



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**APLICACIONES DE LOS LÍQUENES PARA
EL SER HUMANO**

Autor: Lara Carrió Ayuso

D.N.I.: 51467485 V

Tutor: Ruth del Prado Millán

Convocatoria: Junio

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. OBJETIVOS	7
4. METODOLOGÍA	7
5. RESULTADOS	7
6. DISCUSIÓN	18
7. CONCLUSIÓN	19
8. BIBLIOGRAFÍA	19

1. RESUMEN

Los líquenes han sido utilizados por el ser humano en perfumería, cosmética, como tintes, como alimentos, como bioindicadores de contaminación, para tratar diversas enfermedades... desde mucho antes de que se conociera el porqué de sus efectos.

Actualmente se sabe que los componentes de los líquenes responsables de muchas de sus propiedades son sus metabolitos secundarios, entre los que cabe remarcar el ácido úsnico y la atranorina.

Sin embargo, a pesar de las múltiples utilidades de los líquenes para el ser humano, su uso a nivel industrial se encuentra muy restringido debido principalmente al lento crecimiento de estos organismos y a la dificultad que existe para lograr su cultivo.

En este trabajo se muestran las aplicaciones que ofrecen los líquenes para el ser humano y se analiza de forma más profunda sus aplicaciones potenciales a nivel farmacológico.

ABSTRACT

The lichens have been used by humans in perfumery, cosmetics, dye production, as food, as bioindicators of pollution, to treat various diseases... since long before the cause of its effects was known.

Currently, it is known that the components of the lichens responsible for many of their properties are their secondary metabolites, among which it is worth highlighting the usnic acid and atranorine.

However, despite the multiple uses of lichens for humans, its industrial level usage is very restricted mainly due to the slow growth of these organisms and the difficulty to cultivate them.

This work shows the applications that lichens offer to humans and analyzes deeply their potential applications at a pharmacological level.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los líquenes son organismos constituidos por un componente fúngico (micobionte) y un componente fotosintético (fotobionte), los cuales viven en una íntima unión biológica (1, 2, 3).

Ha habido mucha controversia a la hora de llegar a una definición unificada de líquen. Esto puede ser debido a las diferencias de opiniones en cuanto a la relación que se establece entre el hongo (micobionte) y el alga (fotobionte), la cual está considerada como una asociación mutualista, debido a que el hongo protege de la desecación al fotobionte y este por su parte suministra al micobionte los carbohidratos que produce con la fotosíntesis. Gracias a dicha asociación, los hongos son más abundantes y sobreviven en más hábitat que cualquiera de sus simbiontes por separado. No obstante, se ha valorado como un caso de parasitismo controlado, ya que el fotobionte crece mucho más lento que como lo haría si estuviera en estado libre y el micobionte por su parte recibe la mayoría de los beneficios (4 y 5).

Finalmente ha sido aceptada la definición proporcionada por Hawksworth y Honegger (1994) (6):

“Mutualismo estable y obligado ecológicamente entre una parte fúngica y una población de células de algas y/o cianobacterias unicelulares o filamentosas ubicadas extracelularmente (el fotobionte)” (7)



Figura Nº1: Líquen producto de la simbiosis de un alga y un hongo (8).

Cabe destacar, para completar esta definición, las divisiones a las que pertenecen el hongo y el alga de los líquenes. En el hongo encontramos las divisiones *Ascomycota*, a la cual pertenecen aproximadamente el 96% de los líquenes, y *Basidiomycota*, y en el fotobionte encontramos que las algas verdes corresponden a 25 géneros, principalmente de la división *Chlorophyta*, y las cianobacterias pertenecen a otros 12 géneros (5 y 9).

Actualmente se ha descubierto que en dicha asociación pueden estar presentes levaduras específicas, las cuales se encuentran dentro de la división *Basidiomycota*. Estas levaduras, incrustadas en el córtex, han sido incluidas, recientemente, como posibles componentes dentro de los líquenes. Esto hace que aún no se conozcan con precisión su función en simbiosis, aunque se las relaciona principalmente con la producción de metabolitos secundarios (10 y 11). Por lo tanto, según esta aportación, los líquenes podrían estar compuestos por ascomiceto, por la parte fotosintética y por una levadura (2).

En cuanto a su forma de reproducción podemos decir que los líquenes tienen la capacidad de reproducirse sexualmente mediante ascosporas (solo el micobionte) o asexualmente mediante diasporas (micobionte y fotobionte), las cuales son mayoritariamente isidios o soredios (6).

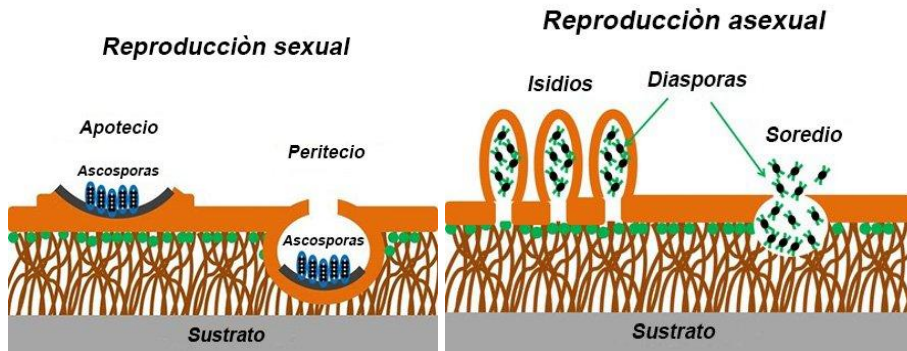


Figura N°2: Reproducción sexual y asexual en un líquen (12).

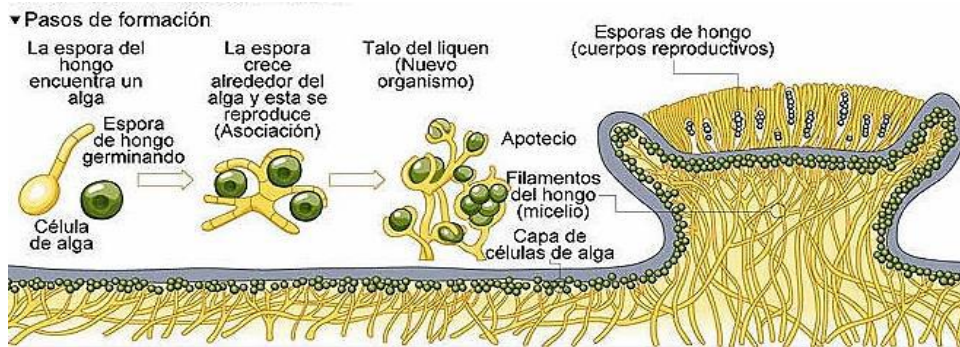


Figura N°3: Formación del talo líquénico (Simbiosis entre un alga y un hongo. Reproducción sexual) (13).

Una vez unidos los simbioses se forma una estructura totalmente nueva, conocida como talo. Dicha estructura estará compuesta por las hifas del hongo y las células del alga. Según la disposición de los biontes la estructura será homómera o heterómera. En el primer caso tendremos un talo simple y poco diferenciado, las hifas y células del fotobionte estarán distribuidas irregularmente y no presentarán estratificación, podrá absorber grandes volúmenes de agua y será considerado primitivo. Por su parte, en el talo heterómero el micobionte y el fotobionte se distribuyen formando estratos: el primero es el córtex superior, compuesto por hifas fuertemente entrelazadas y compactadas, después está la capa algal, con células del fotobionte e hifas laxas que las rodea y por último la médula formada de hifas entrelazadas. También podemos encontrar que el talo presente un córtex inferior, por debajo de la médula, que será parecido en composición al superior, y podrá existir también una capa algal inferior, más fina que la superior (5).

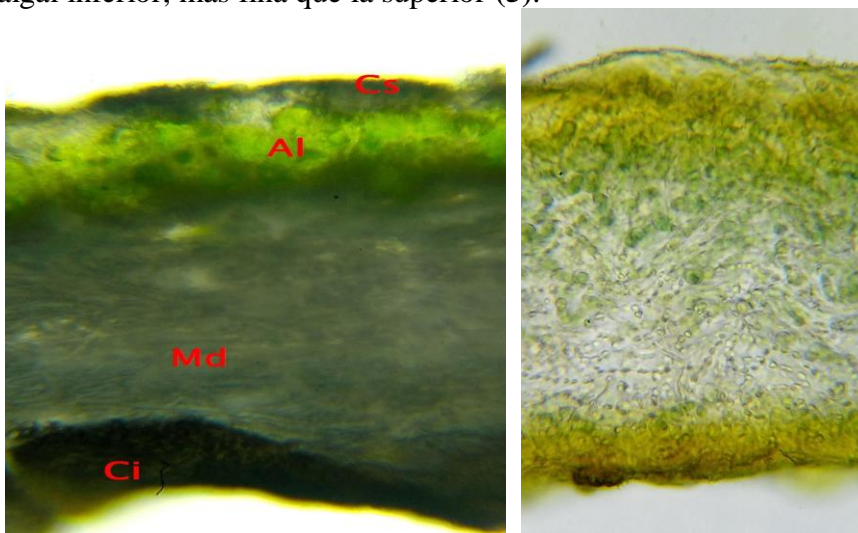


Figura N°4: Estructura Heterómera. Anatomía del talo de *Parmelia tiliacea*.

Cs: Córtex superior. Al: Capa algal superior. Md: Médula. Ci: Córtex Inferior. Capa algal inferior, bajo Ci, más fina que a superior (14).

Figura N°5 (derecha): Estructura Heterómera (14).

Los líquenes tienen la capacidad de sintetizar metabolitos secundarios exclusivos (15).

Dichos metabolitos secundarios son llamados sustancias liquénicas o metabolitos liquénicos, los cuales son, en su mayoría, compuestos orgánicos de naturaleza policíclica. Estas sustancias, aun siendo sintetizadas por el micobionte, muestran una alta influencia por el fotobionte en su desarrollo y producción. Se ha demostrado que estos metabolitos secundarios no se encuentran en hongos de vida libre (6).

Dentro de los líquenes se han llegado a describir 700 metabolitos secundarios exclusivos de líquenes, de las cuales un gran número tiene interés farmacológico, bromatológico e industrial (16 y 17).

En este trabajo vamos a estudiar las aplicaciones que tienen los productos que se sintetizan fundamentalmente por los líquenes. Lo que podríamos considerar metabolitos exclusivos de los líquenes (6). Estos son:

- Compuestos fenólicos monocíclicos:
Este grupo comprende a los derivados del orcinol/ácido orselínico y β -orcinol, los cuales suelen actuar como intermediarios de la síntesis de depsidas. Por esta razón no se suelen identificar en los talos, ya que de ellos se extraen, por lo general, los compuestos finales de las rutas biosintéticas (6).
- Depsidas:
Es uno de los grupos con mayor número de sustancias liquénicas, constituidos estructuralmente por orcino y/o β -orcinol (6).
- Depsidonas:
Proceden del acoplamiento fenólico oxidativo intramolecular de para-depsidas. Llegan a formar un enlace policíclico muy estable (6).
- Dibenzofuranos:
Derivan de fluoro-acetofenona y, dentro de las especies liquénicas, se dan en gran cantidad. Los isómeros del **ácido úsnico** serán los más comunes y se encuentran en el córtex, depositados sobre las hifas fúngicas como cristales (6).
- Quinonas:
Son compuestos aromáticos en los cuales están incluidas cromonas, xantonas y antraquinonas. Algunos de estos compuestos pueden ser análogos a otros (6).
- Derivados del ácido pulvínico:
No siguen la misma ruta biosintética que la mayoría de los metabolitos secundarios. Son sintetizados por la ruta del ácido shikímico y necesitaran para su síntesis de diversos aminoácidos, como son la fenilalanina, la tirosina y el triptófano. Está incluido en este grupo el ácido vulpínico (6).
- Ácidos alifáticos o lactonas:
Son sintetizados en varias etapas y por una vía compleja, la cual dará lugar al ácido protoliqueterínico uno de sus metabolitos más característicos (6).

Compuestos fenólicos monocíclicos (A)	Depsidas (B)	Depsidonas (C)	Dibenzofuranos (D)
Quinonas (E)	Derivados del ácido pulvínico (F)	Ácidos alifáticos o actonas (G)	

Figura N°6: Estructuras químicas de ejemplos de metabolitos secundarios de líquenes según grupos de estructuras: (A) metil-orselinato, (B) **atranorina**, (C) ácido salazínico, (D) (+)-**ácido úsnico**, (E) liquexantona, (F) ácido vulpínico y (G) ácido proto-liquisterínico (6).

3. OBJETIVO

Este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica de las aplicaciones que pueden tener los líquenes en el humano, para poder así analizar las funciones que pueden ejercer en nuestro organismo.

De la misma forma se discutirá el porqué de la falta de uso de estos componentes, dado su gran número de aplicaciones.

4. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de publicaciones científicas relacionadas con los líquenes. Para ello se han utilizado las siguientes bases de datos PUBMED y GOOGLE ACADEMY.

Algunas de las palabras clave para dicha búsqueda han sido: líquenes, metabolitos secundarios de los líquenes y aplicaciones de los líquenes.

5. RESULTADOS

Estudiaremos a continuación, con mayor profundidad, las aplicaciones que los líquenes pueden tener en el ser humano.

INDUSTRIALES:

PERFUMERÍA

Esta aplicación que le ha dado el ser humano a los líquenes se remonta al inicio de los tiempos. Los egipcios los utilizaban en el proceso de embalsamamiento de las momias. Se cree que podía ser por su capacidad antimicrobiana, que favorecía la conservación del cuerpo, pero también se piensa que podían ser colocados entre las vendas para mantener el olor de otras especias utilizadas en el proceso. Los fragmentos de los líquenes responsables de estas propiedades pertenecen a la especie *Pseudevernia furfuracea* (18).

Ya desde antes del siglo XVI varias familias de líquenes han servido de materia prima en la industria del perfume y la cosmética, como son *Cladoniaceae*, *Stictaceae*, *Parmeliaceae* y *Usneaceae*. De hecho, la combinación de varias especies con jazmín, aceite de rosas, almizcle o azahar, era utilizada para llevar el pelo perfumado en esa época (18).

Actualmente las especies líquénicas utilizadas en este sector de la industria son principalmente dos:

- *Everni prunastri*. Esta especie, recolectada del roble, es llamada comúnmente “oakmoss” o “mouse de chêne” (18).
- *Pseudevernia furfurácea*. La encontraremos sobre las coníferas, especialmente sobre pinos y cedros (18).

Los productos obtenidos de los líquenes, que proporcionan el olor que buscan los fabricantes, son el orcinol, el β -orcinol y el metil 3,6-dimetilresorcilato (18).

Desde el año 1997, alrededor de 1900 toneladas de líquenes han sido recogidas cada año en Francia, de las cuales, en 2007, 540 toneladas fueron de *Pseudevernia furfurácea* y 550 de *Everni prunastri*. Cabe remarcar que para conseguir 4 kg de concreto hacen falta 100 kg de liquen (18).

COSMÉTICA

Esta aplicación la encontramos en productos utilizados como antioxidantes - anti envejecimiento, contra el acné, anti celulíticos, cicatrizantes, cuidado del pelo y protector solar (18).

Algunos ejemplos de estos usos los encontramos en los siguientes productos:

- Champús y acondicionadores que en su composición tienen *Cetraria islandica*.
- Desodorantes con *Usnea barbata* y *Cetraria islandica* en su composición. En España se comercializa un desodorante con Aloe vera y liquen alpino (probablemente *Cetraria islandica*).
- Dentífricos. Hay pastas de dientes comercializadas en Estados Unidos y Europa que en su composición llevan extractos de *Cetraria islandica*. La pasta de dientes americana tiene *Usnea barbata* en su composición.
- Cremas exfoliantes y anti-celulíticas que llevan *Cetraria islandica* en su composición.
- Máscaras faciales.

- Cremas rejuvenecedoras que llevan *Cetraria nivalis* y que sus fabricantes publicitan así: “contiene el singular ácido úsnico que produce un efecto mágico en la piel restaurando las células y ralentizando el envejecimiento de forma permanente”.
- Productos de manicura y pedicura. Se comercializan productos fabricados con *Cetraria islandica* para tratar la piel de manos y pies.
- Lociones para después del afeitado, también con *Cetraria islandica* en su composición **(18)**.

TINTES TEXTILES

Un estudio realizado sobre un amplio número de tejidos, datados entre los siglos X y el XVI, muestra la utilización de algunos líquenes para obtener diversos tintes, empleados en la fabricación de distintos tipos de telas. Para llegar a dicha conclusión se ha llevado a cabo una caracterización de los colorantes, lo cual permite la separación e identificación de los componentes en mezclas complejas **(19)**.

Tras llevar a cabo dicho proceso se observó como en el corpus de tejidos, empleado para el estudio, el único tinte azul utilizado era el índigo. Así mismo se descubrió que en el hilo azul de trama de un tejido concreto, el índigo se mezclaba con un líquen del grupo de las *Orchillas*, para obtener una tonalidad precisa. Fue identificado gracias a la detección de sus principales componentes, la α -amino orceína y la α -hidroxi orceína **(19)**.

Actualmente podemos encontrar líquenes en la producción de tintes naturales en Escocia, para un tinte llamado “Harris Tweed”. Para ello se utiliza la orceína, obtenida de *Roccella tinctoria* y otros colorantes de *Parmelia saxatilis* y *Parmelia omphalodes* **(20)**.

BIOINDICADORES

La polución urbana y la contaminación atmosférica, creada por el dióxido de azufre, que se da en áreas urbanas e industriales, o por los contaminantes gaseosos que desprenden los coches por combustión, como son el ozono, los óxidos de nitrógeno, el monóxido de carbono y los fluoruros, provocan estrés ambiental **(21 y 22)**.

Los líquenes presentan resistencia a condiciones adversas de temperatura, humedad, etc. Sin embargo, esto contrasta con su elevada sensibilidad a dicho estrés ambiental. Al no tener cutícula protectora, absorben los minerales presentes en el agua de lluvia. De este modo, la presencia de óxidos metálicos, como el dióxido de azufre, que se encuentra en elevada concentración en la “lluvia ácida”, influye en la distribución, crecimiento y salud de los líquenes. No obstante, esto no sucede siempre, ya que algunas especies llegan a adaptarse a dichas condiciones haciéndose resistentes **(6)**.

La cantidad, frecuencia y cobertura de las diferentes especies de líquenes de un ambiente, puede ayudarnos a caracterizar la presencia de diferentes contaminante. Por ello el estudio de la dinámica poblacional de bioindicadores liquénicos, nos permite diagnosticar el nivel de contaminación del aire en ecosistemas urbanos y urbano-rurales, diagnosticar qué lo ha causado y las posibles prácticas urbano-rurales orientadas a minimizarlo de manera sostenible **(21 y 22)**.

En conclusión, estas propiedades, junto con otras, como su longevidad, han hecho de los líquenes un bioindicador del aire ambiental utilizado en numerosos estudios (6).

BROMATOLÓGICO:

ALIMENTO

Los líquenes han sido utilizados como alimento desde el inicio de la historia. Se recurría a ellos como alimento sobre todo en caso de escasez, pero, al no estar nuestro cuerpo habituado a sus complejos polisacáridos, digerirlos resultaba complicado (22).

Por otra parte, pueden ser perjudiciales para nuestro organismo debido a que algunos de ellos son amargos y podrían irritar el tracto digestivo. Además, hay especies que pueden contener ácidos liquénicos y resultar tóxicas, como sucede con *Letharia vulpina*. También han sido utilizados para aportar algún sabor u olor especial a algunas comidas (22).

Otro ejemplo en este uso sería la especie *Cetraria islándica*. Este líquen ha sido consumido a lo largo del siglo XIX en épocas de heladas, sequías y escasez de alimento en Noruega, Suecia, Finlandia e Islandia. Era desecada para fabricar pan llamado Brødmose, se mezclaba con harina, arroz o patata. También se utilizaba para preparar el llamado “fjallagrasamj”, el cual consiste en añadir este líquen a leche caliente con azúcar. Se puede encontrar en caramelos, y debido a su contenido en polisacáridos y en ciertos ácidos liquénicos, son recomendados por cantantes, docentes y oradores.

Por su parte, Francia y otros países han utilizado los líquenes para la fabricación de pasteles y chocolates (23).

En 2016 se vendían como expectorante, tónico o laxante en las farmacias y tiendas de alimentos naturales de Suecia y Finlandia (23).

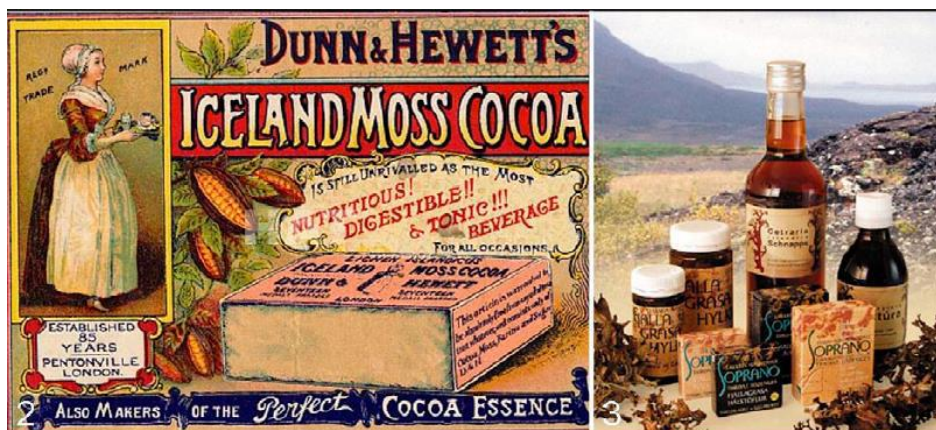


Figura N°7: etiqueta de un chocolate fabricado con *C. islándica* (23).

Figura N°8: imagen de diferentes productos comercializados por la empresa islandesa Iceherbs Ltd. que llevan como ingrediente *Cetraria islándica* (23).

Hoy en día las especies *Cladonia portentosa* y *Cladonia rangiferina*, las cuales crecen en los suelos de los bosques alpinos del norte de Europa, son conocidas por ser el alimento habitual

de los renos. Además en Alaska y Canadá los caribúes se alimentan de ellas en invierno, cuando el resto de vegetación ha desaparecido (24).

No solo los renos tienen a los líquenes presentes en su dieta, ya que todavía en Japón la *Umbilicaria esculenta* se añade a sopas y ensaladas y en la India el kalpasi, *Parmotrema perlatum*, forma parte de las especias más habituales (24).

FARMACOLÓGICO:

Los líquenes tienen una gran variedad de usos en la medicina tradicional, siendo utilizados en varios países europeos para tratar enfermedades estomacales, diabetes, tuberculosis pulmonar y muchas otras que se exponen a continuación. En referencia a sus propiedades las más estudiadas han sido las antimicrobianas y anticancerígenas (4).

Por otra parte debemos resaltar, dentro de la clasificación de sustancias liquénicas, dos sustancias puras, de las que existen mayor número de estudios: el Ácido Úsnico y la Atranorina (6).

El Ácido Úsnico, aislado en 1844 por primera vez, es uno de los metabolitos liquénicos más estudiados y está dentro de los pocos que han llegado a ser comercializados. A pesar de tener este nombre, por encontrarse en las especies del género *Usnea*, se ha visto que también se puede extraer de otros líquenes (13).

Fue a partir de los años 50 cuando este metabolito llegó a tener una gran relevancia en los trabajos de investigación, por presentar una elevada acción anti-tumoral. Debido a otras investigaciones también cobró interés su acción antiviral, llegando a encontrarse acción inhibitoria sobre el virus del VIH (6).

En cuanto a la Atranorina, aislada a partir de *Parmelina tiliacea*, cabe resaltar la actividad antiinflamatoria que posee.

En el ensayo antiinflamatorio realizado a dicho metabolito, se obtuvieron resultados que muestran esta actividad. No obstante, será menor al de la Aspirina, ya que presenta un efecto antiinflamatorio de 75,78% a 200 ppm frente a 83,85% a 200 ppm (16 y 25).

A continuación vamos a explicar de forma más detallada las aplicaciones de estos líquenes en el sector farmacológico:

CAPACIDAD ANTIOXIDANTE

Para entender la utilidad de los líquenes como antioxidantes primero debemos hacer referencia al término “estrés oxidativo”, el cual fue definido en 1985 por Sies como “La alteración en el balance pro-oxidante/oxidante a favor del primero, que lleva a un potencial daño” es decir: cuando se produce un desequilibrio entre la producción de especies reactivas y las defensas antioxidantes a nivel celular (6).

En cuanto al término de antioxidante la definición dada ha sido la de “cualquier sustancia que, presente a baja concentración en relación a la de un sustrato oxidable, previene la oxidación de dicho sustrato”. Pero dicha definición se ha reformulado de una forma más concreta como “cualquier sustancia que retrasa, previene o elimina daño oxidativo de una diana molecular”. De esta forma podemos agrupar como antioxidantes a moléculas como la

albúmina del plasma, la cual se une a los iones de cobre, cuando está en mayor concentración que ellos, y de esa forma evita la oxidación de sustratos como las lipoproteínas de baja densidad (LDLs). También se podrían incluir las chaperonas, ya que son sistemas de reparación de moléculas de ADN dañadas por oxidación, y aquellas encargadas de inhibir la síntesis de especies reactivas, ya que de esta forma se podrá prevenir el daño oxidativo (6).

El daño oxidativo, por su parte, se ha definido como “el daño biomolecular causado por el ataque de especies reactivas a los constituyentes de los organismos vivos” (6).

El estrés oxidativo, producido por el desequilibrio definido anteriormente, puede darse por dos motivos:

- Una excesiva generación de especies pro-oxidantes, producida tanto por una disminución de su eliminación por sistemas de defensa como por un aumento de su producción (6).
- Defectos en la reparación de los daños oxidativos producidos en las células, por estar las defensas antioxidantes disminuidas o desbordadas (6).

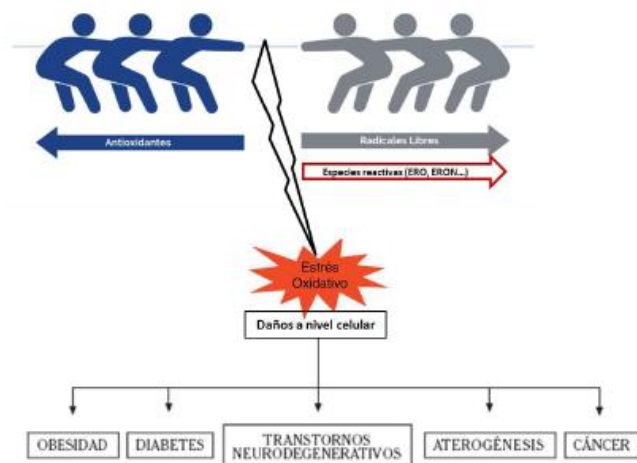


Figura N°9: el desequilibrio entre especies pro-oxidantes y antioxidantes, a favor de las primeras, conduce al EO y al daño celular que ello implica, el cual está presente en muchas patologías humanas (6).

Hay unas moléculas, llamadas “especies reactivas”, provenientes del metabolismo de radicales libres, que tienen cierta facilidad en volver a esa forma, que actúan como pro-oxidantes a nivel celular (6).

Dentro de este grupo podemos encontrar diversas especies:

- Especies reactivas de oxígeno
- Especies reactivas de hierro
- Especies reactivas de cobre
- Especies reactivas de nitrógeno

Los radicales libres, por su parte, hacen referencia a aquellas especies químicas que presentan un electrón desapareado en su estructura y que les confiere una elevada e inespecífica reactividad. Son generados por la pérdida o ganancia de un electrón o por ruptura homolítica de un enlace, como consecuencia del efecto de radiaciones u otras moléculas iniciadoras. Tienen una vida media que puede llegar a estar en el orden de nanosegundos, pero esto no les impide difundirse por los compartimentos celulares y atacar diversas biomoléculas (6).

En el caso de las especies reactivas, que no son radicales libres, se debe remarcar el hecho de que pueden convertirse en ello con facilidad, mediante reacciones catalizadas por metales de transición y a través de las fases de la reacción en cadena que son iniciación, propagación y terminación (6).

Cabe remarcar como el desequilibrio redox, que se da en el estrés oxidativo, afecta de forma más acusada al SNC (Sistema nervioso central) que a otros órganos. En este caso llega a generar daño irreversible, el cual desemboca en neurodegeneración (6).

La mayor vulnerabilidad de las células del cerebro a dicho estrés oxidativo se explica por los siguientes motivos:

- Escasos niveles de defensas antioxidantes, sobre todo enzimáticas
- Elevado contenido en ácidos grasos poliinsaturados, sobre todo ácido araquidónico y el docosahexaenoico.
- Elevado nivel metabólico del cerebro, dado que consume hasta el 20% del oxígeno basal, debido a que tiene una gran necesidad de energía para el mantenimiento de la fisiología neuronal normal.
- Presencia de zonas cerebrales con alto contenido en iones cobre y hierro.
- Presencia de neurotransmisores pro-oxidantes, como son la dopamina, y excitotóxicos como el glutamato.
- Alto contenido en moléculas autooxidables y del citocromo P450, que pueden favorecer la generación de especies reactivas de oxígeno (6).

Las neuronas son más vulnerables que el resto de células al estrés oxidativo, aunque dicho estrés afecte a todas las células del SNC. Esto es debido a las especies reactivas de oxígeno, las cuales afectan en mayor medida a dichas células, por tener menores niveles de defensas antioxidantes y elevado consumo de O₂ respecto a las células de la glía. Si a esto le añadimos la capacidad reducida de regeneración celular que tiene estas células, pasan a ser una diana especialmente sensible a la degeneración por daño oxidativo (6).

Las células del organismo para protegerse, en condiciones fisiológicas, de los daños producidos por el estrés oxidativo, que generan las especies reactivas, tienen una serie de sistemas de defensa que incluyen sistemas enzimáticos y no enzimáticos, encargados de proteger estas condiciones mediante diversos mecanismos:

- Capacidad de captación/ degradación de las especies reactivas de oxígeno intracelulares, con inhibición de los procesos en que estas se involucran.
- Prevención de la generación de especies reactivas de oxígeno.
- Unión a iones metálicos que catalizan reacciones que involucran a las especies reactivas de oxígeno.
- Capacidad para potenciar la actividad y activar la expresión de enzimas antioxidantes (6).

No obstante debemos tener en cuenta que estos sistemas antioxidantes endógenos van disminuyendo con la edad, por procesos patológicos, como son las enfermedades neurodegenerativas, y debido a factores ambientales como la contaminación atmosférica (6).

Por lo tanto, una vez llegados a este punto, estas defensas antioxidantes intracelulares podrán potenciarse gracias a un aporte exógeno de compuestos que puedan tener un efecto antioxidante a nivel celular. Es aquí donde podemos resaltar los productos naturales derivados de plantas, entre los cuales muchos presentan actividad de captación de especies reactivas de oxígeno, quelación de iones metálicos y pueden llegar a aumentar la expresión y actividad de enzimas antioxidantes (6).

Diversos estudios han puesto de manifiesto, en las últimas décadas, la capacidad antioxidante de un gran número de compuestos naturales, en modelo *in vitro* e *in vivo*, en patologías relacionadas con el estrés oxidativo, incluyendo las enfermedades neurodegenerativas (6).

Los líquenes han sido sometidos a estudios para evaluar su potencial neuroprotector. Dicho potencial se da debido a los efectos antioxidantes que pueden mostrar frente a especies reactivas, por la naturaleza polifenólica de la mayoría de sus metabolitos secundarios. De hecho, se ha llegado a plantear que dentro de los propios líquenes se produzcan mecanismos naturales de defensa frente al estrés oxidativo. En este caso esto se produciría gracias a los compuestos fenólicos sintetizados por la vía del polimalonato (depsidas y depsidonas) (6).

Un estudio ha llegado a mostrar como los extractos metabólicos de algunas especies tienen una capacidad captadora de radicales libres. Esto proporciona a estos agentes antioxidantes la capacidad de producir una reducción del estrés oxidativo (6).

Además, según el estudio, se sugiere que las acciones antioxidantes de algunos metabolitos líquénicos podrían proteger a las células SH-SY5Y y U373-MG del estrés oxidativo y la citotoxicidad inducida por H₂O₂. Estos compuestos podrían actuar también inhibiendo la producción intracelular de las especies reactivas de oxígeno y la peroxidación lipídica, atenuando la reducción de los niveles de GSH (glutatión). De la misma forma llegarían a elevar la expresión de varias enzimas antioxidantes endógenas, a través de la activación de la vía de señalización intracelular del factor Nrf2 (6).

Los resultados más destacados, en los estudios realizados para esta capacidad, han sido los obtenidos en la familia *Parmeliaceae* (6).

Dentro de este apartado podríamos englobar tres aplicaciones potenciales derivadas de esta propiedad antioxidante: en el Alzheimer, en el Parkinson y en el cáncer (6).

ALZHEIMER

Esta enfermedad, relacionada con un deterioro clínico de la función cognitiva, progresivo e irreversible, y con muerte neuronal excesiva, es la principal causa de demencia en personas mayores de 60 años. Además, dado el envejecimiento progresivo de la población, se prevé que su incidencia siga aumentando hasta llegar a cuadruplicar el número de casos en el 2050, salvo que se descubran estrategias efectivas para su tratamiento (6).

Hay numerosas evidencias que indican que el estrés oxidativo puede estar implicado en la evolución temprana de esta enfermedad. Esta idea se basa en el papel esencial que muestra dicho estrés oxidativo en los dos principales eventos patológicos que acontecen en el SNC de los pacientes, que son: la presencia de placas amiloides y los ovillos neurofibrilares (6).

Otra característica del Alzheimer es el elevado contenido cerebral de iones de hierro y cobre que estimulan la generación de especies reactivas de oxígeno y promueven la oxidación de proteínas y moléculas de ADN. Cuando el péptido β -amiloide es liberado en la sinapsis glutamatérgica, reacciona con los iones metálicos de modo que forma agregados oxidados que precipitarán generando las placas amiloides. Añadido a esto, se ha visto que hay mecanismos implicados en la formación de radicales libre y especies reactivas de oxígeno, sobre todo H_2O_2 en presencia de iones metálicos, en la neurotoxicidad que ejercen los péptidos $A\beta$ en modelos neuronales in vitro.

La presencia de ciertos marcadores de estrés oxidativo ha sido encontrada en niveles altos en análisis de sangre y en estudios post-mortem de pacientes con esta enfermedad (6).

En cuanto a la investigación de líquenes con utilidad para el tratamiento del Alzheimer se debe nombrar la primera vez que este tema se abordó, en 2013. En este estudio se buscaron metabolitos secundarios de los líquenes mediante un cribado de bioactividad en 109 extractos líquénicos. Se llegó a identificar en *Cladonia macilenta* un compuesto activo, la biruloquinona, la cual ya había sido aislada previamente en *Parmelia birulae*. Se sugirió que dicho extracto podría tener diversas funciones en la terapia del Alzheimer gracias a su potente acción como inhibidor acetilcolinesterasa y a su efecto citoprotector en células PC12, frente a la toxicidad producida por el péptido $A\beta_{25-35}$ y al estrés oxidativo inducido por el H_2O_2 (6).

PARKINSON

Esta enfermedad es el segundo trastorno neurodegenerativo crónico más prevalente en el mundo y de los que afectan al sistema locomotor es el más común. Se estima que a nivel mundial más de 4,5 millones de personas sufren esta enfermedad, con mayor prevalencia en personas mayores de 60 años. Se cree que esta cifra se doblará en menos de tres décadas (6).

En cuanto a la fisiología del Parkinson, destaca la presencia de muerte celular progresiva de poblaciones neuronales concretas. Esto se produce sobre todo en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, donde los niveles de especies reactivas de oxígeno son mucho más elevados que en sujetos sanos (6).

En las neuronas que sobreviven aparecen inclusiones proteicas citoplasmáticas, llamadas cuerpos de Lewy, las cuales están constituidas en gran parte por filamentos proteicos de α -sinucleína. De la misma forma se han llegado a describir parámetros alterados de la homeostasis óxido-reducción, como son el menor contenido en glutatión (GSH) y la concentración aumentada de marcadores de peroxidación lipídica y de oxidación de proteínas y ADN.

Dentro de la patogénesis de esta enfermedad, cabe remarcar la importancia que tiene la disfunción mitocondrial. Debido a la inhibición del complejo I de la cadena de transporte electrónico mitocondrial, en las neuronas de la sustancia negra, se produce una pérdida del potencial de membrana. La vulnerabilidad al daño oxidativo de las neuronas se ve aumentada por la disfunción que presentan las mitocondrias, expuestas a microambientes oxidantes, que supone la generación de más especies reactivas de oxígeno y menor cantidad de ATP. Por otra parte, la depleción de dopamina de las neuronas produce un aumento en su metabolismo por las enzimas MAO (Monoamino oxidasa), lo cual favorece la creación de H_2O_2 . Por último, se ha demostrado la presencia de elevados niveles de hierro en las neuronas de la sustancia negra, lo cual favorece, por la vía de Fenton, un mayor daño oxidativo (6).

Una vez visto el proceso que se da en esta enfermedad es importante hacer referencia al papel que podrían tener los líquenes en su tratamiento.

La investigación realizada sobre el potencial protector de los componentes liquénicos frente al daño oxidativo celular a nivel cerebral, plantea su posible aplicación en la terapia de procesos neurodegenerativos, como es el Parkinson, que se puedan relacionar con el declive neuronal por el daño oxidativo (6).

CÁNCER

Los líquenes nos ofrecen una alternativa muy prometedora en lo que concierne a agentes anticancerígenos. Esto es debido a la evaluación e investigación a la que han sido sometidos, gracias a lo cual se ha obtenido información sobre sus efectos tóxicos en células tumorales, demostrando que los extractos hexánicos, dietil etéreos y metalónicos, de diversas especies de líquenes, muestran ser citotóxicos y antiproliferativos sobre diversas líneas celulares, dejando como potenciales compuestos anticancerígenos a dichos organismos (26).

En un estudio, para llegar a la determinación del potencial anticancerígeno de los extractos metanólicos y de los metabolitos liquénicos, se utilizaron dos modelos in vitro de células cancerígenas ampliamente utilizados para estudios de citotoxicidad, estos son: HepG2 y MCF-7. Se evaluó la capacidad de los extractos y de los compuestos en estudio, para provocar citotoxicidad y afectar a la viabilidad celular mediante la técnica de reducción del MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol) (6).

Dicho método colorimétrico cuantifica, en base a la capacidad de las células vivas de reducir la molécula de MTT, por acción de la enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa, la actividad metabólica de estas células. El resultado de dicha reducción es la generación del compuesto formazán, en forma de cristales morados insolubles, cuya mayor o menor generación es directamente proporcional al número de células viables. Con este método, es posible llegar a evaluar el efecto de los extractos y metabolitos liquénicos sobre la funcionalidad e integridad de las mitocondrias, como bioindicador de viabilidad celular (6).

Las líneas celulares utilizadas:

- HepG2

“Las células HepG2 derivan de carcinoma hepatocelular humano bien diferenciado. Es una línea celular inmortalizada de células epiteliales en morfología y que crecen profusamente en cultivo. Se usan para distintos tipos de investigaciones en modelos hepáticos in vitro, entre ellas para la investigación de compuestos anticancerígenos” (6).

- MCF-7

“Esta línea celular fue establecida en 1973 y deriva de cáncer de mama humano. Supuso un gran avance para el estudio inicial in vitro de este tipo de tumores. Su fenotipo corresponde al de células del epitelio mamario luminal, que presentan receptores de estrógenos y progesterona” (6).

Por último, en cuanto a la aplicación como antioxidantes que pueden tener los líquenes en el caso de Parkinson y del cáncer, se detallan en el estudio los siguientes metabolitos

secundarios como los propuestos para investigar en este campo: atranorina, ácido evémico, ácido fumarprotocetrárico y ácido úsnico (6).

ANTIINFLAMATORIO

Vista la gran cantidad de problemas estomacales que se están produciendo como resultado del elevado número de AINES que se están recetando y consumiendo, se plantea la solución de buscar alternativas para paliar problemas inflamatorios, con tratamientos que no produzcan los efectos secundarios que provocan estos. Para ello se ha descubierto que uno de los metabolitos secundarios presentes en los líquenes es la Atranorina, explicada anteriormente, la cual podría aportarnos una solución alternativa a este problema (16).

HEMOAGLUTINANTE

Se han realizado investigaciones sobre la actividad hemoaglutinante de extractos de líquenes, lo cual dio lugar a resultados que mostraron que todos los extractos tenían actividad, siendo la de mayor relevancia la encontrada en el extracto acuoso de *Cladonia sp.*, evaluados frente a “A” Rh (+) “B” Rh (+) y “0” Rh (+) (27).

ANTIFÚNGICO

Varios investigadores han trabajado en la evaluación de la actividad fungicida de los líquenes, descubriendo como la especie *Lecanora argentata* produce metabolitos liquénicos en *Colletotricum acutatum* con dicha actividad. Con la misma finalidad, los metabolitos liquénicos que produce *Hypogymnia physodes* mostraron la capacidad de inhibir el crecimiento y la esporulación de *Aspergillus flavus* (28).

Hoy en día se busca la forma de reemplazar los plaguicidas químicos por nuevas alternativas naturales de control fitopatógico, para lo cual los líquenes están demostrando ser prometedores (28).

ANTIMICROBIANA

Estas sustancias liquénicas muestran una posible acción antiviral y antibacteriana en ensayos realizados recientemente, dentro de la bioquímica aplicada. De hecho, han sido utilizados como ungüento para heridas y quemaduras mostrando mayor efectividad que la penicilina (4).

Hirabayashi mostró, en 1989, en sus investigaciones sobre la acción inhibitoria del polisacárido GE-3-S, como dicho polisacárido podía tener acción inhibitoria sobre el VIH. Por otra parte tras la realización de experimentos clínicos se pudo demostrar que el tratamiento como coadyuvante con ácido úsnico a pacientes con el virus del papiloma humano, reduce la aparición del cáncer cérvico uterino (4).

En cuanto a la acción antibacteriana, se debe resaltar el gran problema actual que hay con los antibióticos, dada la resistencia que se ha creado por su mala utilización. Por ello se está investigando en esta aplicación, para encontrar más alternativas que vengan de productos naturales. De esta investigación se ha concluido que los extractos de las especies liquénicas (*Everniastrum columbiense*, *Flavopunctelia flaventior*, *Parmotrema simulans*, *Ramalina celastri*, *Teloschistes exilis* y *Usnea sp.*) actúan como antibacterianos frente a *Staphylococcus*

aureus (microorganismo Gram positivo), *Klebsiella pneumoniae* (microorganismo Gram negativo) mediante el método de difusión en gel por perforación en placa (29).

Cabe resaltar la acción de ácido úsnico en esta aplicación, por actuar en el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa del metabolismo celular. Resulta muy efectivo dado que las células de los animales presentan mayor impermeabilidad frente a este metabolito que los microorganismos. Se ha visto que tiene actividad frente a neumococos, estreptococos y estafilococos y a esto habría que sumarle la actividad frente a los diferentes tipos de *Mycobacterium*. Además, se ha conseguido aumentar, de forma notable, el espectro de antibiosis de estos compuestos, gracias a los nuevos derivados de ácidos úsnicos obtenidos (30).

6. DISCUSIÓN

Los líquenes han demostrado tener un gran potencial, a distintos niveles, en sus posibles aplicaciones para el ser humano. No obstante, el hecho es que hoy en día solo se pueden nombrar dichas aplicaciones en referencia a su capacidad potencial.

Una de las razones que explicaría la limitada investigación que hay de estos metabolitos es el hecho de que los líquenes, en la naturaleza, están constituidos por variedad de sustancias en diferentes proporciones y diferentes características, lo cual nos impide comparar la potencia con el patrón (29).

Además, por lo general, los líquenes tienen un crecimiento muy lento, llegando a crecer incluso menos de 1mm al año, lo cual puede limitar el avance y efectividad de los estudios realizados sobre este tema. Pero, por otro lado, algunos de ellos están incluidos dentro de los seres vivos más longevos de la tierra, llegando a vivir hasta 1000 años. Tienen mecanismos de defensa frente a condiciones ambientales muy extremas que les permiten perder hasta el 95% de su contenido en agua y pasar a un estado en el cual pueden permanecer y resistir durante largos periodos de tiempo, en un estado de latencia reversible. Volverían a su estado normal cuando las condiciones fueran más favorables, para ello se rehidrataría y recuperarían su actividad metabólica (6).

En cuanto a la aplicación de los líquenes para el desarrollo de fármacos neuroprotectores, se debe remarcar el hecho de que hasta ahora muy pocos antioxidantes de origen natural se han mostrado efectivos en este sector en fases clínicas. Su baja biodisponibilidad, rápido metabolismo y baja absorción a través de la barrera hematoencefálica (BHE), lo cual dificulta llegar a las concentraciones eficaces en el SNC, podría explicar su baja eficacia clínica (6).

Sin embargo, está en auge el estudio de los metabolitos secundarios de los líquenes dentro de la búsqueda de nuevas moléculas orgánicas, con propiedades antibacterianas, antivirales, antiinflamatorias y anticancerígenas. Estos, a su vez, podrían llegar a ser “nuevas cabezas de moléculas” para, de esta forma, colaborar con los tratamientos de enfermedades cuyo proceso de cura actual da lugar a numerosos efectos secundarios, como ocurre con los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos), enfermedades sin tratamiento verdaderamente efectivo en muchas ocasiones, como son el cáncer y el VIH.

No obstante aun queda un largo camino de investigación para que dichas sustancias, en un futuro, puedan llegar a convertirse en nuevos fármacos (16).

7. CONCLUSIÓN

Llegados a este punto del trabajo se podría concluir que los líquenes tienen una amplia gama de aplicaciones para el ser humano en diferentes sectores, como son el industrial, dentro del cual estaría el uso como bioindicadores, perfumes, tintes o cosméticos, el bromatológico o el farmacológico, en el que podemos encontrar un gran número de aplicaciones potenciales como es la de antiinflamatorio, hemoaglutinante, antifúngico, antimicrobiano y antioxidante, esta última engloba tres importantes aplicaciones cuya investigación podría abrir puertas a nuevos tratamientos para el cáncer, el Alzheimer y el Parkinson.

Por desgracia el desarrollo de dichas aplicaciones no es, en este momento, tan fructífero como se desearía, debido a las dificultades, ya mencionadas en este trabajo, que muestran los estudios que se han hecho sobre este tema.

Sin embargo, es alentador el pensar que aún quedan vías de investigación para llegar a tratamientos o medidas que puedan ayudar a la mejora de enfermedades, cada vez más comunes, como son las neurodegenerativas o el cáncer. Adicionalmente hay que señalar la oportunidad que suponen para solucionar el problema de resistencia a antibióticos, en el caso de poder encontrarse nuevas terapias en este campo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Illana – Esteban, C. (2012). Líquenes usados en medicina tradicional. Bol. Soc. Micol.: Madrid 36: 163-174.
2. Mares Rueda, I. (2017). Líquenes como bioindicadores de la calidad del aire. Trabajo fin de grado, Universidad Complutense.
3. H. Nash, T. Lichen Biology. Cambridge University Press, (2), p.1.
4. Vaillant Flores, Daymara I. (2014). Los líquenes, una alternativa para el control de fitopatógenos. Fitosanidad.: vol. (18): pp. 51-57.
5. Ramírez Roncallo, K. (2018). Líquenes de la vertiente noroccidental de la Sierra Nevada de Santa Marta en Colombia. Licenciatura. Universidad del Magdalena.
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. Kirk, PM., Cannon, PF., Minter, DW., Stalpers, JA., Ainsworth, GC., Bisby, GR. (2011). Ainsworth & Bisby's dictionary of the fungi. ed. Kirk PM, Cannon PF, Minter DW, Stalpers JA. CABI Europe, United Kingdom. 10th edition.
8. Burrola Aguilar, C. (2015). Simbiosis fúngica: Líquenes.
9. SlideShare. Líquenes. En línea <https://es.slideshare.net/997227832/liquenes-63952919> (Consultado:26/04/2019)
10. 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.
11. Bajonero Arroyo, M., Álvarez Mejía, C. and López Ramírez, V. (2017). Aislamiento de microorganismos asociados a la simbiosis líquénica en especies del estado de Guanajuato. Jóvenes en la ciencia, (3), pp.346 - 349.

12. Steemit. ¿Que son los líquenes? En línea <https://steemit.com/spanish/@soyciencia/que-son-los-liquenes-conoce-a-estos-maravillosos-organismos> (Consultado: 19/04/2019)
13. Martino Cruz DJ. (2015). Estudio Químico del liquen *Flavopunctelia Flaventior* (Stirt.) Hale. Tesis. Universidad nacional de ingeniería Lima, Perú.
14. Cuaderno de campo del treparriscos. Anatomía y estructura del talo liquénico. En línea <http://treparriscosfieldnotebook.blogspot.com/2014/02/anatomia-y-estructura-del-talo-liquenico.html>. (Consultado:26/04/2019)
15. Barreno, E., & Rico, V. J. Sobre la biología de los líquenes. I Anatomía, morfología y estructuras vegetativas. *An Biol.* (1):161-95.
16. Janeta Saltos, MV. (2015). Actividad antiinflamatoria y citotóxica *in vitro* de las fracciones aisladas por cromatografía preparativa en capa fina de *Parmelina tiliácea*. Tesis de Grado. Escuela superior politécnica ce Chimbarazo. Riobamba, Ecuador.
17. Barrero, E. and Pérez-Ortega, J. (2003). Biología de los líquenes. pp.65 - 82.
18. Illana-Esteban, C. (2016) Líquenes usados en perfumería. *Bol. Soc. Micol.* (40): 217-223.
19. Borrego, p. (2017). Caracterización de materiales y análisis técnico de tejidos medievales. *Ge-conservación*, pp.6-30.
20. La marea. Los líquenes y sus aplicaciones para el ser humano. En línea: <https://www.lamarea.com/2014/09/29/los-liquenes-y-sus-aplicaciones-para-el-ser-humano/>. (Consultado:26/04/2019)
21. Pioli, et al. (2015). Líquenes como bioindicadores de calidad de aire en ambientes urbanos y rurales: Experiencias de transferencia. *Agromensajes especial.* 65- 69.
22. Illana-Esteban, C. (2009). Líquenes comestibles. *Bol. Soc. Micol.* (33): 273-282.
23. Briñón González, M. (n.d.). Identificación molecular para el control de calidad del liquen de Islandia. Licenciatura. Universidad Complutense de Madrid.
24. Muy interesante. ¿Los líquenes son comestibles? En línea <https://www.muyinteresante.es/curiosidades/preguntas-respuestas/los-liquenes-son-comestibles-421426067894>. (Consultado:26/04/2019)
25. Ramírez, A. (2018) Taxonomía, ecología y liquenogeografía del liquen *Heterodermia leucomela* (L) Poelt. *The Biologist* (Lima). 16(1): 97-103.
26. 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.
27. Marcia Alexandra, CP. (2017). Trabajo de titulación. Determinación de la actividad hemoaglutinante y bactericida en extractos obtenidos de algas y líquenes adquiridos en la zona de la laguna de ozogoché en el periodo junio – octubre del 2016. Universidad nacional de Chimborazo. Riobamba – Ecuador.
28. Vaillant-Flores, DI., Gómez-Peralta, M., Romeu-Carballo, CR., Ramírez-Ochoa, R., Porrás-González, A. (2015). Actividad antifúngica de extractos de tres especies de líquenes en Cuba. *Agron. Mesoam.* 26(2):345-350.
29. Oscar, E. Rodríguez, A.1, William, A. Andrade, B.1, Fabio, E. Díaz, L.1, Bibiana Moncada2. (2015). Actividad antimicrobiana de líquenes de la cuenca alta del río Bogotá. *NOVA.* 13 (23): 65-72.
30. Carretero Accame, ME, Ortega T. (2018). Plantas medicinales frente al daño solar. *Panorama Actual Med.* 42(415).