

El resurgimiento actual de la Química de Productos Naturales

Alejandro Fernández Barrero

En los últimos años se observa un incremento en revistas de alto índice de impacto, de artículos describiendo novedosas estructuras moleculares de Productos Naturales que poseen importantes actividades biológicas. Esta apreciación se ha visto refrendada recientemente por la publicación en la ACS, de un número virtual sobre el renacimiento actual de la Química de Productos Naturales (*Organic Letters* 2014, 16, 3849- 3855, profesor Tadeusz Molinski, Virtual Issue Guest Editor; DOI: 10.1021/ol501917g). Contiene una selección de 22 artículos provenientes de las revistas *Organic Letters*, *Journal of Organic Chemistry* y *Journal of the American Chemical Society*, de los cuales dos los firman colegas españoles. Las razones de este cambio de tendencia, hay que buscarlas en el acceso más rápido y fácil a la inagotable fuente de diversidad estructural que ofrece la naturaleza para pequeñas moléculas. Esto es posible gracias a los avances que se están generando en las distintas fases del descubrimiento de nuevos productos naturales bioactivos. Por ejemplo, para las recolecciones de organismos, se pueden gracias a robots, tomar muestras de fondos marinos profundos hasta ahora inaccesibles; también se ha mejorado mucho en procesos inocuos y selectivos de extracción, en el uso de técnicas cromatográficas rápidas de separación/aislamiento y en la capacidad de los equipos de RMN, espectrometría de masas, difracción de rayos x y técnicas combinadas como HPLC-RMN. Estos avances en su conjunto disminuyen de forma considerable, tanto el tiempo empleado como las cantidades de muestras a utilizar. Hoy en día, se puede realizar en 24 horas todo el proceso, desde el cultivo de un microorganismo, hasta la elucidación de un nuevo

producto natural obtenido de él. Por otro lado el uso de técnicas robotizadas para la realización de ensayos biológicos de alta producción (HTS), también acelera la selección de moléculas naturales de interés. Además los recientes avances en Biología Molecular, la descripción de los códigos genéticos de organismos, las técnicas de ingeniería genética y el reconocimiento de genes y enzimas implicados en la biosíntesis de Productos Naturales, están permitiendo conocer los mecanismos biológicos implicados y todo ello contribuirá a poner a punto procesos de producción.

En otro sentido está siendo crucial el papel central de la Química de Productos Naturales como dinamizadora, no sólo de otros aspectos de la Química Orgánica como la Síntesis o los métodos avanzados de Análisis, sino también de las otras áreas científicas implicadas.

En la actualidad y como en otras épocas, la Química de Productos Naturales tiene como contribución más importante al bienestar de la sociedad, el descubrimiento de nuevos fármacos contra múltiples enfermedades, pero con éxitos bastante notables en nuevos anticáncer y antimicrobianos. Pero la salud no es único objetivo final de esta ciencia, también y gracias al conocimiento más preciso de las interacciones ecológicas Productos Naturales animales o plantas, se están descubriendo nuevos y más selectivos insecticidas, herbicidas, fitohormonas o fungicidas. Paralelamente al descubrimiento de estas pequeñas moléculas naturales, los progresos en Biotecnología de Plantas, Hongos o Bacterias permiten poner a punto con la colaboración del químico de Productos Naturales, procesos a gran escala para facilitar su aplicación industrial. En este sentido cobra interés la obtención desde organismos vivos de "sintones homoquirales" como bloques de construcción mediante síntesis de Productos Naturales complejos de forma eficiente y sostenible. Este tipo de estrategia ha permitido resolver la fabricación entre otros, de los conocidos antitumorales taxol, taxotere y yondelis.

Como botón de muestra de la evolución de la Química de Productos Naturales está el descubrimiento de los diterpenos platinemycin y platencin prometedores cabezas de serie como antibióticos. Estas moléculas presentan potentes actividades contra cepas multiresistentes



A. Fernández
Barrero

Vicepresidente del Grupo Especializado Química de Productos Naturales de la RSEQ.
Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias,
Avda. de Fuentenueva s/n, 18071 Granada.
Universidad de Granada.
C-e: afbarre@ugr.es

Recibido: 27/10/2014. Aceptado: 12/11/2014.

de varios microorganismos patógenos. Este resultado se consiguió después de largos años de estudios, donde se cultivaron 83.000 cepas de actinomicetos y se analizaron del orden de 250.000 extractos siguiendo protocolos convencionales de Química de Productos Naturales. Recientemente se han determinado los genes responsables de la biosíntesis de ambos diterpenos, esto ha permitido en un tiempo corto y mediante una novedosa técnica de tiempo-real PCR, la selección de seis nuevas cepas productoras de los antibióticos, a partir de microcultivos de únicamente 1.900 cepas.

En España hubo una época de expansión de la Química de Productos Naturales durante las décadas de los años 70

y 80 del siglo pasado y, posteriormente, empezó otra de acentuada decadencia debido a la pérdida de protagonismo científico y a la baja productividad en competencia con otras líneas de investigación. Este deterioro ha continuado en esta etapa de fuerte crisis económica y el impacto de la bajada de los presupuestos para investigación de las administraciones centrales y autonómicas, se ha traducido en una parada y cierre para varios de nuestros grupos de investigación. A pesar de este panorama francamente negativo, pienso que en nuestro país todavía disponemos en centros públicos y privados de investigadores cualificados en este campo, sería deseable mantener activos para seguir progresando en este ámbito de la Ciencia.

Activismo científico

Emilio J. Palomares Gil

Hace unas semanas fui invitado por el departamento de química de la Universidad Complutense de Madrid para dar una conferencia a estudiantes de último año de la carrera y estudiantes de Máster. La conferencia, sobre nuevos materiales y moléculas para la generación de vectores energéticos sostenibles y la conversión de luz solar en energía eléctrica, despertó el interés de los estudiantes sobre la ciencia detrás de las moléculas y materiales empleados en fabricar celdas solares; pero más importante fue, al menos para el que escribe esta carta, el desarrollo de las pregun-

tas posteriores entre los estudiantes y el conferenciante. El turno de preguntas desembocó en lo que personalmente llamo activismo científico, que no es otra cosa que constatar que es necesario realizar pedagogía científica por parte de los investigadores más allá de presentar los mejores (o los más interesantes) resultados a una audiencia que, sin duda, representa el futuro de muchos de los investigadores pre y posdoctorales de los laboratorios españoles.

En primer lugar, explicar a los futuros investigadores que desde los grupos españoles que dedican tiempo a la investigación en este país, se hace todo lo posible, dentro de las circunstancias conocidas de recortes presupuestarios, en personal etc., para buscar financiación que permita trabajar en temas que estén en las fronteras del conocimiento o, lo que es lo mismo, en los temas cuya repercusión a nivel científico y a nivel social tienen un mayor impacto. Es importante transmitirles que el hecho de trabajar en temas tan importantes como la energía, la salud, las comunicaciones, la sostenibilidad, por citar algunas áreas diana del programa Europeo Horizon 2020 (H2020), significa competir con los mejores grupos a nivel europeo por financiación y a nivel mundial por publicar los resultados en las mejores revistas de ciencia. La suma de estos dos factores es importante, por un lado, para valorar el impacto del grupo en la comunidad científica mundial y, por otro, la suma del impacto de los grupos que sirve para establecer la posición de España en investigación dentro del panorama europeo y mundial.

La mayoría de los investigadores principales de los grupos científicos actúan como guías de montaña: ayudan a llegar a los escaladores a la cima y una buena parte de su cometido es asegurar que el escalador tiene todo lo necesario para llegar a esa cima. No hay excusa, si tienes todo lo necesario solamente se le pide al escalador que se esfuerce



E. J. Palomares Gil

ICREA Research Professor and ERCstg fellow.
Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ).
Avda. Paisos Catalans, 16.
Tarragona E-43007
C-e: epalomares@iciq.es

Recibido: 26/11/2014. Aceptado: 01/12/14.

al máximo en llegar a su objetivo antes que lo hagan otros. Es difícil recordar quién subió al Everest por segunda vez, pero raro es quién no recuerda a Edmund Hillary y a Norgay Tenzing por ser los primeros en llegar a la cima del monte Everest el 29 de mayo de 1953.

Pero en esta analogía entre ciencia y alpinismo hay que resaltar el papel importante que ha de realizar el alpinista y que, ciertamente, resultó desconocido para la mayoría de los “alpinistas” presentes en la conferencia.

Un alpinista al igual que un estudiante que decide empezar su carrera como investigador tiene que elegir, en primer lugar, un objetivo. Al igual que los alpinistas novatos, es comprensible que resulte difícil elegir el pico y la montaña inicial. Uno no conoce todas las montañas y, por analogía todos los grupos de investigación. El estudiante debe investigar (prepararse) antes de tomar una decisión... por ejemplo: qué objetivos tiene el grupo de investigación, si sus conocimientos previos le ayudarán a escalar hacia uno de esos objetivos, si los objetivos son novedosos o si representan un camino hacia la cima de una montaña, que ya ha sido miles de veces recorrida y, lo más importante, si el grupo cuenta con todo lo necesario para llegar al objetivo y el sherpa va a ayudarle a conseguir llegar a la cima. El “alpinista”, por su parte, debe estar seguro de esforzarse al límite.

Para un alpinista, la preparación de la ruta hacia la cima es igual o más importante que la ascensión del pico en sí mismo. Una mala estrategia, una mala preparación, es un fracaso casi seguro. Es por ello que la preparación..., la deci-

sión de que pico..., por que ruta... y con que sherpa resulta clave.

En la carrera de un investigador es exactamente igual, una elección equivocada por la falta de preparación puede llevar a un excelente investigador a un abandono o a la pérdida de motivación para alcanzar el que a priori parecía un objetivo ilusionante. El “alpinista” tiene pues la responsabilidad inicial de investigar y finalmente elegir que sherpa y que grupo le acompañará en su objetivo.

A nadie se le escapa que el camino hacia la cima de una montaña en alpinismo, al igual que el camino hacia un objetivo científico novedoso y relevante, no está exento de dificultades, de cambios en la ruta original, de factores que no se pueden controlar como por ejemplo otros alpinistas que escalan para alcanzar el mismo objetivo (competidores) pero en lo que todos están de acuerdo, es que en esos casos llegar a la cima depende del escalador puesto que el sherpa y el equipo harán siempre lo imposible para llegar al objetivo.

Con esto termino esta reflexión y con la frase de Hillary que resume el espíritu que en la opinión del que escribe debe tener un investigador: “Mientras que en la cima del Everest, miré a través del valle hacia el gran pico Makalu y mentalmente planeé una ruta sobre cómo podría ser escalado. Se me mostró que a pesar de que estaba de pie en la cima del mundo, no fue el final de todo. Yo seguía mirando más allá a otros retos interesantes”. Edmund Hillary (20-07-1919 / 11-01-2008).



XXXV Bienal RSEQ
A Coruña, 19-23/7/2015

