

## REVISIÓN

# Los productos naturales en la búsqueda de nuevos fármacos. Una visión de conjunto

María del Carmen Avendaño López

Académica de Número de la RANF.  
Recibido el 2 de diciembre de 2010.  
e-mail: [avendano@farm.ucm.es](mailto:avendano@farm.ucm.es)

---

### RESUMEN

Se revisa la importancia de los productos naturales en el descubrimiento de fármacos y se analizan las ventajas e inconvenientes de su utilización como compuestos modelo. Se discute la idoneidad de esta metodología para encontrar fármacos de acción específica, el impacto que puede originar en los ecosistemas, y los intentos para generar compuestos bioactivos por tratamiento de extractos naturales inactivos. Se hace una especial mención a los productos naturales de origen marino, se comentan algunos procesos semisintéticos y se describen ejemplos de los nuevos abordajes que permite la ingeniería genética para optimizar su producción o lograr la biosíntesis combinatoria.

**Palabras clave:** Productos naturales; descubrimiento de fármacos; productos de origen marino; ingeniería genética.

### ABSTRACT

*Natural Products as Sources of New Drugs. A general overview*

The significance of natural products in drug discovery, as well as their advantages and drawbacks as model compounds, are examined. The suitability of this methodology to find drugs with specific activity, its possible impact in the ecosystems, and attempts to generate bioactive compounds through chemically engineered inactive extracts are analyzed. Special mention is given to marine natural products, semisynthetic methodologies, and description of new approaches to optimize the production of natural products or to generate structural diversity through engineering biosynthetic pathways.

**Key words:** Natural products; drug discovery; marine natural products; genetic engineering.

## 1. ¿QUÉ SIGNIFICAN LOS PRODUCTOS NATURALES EN EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS?

La naturaleza, y sobre todo las plantas, han contribuido enormemente desde la antigüedad a la medicina. En Mesopotamia se utilizaban alrededor del año 2600 antes de Cristo unas 1000 sustancias derivadas de plantas, y en el papiro de Ebers, escrito en el año 1500 antes de Cristo, se mencionan alrededor de 700. Datos semejantes podemos encontrar en China e India. Los griegos y los romanos racionalizaron el uso de estas drogas, destacando entre ellos Dioscórides y Galeno. Estos conocimientos se preservaron por los árabes en los siglos V-XII y, posteriormente han continuado jugando un importante papel en la salud humana (1), sobre todo en el tratamiento del cáncer (2).

Los productos naturales son metabolitos secundarios de plantas, hongos, y organismos marinos cuya función no se conoce con exactitud, aunque se cree que muchos se originaron en estos seres para defenderse de diversos agentes externos (3). Como consecuencia de ser el resultado de una selección a lo largo de la evolución de las especies, los productos naturales poseen actividades biológicas muy altas, por lo que se han utilizado en terapéutica o tomado como modelo para realizar modificaciones estructurales específicas y generar nuevos fármacos (4). De esta forma, los productos naturales o sus derivados constituyen una buena parte del arsenal terapéutico disponible, además de resultar esenciales en algunos casos para identificar la diana de un fármaco sintético o establecer su implicación en una determinada ruta bioquímica (5). De los 1010 nuevos fármacos aprobados por la FDA desde enero de 1981 hasta junio de 2006, 43 eran productos naturales inalterados y 232 (un 23%) eran derivados de productos naturales encuadrados en la denominada segunda generación (6). Dentro de éstos encontramos al docetaxel (Taxotere®), un análogo de paclitaxel (Taxol®) más potente y más soluble, y a los antibióticos claritromicina (Biaxin®) y azitromicina (Zitromax®), ambos derivados de eritromicina (Figura 1). Los taxanos actúan estabilizando los microtúbulos y, junto con los inhibidores de la polimerización de tubulina (7), se emplean muy frecuentemente en la quimioterapia del cáncer (8).

A pesar de estos éxitos, con la llegada de la robótica, la bioinformática, la biotecnología, el modelado molecular (o química *in silico*), el cribado de alto rendimiento (HTS), y los métodos de síntesis combinatoria (9), empezó a decaer en la década de los 90 la utilización de los productos naturales para descubrir y desarrollar nuevos fármacos. En especial, los métodos combinatorios se consideraron una panacea, ya que permiten la obtención rápida de una gran cantidad de compuestos entre los que pueden encontrarse “cabezas de serie” (*lead compounds*). Sin embargo, hoy día muchos investigadores se preguntan si ha llegado el momento de devolver a los productos naturales la posición preeminente de que gozaron (10).

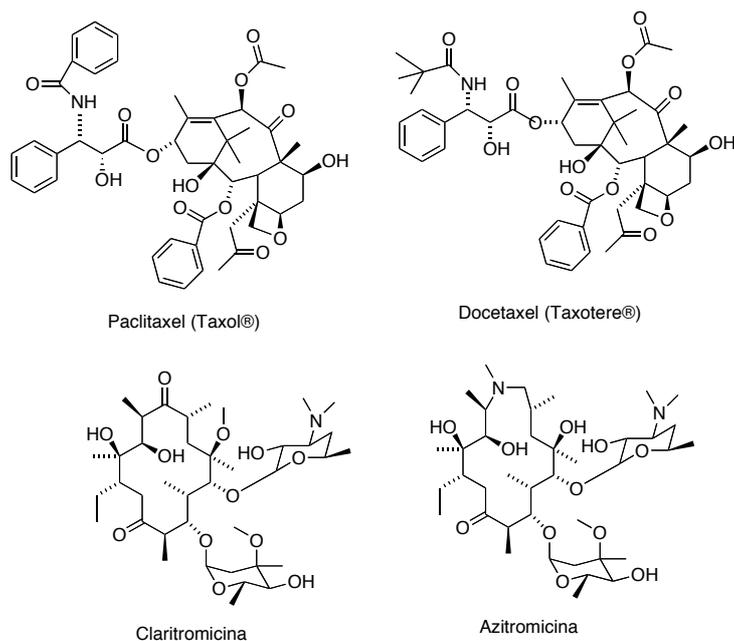


Figura 1.

## 2. VENTAJAS E INCONVENIENTES DE UTILIZAR LOS PRODUCTOS NATURALES COMO ESTRUCTURAS MODELO

El talón de Aquiles de esta aproximación en la búsqueda de fármacos ha sido siempre la baja disponibilidad de estos productos, debido a que se aíslan en cantidades muy pequeñas, y a su estructura generalmente compleja, que hace difícil el abordaje industrial de su síntesis total. Por ello, es frecuente que su síntesis y la de sus análogos requieran el desarrollo de métodos semisintéticos. Los antitumorales paclitaxel (Taxol®) y camptotecina, al igual que otros compuestos como la artemisinina, un antimalárico muy potente (Figura 2) (11), se aíslan de plantas que ya se utilizaban en la medicina tradicional (12) pero su conversión en fármacos tuvo muchas dificultades. En el caso de paclitaxel, no sólo fue necesario resolver muchos problemas químicos y farmacológicos, sino que fue muy importante el descubrimiento de un nuevo mecanismo de acción (13). En el caso de artemisinina fue necesario resolver su semisíntesis (ver la Figura 7) y desarrollar derivados con mayor vida media como  $\beta$ -artemeter. La combinación de estos últimos con otros antimaláricos tradicionales, como la mefloquina, a fin de evitar las resistencias del parásito asociadas a la mutación del gen que codifica la enzima denominada SERCA Pf6ATPasa, ha supuesto un notable avance en el tratamiento de la malaria (14).

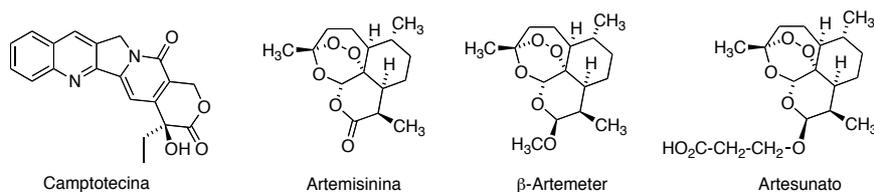


Figura 2.

La gran **ventaja** de los productos naturales es la **novedad de sus estructuras**, que difícilmente podrían haber sido el resultado de un razonamiento humano por muy creativo que fuese. Pensemos en el ya citado paclitaxel, en la ivermectina, una mezcla de macrólidos aislada de *Streptomyces avermitilis* que es uno de los antihelmínticos más eficaces que existen y genera ventas de alrededor de mil millones de dólares anuales, o en la ciclosporina o el tacrolimus (FK 506) (Figura 3), sustancias que también fueron aisladas de hongos y se emplean para evitar el rechazo de órganos transplantados porque suprimen la respuesta inmune (15).

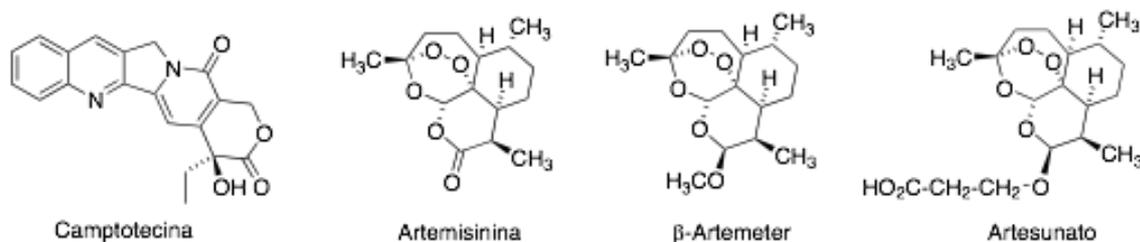


Figura 3.

### 3. ¿SON LOS PRODUCTOS NATURALES MODELOS ADECUADOS PARA LA BÚSQUDA DE FÁRMACOS DE ACCIÓN ESPECÍFICA?

Partiendo del supuesto más que probable de que los productos naturales se biosintetizan para facilitar la interrupción del funcionamiento normal de diversas cascadas biológicas y, en consecuencia, producir la muerte de los organismos competidores, se discute si su relevancia en el arsenal terapéutico se debe a una aproximación tradicional al descubrimiento de fármacos o se corresponde con sus propiedades intrínsecas, ya que su propensión a interactuar con varias dianas biológicas puede no ser una ventaja a la hora de encontrar fármacos dirigidos a interactuar con proteínas expresadas por genes causantes de una enfermedad.

Las aproximaciones a una terapia personalizada requieren entender la relación entre los genes que expresan las proteínas reconocidas como dianas de los productos naturales y los asociados con las enfermedades humanas. Parece que las dianas relacionadas con las enfermedades no controlan procesos aislados ni demasiado esenciales, situándose a mitad del camino que existe entre las proteínas esenciales que controlan la encrucijada entre varias vías de señalización, y las que controlan el final de estas rutas. En este escenario, los productos naturales tenderían a interactuar con las proteínas esenciales en vez de con las más específicas, a las que suelen dirigirse los fármacos sintéticos. Este supuesto parece razonable teniendo en cuenta que los organismos biosintetizan estos productos como “armas químicas” y, por tanto, serán mejores cuanto mayor sea su poder destructivo (16).

Sin embargo, esta visión puede estar sesgada por el hecho de que sus defensores se encuadran en la corriente que propone la síntesis orientada a la diversidad (diversity-oriented synthesis, DOS), una metodología que trata de maximizar el número de estructuras producidas a través de un único esquema de síntesis a fin de disponer de un gran número de ellas en cantidades discretas. En cierto modo, sus objetivos se contraponen con los de la síntesis de productos

naturales, que se dirigen a la síntesis de una molécula específica (17).

No hay duda de que los productos naturales tienen una gran afinidad por la diana para la que están dirigidos, lo que se demuestra por la menor afinidad que muestran sus fragmentos obtenidos por síntesis química. Por otra parte, su biodisponibilidad suele ser aceptable aunque no sigan la regla de Lipinski o regla de los 5, que predice la baja absorción de los compuestos que para formar enlaces de hidrógeno poseen más de 5 grupos donadores de H y más de 10 (5x2) aceptores de H, de los que poseen un peso molecular mayor de 500 y aquéllos cuyo logaritmo del coeficiente de reparto es mayor que 5 (18).

Aunque sus estructuras suelen ser grandes y contener varios centros estereogénicos, poseen una flexibilidad que les permite adoptar diferentes conformaciones, de forma que su unión a las proteínas se produce con una pequeña pérdida de entropía. **El gran tamaño y la compleja estructura de los productos naturales facilitan que éstos puedan interactuar con procesos biológicos complejos como son las interacciones proteína-proteína**, un objetivo tradicionalmente difícil para una pequeña molécula obtenida por síntesis orgánica aunque provenga de metodologías combinatorias u orientadas a la diversidad.

Resulta relevante el hecho de que muchos productos naturales no han encontrado competidores entre las moléculas pequeñas procedentes de la síntesis orgánica. Por ejemplo la calcineurina, que es la diana de la mayoría de los fármacos inmunodepresores, es una fosfatasa que activa las células T del sistema inmune a través de la defosforilación del factor de transcripción NFATc (*Nuclear Factor of Activated T cell, cytoplasmic*). Esta hidrólisis permite la traslocación de este factor al núcleo donde promueve la expresión de IL-2 (*interleukin 2*), y ésta, la respuesta de las células T. El primer inhibidor de calcineurina fue la ciclosporina, un péptido cíclico aislado del hongo *Tolypocladium inflatum*. Desde que se aprobó en 1983, sólo se han aprobado como inhibidores de calcineurina tacrolimus (Figura 3), una macrolactona aislada de *Streptomyces tsukubaensis*, y pimecrolimus, otra macrolactona de semisíntesis obtenida por modificación de la ascomicina (Figura 4). Análogamente, entre los inhibidores de la cinasa mTOR (*mammalian target of rapamycin*), que actúan como reguladores de ARNs mensajeros específicos, encontramos otra macrolactona aislada de *Streptomyces hygroscopicus*, la rapamicina (sirolimus) y su análogo temsirolimus.

#### 4. ESTRATEGIAS DIRIGIDAS A LA PRESERVACIÓN DE LA BIODIVERSIDAD. USO DE LA TECNOLOGÍA PARA CULTIVAR PLANTAS MEDICINALES

Un importante problema en la utilización de productos naturales para el desarrollo de nuevos fármacos es el agotamiento de las plantas y organismos que los producen con la consiguiente pérdida de biodiversidad. Se cree que los productos naturales que quedan sin descubrir son innumerables y se teme que, dada la velocidad a la que están extinguiéndose muchas especies, puedan desaparecer ecosistemas completos antes de que los componentes químicos de las especies que los pueblan se hayan examinado químicamente.

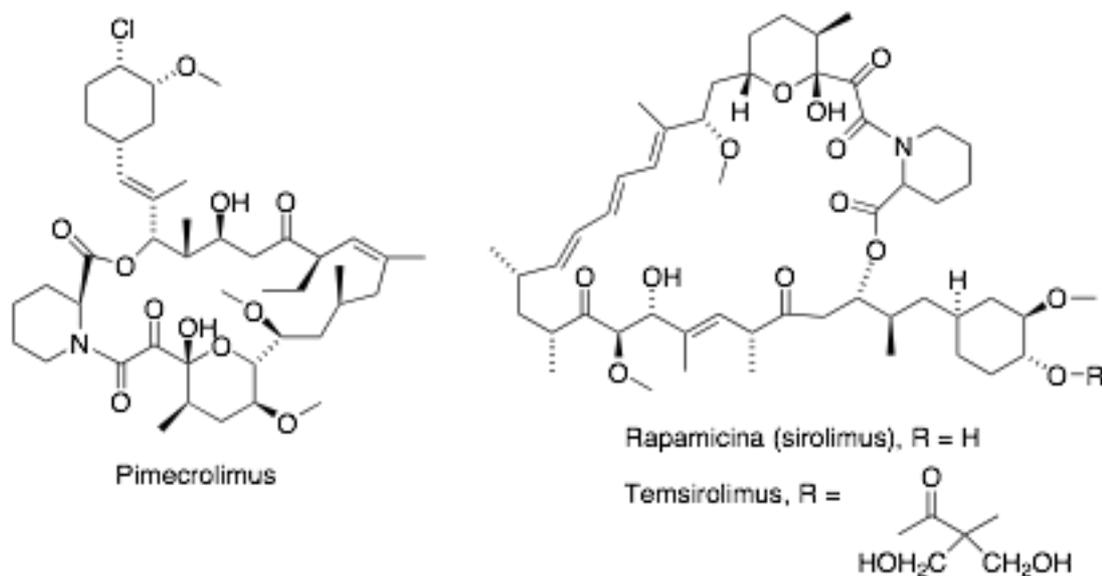


Figura 4.

Para promover la investigación de fármacos procedentes de la naturaleza y paliar el problema de la extinción de especies vegetales sobre todo en los países tropicales, se han organizado consorcios con empresas farmacéuticas que se comprometen a conservar la biodiversidad a cambio de compartir con la población de la zona los derechos de la posible explotación de los fármacos y otras sustancias químicas que pudieran descubrirse. En Costa Rica, por ejemplo, se creó en 1989 el Instituto Nacional de Biodiversidad (INBIO) en consorcio con la firma farmacéutica Merck. Esta experiencia facilitó en 1993 la creación en EEUU de los “Grupos Internacionales para la Cooperación en Biodiversidad”, financiados por el *National Institute of Health*, la *National Science Foundation* y la *Agency for International Development*. En 1991 se inició la Red Latinoamericana para la Investigación de Compuestos Naturales Bioactivos (LANBIO), etc.

Actualmente, una vía muy interesante para que los productos naturales puedan recuperar su protagonismo es lograr que la naturaleza no sólo sea el lugar de su descubrimiento, sino también una fuente práctica y económica para su producción utilizando la biotecnología para cultivar plantas medicinales. El desarrollo comercial de los productos farmacéuticos derivados de plantas ha avanzado con la publicación de directrices para el cultivo de estas plantas modificadas genéticamente.

##### 5. ESTRATEGIAS PARA GENERAR COMPUESTOS BIOACTIVOS POR DIVERSIFICACIÓN QUÍMICA DE MEZCLAS DE PRODUCTOS NATURALES INACTIVOS (EXTRACTOS NATURALES)

Los extractos naturales contienen en su mayoría bibliotecas de un gran número de compuestos que, aunque no se hayan caracterizado, poseen diferentes estructuras y grupos funcionales que pueden alterarse químicamente. Estas transformaciones pueden dar lugar a cambios en las propiedades biológicas de sus componentes. Si los grupos funcionales más comunes en la naturaleza se

transforman en grupos funcionales que raramente se encuentran en ella se podría disponer de estructuras novedosas y quizás activas. Por ejemplo, un grupo funcional muy común es el grupo carbonilo. Según el “Diccionario de Productos Naturales”, alrededor de un 80% de las 147.852 estructuras de su base de datos contiene al menos un grupo carbonilo. De ellas la mayor parte son ésteres, o cetonas, seguidas de los ácidos carboxílicos, las amidas y los aldehídos (19). Basándose en la reactividad química de estos grupos funcionales se han diversificado los componentes de extractos naturales por tratamiento de los mismos con hidrato de hidrazina a fin de convertirlos en hidrazonas o acilhidrazinas (20).

## **6. PRODUCTOS NATURALES DE ORIGEN MARINO**

En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo en la búsqueda de productos naturales bioactivos de origen marino, fundamentalmente en el área del cáncer (21), pero también en otras. Algunas neurotoxinas pépticas de dinoflagelados y moluscos, que suelen ser venenos paralizantes, ya se han comercializado como veremos más adelante para el tratamiento del dolor. Los océanos abarcan el 70% de la extensión de nuestro planeta y su diversidad biológica constituye el 95% de toda la biosfera, calculándose que el número de formas de vida microscópicas que pueden existir en los medios marinos es del orden de  $3 \times 10^{28}$ . Además, según el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. (NCI), el porcentaje de extractos activos de origen marino es muy superior a los de origen terrestre debido a las condiciones extremas en las que viven muchos de ellos. Esta gran riqueza se enfrenta todavía al problema de cómo cultivar estas formas de vida en un laboratorio.

Tras muchos años de investigación académica y la implicación esporádica de las grandes compañías farmacéuticas, este área ha renacido extraordinariamente en los últimos años debido a la aprobación por parte de las agencias FDA y EMEA de un buen número de fármacos (22), como el analgésico no opioide ziconotida (Prialt®) y el antitumoral trabectedina (ET-743, Yondelis®).

La ziconotida (Figura 5) es un péptido de 25 aminoácidos derivado sintético de la conotoxina-] M-VII-A, aislada de un veneno del caracol marino *Conus magus*. Este péptido actúa como un antagonista del calcio, y se usa en el dolor crónico administrándose en el fluido cerebroespinal usando una bomba de infusión por vía intratecal (23). A pesar de la gran desventaja que supone su vía de administración, este fármaco posee dos ventajas importantes: comparado con otros analgésicos su poder adictivo se considera bajo o nulo, y posee un potencial analgésico 1000 veces superior a la morfina.

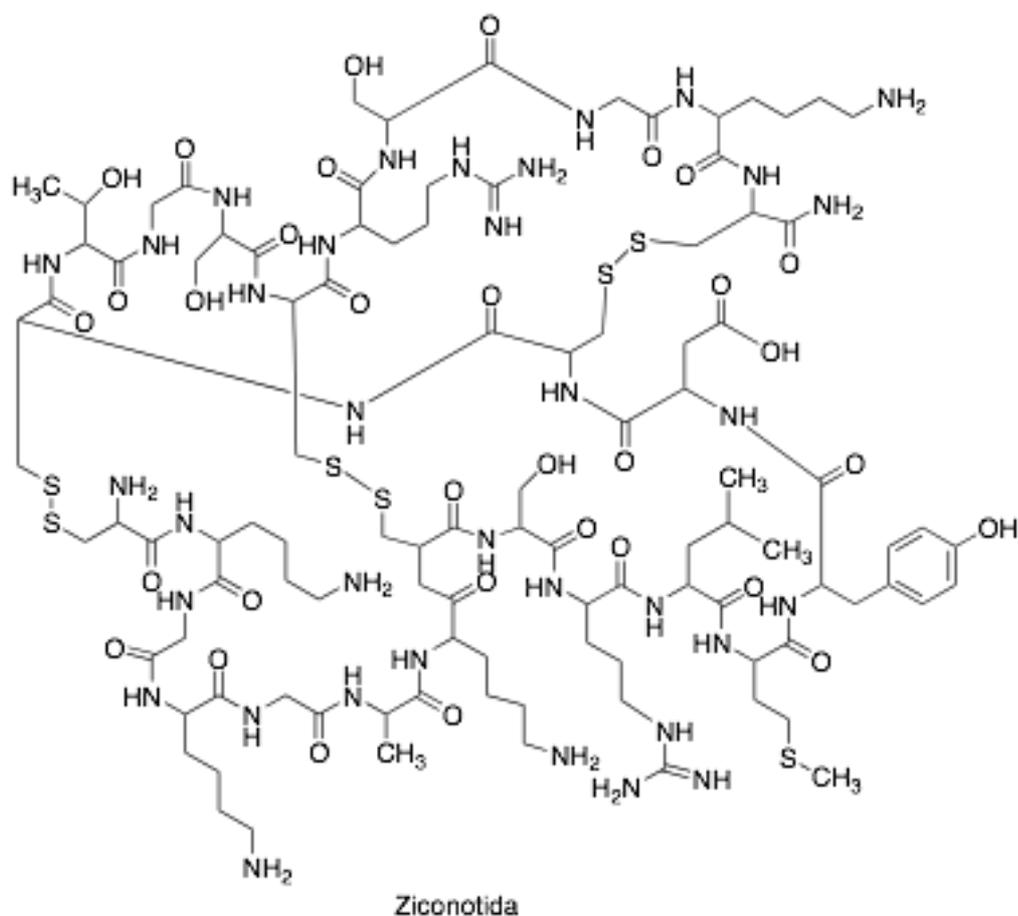


Figura 5.

La trabectedina, un alcaloide tetrahidroisoquinolínico aislado del tunicado *Ecteinascidia turbinata* y desarrollado por Pharmamar, ha sido el primer antitumoral de origen marino aprobado para su uso clínico. Actualmente se produce industrialmente por semisíntesis partiendo del metabolito microbiano *safracina B*, producido por fermentación de la bacteria *Pseudomonas fluorescens* A2-2 (Figura 6) (24).

Ésta y otras empresas tienen en distintas fases de desarrollo clínico distintos derivados procedentes de fuentes marinas (25), y un gran número de otros productos naturales son activos sobre dianas específicas (26).

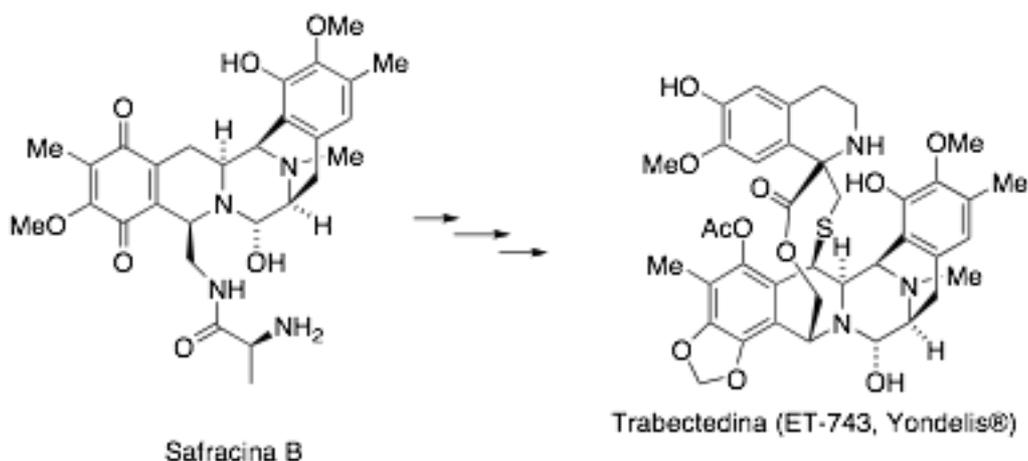


Figura 6.

## 7. LA TERCERA GENERACIÓN DE PRODUCTOS NATURALES

En esta generación pueden encuadrarse los productos que se originan por aplicación de la ingeniería genética en los organismos productores de un producto natural de interés. Los rápidos avances de la biología molecular, especialmente la secuenciación de genes, están invadiendo también la investigación de productos naturales.

La ingeniería biológica, es un interesante complemento de la síntesis orgánica, ya que puede desarrollar organismos productores alterados genéticamente, de forma que se obtenga un determinado producto natural o se generen colecciones de diversos análogos con mayor eficacia que si se emplea la síntesis orgánica. Dichos compuestos deben retener la alta actividad de los productos naturales, pero pueden tener mayor selectividad, menor toxicidad, mejor farmacocinética, encontrar nuevas aplicaciones, e incluso encontrar nuevos mecanismos de acción. Un ejemplo de la primera de estas aplicaciones se relaciona con la producción de artemisinina. Su semisíntesis, indicada en la Figura 7, se verá superada en un futuro si se consigue clonar los genes de la planta que intervienen en su biosíntesis e insertarlos en *E. coli*.

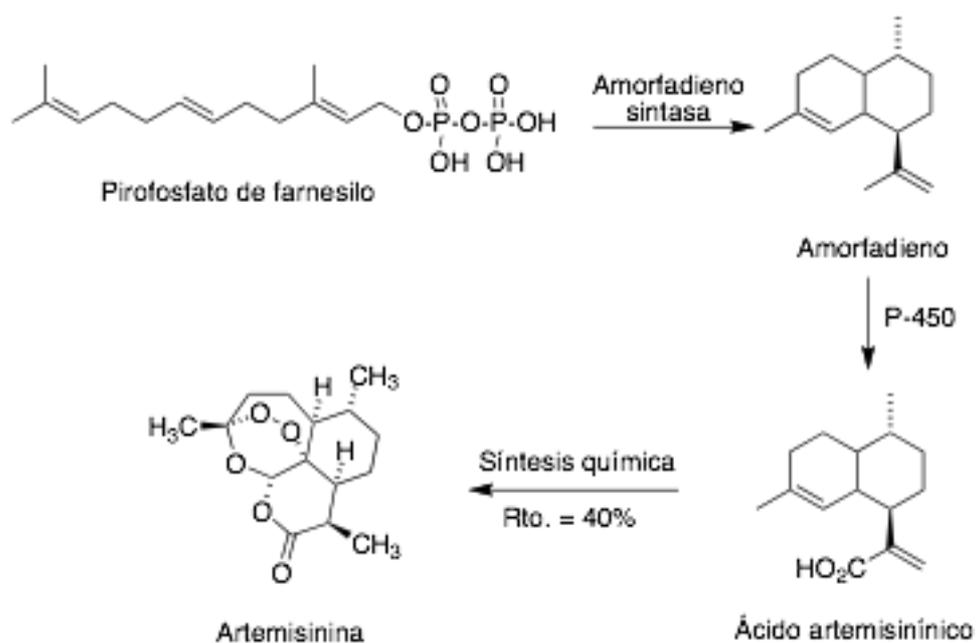


Figura 7.

La segunda de estas aplicaciones se denomina biosíntesis combinatoria y trata de hacer lo que la naturaleza no ha hecho todavía. El conocimiento molecular de los genes responsables de la biosíntesis de metabolitos secundarios, especialmente relacionados con péptidos (*non ribosomal peptide synthetases*, o NRPS) y macrólidos policétidos (*poliketide synthetases* o PKS), y la posibilidad de silenciarlos o combinar distintos módulos para alterar estructuras definidas, abre un campo extraordinario para la búsqueda de fármacos utilizando productos naturales como modelo.

Los antibióticos claritromicina y azitromicina así como los inhibidores de hidroximetil-coenzima A reductasa (HMG-CoA) simvastatina, provastatina y lovastatina (Figura 8) y el inmunosupresor sirolimus (Figura 4), son policétidos. Este grupo de productos naturales es especialmente fructífero, sólo las ventas de los 6 fármacos mencionados representan una enorme cantidad de dinero.

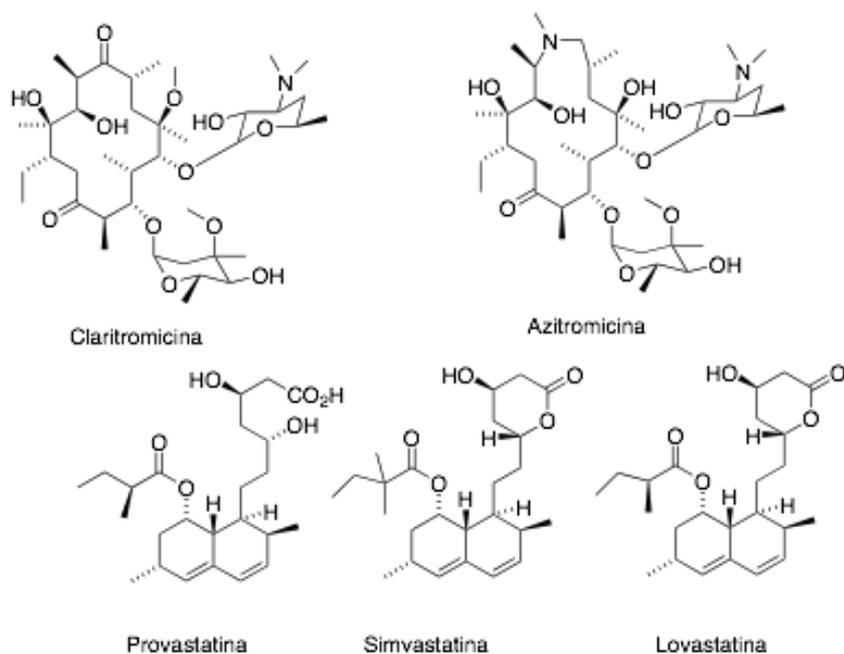


Figura 8

Aunque la estructura de los policétidos es muy diversa, todos comparten un mismo esquema de biosíntesis en el que las enzimas del grupo policétido-sintasa (PKS) catalizan la sucesiva condensación de diversos ácidos carboxílicos (CoAs) como unidades iniciales o extensoras a través de enlaces tioéster que incorporan unidades de 2 átomos de carbono a la cadena en crecimiento (Figura 9). Estos policétidos lineales se modifican posteriormente para dar los productos naturales finales. Sobre esta base, la bioingeniería puede introducir cambios en esta ruta incorporando como nutrientes diferentes unidades extensoras con estereoquímica o estados de oxidación diferentes antes de que se realice la modificación post-PKS.

Así, la empresa Biótica ha desarrollado un mutante de *Streptomyces hygroscopicus* que carece de un gen pre-PKS implicado en la biosíntesis de la unidad de partida en la ruta biosintética que conduce a rapamicina (sirolimus) y, adicionando al medio de cultivo distintos ácidos sintéticos, ha producido un gran número de análogos algunos de los cuales han mostrado mejores propiedades farmacocinéticas. También ha desarrollado un programa basado en la macbecina (ver Figura 10), un inhibidor de una chaperona denominada HSP90 (de la familia *heat-shock proteins*) que está implicada en el mantenimiento de varias proteínas sobreexpresadas o mutadas en varios tipos de cáncer, como el factor de transcripción p53, la cinasa HER2 y otras (27). En su biosíntesis, la subestructura de quinona se produce por hidroxilación post-PKS y posterior oxidación del fenol resultante. La empresa creó un mutante de la subespecie que fabrica la macbecina que carecía del gen post-PKS responsable de la oxidación del fenol a quinona. Alguna de las hidroquinonas así producidas fue mejor tolerada y mucho más potente que tanespimicina (17-AAG, 17-alilaminogeldanamicina).

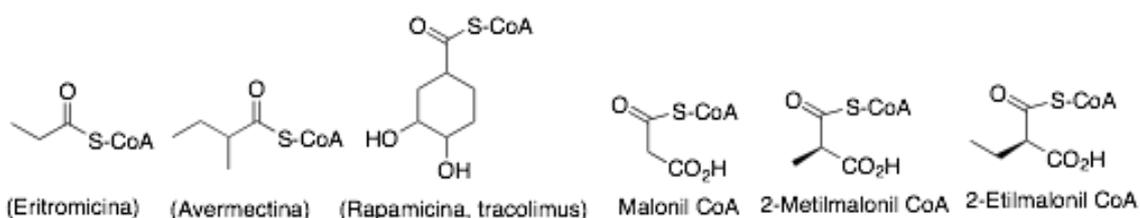


Figura 9.

En el año 2005 se creó en España la empresa *spin-off* de la Universidad de Oviedo EntreChem, que persigue entre otras cosas la optimización de productos naturales dirigidos al tratamiento del cáncer. Uno de los productos naturales que ha modificado es el policétido mitramicina (ácido aureólico o plicamicina, Figura 10), un inhibidor del factor de transcripción SP-1 que se enlaza directamente al ADN y promueve la expresión genética regulando la metilación de las histonas. Como todos los policétidos, la mitramicina se produce a través de la condensación sucesiva de unidades de CoAs y, posteriormente, tiene lugar la ciclación y la glicosilación. La bioingeniería combinatoria permitió la biosíntesis de diferentes productos de glicosilación análogos de mitramicina, algunos de los cuales mostraron mayor actividad y menor toxicidad. También aisló los genes responsables de la biosíntesis de los alcaloides indolocarbazólicos estaurosporina y rebecamicina), producidos por *Streptomyces staurosporeus* y *Saccharothrix aerocoligenes*, respectivamente. Ambos son inhibidores de varias cinasas y de topoisomerasas, y esta promiscuidad de acción así como su baja solubilidad en agua les hacen inadecuados para su utilización terapéutica. Por ingeniería genética la citada empresa creó, manipulando fundamentalmente la glicosilación, una biblioteca de compuestos con mucha mayor selectividad y especificidad frente a determinadas cinasas (28).

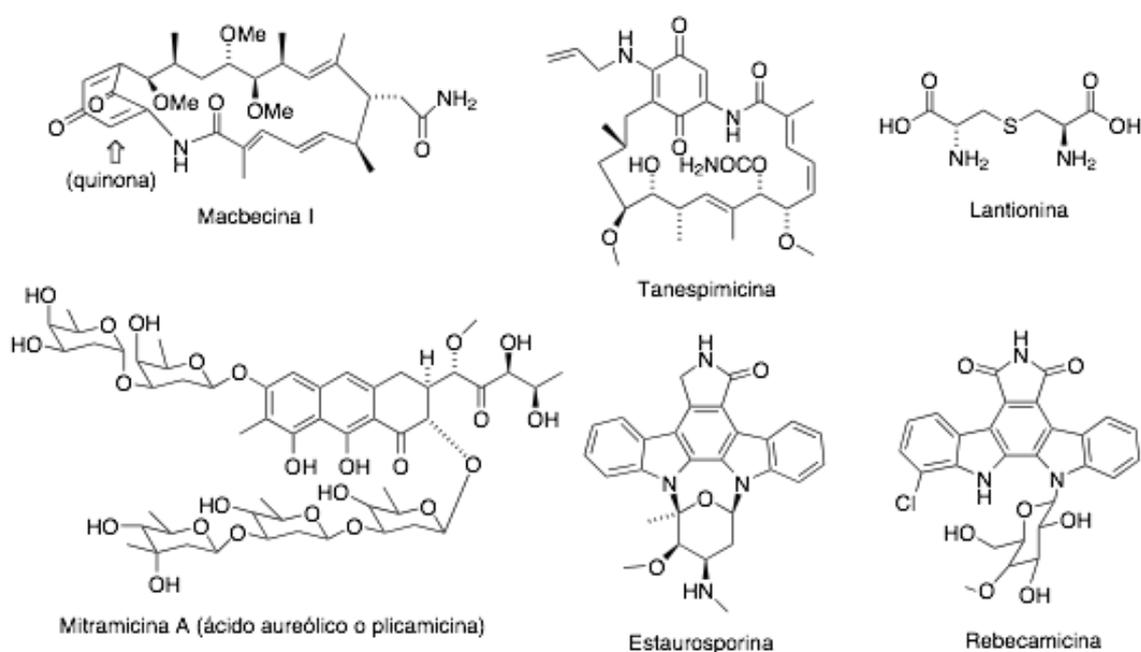


Figura 10.

La empresa inglesa Novacta está especializada en lantibióticos, péptidos

ribosómicos con actividad antiinfecciosa que contienen deshidroalanina, ácido 2-aminoisobutírico y aminoácidos con agrupamientos tioéter como lantionina (Figura 10) o metillantionina, Estos péptidos se producen por un gran número de bacterias Gram positivas de los géneros *Streptococcus* y *Streptomyces* para atacar a otras bacterias Gram positivas (29). Tras identificar cuáles son las regiones activas de su estructura para conservarlas y hacer análogos más útiles que los péptidos naturales, la bioingeniería se ha utilizado para generar bibliotecas de plásmidos conteniendo variantes de un gen relevante que se insertan en una versión *knock-out* del subtipo de bacteria productora (30).

En el año 2005, la empresa PharmaMar, en colaboración con científicos de la Universidad de León, publicó la caracterización *knock-out* y la expresión heteróloga de los genes relacionados con la biosíntesis de la safracina B que, como se indicó anteriormente, es el producto de partida en la fabricación por semisíntesis de Yondelis® (31). Este grupo también han desarrollado la producción heteróloga del antitumoral marino tiocoralina (Figura 11) en varias especies de *Streptomyces* mediante ingeniería molecular del cluster NRPS, lo que permitirá la posible industrialización de este depsipéptido aislado del actinomiceto marino *Micromonospora marina*, que sólo puede cultivarse en agua de mar (32).

Estos son sólo algunos ejemplos del potencial de la bioingeniería para la fabricación industrial de productos naturales y de sus análogos.

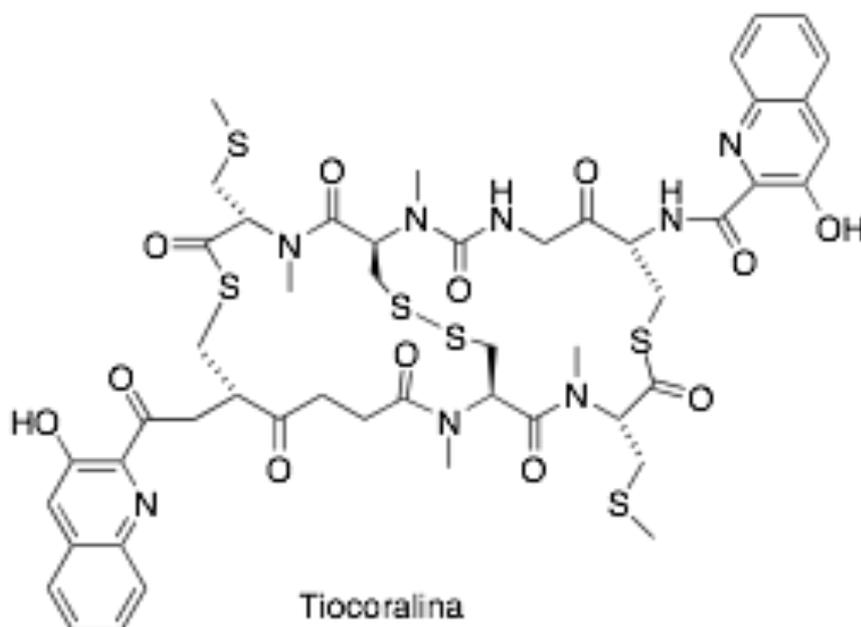


Figura 11.

## 8. REFERENCIAS

1. Lee, K.-H. (2010) Discovery and Development of Natural Product-Derived Chemotherapeutic Agents Based on a Medicinal Chemistry Approach. *J. Nat. Prod.* 73: 500-516.
2. Cragg, G. M., Grothaus, P. G. & Newman, D. J. (2009) Impact of Natural Products on Developing New Anti-Cancer Agents. *Chem. Rev.* 109: 3012-3043.

3. Williams, O. H., Stone, M. J., Hauck, P. R. & Raham, S. R. (1989) Why are secondary metabolites (natural products) biosynthesized? *J. Nat. Prod.* 52: 1189-1208.
4. Kingston, D. G. & Newman, D. J. (2005) Natural products as drug leads: An old process or the new hope for drug discovery? *Drugs.* 8: 990-992.
5. a) Harvey, A. L. (2008) Natural products in drug discovery. *Drug Discov. Today* 13: 894-901. b) Ganesan, A. (2008) The impact of natural products upon modern drug discovery. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 12: 306-317.
6. Newman, D. J. & Cragg, G. M. (2007) Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J. Nat. Prod.* 70: 461-477.
7. Kingston, D. G. I. (2009) Tubulin-Interactive Natural Products as Anticancer Agents. *J. Nat. Prod.* 72: 507-515.
8. Avendaño, C. & Menéndez, J. C. (2008) Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs. Ed. Elsevier B. V. Cap. 8, pág. 229-249.
9. Bochart, J. K. (1999) Combinatorial biosynthesis: panning for pharmaceutical gold. *Modern Drug Discovery.* 2: 22-29.
10. a) Paterson, I. & Anderson, E. A. (2005) The Renaissance of natural Products as Drug Candidates. *Science.* 310: 451-453. b) Koehn, F. E. & Carter, G. T. (2005) The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 4: 206-220. c) McChesney, J. D., Venkataraman, S. K. & Henri, J. T. (2007) Plant natural products: Back to the future or into extinction? *Phytochem.* 68: 2015-2022.
11. Rathore, D., Janil, D., Nagarkattil, R. & Kumar, S. (2006) Heme detoxification and antimalarial drugs – Known mechanisms and future prospects. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies.* 3: 153-158.
12. Nicolaou, K. C. & Guy, R. K. (1995) The Conquest of Taxol. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34: 2079-2090.
13. Roberts, R. M. (1989) Serendipity: Accidental Discoveries in Science. Wiley, New York.
14. Avendaño, C. (2005) La innovación farmacéutica. Comentarios sobre tres noticias. *Anal. Real Acad. Nac. Farm.* 71: 873-904.
15. Shu, Y.-Z. (1998) Recent Natural Products Based Drug Development: A Pharmaceutical Industry Perspective. *J. Nat. Prod.* 61: 1053-1071.
16. Dancik, V., Seiler, K. P., Young, D. W., Schreiber, S. L. & Clemons, P. A. (2010) Distinct Biological Network Properties between the Targets of Natural Products and Disease Genes. *J. Am. Chem. Soc.* 132: 9259-9261.
17. Morton, D., Leach, S., Cordier, Ch., Warriner, S. & Nelson, A. (2008) Synthesis of Natural-Product-Like Molecules with Over Eighty Distinct Scaffolds. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 48: 104-109.
18. a) Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. & Feeney, P. J. (1997) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 23: 3-25. b) Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. & Feeney, P. J. (2001) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46: 3-26.
19. Buckingham, J. (2001) Dictionary of Natural Products on CD-ROM. Chapman & Hall, London.
20. López, S. N., Ramallo, I. A., González, M., Zacchino, S. A. & Burlan, R. L. (2007) Chemically engineered extracts as an alternative source of bioactive natural product-like compounds. *PNAS.* 104: 441-444.
21. a) Newman, D. J. & Cragg, G. M. (2004) Marine natural products and related compounds in clinical and advanced preclinical trials. *J. Nat. Prod.* 67: 1216-1238. b) Martínez, A. (2007) Marine-derived drugs in neurology. *Current Opin. Investig. Drugs.* 8: 525-530.
22. Glaser, K. B. & Mayer, A. M. S. (2009) A Renaissance in Marine Pharmacology: From Preclinical Curiosity to Clinical Reality. *Biochem. Pharmacol.* 78: 440-448.
23. Skov, M. J., Beck, J. C., de Kater, A. W. & Shopp, G. M. (2007) Nonclinical safety of ziconotide: an intrathecal analgesic of a new pharmaceutical class. *Int. J. Toxicol.* 26: 411-421.
24. Cuevas, C., Pérez, M., Martín, M. J., Chicharro, J. L., Fernández-Rivas, C., Flores, M., Francesch, A., Gallego, P., Zarzuelo, M., Calle, F. de la, García, J., Polanco, C., Rodríguez, I. & Manzanares, I. (2000) Synthesis of ecteinascidin ET-743 and phtalascidin Pt-650 from cyanosafracin B. *Org. Lett.* 2: 2545-2548.
25. De la Calle, F. (2007) Fármacos de Origen Marino. *Treballs de la SCB.* 58: 141-155.
26. Nagle, D. G., Zhou, Y., Mora, F., Mohammed, K. A. & Kim, Y. (2004) Mechanism targeted discovery of antitumor marine natural products. *Curr. Med. Chem.* 11: 1725-1756.

27. Kelland, L. R., Sharp, S. Y., Rogers, P. M., Myers, T. G. & Workman, P. (1999) DT-Diaphorase Expression and Tumor Cell Sensitivity to 17-Allylamino,17-demethoxygeldanamycin, an Inhibitor of Heat Shock Protein 90. *J. Natl. Cancer Inst.* 91: 1940-1949.
  28. Sánchez, C., Méndez, C. & Salas, J. A. (2006) Engineering biosynthetic pathways to generate antitumor indolocarbazole derivatives. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 33: 560-568.
  29. Van Kraaij, C., De Vos, W. M., Siezen, R. J. O. & Kuipers, P. (1999) Lantibiotics: biosynthesis, mode of action and applications. *Nat. Prod. Rep.* 16: 575-587.
  30. Cortés, J., Haydock, S. F., Roberts, G. A., Bevitt, D. J. & Leadlay, P. F. (1990) An unusually large multifunctional polypeptide in the erythromycin-producing polyketide synthase of *Saccharopolyspora erythraea*. *Nature.* 348: 176-178.
  31. Velasco, A., Acebo, P., Gomez, A., Schleissner, C., Rodríguez, P., Aparicio, T., Conde, S., Muñoz, R., Calle, F. de la, García, J. L. & Sanchez-Puelles, J. M. (2005) Molecular characterization of the safracin biosynthetic pathway from *pseudomonas fluorescens* A2-2: Designing new cytotoxic compounds. *Mol. Microbiol.* 56: 144-154.
  32. Lombó, F., Velasco, A., Castro, A., Calle, F. de la, Braña, A. F., Sanchez-Puelles, J. M., Méndez, C. & Salas, J. A. (2006) Deciphering the biosíntesis pathway of the antitumor thiocoraline from a marine *Actinomycete* and Its expression in two *Streptomyces* species. *Chem. Bio. Chem.* 7: 366-378.
-