



CIENCIA MÁS TECNOLOGÍA

6 de octubre de 2021 - Año 6, n.º 70

Octubre: Mes Mundial contra el Cáncer

LA JUANILAMA

UN POTENCIAL REMEDIO CONTRA EL CÁNCER

Un equipo científico de la UCR comprueba la existencia de un compuesto en esta planta que podría contrarrestar algunas células cancerosas.





La investigadora Natalia Ortiz explicó que el estudio contempló varias líneas de células tumorales de estómago, pulmón, hígado, colon y glioblastoma (tumor en el cerebro). Foto: Anel Kenjekeeva.

La juanilama revela que puede ser una aliada contra el cáncer



Los primeros estudios básicos de laboratorio muestran que una sustancia de la juanilama, el geraniol, les impide a las células cancerosas crecer, pero aún falta más indagación científica.

Jennifer Jiménez Córdoba
jennifer.jimenezcordoba@ucr.ac.cr

Su nombre científico es *Lippia alba*, una planta de la popular familia Verbenaceae, cuyas hojas desde hace bastante tiempo se destacan por sus cualidades medicinales. Probablemente, usted la conozca como juanilama, el nombre común que tiene en Costa Rica.

Pero, ¿es posible que la juanilama también esconda un compuesto con la posibilidad de debilitar el cáncer gástrico y de mama?

La respuesta es sí. Lo encontraron cinco investigadores de la Universidad de Costa Rica (UCR). Sus hallazgos fueron publicados a inicios de setiembre en la revista *Journal of Essential Oil Research*.

Los científicos son la M. Sc. Natalia Ortiz Chaves y la Dra. Cecilia Díaz Oreiro, de la Escuela de Medicina; el M. Sc. Carlos Chaverri Chaverri y el M. Sc. José F. Ciccio Alberti, de la Escuela de Química y del Centro de Investigación en Productos Naturales (Ciprona); y María Fernanda Jiménez, estudiante de Farmacia.

“Nosotros lo que hicimos fue estudiar el efecto de los aceites esenciales de la *Lippia*

alba en líneas de células tumorales. En ella observamos que, de cuatro aceites esenciales de la planta, en uno de ellos existía un compuesto que podría resultar muy eficaz contra el cáncer gástrico e, incluso, el de mama: el geraniol”, comentó Ortiz.

Ojo químico

La caracterización de los aceites esenciales se dio gracias al trabajo de los dos químicos de la UCR.

Los profesionales determinaron cuatro quimiotipos de juanilama basados en las moléculas presentes en cada uno de los aceites estudiados. Uno era rico en carvona, el segundo en piperitona, el tercero en tagetenona y el cuarto en citral.

Esos quimiotipos, a su vez, se forman de distintos compuestos, los cuales también pueden variar según sea el origen de la planta. Justo por esta razón la caracterización es relevante.

“La *Lippia alba* se adapta a su ambiente. Por ejemplo, si la planta está en algún sitio del Cono Sur, como Argentina, tendrá compuestos específicos que le dan ventaja en el medio donde se desarrolla, distintos a los de una juanilama que crece en Guatemala”, expuso Ciccio.

A lo largo del tiempo, ese tipo de adaptaciones producen cambios genéticos en la planta, los cuales inciden en la producción de sus compuestos.

“Los aceites esenciales son una mezcla de compuestos y estos tienden a variar. La caracterización química posibilita saber



La *Lippia alba*, conocida en nuestro país como juanilama, se adapta a su ambiente. Esto produce cambios genéticos en la planta. Foto: Anel Kenjekeeva.

dicha composición y a qué atribuir un efecto dado del aceite. Si suponemos que el aceite afecta a las células cancerosas, entonces, ¿qué compuesto en particular le da esa facultad? ¿O serán varios compuestos? Esto es lo que nos permite la caracterización: conocer la identidad de los constituyentes de los aceites”, declaró el investigador.

Dicha información sería vital en las próximas etapas. Las investigadoras de Medicina y del Instituto Clodomiro Picado (ICP-UCR) probaron los aceites en distintas células tumorales y analizaron cuál era el más eficaz para afrontar las células cancerosas.

“Hicimos un sondeo general mediante ensayos de viabilidad en líneas celulares de distintos tumores. Vimos cuáles aceites eran tóxicos y que podían servir para contrarrestar las células dañinas. Lo segundo fue ver cuán tóxicos eran los aceites, porque queríamos que el compuesto debilitara las células tumorales y no a las células sanas”, amplió Ortiz.

Así es como se llega al aceite esencial rico en citral, el cual mostró requerir de una concentración muy baja para evitar la proliferación de las células cancerígenas. ¿Por qué es posible este resultado?

La pista ya estaba en la caracterización química. Ahí se determinó la identidad de 54 compuestos. De estos, el geraniol fue uno de los más abundantes en el aceite de la juanilama rico en citral y el que muy posiblemente les hacía frente a las células tumorales.

Lo anterior se indicaba en la literatura científica internacional y, luego, los análisis revelaron que estaba en lo correcto.

Pero los hallazgos no se detuvieron. El geraniol también exhibió una alta especificidad para debilitar las células cancerosas de cultivo, mientras, al mismo tiempo, les permitía a las células sanas continuar multiplicándose.

“En los ensayos probamos los aceites en células sanas y tumorales a fin de saber cuánto se necesita para eliminarlas. Notamos que para contrarrestar las células tumorales se requería cinco veces menos de la sustancia en comparación con las células sanas. Esto es muy bueno porque quiere decir que con una pequeña cantidad de geraniol se podría neutralizar a las células tumorales sin afectar las sanas”, dijo Ortiz.

Más opciones

En la actualidad, solo cerca del 10 % de la biodiversidad vegetal se ha caracterizado con base en sus propiedades químicas y farmacológicas, aun cuando varios de los tratamientos contra el cáncer se basan en compuestos de productos naturales o en sus imitaciones.

Por lo tanto, el estudio del equipo científico de la UCR genera una contribución para encontrar nuevos fármacos a partir de plantas, que desde ya se muestran importantes en el tratamiento de distintas enfermedades. En este caso particular, el cáncer gástrico y de mama, padecimientos

que cada año, en promedio, arrebatan la vida de 779 y 561 costarricenses, respectivamente, según el Observatorio Global de Cáncer (GGO).

“En los ensayos de laboratorio vimos que el geraniol estaba funcionando muy bien contra las células cancerosas de estómago y mama. De ahí, escogimos más la parte de estómago, por mi tesis de doctorado. Entonces, probamos más en cáncer de estómago, en tumores primarios, así como en células metastásicas, y nos dimos cuenta de que se podía suprimir su crecimiento de manera similar. Algo llamativo porque las células metastásicas son muy difíciles de erradicar y a veces son hasta más fuertes que el tumor original”, ahondó Ortiz.

De manera complementaria, también se apreció en el geraniol una capacidad para frenar la migración de células cancerígenas a otras partes; es decir, para evitar la metástasis.

El primer paso

El estudio debe entenderse como una investigación básica, que abre la puerta a más exploraciones. Los resultados obtenidos no se pueden extrapolar a un tratamiento inmediato contra el cáncer.

No obstante, sí da pistas para que el geraniol empiece a ser considerado en más estudios y pueda saberse con mayor exactitud si será un aliado ideal de las quimioterapias.

Ahora, el siguiente paso de la investigación será enfocarse en el cáncer gástrico, para conocer más el mecanismo de acción de la sustancia.

Por el momento, se sabe que el geraniol merma la capacidad reproductiva de las células malignas, que es específico (ataca al tumor) y que inhibe la migración de células dañinas. Aunque todavía no se conoce con detalle cómo lo hace.

“Queremos conocer más el efecto del geraniol dentro de las células metastásicas. En mi proyecto de doctorado me he enfocado más en el cáncer gástrico, porque es un tumor que cuando hace metástasis ya no hay cura. La mortalidad en esta etapa es muy alta y, por eso, sería ideal generar una alternativa”, manifestó Ortiz.

Otro aspecto del estudio es el rol del colesterol, una de las materias primas que necesitan las células de cáncer para multiplicarse.

Se ha observado que el geraniol puede tener un efecto antitumoral al inhibir la síntesis de colesterol. Pero este no parece ser el caso para el cáncer gástrico, por lo cual es crucial seguir indagando el porqué.

Si los resultados son prometedores, el objetivo es pasar a un modelo animal y, luego, al ser humano. Esto podría llevar varios años más y con un costo económico muy elevado. ■

Continúa en la página 4



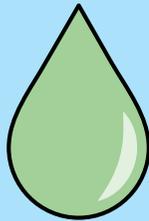
Los hallazgos obtenidos sobre la planta todavía no se pueden extrapolar a un tratamiento inmediato contra el cáncer. Es necesario seguir investigando. Foto: Anel Kenjekeeva.

Así fue el proceso de la investigación

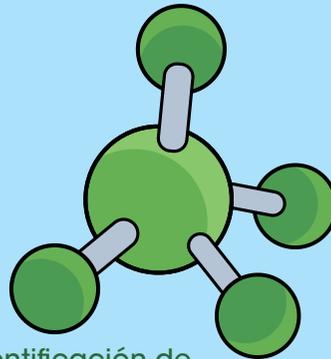
Nombre científico: *Lippia alba*.
Nombre común: juanilama.



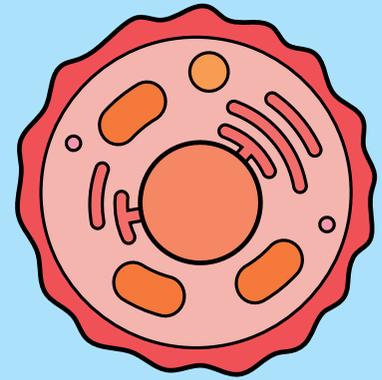
Toma de muestra.



Extracción de los aceites esenciales.

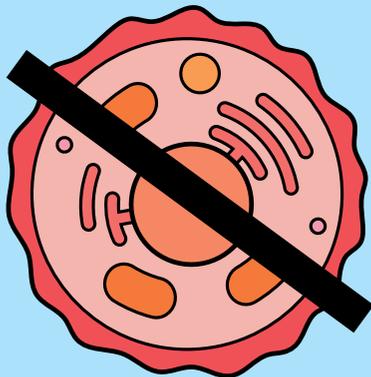


Identificación de compuestos químicos.

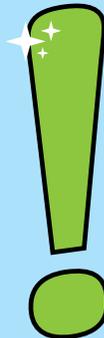


Ensayos con células de distintos tumores, realizados por científicas de la Escuela de Medicina.

Hallazgos



El citral es capaz de frenar la reproducción del 50 % de las células cancerígenas.



¡Hasta cinco veces menos!

Las células tumorales en el estómago requieren una pequeña cantidad de geraniol en comparación con las células sanas.



El geraniol inhibe la proliferación de células metastásicas y su posible migración a otras partes del cuerpo.



Los cambios en las temperaturas debido al cambio climático y otros factores relacionados con las prácticas agrícolas inciden en la aparición de nuevas variedades de roya más virulentas. Foto: Laura Rodríguez.

La investigación tica puede ayudar a combatir la roya del café



La búsqueda de nuevas variedades de café resistentes a la roya es una de las alternativas que se estudian desde la academia para hacerle frente a esta enfermedad en el futuro.

Patricia Blanco Picado
patricia.blancopicado@ucr.ac.cr

Para Asdrúbal Gamboa Cordero, la siembra de café no volvió a ser la misma en la última década. En el 2010 empezó su batalla contra la roya, la principal enfermedad que afecta la producción mundial de este grano.

“Por la información que se escuchaba en las noticias, había que estar muy alerta. En ese año que comenzó, recuerdo que uno iba al cafetal y de pronto se la encontraba. La roya se conocía desde mucho antes, pero no hacía daño a los cafetales”, contó este caficultor de la zona Los Santos.

En esta región, la roya está presente en todos los rincones, desde las áreas más bajas hasta las más altas. Los cafetales de don Asdrúbal se encuentran entre 1 500 y 1 600 m de altitud, en el cantón de Tarrazú.

La roya es causada por un hongo (*Hemileia vastatrix*), que ataca en primer lugar a las hojas de la planta y, si no se actúa rápido, se puede incluso perder la cosecha del fruto.

“Lo primero que uno ve en la hoja son unos puntitos pequeñitos, amarillos. Cuando la enfermedad se desarrolla, esos puntitos se hacen grandes y se observa una mancha redonda. Es un polvito color herrumbre que se hace por detrás de la hoja y corre demasiado rápido por todo el cafetal”, describió Gamboa.

Si bien esta enfermedad llegó a Costa Rica a inicios de la década de los ochenta, la más reciente crisis de roya (ocurrida en el 2012 y 2013) ocasionó en América Central pérdidas estimadas en USD 500 millones. En promedio, la producción se redujo 17 % en relación con periodos anteriores.

En la búsqueda de soluciones, investigadores y estudiantes de la Sede Rodrigo Facio y de la Sede del Atlántico, de la Universidad de Costa Rica (UCR), así como del Instituto Tecnológico de Costa Rica (TEC), desarrollan un proyecto para evaluar fuentes alternativas de resistencia genética a la roya.

En este trabajo colabora el Centro Agronómico Tropical de Investigación y Enseñanza (Catie), el cual conserva una

colección de café arábica de las más importantes a nivel global. Además, ha desarrollado y liberado para uso comercial nuevos híbridos de este grano en toda Latinoamérica.

La investigación se financia con fondos del Consejo Nacional de Rectores (Conare) y de la UCR.

Trabajo pionero

El café es uno de los principales cultivos de Costa Rica y goza de gran prestigio a nivel internacional. La especie que se siembra principalmente es *Coffea arabica* L., considerada entre las mejores del planeta.

Su situación de gran vulnerabilidad frente a la roya, el cambio climático y los bajos precios en el mercado requieren de la investigación científica sobre nuevas alternativas de resistencia genética para el control de la roya, comentó el Dr. Andrés Gatica Arias, profesor e investigador de la Escuela de Biología de la UCR.

De acuerdo con Gatica, el café arábica tiene limitaciones para el desarrollo de programas de mejoramiento genético, debido a la escasez de diversidad de recursos genéticos o materiales promisorios.

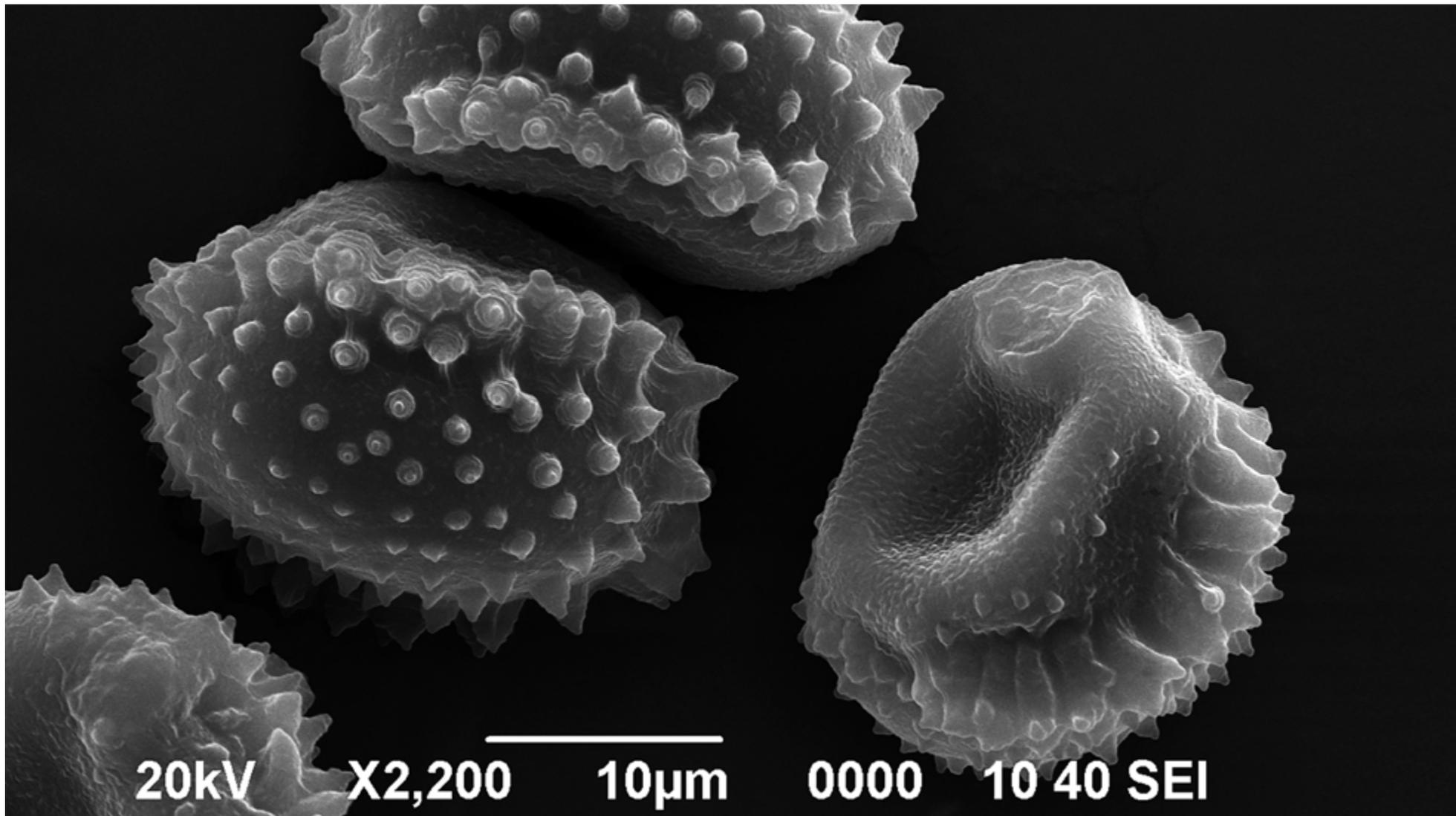
La UCR ya cuenta con una serie de materiales de café arábica desarrollados mediante la técnica de mejoramiento genético convencional, conocida como mutagénesis, en la que se inducen mutaciones aleatorias en la cadena del ADN (ácido desoxirribonucleico).

Según expresó el científico, “este fue el trabajo de tesis de licenciatura del estudiante Emanuel López, quien hizo evaluaciones en el campo de posibles líneas promisorias de café, que fueron generadas con agentes químicos. Él inoculó las plantas con roya de manera artificial, la colocó sobre las hojas de las posibles plantas mutantes”.

Los resultados obtenidos mostraron que dichos materiales son promisorios en cuanto a su resistencia a la roya. “En una evaluación preliminar, él observó que había plantas que no se enfermaban o plantas que tenían una baja incidencia de la enfermedad”, agregó el investigador.

En el estudio se utilizaron como controles las variedades que en la actualidad son resistentes a la roya: Obatá y CR95. Lo que se vio es que, en comparación con estos materiales, “nuestros mutantes candidatos no se enfermaban del todo o tenían incidencias de la enfermedad entre el 5 % y

Continúa en la página 6



Esporas del hongo *Hemileia vastatrix*, causante de la roya, vistas a través de un microscopio de barrido.
Foto: cortesía del estudiante Juan Miguel Zuñiga.

el 10 %. Por eso, decimos que pueden ser líneas promisorias”, explicó.

En una segunda evaluación que se llevó a cabo en el TEC, en colaboración con el Dr. Fabián Echeverría Beirute y el estudiante José Andrés Rojas Chacón, se logró corroborar la tolerancia a la roya en esas líneas promisorias. Sin embargo, aún se requiere mayor investigación al respecto.

De manera paralela, se hará la secuenciación del ADN de las líneas promisorias, con la ayuda del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav), de México. “Así podemos ver si hay un cambio en la secuencia de ADN. Además, podríamos correlacionar si la resistencia que observamos en el campo se debe a un cambio en el material genético de la planta”, detalló Gatica.

El siguiente paso consistiría en probar esas líneas promisorias en diferentes localidades del país, para confirmar si la característica de resistencia se mantiene y entonces valorar la posibilidad de hacer cruces con materiales comerciales.

Además, en otro trabajo que realiza el estudiante Juan Miguel Zuñiga, se analiza la morfología de diferentes aislamientos de roya recolectados en el país, para conocer las diferencias en la forma de las esporas del hongo. “Esto no se ha hecho en Costa Rica y aportará mucha información a la ciencia básica”, destacó el investigador de la UCR.

Nuevas razas

Los especialistas consideran que en la resistencia del café ante la roya incide la diversidad genética de esta enfermedad. De las más de 50 razas fisiológicas de roya encontradas hasta el momento, solo se han identificado nueve genes de resistencia en el huésped (el café).

En Costa Rica, únicamente se conocen cuatro razas de roya. No obstante, se considera que podrían surgir nuevas variedades más virulentas. De hecho, los especialistas creen que la fuerte crisis de roya que afectó a la caficultura en el 2012 y 2013 se debió a la aparición de nuevas razas de esta enfermedad, que se combinaron con otros factores, como las variaciones climáticas. Esto hizo que la afectación fuera más grave que la que se tuvo en años anteriores.

“El problema es que la roya ya ha ido mutando y hay nuevas razas que eventualmente podrían ser más agresivas”, indicó el M. Sc. William Solano Sánchez, especialista en agricultura ecológica del Catie.

La investigación comprende la caracterización genética de algunos materiales de café conservados por el Catie, que podrían servir para hacer el mejoramiento genético en el futuro.

“Uno de nuestros roles principales será proveer material, porque tenemos la cuarta colección más grande del mundo en café arábica, que es el que más se consume y el de mayor interés comercial”, dijo Solano.

Según el especialista, se requieren no solo plantas resistentes a la roya y que se adapten a zonas medias y bajas, sino también variedades de mayor calidad de taza o bebida.

Este es uno de los aspectos que continuamente demandan los consumidores y que hacen que en el mercado se pague un precio más alto por un tipo de café con características diferenciadas en cuanto al sabor. Allí se estarían beneficiando los productores con fincas ubicadas en áreas superiores a los 1 500 m de altitud, ya que hay una correlación entre la calidad de taza y la altitud, ahondó. ■

Más estudios sobre café

El Dr. Andrés Gatica, investigador de la Escuela de Biología, participa junto con otros investigadores nacionales y extranjeros en diferentes estudios relacionados con la planta y el cultivo del café.

- En colaboración con el Instituto Max Planck de Investigación en Mejoramiento Vegetal, de Alemania, se realizan dos estudios: el primero consiste en identificar los genes relacionados con el proceso de floración del café y cómo el cambio climático puede afectarlo. El segundo se centra en el proceso de la meiosis en el

café (escisión celular que da origen a las células reproductoras femeninas y masculinas o gametos).

- Hay mucho interés en obtener variedades con bajo contenido de cafeína, lo cual actualmente se hace mediante procesos químicos y es sumamente costoso. Con el uso de la técnica de edición de genomas, se analizará la ruta de síntesis de la cafeína y el papel que desempeñan algunos genes en la síntesis de dicha sustancia (metabolito secundario).

¿Qué es la mutagénesis?

Mutágeno físico o químico

La mutagénesis es el proceso por el cual se genera una mutación genética.

Esto significa que se induce un cambio en la secuencia del ADN (ácido desoxirribonucleico) de una célula.

Lo anterior puede ocurrir espontáneamente o ser inducido por agentes físicos o químicos.



Imagen tomada de <https://es.wikipedia.org/wiki/Mut%C3%A1geno>
Fuente: Dr. Andrés Gatica Arias, investigador de la UCR.



Los frutos de la palma datilera constituyen un alimento muy nutritivo y esencial en los países del Magreb, en África del Norte. También son muy comercializados a nivel mundial. Foto: cortesía de Diego Bogarín.

Botánico ayuda a resolver el misterio milenario de una palma datilera

La palma dátíl de Saqqara, como la bautizaron los investigadores, se encontraba en un artefacto que fue utilizado en Egipto hace más de 2 000 años.

David Esteban Chacón León
david.chaconleon@ucr.ac.cr

Diego Bogarín Chaves, profesor de la Escuela de Biología e investigador del Jardín Botánico Lankester (JBL) de la Universidad de Costa Rica (UCR), participó en una investigación internacional que ayudó a entender el origen y uso de un artefacto milenario.

El objetivo principal del estudio, liderado por el Dr. Óscar A. Pérez y un grupo de científicos del Jardín Botánico de Kew,

ubicado en Londres, era comparar el ADN (ácido desoxirribonucleico) de una palma datilera con la cual fue hecho un artefacto de unos 2 100 años de antigüedad, con el ADN de las palmas actuales. El objeto fue desenterrado en 1971, en la necrópolis animal de Saqqara, en Egipto. El lugar es de gran interés arqueológico, porque allí se han encontrado millones de animales momificados.

De esta forma, se podría entender la domesticación de cultivos en la antigüedad y cómo esto dio origen a los actuales sistemas.

La palmera datilera (*Phoenix dactylifera*) ha sido una piedra angular de la agricultura de Oriente Medio y África del Norte durante milenios. En la actualidad, sigue siendo un cultivo de gran importancia, con una producción en el 2019 de más de 9 millones de toneladas de frutas.

“Nosotros (el Jardín Botánico Lankester) hemos tenido una relación histórica con el Jardín Botánico de Kew, lo más común que hemos trabajado en conjunto son temas relacionados con las orquídeas. De hecho, el fuerte del colega que me contactó, Óscar Pérez Escobar, son las orquídeas. Lo que pasa es que él también tiene muchos contactos con científicos que estudian palmas”, expresó Bogarín.

El costarricense agregó que Pérez, investigador colombiano que trabaja en el Kew, lo apoyó mientras realizaba sus estudios de doctorado en los Países Bajos. Él lo impulsó a incorporar nuevas técnicas centradas en la genómica, una ciencia encargada de estudiar la totalidad de la información genética de un individuo.

Por ejemplo, la detección de nuevas variantes del COVID-19 se puede hacer porque el primer genoma del virus fue

secuenciado y se conoce desde el inicio de la pandemia. Esto permite comparar esa secuencia con otras posteriores y observar lo que ha variado.

La técnica

El papel de Bogarín en la investigación sobre la palma datilera se concentró en aplicar modelos de análisis genéticos y estadísticos, que aprendió durante su doctorado.

Una vez que se extrae el ADN, este es secuenciado. Por lo general, dicho paso lo llevan a cabo empresas externas que se contratan para realizar tal proceso. Esto es posible gracias a que, actualmente, hay técnicas muy avanzadas de extracción

Continúa en la página 8



El artefacto de 2 000 años de antigüedad (en el recuadro) fue hallado en un cementerio de animales momificados en el gran complejo arqueológico de Saqqara, al sur de El Cairo. Fotos: cortesía de Diego Bogarín.

de ADN de artefactos o muestras muy antiguas.

“Nosotros (el Jardín Botánico Lankester) hemos tenido una relación histórica con el Jardín Botánico de Kew, lo más común que hemos trabajado en conjunto son temas relacionados con las orquídeas”.

Dr. Diego Bogarín, investigador del Jardín Botánico Lankester de la UCR

Luego, el científico recibe una serie de archivos a partir de los cuales se inician los análisis para comparar las secuencias genéticas de las palmas antiguas y las actuales. Esto da como resultado un árbol

filogenético, que son diagramas similares a árboles genealógicos.

“En estos árboles filogenéticos hay modelos que permiten hacer dataciones gracias a la tasa de mutación del ADN, entonces uno puede no solamente ver un árbol genealógico de la palma, sino también ver en la época en la que vivió el abuelo o bisabuelo del individuo”, explicó.

Lo que más llamó la atención del científico fue cómo de un artefacto tan antiguo todavía es posible extraer información genética, ya que este proceso se puede aplicar a otras investigaciones.

“Es increíble cómo el ser humano ha llegado a afinar tanto esas técnicas de secuenciación genómica, las cuales nos facilitan hoy en día extraer información genética de una pieza tan antigua”, comentó Bogarín.

¿Qué reveló el estudio?

La investigación arrojó datos muy interesantes, entre ellos que la palma dátil de

Saqqara tiene componentes genéticos de dos especies que no se encuentran en el ámbito de distribución de la palma datilera.

Su ADN proviene de una especie que se encuentra en la región de Creta, en Grecia, y de otra variante, la palma de azúcar, que proviene de India y Bangladesh.

“Esto indica que posiblemente, en el pasado, se llevó a cabo un evento de hibridación”, dijo Bogarín.

En estos eventos se producen cruces de individuos de especies diferentes, lo que da origen a una progenie. Lo anterior puede pasar entre especies del mismo género y, en mucha menor cantidad, entre especies de géneros distintos.

A la progenie se les llama híbridos, los cuales son muy importantes desde el punto de vista comercial. En el caso de las orquídeas, se puede cruzar una guaria morada con una guaria Turrialba, para procurar que los híbridos resultantes tengan el color de una y el tamaño de la otra.

En relación con la palma milenaria, ¿cómo llegaron las especies de Creta y de la India al norte de África hace 2 000 años?

Bogarín indicó que el grupo de investigación maneja dos teorías al respecto. La primera es que, probablemente, en el pasado ambas especies alcanzaron una distribución hasta Egipto y, debido a cambios climáticos, en la actualidad ya no llegan hasta allí.

La segunda es que estos híbridos se pudieron haber producido de manera intencional con fines comerciales, con el objetivo de que la palma fuera más resistente a los climas del norte de África.

“Las adaptaciones al ambiente se podrían ver en el genoma. Es decir, al conocer la constitución genética de las palmas, se podría predecir si estas van a resistir sequías prolongadas o no, o tener otro tipo de adaptaciones”, detalló.

Comprender el genoma de los cultivos es esencial para tener la oportunidad de producir híbridos en el futuro, los cuales resistan el cambio climático, finalizó el biólogo. ■