

COMENTARIOS

EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS A PARTIR DE PLANTAS MEDICINALES

Antonio Monge*

CIFA. Universidad de Navarra

En el origen de un buen número de medicamentos se encuentran los productos naturales. En unas ocasiones, las menos, se trata de un aprovechamiento directo de la planta en diferentes formas farmacéuticas. En otros casos, se utiliza el resultado de su modificación molecular realizado en un intento de mejorar sus propiedades, su respuesta biológica, su potencia y selectividad o su biodisponibilidad y toxicología.

La biodisponibilidad, que se corresponde con la Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación (ADME) es en la actualidad argumento de especial dedicación por parte de los investigadores, que se intenta plantear ya desde las primeras etapas del descubrimiento. También la toxicología.

El estado actual del descubrimiento de nuevas medicinas hace que, para todas las patologías, las propiedades que se incluyen en el epígrafe de ADME y toxicología, sean determinantes para su utilidad e incorporación al mercado farmacéutico. Panorama distinto del considerado en el siglo pasado, en que potencia y selectividad eran los objetivos primarios.

Cuando hablamos de productos naturales, nos referimos a aquellos de origen vegetal. Aproximación incompleta a todas luces, que en la actualidad debe incluir al menos aquellos que tienen su origen en microorganismos. En esta ocasión, vamos a considerar únicamente los compuestos de origen vegetal, siempre desde la perspectiva del descubrimiento de fármacos, sin pretender, en ningún momento, dar el tratamiento propio de la farmacognosia, en la descripción del material vegetal, su aislamiento, etc.

Otra circunstancia, no de menor importancia, es considerar que los países en desarrollo son ricos

en una gran variedad de plantas, que en muchos casos tienen demostrada una actividad biológica importante, de uso en la terapia tradicional.

La tradición

La utilización de plantas se encuentra en todas las culturas extintas y existentes en nuestro planeta, sin ninguna excepción. Las arcillas de Babilonia, los papiros de Egipto, los grabados americanos dan fe de la utilización de plantas por sus comunidades en el remedio de los males, en ritos mágicos, etc. Se trataba de material seco, pulverizado, mascado o en extractos, que hoy lo llamamos simplemente «hierbas» o «fitofármacos», utilizando una especie de genéricos, en donde se incluyen raíces, hojas, flores, semillas, etc.

En este punto es importante considerar la primera reflexión. Se trata de enfrentar el concepto de «producto-suma de compuestos» con el de «producto-único» principio activo y, finalmente, modificación estructural para optimizar las actividades.

Interesante es el caso de las *Digitalis*, con la introducción inicialmente de la *Digitalis purpúrea*, en donde el principio activo es la digoxina, que se reemplaza por la *Digitalis lanta*, cuyo principio activo, también la digoxina, es menos tóxico. Es un ejemplo de cómo se puede, ya desde la planta, perfilar los descubrimientos con la optimización.

Desde los primeros tiempos y sobre la base de sus reacciones químicas, pH, solubilidad, cristalización, se planteó la clasificación estructural de los principios activos, surgiendo los términos de alcaloide, esteroide, glicóxido, etc., planteándose

* 31080 Pamplona cifa@unav.es

metodologías para la separación de los mismos. También se perfiló la posibilidad de que las moléculas aisladas no tuvieran la misma actividad que las mezclas complejas, que en algunos casos se demostró. Tales son los glicósidos antracénicos de *Rhamnus prusiana*, que se usan como laxativo; los cardenolidos de la *Urginea maritima*, la escila, que son como expectorantes, entre otros muchos.

Es importante considerar que estamos ante patologías muy concretas, en donde la diferente concentración de cada uno de los compuestos, dentro de algunos límites, no tiene especial importancia. Lo pueden compensar, por ejemplo, la mayor potencia y mayor biodisponibilidad.

En algunos casos, cuando por la patología tratada se han separado los compuestos y determinado actividades individualizadas, además de los ADME correspondientes, se ha continuado la investigación modulando los compuestos más activos; tal es el caso de los etopóxidos en la terapia anticancerosa.

Esta última situación ha llevado a la sociedad a la utilización de los fitofármacos.

Fitofármacos

Por fitofármacos entendemos un material obtenido de plantas que se administra en forma pulverizada o de extracto. En EE.UU. se los llama «botanicals»; en Inglaterra, «herbal medicines».

Lo cierto es que el mercado de estos productos está en crecimiento. Estamos pensando en la *Valeriana officinalis*, en el *Hypericum perforatum*.

En estos casos, puede decirse que se está considerando la mezcla de compuestos como responsable de la actividad, desapareciendo el concepto de principio activo.

Las consecuencias de esta situación son importantes. Lo primero es la imposibilidad de referir la actividad biológica a un solo compuesto. Esta circunstancia implica que este tipo de preparaciones se presente con una gran variedad de actividades farmacológicas. Lo que supone, entre otras cosas, el no poder relacionar su actividad con un solo constituyente. Así, por ejemplo, la valeriana va a contener el sesquiterpeno ácido valeriánico, que inhibe la transmisión de GABA en el CNS; los valepotriatos, que causan relajación muscular y tienen efectos tran-

quilizantes, y los lignanos, que se unen a receptores de benzodiazepinas.

En otros casos, como en *Hypericum perforatum*, se consideró inicialmente que la acción antidepresiva aparecía como consecuencia de la inhibición de monoaminoxidasa. Ahora se ha establecido que la hiperforina es la que presenta la contribución más importante a la actividad, como inhibidor de la recaptación de serotonina.

Es importante también considerar que la presencia en la preparación de otros compuestos como saponinas, flavonoides y taninos pueden modificar la solubilidad, la biodisponibilidad e, incluso, el metabolismo de los compuestos activos.

Los efectos energéticos en el papel protector de un compuesto sobre otro no es cuestión menor, en preparaciones orales por ejemplo, en acciones tales como la prevención de la oxidación.

Todas estas circunstancias van a matizar las posibilidades de descubrimiento de fármacos a partir de plantas.

El descubrimiento de medicamentos a partir de plantas no medicinales

No todas las drogas procedentes de plantas son directamente producidas por estas. En ocasiones, la planta está produciendo una molécula de estructura compleja que posteriormente se va a modificar hasta la molécula que va a resultar de aplicación.

El caso más clásico en este sentido se comprende con las dioscoreas mexicanas en su capacidad para producir esteroides, que posteriormente se van a transformar en el laboratorio de síntesis en análogos de hormonas naturales. Son los compuestos de hemisíntesis, que han demostrado un interés fundamental por lo que supone para la accesibilidad de moléculas de estructura compleja.

Muy similar situación se ha planteado con el taxol, en donde la molécula presenta una importante actividad biológica de gran beneficio en la terapia del cáncer, pero que su obtención directa por extracción a partir del *Taxus brevifolia* es inviable por la muy baja concentración del compuesto activo en la corteza del árbol de donde se va a sacar. La alternativa sintética tampoco es posible, por el bajo

rendimiento, consecuencia del elevado número de pasos que es necesario realizar para completar la síntesis de la molécula.

Una de las soluciones más interesantes para salir de esta situación ha sido producir la 10-Desacetil bacatina por extracto del *Taxus baccata*, lo que implica, entre otras cosas, no destruir la planta, de manera que la siguiente reacción de acilación va a producir el docetaxel. También, como en los esteroides, puede utilizarse para preparar análogos más activos o con mejor biodisponibilidad.

Es también un enfrentamiento entre el Este y el Oeste. Con la aplicación de un racionalismo, a veces reduccionista, que relaciona eficacia y calidad con sustancia única. Por eso, la historia del descubrimiento de fármacos a partir de productos naturales es la historia del desarrollo del método científico, que considera la obtención del material, la extracción, la síntesis, la modificación de estructuras hasta optimizar la molécula que se va a aplicar biológicamente. Pero, es una historia que ahora se matiza en el sentido de los resultados, en su aplicación. Surge así una cuestión fundamental: ¿Por qué hay productos activos en las plantas?

La planta y los productos activos; «azar» versus «necesidad»

Lo primero que llama la atención al observar las estructuras de los compuestos de origen vegetal es la complejidad estructural, además de la variedad. Es en esta complejidad donde se puede fundamentar el proponer que los productos se encuentran en la planta por una razón particular, que es común a toda especie.

La segunda cuestión importante es suponer que estos compuestos, que no forman parte esencial en la estructura de la planta, pueden corresponderse con una estrategia de defensa. Defensa de herbívoros en general y de mamíferos en particular.

Puede pensarse de forma razonable que en las plantas se encuentran compuestos que interfieren con la fisiología de mamíferos, y, en consecuencia, son productos activos en el hombre. Es en la consideración de esta aproximación donde podemos intuir qué actividades biológicas pueden ser previsibles en las plantas.

Planta y producto farmacéutico

La introducción del concepto de principio activo fue lenta, con cuatro siglos desde Paracelso en el siglo XV al siglo XIX. Ha sido una historia que aparece como consecuencia del desarrollo científico, que permitió el paso desde la conceptualización a la posibilidad real mediante la experimentación científica.

Durante muchos años se utilizaron las plantas y sus extractos dejando para mucho más adelante la elucidación estructural del principio activo. Considéranse casos como el café o la efedrina, la digoxina o la reserpina, incluso el mismo taxol, sobre el que en el VI libro de la *Guerra de las Galaxias*, Julio César cuenta cómo Catavolcus, el jefe de los Eburones, se suicidó tomando un extracto de árbol de tejo, *Taxus baccata*, siendo ésta una forma habitual de envenenamiento en la antigüedad. No es hasta 1994 cuando se logra la síntesis total de taxol. La quinina es otro ejemplo clásico de esta situación.

La historia del desarrollo es siempre constante: utilización de la actividad biológica de la planta normalmente en las sociedades primitivas, manipulación del material, secado, pulverización, preparación de tinturas, jarabes y el aislamiento del principio activo.

La molécula natural como modelo

Es la situación más frecuente. La planta no está pensando en la medicina humana cuando produce compuestos de metabolismo secundario. Es razonable establecer que con modificaciones simples en la estructura se pueden encontrar moléculas más activas y con mejor disponibilidad.

Desde los primeros momentos de la química médica, esta aproximación fue utilizada con eficacia. El caso histórico más importante puede ser la transición desde la salicilina al ácido salicílico y, finalmente, a la aspirina y sus derivados.

La historia de la cocaína es igualmente importante, y es el origen de la serie decaínas, como benzocaína, lidocaína, dando nombre a los anestésicos locales. La misma aproximación puede planificarse con la quinina, que, como consecuen-

cia de la simplificación estructural, dio origen a la serie de derivados quinoléinicos, como los antimaláricos. Estos son ejemplos de una larga serie de situaciones parecidas.

Las plantas como origen de medicamentos en la actualidad

La búsqueda de nuevos medicamentos a partir de plantas ha sufrido una profunda transformación en los últimos años. Fundamentalmente, como consecuencia de la introducción de la robótica en los métodos de ensayo, y de la informática en la gestión de datos.

Por robótica, en este contexto, entendemos la posibilidad de realizar un elevado número de ensayos en tiempos muy cortos. También incluimos, en esta aproximación, la realización de estos ensayos empleando pequeñas cantidades de compuestos.

En consideración a lo anterior, se entiende que la aproximación clásica «extracto evaluación biológica en animales», se ha superado, en primera instancia, por el extracto multiensayo con plurirreceptores». Esto significa poder realizar gran cantidad de ensayos en corto tiempo y con poco producto.

La planta puede ser considerada en estos momentos como depositaria de un gran número de compuestos, consecuencia de su metabolismo secundario, que pueden estudiarse con criterios similares a los que se utilizan en la química combinatoria:

la relación actividad-pureza de la muestra, interferencias en los ensayos entre los distintos compuestos, etc.

El interés diferencial entre los extractos de las plantas y la química combinatoria está en que en los primeros se van a encontrar estructuras muy complejas, con el interés añadido de la novedad y la posibilidad consecuente de patente de compuestos, en el caso de que se esté ante la presencia de compuestos activos. Esta última circunstancia explica también por qué en los últimos años un gran número de nuevos medicamentos tiene su origen en modificaciones de la estructuras de las plantas. Ejemplos como los derivados de taxol y el ET743 (YONDELIS) son representativos.

Una cuestión importante es la conservación de la biodiversidad. Desde la aproximación que estamos contemplando, la biodiversidad puede entenderse como bibliotecas de compuestos sobre los que pueden hacerse estudios de actividad biológica, con los mismos criterios que la química combinatoria y también en lo que se refiere a patentabilidad.

Finalmente, es necesario dejar constancia de la importancia que tiene el que todas estas aproximaciones deban ponerse en concordancia con el desarrollo de los pueblos. Es importante que el beneficio generado en estas actuaciones recaiga en las sociedades menos desarrolladas, que también son aquellas que tienen un mayor porcentaje de biodiversidad.