenecientes a 23 géneros diferente que se comercializan como especias. *Thamnolia vermicularis* (Sw.) Ach. ex Schaer es un líquen que se puede encontrar en las montañas de la provincia de Yunnan, China, y se recolecta para ser utilizado como un té denominado “snow tea”. En esta región también se emplean otras especies como *Lobaria isidiophora* Yoshim., *L. kurokawae* Yoshim., *L. yoshimurae* Kurok. & Kashiw que se sirven junto con grasa de cerdo (16). En Japón se utiliza *Umbilicaria esculenta* como una autentica delicatessen (1).

5.4. Bioindicadores

En las últimas décadas un uso muy extendido de los líquenes es su propiedad como bioindicadores de la calidad de aire atmosférico, así como bioacumuladores de metales pesados o radiactivos (1).

Uno de los primeros en describir esta función de los líquenes fue Erasmus Darwin, que se percató de la ausencia de líquenes en las inmediaciones de las fundiciones de

sulfuros de Cu, Zn y Pb de la mina de Parys Mountain (País de Gales) en 1798 **(11, 17)**. Sin embargo, no fue hasta finales del siglo XIX cuando se estudió esta propiedad en profundidad y se obtuvieron los primeros datos **(1)**.

La resistencia de los líquenes frente a condiciones extremadamente adversas contrasta con la alta sensibilidad a ciertos contaminantes. Esto es así porque se trata de organismos que presentan una serie de características únicas como la ausencia de raíz, de sistemas de conducción y de cutícula protectora. La ausencia de esta última es lo que determina su alta sensibilidad a contaminantes atmosféricos y, por tanto, su utilidad como bioindicadores. De esta forma, las sustancias presentes en el ambiente van a producir un mayor efecto sobre ellos que sobre otros organismos presentes en el mismo entorno. Se puede determinar el efecto de estos contaminantes sobre la distribución, crecimiento y salud de los líquenes y relacionarlo con la presencia de contaminantes en el aire **(18)**.

Los contaminantes atmosféricos pueden ser retenidos por los líquenes, en partículas atrapadas en los espacios intercelulares. La retención eficiente de elementos contaminantes dependerá del número y naturaleza del sitio de unión extracelular, la edad del tejido y las condiciones de crecimiento del líquen. Los líquenes absorben el dióxido de azufre, del que retienen aproximadamente el 30%. Ante exposiciones repetidas al dióxido de azufre, el líquen acumula altos niveles de sulfatos y bisulfatos, los cuales lo incapacitan para realizar funciones tales como la fotosíntesis, la respiración y en algunos casos, la fijación de nitrógeno **(18)**.

La capacidad de comportarse como bioindicadores es común en los líquenes, sin embargo, existen especies capaces de crecer en superficies con elevadas concentraciones de metales ya que se adaptan a ellos, desarrollando resistencia contra contaminantes concretos **(6)**.

Algunas de las principales ventajas del uso de líquenes como bioindicadores son las siguientes:

1. Son organismos perennes y, por tanto, pueden ser muestreados durante todo el año. Además, son capaces de vivir en medios muy distintos (rurales, urbanos, industrializados) **(11)**.
2. Al ser de naturaleza simbiótica, si cualquiera de los simbiontes se ve afectado por un contaminante, el líquen en conjunto se ve afectado **(11)**.
3. Son organismos longevos, permaneciendo expuestos al efecto nocivo por largos períodos, por lo que proporcionan una imagen de estados crónicos y no de variaciones puntuales del medio ambiente **(11)**.
4. Algunos líquenes tienen requerimientos ecológicos restringidos o rangos de dispersión limitados. Estas particularidades hacen a los líquenes especialmente sensibles a los cambios del hábitat y del medio ambiente, lo que permite que sean ampliamente utilizados como biomonitores en diferentes ecosistemas **(11)**.
5. Los estudios pueden ser realizados sin la identificación de todas las especies presentes en un lugar. Esto constituye un factor importante, ya que la falta de entrenamiento para la identificación es el principal problema en la realización de este tipo de investigaciones **(11)**.

5.5. Actividad farmacológica

Los géneros mejor estudiados desde el punto de vista farmacológico son *Parmelia* y *Usnea*. A nivel de especie, cabe destacar *Cetraria islándica*, *Hypogymnia physodes*, *Evernia prunastri* y *Pseudevernia furfuracea* como aquellas que han atraído un mayor número de estudios. Las propiedades más investigadas han sido las antimicrobianas y el potencial anticancerígeno (6, 19). Sin embargo, se ha demostrado que las sustancias líquénicas presentan también actividad antiinflamatoria, sedante y cicatrizante, que pueden actuar por inhibición de enzimas y como sustancias neuroprotectoras. Del mismo modo, se han descrito propiedades gastroprotectoras, cardioprotectoras, hepatoprotectoras, anti-obesidad y anti-diabéticas para especies de la familia Parmeliaceae, que es una de las más extensas de hongos liquenizados (6). A continuación, se describirán con más detalle algunas de estas propiedades.

5.5.1. Actividad antimicrobiana

Las especies con mayor potencial antimicrobiano pertenecen a los géneros *Cetraria*, *Hypogymnia*, *Parmelia*, *Parmotrema*, *Pseudevernia* y *Usnea*. Muchas de estas especies presentan propiedades antibióticas y son efectivas contra el ataque de bacterias Gram positivo y muchos hongos. Esto explica que el hombre los haya usado con efectividad como remedios naturales contra enfermedades a lo largo de la historia (6, 19).

En cuanto a los compuestos puros, el mayor número de estudios recaen sobre la atranorina y el ácido úsnico (6). Estos compuestos se encuentran mayoritariamente en especies de la familia Parmeliaceae. El ácido úsnico fue aislado en 1844 por Knop y quizá sea el metabolito líquénico más estudiado. Este compuesto es un efectivo inhibidor de las bacterias Gram positivo (19). También han demostrado actividades interesantes moléculas con estructuras diferentes, tales como el ácido lecanórico o el ácido estíctico (6).

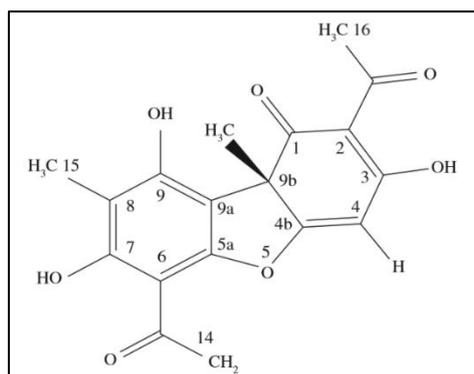


Figura 6. Estructura del (+)- ácido úsnico (Merck, 1989) (20).

Con el objetivo de hacer frente al problema de la resistencia a antibióticos, se han buscado en distintos estudios, nuevos antibióticos que provengan de productos naturales. Gracias a estos ensayos, se ha demostrado que los extractos de las especies líquénicas *Everniastrum columbiense*, *Flavopunctelia flaventor*, *Parmotrema simulans*, *Ramalina celastri*, *Teloschistes exilis* y *Usnea sp.*, presentan actividad antibacteriana

frente a los microorganismos *Staphylococcus aureus* (microorganismo Gram positivo) y *Klebsiella pneumoniae* Gram (microorganismo Gram negativo) mediante el método de difusión en gel por perforación en placa (8).

En cuanto a la actividad antiviral frente a virus humanos podemos señalar el efecto inhibidor de la retrotranscriptasa del virus VIH de la butirólactona ácido protoliquésterínico (aislado de *Cetraria islándica*) o la capacidad del ácido úsnico de inhibir la activación del virus de Epstein-Barr (6).

En general, los extractos con disolventes orgánicos son más activos que los acuosos, lo cual se debe a la escasa solubilidad en agua de estos metabolitos secundarios (6).

5.5.2. Actividad antifúngica

Se ha demostrado también el efecto antifúngico de algunas especies de hongos liquenizados. Se ha podido conocer, gracias a la revisión bibliográfica realizada, que se llevó a cabo un estudio en el que se logró inhibir el crecimiento y la esporulación de *Aspergillus flavus* con los extractos de *Hypogymnia physodes* y *Ramalina farinácea*. Del mismo modo, al evaluar la actividad antifúngica in vitro de sustancias liquénicas de *Heterodermia* sp, se observó que presentaban valores significativos en un número determinado de hongos fitopatógenos entre los que se destaca *Fusarium graminearum* (21).

Otro estudio realizado con *Pseudoevernia furfurácea* reveló que las sustancias liquénicas presentan una actividad alelopática sobre hongos y plantas superiores, disminuyendo su velocidad de germinación y crecimiento o inhibiendo incluso la formación de micorrizas (21).

Se han realizado estudios con *Usnea barbata* frente a *Mycobacterium phlei* indicando una mejor actividad del ácido úsnico presente en esta especie frente a *Mycobacterium phlei* que frente a *Staphylococcus aureus*. El extracto de *Usnea laevis* demostró tener una mayor actividad in vitro frente a *Rhizopus stolonifer*, inhibiendo más del 80% de su crecimiento (21).

5.5.3. Actividad antiparasitaria

La actividad antiparasitaria de las sustancias liquénicas se ha demostrado en diferentes estudios. La Schistomatosis es una enfermedad endémica en muchos países, causante de alrededor de 200.000 muertes al año actualmente. El praziquantel es el único fármaco utilizado a nivel mundial para hacer frente a esta enfermedad, pero no es 100% efectivo y se han reportado casos de resistencia, por lo que la aparición de nuevos fármacos supondría una gran mejora con respecto a la situación actual (22).

A partir del ácido úsnico extraído de distintas especies de líquenes se forma una sal con potasio con el objetivo de mejorar la biodisponibilidad del ácido úsnico, ya que este presenta baja solubilidad. Esta sal se ha empleado para inhibir el crecimiento de ejemplares adultos de *Schistosoma mansoni*, de tal forma que concentraciones de 100 y 50 microM causaron el 100 y 50% de la mortalidad respectivamente a las 24 horas de

contacto, mientras que concentraciones más bajas, de 25 y 12,5 microM aumentaron la mortalidad si se establecían contactos más prolongados, de 48 y 72 horas (22).

Se ha observado como este compuesto produce también alteraciones morfológicas en el tegumento tales como inflamación, contracción dorsoventral o aparición de ampollas (22).

Sobre la fertilidad se observó que las hembras expuestas a la sal de potasio presentan una nula capacidad de reproducción ya que se inhibe la ovoposición. La inhibición de este proceso es extremadamente importante ya que los adultos de *Schistosoma mansoni* van a permanecer toda su vida unidos en la sangre y los síntomas que aparecen en los pacientes se deben a las alteraciones que producen los huevos que quedan retenidos en los tejidos una vez que son depositados por las hembras (22).

5.5.3. Actividad antiinflamatoria, analgésica y sedante.

Diversos extractos y sustancias liquénicas presentan propiedades antiinflamatorias y antinociceptivas debido a la inhibición de enzimas relacionadas con estos procesos, como la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa (6).

Se ha demostrado que el (+)-ácido úsnico ejerce un efecto antiinflamatorio significativo y dosis-dependiente en estudios realizados en ratas. Extractos de *Usnea barbata*, que contienen un 4 % de ácido úsnico inhiben de forma significativa la COX-2 y la producción de prostaglandinas (6).

Investigaciones recientes revelaron un efecto antiinflamatorio in vivo del extracto acuoso de *Cetraria islándica*, que mejoró la artritis inducida por albúmina sérica bovina en ratas, y cuyo efecto se relacionó con la presencia de liquenano. Se desarrolló, incluso, un ensayo clínico que ha demostrado que una formulación a base de este liquen provoca una reducción directa de la inflamación y los cambios patológicos en la mucosa oral (6).

El extracto metanólico de *Pseudevernia furfuracea* también ha resultado poseer importantes efectos antiinflamatorios, antinociceptivos y cicatrizantes, lo que se atribuyó a la presencia de ácido atrárico, metil hematomato y metil-clorohematomato (6).

5.5.4. Potencial neuroprotector

Si los niveles de especies pro-oxidantes son excesivos y la acción de los sistemas antioxidantes es insuficiente, se acumula el daño oxidativo a nivel de las distintas biomoléculas, hasta causar la muerte celular. El daño oxidativo depende del nivel de estrés oxidativo y afecta a todos los tipos de biomoléculas. Se ha determinado que el daño oxidativo de las moléculas biológicas en el cuerpo humano está involucrado en procesos patológicos y degenerativos como las enfermedades cardiovasculares, pulmonares, y autoinmunes. Sin embargo, el desequilibrio redox propio del estrés oxidativo afecta al SNC en mayor medida y genera sobre él daño irreversible que desemboca en neurodegeneración (6, 23).

La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia en personas mayores de 60 años. Se relaciona con un deterioro clínico de la función cognitiva, progresivo e irreversible, y con la muerte neuronal excesiva. Es la enfermedad neurodegenerativa más prevalente. Numerosas evidencias apuntan a la implicación del estrés oxidativo en el desarrollo temprano de la enfermedad (6).

La enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo crónico más prevalente en el mundo, y el más común de los que afectan al sistema locomotor. Respecto a su fisiopatología, en el cerebro de pacientes con Parkinson destaca la presencia de muerte celular progresiva de poblaciones neuronales concretas, en especial de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, donde se detectan niveles mucho más elevados de especies reactivas de oxígeno que en sujetos sanos (6).

Otras enfermedades neurodegenerativas en las que se observa estrés oxidativo son la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la ataxia de Friedreich (6).

La estrategia más común para combatir los elevados niveles de especies reactivas de oxígeno en células de SNC ha sido el estudio de compuestos antioxidantes, cuyo aporte exógeno permita combatir el estrés oxidativo por los diversos mecanismos antioxidantes (6). Los líquenes constituyen una fuente original de moléculas bioactivas, entre ellas de compuestos antioxidantes, y por tanto constituyen una respuesta potencial a las necesidades mundiales en investigación de productos naturales (23). Sin embargo, hasta ahora muy pocos antioxidantes de origen natural se han mostrado efectivos como fármacos neuroprotectores en fases clínicas. Su baja eficacia clínica puede deberse a la baja biodisponibilidad, su rápido metabolismo, y a una pobre absorción a través de la barrera hematoencefálica (BHE), que les impiden alcanzar concentraciones eficaces en el SNC (6).

Un estudio del año 2018 realizado con las especies *Cetraria islándica*, *Cetrelia braunsiana*, *Evernia prunastri*, *Parmotrema saccatilobum*, *Usnea ghattensis* y *Vulpicida canadensis* demostró que las actividades neuroprotectoras de los metabolitos líquénicos se reflejan en la protección de la morfología celular normal y están mediadas por las siguientes acciones: actividad captadora de radicales libres, atenuación de los marcadores de estrés oxidativo debidas al H₂O₂, mayor expresión de enzimas antioxidantes, efecto protector a nivel mitocondrial, efecto antiapoptótico y activación de la autofagia. Los efectos antioxidantes y citoprotectores de los compuestos líquénicos se deben, al menos en parte, a la activación de la vía de señalización intracelular del factor Nrf2, que regula la expresión génica de las enzimas citoprotectoras de fase-II. (6).

5.5.5. Potencial antitumoral

A pesar de los progresos de las últimas décadas en la investigación de nuevas terapias para el tratamiento de distintos tipos de tumores, el cáncer sigue siendo uno de los principales problemas de salud en el mundo (24). El uso de sustancias líquénicas de especies de la familia Parmeliaceae como drogas anticancerígenas data de la década de 1960 (6). Los metabolitos secundarios presentes en los líquenes poseen capacidad

antitumoral gracias a sus propiedades antioxidantes, citotóxicas, proapoptóticas y antiproliferativas. Estas sustancias inhiben la migración celular responsable de la metástasis y la invasión celular **(24)**.

La actividad antioxidante de la mayoría de los líquenes se debe a los compuestos fenólicos, capaces de captar radicales libres. Los líquenes evitan la mutagénesis por inhibición de la oxidación celular de macromoléculas. Como consecuencia de esto, los efectos protectores de metabolitos liquénicos frente al daño oxidativo se pueden determinar mediante la utilización de marcadores de estrés oxidativo como la superóxido dismutasa (SOD) **(24)**.

La actividad citotóxica de los líquenes se puede observar en distintas líneas celulares implicadas en el cáncer. Esta capacidad citotóxica de los líquenes se debe a la regulación de distintos procesos celulares como la apoptosis, la necrosis y la autofagia, así como a la detención del ciclo celular en las fases G2/M, S, y G0/G1 **(24)**.

Los líquenes actúan como activadores de la apoptosis de varios tipos de células mediante la modulación de genes de proteínas implicadas en la apoptosis como caspasas, p53, p38 y proteínas anti/proapoptóticas de la familia Bcl-2. La inducción de la apoptosis puede estar asociada al incremento de PARP, una proteína de respuesta al estrés, que repara el ADN dañado y regula la estructura de la cromatina lo que conlleva inactivación de la diana de la rapamicina (mTOR) o la activación de la kinasa c-Jun N-terminal (JNK) **(24)**.

Los efectos antiproliferativos de los líquenes se pueden modular mediante la regulación de otras vías de señalización como ERK1/2 y AKT o de la proteína Ki-67 **(24)**.

El potencial anticancerígeno de los líquenes también se debe a la modulación de las vías asociadas con la invasividad del cáncer, como c-Met, que actúa como factor de transcripción epitelial mesenquimatoso y regula PI3K / Akt / mTOR, Paxillin / Rac-1 y cascadas de señalización STAT **(24)**.

La inhibición de la migración celular y de la invasión celular se relaciona con la regulación de distintas moléculas de señalización como miembros de la familia RAS o pequeñas GTPasas (RhoA, Rac1, Cdc42, and KITENIN). Estas moléculas están relacionadas con el desarrollo y progresión de los tumores **(24)**.

Estudios recientes han demostrado que la actividad anticancerígena de los líquenes está relacionada con su actividad antiinflamatoria mediante la regulación de distintos factores e interleucinas como TNF- α , IL-1 β , IL-6, and TGF- β 1 y con la regulación de moléculas de microARN **(24)**.

Se ha observado que los efectos antitumorales de los líquenes sobre la inhibición de la angiogénesis se deben a la supresión de la formación del tubo endotelial o del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) -2 **(24)**.

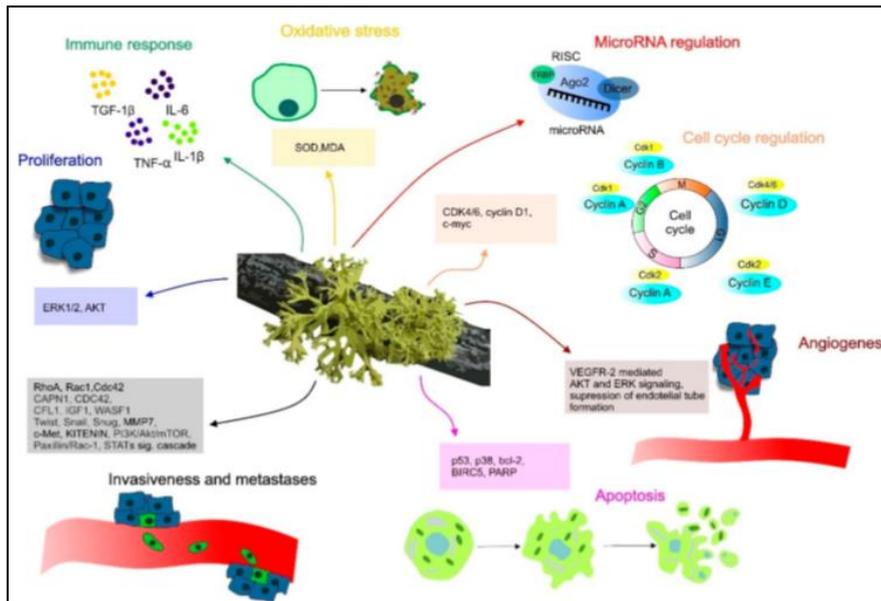


Figura 7. Papel de los líquenes en la regulación de los mecanismos implicados en el cáncer (24).

En los últimos años se han llevado a cabo diferentes estudios con el objetivo de comprobar la actividad antitumoral de las sustancias liquénicas obteniéndose distintos resultados.

Se ha observado que los extractos acetónicos de *Evernia prunastri* y *Pseudevernia furfuracea* ejercieron, al igual que el ácido fisódico, un efecto citotóxico en las líneas celulares FemX (melanoma humano) y LS174 (carcinoma de colon humano), deteniendo el ciclo celular en la fase sub-G1 (6).

Del mismo modo, se sabe que el ácido protoliquesterínico aislado de *Cetraria islándica* inhibe el crecimiento de diversas líneas celulares cancerígenas (6).

Por su parte, el ácido úsnico demostró actividades inhibitorias en el crecimiento y proliferación de dos líneas celulares de cáncer de mama (línea T-47D) y de cáncer de páncreas (Capan-2). Su mecanismo de acción incluye la inhibición de la mitosis y la inducción de la muerte celular por apoptosis (6).

El dépsido ácido lecanórico, aislado de *Parmotrema tinctorum*, fue activo frente a líneas celulares procedente de carcinoma de laringe (HEp-2), de mama (MCF7), de riñón (786-0) y de melanoma (B16-F10) (6).

Se ha investigado también el potencial anticancerígeno de diversos extractos y metabolitos mediante ciertos ensayos de citotoxicidad y se ha observado que algunos derivados del ácido lecanórico y extractos de especies como *Flavoparmelia cucullata* han demostrado notable citotoxicidad (6).

Se han estudiado distintas moléculas extraídas de líquenes que han demostrado ser efectivas para el tratamiento del cáncer de pulmón. Este tipo de cáncer es una de las principales causas de muerte para el ser humano (25). El número de casos diagnosticados en España en el año 2019 fue de 277.234 (26). La metástasis en el cáncer

de pulmón es rápida e invasiva y encontrar compuestos que la detengan supondrían un avance importante para vencer esta enfermedad (25).

En 2016 se publicó un trabajo en el que se demostraba la utilidad del ácido úsnico en el tratamiento de este tipo de cáncer. En un primer momento se seleccionaron siete especies de líquenes que se recolectaron en Romanian Carpathian Mountains en 2011 y posteriormente se seleccionaron las cuatro que tenían mayor contenido en ácido úsnico. En este estudio se observó como los extractos de las especies *Alectoria samentosa*, *Flavocetraria nivalis*, *Alectoria ochroleuca* y *Usnea florida* disminuían la capacidad migratoria de las células de pulmón cancerígenas A549, así como el número de células invadidas en un 50% comparado con un grupo control negativo (*Bryoria capillaris*). Se demostró que el (+)- ácido úsnico es capaz de inhibir la migración celular mediante modulación de β -catenin y KITENIN. Finalmente se determinó que el tratamiento combinado de cetuximab con (+)- ácido úsnico aumenta la inhibición de la invasión celular con lo que disminuye la metástasis (27).

En relación con el cáncer de pulmón también se han realizado estudios para determinar la acción otros metabolitos liquénicos. En el año 2017 se publicó un trabajo en el que se demostró por primera vez la actividad inhibitoria de la atranorina, compuesto aislado a partir de líquenes de la especie *Everniastrum vexans*. En este estudio se observó que la atranorina inhibe la movilidad de las células de pulmón cancerígenas impidiendo así la metástasis y por tanto deteniendo el progreso de la enfermedad (28).

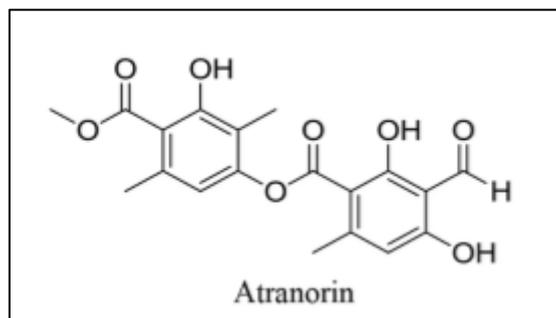


Figura 8. Estructura de la atranorina (28).

Del mismo modo, se ha demostrado que la physciosporina, aislada de *Pseudocyphellaria coriacea*, inhibe de forma significativa la migración celular y la invasión en el cáncer de pulmón (25).

Teniendo en cuenta el gran potencial de los metabolitos liquénicos detallado anteriormente puede sorprender que no existan, actualmente, mayor cantidad de medicamentos comercializados que los contengan.

Los líquenes, como hemos mencionado anteriormente, son organismos de crecimiento lento, lo que dificulta llevar a cabo estudios para determinar los mecanismos de acción que presentan y para comprobar su eficacia y seguridad (6).

La baja eficacia clínica de los metabolitos liquénicos se debe, como se ha mencionado anteriormente, a su baja biodisponibilidad, su rápido metabolismo y a una

pobre absorción a través de la barrera hematoencefálica (BHE), que les impide alcanzar concentraciones eficaces en el SNC (6).

En relación con el potencial anticancerígeno de los metabolitos liquénicos la futura investigación clínica y preclínica debe dirigirse hacia varios temas importantes (24):

- Clarificar los objetivos moleculares y las vías de señalización involucradas en la actividad anticancerígena (24).
- Determinar una dosis efectiva (y no tóxica) en humanos (24).
- Evaluar el efecto combinado de varios metabolitos de líquenes, así como vías genéticas, epigenéticas e inmunomoduladoras relevantes (24).
- Investigar mecanismos epigenéticos tales como modificaciones de la metilación de los promotores del gen, modificaciones de las histonas posteriores a la traducción y expresión en el espectro de micro ARN (24).
- Evaluación de la supervivencia de las células madre del cáncer, en relación con la recaída, la resistencia a múltiples fármacos o la sensibilización de las células cancerosas hacia la quimioterapia estándar (24).
- Mejorar la biodisponibilidad de los metabolitos de líquenes utilizando, por ejemplo, portadores de nanopartículas (24).
- Detección de un nuevo espectro de moléculas bioactivas derivadas de líquenes con probadas actividades anticancerígenas en forma de moléculas o extractos aislados, que potencialmente pueden proporcionar enfoques terapéuticos progresivos para la práctica clínica (24).
- La estructura química de la mayoría de las moléculas de líquen es simple, por lo que su síntesis química es fácil. Muchas de estas sustancias sintéticas pueden aplicarse como precursores para adaptarse a mecanismos específicos de acción anticancerígena, aumentar la estabilidad y disminuir los efectos secundarios indeseables en el cuerpo, que podrían conducir a una mejora de sus actividades anticancerígenas y proporcionar un uso clínico razonable (24).
- Más tarde, con una mejor comprensión de los mecanismos de acción de estas moléculas y teniendo en cuenta las características individuales, se podrían llegar a desarrollar medicamentos personalizados a partir de líquenes (24).

El ácido úsnico, como se ha detallado anteriormente, es uno de los compuestos liquénicos más estudiados, sin embargo, el motivo por el que su empleo no es más elevado es el riesgo de hepatotoxicidad. Esta aparece cuando se utiliza por vía oral a altas dosis como suplemento alimentario con el objetivo de perder peso. Variando la vía de administración, la forma farmacéutica y la dosis podríamos evitar este problema. También se podría reducir si se administra junto con antioxidantes como la vitamina E. Otro inconveniente que condiciona el empleo del ácido úsnico es su baja solubilidad en agua ya que esto determina su biodisponibilidad. Habría que estudiar distintas aproximaciones para solventar este problema, tales como la disminución del tamaño de partículas, el uso de tensoactivos o la formación de sales. Se ha visto que la formación de sales de potasio con ácido úsnico aumenta la solubilidad hasta el 100% sin perder la actividad biológica (27).

Teniendo en cuenta todos estos aspectos es posible que en el futuro puedan incluirse definitivamente metabolitos liquénicos en la formulación de fármacos.

5.6. Conservación

Teniendo en cuenta la gran cantidad de aplicaciones de los líquenes para el ser humano y los nuevos estudios que demuestran como estos organismos pueden ayudar a mejorar nuestra salud, se entiende la necesidad de conocer la legislación actual acerca de su conservación.

Las principales amenazas que afectan a los líquenes son compartidas con otros muchos grupos de organismos: contaminación atmosférica, explotación forestal, pérdida y fragmentación del hábitat (especialmente para los líquenes epífitos), los incendios, la intensificación de los usos del suelo (agricultura y ganadería), las construcciones masivas y, por supuesto, el cambio climático (29).

La riqueza de especies de nuestro territorio destaca enormemente en comparación con el resto de países europeos, pero no contamos aún con una Lista Roja de Líquenes (29).

La Comunidad Valenciana es el único territorio europeo que tiene, en el marco legal de la conservación de los hábitats, una figura específica de protección parcial intensiva para la conservación de la flora. La Consellería de Medio Ambiente, ha desarrollado un programa de conservación pionero conocido como Microrreservas vegetales con el objetivo de garantizar la conservación de la mayor cantidad posible de especies (30).

Dada la falta de información con relación al grado de amenaza que experimentan las especies de líquenes en España y Portugal, se ha configurado un grupo de trabajo dentro de la Sociedad Española de Lichenología liderado por el Dr. Sergio Pérez-Ortega (real Jardín Botánico de Madrid), que cuenta con la participación de 25 investigadores de diferentes universidades y centros de investigación, tanto de España como de Portugal. Este grupo está empezando a trabajar en una propuesta de lista roja de hongos liquenizados y liquenícolas para España y Portugal (incluyendo las Islas Baleares y las Islas Canarias, así como los archipiélagos de Azores y Madeira). La primera propuesta en la que se está trabajando es una lista de 288 especies (217 para España y 71 para Portugal). El objetivo de este proyecto es contar, en un plazo relativamente corto de tiempo, con una primera propuesta que sirva para llamar la atención a la sociedad en general, y a las administraciones en particular, de la necesidad de establecer medidas de conservación eficaces dirigidas a determinadas especies de líquenes que viven en estos territorios y que están experimentando una reducción de sus poblaciones (29).

6. CONCLUSIONES

La importancia de los líquenes radica en la gran cantidad de aplicaciones que presentan con respecto al ser humano. Se han utilizado durante siglos como colorantes, han sido imprescindibles en la industria cosmética, destacando su empleo como fijadores de perfumes e incluso se han empleado como alimento. En las últimas décadas ha cobrado mayor importancia su uso como bioindicadores y actualmente es una de las principales aplicaciones de estos organismos.

Desde el punto de vista farmacológico cabe destacar la importancia de los productos de origen natural en la actualidad. El empleo de metabolitos liquénicos para la

elaboración de antibióticos es especialmente importante ya que en los próximos años habrá que hacer frente a numerosos problemas de resistencia y estas moléculas pueden suponer el avance necesario. Por otro lado, cabe destacar el potencial anticancerígeno de estos metabolitos. Sin embargo, a pesar de haber demostrado estas propiedades en numerosos estudios, incluir sustancias líquénicas en diferentes tratamientos no es tan común como nos gustaría debido a los problemas de biodisponibilidad desarrollados a lo largo del trabajo. Por este motivo, se considera especialmente importante continuar realizando estudios en este área.

Para que esto sea posible, es necesario establecer medidas de conservación eficaces dirigidas a distintas especies de líquenes con el objetivo de concienciar a la población y a las administraciones del impacto que estos pequeños organismos pueden suponer en nuestras vidas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Ortega, S. (2008). Líquenes: la belleza de lo pequeño. Páginas de Información Ambiental. Diciembre 2008 Nº 30.
2. Hernández Jr. Camacho, M., Álvarez Mejía, C. y López Ramírez, V. (2017). Evaluación de la actividad antimicrobiana de metabolitos secundarios producidos por líquenes. Vol. 3 no. 1, Jóvenes Investigadores.
3. Illana – Esteban, C. (2012). Líquenes usados en medicina tradicional. Bol. Soc. Micol.: Madrid 36: 163-174.
4. Spribille, T., Tuovinen, V., Resl, P., Vanderpool, D., Wolinski, H., Aime, M., Schneider, K., Stabentheiner, E., Toome-Heller, M., Thor, G., Mayrhofer, H., Johannesson, H. and McCutcheon, J. (2016). Basidiomycete yeasts in the cortex of ascomycete macrolichens. *Science*, (353), pp.488-492.
5. Liquencity. ¿Por qué son buenos bioindicadores? <https://liquencity.org/por-que-son-buenos-bioindicadores/> (Consultado: 18/03/2020).
6. Fernández Moriano, C. (2017). Estudio con criterios filogenéticos del potencial neuroprotector de líquenes parmeliáceos: mecanismos de acción de sus metabolitos Secundarios. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid.
7. Slideshare. Líquenes. En línea. <https://es.slideshare.net/997227832/liquenes-63952919>. (Consultado: 19/03/2020).
8. Rodríguez, O., William A., Andrade B., Fabio E. Díaz L., Moncada B. (2015). Actividad antimicrobiana de líquenes de la cuenca alta del río Bogotá. *NOVA*; 13 (23): 65-72.
9. Coutiño, B. y Montañez, A.L. (2000). Los líquenes. *Revista Ciencias* 59, Julio-Septiembre 2000, 64-65.
10. Ramírez Roncallo, K. (2018). Líquenes de la vertiente noroccidental de la Sierra Nevada de Santa Marta en Colombia. Licenciatura. Universidad del Magdalena.
11. Cubas, P., Nuñez, J., Crespo, A. y Divarka, P.K. (2010). Líquenes: que son y su uso como bioindicadores. Proyecto de Innovación 123 - UCM - 2010.
12. Ikerani. Instituto de Biología. UNAM. Dibujos del reino de los hongos. <http://unibio.unam.mx/irekani/handle/123456789/32022?proyecto=irekani> (Consultado: 24/03/2020).

13. Cedano Maldonado, M. y Villaseñor Ibarra L., (2005). Colorantes orgánicos de hongos y líquenes. Revista científica Scientia CUCBA, 8, 2, 141-162.
14. Casares Porcel, M. y González-Tejero, R. (2014). Inventario Español de los Conocimientos Tradicionales relativos a la Biodiversidad. *Pseudevernia furfuracea* (L.) Zopf. incl. *Evernia prunastri* (L.) Ach.
15. Illana-Esteban, C. (2016) Líquenes usados en perfumería. Bol. Soc. Micol. (40): 217- 223.
16. Illana-Esteban, C. (2009). Líquenes comestibles. Bol. Soc. Micol. (33): 273-282.
17. Fontecha, A. y Rosa Burgaz, A. (2017). Uso de los líquenes como bioindicadores de la calidad del aire: estado de la Ciudad Universitaria (Madrid, España). Botánica Complutensis. 42, 2018: 57-68.
18. LijteRoff, R., Lima L., y Prieri, B. (2008). Uso de líquenes como bioindicadores de contaminación atmosférica en la ciudad de San Luis, Argentina. Rev. Int. Contam. Ambient. 25 (2) 111-120.
19. Illana-Esteban, C. (2012). Líquenes usados en medicina tradicional. Bol. Soc. Micol.: Madrid 36: 163-174.
20. O'Neill, MA., Mayer, M., Murray, KE., Rolim-Santos, HML., Santos-Magalhães, NS., Thompson, AM. y Appleyard, VCL. (2009). Does usnic acid affect microtubules in human cancer cells?
21. Jaramillo, C. (2018). Evaluación de la actividad antifúngica del extracto de *Usnea laevis* en hongos fitopatógenos. Bol. Micol. 2018; 33(1):01-08
22. Araújo, H., Silva, N., Albuquerque, M., Aires A., y Lima, V. (2019). Potassium usnate, a water-soluble usnic acid salt, shows enhanced activity against *Schistosoma mansoni* in vitro. Experimental Parasitology 208.
23. Perico Franco, L. (2011). Antioxidantes de los líquenes *Stereocaulon strictum* (Stereocaulaceae) y *Lobariella pallida* (Lobariaceae) y determinación de su potencial citotoxicidad. Doctorado. Universidad Nacional de Colombia.
24. Solárová, Z., Liskova A., Samec, M., Kubatka, P., Büsselberg, D. y Solár, P. (2019). Anticancer Potential of Lichens' Secondary Metabolites. Biomolecules 2020, 10, 87.
25. Yang, Y., Park, S-Y., Nguyen, TT., Yu, Y.H., Nguyen, T.V., Sun, E.G., et al.(2015). Lichen Secondary Metabolite, Physciosporin, Inhibits Lung Cancer Cell Motility.
26. Las cifras del cáncer en España 2020. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).
27. Yang, Y., Nguyen, T.T., Jeong, M-H., Crişan, F., Yu, Y.H., Ha, H-H, et al. (2016) Inhibitory Activity of (+)-Usnic Acid against Non-Small Cell Lung Cancer Cell Motility.
28. Rui Zhou, Yi Yang, So-Yeon Park, Thanh Thi Nguyen, Young-Woo Seo, Kyung Hwa Lee, Jae Hyuk Lee, Kyung Keun Kim, Jae-Seoun Hur y Hangun Kim. (2017). The lichen secondary metabolite atranorin suppresses lung cancer cell motility and tumorigenesis. Scientific reports.
29. Martínez, I. (2016). Conservación vegetal. Boletín de la Sociedad Española de Biología de la Conservación de Plantas. Órgano de comunicación de la Comisión de Flora del Comité Español de UICN.
30. Atienza, V., Segarra, J.G. y Laguna, E. (2001). Propuesta de microrreservas vegetales. Una alternativa para la conservación de líquenes en la Comunidad Valenciana. Bot. Complutensis 25: 115-128.