

## Productos naturales como fuente de moléculas con actividad biológica

Los dos últimos siglos de nuestra historia serán recordados por el gran conocimiento del mundo natural que se desarrolló en ellos. La indagación sobre la estructura del átomo y los progresos en la comprensión de la electricidad y el magnetismo abrieron unas puertas hacia conocimiento del espacio que nos rodea como nunca antes lo experimentó la humanidad. La biología no quedó atrás en ese proceso, y de ser una disciplina descriptiva, pasó a trazar las más arriesgadas hipótesis para descifrar el pasado y presente de los seres vivos. Los efectos de ese cúmulo de conocimientos los seguimos viendo y viviendo en nuestros días.

Un ambiente de la naturaleza en que se conjugaron los progresos de la biología, la química y la física, fue la explicación de los efectos que ciertas especies, especialmente vegetales, generan en otros seres vivos, como los mamíferos, y en particular los humanos. Es así que el conocimiento de preparaciones medicinales, venenos para cacería, preparaciones mágicas, tintes y otros recursos de civilizaciones antiguas, fue pasando por el tamiz de la inspección científica en busca de validarlos o desmentirlos, y en el primer caso, de reconocer las moléculas responsables de los efectos comprobados.

Las medicinas tradicionales aportaron numerosas pistas valiosas que condujeron al hallazgo de moléculas biológicamente activas, que finalmente se convirtieron en medicamentos, y los casos abundan en la historia de la química medicinal como los glucósidos digitálicos para tratar la insuficiencia cardíaca, o la quinina de América o la artemisinina de la China, para tratar el paludismo. Antecedentes como estos llevaron a hacernos considerar a las farmacopeas autóctonas como una fuente valiosa para orientar la búsqueda de moléculas novedosa y con actividades biológicas que sobradamente justificaban el esfuerzo. La experiencia titánica del NCI, que tras examinar más de cien mil extractos, permitió que sólo dos moléculas llegaran a aplicaciones clínicas, consolidó esa aproximación de bioprospección basada en el uso tradicional.

Sin embargo, las relaciones entre especies son extremadamente complejas en la naturaleza, y exceden las apreciaciones de las culturas para observarlas y comprenderlas, lo que sumado al enfoque en patologías desconocidas por las culturas ancestrales nos debería llevar a expandir la búsqueda de moléculas activas a especies sin notables antecedentes de uso tradicional, ya que con certeza igualmente producen metabolitos que les permiten adaptarse exitosamente a sus respectivos hábitats. Las moléculas producidas como parte de procesos metabólicos tienen una alta probabilidad de interaccionar con las estructuras biológicas, como enzimas, receptores o ácidos nucleicos, y por tanto de manifestar actividad biológica.

A pesar del enorme desarrollo de otras disciplinas para generar alternativas terapéuticas, como los anticuerpos monoclonales y los productos de expresión de organismos genéticamente modificados, la naturaleza sigue proveyendo de manera directa –con moléculas activas como tales– o indirecta –con líderes estructurales que condujeron a moléculas clínicamente útiles– más del 40% de los medicamentos novedosos que llegaron al mercado en el último medio siglo.

Los seres humanos, aun en los países en proceso de alcanzar mayor desarrollo, hemos ido perdiendo el contacto con el medio natural que nuestros antepasados solían tener. En América Latina experimentamos acelerados y extensos procesos de urbanización, muchas veces acompañados por prácticas productivas en las que los monocultivos de renta substituyeron una buena parte del medio natural. En dicho

proceso, y sin que haya sido valorado el riesgo, hemos consentido de manera voluntaria o no, prácticas que condujeron al riesgo de la reducción de la biodiversidad. Lamentablemente, cuando se trata este tema, poca atención ponemos en la pérdida de especies que no destacan por inspirarnos afectos, como las aves o los mamíferos, o las que atraen por su colorido, como las plantas con flores vistosas. Organismos como las plantas y los hongos –macro o microscópicos – desarrollaron una enorme y variada capacidad sintética que les permite adaptarse a las condiciones del medio. La extinción de especies, cualquiera sea su naturaleza pero con énfasis en los vegetales, conlleva la potencial desaparición de un número no estimable de moléculas novedosas, y muy probablemente bioactivas, lo cual es particularmente insensato, ya que a la fecha solo una fracción muy pequeña de las plantas conocidas, sin contar con la enorme diversidad de microorganismos, insectos y organismos marinos, ha sido examinada en términos químicos y biológicos en busca de moléculas promisorias. Esta consideración debería apoyar las políticas dirigidas a conservar la biodiversidad.

La prospección de moléculas activas con base en el análisis puramente químico seguido por bioensayos, el examen sólo de especies de la medicina tradicional o la aproximación quimiotaxonómica fueron dando paso a estrategias más actuales buscando mayor eficacia que en el pasado, y han dado paso al aislamiento bioguiado, la generación de bibliotecas de productos naturales, la derreplicación, las aproximaciones metabolómicas y la biotransformación, en ese esfuerzo por identificar moléculas que nos permitan comprender mecanismos de defensa de las plantas y aplicar este conocimiento para elucidar mecanismos moleculares y descubrir estructuras aplicables en la terapéutica o la fitoprotección, por citar sólo dos áreas muy motivadoras de esfuerzos científicos.

La variada flora de nuestro país, sumada a una rica tradición del uso de recursos de la naturaleza por parte de las diversas etnias que aún lo habitan, constituyen una riqueza que atrae a la investigación, y las amenazas sobre la biodiversidad justifican que se dediquen esfuerzos estatales y privados, de la academia y la empresa, para extraer el mayor conocimiento posible mientras el tiempo nos concede la oportunidad de revelar ese mundo de comunicación entre especies y al interior de las mismas que se expresa con el lenguaje de la química de los productos naturales.

**Prof. Dr. Esteban A. Ferro Bertolotto**  
Decano de la Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Nacional de Asunción