

Potencial terapéutico de los metabolitos liquénicos y su uso en Cuba. Retos y perspectivas

Therapeutic potential of lichen metabolites and their use in Cuba: Challenges and perspectives

Dania Rosabal^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6407-1583>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Dirección de Ciencia y Técnica. Granma, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rosabaldania@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los líquenes son organismos simbióticos caracterizados por producir un elevado número de metabolitos secundarios con un amplio rango de actividad biológica. Los estudios se han enfocado en determinar, fundamentalmente, las capacidades antioxidante, antiinflamatoria, antiviral, antifúngica, antibacteriana y antiproliferativa de los metabolitos. Este artículo tiene como objetivos describir el potencial terapéutico de los metabolitos liquénicos y su desarrollo en Cuba, así como exponer los principales retos y perspectivas para futuras investigaciones en este tema.

Método: Se realizó un estudio cualitativo, mediante una revisión bibliográfica y documental en fuentes de datos digitales de amplio alcance y prestigio internacional (Google, Scielo, DOAJ, Latindex y SCOPUS). Se tuvo en cuenta la calidad y la actualidad de la bibliografía consultada.

Resultado: Los líquenes constituyen una fuente de moléculas bioactivas con fines terapéuticos para diferentes enfermedades, especialmente el cáncer. Los estudios sobre metabolitos liquénicos en Cuba son escasos y ninguno aborda el uso potencial de estos compuestos en la medicina. Para hacer un uso sostenible de las especies y los compuestos biológicamente activos que producen se hace necesario el cultivo *in vitro* de los talos liquénicos que permita garantizar una producción industrial de metabolitos secundarios.

Conclusiones: Existen importantes retos para la ciencia y la biotecnología alrededor de las aplicaciones de las sustancias liquénicas con propósitos terapéuticos, de su resolución dependerán las perspectivas de desarrollo de esta rama de la liquenología.

Palabras claves: metabolitos secundarios; sustancias liquénicas; potencial terapéutico de los líquenes; sustancias bioactivas de líquenes; cáncer; líneas celulares; ácido úsnico.

ABSTRACT

Introduction: Lichens are symbiotic organisms characterized by producing a high number of secondary metabolites with a wide range of biological activity. Studies have been focused in mainly determine the antioxidant, antiinflammatory, antiviral, antifungal, antibacterial and antiproliferative capacities of metabolites. This article has as objectives to describe the therapeutic potential of lichen metabolites and their development in Cuba, as well as to show the main challenges and perspectives for future researches on this topic.

Method: A qualitative study was carried out through the bibliographic and documentary review in digital data sources of wide scope and international prestige (Google, Scielo, DOAJ, Latiendex and SCOPUS). It was taken into account the quality and topicality of the consulted bibliography.

Results: Lichens are a source of bioactive molecules with therapeutic purposes for different diseases, specially cancer. The studies on lichen metabolites in Cuba are poor and none of them tackle the potential use of these compounds in medicine. In order to use in a sustainable way the species and biologically active compounds that they produce, it is necessary the *in vitro* culture of lichen thalli that allows to guarantee an industrial production of secondary metabolites.

Conclusions: There are important challenges for science and biotechnology on the use of lichenic substances with therapeutic purposes. From the resolution of those challenges will depend the development perspectives of this branch of lichenology.

Keywords: secondary metabolites; lichenic substances; therapeutic puposes of lichens; bioactive substances of lichens; cancer; cell lines.

Recibido:11/06/2021

Aprobado:24/09/2021

Introducción

El deterioro de la efectividad y eficacia de los fármacos debido a la resistencia microbiana y de las líneas celulares cancerosas conduce a la búsqueda incesante de nuevas moléculas bioactivas. Las especies vegetales y hongos son una fuente inagotable de productos naturales con actividad biológica capaz de contrarrestar este fenómeno. Los líquenes u hongos liquenizados son organismos simbióticos formados por un hongo denominado *micobionte* y un alga verde o una cianobacteria denominado *fotobionte*. Estas especies producen cerca de 800 metabolitos secundarios, de bajo peso molecular y de estructuras variadas que exhiben un amplio rango de actividad biológica.⁽¹⁾

Se estiman más de 17 000 especies de líquenes a nivel mundial, de estos el 99 % son *Ascomycetes*. Alrededor de 25 géneros de algas verdes y 15 de cianobacterias se han reportado como fotobiontes en esta simbiosis.⁽²⁾ La alta

diversidad de especies de líquenes y la exclusividad de muchos de los metabolitos secundarios que producen han estimulado el desarrollo de numerosas investigaciones. Estos estudios se han enfocado en determinar, fundamentalmente, la capacidad antioxidante, antiinflamatoria, antiviral, antifúngica, antibacteriana y antiproliferativa de estas sustancias. Este artículo tiene como objetivos describir el potencial terapéutico de los metabolitos liquénicos y su desarrollo en Cuba, así como exponer los principales retos y perspectivas para futuras investigaciones en este tema.

Métodos

Se realizó un estudio cualitativo, mediante una revisión bibliográfica y documental en fuentes de datos digitales de amplio alcance y prestigio internacional (Google, Scielo, DOAJ, Latindex y SCOPUS). Se tuvo en cuenta la calidad y la actualidad de la bibliografía consultada. Los descriptores DeCs-MeSH utilizados en la revisión bibliográfica fueron: metabolitos secundarios, sustancias liquénicas, potencial terapéutico de los líquenes, sustancias bioactivas de líquenes, cáncer, líneas celulares, ácido úsnico. El periodo en que se realizó la revisión fue desde febrero hasta mayo de 2021.

Desarrollo

Los líquenes producen numerosos metabolitos secundarios estructuralmente diversos y potencialmente bioactivos para múltiples propósitos. La mayoría de las sustancias liquénicas son policétidos aromáticos de bajo peso molecular que derivan de metabolitos primarios. Las principales rutas por las que se sintetizan son la vía del acetyl-polimalonil, la vía del ácido shikimico y la vía del ácido mevalónico. Los compuestos de mayor interés terapéutico son los derivados de la vía del acetyl-polimalonil como dépsidos, depsidonas, dibenzofuranos, xantonas y antraquinonas.⁽³⁾

Los ácidos fenólicos más comunes derivados de esta vía se clasifican en dos tipos: las unidades tipo orcinol (ácido orcelínico) y las unidades tipo β -orcinol. Los compuestos tipo orcinol forman una serie de metabolitos en los que las variaciones en la longitud y en el estado oxidativo de los sustituyentes 6-alquil son las principales diferencias. Sin embargo, los compuestos tipo β -orcinol muestran variaciones, fundamentalmente, en el estado oxidativo del sustituyente C1 en las posiciones 3 y 6 de las unidades fenólicas.⁽⁴⁾

Muchas hipótesis se han emitido concernientes al rol de los metabolitos secundarios en los líquenes. No parecen ser esenciales en el crecimiento del organismo, sin embargo, pueden desempeñar una función importante en la defensa contra herbívoros, bacterias y hongos.⁽⁵⁾ Sirven de filtros solares, como pigmentos accesorios que permiten captar la energía solar en condiciones de poca iluminación o proteger al organismo contra los efectos nocivos inducidos

por las radiaciones solares. Además, tienen función ficocida, inhibiendo la respiración y la fotosíntesis del alga e inactivando proteínas enzimáticas.⁽⁶⁾

Potencial terapéutico de los metabolitos liquénicos

Las propiedades de los metabolitos secundarios de los líquenes han atraído el interés de los científicos desde el siglo pasado, abriendo nuevas perspectivas hacia el tratamiento de numerosas enfermedades. El estrés oxidativo resultante del aumento de especies reactivas del oxígeno en el interior de la célula, puede causar daños a biomoléculas y estructuras como el ADN y la membrana celular. Yamamoto et al. reportó por primera vez la actividad antioxidante de sustancias liquénicas midiendo la superóxido dismutasa.⁽⁷⁾ Posteriormente, la capacidad de reducción del radical DPPH se ha probado en los extractos de numerosas especies de líquenes.^(8, 9, 10, 11, 12, 13)

Por otro lado, los metabolitos liquénicos han mostrado actividad inhibitoria sobre algunos enzimas, entre ellos, la monoamina oxidasa y la acetilcolinesterasa. Los inhibidores de la monoamina oxidasa se han utilizado para el tratamiento de la depresión y la hipertensión. Los ácidos norsolorínico y solorínico mostraron efecto inhibitorio de la monoamina oxidasa.⁽¹⁴⁾ La biruloquinona, metabolito encontrado en *Cladonia macilenta* Hoffm., mostró una potente actividad inhibitoria de la acetilcolinesterasa.⁽¹⁵⁾ La modulación de la actividad de este enzima se encuentra en la base de las terapias contra la enfermedad de Alzheimer.

La actividad antibacteriana de los metabolitos liquénicos se ha probado en bacterias de los géneros *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Listeria*, *Yersinia* y *Erwinia*. Entre las sustancias liquénicas con mayor capacidad de inhibición del crecimiento bacteriano se encuentran los ácidos úsnico, fisódico, olivetórico, linoleico, atranorina y cloroatranorina.^(10, 16, 17) Igualmente, la actividad antifúngica se ha probado fundamentalmente contra hongos levaduriformes como *Candida*, *Cryptococcus*, *Saccharomyces* y filamentosos como *Penicillium* y *Aspergillus*.^(10, 18, 19, 20)

Los agentes antivirales tienen diferentes mecanismos de acción. Estos pueden actuar sobre la inactivación extracelular de las partículas virales, prevenir la adhesión y entrada del virus, evitar la replicación del genoma viral, impedir la síntesis o funcionamiento de una proteína viral, evitar el ensamblaje o liberación de nuevos virus.⁽²¹⁾ Sustancias liquénicas como la atranorina, parietina, los ácidos úsnico, salazínico y alectoriálico, antraquinonas como el emodin, la hipericina y el lichenan han mostrado actividad antiviral.^(22, 23, 24, 25, 26) Los metabolitos liquénicos se han probado fundamentalmente contra los virus de inmunodeficiencia humana, Epstein-Barr, herpes simple, polio tipo 1, parainfluenza tipo 2, virus sincitial respiratorio humano, fiebre amarilla y hepatitis C.⁽²¹⁾ El uso de los metabolitos liquénicos como agentes antivirales requiere del desarrollo de nuevas investigaciones que conduzcan a dilucidar los mecanismos de acción de estas sustancias.

El cáncer es una enfermedad caracterizada por un descontrolado crecimiento celular, la evasión del sistema inmune, la inducción de angiogénesis y la invasión o metástasis.⁽²⁷⁾ Los metabolitos líquénicos han mostrado una fuerte actividad antitumoral en diferentes líneas celulares cancerosas.^(28, 29)

En experimentos *in vivo* en ratas se ha probado la actividad citotóxica del ácido difractáico en el cáncer de Erlich, así como el α -D glucano y el β -glucano en el sarcoma-180.^(30, 31) Los estudios *in vitro* han probado actividad antiproliferativa de extractos líquénicos frente a líneas celulares de cáncer de mamas (MCF-7 y MDA-MB231), cáncer de colon (HT-29, HCT-116, LS174), cáncer de pulmón (A549), cáncer gástrico (AGS), glioblastoma multiforme (U87MG-GBM) y cáncer de epitelio (HeLa). Entre los metabolitos líquénicos que han mostrado actividad antitumoral en diferentes líneas celulares se encuentran los ácidos úsnico, fumarprotocetrárico, evérnico, stíctico, norstíctico, salazínico, lobárico, vulpínico, fisódico, gyrofórico, lecanórico y atranorina. La capacidad citotóxica de estos compuestos se encuentra asociada, fundamentalmente, a la inducción de la apoptosis, necrosis o autofagia unidos al arresto del ciclo celular en las fases G2/M o G0/G1.^(1, 10, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42)

El ácido úsnico es el mejor conocido de los compuestos líquénicos y se ha identificado en numerosos géneros de líquenes, especialmente, *Usnea*, *Cladonia*, *Ramalina*, *Lecanora* y *Evernia*.⁽⁴³⁾ Su síntesis está determinada por un clúster de genes relacionados con adaptaciones genómicas para el éxito evolutivo de estas especies.⁽⁴⁴⁾ Los mecanismos de acción del ácido úsnico frente a diferentes tipos de cáncer incluyen la despolarización de las membranas mitocondriales y lisosomales, la inhibición del crecimiento celular por la detención del ciclo celular en la fase G0/G1 o la inhibición de la entrada de la célula en la fase S del ciclo celular.^(45, 46, 47, 48) Además, el ácido úsnico tiene un efecto antiinflamatorio por la inhibición de la expresión del factor α de necrosis del tumor (TNF- α) y de la sintasa inducible por óxido nítrico (iNOS).⁽⁴⁹⁾

Estudios de los metabolitos líquénicos en Cuba

El estudio de los líquenes en Cuba se ha enfocado fundamentalmente en el conocimiento de la sistemática y ecología de las especies.⁽⁵⁰⁾ Las investigaciones sobre los metabolitos líquénicos de especies cubanas son escasos y tienen una historia reciente.⁽⁵¹⁾ Vaillant et al. evaluaron la actividad antifúngica de los extractos de diez especies de líquenes frente a *Rhizoctonia solani* y *Phytophthora nicotianae var parasítica*, hongos fitopatógenos del cultivo de la papa.^(52, 53) Sin embargo, el potencial terapéutico de los metabolitos líquénicos es un campo aún inexplorado por la ciencia cubana.

Retos y perspectivas de las investigaciones sobre los metabolitos liquénicos

El potencial de las sustancias liquénicas se ha demostrado en diferentes enfermedades, especialmente frente al cáncer. Estos estudios sientan las pautas para el desarrollo de nuevas investigaciones que permitan dilucidar los mecanismos de acción de estas moléculas, probar las dosis efectivas no tóxicas en humanos, evaluar el efecto combinado de numerosos metabolitos liquénicos sobre vías inmunomoduladoras, genéticas y epigenéticas, evaluar la supervivencia de las líneas celulares teniendo en cuenta la recaída, resistencia a multidrogas y sensibilidad a la quimioterapia estándar, así como detectar nuevos espectros de moléculas bioactivas en líquenes.⁽⁵⁴⁾

El lento crecimiento de los líquenes ha impedido extender sus aplicaciones a mayores escalas. Para hacer un uso sostenible de las especies y los compuestos biológicamente activos que producen sin causar el descenso de las poblaciones de líquenes, la única alternativa es el cultivo *in vitro* de los talos liquénicos que permita garantizar una producción industrial de metabolitos secundarios.⁽⁵⁵⁾

Conclusiones

Los líquenes constituyen una fuente de moléculas bioactivas con fines terapéuticos para diferentes enfermedades, especialmente el cáncer. Los estudios sobre metabolitos liquénicos en Cuba son escasos y ninguno aborda el uso potencial de estos compuestos en la medicina. Existen importantes retos para la ciencia y la biotecnología alrededor de las aplicaciones de las sustancias liquénicas con propósitos terapéuticos, de su resolución dependerán las perspectivas de desarrollo de esta rama de la liquenología.

Referencias bibliográficas

1. Rancović B, Kosanić M. Lichens as a potential source of bioactive secondary metabolites. En: Rancović B. Lichen secondary metabolites: Bioactive properties and pharmaceutical potential. 2nd ed. Serbia: Springer; 2019, pp:1-29 [acceso: 19/01/2021]. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-81-322-2235-4>
2. Nash TH. Lichen biology. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. [acceso:15/01/2021]. Disponible en: <https://www.worldcat.org/title/lichen-biology/oclc/437219415>
3. Verma N, Behera B. In vitro culture of lichen partners: Need and implications. En: Upreti KD, Divakar P, Shukla V, Bajpai R, editors. Recent advances in lichenology modern methods and approaches in systematic and culture techniques. New Delhi: Springer; 2015. Vol. 2, pp. 147-159 [acceso: 02/03/2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-81-322-2235-4>

4. Stocker-Wörgötter E. Biochemical diversity and ecology of lichen-forming fungi: lichen substances, chemosyndromic variation and origin of polyketide-type metabolites (biosynthetic pathways). En: Upreti KD, Divakar P, Shukla V, Bajpai R, editors. Recent advances in lichenology modern methods and approaches in systematic and culture techniques. New Delhi: Springer; 2015. Vol. 2, pp. 161-179 [acceso: 04/02/2021]. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-81-322-2235-4_9
5. Fehse, D. Secondary biochemistry of lichens. Symbiosis. 1994 16:117-165 [acceso: 19/01/2021]. Disponible en: [https://www.scirp.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkposzje\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=364906](https://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkposzje))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=364906)
6. Vicente C, Legaz M. Lichen enzymology. En: Galun M, editor. Handbook of Lichenology. Boca Raton, FL: CRC Press; 1988. Vol. 1, pp. 239-284.
7. Yamamoto Y, Miura Y, Higuchi M, Kinoshita Y, Yoshimura I. Using lichen tissue cultures in modern biology. The Bryologist. 1993;96:384-393 [acceso: 19/01/2021]. DOI: <https://doi.org/10.2307/3243868>
8. Paude B, Bhattarai HD, Lee JS, Hong SG, Shin HW, Yim JH. Antioxidant activity of polar lichens from King George Island (Antarctica). Polar Biol. 2008;31:605-608 [acceso: 19/01/2021]. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00300-007-0394-8>
9. Luo H, Yamamoto Y, Liu Y, Jung JS, Kahng HY, Koh YG, et al. The in vitro antioxidant properties of Chinese highland lichens. J Microbiol Biotechnol. 2010;20:1524-1528 [acceso: 04/02/2021]. DOI: <https://doi.org/10.4014/jmb.1003.03029>
10. Mitrović T, Stamenković S, Cvetković V, Tošić S, Stanković M, Radojević I, et al. Antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activities of five lichen species. Int. J Mol Sci. 2011;12:5428-5448 [acceso: 02/03/2021]. DOI: <https://doi.org/10.1177/09603271116650012>
11. Emsen B, Turkez H, Togar B, A Aslan. Evaluation of antioxidant and cytotoxic effects of olivetoric and physodic acid in cultured human amnion fibroblasts. Human & Experimental Toxicology. 2016;36(4), 376-385.
12. Fernández Moriano C, Gómez Serranillo MP, Crespo A. Antioxidant potential of lichen species and their secondary metabolites. A systematic review. Pharm Biol. 2016;54(1):1-17 [acceso: 02/03/2021]. DOI: <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.1003354>
13. Castro Mandujano N, Peralta Hilario F, Chávez Flores J, Contrera JS. Estudio fotoquímico del líquen *Everniopsis trulla* y la determinación de la actividad antioxidante. Aporte Santiaguino. 2017;10(1):131-142 [acceso:04/02/2021]. DOI: <https://doi.org/10.32911/as.2017.v10.n1.189>
14. Okuyama E, Hossain CFE, Yamazaki M. Monoamine oxidase inhibitors from a lichen, *Solorina crocea* (L.) Arch Shoyakugaku Zasshi. 1991;45:159-162 [acceso: 21/05/2021]. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Monoamine-Oxidase-Inhibitors->

- from-a-Lichen%2C-crocea-Okuyama-Hossain/250827c5b9d0db22e90395e69abb6803639cb963
15. Luo H, Li C, Kim JC, Liu Y, Jung JS, Koh YJ, *et al.* Biruloquinone, an acetylcholinesterase inhibitor produced by lichen-forming fungus *Cladonia macilenta*. J Microbiol Biotechnol. 2013;23:161-166 [acceso: 19/01/2021]. DOI: <http://dx.doi.org/10.4014/jmb.1207.07016>.
 16. Türk H, Yilmaz M, Tay T, Türk A, Kivanc M. Antimicrobial activity of extracts of chemical races of the lichen *Pseudevernia furfuracea* and their physodic acid, chloroatranorin, atranorin and olivetoric acid constituents. Zeitschrift fur Naturforschung. 2006;61:499-507 [acceso 19/01/2021]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/znc-2006-7-806>.
 17. Aydin S, Kinalioglu K. The investigation of antibacterial activities of ethanol and methanol extracts of *Flavoparmelia caperata* (L.) Hale (Parmeliaceae) and *Roccella phycopsis* Ach. (Roccellaceae) lichens collected from Eastern Black sea Region, Turkey. J Applied Pharmaceutical Science. 2013;3(2):143-147 [acceso: 21/05/2021]. Disponible en: <https://imsear.searo.who.int/handle/123456789/151551>
 18. Ordoñez J, Estefanía C. Evaluación de la actividad antifúngica del extracto de *Usnea laevis* en hongos fitopatógenos. Bol Micol. 2018;33(1):1-8 [acceso:19/01/2021]. DOI: <http://dx.doi.org/10.22370/bolmicol.2018.33.1.1091>
 19. Ordoñez J, Estefanía C. Actividad antifúngica y antibacteriana *in vitro* del extracto etanólico de *Usnea laevis* frente a *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Med Hered. 2020;31:169-174 [acceso:04/02/2021]. DOI: <http://dx.doi.org/10.20453/rmh.v31i3.3806>.
 20. Plaza C, Pérez C, Vizcaya M, Rodríguez-Castillo G, Medina-Ramírez G. Plaza R. Potential antifungal activity of *Cladonia* aff. *rappii* A. Evans. J Pharmacy Pharmacognosy Res. 2017;5(5):301-309 [acceso: 12/03/2021]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=496053945004>
 21. Odimegwu D, Ngwoke K, Ejikeugwu Ch, Esimone Ch. Lichen secondary metabolites as possible antiviral agents. En: Rancović B. Lichen secondary metabolites: Bioactive properties and pharmaceutical potential. 2nd ed. Serbia: Springer; 2019, pp. 199-214 [acceso: 19/01/2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-16814-8>
 22. Karagöz A, Aslan A. Antiviral and cytotoxic activity of some lichen extracts. Biologia Bratislava. 2005;60(3):281-286 [acceso: 04/02/2021]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/287835454_Antiviral_and_cytotoxic_activity_of_some_lichen_extract
 23. Omarsdottir S, Óladóttir AK, Árnadóttir T, Ingólfssdóttir K. Antiviral compounds from Icelandic lichens. Planta Med. 2006;72 [acceso: 15/05/2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-2006-949742>

24. Sokolov DN, Zarubaev VV, Shtro AA, Polovinka MP, Luzina OA, Komarova NI, et al. Anti-viral activity of (-) and (+)-usnic acids and their derivatives against influenza virus A(H1N1). *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22(23):7060-7064 [acceso:19/01/2021]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.09.084>
25. Vu TH, Le Lamer AC, Lalli C, Boustie J, Samson M, Lohezic-Le Devéhat F, et al. Depsides: lichen metabolites active against hepatitis C virus. *PLoS One.* 2015;10:1-5 [acceso: 19/01/2021]. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120405>
26. Odimegwu DC. Low-dose Sekikaic acid modulates host immunity and protects cells from respiratory syncytial virus infection. *Biotechnol J Int.* 2018;21(2):1-10 [acceso: 12/03/2021]. DOI: <https://doi.org/10.9734/BJI/2018/40802>
27. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144:646-674 [acceso: 12/03/2021]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
28. Stanojković T. Investigations of lichen secondary metabolites with potential anticancer activity. En: Rancović B. Lichen secondary metabolites: Bioactive properties and pharmaceutical potential. 2nd ed. Serbia: Springer; 2019, pp. 155-174 [acceso: 19/01/2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-16814-8>
29. Barrales Cureño HJ, Reyes Reyes C, Díaz Bautista M, Sánchez Herrera L, Cortés Ruiz JA, Gómez de Jesús A, et al. Importancia de los líquenes como bioindicadores ambientales y fuente promisoría de compuestos anticáncer. *Agroproductividad.* 2017;10(10):85-90 [acceso: 19/01/2021]. Disponible en: <https://www.iluna,+Journal+manager,+con-14.pdf>
30. Medeiros M, Carneiro-Leão AM, Piemonte M, Azambuja A, Iacomini M, Freitas D. Histological and immunohistological evaluation of Sarcoma 180 in mice after treatment with an α -D-Glucan from the lichen Ramalinacelastri. *Braz J morphol. Sci.* 2002;19(2):49-54 [acceso: 04/02/2021]. Disponible en: <http://www.jms.periodikos.com.br/journal/jms/article/587cb44b7f8c9d0d058b45bd>
31. Kagaroz ID, Ozaslan M, Guler I, Uyar C, Yalim T, Kazanci U, et al. *In vivo* antitumoral effect of diffractaic acid from lichen metabolites on Swiss Albino mice with Erlich Ascites Carcinoma: an experimental study. *Internacional J. Pharmacol.* 2014;10:307-314 [acceso: 19/01/2021]. DOI: <https://doi.org/10.3923/ijp.2014.307.314>
32. Nguyen T, Yoon S, Yang Y, Lee H-B, Oh S, Jeong M-H, et al. Lichen secondary metabolites in *Flavocetrariacucullata* exhibit anticancer effects on human cancer cells through the induction of apoptosis and suppression of tumorigenic potentials. *PlosOne.* 2014;9(10):1-6 [acceso: 02/03/2021]. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111575>

33. Coskun Z, Erzoz M, Acikgoz B, Karalti I, Cobanoglu G, Sesal C. Anti-Proliferative and apoptotic effects of methanolic extracts from different *Cladonia* species on Human Breast. *Folia Biologica (Praha)*. 2015;61:97-103 [acceso: 04/02/2021]. Disponible: https://www.researchgate.net/publication/281819217_AntiProliferative_and_Apoptotic_Effects_of_Methanolic_Extracts_from_Different_Cladonia_Species_on_Human_Breast_Cancer_Cells
34. Emsen B, Aslan A, Togar B, Turkez H. *In vitro* antitumor activities of the lichens compounds olivetoric, physodic and psoromic acid in rat neuron and glioblastoma cells. *Pharmaceutical biology*. 2016;54(9):1748-1762 [acceso: 19/01/2021]. DOI: <https://dx.doi.org/10.3109/13880209.2015.1126620>
35. Emsen B, Aslan A, Turkez H, Joughi A, Kaya A. The anti-cancer efficacies of diffractaic, lobaric, and usnic acid: *In vitro* inhibition of glioma. *J Can Res Ther*. 2018;14: 941-51 [acceso: 04/02/2021]. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1482.177218>
36. Ebrahim HY, Elsayed HE, Mohyeldin MM. Norstictic acid inhibits breast cancer cell proliferation, migration, invasion, and in vivo invasive growth through targeting C-met. *Phytother Res*. 2016;30:557-566 [acceso: 12/03/2021]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.5551>
37. Galanty A, Koczurkiewicz P, Wnuk D, Paw M, Karnas E, Podolak I, *et al*. Usnic acid and atranorin exert selective cytostatic and anti-invasive effects on human prostate and melanoma cancer cells. *Toxicol Vitro*. 2017;40:161-169 [acceso: 12/03/2021]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2017.01.008>
38. Paluszczak J, Kleszcz R, Studzińska-Sroka E. Lichen-derived caperatic acid and physodic acid inhibit Wnt signaling in colorectal cancer cells. *Mol Cell Biochem*. 2018;441:109-124 [acceso: 19/01/2021]. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3178-7>
39. Kosanić M, Ristić S, Stanojković T, Manojlović N, Ranković B. Extracts of five *Cladonia* lichens as sources of biologically active compounds. *Farmacia*. 2018;66 (4):644-651 [acceso: 19/01/2021]. Disponible en: <https://farmaciajournal.com/issue-articles/extracts-of-five-cladonia-lichens-as-sources-of-biologically-active-compounds>
40. Kilic N, Derici MK, Buyuk I, Aydın SS, Aras S, Duman DC. Evaluation of *in vitro* anticancer activity of vulpinic acid and its apoptotic potential using gene expression and protein analysis. *IJPER*. 2018;52:626-634 [acceso: 19/01/2021]. DOI: <https://doi.org/10.5530/ijper.52.4.73>
41. Palacios-Moreno J, Rubio C, Quilhot W, Cavieres F, de la Peña E, Quiñones N, *et al*. Epanorin, a lichen secondary metabolite, inhibits proliferation of MCF-7 breast cancer cells. *Biol Res*. 2019;52(5):55 [acceso: 04/02/2021]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40659-019-0261-4>
42. Chávez J, Córdor E. Aislamiento del ácido lecanórico y ácido úsnico del liquen *Umbilicariacalvescens*Nyl. *Rev Soc Quím Perú*. 2018;84(2):1-3

- [acceso: 04/02/2021]. Disponible en http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2018000200004&lng=es&nrm=is
43. Pizarro D, Divakar P, Grewe F, Crespo A, Dal Grande F, Lumbsch T. Genome-wide analysis of biosynthetic gene cluster reveals correlated gene loss with absence of usnic acid in lichen-forming fungi. *Genome Biol Evol.* 2020;12(10):1858-1868 [acceso: 12/03/2021]. DOI: <https://doi.org/10.1093/gbe/evaa189>
 44. Singh N, Nambiar D, Kale RK, Singh RP. Usnic acid inhibits growth and induces cell cycle arrest and apoptosis in human lung carcinoma A549 cells. *Nutr. Cancer.* 2013; 65(1):36-43 [acceso: 19/01/2021]. DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2013.785007>.
 45. Bessádottir M. The effects of the lichen metabolites usnic acid and protolichesterinic acid on energy and lipid metabolism in cancer cells. [Thesis for the degree of Philosophiae Doctor] Iceland: Umslagehf; University of Iceland, Faculty of Medicine; 2014.
 46. Geng X, Zhang X, Zhou B, Zhang C, Tu J, Chen X, *et al.* Usnic acid induces cycle arrest, apoptosis, and autophagy in gastric cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Med. Sci. Monit.* 2018;24:556-566 [acceso: 12/03/2021]. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.908568>
 47. Pyrczak-Felczykowska A, Narlawar R, Pawlik A, Guzow-Krzemińska B, Artymiuk D, Hać A, *et al.* Synthesis of usnic acid derivatives and evaluation of their antiproliferative activity against cancer cells. *J Nat Prod.* 2019;82:1768-1778 [acceso: 12/03/2021]. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00980>
 48. Jin JQ, Li CQ, He LC. Down-regulatory effect of usnic acid on nuclear factor-kappa B-dependent tumor necrosis factor-alpha and inducible nitric oxide synthase expression in lipopolysaccharide-stimulated macrophages RAW 264.7. *Phytother Res.* 2008;22:1605-1609 [acceso: 12/03/2021]. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.2531>.
 49. Rosabal, D. Diversidad, patrón de coexistencia y distribución espacial de líquenes: en un bosque montano de Cuba oriental. Alemania: Omni Scriptum GmbH & Co; 2017.
 50. Vaillant D. Los líquenes, una alternativa para el control de fitopatógenos. *Fitosanidad.* 2014;18(1):51-57. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=209131412009>.
 51. Vaillant D, Romeu C, Gómez Peralta M, Ramírez R. Evaluación de la actividad antifúngica de extractos líquénicos e identificación de sus metabolitos. *Bol Micol.* 2014;29(2):35-45 [acceso: 19/01/2021].
 52. Vaillant Flores D, Romeu Carballo C, Gómez Peralta M, Ramírez Ochoa R, Porrás González A. Actividad antifúngica de extractos de tres especies de líquenes en Cuba. *Agronomía Mesoamericana.* 2015;26(2):345-350 [acceso 19/01/2021]. DOI: <http://dx.doi.org/10.15517/am.v26i2.19328>

53. Solárová Z, Liskova A, Samec M, Kubatka P, Büsselberg D, Solár P. Anticancer Potential of Lichens' Secondary Metabolites. *Biomolecules*. 2020;10(1):87-97 [acceso: 19/01/2021]. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10010087>
54. Verma N, Behera B. Future directions in the study of pharmaceutical potential of lichens. En: Rancović B. *Lichen secondary metabolites: Bioactive properties and pharmaceutical potential*. Serbia: Springer; 2019, pp. 237-260 [acceso: 12/03/2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-16814-8>

Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.