

Impacto de la Química en la sociedad de finales del siglo XX

J. Plumet Ortega

La consideración de la forma de vida, de los usos y de las costumbres de nuestra sociedad al día de hoy, y particularmente de nuestra sociedad civilizada, nos ha de llevar inequívocamente a la conclusión de que es una sociedad dominada por la Química. No se puede, naturalmente, decir que la Química es la única de las llamadas Ciencias de la Naturaleza que marca la pauta de nuestra forma de vida. Incluso puede pensarse que este dominio es menos importante que en el caso de otras disciplinas científicas. Por ejemplo, en una civilización que, entre otras cosas, se ha llamado la civilización de la comunicación, parece claro que la Física debe jugar un papel importante. Es ésta una discusión sin demasiado fundamento. Los límites del conocimiento de las disciplinas que configuran lo que se ha dado en llamar Ciencias Naturales son, en muchos casos, difusos y, para esta discusión, irrelevantes si se toma en consideración aquel concepto clásico de Química como «la Ciencia que se ocupa de la constitución y transformación de la materia», definición necesariamente cierta por excesivamente amplia.

Que la aportación de la Química al desarrollo de nuestra sociedad presenta claroscuros parece evidente de la simple lectura de los periódicos. Así, al lado de noticias, generalmente en grandes titulares, que dan cuenta de violentas agresiones químicas al medio ambiente, se pueden encontrar noticias, generalmente en titulares no tan grandes, que informan de un avance importante en la lucha contra el cáncer. En cualquier caso, una visión global del impacto de la Química en el mundo de hoy exige que

nos ocupemos de ambos aspectos, positivo y negativo. Por eso esta discusión se puede y debe hacer desde ambas perspectivas positiva y negativa, lo que llamaremos la Química «para bien» y la Química «para mal», empleando un lenguaje casi coloquial.

He de indicar que lo que siga a continuación está basado, casi exclusivamente, en consideraciones sobre la Química Orgánica. No se me oculta que la Química Inorgánica sería otra fuente de discusión amplia, pasando del impacto de los asbestos sobre la salud pública a la utilidad de determinados compuestos de platino en el tratamiento de ciertas especies de tumores. Sin embargo, permítaseme acotar esta discusión a la Química Orgánica, campo en el que, por razón de especialización, me desenvuelvo algo mejor. Asimismo, quiero empezar por los aspectos negativos del problema —la Química «para mal»—, dejando para el final las consideraciones positivas.

Como profesional de la Química quisiera que las consideraciones finales fueran de esperanza y optimismo porque, sinceramente, creo que la aportación de esta Ciencia al bienestar de las generaciones actuales y, probablemente, futuras es mucho mayor que las posibles desgracias derivadas de su mal uso.

Probablemente uno de los problemas más graves dependientes de la aplicación de las reacciones químicas a la preparación de materiales de utilidad provenga de la agresión al medio ambiente y a la salud pública que pueden llegar a producir estas mismas reacciones. Intentaré aclarar esta aseveración con algún ejemplo seleccionado entre una, desgraciadamente, am-

Palabras clave: Dioxina. Taxol. Agujero del ozono

Fecha de recepción: Mayo 1994

plia variedad que la historia más reciente nos ofrece.

El 2,4,5-triclorofenol es un compuesto empleado en la preparación de dos productos comercializados con muy distintos fines. El primero de ellos, el hexaclorofeno, es un bactericida que fue ampliamente usado en la fabricación de jabones, desodorantes, lociones para después del afeitado, y artículos similares de perfumería. Hay que indicar que este compuesto se absorbe intacto a través de la piel y determinados ensayos con animales experimentales han demostrado que provoca daños cerebrales, hasta el punto de que su uso como componente cosmético fue prohibido por la Food and Drugs Administration en 1972. El segundo es el ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético, un poderoso herbicida empleado como desfoliante en la jungla de Indochina durante la guerra del Vietnam. La secuencia sintética de preparación del 2,4,5-triclorofenol implica, en un punto determinado, el tratamiento en medio ácido de su sal sódica. En 1976, en la planta química situada en la localidad de Seveso al norte de Italia, dedicada a la fabricación de 2,4,5-triclorofenol, una violenta explosión provocó la liberación a la atmósfera de cantidades indeterminadas, pero importantes, de una sustancia altamente tóxica, de toxicidad superior al ión cianuro, la estricnina o los gases nerviosos, y con un muy alto efecto teratogénico. Esta sustancia es la 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina, que se produce como producto secundario en la transformación del 2,4,5-triclorofenóxido sódico en el correspondiente fenol. ¿Se podía haber evitado el accidente? En este caso hubo dos tipos de negligencias. Primero, un error humano, difícilmente evitable bajo el punto de vista químico, al dejar algún operario una válvula mal cerrada, lo que permitió la liberación de —literalmente— una nube de dioxina. Además, existió un error técnico (químicamente hablando) producto de una clara negligencia científica. En efecto, el ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético, que también se fabrica a partir del 2,4,5-triclorofenol, presenta propiedades teratogénicas.

Una investigación cuidadosa sobre cuál era el

principal activo causante de estas propiedades hubiera permitido comprobar que este principio era la mencionada dibenzodioxina. El llegar a esta conclusión quizás pudiera haber llevado a extremar las precauciones en cuanto a control de temperatura evitando así el calentamiento que tuvo lugar en el reactor, ya que se hubiera comprobado que un incremento de la temperatura facilita la liberación de la tetraclorobenzodioxina al promover la reacción secundaria que conduce a ella.

En este punto se debe destacar que, con frecuencia, es muy difícil prever efectos nocivos de un compuesto químico por consideración tan sólo de su estructura. Así, compuestos con el mismo esqueleto de dibenzodioxina no sólo no son nocivos, sino que, además, pueden ser altamente beneficiosos. Este es el caso del eckol y sus derivados, sustancias aisladas de algas del género *Ecklonia* y que se ha demostrado inhiben determinados sistemas enzimáticos que catalizan procesos dañinos en el organismo vivo. El segundo aspecto que vamos a comentar dentro de este apartado de la Química «para mal» no es una cuestión puntual como en el apartado anterior, sino que se trata de un proceso degenerativo del medio ambiente, lento, pero constante y, desde luego, muy grave. Nos estamos refiriendo a la destrucción de la capa de ozono que ha consumido toneladas de papel impreso, preocupando, desde las sociedades ecologistas hasta a los representantes de gobiernos recientemente reunidos en una conferencia sobre estos temas en Brasil. Centremos, en primer lugar, la cuestión. Los procesos químicos que tienen lugar en la región situada por debajo de los 90 km. de altura por encima del nivel del mar son muy diferentes de los procesos que transcurren en alturas superiores. En esta zona la concentración de moléculas de oxígeno es mucho mayor que las de átomos de oxígeno. Por ello, los átomos y moléculas de oxígeno sufren choques frecuentes formando ozono, con un máximo de producción en torno a los 50 km. de altura. Sin embargo, el ozono así sintetizado no permanece mucho tiempo como tal, ya que para su descomposición de nuevo en una molécula de oxígeno y en un átomo

mo de oxígeno hacen falta tan sólo 150 Kj./mol. La radiación con longitud de onda comprendida entre 200 y 310 nm. (que son precisamente las que no se absorben por otras especies diferentes al ozono) poseen energía suficiente para llevar a cabo este proceso. Por ello, el ozono forma una especie de escudo para estas radiaciones («capa de ozono») que, de no existir, penetrarían en la superficie de la tierra provocando que plantas y animales no pudieran sobrevivir a su efecto. Sin embargo, no sólo este tipo de radiaciones provoca la destrucción del ozono. Ciertas moléculas destruyen de forma rápida a la molécula, y entre ellas cabe citar a los clorofluorometanos, básicamente el diclorodifluorometano y el monofluorotriclorometano. Estas sustancias se han utilizado de manera muy extendida como gases propulentes y como gases refrigerantes. Son compuestos bastante inertes desde el punto de vista químico, por lo que no se destruyen con facilidad en la parte inferior de la atmósfera. Su evolución química está sujeta a la acción de la luz ultravioleta, cuya energía provoca un proceso de fotólisis, con formación de un átomo de cloro. Esta formación es máxima a una altura de unos 30 kms. Los átomos de cloro reaccionan rápidamente con el ozono para formar óxido de cloro y oxígeno molecular. El óxido de cloro vuelve a reaccionar con el oxígeno atómico regenerando el átomo de cloro que puede volver a repetir el proceso. Todo ello conlleva la destrucción del ozono con la consabida formación de agujeros de ozono. Por esta razón se han introducido severas restricciones al uso de los clorofluorometanos como aerosoles. El problema, sin embargo, radica en la lenta difusión de estos compuestos, por lo que la evaluación de su capacidad destructiva es, en estos momentos, difícil. La solución a este grave problema no es, sin embargo, sólo técnica. Podríamos incluso decir que ni siquiera es técnica. El planteamiento es claramente económico y de revisión de costumbres en nuestra sociedad. Sobre estas cuestiones la Química tiene muy poco que decir.

El tercer aspecto que vamos a comentar en esta visión de los inconvenientes que plantea el

abuso de la Química en nuestra sociedad es el del fraude a través de la Química. En mi opinión éste es un auténtico azote que es necesario erradicar a través de una represión sin contemplaciones y del cual, es obvio, no se puede culpar a la Química, sino a los químicos. Esta cuestión del fraude ha llenado páginas enteras de los periódicos, porque afectan directamente a la vida cotidiana, a veces con resultados catastróficos. Basta recordar el caso llamado —mal llamado— de la colza o el mucho más reciente, y por fortuna con menores implicaciones, del clenbuterol. Una «aportación» de la Química es, evidentemente, la «fabricación» del propio fraude. Otra es su detección. En lo que sigue voy a ejemplarizar ambas cuestiones con un caso muy popular de fraude: el fraude deportivo, bautizado con el anglicismo «dopaje». Aprovecharé también esta discusión para describir una tercera aportación de la Química, mucho menos conocida, en relación a este asunto: cómo se puede detectar un falso dopaje. Es decir, cómo se puede exonerar a un inocente de haber dado un «positivo» o, lo que es lo mismo, cómo se pueden detectar «positivos naturales».

En 1988, don Juan Antonio Samaranch, presidente del Comité Olímpico Internacional, se preguntaba por una definición clara y concisa de dopaje. Parece que no existe. Sin embargo, el concepto de dopaje no ofrece duda para los deportistas que recurren a esta práctica ni para las personas encargadas de reprimirla: cuando un deportista se dopa lo hace porque pretende, mediante métodos artificiales, y a veces peligrosos, prepararse mejor antes de una competición, lograr un mayor rendimiento durante la misma, y recuperarse luego con más rapidez.

De entre la amplia variedad de modos, formas y tipos de compuestos que podrían atender a la definición genérica de «dopantes», nosotros vamos a seleccionar en esta exposición sólo un tipo de ellos: los esteroides anabolizantes androgénicos (EAA), teniendo bien presente que las consideraciones de tipo químico (metodologías generales de trabajo para su detección, por ejemplo) que hagamos ahora deben ser, en

términos generales, trasladables a cualquier tipo de estructura química.

Los esteroides anabolizantes androgénicos constituyen —bajo el punto de vista de dopaje— una parte de lo que se ha dado en llamar «dopaje hormonal», iniciado en los años cincuenta con el empleo de andrógenos, y continuado con el uso de los esteroides anabolizantes en la década de los sesenta. Estos compuestos fueron utilizados por deportistas interesados tanto en conseguir un aumento global de la fuerza muscular, como en reforzar uno o más grupos musculares. En verdad que, buscando efectos puramente energéticos, en la década de los ochenta se comenzaron a utilizar nuevas hormonas, como las peptídicas y la cortisona. Pero siempre sin abandonar la utilización de sustancias encuadradas en el grupo farmacológico de los esteroides anabolizantes, cuyo uso, incluso, se ha potenciado.

El grupo farmacológico de los EAA está integrado, por una parte, por las hormonas sexuales androgénicas endógenas, naturales, y por otra por los numerosos derivados de la testosterona o de otras hormonas sexuales masculinas que se sintetizan buscando, junto con una menor acción virilizante, una mayor acción anabolizante que la que ejerce la hormona natural. En cualquier caso, están demostrados los efectos adversos de las EAA sobre la presión sanguínea, lípidos y metabolismo hepático, significando, en definitiva, un problema sanitario a mayor o menor plazo en los sujetos que incrementan artificialmente su presencia en el organismo.

En general, la determinación de la presencia de sustancias dopantes de estas características obtenidas por modificación química, es un problema que se ha resuelto después de intensas investigaciones, a base de llegar a conocer sus productos de degradación metabólica que aparecen en la orina del deportista. Ello implica un arduo esfuerzo de investigación bioquímica, acompañado de esfuerzos similares en términos puramente analíticos. En definitiva, el problema se podrá resolver siempre, con mayor o menor dificultad. Existe, por lo tanto, una contribución «negativa» de la Química en cuan-

to a poner al servicio del deportista fraudulento todo un arsenal de sustancias obtenibles por tecnología química, pero también existe la correspondiente contribución «positiva» al ser posible poner a punto otras tecnologías que permiten la detección del fraude.

Un aspecto nuevo del problema aparece, sin embargo, cuando se comprueba que un esteroide anabolizante natural, o sea, endógeno, puede llegar a producir efectos fraudulentos cuando se ingiere artificialmente. En este caso, ¿cómo distinguir la aportación «natural» del esteroide de la aportación externa? La respuesta obvia es la cuantificación del análisis. En efecto, si la concentración «natural» de, por ejemplo, testosterona, proporciona una cantidad X de su metabolito control en orina, la ingestión de una cantidad adicional de testosterona —no endógena, por lo tanto—, proporcionará una cantidad «no natural» del metabolito. Esta necesidad de cuantificación introduce nuevos problemas químicos a resolver cómo es la puesta a punto de metodologías analíticas más sofisticadas o la necesidad de cuantificación de las rutas metabólicas que conducen al metabolito a analizar en orina. Es decir, no vale cualquier metabolito por bien que se detecte. Debe ser aquél que sepamos con seguridad que se produce en una concentración determinada en orina a partir de una concentración determinada de esteroide. La metodología actualmente empleada implica la consideración de la relación en orina de la testosterona respecto a uno de sus metabolitos, la epitestosterona. El Comité Olímpico Internacional establece esta relación como normal en torno a 6.

Nuevamente, la investigación química y bioquímica ha sido capaz de resolver el problema, con el aporte añadido de avances importantes en los campos en los que, por necesidad, se ha desarrollado la investigación. Un ejemplo se tiene en el conjunto de trabajos que han traído como consecuencia la elucidación de la estructura de todos los metabolitos activos y de los sistemas enzimáticos implicados en las transformaciones naturales *in vivo* de la testosterona. No obstante, la clasificación de sustancias endógenas como productos dopantes plantea un

nuevo problema, ya que, aunque se lleve a cabo una determinación analítica absoluta, los niveles del material endógeno no son los mismos en todas las personas, pudiendo en el caso, por ejemplo, de la testosterona variar con diversos factores tales como el sexo, el período de vida en el hombre o el ciclo menstrual en la mujer. Nuevamente en este caso, la Química, en colaboración ahora con trabajos estadísticos significativos y, por lo tanto, muy extensos, ha conseguido resolver el problema, acabando con algo, al menos, tan grave como el dopaje en sí: los falsos positivos, es decir, la imputación de culpabilidad al inocente.

Debemos pasar ahora a la consideración de los aspectos positivos de la Química en nuestra vida cotidiana, es decir, lo que hemos llamado anteriormente la Química «para bien». ¿Qué aporta la Química a nuestro bienestar del día a día? Mi respuesta sería que todo. En este sentido voy a reproducir literalmente el párrafo contenido en la introducción de un conocido libro de texto de Química Orgánica general que, en pocas palabras, matiza ese «todo» con que se ha contestado a la hipotética pregunta. Se dice: «la Química Orgánica constituye la auténtica esencia de la vida... muchas de las ropas que vestimos están fabricadas con sustancias orgánicas... como los poliésteres. Los cepillos y la pasta de dientes, los jabones, desodorantes y perfumes, todos ellos contienen sustancias orgánicas y también las tienen los muebles, alfombras, plásticos, comidas y bebidas.

Otras sustancias orgánicas asociadas a nuestro día a día, tales como gasolina, la mayoría de las medicinas, vacunas, pesticidas y repelentes de insectos influyen decisivamente en el control de nuestra vida».

Con estas ideas en mente, parece claro que la dificultad al hablar de la Química «para bien» puede estribar en la selección del aspecto concreto a desarrollar. Yo me voy a circunscribir a uno solo: la influencia positiva de la Química en la prolongación de nuestra vida y en el aumento de nuestro bienestar.

La búsqueda de materiales químicos que permitieran vivir más y mejor ha sido una constante desde los tiempos de la más antigua

Alquimia. El problema sigue vigente hoy y a él voy a dedicar los próximos párrafos. ¿Cómo se puede abordar esta cuestión? En mi opinión, cuando se trata de preguntas tan amplias, las mejores respuestas sean probablemente ejemplos concretos. Veamos algunos en áreas tan candentes como son la quimioterapia del sida y del cáncer. Comenzando por esta última, vamos a referirnos a un compuesto que ha revolucionado las expectativas en cuanto a la terapia del cáncer. Se trata del Taxol.

Hace aproximadamente 30 años, y como consecuencia de un proyecto conjunto llevado a cabo por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos y el Instituto Nacional del Cáncer, se recolectaron las cortezas, ramas y hojas de un tejo del Pacífico conocido con el nombre de *Taxus brevifolia*. De él se aisló la sustancia conocida como Taxol. El Taxol está presente en la corteza del árbol en cantidades mínimas, de manera que es necesario el sacrificio de un árbol de más de cien años, para que proporcione aproximadamente 3 kg. de corteza. De ésta se aíslan aproximadamente 300 mg. de sustancia activa, escasamente para una dosis terapéutica. El aislamiento del compuesto se llevó a cabo en 1961, y la determinación de su estructura se ha realizado en 1971. Su síntesis total ha sido posible en 1994, y a ella me referiré más adelante.

El Taxol presenta una buena actividad frente a tumores humanos. Sin embargo, su citotoxicidad no lo hacía particularmente atractivo, como sucedió con otras muchas drogas ensayadas durante la década de los setenta. El interés de este compuesto radica en su estructura, constituida por un esqueleto diterpénico acompañado de un raro resto de oxetano. Ello parece indicar un modo de acción farmacológico un tanto especial. Este mecanismo de acción ha sido posteriormente identificado. El Taxol es un potente inhibidor de la replicación celular, bloqueando las células en la última fase del ciclo mitótico, a través de un proceso de fotoafinidad con el aminoácido terminal de la proteína β -tubulina que interviene en este ciclo mitótico. Este inusual modo de acción, directamente relacionado con la estructura del compuesto,

permitirá buscar sistemas análogos, pero químicamente más sencillos, que puedan ejercer un modo de acción similar. Sin embargo, la cuestión de la accesibilidad al compuesto persiste, así como la dificultad añadida de su insolubilidad en agua, que plantea problemas de administración a enfermos.

Esta limitación se ha solventado parcialmente con la puesta a punto del aislamiento de algún derivado suyo como la 10-deacetil Baccatina III, obtenible de las hojas del mismo árbol. En este caso es importante reseñar que el compuesto se aísla de un material vegetal renovable, como son las hojas, y no de la corteza, como sucede con el propio Taxol, lo que conlleva la destrucción del árbol con el consiguiente impacto ecológico negativo. El Taxol se encuentra ahora en fase de experimentación humana y las dificultades asociadas a su toxicidad parece que se están salvando con una medicación preclínica adecuada.

El Taxol es particularmente activo frente a los tumores del ovario, siendo también eficaz en tratamientos tumorales de pulmón y melanomas. Sin embargo, de momento no es una panacea, sino más bien una prometedora droga cuyo alcance real será determinado con el tiempo.

En 1994 se ha concluido la síntesis total del compuesto por parte del grupo del profesor NICOLAU, en San Diego, USA. Bajo el punto de vista sintético, la molécula ofrece un formidable reto, con doce estereocentros y una densa concatenación de funciones. El grupo de NICOLAU lleva a cabo la síntesis de forma convergente, empleando los fragmentos funcionalizados correspondientes a los sistemas anulares del compuesto, de manera que se pueden llevar a cabo tests biológicos individualizados con objeto de intentar localizar la actividad en una porción concreta y más sencilla de la molécula. Por otra parte, los estudios de relación estructura-actividad, además de clarificar el modo de acción de la molécula, permitirán el acceso a compuestos quizás más activos y menos tóxicos.

El segundo aspecto que vamos a considerar en esta exposición es la aportación de la Química

a la resolución de lo que se considera como el problema sanitario más grave del siglo XX, y quizá del XXI: el SIDA. Probablemente, el mayor desafío con que se enfrenta la terapia antiviral actualmente sea la de encontrar una vacuna eficaz contra esta plaga. El virus causante del SIDA fue aislado en 1983 y su composición genética se dilucidó en 1985. Este virus, bautizado como HIV, pertenece a la familia llamada de los retrovirus, causantes no solamente del SIDA, sino también de otras enfermedades graves como algunos tipos de leucemias. El núcleo del virión posee dos cadenas idénticas de RNA, que son las portadoras de toda la información genética necesaria para que el virus se replique. Unido a estas cadenas de RNA se encuentra el enzima Transcriptasa Inversa, que cataliza la síntesis del DNA viral. El proceso infectivo en la célula transcurre, de manera simplificada, a través de las siguientes etapas:

1. Absorción del virus sobre la membrana celular.
2. Penetración del virus en el interior de la célula.
3. Liberación del genoma viral en el interior de la célula.
4. Intervención de la Transcriptasa Inversa, que sintetiza un DNA complementario al RNA viral. De esta manera, el RNA viral es duplicado.
5. Integración del DNA proviral en los cromosomas de la célula huésped.

El genoma viral así integrado puede mantenerse latente durante un período variable de tiempo hasta que, por acción de un nuevo estímulo externo (una nueva infección, por ejemplo) se continúa el ciclo replicativo del virus, hasta su salida al exterior, formando nuevos virus que pueden infectar otras células.

El virus infecta a un tipo concreto de linfocitos (los llamados linfocitos T_4) provocando su muerte. La desaparición de estos linfocitos ocasiona una grave depresión del sistema inmune. El resto es bien conocido.

¿Qué puede hacer la Química en la lucha contra el SIDA? Debido a su asociación única a retrovirus, la inhibición de la Transcriptasa

Inversa ha sido el objetivo preferido a la hora de diseñar compuestos activos y selectivos frente a retrovirus y, concretamente, frente al HIV. Si bien se conocen numerosos inhibidores de la Transcriptasa Inversa, el problema de la mayoría de estos compuestos es su selectividad, ya que estos inhibidores lo son también de otras DNA polimerasas celulares, lo que obviamente trae como consecuencia efectos nefastos. Sin embargo, existen algunos fármacos de síntesis, de estructuras muy variadas, selectivos inhibidores de la replicación celular del HIV, algunos de ellos en fases preclínicas. En todo caso, es necesario señalar que un problema grave en este terreno deriva de la extraordinaria facilidad con que aparecen especies mutantes del HIV que desarrollan rápidamente resistencia a los fármacos inhibidores de la Transcriptasa Inversa.

Quisiera acabar estas pinceladas sobre la aportación que puede hacer la Química a la mejora de nuestra calidad de vida, hablando del mar. La pregunta es obvia. ¿Qué relación existe entre el mar y la aportación de la Química a nuestra calidad de vida? Si ahora preguntáramos por algún producto comercializado de origen marino, la mayoría de las personas consultadas hablarían de la arena, la sal, los pescados, los mariscos, los corales preciosos y las perlas. Quizás alguien hablaría de los componentes polisacáridos de las algas, como los alginatos o el agar.

Si esta misma cuestión se planteara en relación con productos de origen terrestre, el número de compuestos químicos que se saben utilizados en la actualidad sería mucho más alto, comenzando por azúcares, como el almidón, la sacarosa o la celulosa, continuando con materiales como el caucho natural y acabando en fármacos como la belladona o el antes mencionado Taxol. Si las tres cuartas partes de nuestro mundo están inundadas por los océanos, ¿por qué no hemos sido capaces de obtener principios activos del mismo? Dos comentarios a esta pregunta. En primer lugar, sí que existen productos químicos comercializados de origen marino, aunque, bien es cierto, pocos. Sobre algunos de ellos hablaremos más adelan-

te. En segundo lugar, es evidente que la accesibilidad a los productos naturales de origen terrestre es mucho más fácil. Sin embargo, las posibilidades en este sentido del mar, son inmensas. Primero, por la abundancia de especies. Luego, porque al ser los hábitat de estas especies evidentemente diferentes al hábitat terrestre, las variedades estructurales de los compuestos aislados de las mismas deben ser también diferentes, y por extensión, sus actividades biológicas. Un corolario de esta afirmación será que las posibilidades de «defensa» de los organismos nocivos a estas nuevas estructuras también será menor al estar menos «acostumbradas» a su presencia. Es obvio que en este sentido, los requerimientos de selectividad de las especies marinas también serán superiores, porque los organismos «no nocivos» tampoco están «acostumbrados».

Veamos algunos ejemplos de lo que la Química de origen marino puede hacer por mejorar nuestra calidad de vida. En Japón existe un alga roja conocida con el nombre de *Digenea simplex*, usada popularmente como antihelmíntico. El principio activo causante de esta actividad es el ácido kaínico, un aminoácido sencillo derivado del aminoácido esencial prolina. Este compuesto es el responsable del efecto ejercido por el alga contra los parásitos intestinales. La demanda, sólo en Taiwán, de ácido kaínico fue de 20 kg. anuales en 1986, con un precio de 19 \$ por 100 mg. El caso del ácido kaínico es un ejemplo, raro en Química marina, aunque luego comentaremos alguno más, de una droga moderna basada en el folklore popular.

El ácido okadoico es un ácido graso de cadena larga (38 átomos de carbono) con estructura compleja de poliéster. Su fórmula es bastante similar a las de ciertas toxinas productoras de las marcas rojas en el Golfo de Méjico y causantes en algunas regiones europeas (Galicia entre ellas) de los trastornos intestinales provocados por la ingestión de moluscos contaminados. Este compuesto se aisló en primer lugar de dos esponjas marinas del género *Halichondria* (*H. okadai* y *H. melanodocia*) si bien se comprobó más tarde que es producido por un

microalga (*Prorocentrum lima*) simbiótica con las esponjas antes citadas. El ácido okadoico se ha identificado como un promotor de tumores y como un estimulante de la fosforilación de proteínas en células intactas, habiéndose referido a él la comunidad científica como un interesante auxiliar en el estudio de la regulación celular. Ésta es su más importante aplicación. El ácido okadoico se comercializa hoy en ampollas de 100 microgramos al precio de 100 \$ cada una.

Otro ejemplo es el nucleósido Ara-A 3, que también ha sido aislado de una bacteria terrestre, y que posee importantes propiedades antivirales. Es de destacar que este es un caso de compuesto que, mediante manipulación química, ha dado lugar a la preparación de análogos con propiedades antivirales fuertemente mejoradas. Un ejemplo adicional es el β -caroteno, constituyente asimismo de un gran número de plantas y animales terrestres. Este compuesto juega un papel sumamente importante en el organismo como provitamina A, poseyendo también propiedades anticáncer. Una fuente muy rica de β -caroteno lo constituye un alga unicelular, la *Dunaliella salina*, que llega a poseer hasta un 20% del compuesto en peso, en la célula seca, pudiendo competir como fuente productora con la más clásica terrestre, la zanahoria. La *Dunaliella* se cultiva hoy en Australia, Hawái e Israel para la producción comercial de β -caroteno. El montante anual de ventas de este compuesto al día de hoy puede rondar los 30 millones de dólares.

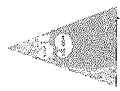
Un ejemplo en el campo de los insecticidas es el de la nereistoxina y el Cartap. La historia del descubrimiento de estos compuestos es ciertamente curiosa. La araña marina *Lumbriconereis heteropoda* ha sido desde tiempo inmemorial un excelente cebo usado por los pescadores de caña japoneses. Estos pescadores habían observado que las moscas y arañas que se posaban sobre estos cebos morían inmediatamente. Más tarde, en 1992, un pescador que las manipuló sin excesivos cuidados, padeció de fuertes dolores de cabeza, mareos, vómitos y serias dificultades respiratorias. Estas observaciones llevaron al aislamiento en 1934 de la ne-

reistoxina, y más tarde a su determinación estructural (1962) y síntesis (1965). Como este compuesto es muy inestable al oxígeno y al calor, a partir del conocimiento de su estructura se ha desarrollado un derivado más estable como es el Cartap, que se ha comercializado contra larvas e insectos dañinos, sobre todo en cultivos de arroz.

Es interesante señalar que las bases para el aislamiento de dos de los ejemplos citados, el ácido kaínico y la nereistoxina, se desarrollaron en el folklore popular. No es accidental que ambos compuestos se descubrieran en el Japón. Así, mientras el folklore de la cultura occidental es básicamente terrestre, la tradición folklórica japonesa mira fundamentalmente al mar.

¿Cómo está la situación al día de hoy en cuanto a la producción de drogas terapéuticas procedentes del mar? Es cierto que la investigación de la química de productos naturales marinos es, por obvias razones de accesibilidad, más cara que la misma química terrestre, pero los esfuerzos en razón de la variedad y sofisticación estructural de los productos obtenibles y de sus propiedades terapéuticas indudablemente merecen la pena.

Algunas empresas pioneras se han lanzado a la aventura, entre ellas una de capital español. Estoy en condiciones de indicar que esta empresa posee un producto de origen marino (aislado del tunicado *Ecteinascidia turbinata*) cuyas propiedades antitumorales se encuentran entre las más altas conocidas hasta el momento. Si los problemas de producción del compuesto se solventan y las actividades antitumorales se confirman definitivamente en humanos, estaremos en presencia de una droga sumamente eficaz en el tratamiento de diversos tipos de cáncer. Es momento de terminar esta exposición breve, muy acotada y si se quiere tendenciosa en cuanto que un químico enamorado de su profesión difícilmente podrá poner de manifiesto la parte oscura, si la tiene, de la misma. Sin embargo, nunca el conocimiento científico y sus aplicaciones industriales pueden ser malos en sí mismos en la medida en que contribuyan al progreso y al bienestar del género humano. Es



obvio que se puede hacer un mal uso de los descubrimientos realizados, pero ello será culpa de los químicos, no de la Química. Un último apunte en relación al fin y los medios, y un comentario ecológico. Hemos comentado al hablar del Taxol que una dosis terapéutica equivale a la destrucción de un árbol de 100 años. La destrucción de un ejemplar como éste es, evidentemente, un desastre ecológico. ¿Dejamos morir al enfermo?

Agradecimientos

Quiero agradecer a las doctoras Cecilia Rodrí-

guez Bueno, jefa del Laboratorio Antidopaje del Consejo Superior de Deportes (Madrid), y María José Camarasa Rius, investigadora del Instituto de Química Médica del CSIC (Madrid), así como a los laboratorios Pharma Mar, S. A. (Madrid), el haberme permitido utilizar material científico de su propiedad en la elaboración de este trabajo. ◀

J. Plumet Ortega, *Catedrático de Química Orgánica. Universidad Complutense de Madrid.*
