

## **LA FARMACIA NATURALEZA – FUENTE DE FÁRMACOS EN EL SIGLO XXI**

Oliver Callies\*

Instituto Universitario de Bio-Organica "Antonio González", Universidad de La Laguna, Avda. Astrofísico Francisco Sánchez 2, 38206 La Laguna, Tenerife, España. e-mail: callies.oliver@gmail.com

### **RESUMEN**

La naturaleza ha sido fuente de fármacos desde el inicio de la historia y en muchas culturas lo sigue siendo hoy en día, como en la medicina tradicional china o la ayurveda. Por otra parte, un 50% de los fármacos actualmente usados en la medicina del mundo occidental derivan directa o indirectamente de la naturaleza, como la Aspirina® o el Taxol®. El camino que una sustancia recorre desde la naturaleza hasta convertirse en un nuevo fármaco es largo, laborioso y, en general, muy costoso. Los pasos más importantes a lo largo de este camino son el aislamiento de la fuente natural, elucidación estructural de los metabolitos aislados, sus ensayos en diferentes sistemas biológicos, hasta llegar a las fases clínicas y, finalmente - si todo va bien - la aprobación por la FDA o EMEA. La aparición de nuevas enfermedades infecciosas, la persistencia de enfermedades que aún no tienen tratamiento o la aparición de resistencia, amenazan la eficacia de los medicamentos actualmente en uso. La naturaleza nos puede proporcionar nuevas sustancias más eficaces y quizá con menos efectos secundarios para enfrentarnos a las enfermedades más impactantes de nuestro tiempo y del futuro.

**Palabras clave:** Productos naturales, elucidación estructural, actividades biológicas, desarrollo de nuevos fármacos

### **NATURE PHARMACY – SOURCE OF DRUGS IN THE XXI CENTURY**

#### **ABSTRACT**

Nature has been a source of drugs since the beginning of the history and many cultures such as China and India still using it today. On the other hand, 50% of drugs currently used in Western medicine directly or indirectly derived from nature, such as Aspirin® or Taxol®. The path traveled by a substance from nature to become a new drug is long, cumbersome, and generally very expensive. The most important steps along this path are the natural source isolation, structural elucidation of isolated metabolites, essays in different biological systems, until reach the clinical phases and finally - if all goes well - the approval by FDA or EMEA. The emergence of new infectious diseases, intractable diseases and drug resistance threatens the effectiveness of drugs currently in use. Nature can provide new and more effective substances and maybe with fewer side effects to deal with current and future health threats.

**Keywords:** natural products, structural elucidation, biological activities, development of new drugs

A muchos de nosotros, cuando estamos resfriados, nos gusta tomar una infusión. Pero ¿por qué, en esta situación de malestar, preferimos una infusión caliente a tomar agua fría? Por una parte, la infusión nos proporciona calor, lo que nos hace sentir mejor, sobre todo en caso de escalofríos por la fiebre y por otra, da sabor al agua. Pero, a parte de eso, la razón más importante es que el agua extrae de la planta sustancias bioactivas que ayudan al organismo en el proceso de defensa frente a la infección.

### **Un árbol contra el dolor de cabeza.**

Ya desde el inicio de la historia, el hombre ha usado plantas medicinales como fuente natural de medicamentos. Los Romanos y los Griegos, por ejemplo, usaron la corteza del sauce para aliviar el dolor o para bajar la fiebre. La corteza de este árbol contiene una sustancia denominada salicina, del término botánico del sauce: *Salix*. Esta sustancia, en el hígado, se transforma en el ácido salicílico, que posee los efectos descritos pero, al mismo tiempo, provoca úlceras gástricas. Por esta razón, a finales del siglo XIX, un químico alemán, con la idea de ayudar a su padre que tenía que tomar esta medicación, intentó reducir sus efectos secundarios y encontró que la combinación del ácido salicílico con una molécula de ácido acético, sustancia característica del vinagre, reducía dichos efectos dañinos. De este modo desarrolló un fármaco, el ácido acetilsalicílico, conocido en todo el mundo como Aspirina® (Schrör, 2009).

Sin embargo, la aplicación directa de plantas en el tratamiento de enfermedades muchas veces es difícil de controlar. Una planta está expuesta a una gran cantidad de influencias por su entorno natural, luz, agua, nutrientes, etc. Así, por ejemplo, una Salvia, que en general requiere mucha luz, en un sitio poco luminoso biosintetiza menos sustancias medicinales, lo que se nota en que sus hojas son menos aromáticas. Por ello, es casi imposible saber la concentración de sus sustancias activas y la dosis terapéutica correcta. Por otra parte, la planta contiene un cóctel complejo de compuestos y entre ellos están las sustancias con el efecto deseado, junto a las sustancias perjudiciales. Por eso, para controlar el efecto terapéutico, es necesario separar los componentes activos. En general, éste es un proceso largo y costoso, que requiere un proceso de extracción y el uso de técnicas cromatográficas. Además, teniendo los principios activos aislados, éstos serán más efectivos y selectivos.

### **La naturaleza como cofre de nuevos medicamentos.**

Hoy día, más de la mitad de los medicamentos recetados en el mundo son sustancias naturales o bien preparados por modificación de ellos (Cragg, Newman, 2009). Por otra parte, las plantas medicinales siguen siendo la base de los sistemas de salud de aproximadamente el 65% de la población mundial, como por ejemplo la medicina tradicional china y la ayurveda de la India (Cragg et. al., 2009).

Sin embargo, en la naturaleza, con su inmensa biodiversidad, quedan numerosas especies aún sin estudiar por sus sustancias bioactivas y que potencialmente puedan ser útiles en el tratamiento de muchas afecciones. Estos organismos, que en millones de años han evolucionado desarrollando sustancias efectivas en la defensa o la competencia, pueden ser plantas, organismos marinos, microorganismos, hongos, endófitos, insectos, entre otros. Por otra parte, el descubrimiento de nuevos ecosistemas, como por ejemplo las fuentes submarinas de aguas calientes, abre una amplia gama de nuevos organismos para futuras investigaciones (Thornburg et. al., 2010). Por ello, los científicos están estudiando organismos de todas partes del mundo por sus propiedades medicinales, para encontrar nuevas moléculas que puedan servir como base de nuevos fármacos para lograr un tratamiento farmacológico más eficaz y con menos efectos secundarios. A parte de esto, para no hacer una búsqueda al azar, la mirada hacia la etnofarmacología y la medicina popular, es decir, el modo en el cual las diferentes culturas o incluso nuestros abuelos usaban la naturaleza en el tratamiento de enfermedades, nos puede proporcionar una idea de los efectos medicinales que podemos encontrar en un determinado organismo.

### **En busca de la estructura clave.**

Una vez obtenida una sustancia pura, hay que determinar su composición química o sea su estructura. Con este fin, se hace uso de numerosas técnicas, como la medida de su absorción de luz infrarroja y ultravioleta, con lo cual se pueden deducir ciertas características moleculares, así como por su fragmentación en espectrometría de masas. La herramienta que más información proporciona de un compuesto es, sin lugar a dudas, una técnica denominada resonancia magnética nuclear o RMN. Con esta técnica puntera, semejante a la resonancia magnética nuclear usada en medicina, se puede observar la presencia de ciertos átomos en la estructura y las características de su entorno químico. Mediante el análisis del espectro que se obtiene se puede reconstruir la estructura completa de la molécula. Otro método usado en la elucidación estructural es la espectroscopia de rayos X. Con esta técnica se obtiene una imagen de una sustancia en forma cristalina, que se puede describir como una fotografía, obteniéndose una imagen bidimensional de la molécula y cálculos matemáticos determinan la estructura tridimensional exacta de la misma.

Una vez que conocemos la estructura de una sustancia, se evalúan sus actividades biológicas. Estas pueden ser actividades antibacterianas, antivirales, como por ejemplo frente al virus del SIDA, o sea el VIH, antiparasitarias, antifúngicas, insecticidas o también actividades más específicas como por ejemplo frente a un cierto tipo de cáncer, por sólo citar algunos. Para aumentar su actividad, podemos modificar el compuesto químicamente para, posteriormente, observar si eso provoca un cambio en su actividad biológica. De este modo, se puede llegar a una sustancia que sea aún más activa, pero al mismo tiempo con menos efectos secundarios. Sin embargo, esa búsqueda es un proceso largo y se requiere preparar una gran batería de análogos del compuesto activo.

### **El problema de la cantidad.**

El trabajo con productos naturales es un trabajo laborioso y difícil porque, muchas veces, se trabaja a escala de microgramos o con sustancias que pueden degradarse fácilmente fuera de su entorno biológico. Si además, la fuente es un organismo poco abundante o difícil de conseguir, la recuperación del nuevo material de partida es difícil e incluso en ocasiones imposible. Por ello, hay que intentar sintetizar esa molécula en el laboratorio. Eso es indispensable para el desarrollo de un nuevo medicamento, ya que se necesitan grandes cantidades en el proceso de desarrollo. Más efectivo aún es la producción biogenética (Walsh, Fischbach, 2010). Un ejemplo es la hirudina, un anticoagulante aislado hace años de una sanguijuela, que hoy día se produce a escala industrial a partir de células de levadura modificadas biogenéticamente.

### **El misterioso caso del hongo que revolucionó la medicina.**

El ejemplo de un producto natural que seguramente cambió más la sanidad pública fue, sin lugar a dudas, el descubrimiento de la penicilina, el antibiótico prototipo. La penicilina es un producto de un hongo que se encontró al azar cuando contaminó un cultivo de bacterias. Hoy día, una vida sin antibióticos no se podría imaginar. Se usan para el tratamiento de enfermedades infecciosas, de modo preventivo. Las plantas también sirven como fuentes de nuevos fármacos. Así, una sustancia que se aisló de la corteza de *Taxus brevifolia*, una conífera, se usa hoy día en clínica como anticancerígeno: el taxol®.

Actualmente, el desarrollo de nuevos fármacos no se realiza al azar, sino mediante un diseño dirigido hacia una cierta actividad: el diseño racional de un nuevo fármaco. Asimismo, la química se enfrenta a los enfermedades de nuestro tiempo haciendo uso de nuevas herramientas informáticas, modelizando sustancias más activas y preparándolas posteriormente en el laboratorio para ensayar su potencial.

## **La guerra de los microbios y la necesidad de nuevos fármacos**

La peste y el cólera, se conoce por las historias de la Época Medieval y aunque siguen surgiendo algunos casos de peste en países en vías de desarrollo, la enfermedad, gracias a los antibióticos, se puede combatir. En cambio, las enfermedades de mayor mortalidad hoy día en el mundo son el cáncer, el SIDA o la malaria, entre otros. Además, la aparición de nuevas enfermedades infecciosas, la persistencia de enfermedades que aún no tienen un tratamiento adecuado o la aparición de resistencia, amenaza la eficacia de los medicamentos actualmente en uso y el tratamiento eficaz de estas enfermedades en el futuro. Así, en esta carrera contra las enfermedades, el desarrollo de nuevas sustancias más potentes y menos tóxicas es de vital importancia en nuestro sistema de salud.

## **El largo camino de un nuevo medicamento.**

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo, que requiere en general unos diez años e implica una gran inversión económica y personal. Los costos pueden llegar a varios millones de euros. En este proceso, la fase de descubrimiento (elucidación estructural, síntesis química y ensayos farmacológicos) de una nueva sustancia, aproximadamente, consume sólo una cuarta parte del tiempo. El resto está dedicado a los ensayos clínicos con aquellas sustancias que hayan superado los ensayos farmacológicos.

Si el compuesto no muestra efectos negativos y no pierde su actividad en el organismo vivo, se realizan los ensayos clínicos con un grupo pequeño de personas seleccionadas y después, no surgiendo problemas, con grupos más grandes hasta ser aprobado por la administración americana de fármacos (FDA) o europea (EMA) para ser lanzado al mercado. Sin embargo, muchas sustancias prometedoras en los ensayos in vitro en los laboratorios no son idóneas para pasar a la fase de ensayos en humanos (Smith, O'Donnell, 2006).

## **El potencial es enorme: conclusiones.**

Con todo eso se pone de manifiesto el impacto que tiene la gran variedad de especies en la naturaleza para la búsqueda de nuevos fármacos, ya que nos pueden suministrar nuevas sustancias que sean aún más efectivas que las que se encuentran en clínica hoy día o que curen enfermedades que aún no tienen un tratamiento adecuado. Si tenemos en cuenta la cantidad de especies vegetales en el mundo, estimada entre 300.000-500.000, sólo un 6-15% se han estudiado por sus propiedades farmacológicas. En cuanto a los organismos marinos las cantidades de organismos no estudiados son aún mucho mayor (Cragg et. al., 2009). Por otra parte, el uso de estos organismos en medicina y su cultivo a escala industrial, puede ayudar a protegerlos de la extinción.

El impacto social de las investigaciones en el campo del desarrollo de nuevos medicamentos es cada vez mayor y muchas personas ponen sus esperanzas de recuperación en los resultados asociados con la obtención de nuevos agentes terapéuticos. Asimismo, el desarrollo científico en esta área de descubrimiento de nuevas sustancias bioactivas y el desarrollo de las formas de administración de éstas es de vital importancia para lograr un tratamiento farmacológico más eficaz y con menos efectos secundarios y enfrentarnos así, a las enfermedades de hoy día y del futuro.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Cragg GM, Grothaus PG, Newman DJ. 2009. Impact of Natural Products on Developing New Anti-Cancer Agents. *Chem. Rev.* 109, 3012-3043.
- Cragg GM, Newman DJ. 2009. Nature: a vital source of leads for anticancer drug development. *Phytochem. Rev.* 8, 313-331.
- Schrör C, 2009. Geschichte von Acetylsalicylsäure [trad.: Historia del ácido acetilsalicílico]. *Pharm. Unserer Zeit* 4, 306-313.
- Smith, CG, O'Donnell JT. 2006. *The Process of New Drug Discovery and Development*. 2ª edición, Informa Healthcare USA, Inc. (editor). Nueva York, USA.
- Thornburg CC, Zabriskie TM, McPhail KL. 2010. Deep-Sea Hydrothermal Vents: Potential Hot Spots for Natural Products Discovery. *J. Nat. Prod.* 73, 489-499.
- Walsh, CT, Fischbach MA. 2010. *Natural Products Version 2.0: Connecting Genes to Molecules*. *J. Am. Chem. Soc.* 132, 2469-2493.