



ARTICULOS CIENTIFICOS INVITADOS

QUÍMICA DE PRODUCTOS NATURALES MARINOS:

La Farmacia del Mar

Chemistry of natural marine products: The pharmacy of the sea

Oscar Manuel Cobar¹

DOI: <https://doi.org/10.54495/Rev.Cientifica.v13i1.337>

Licencia: CC-BY 4.0

INTRODUCCION

Los océanos cubren al rededor de las dos terceras partes de la superficie terrestre, sin embargo, las criaturas vivientes en él únicamente son sólo un 2% de su materia orgánica. Esto hace pensar en los mares como "grandes desiertos" con los arrecifes de coral como sus "oasis". La vida marina es mucho más rica y variada en aguas tropicales y son los arrecifes de coral los que sirven de soporte para la gran diversidad de biota existente.

Los arrecifes de coral son formados por el esfuerzo de incontables pólipos y algas coralinas, quienes forman el Ca^{2+} y el HCO_3^- en la estructura del arrecife en donde la vida empieza a sostenerse y desarrollarse. Dos áreas principales del globo terrestre poseen arrecifes de coral: la región del Atlántico y la del Indo-Pacífico.

La primera desde el punto de vista químico se centra en el Caribe, mientras la segunda en la gran barrera de arrecifes de Australia, las islas del Pacífico del Sur y Okinawa en el Japón. Los organismos marinos, especialmente los sésiles invertebrados como corales blandos y esponjas, los móviles pero muy débiles tunicados, las algas y los microorganismos, son una fuente inmensamente rica de metabolitos secundarios, con estructura química tan variada y compleja que los hacen sin precedentes a aquellos aislados de fuentes terrestres. Las propiedades farmacológicas de éstos metabolitos secundarios han demostrado ser mucho más potentes que sus contrapartes terrestres ya que la evolución biológica los ha obligado a crear un arsenal de armas químicas poderoso para sobrevivir en un ambiente mucho más hostil que el terrestre y de dura competencia.

El mar es un fluido con cambios bruscos en salinidad, pH y temperatura, en donde medran incontables corrientes de virus y bacterias. La potencia de las sustancias deterrentes expulsadas al mar por éstos organismos para defenderse de sus agresores debe ser alta para poder ser efectiva y actuar rápidamente, ya que se diluyen en un volumen

amplísimo. El primer reporte sobre metabolitos secundarios aislados de invertebrados marinos aparece en el *Journal of Organic Chemistry* en 1942, en donde O. Kind y W. Bergman reportan varios metabolitos del tipo terpénico aislados de un coral caribeño. En 1958 P. y L. Burkholder reportan en la revista *Science* antibióticos aislados en gorgonios de Puerto Rico.

Sin embargo, es hasta 1969 en que realmente los ojos de los investigadores se vuelven al mar, al reportarse (Weinheimer, A.; Spraggins, R. *Tetrahedron Letters* 1969, 5185-5188) en cantidades mayores al 1% del peso seco, prostaglandinas del coral blando caribeño *Plexaura homomalla*. Las prostaglandinas eran en ese momento las "drogas del momento", aisladas de la próstata de mamíferos, con potente y variada acción farmacológica, hicieron de éste descubrimiento el catalítico para la investigación exhaustiva de metabolitos secundarios marinos. Luego de más de 30 años de fructífera investigación, la Química de Productos Naturales Marinos está en plena madurez, los avances recientes en tecnología computarizada, métodos *in vitro* de tamizaje ("screening") biológico y técnicas instrumentales de análisis, (especialmente Resonancia Magnética Nuclear, Espectrometría de Masas, Difracción de Rayos-X, Cromatografía de Gases y Líquida de Alta Resolución) son los principales responsables de su desarrollo, al permitirse elucidar la estructura química de las moléculas y probar su actividad biológica con solamente unos miligramos de muestra.

Para tener una idea de su proyección, podemos citar que más del 25% de los 10,000 diferentes productos naturales analizados como potenciales medicamentos anti-cáncer de Estados Unidos provienen de invertebrados marinos y que de ellos, el número de compuestos activos era diez veces mayor que los provenientes de fuentes terrestres. Varios de ellos se encuentran ya en el mercado como medicamentos comerciales y muchos otros están en diversas fases de su evaluación clínica en la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de ese país.

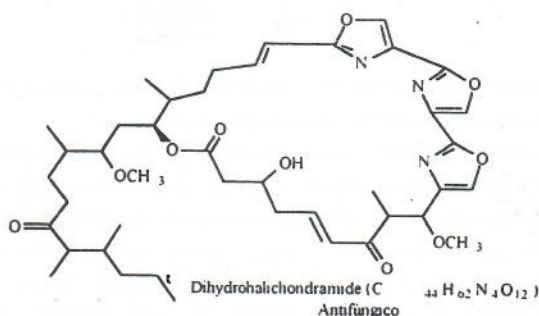
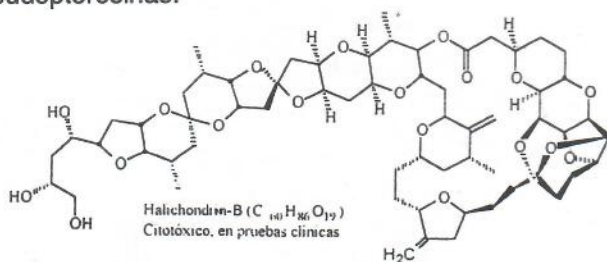
¹Ph.D en Química Orgánica con especialidad en Química de productos Naturales Marinos. Profesor del Depto. de Química Orgánica. Actualmente Director General de Investigación, USAC.

Algunas estructuras de Metabolitos Secundarios.

Aunque los corales blandos (phylum Coelenterata) son los productores más abundantes de metabolitos secundarios (más de 800 reportados en la literatura, de los cuales el 85% son terpenoides), no representan los farmacológicamente más activos. Son los tunicados (phylum Chordata) con un 89% de compuestos nitrogenados, las esponjas (phylum Porifera) con una proporción de 37% de terpenoides y un 41% de metabolitos nitrogenados (especialmente péptidos) y las microalgas conjuntamente con microorganismos marinos (hongos y bacterias) sintetizando un 70% de macrólidos, los que generan los compuestos más activos y potentes. No se discutirán metabolitos aislados de macro-algas marinas, debido a que, aunque conservando diferencias, su estructura se asemeja a lo aislado de fuentes terrestres.

Metabolitos aislados de Corales Blandos.

Las estructuras de muchos de estos metabolitos son variadas y sin precedentes en fuentes terrestres. De las alrededor de 200 especies clasificadas en el área del Caribe, un 20% han sido estudiadas químicamente, produciendo más de 20 clases de esqueletos terpénicos distintos, entre las que destacan cembranos, briareínas, asbestininos y pseudopterosinas.

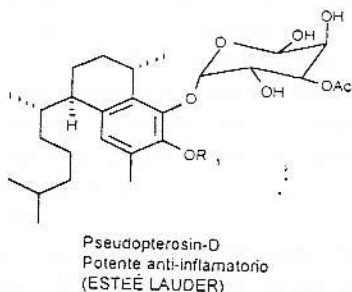
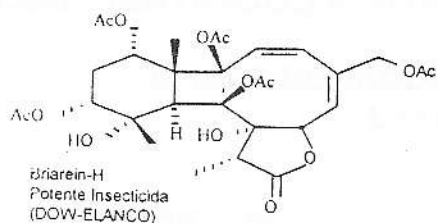


En general, la química de los corales blandos tanto caribeños (gorgonian Corals) como del Pacífico (Soft Corals) ha sido bien documentada, con profundos estudios en los últimos 15 años, destacándose los terpenoides (sesqui- y diterpenos) en extractos de organismos del hemisferio Norte con cembranos y otros como prostanoides y esteroides en el Sur. La actividad biológica mostrada por estos compuestos es muy variada y ha sido poco estudiada. Propiedades anti-inflamatorias, citotóxicas, insecticidas, inhibición enzimática, depresión de receptores nicotínicos y muscarínicos, antibacterianas y anti-fúngicas han sido reportada y con actividad superior a muchos medicamentos de uso común en el mercado.

Metabolitos aislados de Esponjas Marinas.

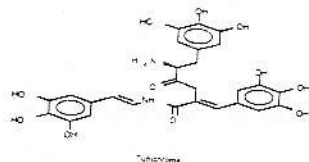
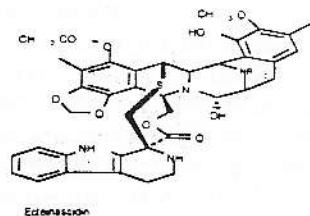
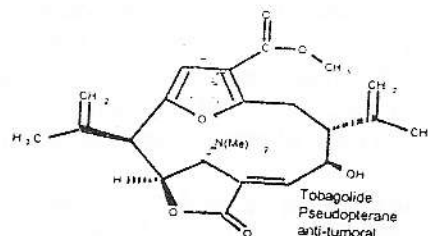
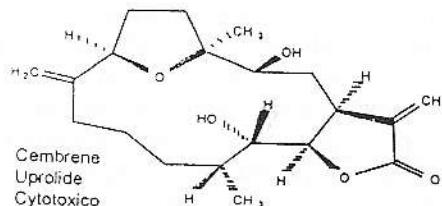
Las esponjas son un grupo primitivo de organismos multicelulares, originadas hace unos 16 millones de años. Por su estructura celular, se les considera los organismos multicelulares menos desarrollados que existen en la actualidad. Sin embargo la cantidad de metabolitos secundarios con estructuras novedosas y potente actividad biológica aislados de ellas es asombrosa. Estas esponjas son habitats comunes de gastrópodos, crustáceos, anélidos, microorganismos y otros; por lo que se estima que son estos simbioses los responsables de la producción de metabolitos. Poliéteres como Halichondrin-B, aislado de varias especies de esponjas, es fuertemente citotóxico (LC50, 5.2 ng/mL contra varias líneas celulares) y se encuentra actualmente en pruebas clínicas en el FDA., péptidos como el antifúngico Dihydrohalichondramine, el arábínósido de Citosina que se ha estado utilizando desde hace algún tiempo como inhibidor de síntesis protéica para combatir la Leucemia son algunos de ellos.

Es en general la presencia de aminoácidos estructuralmente nuevos como alfa-cetoaminoácidos, aminoácidos vinílicos y Aboas lo que hacen a los péptidos aislados de esponjas los metabolitos a estudiar como potenciales medicamentos, los ejemplos de las Cyclotheonamides como compuestos modelo para compuestos antitrombina, las Discodermins como antitumorales y las Caliculinas usadas como regentes bioquímicos son buenos ejemplos.



Metabolitos aislados de Tunicados.

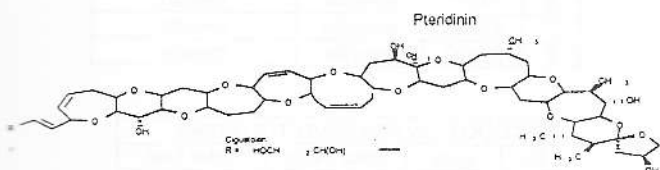
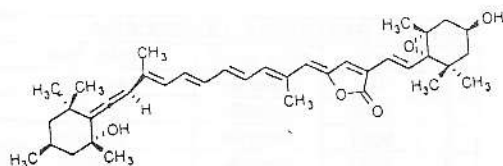
Los Ascidios o Tunicados corresponden al grupo de invertebrados marinos más evolucionados que se estudian en este campo, no obstante el número de metabolitos aislados de ellos es mucho menor que el de cualquier otro Phylum, la estructura química y la actividad biológica mostrada es sorprendente. Péptidos, alcaloides policíclicos aromáticos, metabolitos derivados del triptófano, lisina, treonina y fenilalanina, terpenos y quinonas isoprenílicas son los principales grupos de compuestos aislados. De ellos podemos destacar Diemnin-B, estudiada como anticancerígeno y que se encuentra en Fase clínica III en Canadá, Ecteinascidina-743 potente antitumoral en Fase Clínica II en el FDA y los Tunicchromes, pigmentos aislados de *Ascidia nigra*.



Saxitoxin es el responsable de la "Paralytic Shelfish Poisoning" muy común en EE.UU., Maitotoxin es el metabolito secundario más tóxico y más complejo estructuralmente aislado a la fecha de alguna fuente natural, Cyguatoxin es el responsable de la enfermedad denominada Ciguatera y el pigmento rojo no tóxico Pteridinín, que es el "indicador" de las temibles mareas rojas que azotan regularmente las costas de América, son sólo unos pocos ejemplos.



Saxitoxin



Técnicas de Aislamiento y Elucidación Estructural.

Es sin duda alguna el avance en las técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (NMR), especialmente el advenimiento de los experimentos de dos dimensiones (2D-NMR) el responsable de la elucidación de la estructura de todos estos metabolitos secundarios. Esta técnica no destructiva de análisis permite el obtener con menos de 10 mg de muestra la estructura de moléculas complejas en un tiempo razonablemente corto. La aplicación de experimentos concertados de 1D-NMR (1H-, 13C-APT, DEPT, NOE-DIFERENCIA) Y 2D-NMR (COSY, CSCM, COLOC, HMBC, HMQC, NOESY, INADECUATE) permite construir sub-

estructuras que al conjuntarlas muestran la estructura molecular incluyendo la estereoquímica de todos sus centros quirales. las espectroscopía tradicional como Infrarrojo y Ultravioleta continúan utilizándose como técnicas auxiliares para la confirmación de la presencia de determinados grupos funcionales. La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se ha convertido en la técnica de elección para la purificación final de estas moléculas. La Difracción de Rayos-X que nos permite obtener la "fotografía" de la molécula y la Espectrometría de Masas, que se ha convertido en los tiempos modernos en una técnica elucidativa de estructuras y no sólo para conocer el peso molecular del metabolito, son las otras dos poderosas herramientas instrumentales de las que dispone el Químico de Productos Naturales.

II. CONCLUSIONES

Actualmente no es raro analizar en un laboratorio, diez extractos bioactivos para encontrar un sólo compuesto nuevo, el avance en las pruebas de tamizaje biológico *in vitro* y la mejora en las técnicas espectroscópicas y espectrométricas de análisis han convertido esta rama en multidisciplinaria, su énfasis no es sólo descubrir nuevas moléculas, es encontrarles una aplicación útil para la humanidad. El océano es inmenso, existen muchas especies de invertebrados marinos sin estudiar que obviamente son fuente potencial de medicamentos. Las plantas terrestres han sido desde hace mucho tiempo una fuente de fármacos, pero el mar tiene un potencial más elevado para proporcionar medicamentos, ya que cubre más del 70% de la superficie del planeta. Lo que ocurre es que hasta hace poco nadie se había molestado por comprobarlo.

III. BIBLIOGRAFIA

- 1- Nienhuis, P. H. Distribution of Organic Matter in Living Marine Organisms. In *Marine Organic Chemistry*; Duursma, E. K., Dawson, R., Eds.; Elsevier Oceanography series No. 31. Elsevier Press; Amsterdam, 1981; pp 31-69, [https://doi.org/10.1016/S0422-9894\(08\)70325-8](https://doi.org/10.1016/S0422-9894(08)70325-8)
- 2- Coll, J. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 613-631, <https://doi.org/10.1021/cr00012a006>
- 3- Flam, F. *Science* **1994**, 266, 1324-1325, <https://doi.org/10.1126/science.7973722>
- 4- Rodríguez, A. D. *Tetrahedron* **1995**, 51, 4571-4618, [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(95\)00216-U](https://doi.org/10.1016/0040-4020(95)00216-U)
- 5- Rahman, A-U.; Choundary, M. Logical Approach to Structure Elucidation of Natural Compounds. In *New Trends in Natural Product Chemistry*; Rahman, A-U.; Choundary, M., Eds.; Harwood Academic Publisher: Netherlands, **1998**; pp 121-144.



Copyright (c) 2000 Oscar Manuel Cobar



Este texto está protegido por una licencia [Creative Commons 4.0](#).

Usted es libre para Compartir —copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato— y Adaptar el documento —remezclar, transformar y crear a partir del material— para cualquier propósito, incluso para fines comerciales, siempre que cumpla la condición de:

Atribución: Usted debe dar crédito a la obra original de manera adecuada, proporcionar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que tiene el apoyo del licenciante o lo recibe por el uso que hace de la obra.

[Resumen de licencia](#) – [Texto completo de la licencia](#)