*Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fís.Nat. (Esp)*
*Vol. 103, Nº. 2, pp 409-419, 2009*
*X Programa de Promoción de la Cultura Científica y Tecnológica*

# RELEVANCIA DE LOS PRODUCTOS NATURALES EN EL DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS EN EL S. XXI

ÁNGEL GUTIÉRREZ RAVELO [1]; ANA ESTÉVEZ BRAUN [2]

[1] Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Valverde 22, 28004 Madrid.
[2] Departamento de química orgánica. Universidad de La Laguna. aestebra@ull.es.

## 1. CONCEPTO DE PRODUCTO NATURAL

Para poder vivir, crecer y reproducirse los organismos necesitan transformar una gran variedad de compuestos orgánicos. Estas transformaciones requieren energía que la obtienen en forma de ATP y la presencia de sistemas enzimáticos. El conjunto de reacciones específicas mediante el cual un organismo fabrica sus propias sustancias y mantiene la vida se conoce como metabolismo.

Las moléculas más importantes para la vida son las proteínas, los hidratos de carbono, las grasas y los ácidos nucleicos. A pesar de las características extremadamente diferentes de los distintos seres vivos, las rutas generales para modificar y sintetizar estas sustancias son esencialmente las mismas para todos con muy pequeñas modificaciones. Estos procesos se conocen como Metabolismo Primario y los compuestos implicados en las diferentes rutas se conocen como metabolitos primarios.

Se denomina metabolismo secundario al conjunto de procesos en el que participan compuestos con una distribución mucho más limitada y específica según el ser vivo. Los compuestos que participan en este metabolismo se denominan metabolitos secundarios, son específicos de las especies y son los que a partir de ahora definiremos como productos naturales.

En sentido amplio un producto natural está formado por todos los compuestos de la Naturaleza. En sentido más restrictivo un producto natural sólo es un metabolito secundario (**Figura 1**).

Los metabolitos secundarios pueden ser considerados como productos para la adaptación de un organismo a sobrevivir en un ecosistema particular.

La formación de los metabolitos secundarios en la Naturaleza tiene lugar a partir de los metabolitos primarios. La síntesis de los productos naturales comienza con la fotosíntesis que tiene lugar en plantas superiores, algas y algunas bacterias. Es un proceso endotérmico que requiere de la luz solar. Aquellos organismos incapaces de absorber la luz obtienen su energía de la degradación de carbohidratos. Existen tres intermedios químicos principales como son el acetil-CoA, el ácido shikímico y el ácido mevalónico, a partir de estos compuestos se biosintetizan los principales grupo de productos naturales como son los ácidos grasos, antraquinonas, terpenos, esteroides, alcaloides, cumarinas, lignanos, etc. Algunos

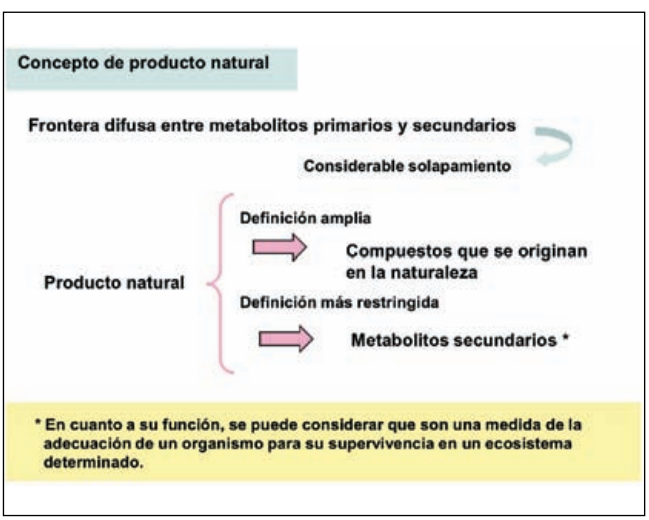



**Figura 1**

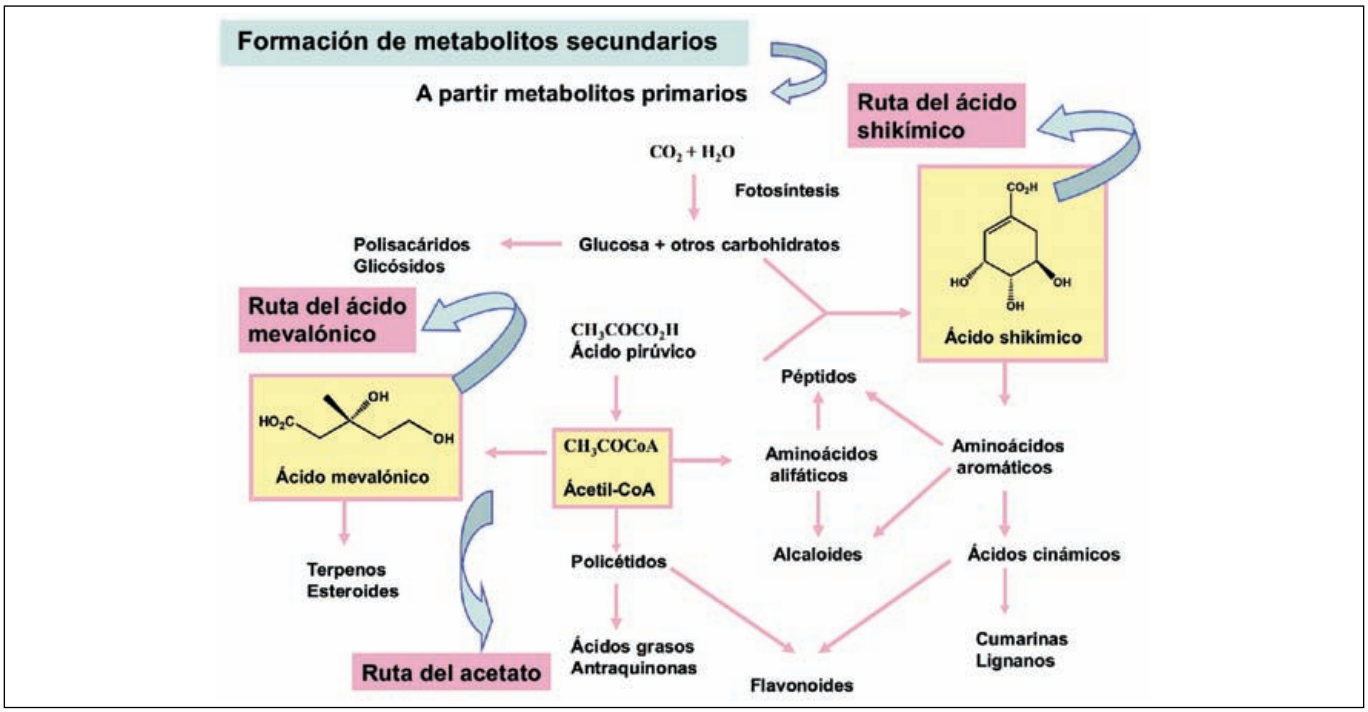



**Figura 2**

esqueletos de productos naturales se biosintetizan utilizando fragmentos que provienen de más de una ruta específica tal es el caso de los flavonoides que se forman a partir de la ruta del acetato y del ácido shikímico. A estos compuestos se les denomina de biogénesis mixta (**Figura 2**).

Para realizar la síntesis de metabolitos secundarios la Naturaleza utiliza una serie de unidades básicas como material de construcción (building blocks). Éstos pueden poseer un átomo de carbono, dos, cinco, agrupamientos de seis y tres, de seis y dos, de cuatro átomos de carbono y uno de nitrógeno, etc. El más simple de los fragmentos ($C_1$) se compone de un solo átomo de carbono, normalmente en forma de metilo, frecuentemente unido a oxígeno, nitrógeno y ocasionalmente a carbono. Deriva a partir de S-metil-L-metionina. La unidad de $C_2$ es aportada por acetil-CoA, y lo normal es que muchas de estas unidades se encuentren formando parte de una cadena alquílica como en los ácidos grasos o formando parte de fenoles. La cadena ramificada de cinco átomos de carbono $C_5$ (unidad de isopreno) se encuentra presente en todos los productos derivados del mevalonato como son los terpenos y esteroides. Las unidades de fenil propano $C_6$-$C_3$ derivan de L-fenilalanina o de

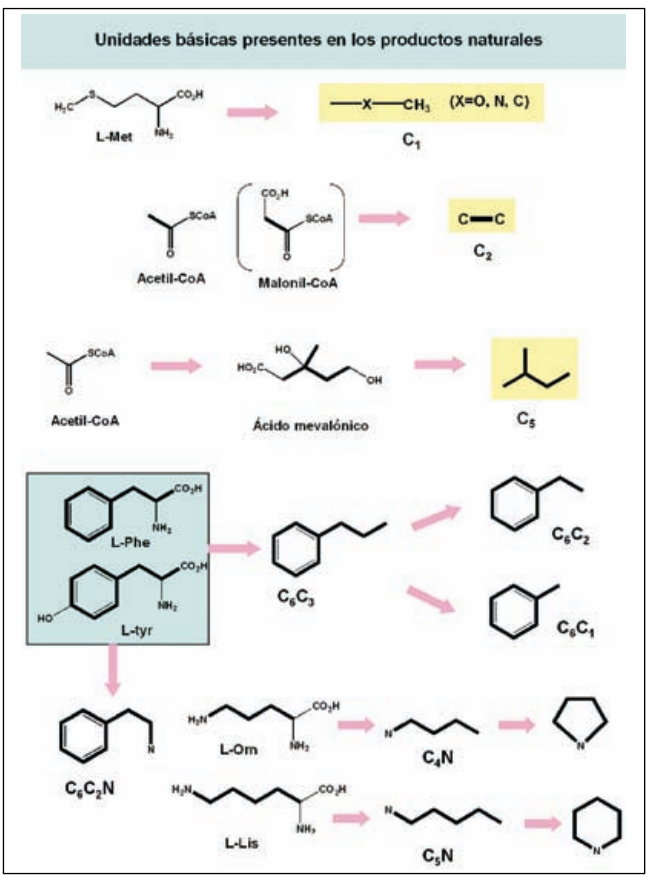



**Figura 3**

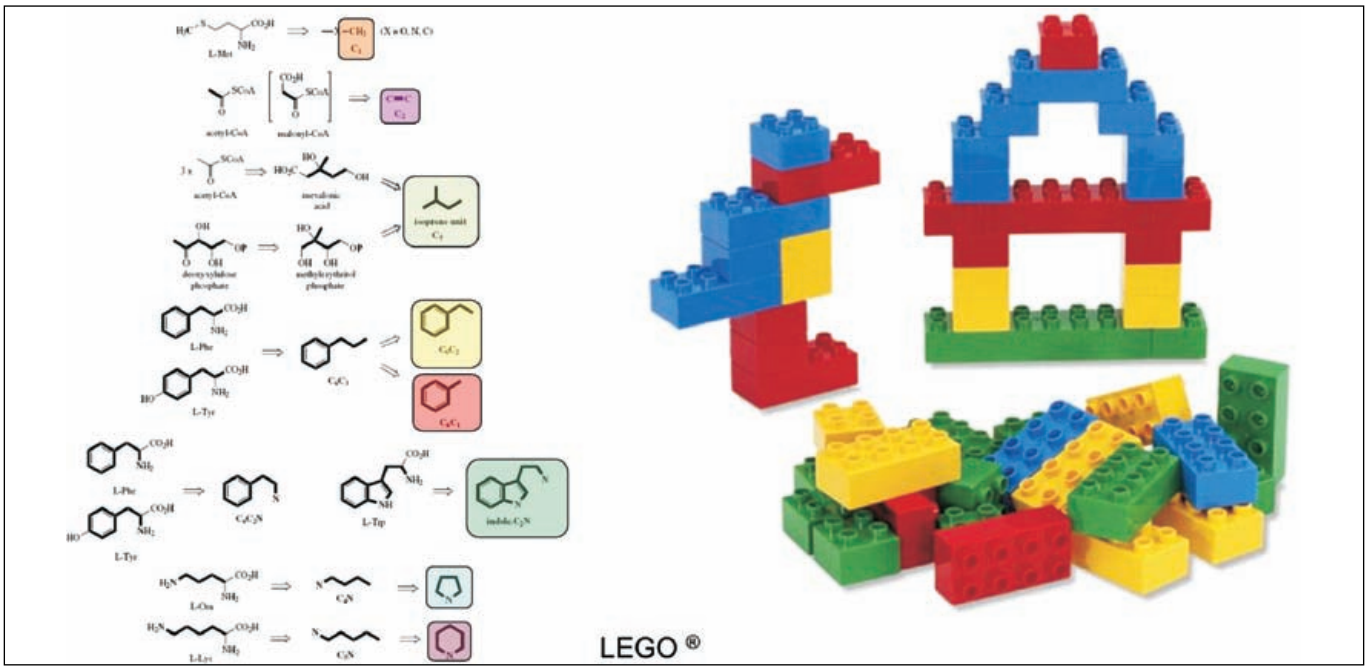



**Figura 4**

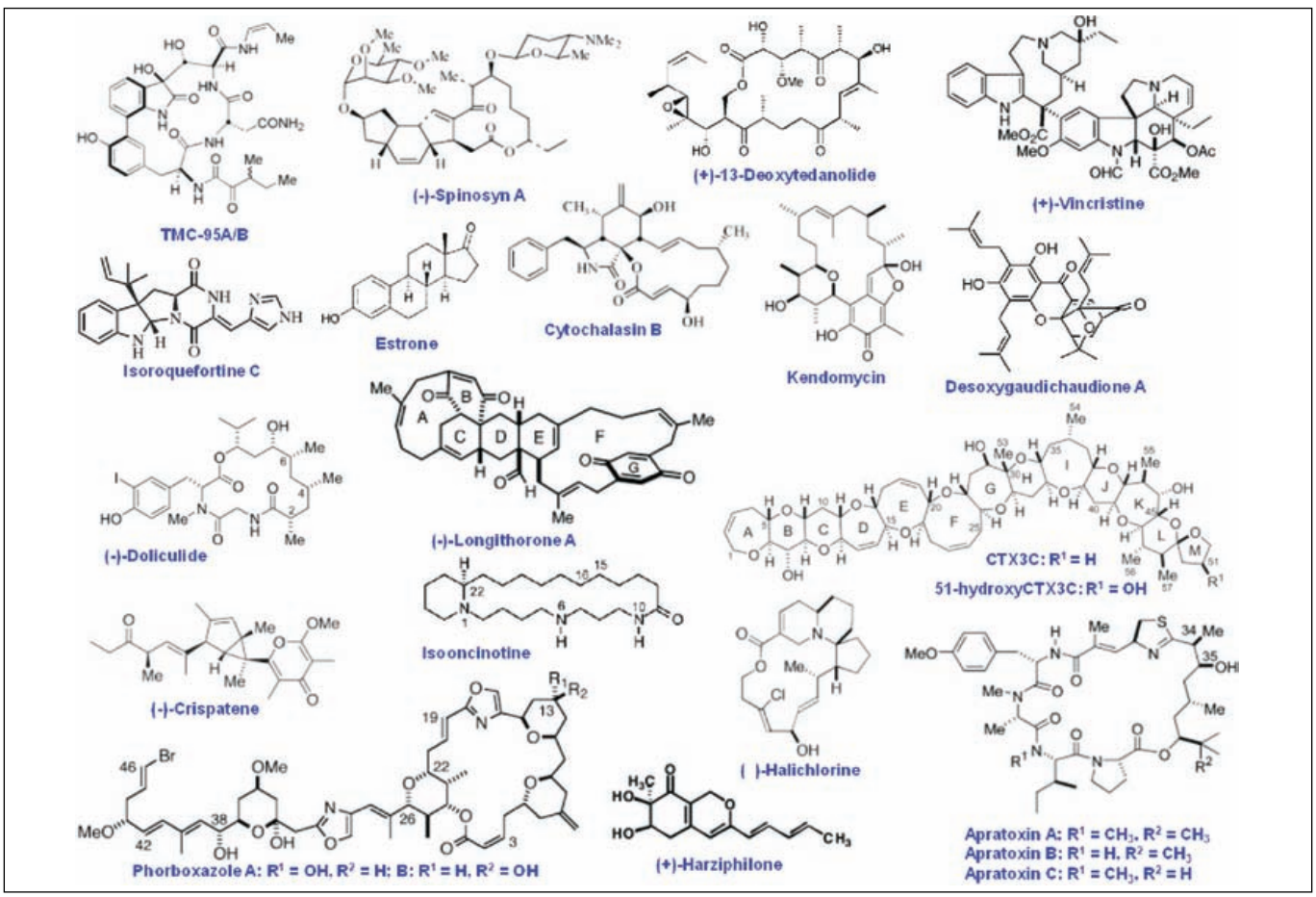



**Figura 5**

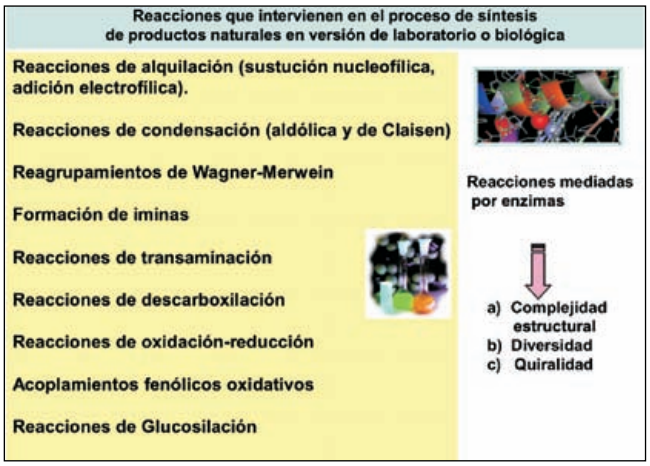



**Figura 6**

L-tirosina, dos de los aminoácidos derivados del ácido shikímico. Es una unidad esencial en la construcción de compuestos aromáticos como por ejemplo los lignanos. A partir de ésta por pérdida de uno o dos átomos de carbonos se obtienen otras dos unidades esenciales como son $C_6$-$C_2$ y $C_6$-$C_1$. Las unidades $C_6$-$C_2N$, también es formada a partir de L-fenilalanina o L-tirosina, encontrándose presente en muchos alcaloides. Otras unidades básicas que también se encuentran presentes en los alcaloides son $C_4N$ casi siempre como sistemas pirrolidínicos y $C_5N$ en forma de anillos de piperidina (**Figura 3**).

A partir de estas estructuras básicas se pueden sintetizar como en un modelo de construcción tipo LEGO® cualquier molécula por compleja que sea (**Figura 4**).

Algo que llama poderosamente la atención es como a partir de estas moléculas sencillas se puede construir compuestos de extraordinaria complejidad y diversidad que además presentan quiralidad. Un ejemplo ilustrativo se encuentra en las moléculas de la siguiente figura (**Figura 5**).

Estos compuestos de extraordinaria complejidad y que habitualmente la Naturaleza biosintetiza en forma enantioméricamente pura (no superponible con su imagen especular) utiliza algunas de las reacciones que los químicos han ido descubriendo a lo largo de la historia y que necesitan condiciones de laboratorio en muchos casos drásticas como son altas temperaturas o presiones o el uso de catalizadores en muchos casos, etc. Mientras que la Naturaleza produce la complejidad estructural, diversidad y quiralidad a través de una variedad de reacciones mediadas por enzimas, tal como se muestran en la siguiente figura (**Figura 6**).

## 2. IMPORTANCIA DE LOS PRODUCTOS NATURALES EN EL DESARROLLO DE FÁRMACOS

La importancia de los productos naturales radica en la propia función biológica en la que son biosintetizados. Pueden ser útiles por sus posibilidades directas como agentes terapeuticos, pueden servir como modelos para la preparación de sustancias bioactivas, como materia prima para la síntesis de sustancias de interés farmacológico y/o interés industrial como

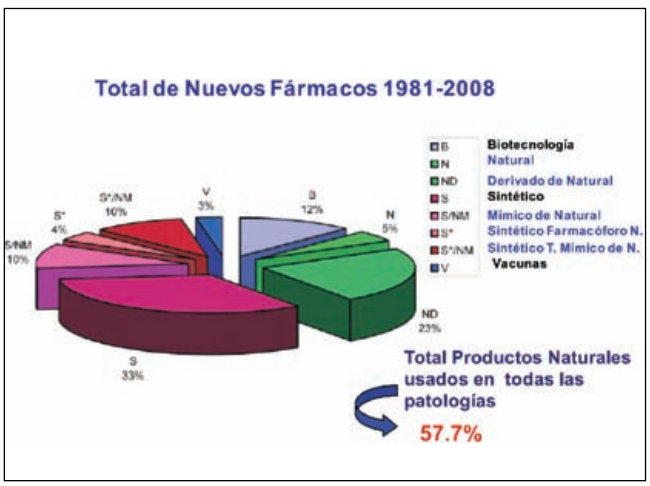



**Figura 7**

**Figura 8**

**estructuras privilegiadas** usando el concepto de farmacología para aquellos productos que son capaces de interactuar con diversas proteínas y realizar acciones útiles para la salud en procesos patológicos. Sin lugar a dudas los productos naturales son estructuras biológicamente validadas a través de la co-evolución con el resto de los seres vivos.

En un estudio reciente se ha analizado el origen los nuevos fármacos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) entre 1981 y 2008. De este estudio se desprende que un 57.7% se corresponden con Productos Naturales, entendiendo como tal a los propiamente llamados así, a sus derivados y a los mímicos de los mismos (**Figura 7**).

Nos encontramos en un momento excitante de la investigación biomédica, se habla de Medicina Molecular, Cardiología Molecular... y muy claramente la Química es el centro de la investigación biomédica. Históricamente el descubrimiento de fármacos ha estado asociado a dos disciplinas: la Química de Productos Naturales y la Síntesis Orgánica. Ninguna otra disciplina puede descubrir y desarrollar nuevas moléculas de pequeño peso molecular que puedan ser utilizadas como fármacos. El descubrimiento y desarrollo de fármacos es imposible sin la Química (**Figura 8**).

Se conocen varios millones de compuestos sintéticos, el 99% de los productos químicos conocidos son sintéticos y sólo un número indeterminado entre 200-300.000 de Productos Naturales. En este panorama ¿qué respuesta nos lleva a explicar el que

**Figura 9**

**Figura 10**

casi un 60% de los fármacos son de origen natural?. El éxito de los productos naturales radica en que son compuestos que ya han sido validados por la evolución, han sido biosintetizados, degradados, y transformados por sistemas enzimáticos. Por tanto a la hora de interactuar con las moléculas dianas lo realizarán de una manera privilegiada. De esta forma los productos sintéticos sólo tendrán éxito cuando imiten a los Productos Naturales.

En este siglo XXI el descubrimiento y desarrollo de fármacos debe basarse en:

- Una exploración extensiva de los Productos Naturales, utilizando todos los posibles recursos naturales.
- La mejora de los métodos de síntesis combinatorial asistidos por herramientas computacionales y un diseño racional mucho más avanzado.
- Una importante reducción de los costos de fármacos de origen biológico.

Los recursos naturales podrán ser terrestres, plantas superiores, microorganismos, vertebrados e invertebrados. Marinos tales como algas, esponjas, microorganismos con especial énfasis en actinomicetos e invertebrados (**Figura 9**).

La modificación de extractos naturales mediante metodologías químicas abre una nueva ventana en la

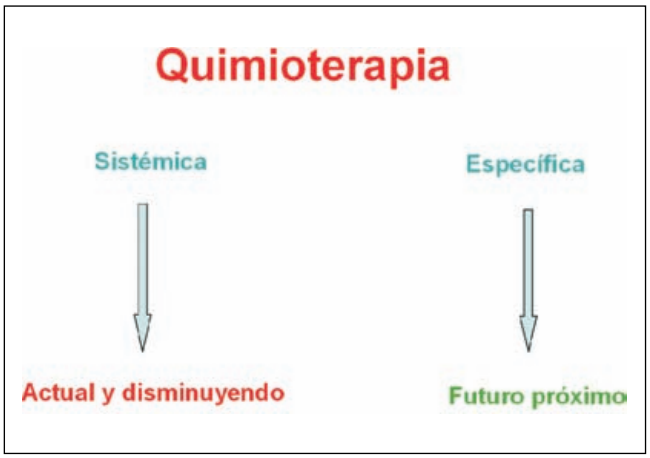



**Figura 11**

búsqueda de diversidad. La síntesis orgánica dará respuesta para la obtención de algunos Productos Naturales de forma industrialmente útil. La Biotecnología (ingeniería genética) está aportando nuevas formas combinatoriales o no de producción de Metabolitos Secundarios (**Figura 10**).

Hay una urgente necesidad de búsqueda de nuevos antitumorales dado que el cáncer mata aproximadamente 7 millones de personas por año, esperándose que para el 2020 este número crezca hasta 10 millones.

Según datos del NIH (National Institute of Health) el tabaco es el responsable del 30% de los tumores malignos. La dieta inapropiada en países desarrollados es responsable de otro 30%.

Sin lugar a dudas el cáncer es uno de los problemas de salud más severos y necesitamos el descubrimiento y desarrollo de nuevos anticancerígenos, y nuevas estrategias para el tratamiento clínico más efectivas. La investigación en el área del cáncer está focalizada en mecanismos específicos de cáncer y las correspondientes dianas moleculares. Se investiga para la mejora de agentes citotóxicos que actúan en dianas ubicuas tales como el ADN y la tubulina.

Los cánceres de mama, garganta, próstata y colon son multicausales en contraste a la CLM que es producido por una anomalía genética. En los momentos actuales el tratamiento de los tumores sólidos basados en un solo mecanismo no parece ser muy satisfactorio, en su lugar se suelen utilizar estrategias que combinan inhibidores de transducción de señales y citotóxicos (**Figura 11**).

Se conoce como Carcinogénesis el proceso mediante el cual se generan cánceres y las formas de evitar este proceso son dos:

- La vacunación.
- La quimioprevención.

Una vez que el cáncer inicia su desarrollo las terapias más usadas son:

- Cirugía.
- Radioterapia.
- Quimioterapia.

Pudiendose utilizar una combinación de las mismas.

Dentro de la quimioterapia una de los problemas de fracaso es la aparición de la multiresistencia a fármacos también denominada MDR (**Figura 12**).

Existen actualmente en el mercado un amplio arsenal de fármacos pero aún son insuficientes pues se llega con dificultad en EEUU a un 60% de éxito en el tratamiento del cáncer, mientras que en Europa nos aproximamos al 50% en cifras globales (**Figura 13**).

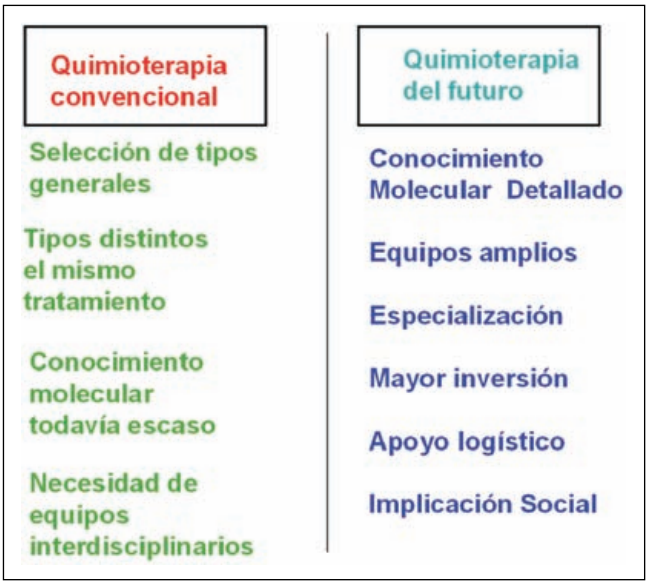



**Figura 12**

**Figura 13**

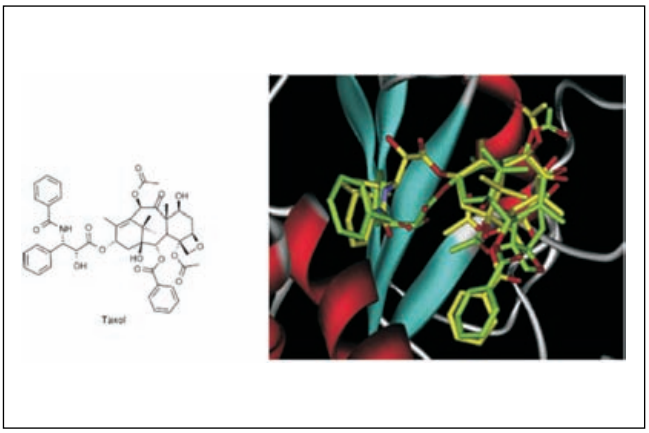



**Figura 15**

A continuación expondremos algunos datos relativos a fármacos en el mercado o próximos a estar en el mercado. Empezaremos con fármacos que actúan sobre la tubulina, habiendo dos tipos generales:

- Inhibidores de la polimerización de tubulina (Vinblastina, Vincristina...) dominio de Vinca, (Colchicina y Combretastatinas), dominio de Colchicina (**Figura 14**).
- Estabilizadores de los microtubulos (Taxol, Taxotere, Discodermolida...) (**Figura 15**).

Colchicinas y combretastatinas son nuevos antitumorales que poseen dominios químicos con cierta semejanza estructural. La colchicina ya se encuentra en el mercado como antitumoral aunque desde hace muchos años se utiliza para tratamiento de la gota y las combretastatinas saldrán pronto al mercado.

Resulta muy importante mencionar que el antitumoral Yondelis desarrollado por Zeltia (Pharmamar, España) en una aventura junto con la Americana Jhonson&Jhonson ha sido aprobada por la EMEA en julio de 2007, tratándose de un producto de origen marino (**Figura 16**).

Nuestro grupo de investigación en el área de búsqueda de nuevos antitumorales y temas relacionados hemos encontrado algunos productos con utilidad en quimioterapia, multirresistencia a fármacos (MDR) y quimioprevención (**Figura 17**).

Así nos encontramos inmersos en un programa de desarrollo de nuevos fármacos antitumorales basados en estructuras de productos naturales con estructura de orto y para naftoquinonas procedentes de *Bignoniáceas* (**Figura 18**). Hemos abordado también la

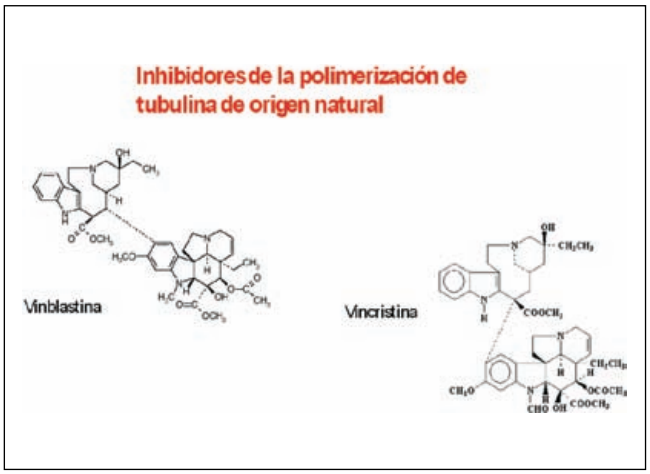



**Figura 14**

**Figura 16**

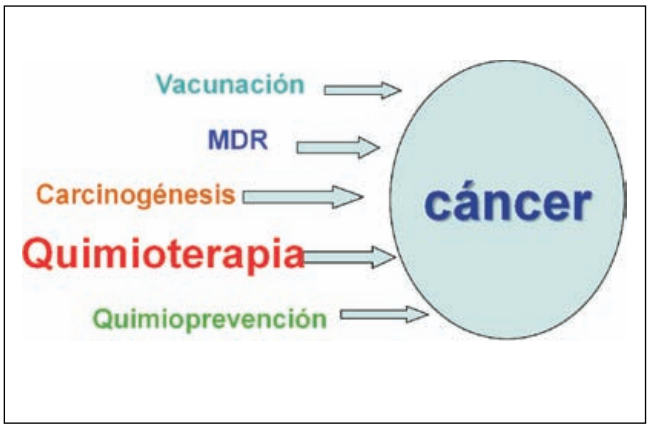



**Figura 17**

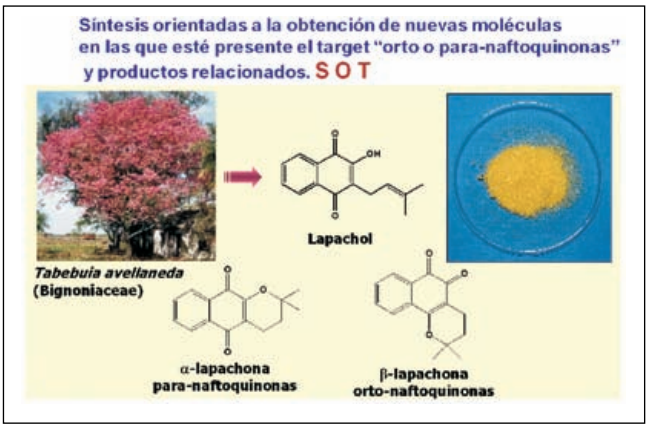



**Figura 18**

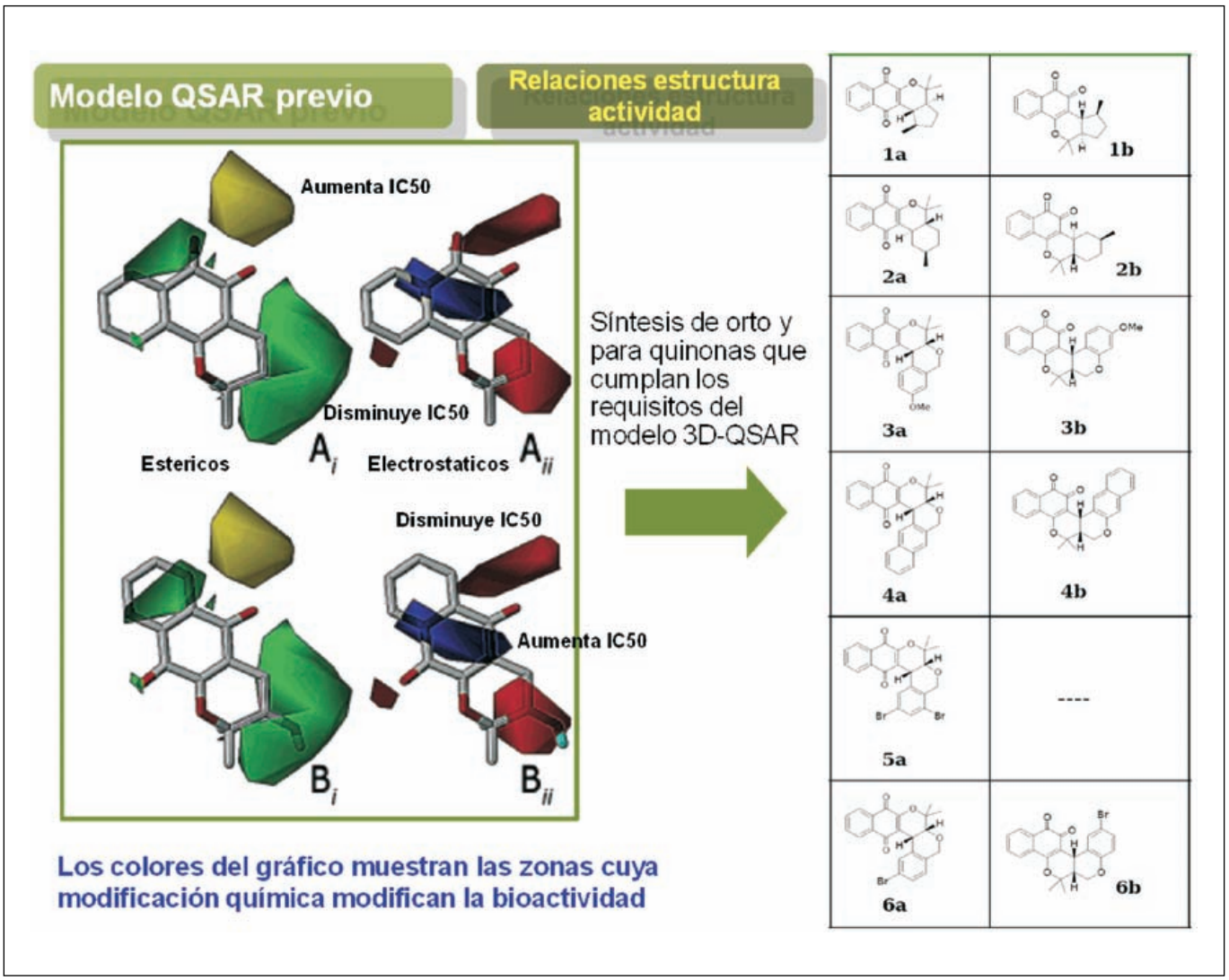



**Figura 19**

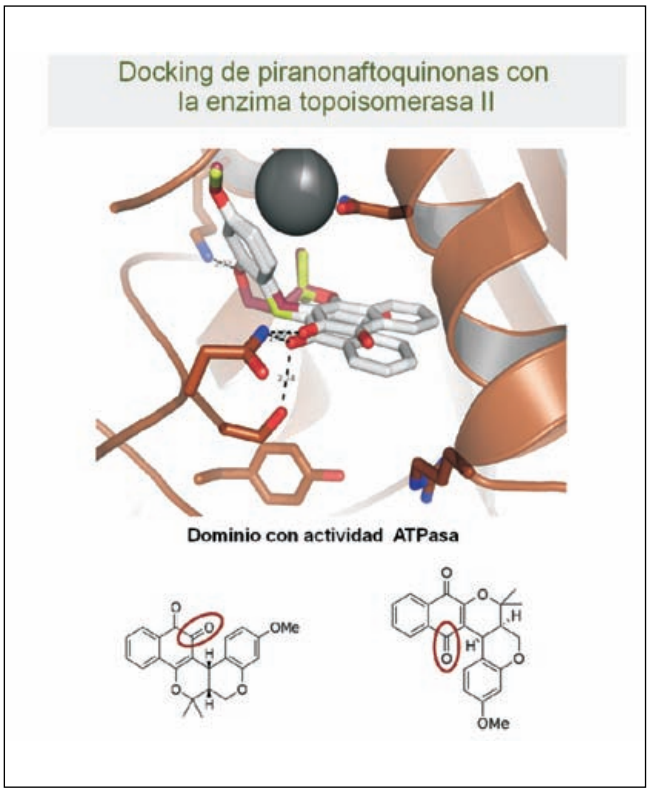



**Figura 20**

hemisíntesis de naftoquinonas relacionadas. Y la síntesis total de productos con sistemas quinónicos diversos (que imitan a los productos naturales). Se muestran los resultados de la modelización molecular y síntesis de los farmacóforos presentes en estas naftoquinonas y su relación con la actividad citotóxica en leucemia humana promielítica, habiéndose utilizado para ello modelos de células tumorales HL-60. Los resultados obtenidos nos han permitido abordar la síntesis actualmente en fase de desarrollo de moléculas más activas y más específicas.

Basándonos en las estructuras mostradas y en una quimioteca de productos relacionados hemos generado un modelo de farmacóforo mediante el uso de herramientas informáticas y se requieren tanto de los datos estructurales como de los resultados de bioactividad (**Figura 19**).

Con estas metodologías y el conocimiento de la estructura de las enzimas implicadas en los procesos patológicos que conducen al cáncer se puede analizar a nivel molecular la interacción de las moléculas candidatos a ser fármacos con dichas dianas (**Figura 20**). Los estudios tipo Docking permiten analizar la interacción entre el candidato a fármaco y algunas de las zonas de las enzimas que participan en los procesos de actividad. Siendo el punto de partida para diseñar sintéticamente moléculas más activas.

Otro ejemplo de uso de productos naturales en temas relacionados con el cáncer es el de los sesquiterpenos aislados de plantas de la familia *Celastraceae*. Estos componentes son potentes revertidores de la multirresistencia a fármacos, responsable de que algunos tratamientos quimioterápicos dejen de ser útiles por la aparición de la resistencia.

En muchas ocasiones la obtención de productos naturales en grandes cantidades resulta difícil puesto que se suelen aislar de fuentes naturales en muy pequeñas proporciones. Y por otro lado su síntesis suele ser complicada debido a la complejidad estructural **(Figura 21)**. Por todo ello se recurre a dos grandes posibilidades:

- Producción biotecnológica de plantas (**Figura 22**).
- Uso de microorganismos endófitos (**Figura 23**).

**Figura 21**

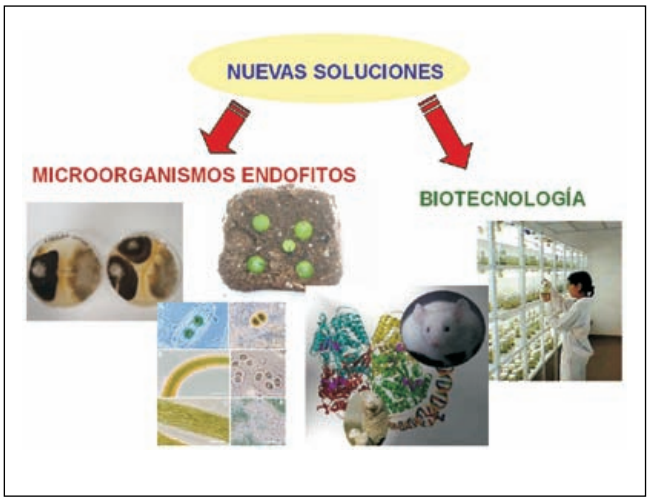



**Figura 22**

**Figura 23**

Se muestran a continuación unos datos acerca de los microorganismos endófitos cuyo estudio se inició con un carácter práctico en la última década del siglo XX y el desarrollo más importante se inició en el 2000. Se espera un aumento muy importante de trabajos en esta área de investigación en las próximas décadas.

A continuación y sin carácter extensivo mostramos algunos productos farmacéuticos ya en el mercado o bien en estadios avanzados de investigación que se obtienen a partir de microorganismos endófitos. Anteriormente se mostró el caso del antitumoral Yondelis (**Figura 24**).

Con estos datos hemos querido mostrar que las plantas y los microorganismos son maquinarias excelentes para la síntesis de metabolitos secundarios con extraordinarias estructuras tanto por su complejidad química como por su bioactividad. En el estado actual de la investigación químico farmacéutica resulta imposible abandonar el conocimiento que nos han suministrado tanto las plantas como los microorganismos como abandonar los productos que están en el mercado y que son de procedencia natural. El futuro está en aprovechar las excelentes propiedades biosintéticas de los seres vivos en beneficio de la salud (**Figuras 25**, **26**, **27**).

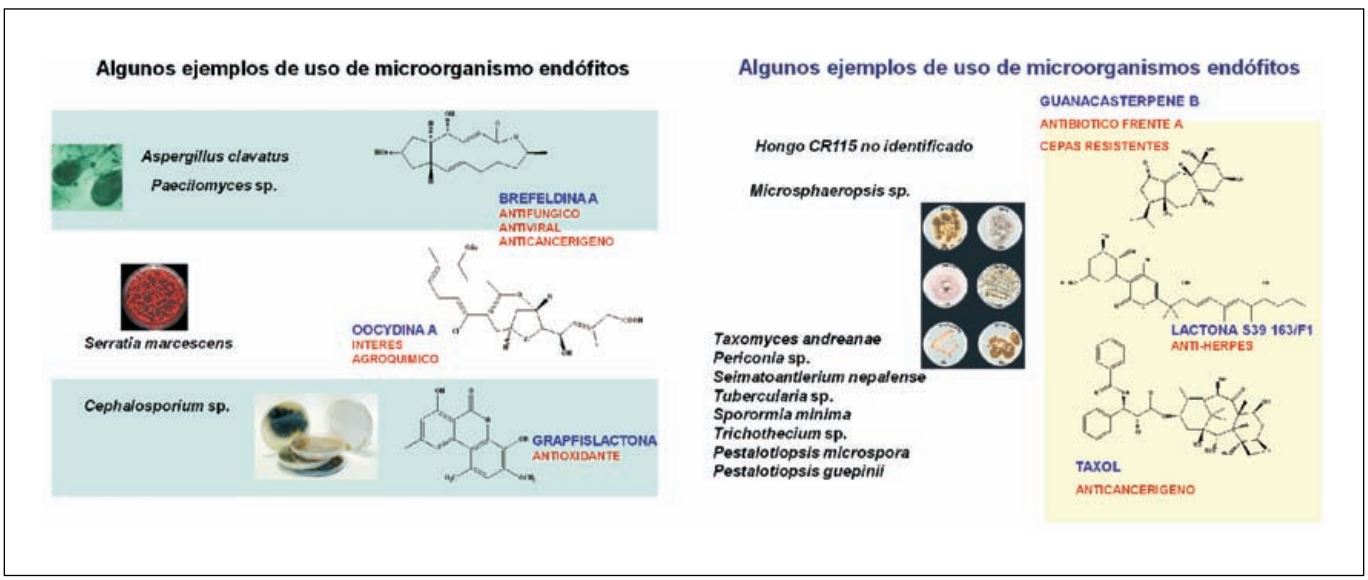



**Figura 24**

**Biotecnología de *Maytenus canariensis***

*Maytenus canariensis*

*Maytenus canariensis* (Celastraceae) única especie de esta familia, es endémica de las Islas Canarias, árbol-arbusto de 2-6m de altura, distribuido en el piso bioclimático del bosque termófilo (450-750 msnm). Está presente en todas las islas excepto Lanzarote.

La familia *Celastraceae* es una fuente rica de ésteres de sesquiterpenos dihidro-β-agarofuránicos, además de triterpenos de alto valor.

## Usos

- Tradicionalmente se ha utilizado como estimulante para aliviar la fatiga (masticado de hojas)
- Sus frutos molidos se han empleado para reducir tumores y abscesos cutáneos.
- También se han publicado sus propiedades insecticidas y disuasoria de la alimentación de larvas de insectos.

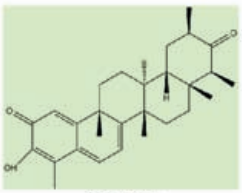
Recientemente, se ha incrementado el interés en los sesquiterpenos dihidroagarofuránicos por sus propiedades citotóxicas, antitumoral, su actividad inmunosupresora y por su capacidad para revertir el fenotipo de multiresistencia a fármacos (MDR) en células cancerígenas

Varios sesquiterpenos dihidroagarofuránicos presentes en *M. canariensis* han mostrado actividad retertidora del fenotipo MDR, encontrándose una potencial aplicación en terapia contra el cáncer

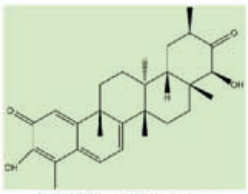
**Figura 25**

Además, se ha determinado la presencia de los triterpenos tingenona y 22b-hidroxitingenona, productos de alto valor añadido, en corteza de raíces.

Precursores de derivados hemisintéticos patentados de triterpenos de probada actividad inhibitoria de la enzima colinoquinasa, participante en multitud de procesos cancerígenos.



tingenona

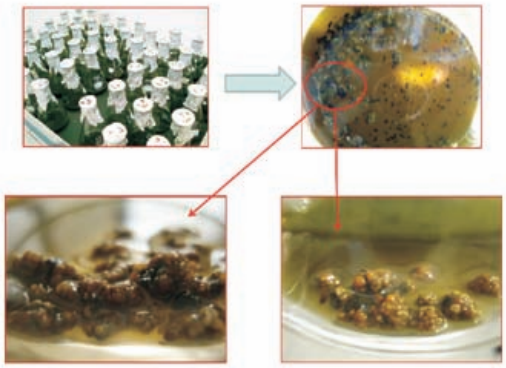


22b-hidroxitingenona

**Figura 26**

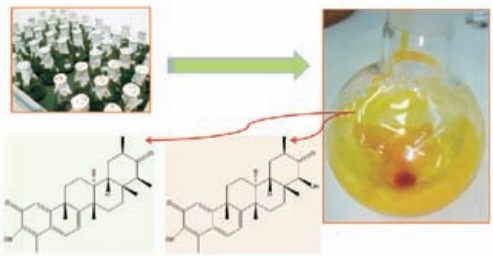
**Cultivos de *M. canariensis*, una fuente continua de triterpenos**

1) Inducción y establecimiento de cultivos *in vitro* de *M. canariensis*



2) Establecimiento y crecimiento de cultivos en suspensión de agregados celulares de *M. canariensis*

3) Evaluación de la producción de metabolitos secundarios en cultivo en suspensión de agregados celulares (30 días)



Tingenona 1,0-1,15%

22b-hidroxitingenona 1,25-1,45%

**Figura 27**