

# El papel de los productos naturales en el mercado farmacéutico actual

Carlos Jiménez

**Resumen:** En este artículo se pretende resaltar la importancia de los productos naturales en el mercado farmacéutico mundial y el papel fundamental que juegan en la búsqueda de nuevos fármacos en la actualidad. La gran efectividad de estas estructuras privilegiadas, viables como puntos de partida o cabezas de serie y biológicamente comprobados, puede explicarse mediante un razonamiento basado en la evolución del genoma y de las proteínas implicadas.

**Palabras clave:** Producto natural, bioactividad, estructura privilegiada, descubrimiento de fármacos, dominios proteicos.

**Abstract:** This article aims to highlight the importance of natural products in the global drug market and the key role they play in the search for new drugs today. The great effectiveness of these privileged structures, viable starting points or seeded and biologically tested, can be explained by reasoning based on genome evolution and proteins involved.

**Keywords:** Natural product, bioactivity, privileged structure, drug discovery, protein domain.

## Introducción

Aunque estrictamente hablando un producto natural (PN) se podría considerar todo compuesto orgánico producido por cualquier organismo vivo, el término suele identificarse con el de un compuesto químico de bajo peso molecular (generalmente menor de 1500 uma) que es sintetizado por organismos biológicos.<sup>1</sup>

A pesar de que los PNs fueron el origen de muchos fármacos, muchas empresas farmacéuticas han disminuido o incluso eliminado en los últimos años las investigaciones sobre ellos. Entre las diversas razones que lo explican se encuentran las dificultades que ofrece su estudio,<sup>2</sup> como son: 1) la forma tradicional de su estudio (extracción, actividad, aislamiento y caracterización estructural) era lenta y muy laboriosa; 2) el problema de suministro y la complejidad de sus estructuras, con numerosos centros quirales y sustituyentes oxigenados, hace que la identificación de un producto muy activo no garantice su disponibilidad para su desarrollo como fármaco; 3) problemas relacionados con la propiedad intelectual, el hecho de que muchos descubrimientos realizados en este campo por organismos públicos de investigación no sean protegidos por una patente dificulta, e incluso impide, su desarrollo por las industrias farmacéuticas; 4) problemas políticos

sobre la biodiversidad, sobre todo a partir del *Convenio de la Biodiversidad* firmado en 1992 en Río de Janeiro (Brasil) para evitar la biopiratería, esto obliga a negociar acuerdos, en algunos casos muy costosos, para realizar recolecciones en países extranjeros; 5) la sinergia de los distintos componentes presentes en los extractos naturales hace que la actividad que manifiestan los PNs una vez aislados sea menor en algunos casos que la del extracto inicial; 6) problemas de reproductividad al intentar encontrar los mismos productos en la misma fuente natural debido a la gran variabilidad de su composición, influida a su vez por numerosos factores externos; y 7) la presencia de falsos positivos, o de principios activos ya conocidos, puede convertir los procesos extractivos en inútiles, es el caso de algunos antibióticos como la estreptomina, que se ha encontrado en el 1% de los actinomicetos terrestres.

Por otra parte, la aparición de los denominados ensayos de alta producción (*High Throughput Screening*, HTS), el desarrollo de los métodos computacionales, impulsando el diseño de modelos moleculares basados en el ordenador, y el espectacular desarrollo de la biología molecular que ha hecho posible, entre otras muchas cosas, conocer el genoma humano, trajeron consigo que las etapas relacionadas exclusivamente con la química se convirtieran en el verdadero cuello de botella de los programas de descubrimiento de nuevas entidades químicas bioactivas. Todo esto supuso una gran presión sobre los químicos para que suministraran el gran número de compuestos que requerían las nuevas metodologías de los ensayos farmacológicos.

El desarrollo de la química combinatoria a principios de los 90, con la obtención de un gran número de derivados en torno a una misma estructura, hizo pensar que resolvería totalmente el problema de suministro de análogos. Esta técnica levantó grandes expectativas en la búsqueda de nuevos fármacos, ya que es rápida, produce un gran número de compuestos, es más barata que el estudio de los PNs a partir de fuentes naturales y además, resuelve los problemas de propiedad intelectual. Sin embargo, la química combinatoria, que ha originado la síntesis de millones de compuestos muy similares entre ellos, no ha producido los resultados esperados. Incluso algunas colecciones de compuestos que se obtuvieron no han producido ninguna molécula activa, ya percibiéndose a finales de la década de los 90 que esta estrategia de desa-



C. Jiménez

Área de Química Orgánica, Departamento de Química Fundamental, Faculdade de Ciências, Campus da Zapateira, Universidade de A Coruña, 15071 A Coruña  
C-e: [carlos.jimenez@udc.es](mailto:carlos.jimenez@udc.es)

Recibido: 31/01/2013. Aceptado: 30/05/2013.

rollo de moléculas sintéticas *de novo* como candidatos a nuevos fármacos no estaba dando los frutos esperados. Hubo que esperar hasta el 2005 para que el antitumoral **sorafenib** (Nexavar<sup>®</sup>) fuese aprobado por la FDA como el primer ejemplo de un fármaco obtenido como molécula *de novo* mediante química combinatoria (Figura 1).<sup>3</sup> Sin embargo, a pesar de que la complejidad de determinadas moléculas activas restringe las posibilidades de que puedan ser aplicadas las técnicas de química combinatoria, su aplicación en la optimización estructural, una vez que ha sido identificado la estructura de un cabeza de serie, tiene una gran potencialidad.

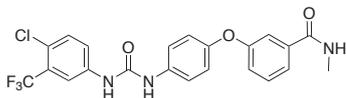


Figura 1. Estructura del antitumoral sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>).

De esto se concluyó que uno de los aspectos determinantes en la calidad de las colecciones de estructuras químicas (quimiotecas) no era solo su número, sino su diversidad estructural y relevancia biológica (propiedades farmacológicas). De aquí surgió el concepto de “Síntesis Orientada hacia la Diversidad Estructural” introducido por Schreiber (DOS, *Diversity Oriented Synthesis*)<sup>4</sup> como uno de los factores cruciales que determina el grado de calidad de una quimioteca. Este requisito es en realidad una de las propiedades más valiosas que poseen los PNs en la búsqueda de nuevos fármacos.

Un hecho constatable es que, a pesar de los grandes avances que se están logrando en biología molecular, la productividad de la industria farmacéutica ha disminuido mucho en los últimos años. La mayoría de los nuevos fármacos aprobados son nuevas indicaciones de fármacos conocidos o combinaciones entre ellos. Pero el número de nuevas entidades químicas (NCEs) aprobadas como fármacos en los últimos años (Figura 2) ha descendido de forma significativa, pasándose de un promedio de 43 por año en la década de los 80 al de 23 en la pasada década.<sup>3</sup>

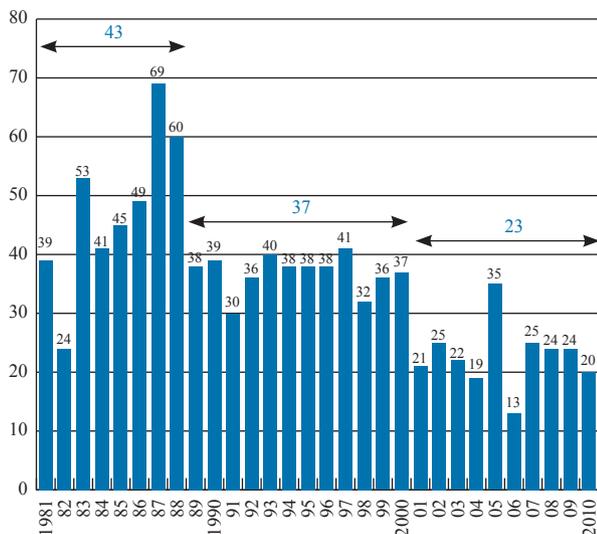


Figura 2. Número de nuevas entidades químicas de moléculas pequeñas (SMNCE) aprobadas en el período 1981 hasta 2010.<sup>3a</sup>

Esta disminución plantea de nuevo la cuestión de cómo y dónde se deben buscar nuevas estructuras químicas con las propiedades biológicas deseadas. En un artículo publicado en la revista *Chemical & Engineering News* en el 2003 se mencionaba: “Las causas de dicho declive son debidas a muchos factores, pero una de ellas pudo haber sido la disminución del interés hacia los PNs en los programas de descubrimiento de nuevos fármacos, después de que la industria farmacéutica se volcase hacia las nuevas tecnologías, particularmente la química combinatoria”.<sup>5</sup> Los productos naturales, como veremos a continuación, son estructuras privilegiadas, al ser puntos de partida viables y biológicamente válidos en el diseño de quimiotecas de calidad.

## Evolución del impacto de los PNs en el mercado farmacéutico mundial

Uno de los primeros artículos donde se analiza el mercado farmacéutico en función de su relación con estructuras de los PNs fue publicado en 1976 por Farnsworth y Morris, en el que se recogen datos del período 1959-1973.<sup>6</sup> En ese artículo publican que de todos los fármacos vendidos en Estados Unidos correspondientes al año 1973, el 25% poseían ingredientes activos que eran derivados de las plantas, el 13,3% procedían de microorganismos, siendo principalmente antibióticos, mientras que un 2,7% provenían de fuentes animales. El resto se correspondía a fármacos exclusivamente sintéticos. Es decir, según ese estudio, el 41% de los fármacos prescritos en Estados Unidos ese año, se correspondían con compuestos que procedían de fuentes naturales.

En los últimos años se han publicado una serie de artículos<sup>2,3,7</sup> que revelan que los PNs no sólo fueron el origen de muchos fármacos en el pasado, sino que todavía se pueden seguir considerando una fuente inagotable de moléculas activas en la búsqueda de nuevas cabezas de serie y que suponen una importante aproximación en el descubrimiento de nuevos fármacos y en los procesos de su desarrollo. Es de destacar los artículos publicados por Newman y Cragg (Instituto Nacional del Cáncer, NCI, Estados Unidos), que muestran la evolución del peso de los PNs en el descubrimiento de nuevos fármacos cubriendo, en su último artículo, el período comprendido entre 1981-2010.<sup>3a</sup>

Los fármacos cuyas estructuras están relacionadas de alguna forma con la de un PN pueden ser catalogados, siguiendo la clasificación<sup>3c,d</sup> de Newman y Cragg, en las siguientes categorías:

Por un lado, estarían los fármacos que de una forma u otra estarían relacionados con la estructura de un PN, a los que podríamos llamar como “naturales”. Ellos consideran las siguientes principales categorías:

- Los denotados por la letra N se corresponden a aquellos fármacos que se usan tal como han sido aislados de su fuente natural, es decir, implican PNs no modificados. Ejemplos resaltables son el antitumoral **vincristina**, obtenido del arbusto *Catharanthus roseus* de Madagascar, responsable del aumento de la supervivencia de niños con leucemia, y el inmunosupresor **rapamicina**, aislado de una planta de la isla de Pascua (Chile), que se usa sobre todo en el trasplante de riñón.

- Los **ND** son aquellos que se obtiene mediante una modificación directa del PN, denominados muchas veces como semisintéticos. El antiviral contra la gripe **laninamivir**, introducido en 2010, fue modelado a partir del ácido **N-acetil-neuramínico** (Figura 3).
- Los **S\*** se corresponden con los fármacos obtenidos por síntesis total pero el farmacóforo que poseen es el de un PN. Ejemplos clásicos que se encuadrarían dentro de esta categoría son la **pentazocina** que obtenida a partir de la estructura de la morfina provoca menos adicción, la **procaina** y la **petalina** diseñados a partir de la cocaína, que fueron, a su vez, la base de la preparación del **besilato de atracurio**, que es un potente agente bloqueante neuromuscular, y el antitumoral **Ara C**, basado en la estructura de los PNs marinos **spongimidina** y **spongouridina** que fueron aislados de la esponja *Tethya cripta*, que fueron además la base del desarrollo de los nucleósidos antivirales como el **AZT** (Figura 3).
- Los productos “biológicos” se corresponden a proteínas o péptidos, aislados de organismos o producidos por biotecnología (catalogados como **B**) y las vacunas (**V**), siendo la mayoría obtenidos de mamíferos.

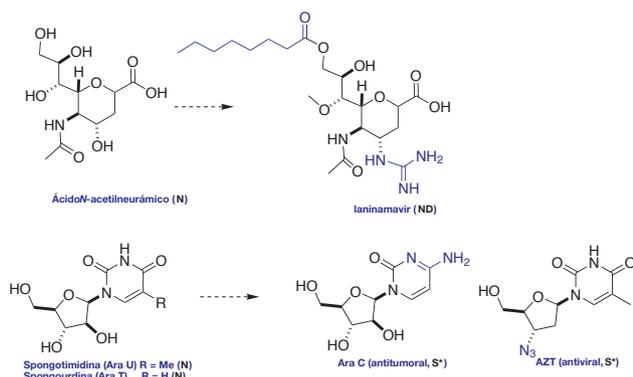


Figura 3. Ejemplos de fármacos en las categorías ND y S\*.

Adicionalmente, se considera una subcategoría, a la que denominan como **NM** (PN mimético), que se refiere a un fármaco sintético que fue diseñado a partir del conocimiento adquirido sobre un PN, aunque su estructura no guarda mucha relación con la del PN original. Los fármacos que caen dentro de esta nueva categoría son encuadrados a su vez en dos subgrupos, distinguiendo aquellos que poseen una relación más directa con la del PN, denotados por **S\*/NM**, y los que no presentan una relación tan clara, siendo necesario una búsqueda más profunda, a los que se denominó **S/NM**. Ejemplos de fármacos dentro de la subcategoría **S\*/NM** son los  $\beta$ -agonistas, modelados a partir de la estructura de la dopamina. En estos casos, la obvia relación estructural de esos compuestos con sus precursores y el similar mecanismo de acción los encuadra dentro de la subcategoría **S\*/NM**. El **losartan** constituye un ejemplo ilustrativo de un nuevo fármaco dentro de la subcategoría **S/NM**. Los iniciales inhibidores del receptor angiotensina II (AT1R) eran de naturaleza peptídica y no actuaban de forma muy efectiva. El primer inhibidor no peptídico surgió en realidad de la estructura de un PN. En 1982 la compañía farmacéutica Takeda patentó la estructura de tres metabolitos aislados de un microorganismo

como agentes antihipertensivos de baja potencia. Años más tarde, la empresa DuPont encontró, mediante simples cálculos computacionales, que estos compuestos podrían bloquear de forma efectiva el receptor angiotensina II (AT1R) mediante pequeñas variaciones estructurales. Así, postulando que la presencia de un segundo grupo carboxilato en la posición *para* en el anillo de fenilo implicaría una carga negativa, se diseñó la preparación de este análogo sintético que resultó poseer una afinidad 10 veces superior. Este hallazgo impulsó la síntesis de otros análogos que finalmente condujeron a la obtención del **losartan** (Figura 4).<sup>3c</sup>

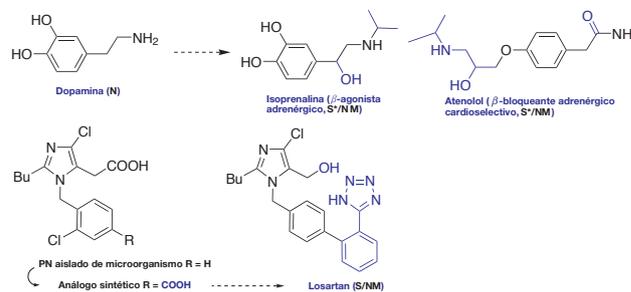


Figura 4. Ejemplos de fármacos en las subcategorías S\*/NM y S/NM.

Por otro lado, estarían los fármacos exclusivamente sintéticos cuyas estructuras, en principio, no poseen ninguna relación con la de un PN, denominados por la letra **S**.

Newman y Cragg llevaron a cabo un estudio, empleando la anterior clasificación, del origen de las 1330 nuevas entidades químicas de moléculas pequeñas (**SMNCEs**) aprobadas en el período 1981-2010, basándose en los datos obtenidos del *Annual Reports of Medicinal Chemistry* (ARMC) de la *Federal Drug Administration* (FDA), del *Drugs News and Perspective* y de la Base de datos Prous (nombrada en la actualidad como Thompson-Reuters, *Integrity*). Dicho estudio mostró que el 64% de los nuevos fármacos aprobados en el mencionado período (se excluyen las catalogados como **B** y **V**), abarcando todas las enfermedades y países, tienen alguna relación con la estructura de un PN. En la Figura 5 se muestra su distribución en las distintas categorías.<sup>3a</sup> Este porcentaje sube hasta el 71% si se incluyen las categorías **B** y **V**.

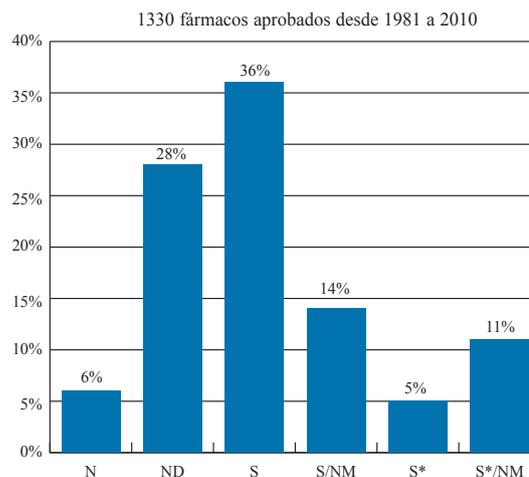


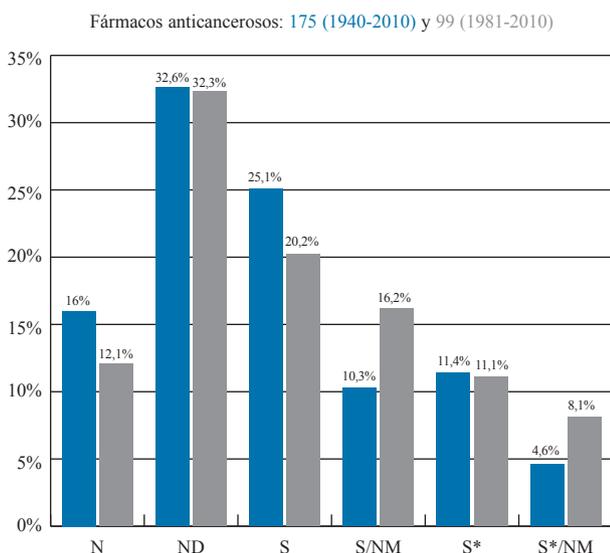
Figura 5. Distribución del origen de los 1330 fármacos aprobados en el período (se excluye los catalogados como **B** y **V**).<sup>3a</sup>

Si solo se tuvieran en cuenta aquellas estructuras de los nuevos fármacos aprobados que guardan una relación muy próxima a la del PN, es decir, los catalogados como N y ND, el mencionado estudio refleja que el porcentaje es superior al 30% en la mayoría de los años en el periodo estudiado, alcanzándose incluso el 50% en el año 2010.

En el caso específico del tratamiento de algunas enfermedades, principalmente en el campo de los anticancerosos y antibacterianos, esos porcentajes son aún mayores.

### Fármacos anticancerosos

El análisis de los agentes anticancerosos abarca desde 1940 hasta 2010. De los 175 nuevos fármacos como moléculas pequeñas aprobados en ese periodo, 131, es decir el 74,9%, tienen alguna relación con la estructura de un PN y 85 (48,6%) son PNs o derivan directamente de ellos. Incluso, cuando este análisis recoge un periodo más reciente, entre 1981-2010 donde se aprobaron un total de 99 fármacos como moléculas pequeñas, dicho porcentaje no solo no decrece sino que aumenta, pasando al 79,8%. Su distribución por categorías se muestra en la Figura 6.

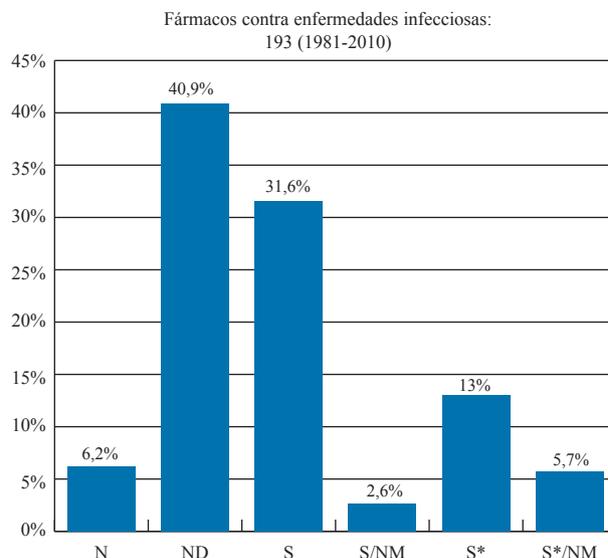


**Figura 6.** Distribución del origen de los fármacos anticancerosos aprobados entre 1940-2010 ( $N = 175$ , azul) y 1981-2010 ( $N = 99$ , marrón) (se excluye los catalogados como **B** y **V**).<sup>3a</sup>

### Fármacos contra enfermedades infecciosas

Aquí se encuadran los fármacos antibacterianos, fungicidas, antiparasitarios y antivirales. De forma global, se aprobaron en esos 30 años un total de 193 fármacos (de nuevo excluyendo los **B** y **V**), de los que el 68,4% corresponden a los relacionados con los PNs. En la Figura 7 se muestra la distribución para cada una de las categorías anteriormente mencionadas. En el caso específico de los antibacterianos (104 en total), ese porcentaje llega al 75% (78), de los que 77 de ellos se encuadran dentro de las categorías N y ND.

Aunque en el caso de los antidiabéticos el porcentaje de “naturales” llega al 79%; en otras áreas terapéuticas, como a



**Figura 7.** Distribución del origen de los 193 fármacos aprobados contra enfermedades infecciosas (antibacterianos, fungicidas, antiparasitarios y antivirales) en el periodo 1981-2010 (se excluye los catalogados como **B** y **V**).<sup>3a</sup>

las que pertenecen los antihistamínicos, diuréticos e hipnóticos etc., la mayoría son exclusivamente sintéticos. Mencionar además que entre los fármacos más vendidos en el mundo en los últimos años, los relacionados con los PNs se encuentran entre las primeras posiciones.<sup>7b</sup> La **atorvastatina** (lipitor®) cuya estructura se basa en la de los PNs **mevastatina** y **lovastatina**, es desde hace varios años el fármaco más vendido para el control de la hipercolesterolemia.

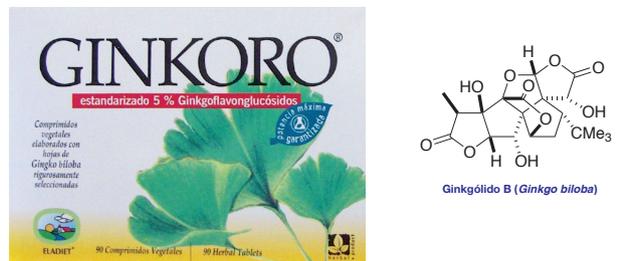
Estos datos demuestran estadísticamente el importante papel que siguen jugando los PNs en el descubrimiento de nuevos fármacos para el tratamiento de las enfermedades humanas, y que siguen siendo una de las principales fuentes en su descubrimiento. El porcentaje de fármacos que tienen alguna relación con la estructura de un PN no sólo no ha decrecido, sino que sigue aumentando, a pesar de la disminución del interés de muchas empresas farmacéuticas en los programas de descubrimiento de nuevos fármacos a partir de los PNs.

### Farmacia natural y nutracéuticos

También hay que citar la denominada *farmacia natural*, ya que en las anteriores estadísticas no se tiene en cuenta el mercado de plantas medicinales y otros extractos naturales. Además de ser mayoritario en países del Tercer Mundo, donde vive el 80% de la población mundial, las ventas de extractos de plantas medicinales en Europa se han ido incrementado espectacularmente en los últimos años.<sup>8</sup>

El uso de extractos es apropiado para aquellas fuentes naturales que exhiben una débil o poco específica actividad farmacológica, desconociéndose en muchos casos cuáles son los verdaderos principios activos. El comercio de plantas medicinales mueve en Europa más de 200 millones de euros en exportación y 300 millones de euros en importación.<sup>9</sup> El **hipérico** (*Hypericum perforatum*), denominado “prozac natural” se toma para tratar depresiones leves, fatiga física y psíquica o alteraciones del sueño. En Alemania, donde dos de cada tres

pacientes acuden a tratamientos naturistas, se prescriben más de 11 millones de recetas al año, número que triplica las del **prozac**, el antidepresivo más famoso del mundo. El **ginkgo**, *Ginkgo biloba* (Ginkgoaceae), es un árbol procedente de China que se emplea por sus propiedades contra el envejecimiento y para tratar desordenes circulatorios periféricos y cerebrovasculares. Su efectividad se cree que es debida a su contenido en flavonoides, que actúan como antioxidantes al capturar los radicales libres, y en las lactonas terpénicas ginkgolidos (Figura 8), potentes inhibidores del factor de activación de plaquetas (PAF), y bilobálicos, implicados en su actividad antioxidante y efecto neuroprotector.



**Figura 8.** Preparado comercial de **ginkgo** (*Ginkgo biloba*) que se vende en España y **ginkgolido B**.

El **ginseng** o *Panax ginseng*, que se utiliza por su acción tónica y estimulante, es indicado para el estrés, el cansancio y contra el envejecimiento, y la *Valeriana mexicana* (como sedante), constituyen otros ejemplos.

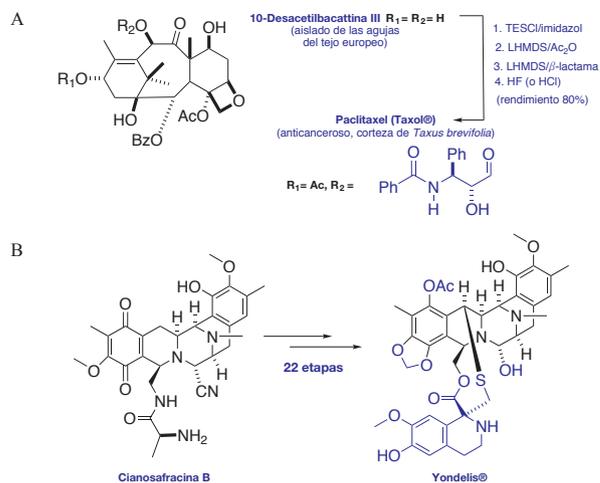
El vacío legal que hay sobre el uso de plantas medicinales, ya que no solo se venden en farmacias, sino también en herbolarios, supermercados y otro tipo de instalaciones sin excesivo control, como mercadillos y ferias, es realmente preocupante, porque en muchos casos se desconoce su toxicidad. Por ejemplo, está demostrado que el **hipérico** es incompatible con determinados fármacos. Para asegurar una calidad estándar y una eficacia terapéutica constante es necesario estandarizar los extractos en relación con su composición química.<sup>10</sup>

Por último, dentro de este apartado se podrían incluir los nutracéuticos. Este término fue acuñado, en 1989, a partir de “nutrición” y “farmacéutico”, definiéndose como el alimento (o parte de un alimento) que suministra beneficios médicos o beneficiosos para salud, incluyendo la prevención y/o tratamiento de las enfermedades.<sup>11</sup> Un término más general es el de alimento funcional, que se refiere a aquellos alimentos enriquecidos en determinados nutrientes o sustancias beneficiosas para salud.<sup>12</sup> Muchos de ellos contienen sustancias de origen natural. Entre los productos estrella destacan la glucosamina (ensayos clínicos han demostrado su efectividad para el tratamiento de dolencias), la *S*-adenosil metionina y los ácidos grasos esenciales como el omega-3.

## Los PNs como materia prima en la síntesis de fármacos

Existen muchos fármacos comerciales cuyas síntesis totales son muy caras o inviables, por lo que son obtenidos por las empresas farmacéuticas a través de una serie de sencillas reacciones a partir de un PN que se encuentra de forma abundante en una fuente natural fácilmente accesible.

Además del ejemplo clásico del esteroide **diosgenina**, que aislado de la batata o ñame mexicano *Dioscorea tokoro* constituye la materia prima para sintetizar muchos esteroides anabólicos y antiinflamatorios comerciales, existen otros ejemplos más recientes. Uno de los más ilustrativos lo constituye el potente agente anticanceroso **paclitaxel** (registrado por Bristol-Myers Squibb con el nombre de **taxol**<sup>®</sup>). Se extrae de la corteza del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* (Taxaceae) y fue aprobado por la FDA en 1992 para tratar el cáncer avanzado de ovario y posteriormente contra tumores de mama. Su comercialización estuvo bloqueada por los graves problemas de su suministro. Su síntesis total es impracticable a nivel industrial y la corteza de un árbol de *T. brevifolia* de unos 200 años no proporciona la cantidad suficiente de paclitaxel, ni siquiera para tratar un paciente. Afortunadamente, el desarrollo de un procedimiento sintético en pocas etapas a partir de **10-desacetil baccatina III**, un PN abundante aislado de las hojas del tejo europeo *Taxus baccata*, muy común en Inglaterra, supuso la solución de este problema (Figura 9A).<sup>13</sup> Otro ejemplo muy ilustrativo es el del agente antitumoral **trabectedina (ET-743)** contra el sarcoma de tejidos blandos y el cáncer de ovario aislado del tunicado *Ecteinascidia turbinata*. Es comercializado por Pharmamar (Zeltia) bajo el nombre **Yondelis**<sup>®</sup>, obteniéndolo mediante semisíntesis a partir de cianosafracina, que a su vez se obtiene por fermentación de la bacteria *Pseudomonas fluorescens* (Figura 9B).<sup>14</sup> Más recientemente tenemos el caso del antiviral **tamiflu**, el primer recurso del que dispone la medicina contra la amenazante gripe aviar. En su síntesis a nivel industrial se emplea el ácido shikímico, que a su vez se obtiene mayoritariamente del anís estrellado *Illicium verum*, una planta de la China meridional.<sup>15</sup>



**Figura 9.** Semisíntesis de: A) **Taxol**<sup>®</sup> (patentado por R. A. Holton) y B) **Yondelis**<sup>®</sup> a partir de cianosafracina.

## Los PNs como herramientas bioquímicas en el estudio de procesos biológicos

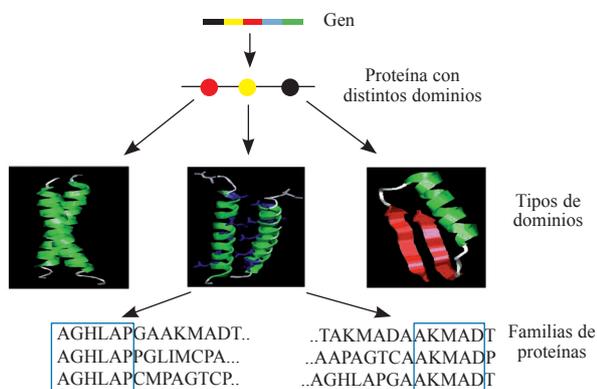
Los PNs y sus derivados se emplean como sondas para estudiar procesos biológicos complejos. Por ejemplo, **rapamicina** se utiliza para elucidar el papel de mTOR, que es su diana farmacológica en mamíferos,<sup>16</sup> y **brefeldin A**, un inhibidor único del GTPasa Arf1, es un reactivo muy valioso

para estudiar el tráfico vesicular.<sup>17</sup> El sesterterpeno **manoalida**, aislado de la esponja *Luffariella variabilis*, se emplea en el estudio del proceso de la inflamación debido a que es un potente inhibidor de la enzima fosfolipasa A2, a pesar de que no superó los análisis clínicos finales para ser aprobado como fármaco antiinflamatorio. Las neurotoxinas paralizantes de la serie **saxitoxina** (STX), producidas por microalgas dinoflageladas (p.e. *Gonyaulax* spp/*Alexandrium* spp-*Gonyaulax catenella* o *G. tamarensis*), y responsables de la intoxicación paralizante que originan las mareas rojas, están resultando ser unas magníficas herramientas farmacológicas, muy útiles en el estudio de los canales de sodio de las células.<sup>18</sup>

## Los PNs y sus efectos farmacológicos

Una vez descartada la creencia de que los PNs eran meros productos de desecho del metabolismo primario, posteriormente se postuló erróneamente que ellos no podrían actuar de forma efectiva en las dianas proteicas farmacológicas de humanos porque las fuentes naturales (plantas, organismos marinos, etc.) y las patologías humanas no habían co-evolucionado juntas, separándolas miles de años de selección natural. En la actualidad se plantea una hipótesis que intenta dar una explicación de la gran efectividad de los PNs en humanos mediante un razonamiento basado en la evolución del genoma y las proteínas implicadas.<sup>1,19</sup>

Muchas proteínas están formadas por dos o más unidades compactas, discretas y plegadas en forma independiente dentro de su estructura terciaria llamadas dominios o dominios proteicos. Constituyen las unidades funcionales y estructurales fundamentales de las proteínas. Los dominios proteicos que poseen las mismas características estructurales se agrupan en las denominadas familias de dominios y pueden encontrarse presentes en proteínas muy distintas. Por otro lado, tenemos las familias de proteínas que son aquellas que poseen un ancestro común, están constituidas por secuencias de aminoácidos similares y se han desarrollado a través de una evolución divergente. Pero familia de proteínas con distintas secuencias pueden tener similares dominios proteicos, ya sea porque tuvieron una evolución convergente debido a constricciones físicas y funcionales, o por el contrario, fueron el resultado de una evolución divergente tal que es difícil reconocer la relación de secuencias iniciales con la familia de proteínas a la que pertenecía inicialmente (Figura 10).



**Figura 10.** Familias de proteínas distintas pueden tener dominios similares.<sup>1</sup>

Aunque se calcula que en el organismo humano hay entre 100000-450000 proteínas, los datos obtenidos a partir del estudio del genoma humano permiten estimar que el número de dominios proteicos y el de familias de proteínas que existen debe ser mucho más pequeño. Se estima la existencia de entre 600-8000 tipos de dominios (se conocen en estos momentos poco más de 600) y entre 4000-60000 familias de proteínas. Estos cálculos indican que el número de tipos de dominios proteicos es muy inferior al de familias de proteínas. Esto explica el hecho de que muchas familias de proteínas, aunque poseen secuencias completamente distintas y funciones diferentes, tienen sin embargo unos dominios proteicos parecidos y por tanto deben de enlazarse a sustratos similares. Es decir, los dominios son los elementos conservadores de las proteínas y hacen que proteínas aparentemente distintas sean en realidad muy similares a nivel estructural.

Esto también explicaría la gran similitud que hay entre las familias de dominios de muchas proteínas humanas con la de organismos tan primitivos como los hongos, e indican que compartimos nuestras familias de genes con las de otros organismos vivientes.

Partiendo del hecho de que proteínas distintas pero que tengan unos dominios semejantes, deberán interactuar con sustratos similares, la gran efectividad que poseen los PNs para interactuar con proteínas semejantes a las humanas, aunque hayan sido biosintetizados por organismos muy diferentes al hombre, es debido a que nuestro genoma es muy similar al de la mayoría de los organismos vivos. Es decir, aunque los PNs no hayan co-evolucionado con las proteínas humanas, han sido biosintetizados para interactuar con biomoléculas que son muy similares a las humanas.

En muchos casos los PNs se producen como mecanismo de defensa frente a otros organismos. Muchas plantas sintetizan alcaloides como mecanismo de defensa para que no sean comidos por animales, especialmente mamíferos. Por esta razón, ciertos alcaloides, como el **taxol**, han evolucionado para enlazarse a proteínas de mamíferos y ser venenosos contra los correspondientes organismos. Incluso fármacos como **ciclosporina** y **rapamicina**, que probablemente son biosintetizadas como parte del mecanismo de defensa química de los microorganismos que los producen, interactúan con proteínas humanas implicadas en la inmunosupresión que son semejantes a las existentes en la levadura, por poner un ejemplo, aunque su función sea muy diferente.

El hecho de que las reacciones fundamentales del metabolismo de los distintos seres vivos sean muy conservadoras, de tal forma que los mecanismos energéticos en organismos unicelulares son muy semejantes a los que existen en humanos, también apoyaría la gran efectividad de los PNs en humanos.

## Los PNs como estructuras privilegiadas en las búsquedas de nuevos fármacos

Los PNs son biosintetizados o modificados por distintas proteínas (y por esto tienen que enlazarse a ellas), fueron seleccionados a través de un largo proceso evolutivo (mutación, selección y amplificación) y muchos de ellos tienen entre sus funciones la de enlazarse a otras proteínas. Por tanto, estos compuestos cumplen uno de los requisitos fundamenta-

les que deben cumplir muchos fármacos, la afinidad a proteínas y otras biomacromoléculas como son los ácidos nucleicos y carbohidratos. Hay que tener en cuenta que la mayoría de las dianas farmacológicas son proteínas. Si a esto sumamos el hecho de que poseen las dimensiones moleculares adecuadas para penetrar las barreras biológicas y llegar a ciertas células u órganos donde ejercer su efecto (permeabilidad celular), porque nacen, viven y se mueven en sistemas biológicos, nos da una clara idea de la extraordinaria ventaja que posee *a priori* la estructura de un PN. Esto justificaría la gran efectividad de los PNs en los HTS en relación con otros compuestos sintéticos obtenidos *de novo*.

De hecho, la conocida “*reglas de Lipinski o reglas de los 5*”, que se consideran un buen criterio predictivo para la selección de moléculas con utilidad terapéutica en los procesos de búsqueda de nuevos fármacos, establece en su quinta regla que no es necesario aplicar las cuatro primeras a un PN o a cualquier molécula que sea reconocida por un sistema de transporte activo.<sup>20</sup>

Todas estas razones explican porqué los PNs pueden considerarse como estructuras privilegiadas en la búsqueda de nuevos fármacos, término acuñado por Evans (Merck),<sup>21</sup> que lo empleó para definir aquellos tipos de compuestos que son capaces de enlazarse a distintos receptores de membrana. Las estructuras de los PNs pueden considerarse privilegiadas tanto desde el punto de vista químico, al poseer el ponderado compromiso de flexibilidad y rigidez conjuntamente con la facultad de localizar los grupos funcionales en una disposición favorable, como desde el punto de vista biológico, al imitar a otras sustancias naturales encargadas de enlazarse a las proteínas.

### La utilidad intrínseca que poseen los PNs

Su utilidad intrínseca puede ser resumida en los siguientes puntos:

- Suministra buenos compuestos cabeza de serie. En muchos casos poseen los requerimientos adecuados de efectividad y selectividad, y tienen las necesarias propiedades farmacocinéticas para originar un agente terapéutico útil clínicamente.
- La diversidad estructural química es uno de sus valores más preciados. La aproximación basada en el uso de PNs bioactivos cumple las condiciones de diversidad estructural y actividad biológica necesarias para conseguir una quimioteca de calidad. Es necesario distinguir entre biodiversidad, que está más relacionada con la diversidad biológica, y biodiversidad química, que se refiere a que los distintos extractos naturales rindan PNs con estructuras diferentes.
- Son altamente evolucionados. Han sido modelados bajo la presión de la selección natural especialmente con el fin de enlazarse con una elevada afinidad a proteínas y por tanto representan puntos de partida con propiedades biológicas confirmadas.
- Son muy específicos, ejerciendo en muchos casos unos efectos fisiológicos muy definidos al enlazarse a los receptores correspondientes.
- Como no han sido biosintetizados para que interactúen directamente con las proteínas más implicadas en las enfermedades humanas, muchas veces deben ser optimizados a partir de sus estructuras, siempre y cuando se encuentre un acceso sintético factible, multiplicando así su potencial como prototipo de nuevos fármacos.

### Optimización del estudio de los PNs

Con el fin de progresar en el estudio de los PNs y adaptarlo a los grandes avances que se han producido en los últimos años, es necesario optimizar una serie de parámetros, entre los que se pueden mencionar:

- Reducir los tiempos y costes relacionados con los procesos de aislamiento e identificación.
- Mejorar el acceso a las fuentes naturales.
- Optimizar el acceso de las quimiotecas de PNs.
- Crear bases que incluyan datos espectrométricos, taxonómicos y químicos de los PNs conocidos.
- Evitar las redundancias con el desarrollo de las técnicas de aislamiento/identificación parcial del PN (*dereplication* en inglés). Desarrollar también nuevos ensayos biológicos que eludan los falsos positivos.
- Correlacionar los PNs con sus significados genéticos y función ecológica.
- Interrelacionar proyectos interdisciplinares con biología, farmacología, medicina, etc.
- Con el fin de avanzar en la solución al problema de suministro, desarrollar la *biosíntesis recombinante (metagenómica)*. Ello implica estudiar la biosíntesis de un PN de interés, identificando el gen/es responsable/s de su producción y a continuación transferirlo a una bacteria que pueda cultivarse fácilmente para que lo produzca en grandes cantidades.<sup>22</sup> Los nuevos antibióticos **turbomicinas** fueron descubiertos usando esta aproximación.<sup>23</sup> Así, también se podría acceder a organismos no cultivables que produzcan PNs bioactivos, introduciendo su ADN en organismos que puedan crecer fácilmente en el laboratorio.
- Desarrollar la *biosíntesis combinatoria*, que implica el empleo de ingeniería genética molecular para alterar el número, contenido y orden de los módulos implicados en la biosíntesis de los PN, produciendo unas alteraciones en la fuente natural que la haga biosintetizar otros análogos.<sup>24</sup> Se usa principalmente en aquellos PNs que son biosintetizados por multienzimas modulares como las sintetas policétidas del tipo I (PKS) y las sintetas peptídicas no ribosómicas (NRPS). Así, produciendo alteraciones en la fuente natural se puede conseguir que logre biosintetizar otros análogos. La modificación genética de la eritromicina policétido sintetasa permitió la preparación de una quimioteca de 60 nuevos análogos de **eritromicina**.<sup>25</sup>

- Emplear métodos mutasintéticos que implican una combinación de métodos sintéticos y enzimáticos, como los usados en el descubrimiento de nuevos anticancerosos relacionados con **vancomicina**.<sup>26</sup>
- Explotar el potencial genético en el descubrimiento de nuevos PNs y en el de su producción, también denominada minería genómica (*genome mining*).<sup>27</sup> Empleando las bases de datos de las secuencias genéticas NRPS/PKS y la bioinformática se puede predecir la estructura de nuevos PNs antes de ser aislados y descubrir PNs encriptados, es decir, producidos por genes silenciados que solo se ven activados bajo condiciones específicas.
- Desarrollo de otras aproximaciones como los “ensayos inteligentes diferenciadores” (*differential smart screens*). En ellos se compara la afinidad por dos centros de unión a un receptor de varios extractos en relación con un ligando selectivo, con el fin de predecir cuál de los extractos puede contener los componentes más activos frente a esa diana. Un ejemplo ilustrativo es el aislamiento y caracterización del antibiótico **platencina**.<sup>28</sup>

## Conclusiones

Los PNs son estructuras privilegiadas en la búsqueda de nuevos fármacos porque son excelentes cabezas de serie, verificados biológicamente en el diseño de quimiotecas de compuestos con el fin de originar un nuevo fármaco. Con solamente el 1% de todas las estructuras publicadas, los PNs y sus derivados más directos (N + ND) representan más del 30% de las nuevas entidades químicas de moléculas pequeñas aprobadas en los últimos 30 años. Este éxito puede ser debido a la preferencia de la naturaleza a inducir efectos por medio de métodos químicos, traspasando frecuentemente las fronteras entre especies y por su función, entre otras, relacionada con la defensa química. Además, los PNs bioactivos, al ser fruto de la evolución, poseen unas estructuras optimizadas y son ricos en grupos farmacóforos para interactuar principalmente con las proteínas.<sup>29</sup>

Aunque solo se publican en torno a 10000 nuevos PNs anualmente, número muy pequeño si lo comparamos con el gran número de compuestos sintéticos que se reportan, la gran diversidad estructural que poseen no tiene parangón con ninguna quimioteca sintética. Por ello, los PNs constituyen una de las quimiotecas de compuestos químicos de mayor diversidad estructural y bioactividad de las que se conocen en la actualidad. Los PNs constituyen un buen punto de partida, sobre todo cuando no se sabe dónde empezar en un nuevo programa de descubrimiento de nuevos fármacos a partir de una nueva diana farmacológica.

Es preciso conservar la biodiversidad con el fin de no perder productos naturales que todavía están por descubrir. Cada especie que se extingue es algo irreplicable en la historia y conservarlas es una tarea muy importante que tenemos que realizar.

## Agradecimientos

El autor agradece el apoyo financiero del Ministerio de Economía y Competitividad (AGL2012-39274-C02-02), así como de la Xunta de Galicia (10PXIB235157PR).

## Bibliografía

1. R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878–2890.
2. J. W.-H. Li, J. C. Vederas, *Science* **2009**, *325*, 161–165.
3. a) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335. b) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477. c) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022–1037. d) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52–60.
4. a) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964–1969. b) M. D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, *302*, 613–618.
5. A. M. Rouhi, *Chem. Eng. News* **2003**, *October 13*, 77–91.
6. N. R. Farnsworth, R. W. Morris, *Amer. J. Pharm.* **1976**, *148*, 46–52.
7. a) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215–234. b) M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141–2153. c) A. L. Harvey, *Drug Dis. Today*, **2008**, *13*, 894–901. d) D. J. Newman, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2589–2599. e) D. A. Dias, S. Urban, U. Roessner, *Metabolites* **2012**, *2*, 303–336.
8. G. A. Cordell, M. D. Colvard, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 514–525.
9. R. Kingston, *Chemistry Britain* **2001**, *37*, 18–21.
10. C. S. J. Woo, J. S. H. Lau, H. El-Nezam, en *Recent Trends in Medicinal Plants Research (Advances in Botanical Research Vol. 62)*, (Eds: L. Shyur, A. S. Y. Lau) Academic Press, Londres, **2012**, pp. 365–384.
11. V. Brower, *Nat. Biotechnol.* **1998**, *16*, 728–731.
12. N. A. Georgiou, J. Garssen, R. F. Witkamp, *Euro. J. Pharmacol.* **2011**, *651*, 1–8.
13. a) J.-N. Denis, A. E. Greene, D. Guenard, F. Gueritte-Voegelein, L. Mangatal, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917–5919. b) P. Vu, R. A. Holton, *Processes for the preparation of paclitaxel*. PCT Int. Appl. **2006**, US 7358378.
14. C. Cuevas, A. Francesch en *Drug Discovery from Natural Products* (Eds: O. Genilloud, F. Vicente), RSC Publishing, Cambridge, **2012**, pp. 5–15.
15. V. Farina, J. D. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7330–7334.
16. M. M. Mita, A. Mita, E. K. Rowinsky, *Cancer Biol. Ther.* **2003**, *2*, S169–S177.
17. a) R. D. Klausner, J. G. Donaldson, J. J. Lippincott-Schwartz, *Cell Biol.* **1992**, *116*, 1071–1080. b) B. C. Goess, R. N. Hannoush, L. K. Chan, T. Kirchhausen, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5391–5403.
18. B. M. Andresen, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12524–12525.
19. R. Breinbauer, M. Manger, M. Scheck, H. Waldmann, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2129–2145.
20. a) C. A. Lipinski, *Drug Discovery Today: Technol.* **2004**, *1*, 337–341. b) R. Macarron, *Drug Discovery Today* **2006**, *11*, 277–279. c) T. H. Keller, A. Pichota, Z. Yin, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2006**, *10*, 357–361.
21. B. E. Evans *et al.* *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235–2246.
22. C. Simon, R. Daniel, *Appl. Environ. Microbiol.* **2011**, *77*, 1153–1161.
23. J. Handelsman *et al.* *Appl. Environ. Microbiol.* **2002**, *68*, 4301–4306.
24. W. Zhang, Y. Tang, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *51*, 2629–2633.
25. J. Stauton, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 339–345.
26. J. Kenedy, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *51*, 2629–2633.
27. G. L. Challis, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2618–2628.
28. J. Wang *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 7612–7616.
29. L. A. Wessjohann, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 303–309.