

La importancia de la protección de la biodiversidad – Principios activos de especies vegetales para el tratamiento de enfermedades hoy incurables

Presentación organizada por el Consejo Regional Santiago del Colegio Médico para conmemorar el Día de la Tierra

15 de mayo de 2017

Andrei N. Tchernitchin

Presidente, Departamento del Medio Ambiente, Colegio Médico de Chile

Profesor Titular, I.C.B.M, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

atcherni@gmail.com



Tesistas:

- Yana Rybas (Doctorado, Moscú, Rusia)
- Omar Carrillo
- Claudio Arenas
- Sebastián Jimenez
- Pablo Yáñez
- Alexis Cepeda
- Juan Pablo Villanueva
- Patricio Lavados
- Juan Gutiérrez
- Valeria Medina
- Cristian Cornejo
- Paula Astorga (La Paz, Bolivia)

Agradecimientos: Financiado por Proyecto Anillo de Investigación ACT07 del Programa Bicentenario en Ciencia y Tecnología, CONICYT, Chile

LAS ESPECIES VEGETALES CONTIENEN AGENTES QUÍMICOS QUE SIRVEN PARA TRATAR ENFERMEDADES DE LOS HUMANOS

- 1. Las especies vegetales tienen estos agentes, por ejemplo hormonas de los humanos.**
- 2. Para qué las tienen (no son hormonas de plantas)**
 - a. La raíz de la zanahoria (*Daucus carota*)**
 - b. Los fitoestrogenos (en California, codorniz de California)
(la palmera datilera *Phenix dactylifera*, etc.)**
- 3. Cómo aparecieron? Para qué les sirven?**
 - a. Cómo las descubrieron en la Grecia Antigua (Hipócrates)?**
 - b. Cómo las descubrieron las Primeras Naciones Americanas?**
 - c. Cómo las investigan las empresas farmacéuticas?**

**BUSQUEMOS UN PROBLEMA DE SALUD QUE ES
NECESARIO SOLUCIONAR,**

**LUEGO BUSQUEMOS LA ESPECIE VEGETAL
CHILENA QUE NOS PROVEERÁ DEL
MEDICAMENTO NECESARIO.**

DESPUÉS DE LA MENOPAUSIA, LOS OVARIOS CESAN SU PRODUCCIÓN DE ESTRÓGENOS

- 1. Esta condición produce numerosas molestias y disminuye la calidad de vida.**
 - a. Irregularidad y cese definitivo de ciclos menstruales**
 - b. Inestabilidad vasomotora**
 - c. Disfunción neurocognitiva incluyendo estados depresivos**
 - d. Osteoporosis**
 - e. Atrofia génito-urinaria y de otros órganos blancos de los E₂**
 - f. Afecta la función sexual de la mujer y su calidad de vida**

- 2. Esta condición predispone al desarrollo de diversas enfermedades**
 - a. Fracturas óseas causadas por la osteoporosis**
 - b. Enfermedades cardiovasculares, ej. infarto del miocardio**

- 3. En consecuencia, es conveniente tratarla con la terapia de reemplazo hormonal.**

LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN MUJERES CLIMATÉRICAS

- 1. Disminuyen los malestares propios de la postmenopausia y mejora la calidad de vida.**
- 2. Se previene la osteoporosis, el infarto del miocardio y la atrofia génito-urinaria.**
- 3. *PERO: (al menos en tratamientos de larga duración) aumenta la posibilidad de desarrollar cáncer de útero (endometrio) y de mama.***

TRATAMIENTO CON EL ESTRÓGENO IDEAL **(se desea que):**

- 1. Que produzca los efectos terapéuticos deseados.**
- 2. Que NO produzca efectos adversos o de riesgo.**

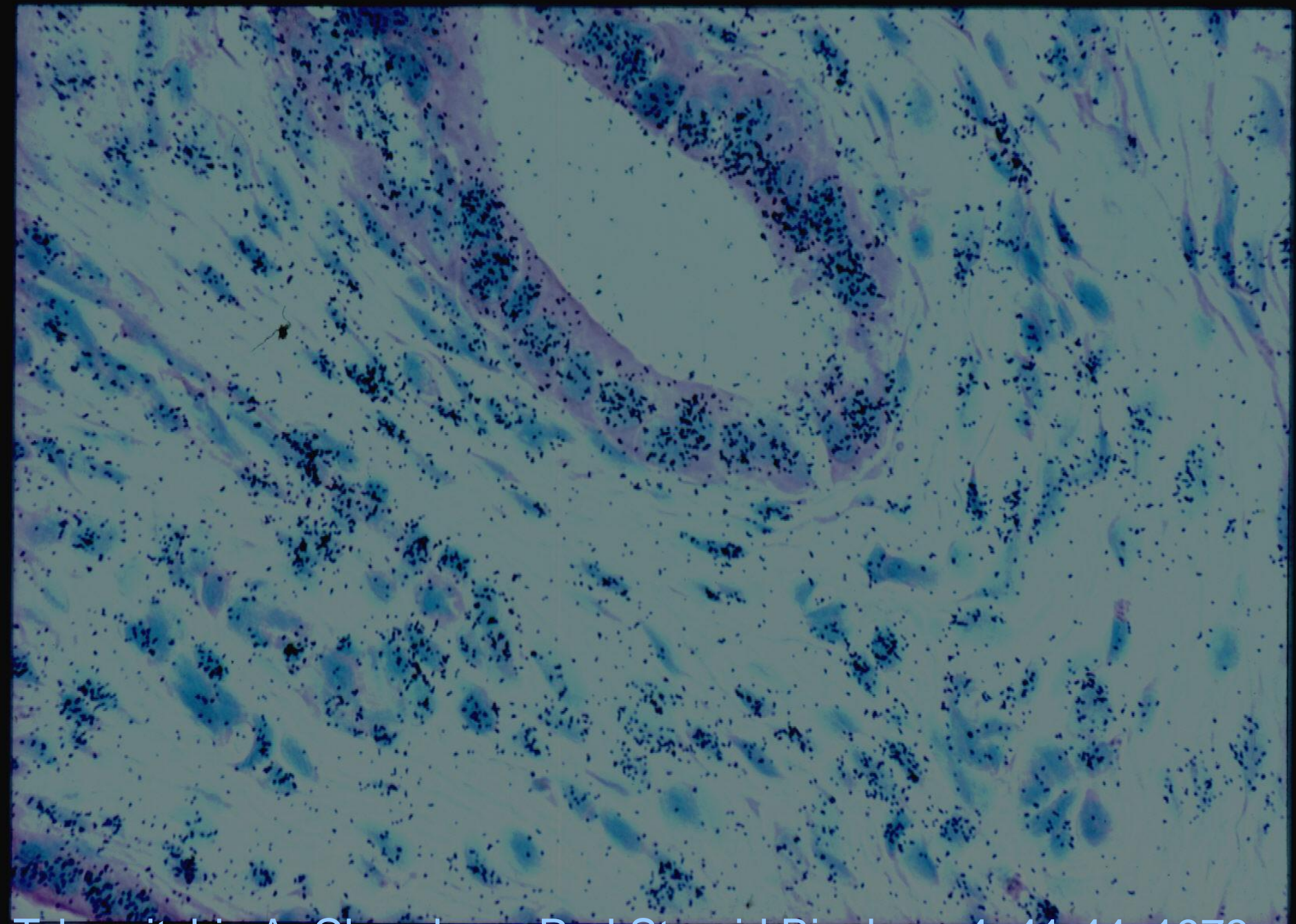
¿ES ESTO POSIBLE?

SI LOS ESTRÓGENOS ACTÚAN A TRAVÉS DE UN MECANISMO ÚNICO,

Y TODOS LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS SON IDÉNTICOS ENTRE SÍ:

-TODOS LOS AGENTES FARMACOLOGICOS AGONISTAS O ANTAGONISTAS PRODUCEN O BLOQUEAN TODAS LAS RESPUESTAS DE LA MISMA MANERA

POR LO TANTO NO ES POSIBLE TENER ESE ESTRÓGENO IDEAL QUE INDUZCA SÓLO LAS RESPUESTAS DESEADAS (Y NO LOS EFECTOS ADVERSOS O RESPUESTAS DE RIESGO)



**SI LOS ESTRÓGENOS ACTUARAN A TRAVÉS DE
MÚLTIPLES MECANISMOS DE ACCIÓN**

Y/O

**SI EXISTIERAN VARIOS RECEPTORES
ESTROGÉNICOS,
DIFERENTES ENTRE SÍ:**

ENTONCES:

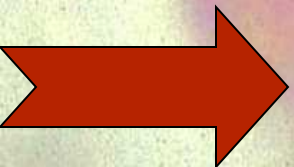


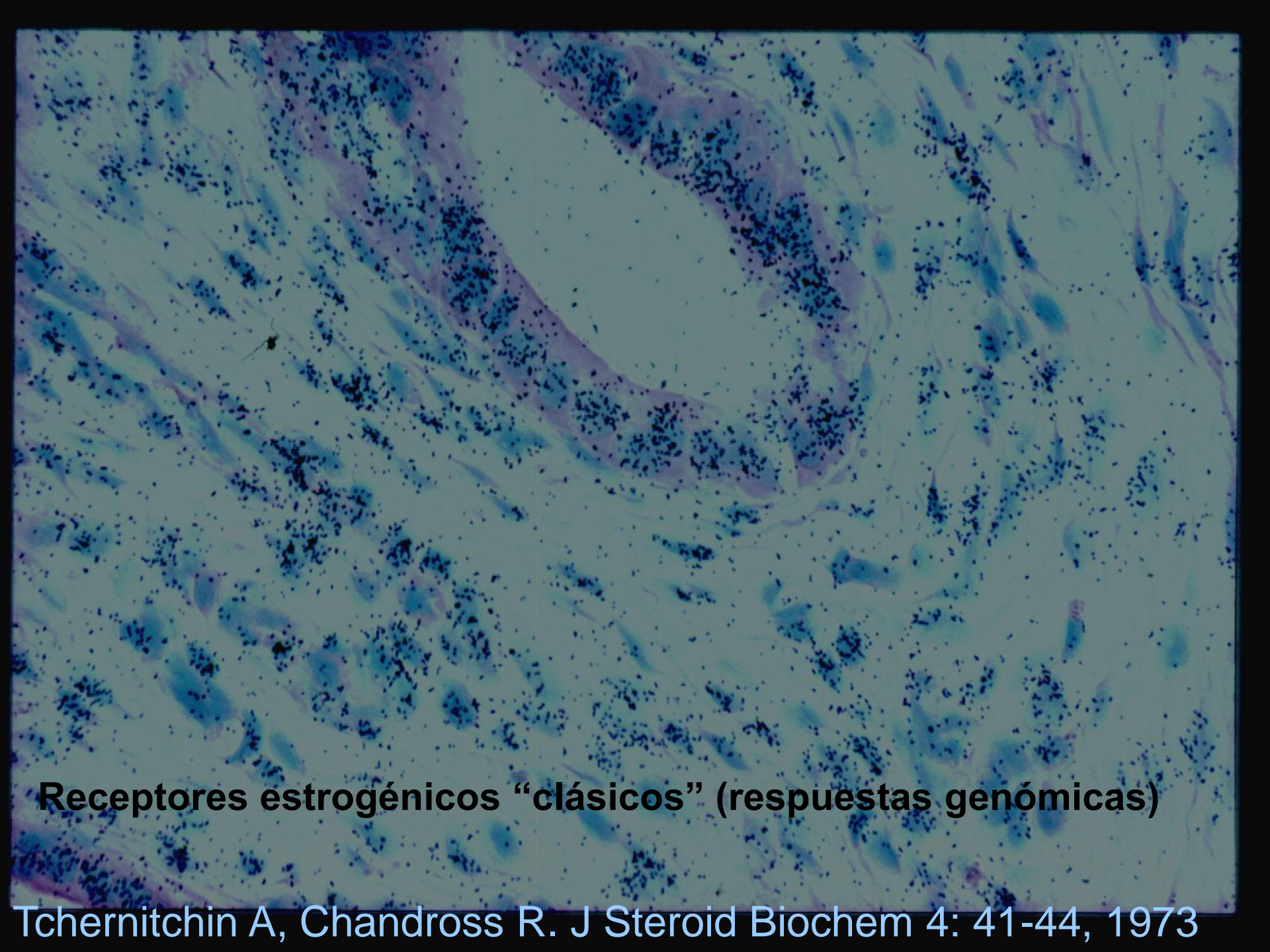
SERÍA POSIBLE ENCONTRAR AGONISTAS O ANTAGONISTAS

QUE SE UNIERAN SÓLO A ALGUNOS DE LOS RECEPTORES (y no a otros)

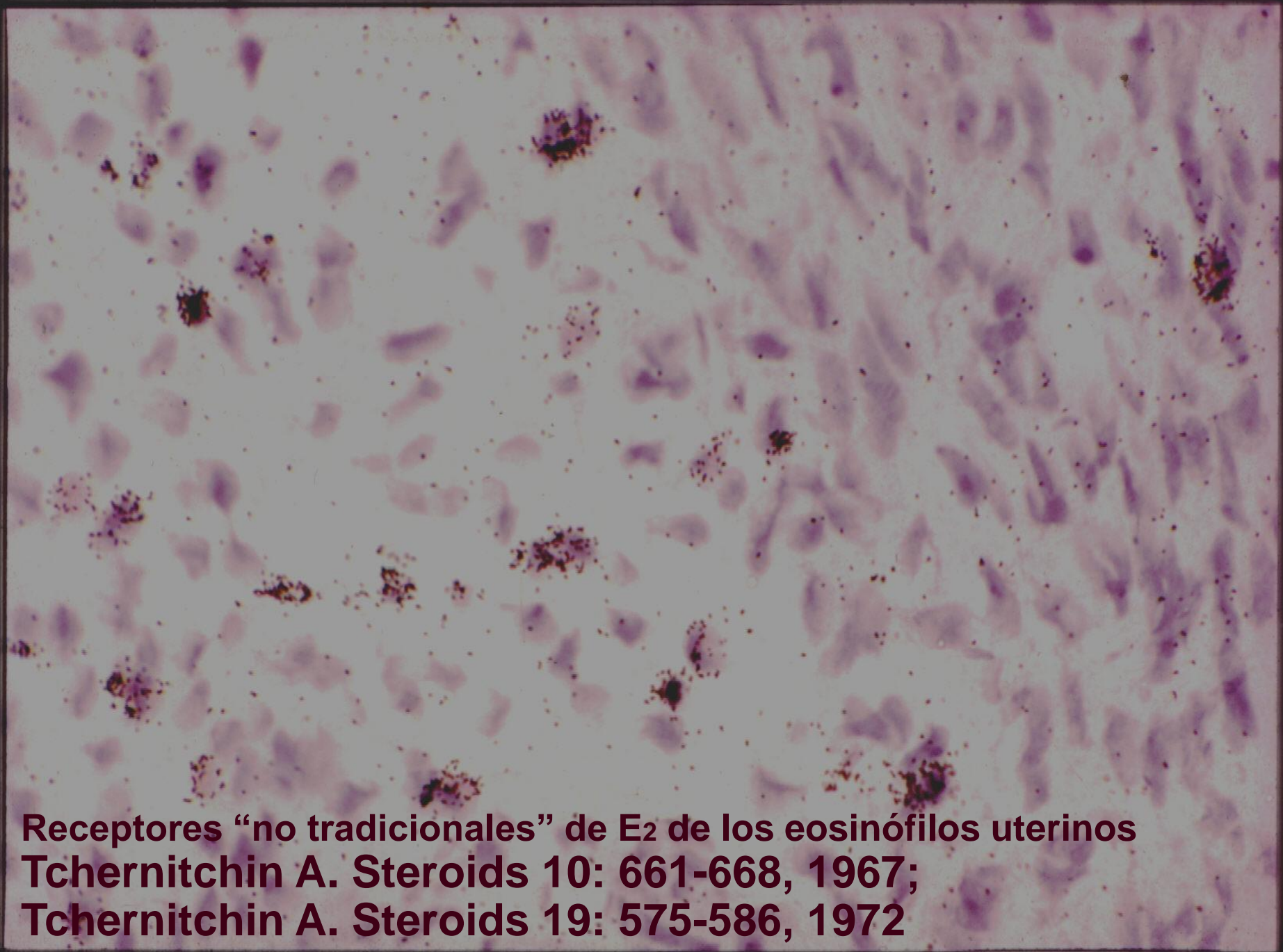
Y ASÍ INDUJERAN (O INHIBIERAN) SÓLO ALGUNAS DE LAS RESPUESTAS A ESTRÓGENO:

APLICACIONES TERAPÉUTICAS





Receptores estrogénicos “clásicos” (respuestas genómicas)



**Receptores “no tradicionales” de E₂ de los eosinófilos uterinos
Tchernitchin A. Steroids 10: 661-668, 1967;
Tchernitchin A. Steroids 19: 575-586, 1972**

**Paisaje chileno que todavía existe: glaciar y témpanos en
Laguna del Morado (RM)**



TIPOS DE RESPUESTAS INDUCIDAS POR ESTRADIOL-17 β EN EL ÚTERO

RESPUESTAS NO GENÓMICAS (TEMPRANAS)x

Aumento del peso húmedo uterino a las 6 h del tratamiento

Eosinofilia uterina

Edema en el endometrio profundo

Edema en el endometrio superficial

Liberación de histamina inducida por degranulación de mastocitos

Síntesis de óxido nítrico por eosinófilos

Relajación fibras musculares lisas

Preparación matriz endometrial para la implantación

Hiperemia

Síntesis de glicógeno

RESPUESTAS GENÓMICAS (NO TEMPRANAS)

Aumento del peso húmedo uterino a las 24 h del tratamiento

Hipertrofia del epitelio luminal uterino

Hipertrofia del epitelio glandular uterino

Hipertrofia del miometrio

Síntesis de ARN

Síntesis de proteínas

- estructurales

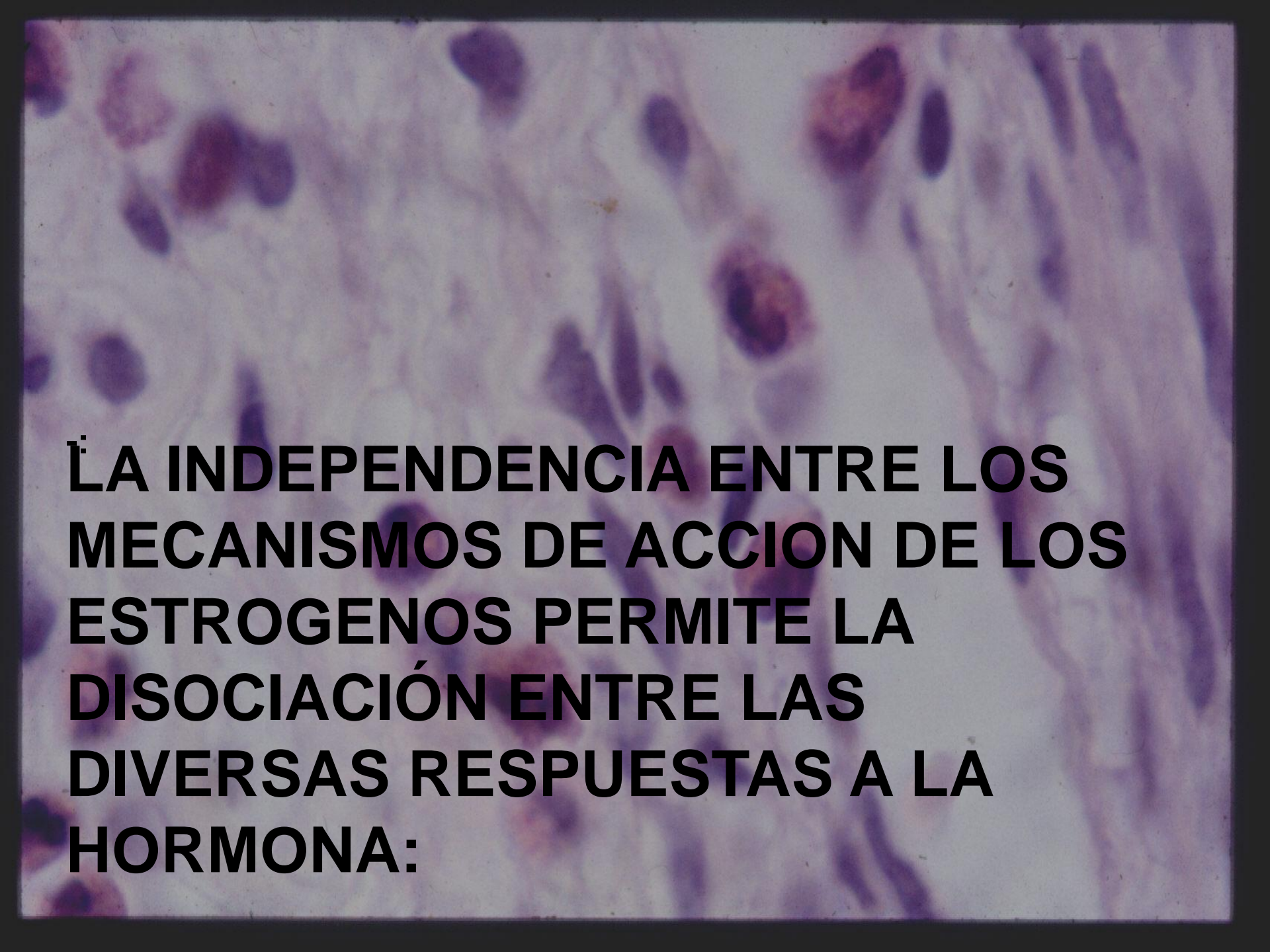
- enzimas

- receptores (de progesterona)

Hiperplasia (proliferación celular) en los diferentes tipos celulares uterinos

A microscopic image of tissue, likely a histological section, showing a central glandular structure with a lumen. The surrounding tissue consists of numerous small, dark-staining cells, possibly lymphocytes or other inflammatory cells, interspersed with larger, lighter-staining cells. The overall appearance is that of a complex tissue structure, possibly a tumor or a highly cellular inflammatory response.

**DEMOSTRAMOS DIFERENCIAS
ENTRE RECEPTORES DE
ESTRÓGENO DE LOS DIVERSOS
TIPOS CELULARES**

A microscopic image of tissue, likely stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing various cellular structures and nuclei. The text is overlaid on the lower portion of the image.

**LA INDEPENDENCIA ENTRE LOS
MECANISMOS DE ACCION DE LOS
ESTROGENOS PERMITE LA
DISOCIACIÓN ENTRE LAS
DIVERSAS RESPUESTAS A LA
HORMONA:**

Por lo tanto, es posible encontrar sustancias estrogénicas que sólo produzcan los efectos deseables pero no los de riesgo...

¿DONDE BUSCARLAS?

...en diversas especies vegetales...,

que contienen sustancias que actúan como estrógenos: los fitoestrógenos

Fitoestrógenos:

- Isoflavonas**

- Flavonas**

- Cumestanos**

- Esteroides**

- Otras moléculas de acción**

 - estrogénica o antiestrogénica**

- Metabolitos de los lignanos (que se forman en el intestino, por acción de la flora bacteriana)**

Isoflavonas (algunos ejemplos de muestra)

- Formononectina
- Daidzeina
 - Se metaboliza a equol
- Biochanina A
- Genisteína
- Calycosina
- Trihidroxyisoflavona
- Pseudobaptigenina
- Cabreuvina
- Retusina
- Puereanina
- Texacina
- Afrormosina
- Prunetina
- Orobol
- Fujikinina
- Irilina
- Irisolidona
- Luteona
- Pachyrrizina
- Sophorol

Cumestanos

- Cumestrol
- Metoxycumestrol
- Metilcumestrol
- Lucernol
- Repensol
- Sativol
- Trifolioll
- Wedelolactona
- Dimetilwedelolactona
- Medicagol
- 6-hydroxy-7-O-metilmedicagol
- Sojagol

ESTEROIDES ESTROGÉNICOS:

- Estradiol-17beta (en *Phoenix dactylifera*)**
- Estrona (en *Oryza sativa*, *Salix caprea*, *Phoenix dactylifera*)**
- Estriol (en *Phaseolus vulgaris*)**
- Estradiol-17alfa (en *Phaseolus vulgaris*)**
- Beta-Sitosterol (en *Beta vulgaris* y *Glyzyrrhiza glabra*)**

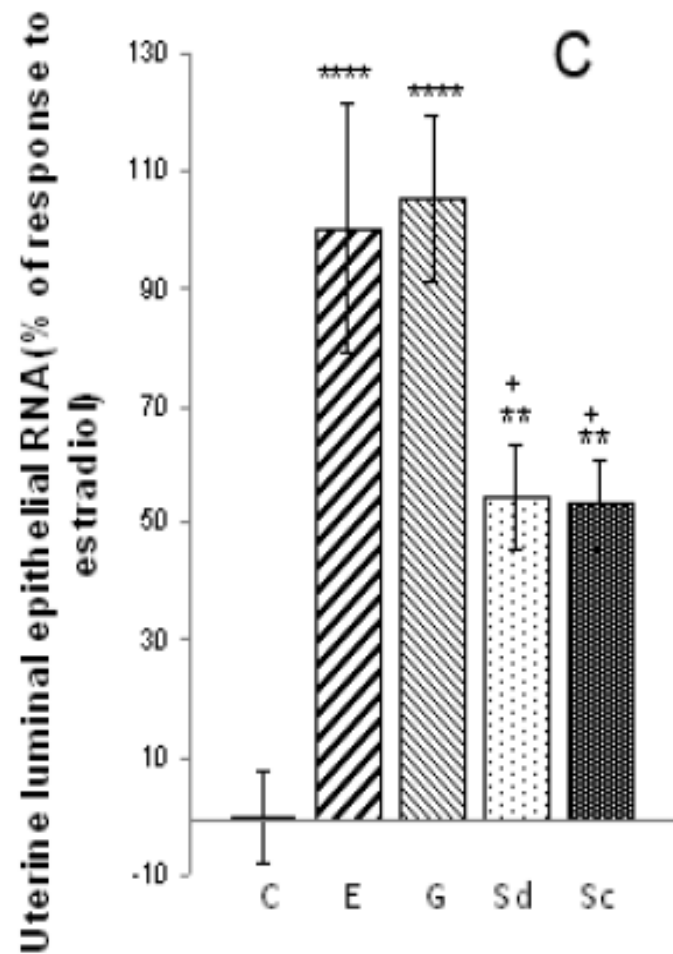
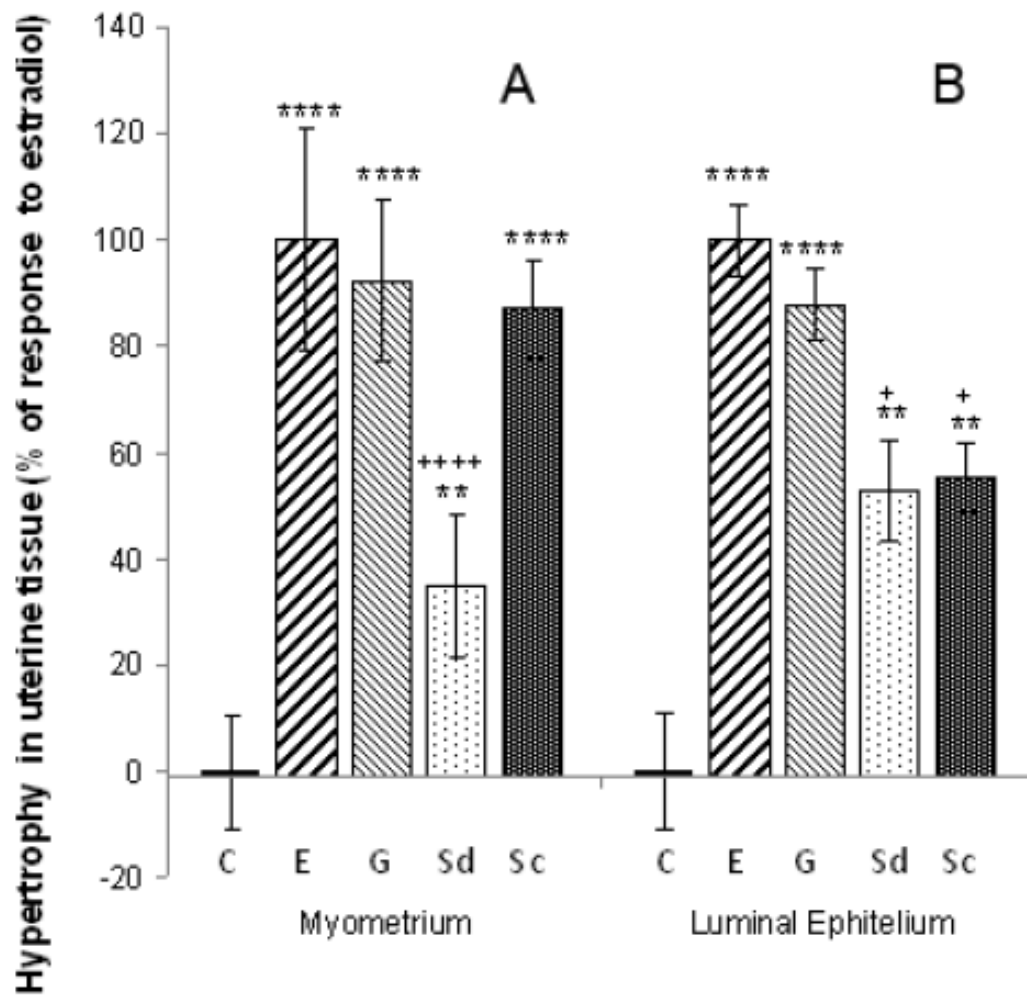
ALGUNAS OTRAS MOLECULAS CON ACTIVIDAD CON ACTIVIDAD ESTROGÉNICA:

- Anetol
- Anisol
- Asiaticósido
- Cafasterol
- Deserpidina
- Colchicina (*)
- Pilocarpina
- Reserpina
- Nicotina
- Digoxina
- Vinblastina
- Podophyllotoxina
- Diosgenina
- Phloretina
- Ácido giberélico
- Demecolcina

**PARA LA MUJER DESPUÉS DE LA MENOPAUSIA,
ES POSIBLE ENCONTRAR FÁRMACOS PARA
TRATAMIENTO CON EL ESTRÓGENO IDEAL:**

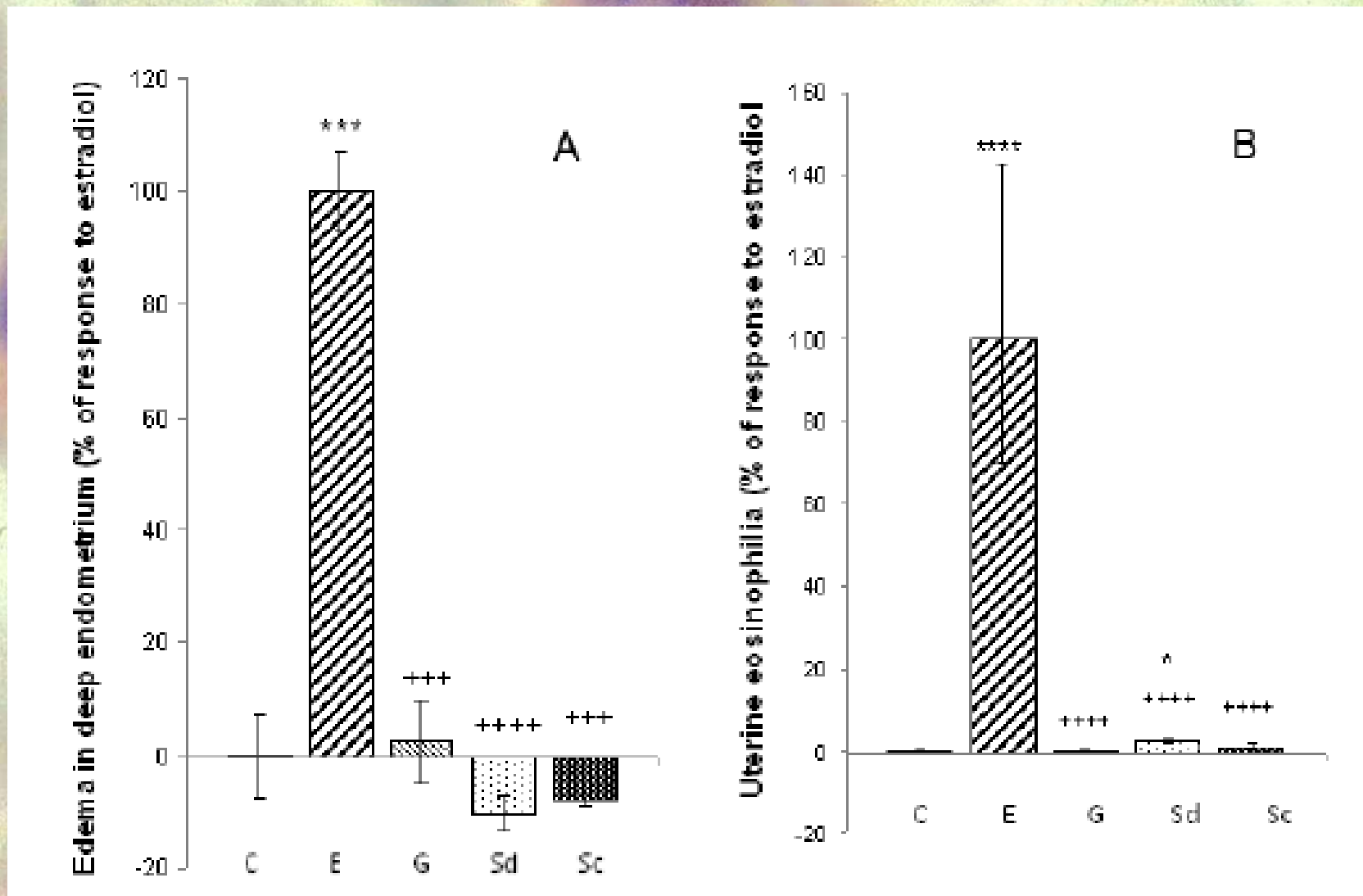
- 1. Que produzca los efectos terapéuticos deseados.**
- 2. Que NO produzca efectos adversos o de riesgo (que no tenga riesgo de cáncer de mama o útero).**

Efectos agonistas genisteína y extracto de soja en útero:



E, estradiol-17 β ; G, genisteína; Sd, extracto soja diluído; Sc, extracto soja concentrado

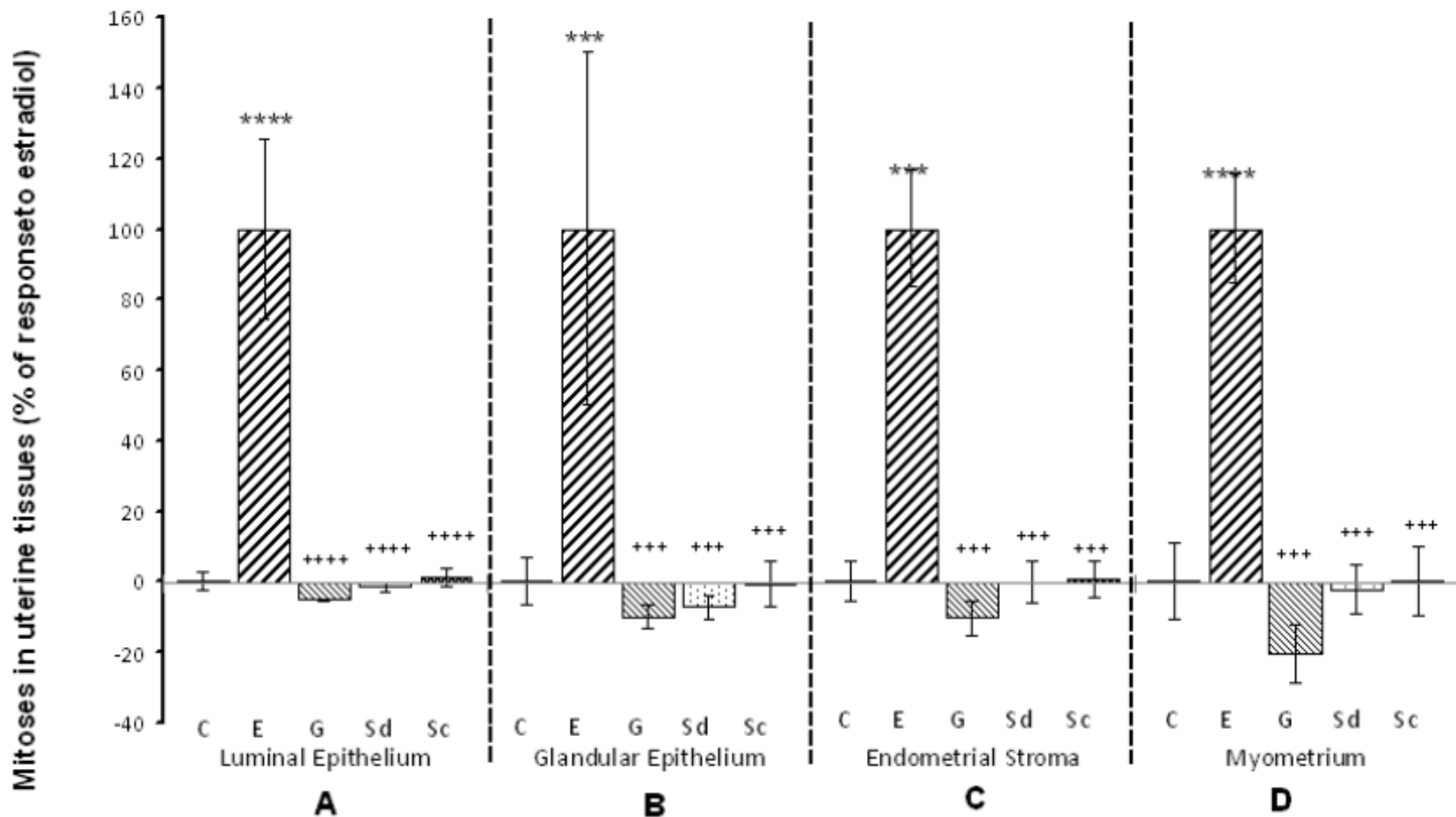
Efectos agonistas genisteína y extracto de soja en útero:



E, estradiol-17 β ; G, genisteína; Sd, extracto soja diluído; Sc, extracto soja concentrado

Gaete L, Tchernitchin AN, Bustamante R, Villena J, Ferrada K, Erazo S, García R, Lemus I. Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat 9: 302-311, 2010

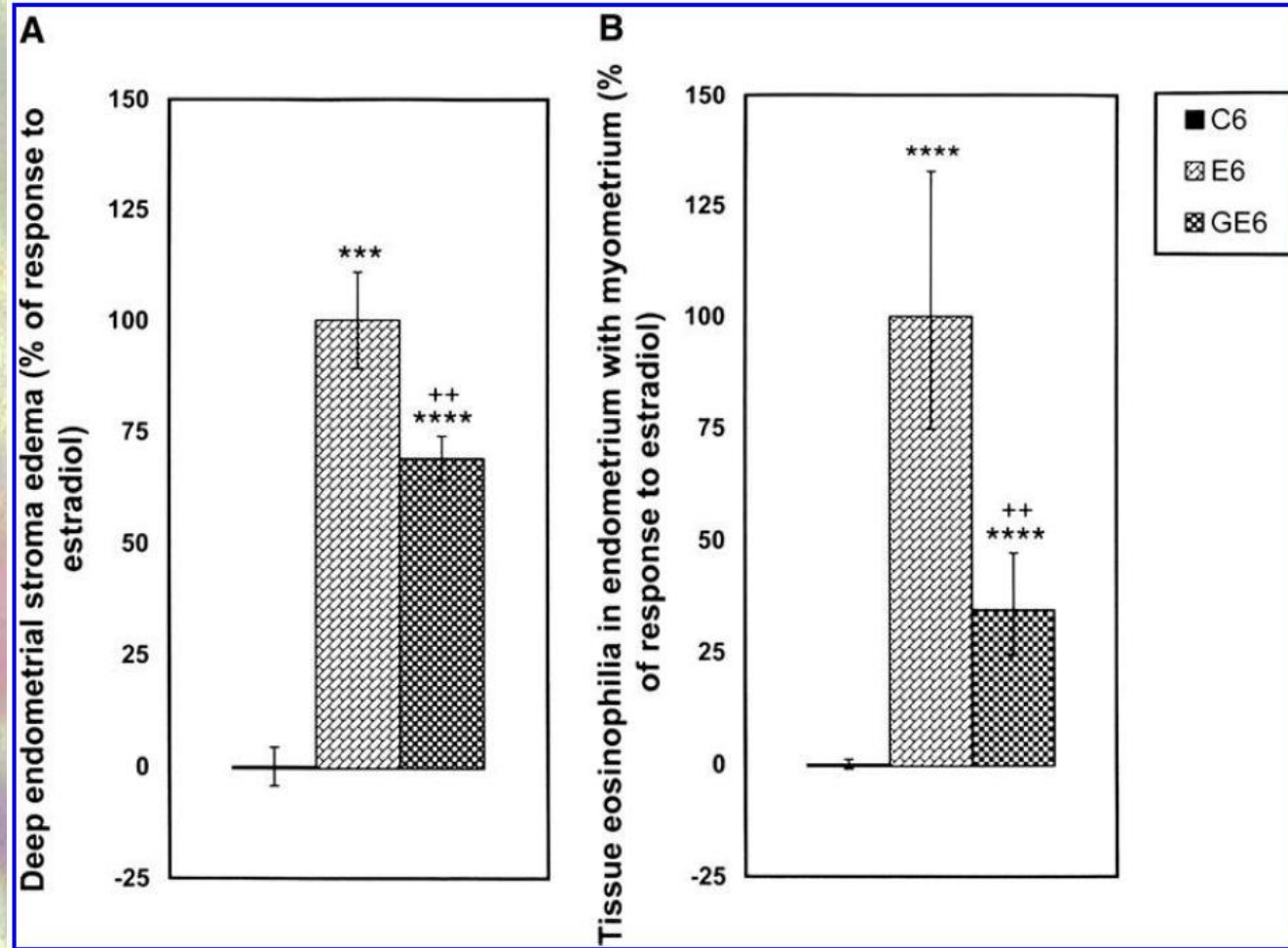
Efectos agonistas genisteína y extracto de soja en útero:



E, estradiol-17 β ; G, genisteína; Sd, extracto soja diluído; Sc, extracto soja concentrado

Gaete L, Tchernitchin AN, Bustamante R, Villena J, Ferrada K, Erazo S, García R, Lemus I. Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat 9: 302-311, 2010

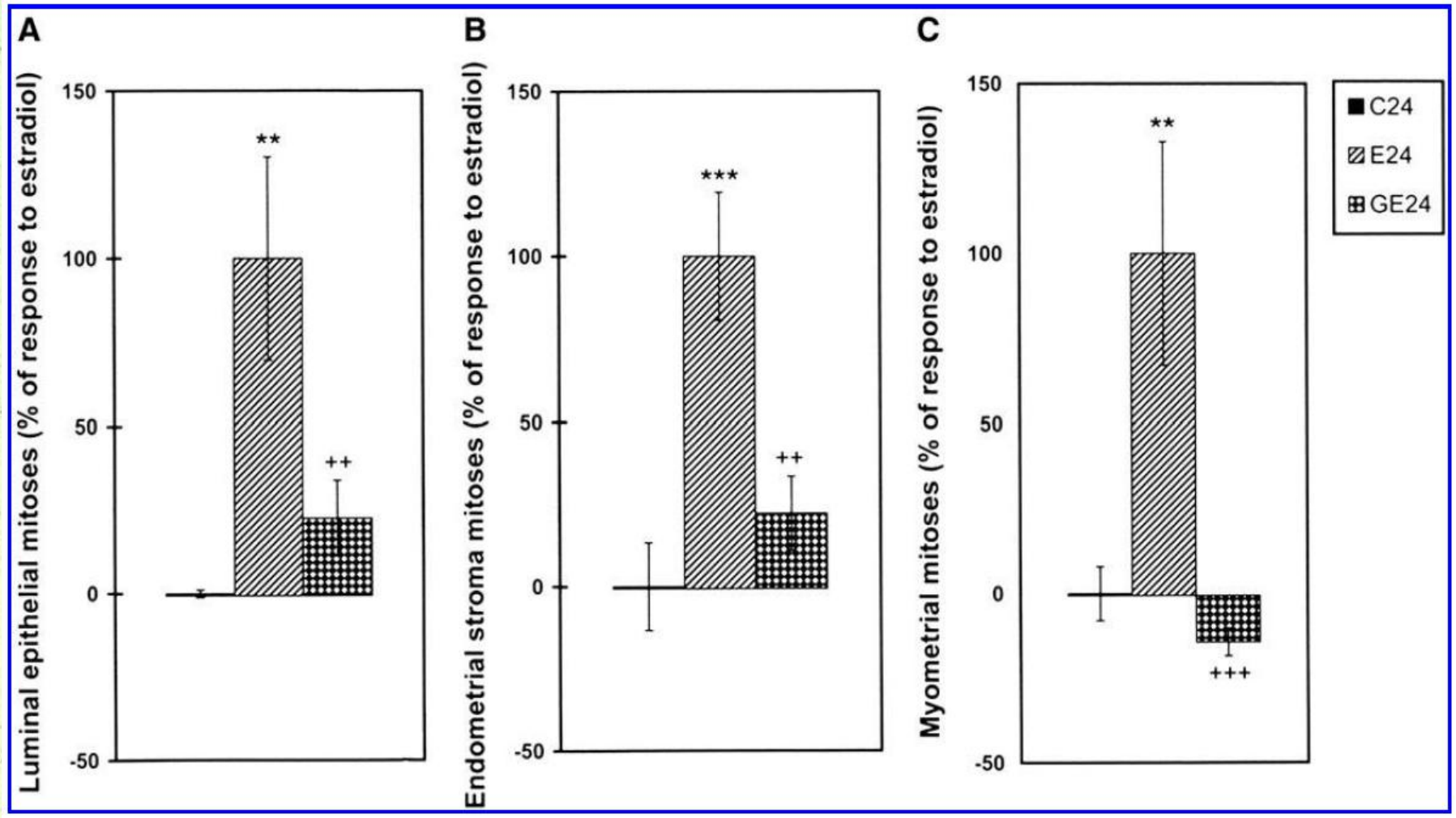
Efectos antagonistas estrogénicos genisteína en útero:



C, control; E, estradiol-17β; GE, genisteína y a continuación estradiol-17β

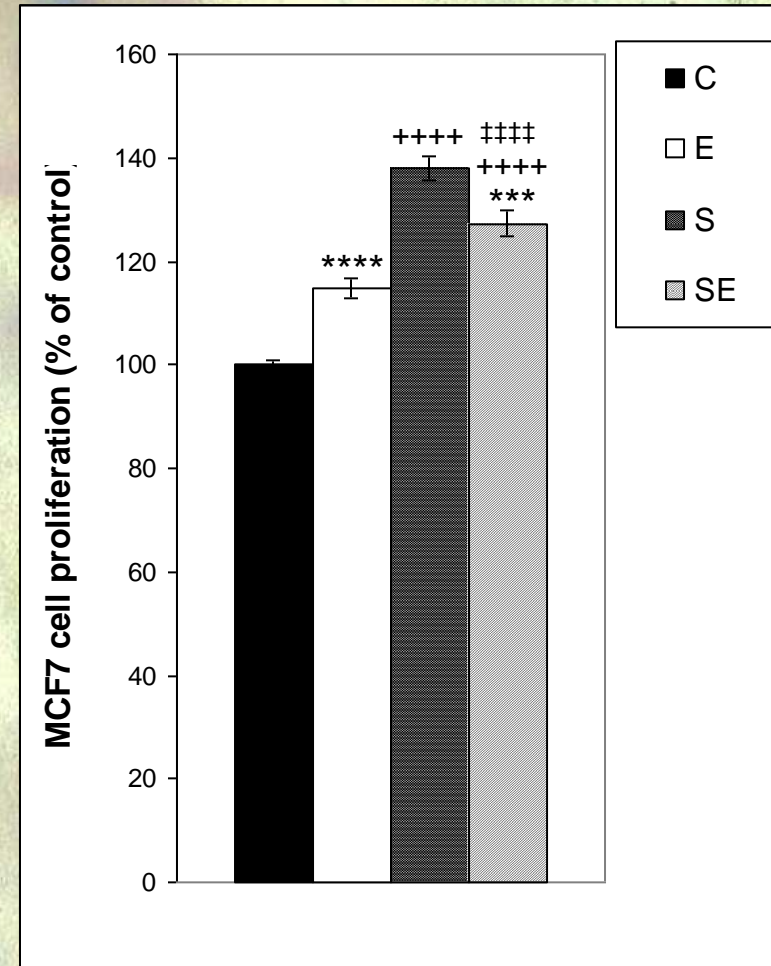
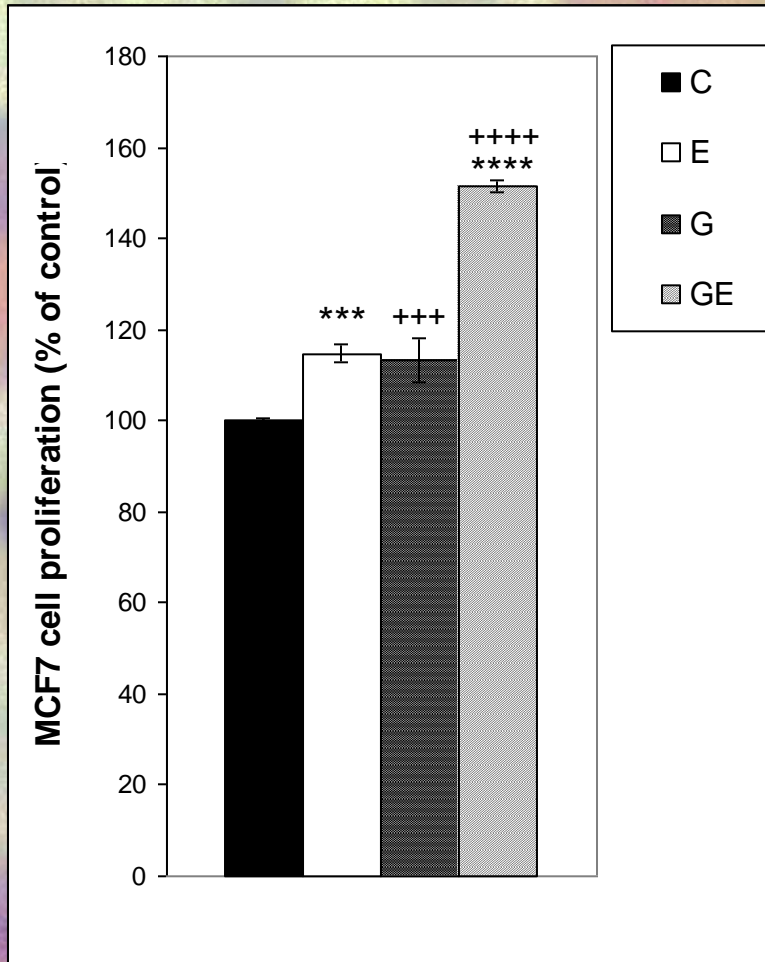
Gaete L, Tchernitchin AN, Bustamante R, Villena J, Lemus I, Gidekel M, Cabrera G, Carrillo O. J Med Food 14 0 1-14 DOI 10 1089 jmf 2010 0349 2011

Efectos antagonistas estrogénicos genisteína en útero:



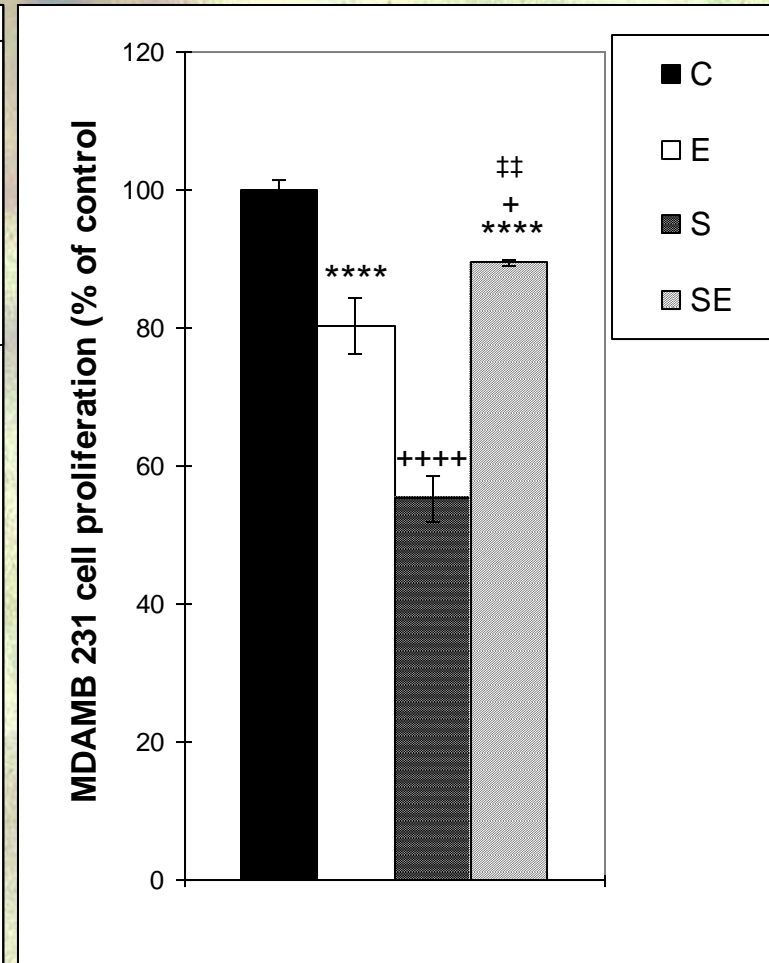
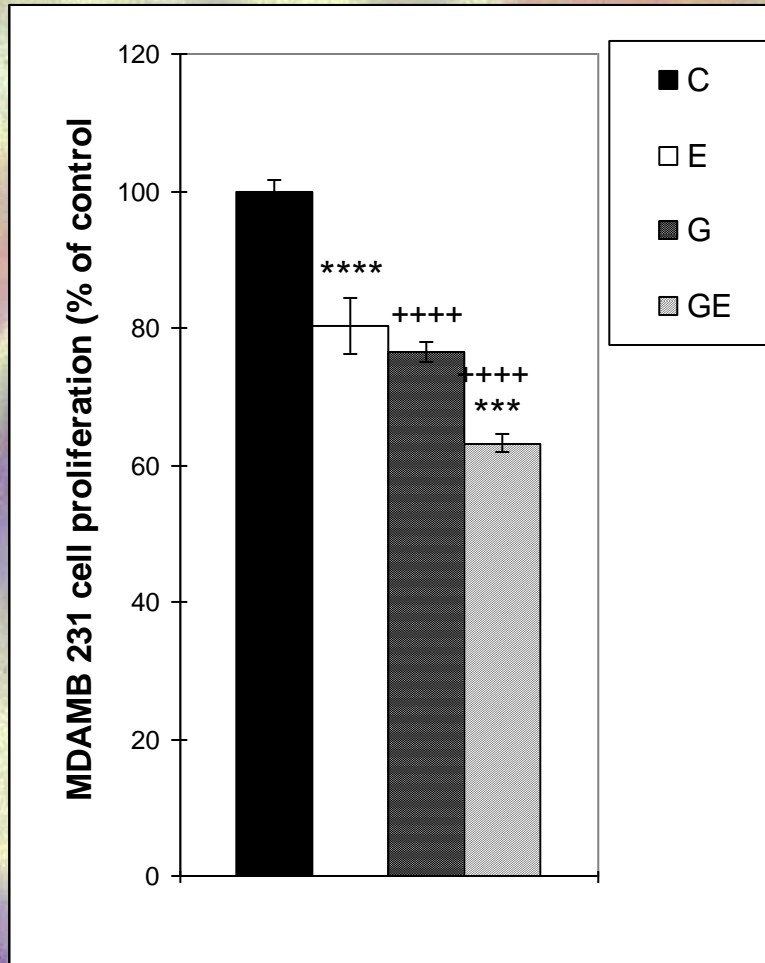
C, control; E, estradiol-17 β ; GE, genisteína y a continuación estradiol-17 β

Efectos del E, G, GE, S y SE en proliferación de células de cáncer de mama humano MCF7 en cultivo:



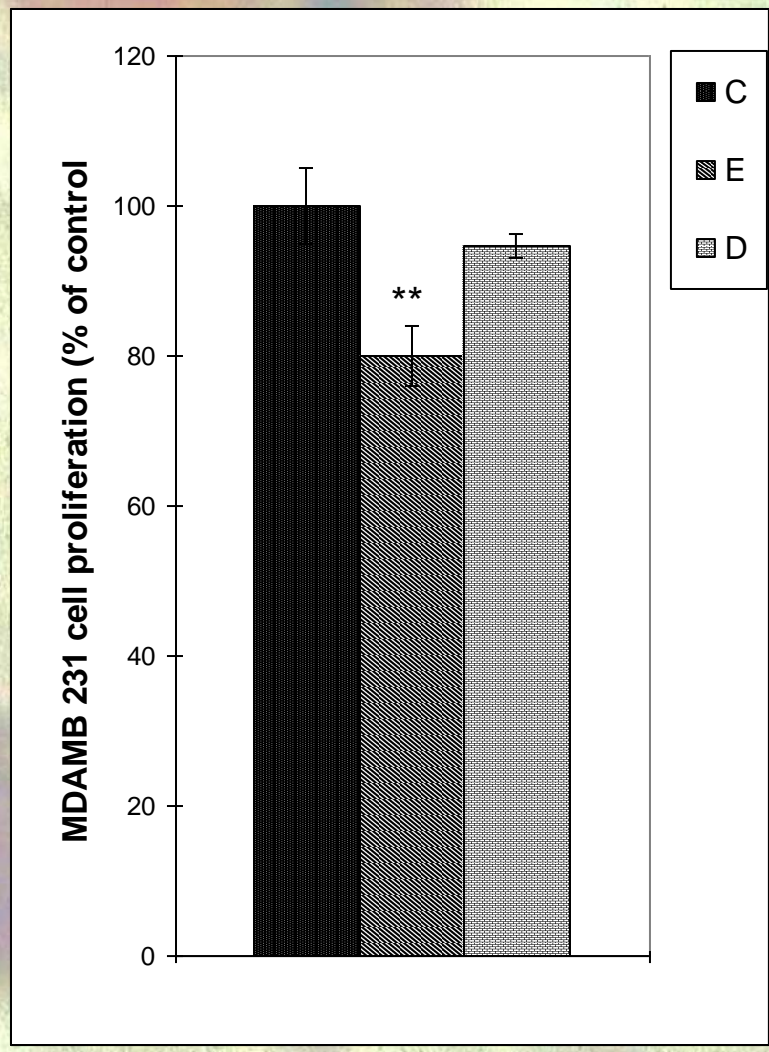
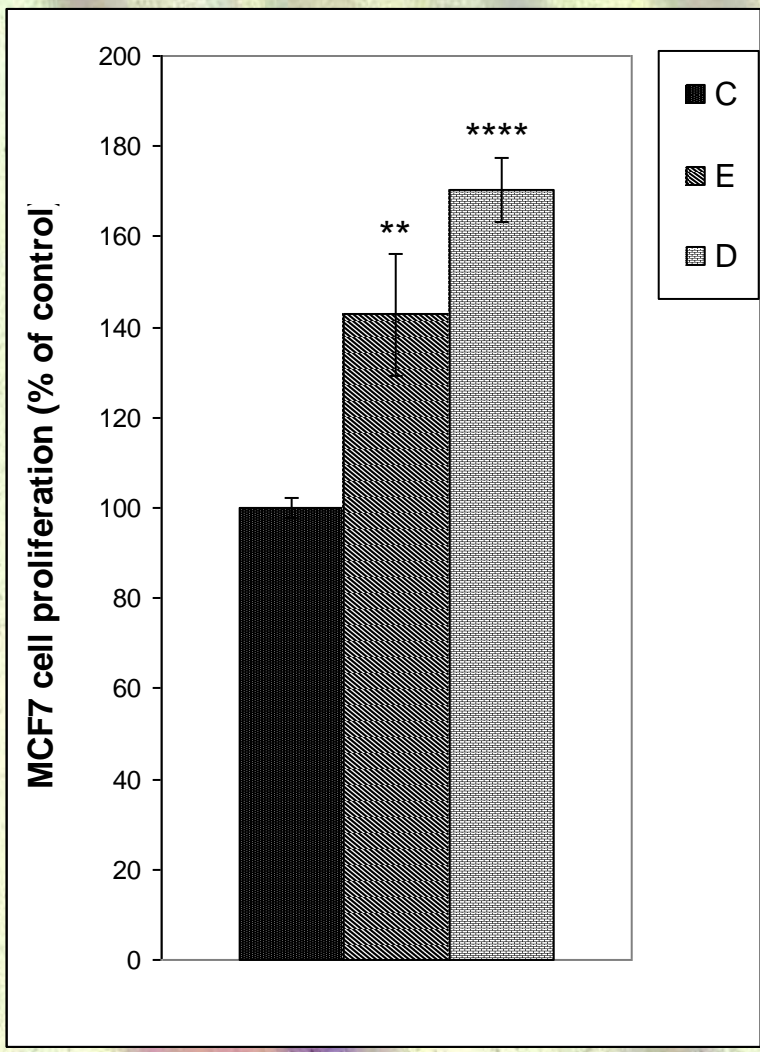
C, control; E, estradiol-17β; G, genisteína; GE, genisteína y a continuación estradiol-17β; S, extracto concentrado de soja; SE, extracto concentrado de soja y a continuación estradiol-17β

Efectos de E, G, GE, S y SE en proliferación de células de cáncer de mama humano MDAMB 231 en cultivo:



C, control; E, estradiol-17β; G, genisteína; GE, genisteína y a continuación estradiol-17β; S, extracto concentrado de soja; SE, extracto concentrado de soja y a continuación estradiol-17β

Efectos de estradiol, daidzeína o ambos en proliferación de células de cáncer de mama humano en cultivo:



C, control; E, estradiol-17β; D, daidzeína

**DONDE BUSCAR LAS ESPECIES
VEGETALES QUE CONTENGAN
LOS DIVERSOS
FITOESTRÓGENOS?**

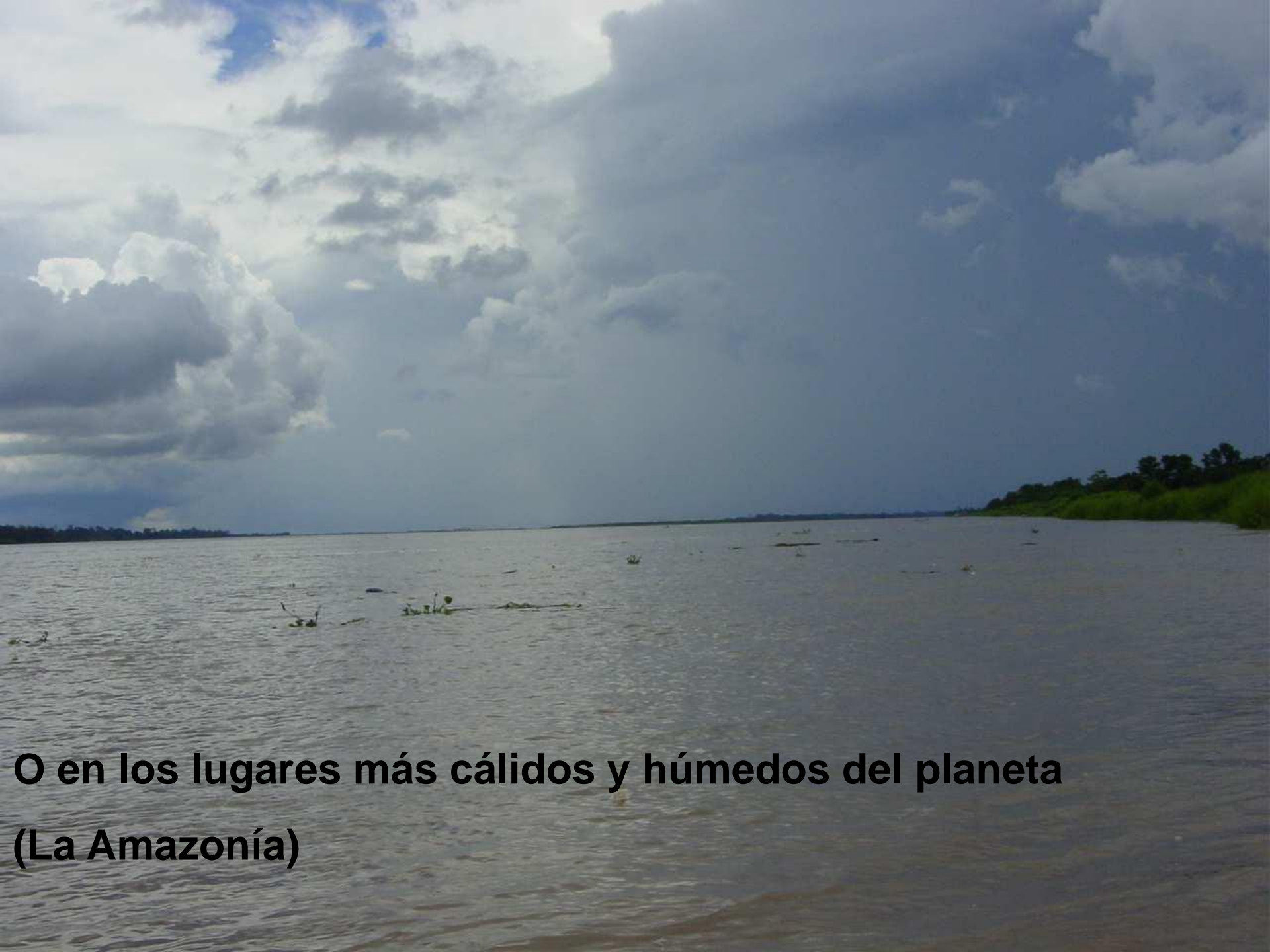


**Buscando especies vegetales en microclimas
de las regiones más extremas de Sudamérica
Cerro Aconcagua, la Cumbre más alta de América**

EL ILLIMANI, visto desde

La sede de Gobierno más alta del plan





**O en los lugares más cálidos y húmedos del planeta
(La Amazonía)**



La Amazonía

O en los lugares más australes de nuestro planeta...

Canal Beagle.

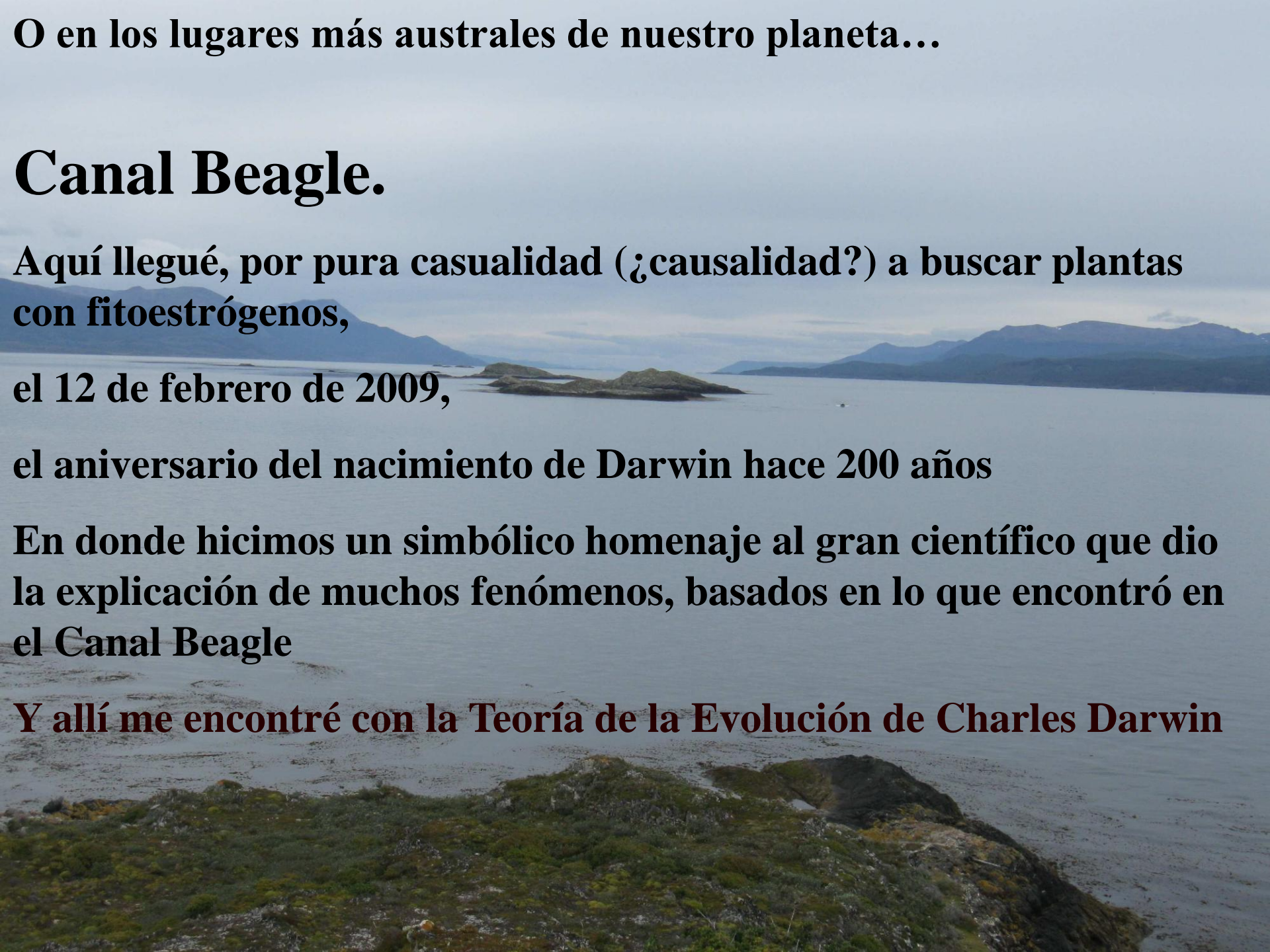
Aquí llegué, por pura casualidad (¿causalidad?) a buscar plantas con fitoestrógenos,

el 12 de febrero de 2009,

el aniversario del nacimiento de Darwin hace 200 años

En donde hicimos un simbólico homenaje al gran científico que dio la explicación de muchos fenómenos, basados en lo que encontró en el Canal Beagle

Y allí me encontré con la Teoría de la Evolución de Charles Darwin



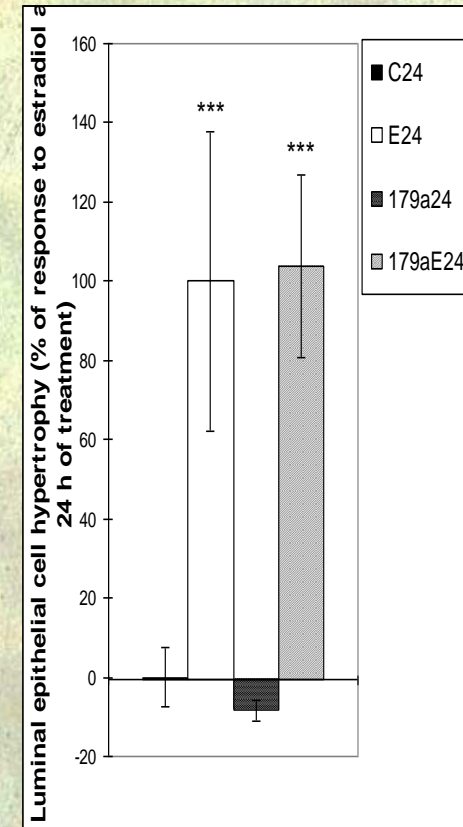
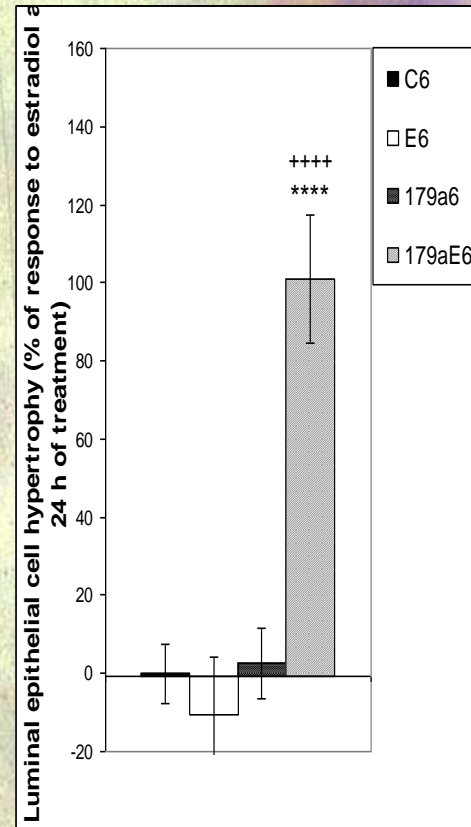
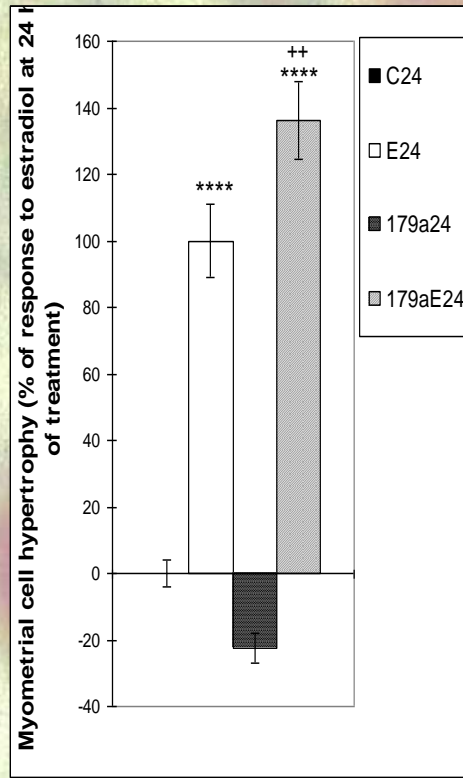
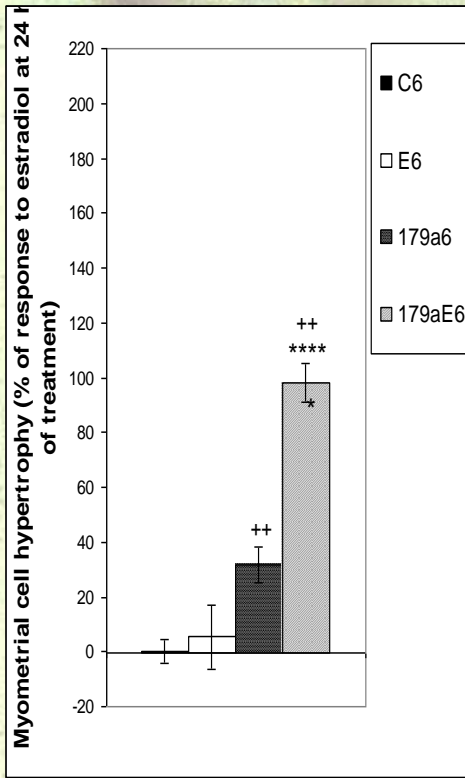


Búsqueda de especies vegetales en los lugares más inaccesibles del país

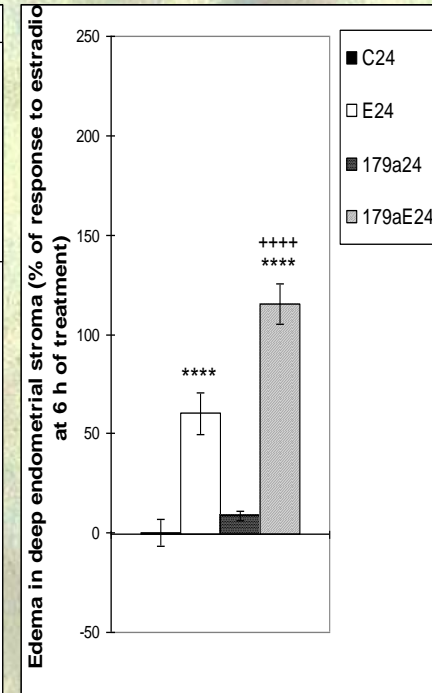
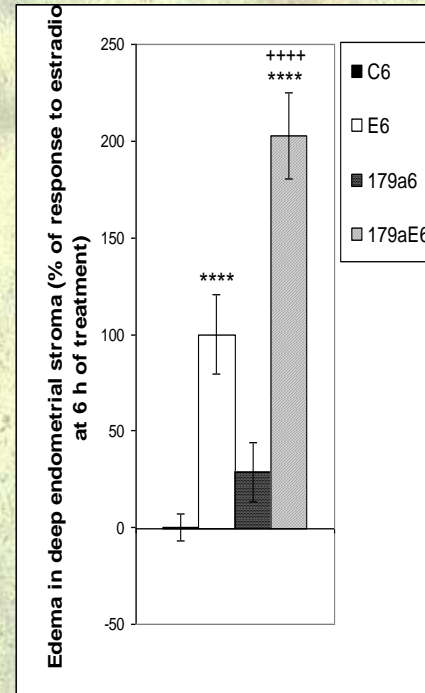
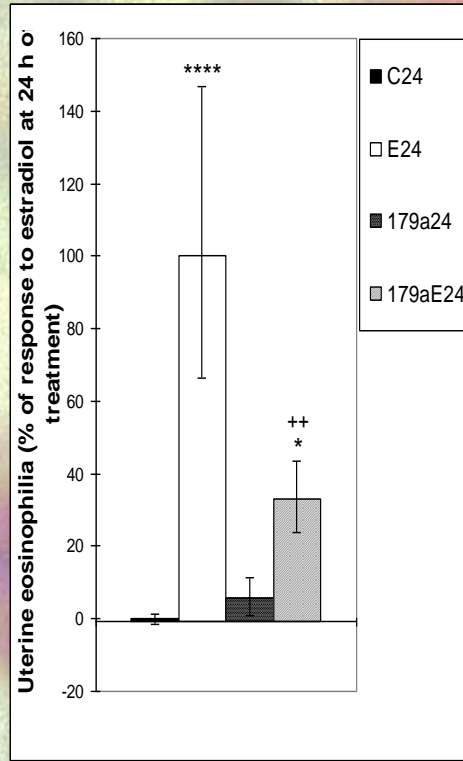
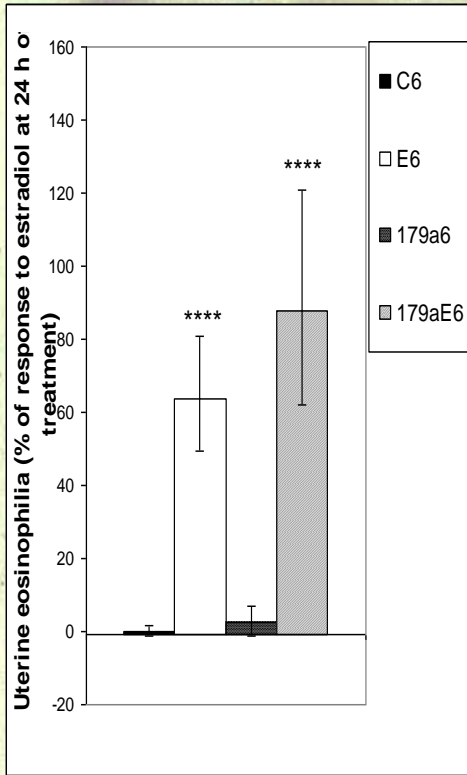


Esta especie
tiene
propiedades
biológicas
importantes

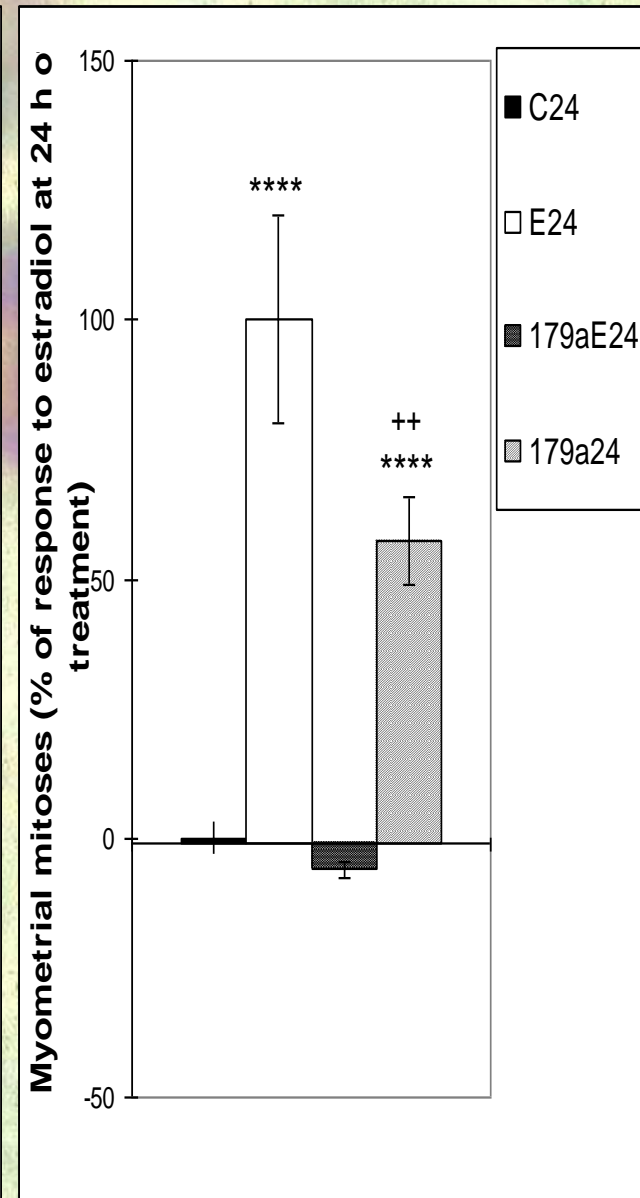
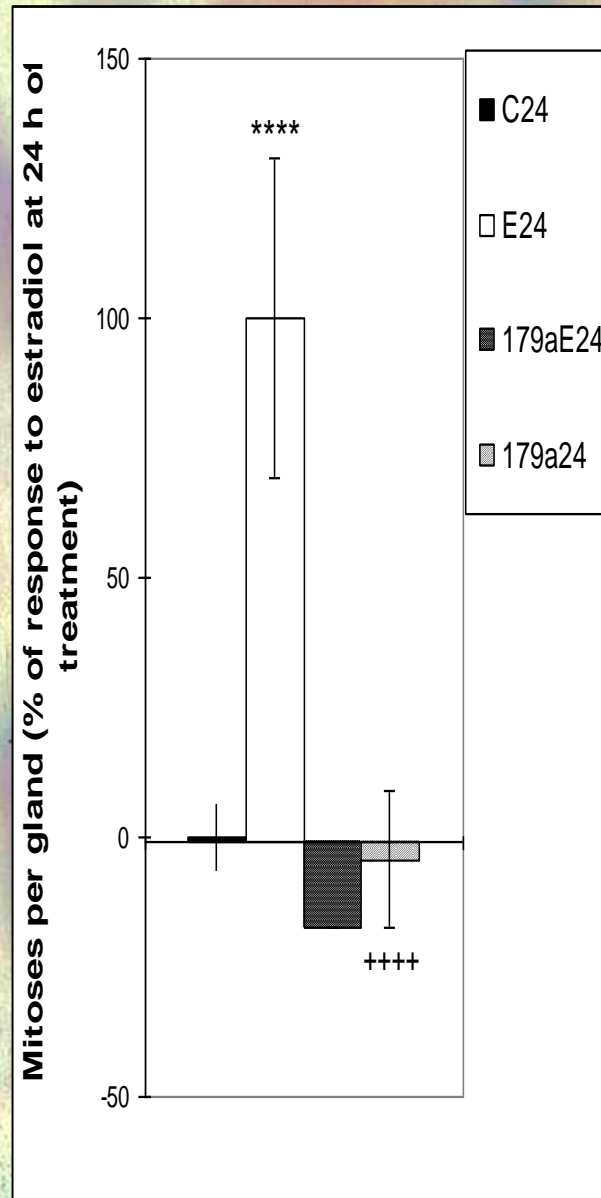
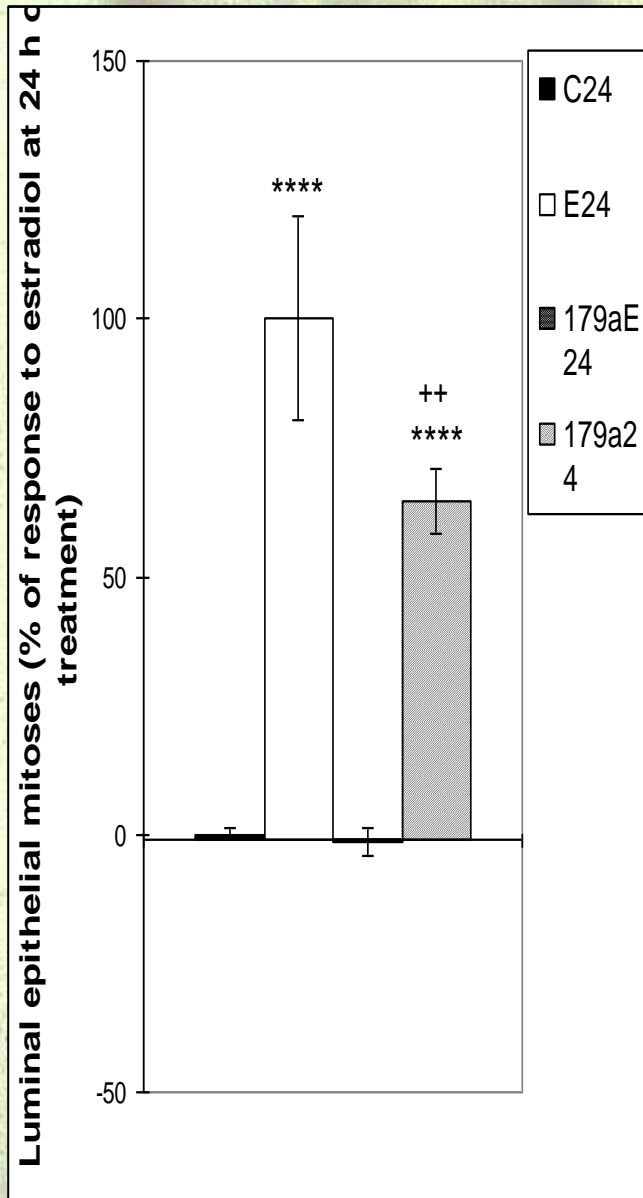
Efectos de E, extracto 179a o ambos en hipertrofia celular en miometrio y en epitelio luminal uterino



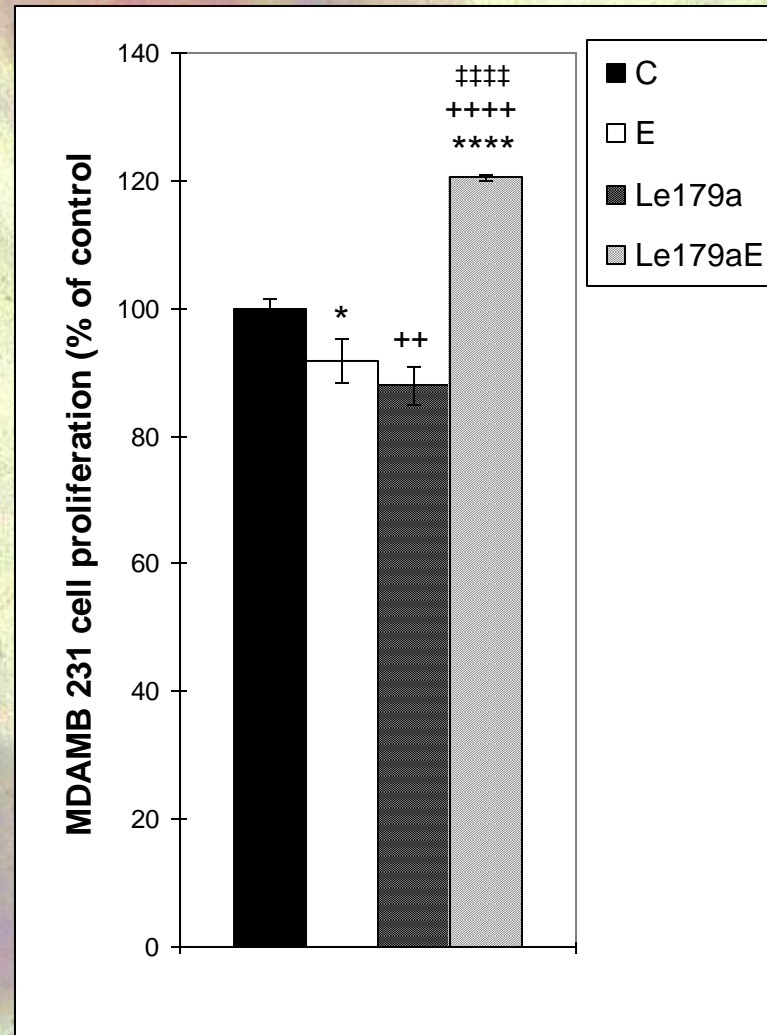
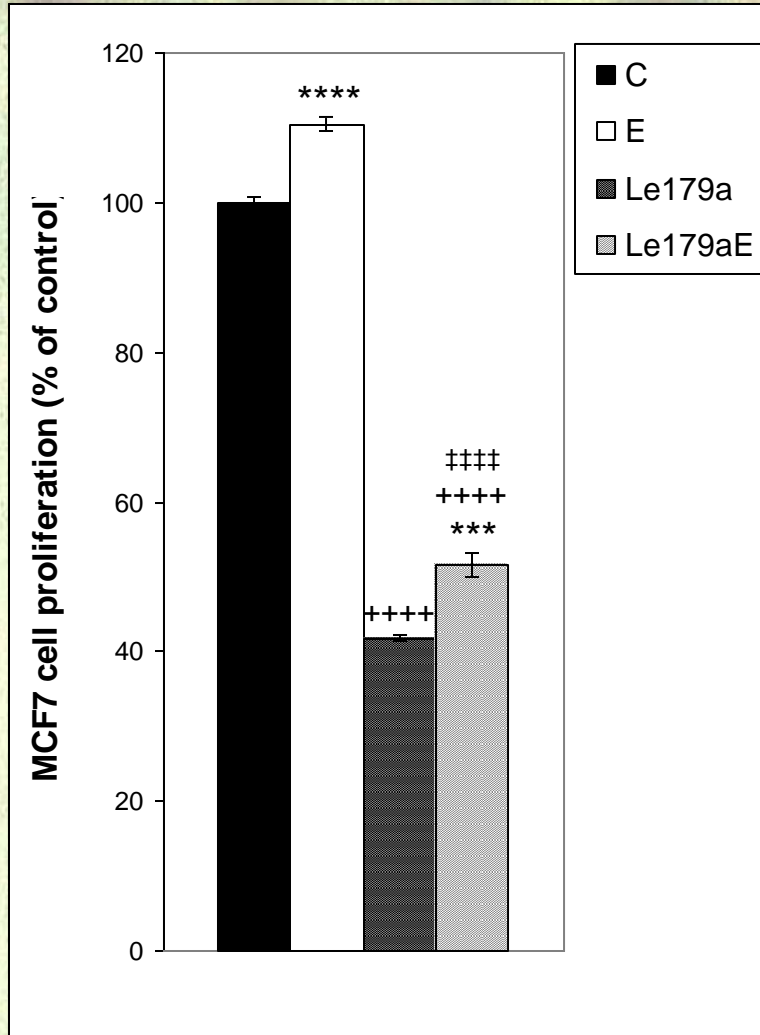
Efectos de E, extracto 179a o ambos en edema endometrial y eosinofilia uterina



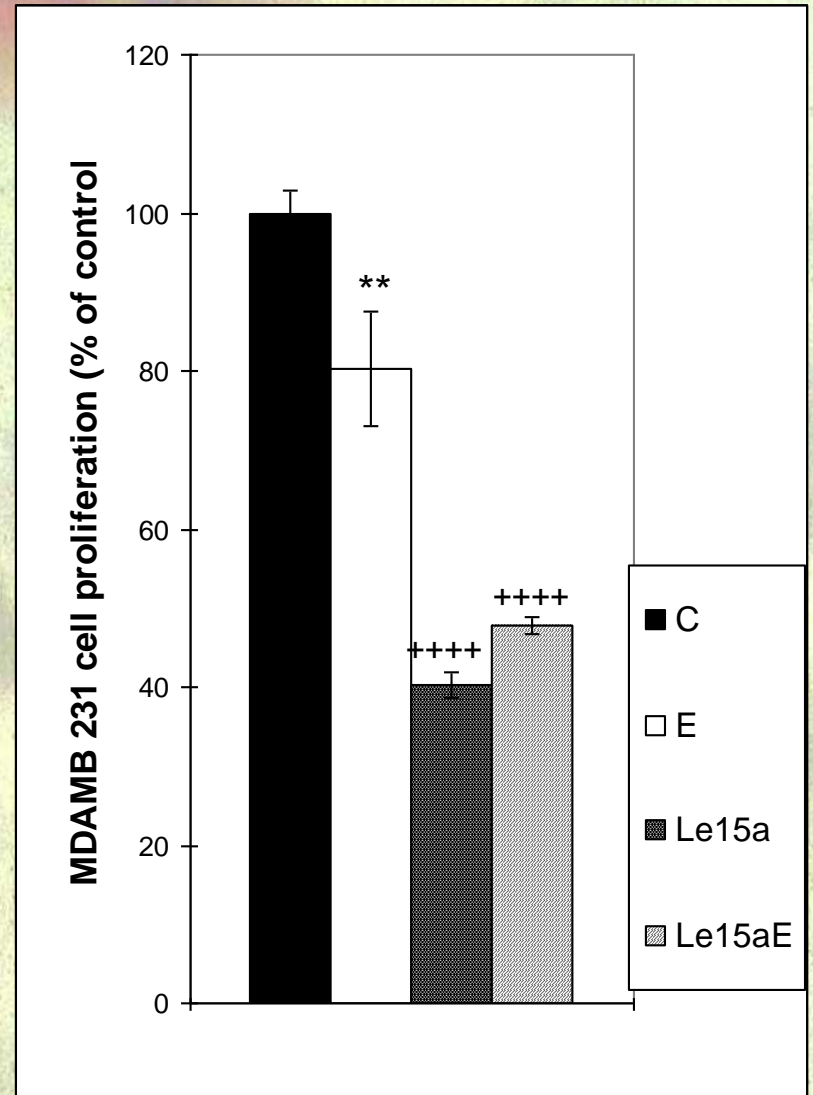
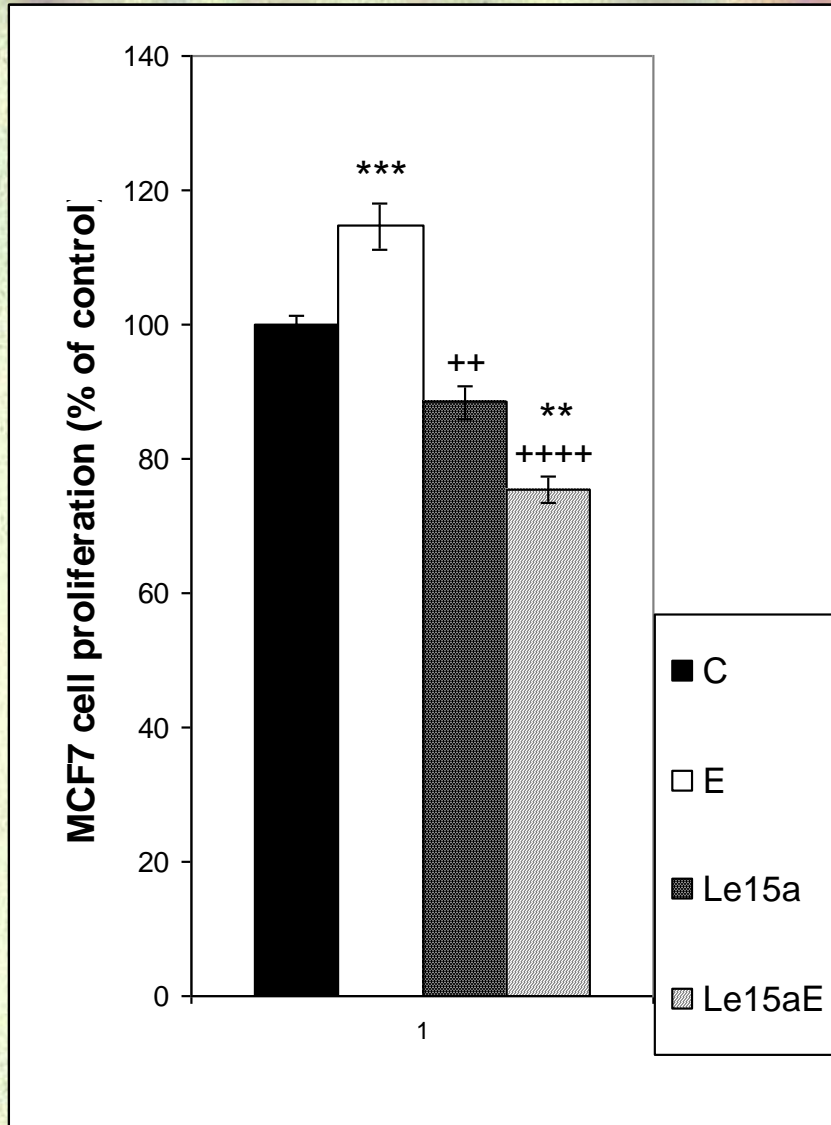
Efectos de E, extracto 179a o ambos en proliferación celular en epitelio luminal, glandular y miometrio uterinos



Efectos de E, extracto 179a o ambos en proliferación de células de cáncer de mama humano en cultivo



ALGUNOS RESULTADOS



Proliferación células cáncer de mama en cultivo

Estos resultados revelan, por primera vez, la disociación de respuestas estrogénicas con fitoestrógenos,

Lo que confirma su posible aplicación terapéutica para inducir respuestas requeridas sin inducir efectos adversos o de riesgo

Y posiblemente antagonizar o prevenir crecimiento de células tumorales como un posible fármaco oncostático

UNA ETNIA ANCESTRAL:

- **Desarrolla un nuevo conocimiento de medicina tradicional**
 - **(descubre nuevas propiedades en plantas medicinales)**
(significa que se descubre un nuevo fitofármaco)
- **Para esto realizó grandes inversiones:**
 - **en tiempo (muchos años o siglos de experiencias)**
 - **en vidas humanas (muertes o fracasos)**

Como resultado de estos conocimientos:

- **Si se desarrolla un nuevo fitofármaco:**
- **POR JURISPRUDENCIA:**
 - **A la etnia le deben corresponder los mismos derechos que a la empresa farmacéutica que desarrolló un fármaco alopático**



**EN CONSECUENCIA, EN MI PARTICIPACIÓN EN EL
CONSEJO DE DESARROLLO SUSTENTABLE (CDS)
NOS HEMOS PREOCUPADO:**

- DEL DERECHO DE PROPIEDAD INTELECTUAL
DE PUEBLOS ANCESTRALES**
 - de conocimientos de medicina tradicional**
 - usados para el desarrollo científico de fitofármacos**

- MATERIA PROPUESTA POR EL CDS DE CHILE Y
ASUMIDA ACTUALMENTE POR EL SENADO DE CHILE**

INGRESOS POR PATENTES DEBEN BENEFICIAR A (EQUITATIVAMENTE):

- El País (impuestos)**
- La(s) etnia(s), mediante recursos para crear y financiar:**
 - Escuelas (bilingües), centros de educación superior**
 - Becas para que jóvenes de las diversas etnias puedan estudiar en las Universidades**
 - Centros de investigación de plantas medicinales**
- Centros de investigación (principalmente universidades) donde se realizaron los estudios científicos sobre los nuevos fitofármacos, en conjunto con los investigadores.**
- A quien financia los estudios para crear fitofármacos (si lo hubiera)**

GRACIAS
СПАСИБО
OBRIGADO
THANK YOU
ESKERRIK ASKO
KÖSZÖNOM SZÉPEN
ANCHATA AGRADECIMI
MERCİ CHALTU
شکریہ کران
감사합니다.
תודה רבה
ܒܚܝܬܐܢܝܘܬܐ
εὐχαριστέω
Благодаря
atcherni@gmail.com

