

Del producto natural iberoamericano al candidato a fármaco

Arturo San Feliciano-Martín

*Departamento de Química Farmacéutica. Grupo de Diseño y Obtención de Moléculas Bioactivas (DOMOBIO).
Universidad de Salamanca, España.*

Conferencia Magistral

Se presenta el estudio de composición y bioactividad de un helecho andino, denominado cuti-cuti (*Notholaena nivea*, var. *nivea*. Fam. *Polypodiaceae*) con interés por su uso como antidiabética en la medicina tradicional peruana, llevado a cabo en colaboración de nuestro grupo con los de dos universidades peruanas. Además de llevar a cabo el estudio fitoquímico completo de su extracto, se identificaron los flavonoides antihiperlipémicos que validaban la utilidad terapéutica de la especie citada. Sobre el componente mayoritario, el ácido isonotholaénico, no antidiabético, se llevó a cabo una prospección de actividades antineoplásica, antiadrenérgica y antiparasitaria, que ha conducido al diseño y síntesis de numerosas sustancias con actividades diversas y generación de nuevas moléculas líderes en vasodilatación y ansiólisis, y al descubrimiento de nuevas moléculas líderes anti-plasmodio con potencia similar a cloroquina, leishmanicidas y más potentes que la pentamidina, y trypanocidas más potentes que benznidazol y violeta de genciana. A partir de podofilotoxina, reconocida como componente de otra especie venezolana, *Plumeria púdica* (Apocynaceae) se han diseñado y obtenido un conjunto de derivados sustituidos en la posición C-7, de naturaleza pinacólica, alquilidénica y alquímica, que han llegado a resultar más potentes que el modelo natural tanto en su potencia antineoplásica, como en su capacidad de inhibir la polimerización de la tubulina, la diana específica de este tipo de lignanos, determinada mediante citometría de flujo. También se pudo demostrar el mecanismo de la acción antimitótica, derivada de la interacción de los compuestos en el sitio de la colchicina, mediante ensayos de "binding" y desplazamiento reversible del ligando comercial MTC [2-methoxy-5-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-2,4,6-cycloheptatrien-1-one]. La investigación permitió descubrir un nuevo tipo de molécula líder, con potencia antitubulina de rango de concentración nM y más de un orden de magnitud superior a la de la podofilotoxina, lo que abre un campo de investigación hacia la síntesis y evaluación antineoplásica de una nueva serie de derivados. En resumen, en el estudio fitoquímico bioguiado sobre las dos especies iberoamericanas se consiguió aislar e identificar las sustancias responsables de sus respectivas actividades, se mejoraron las cualidades farmacológicas de una de ellas mediante modificaciones estructurales y, sobre el compuesto mayoritario inactivo de la otra especie, se consiguió inducir sintéticamente varios tipos de actividad farmacológica y utilidad quimioterápica inexistentes en el producto natural.

Agradecimientos. A la Universidad de Salamanca, España; por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas); y a la Corporación de Ciencias Básicas Biomédicas (UdeA).