

FÁRMACOS NATURALES

CÓMO BUSCARLOS Y PROTEGER LA BIODIVERSIDAD

Thomas Eisner¹ y Hermann M. Niemeyer²

¹ DEPARTMENT OF NEUROBIOLOGY AND BEHAVIOR, CORNELL UNIVERSITY

² FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD DE CHILE



Las sustancias químicas presentes en plantas y animales han sido y son una fuente importante de medicamentos y de productos usados en la agricultura. Formas novedosas de cooperación entre los sectores académico e industrial permitirían generar los recursos para investigar nuevos compuestos y, al mismo tiempo, proteger la diversidad de la naturaleza.

Desde tiempos inmemoriales, el hombre ha explorado la naturaleza en pos de compuestos químicos útiles (véase el recuadro "Plantas con historia"). Tal búsqueda, que puede llamarse *prospección química*, ha resultado tremendamente exitosa, particularmente en lo que se refiere al descubrimiento de sustancias aplicables a la medicina. Muchas de las más importantes drogas con efecto terapéutico provienen de la naturaleza o son sintetizadas por el hombre imitando productos naturales. Una considerable cantidad de estos productos fue hallada siguiendo pistas dejadas hace mucho por pueblos que descubrieron las propiedades benéficas de plantas y animales.

Hoy, se tiende a pensar que la medicina sólo progresará por el camino de la innovación biotecnológica. Sin duda, se pueden depositar grandes esperanzas en la creación de drogas o pesticidas por medio de diseños racionales, pero ello, sin embargo, no podrá reemplazar a la *prospección química*. Innumerables productos naturales están aún por ser descubiertos; entre ellos, compuestos con estructuras moleculares que no podrían haber sido predichas, como lo son las de algunas de las sustancias medicinales más recientes. Por ejemplo, la *ivermectina*, aislada de un hongo del Japón, es uno de los antihelmínticos (de ἕλμινθος—*hélminthos*—, lombriz, sustancias que destruyen o expulsan los gusanos parásitos, causantes de infecciones en seres humanos y animales) más eficaces que existen y que genera ventas por alrededor de mil millones de dólares anuales a la compañía que la produce. Su estructura química no hubiese podido ser diseñada a partir de los conocimientos actuales acerca de compuestos bioactivos. Lo mismo vale para la *ciclosporina* y para el *FK 506*, sustancias provenientes de hongos que suprimen la respuesta inmune (véase "Química orgánica y transplante de órganos" CIENCIA HOY, 5:74, 1990), utilizadas para evitar el rechazo de órganos transplantados, y para el *taxol*, conocido agente antitumoral extraído de un árbol del noroeste de los Estados Unidos, el te-

jo (*Taxus baccata*). No existen maneras de predecir lo que encontrará la *prospección química*, pero se tiene la certeza de que la búsqueda rendirá sus frutos, ya que la mayor parte de las especies nunca ha sido estudiada químicamente.

Sin embargo, en estos días el panorama de la *prospección química* se ensombrece porque la variedad de los seres vivos del planeta está disminuyendo. La destrucción del ambiente acontece cada vez a mayor velocidad en todo el mundo, y ecosistemas completos, con gran parte de su riqueza biótica, están desapareciendo. Las especies se están extinguiendo más rápido de lo que pueden ser examinadas químicamente, lo cual, importante en todo el mundo, es particularmente grave en los trópicos, porque allí la diversidad de ellas es más grande y porque conjuntos mayoritarios de organismos tropicales aún no han sido descritos. Tales realidades reclaman intensificar en forma conjunta la *prospección química* y de conservación, tareas que se encuentran entrelazadas en los términos expresados por la figura 1.

Las ventas farmacéuticas mundiales ascienden a una cifra del orden de los cien mil millones de dólares anuales. Si se invirtiera en conservación una modesta fracción de ese valor, se daría una ayuda substancial a los esfuerzos de preservación del ambiente. Ello conduce a preguntarse si se podría inducir a la industria farmacéutica a que apoye dichos esfuerzos y se haga responsable, en alguna medida, de su costo. Los hechos han demostrado que, en ciertas condiciones, la respuesta sería positiva.

El marco en el cual lo anterior podría acontecer incluye que, a cambio de realizar aportes financieros para la conservación ambiental, la industria obtenga determinados derechos sobre la explotación de los recursos bióticos que dichos aportes ayuden a preservar. En términos prácticos, lo afirmado significa buscar una forma de materializar el circuito esquematizado en la figura 1, seguramente mediante acuerdos contractuales entre países o regiones que busquen preservar sus recursos, e industrias que se propongan encontrar compuestos químicos que pudiesen ser utilizados.

Un ejemplo concreto de tal *modus operandi* data de 1989 y tuvo lugar en Costa Rica, con la intervención de la firma farmacéutica Merck. El país había resuelto que un cuarto de su superficie—es decir, unos doce mil kilómetros cuadrados— sería destinado a la conservación y, para ocuparse de ella, creó el *Instituto Nacional de Biodiversidad* (INBIO). Se suponía que, debido a su ubicación tropical, esa importante extensión contendría una enorme riqueza biótica, la cual se estimó en más de medio millón de especies. El INBIO se propuso la enorme tarea de indexar tal biodiversidad que, como suele suceder en los trópicos, normalmente por falta de medios y de incentivos, no había sido catalogada. Los equipos científicos reunidos por el INBIO, integrados en su mayor parte por biólogos, comenzaron a determinar qué organismos alberga Costa Rica, cómo están asociados y distribuidos en la naturaleza, y cómo se comportan, interactúan y sobreviven. La información obtenida, ordenada en bases de datos, es de gran im-

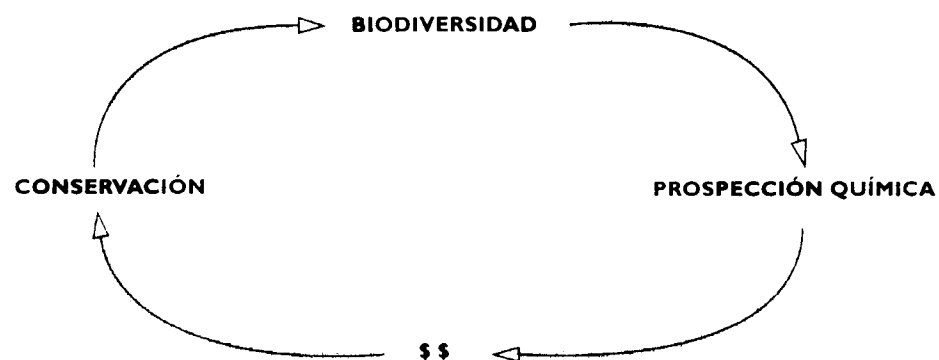


FIG. 1. ESQUEMA DEL CIRCUITO FINANCIERO DE LA PROSPECCIÓN QUÍMICA Y LA CONSERVACIÓN.

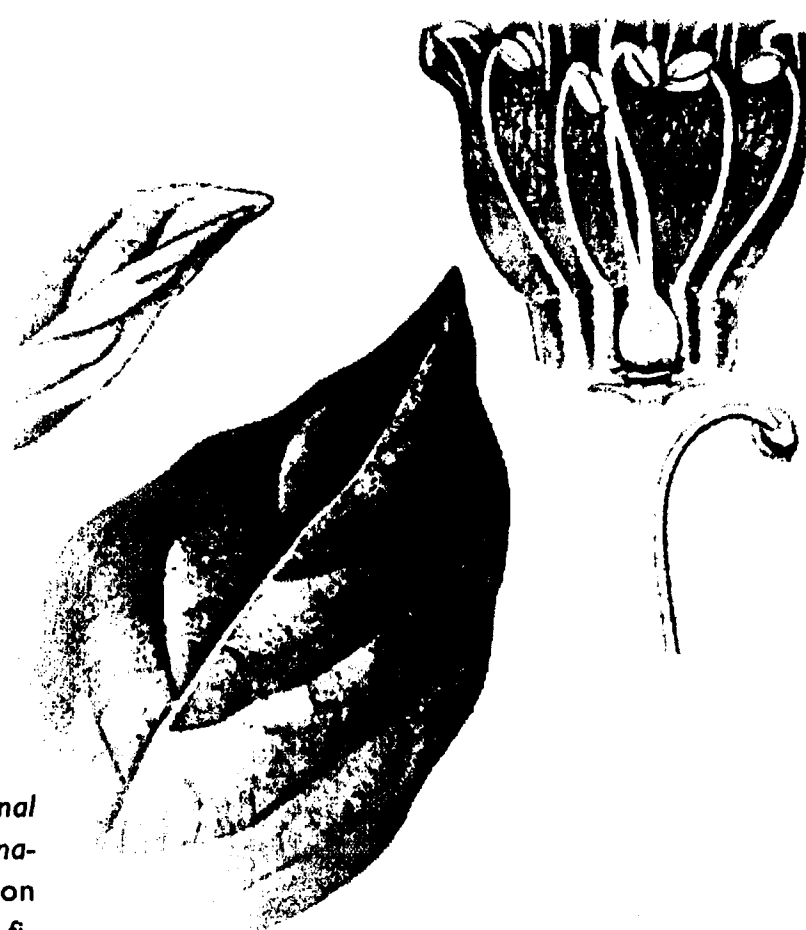
portancia intrínseca, así como de considerable valor para la industria. Lo último fue comprendido por Merck, que acordó proporcionar fondos al INBIO a cambio del derecho a servirse de los recursos de Costa Rica para explotar compuestos químicos. Después de discusiones en las que participaron científicos de la universidad de Cornell y del INBIO, Merck se comprometió a proporcionar inicialmente un millón de dólares y a ceder, en concepto de regalías, una parte de las ganancias obtenidas con cualquier producto que resultare de los esfuerzos de exploración. Ya que los beneficios económicos pueden demorar años en materializarse, el pago inicial resultaba imprescindible para los costarricenses. El contrato estableció que 10% de dicho pago y 50% de los posteriores deben ser invertidos específicamente en la protección y conservación de la biodiversidad, lo que significa un importante precedente.

La iniciativa INBIO-Merck puede considerarse una experiencia piloto; tuvo marcada repercusión, incluyendo apoyo político en diversos medios, y estimuló a numerosas industrias y países a explorar las posibilidades de firmar acuerdos similares. La prospección química se ha vuelto internacionalmente más atractiva y desembocó en un programa, establecido en Washington en diciembre de 1993, por los denominados *Grupos Internacionales para la Cooperación en Biodiversidad*, con el propósito específico de financiar asociaciones de investigación entre instituciones públicas y privadas de varios países y compañías farmacéuticas.

La intención del programa es promover la investigación de compuestos medicinales en todo el mundo, y asegurar el retorno de una fracción de los beneficios a los países de origen de los productos y su empleo para la conservación. El programa fue financiado, principalmente, por tres entidades norteamericanas, los

National Institutes of Health, la *National Science Foundation* y la *Agency for International Development*. Los países que son parte del primer conjunto de proyectos financiados por el programa incluyen a Camerún, Nigeria, Surinam, México, Costa Rica, Perú, Chile y la Argentina. Entre las instituciones participantes se cuentan universidades, jardines botánicos, museos, organizaciones de conservación y diversas industrias, como American Cyanamid Co., Bristol-Myers-Squibb, Monsanto y Shaman Pharmaceuticals.

Otro esfuerzo, que centró su atención en compuestos bioactivos de fuentes naturales regionales, es el de la *Red Latinoamericana para la Investigación de Compuestos Naturales Bioactivos* (LANBIO), iniciado en 1991 con el apoyo del *International Programme in the Chemical Sciences* de la universidad de Uppsala y de la *International Foundation for Science*. LANBIO es un sistema constituido por investigadores de diversas disciplinas interesados en productos de origen natural y dispuestos a complementar sus recursos y conocimientos. Su propósito es encontrar compuestos y actividades biológicas que, además de tener interés académico, puedan proporcionar un retorno económico a la región. Los miembros de LANBIO llevan a cabo investigación conjunta, entrenamiento de estudiantes, intercambio de científicos y otras actividades académicas. También han establecido convenios con instituciones de otras regiones que ofrecen recursos y experiencias complementarias, como el *Strathclyde Institute for Drug Research*, en Escocia, el cual, además de participar en investigaciones colaborativas, actuaría como agente ante compañías farmacéuticas y agroquímicas y oficinas de patentes.



Los científicos que participan en LANBIO están en condiciones de actuar en una gama de tareas, que incluyen obtener e identificar el material biológico; aislar e identificar los compuestos provenientes de este, y definir, en una amplia variedad de sistemas, la actividad biológica de los compuestos aislados. Por ello, LANBIO es un socio interesante para las compañías farmacéuticas y agroquímicas que busquen acceder a recursos naturales de la región que ya hayan sido identificados y algunas de cuyas actividades biológicas estén definidas.

El acuerdo INBIO-Merck fue posible por la existencia de la primera entidad, una institución activa, con objetivos definidos y capacidad de seleccionar y proveer materiales para su estudio químico, lo que atrajo la atención de la industria hacia los recursos bióticos desconocidos de Costa Rica y, al hacerlo, aumentó el valor de estos. Existen muchas regiones en el mundo cuya biodiversidad aún no ha sido explorada químicamente y donde no hay institutos comparables con el nombrado. En su mayor parte, no está legalmente protegida y, por lo tanto, es pasible de una explotación destructiva; en otras, hay agrupaciones como LANBIO, que verían potenciadas sus capacidades si se crearan institutos que concentraran las investigaciones. Donde no los hay, es aconsejable establecer centros de investi-



PLANTAS CON HISTORIA

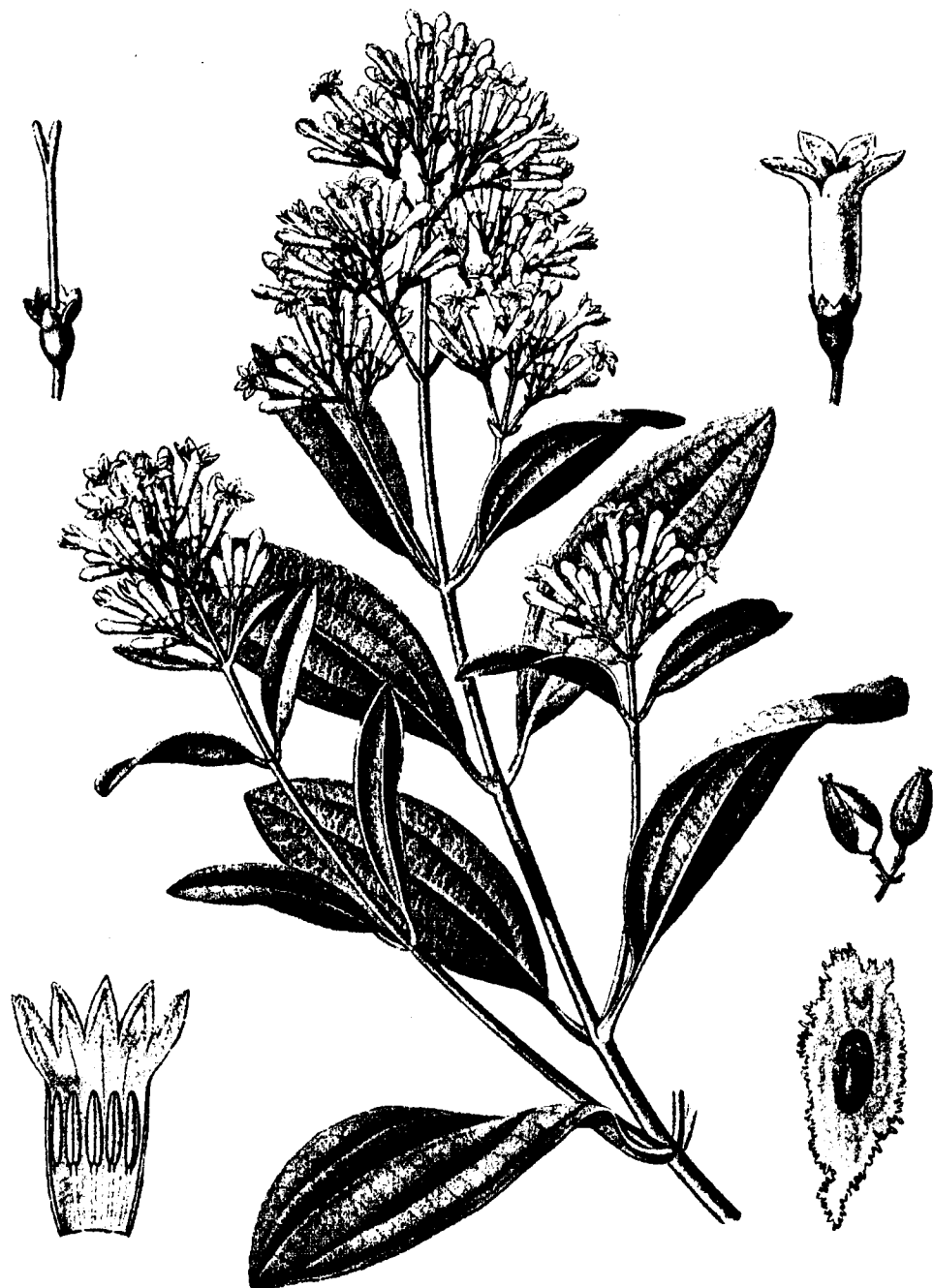
QUINA

La quina es la corteza desecada de algunas especies de plantas de género *Cinchona* (familia de rubiáceas). Sus propiedades terapéuticas eran conocidas por los incas y lo que determinó su ingreso a las farmacopeas de Europa occidental fue la cura, mediante su utilización, del paludismo de la condesa de Chinchón. La corteza de la chinchona, desecada y pulverizada, fue introducida en España por los jesuitas: se la conoció como polvo de los jesuitas o, polvo de la condesa y, entre 1640 y 1660, fue difundida en España, Francia, Italia e Inglaterra. En este último país fue utilizada para combatir el paludismo (una de las enfermedades de más gravitación en ese momento) —por Thomas Sydenham (1624-1689), famoso médico que actuó como capitán de Cromwell y fue amigo de Boyle y Locke—. Sydenham (quien tuvo que vencer sus escrúpulos puritanos para utilizar un medicamento difundido por los jesuitas españoles), sostenía la teoría (originada en Paracelso) de la existencia de enfermedades específicas, que debían ser curadas con remedios específicos (es decir, que para cada enfermedad existiría un remedio particular). Esta concepción se oponía al punto de vista dominante (basado en Galeno), que concebía la enfermedad como un desbalance inespecífico de

las cualidades o humores del cuerpo humano, resultado de la acción de diversas causas ambientales, que debía ser tratado mediante la administración de medicamentos que poseyeran las cualidades contrarias a la que se hallaban en exceso en el organismo, o mediante la evacuación de humores nocivos

(sangría). Quien utilizó la quina para diferenciar definitivamente el paludismo de las demás fiebres fue Richard Morton (1635-1698) —por esa época la fiebre no era considerada un síntoma sino una enfermedad en sí misma—. Así, la introducción de la quina no sólo fue un importantísimo avance en la

cura de una de las enfermedades más difundidas, sino que constituyó un significativo paso en la transición del galenismo tardío del siglo XVII hacia concepciones médicas que veían a la enfermedad como una entidad susceptible de caracterización y tratamiento específico.



gación de la biodiversidad, como un primer paso hacia asociaciones con la industria para la prospección química, que podrían generar, eventualmente, los recursos necesarios para mantenerse y financiar la conservación.

Sin embargo, para formar esas asociaciones, se necesitan fondos que permitan crear institutos de biodiversidad. En este sentido, se ha difundido la iniciativa de establecer un fondo especial para la exploración biótica, de unos 250 millones

de dólares, con el propósito específico de financiar dichos institutos en países en desarrollo. La suma, equivalente a lo que cuesta desarrollar y comercializar una sola droga medicinal en los Estados Unidos, sería posiblemente suficiente para ayudar

COCA

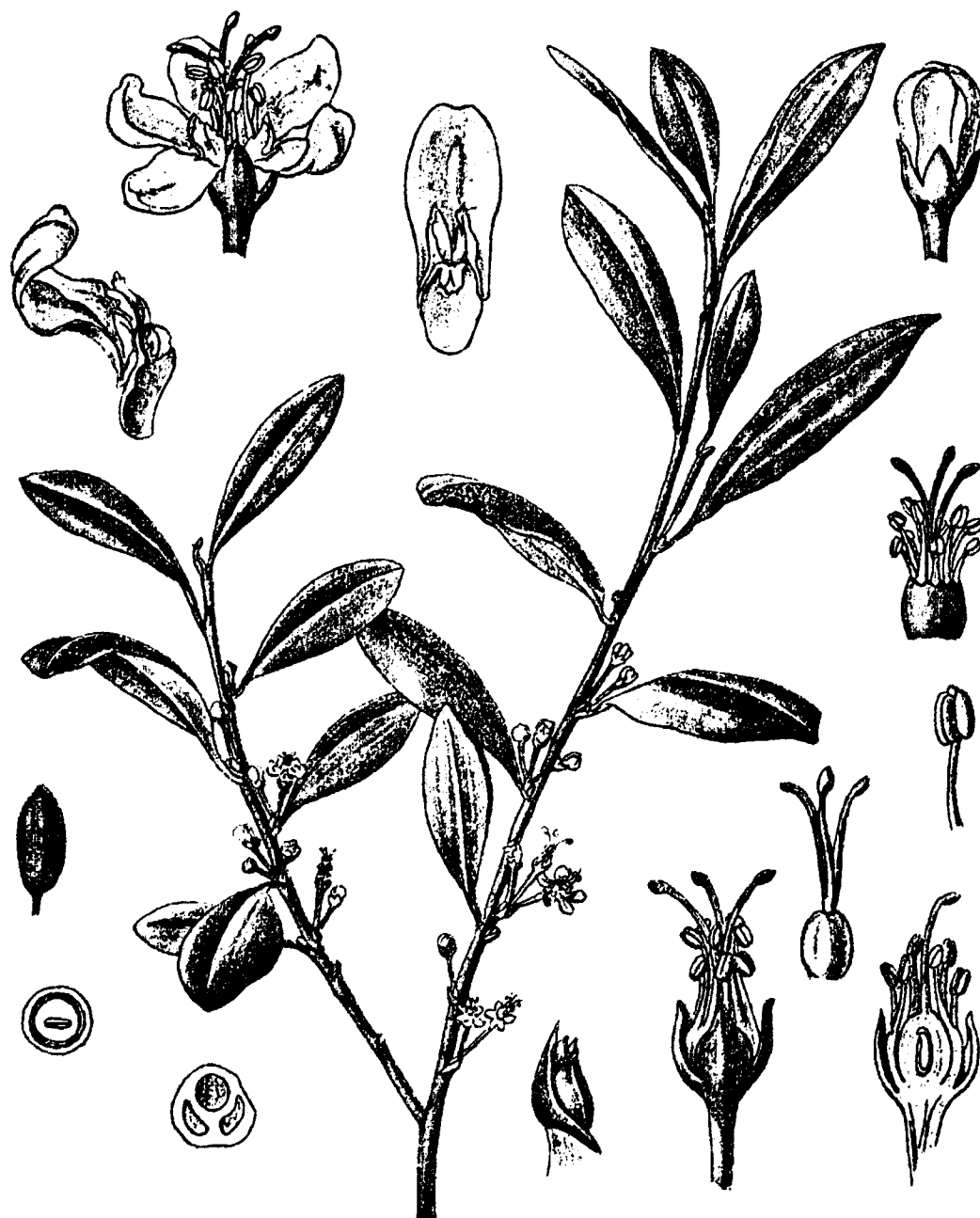
La cocaína es un alcaloide que se extrae de la hoja desecada de la *Erythroxylon coca*. Fue Sigmund Freud (1856-1939) quien descubrió los efectos anestésicos de la coca sobre piel y mucosas. El creador del psicoanálisis comenzó a interesarse por esta droga pensando

que podría ser utilizada para aliviar problemas cardíacos y en la cura de desmorfinización (Freud tenía en vista la adicción a la morfina de su amigo el electrofisiólogo Ernst Fleisch von Marxov y llegó a redactar una monografía (*Sobre la coca*), que fue publicada en julio de 1884 y que era una descripción

de algunas propiedades de la sustancia y, a la vez, una entusiasta apología de su uso. Freud, al administrar cocaína a un paciente que sufría de dolores intestinales, halló que la droga producía anestesia de la mucosa bucal. En ese momento estaba presente Carl Koller (1857-1944), oftalmólogo

go vienés que por primera vez utilizó la droga en una operación quirúrgica, en septiembre de 1884 (mientras Freud visitaba a su novia, Martha Bernays), y comunicó luego sus resultados a la sociedad oftalmológica de Heidelberg. Pronto la coca fue usada como anestésico en operaciones otorrinolaringológicas. Freud conocía las propiedades estimulantes de la cocaína, la tomaba él mismo (lo hizo hasta mediados de la década del 1890) y llegó a enviarle dosis a Martha. Su amigo Fleisch von Marxow, a la larga, terminó convirtiéndose en adicto. Freud guardó amarga memoria de haber perdido la posibilidad de pasar a la historia como el descubridor de las propiedades anestésicas de la cocaína, así como de la muerte de su amigo. Este último remordimiento aparecerá en uno de los sueños (*La inyección de Irma*) relatado en su obra *La interpretación de los sueños* (1900).

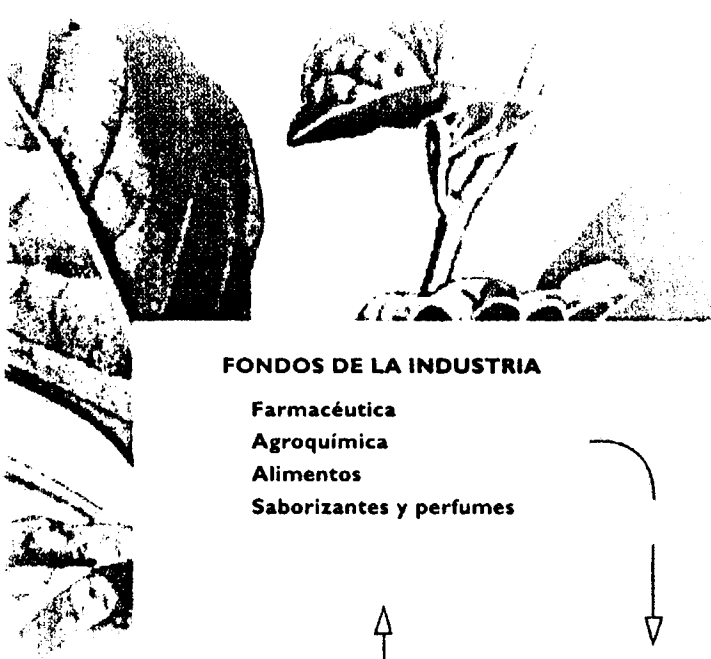
Miguel de Asúa.



a establecer unos diez de ellos, si bien el costo de cada uno variaría, ya que en países con un sistema científico establecido podría ser relativamente modesto. Estarían integrados por equipos multidisciplinarios —constituidos según el grado de de-

sarrollo científico del país y del conocimiento de sus recursos bióticos—, que trabajarían en la descripción del material biótico y en la investigación de su potencial como fuente de compuestos bioactivos utilizables por el hombre. Entre sus espe-

cialistas se contarían botánicos y zoólogos, que describirían las especies descubiertas; ecólogos, que estudiarían las relaciones entre ellas; biólogos, que detectarían fenómenos de interés, y químicos, que aislarían los compuestos causantes de



FONDOS DE LA INDUSTRIA

Farmacéutica
Agroquímica
Alimentos
Saborizantes y perfumes

OTROS FONDOS

Banco Mundial
Fundaciones
Agencias internacionales
NIH, NSF, USAID, etc.

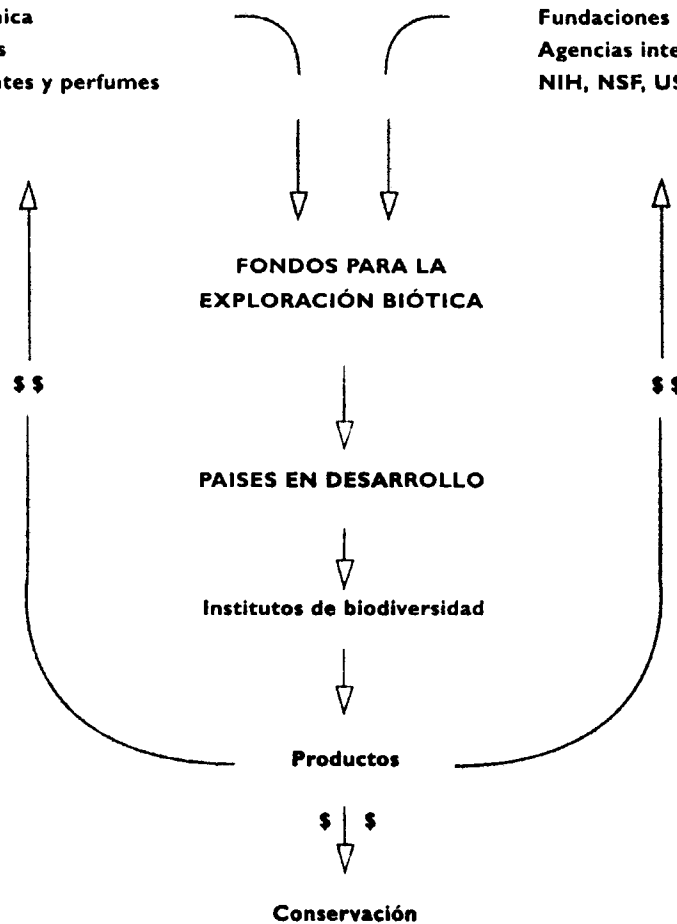


FIG. 2.
ESQUEMA DE OPERACIÓN DEL FONDO PARA LA EXPLORACIÓN BIÓTICA.

estos. La investigación realizada se orientaría primariamente a la obtención y tipificación de productos bioactivos susceptibles de aprovechamiento práctico, cuyas estructuras, métodos de obtención y usos serían protegidos por patentes de invención siempre que esto fuera posible. La publicación de los descubrimientos ocurriría luego del patentamiento, uno de los requisitos para atraer el interés de la industria farmacéutica o agroquímica.

Tales institutos de biodiversidad actuarían como modelos para estimular, en otras entidades de investigación, la realización de proyectos multidisciplinarios dirigidos a fines específicos, y servirían en muchos casos de motor del desarrollo científico y, eventualmente, industrial. Los recursos para constituir el fondo provendrían de las industrias que se benefician con la prospección química, así como de organismos públicos nacionales e internacionales, organizaciones no gu-

bernamentales de bien público, etc. Su administración se pondría en manos de una entidad sin fines de lucro, con la capacidad de distribuir los dineros e intermediar entre los países en desarrollo y las industrias. El esquema que se describe queda sintetizado en la figura 2.

La preocupación actual por el deterioro de las áreas silvestres tropicales es tal que lleva a olvidar que existen muchas otras en zonas templadas con las mismas necesidades de protección. Más aún, la flora y la fauna en estas últimas también son, en su mayor parte, desconocidas químicamente. Si bien es cierto que innumerables especies, particularmente plantas, han sido analizadas en el pasado en busca de compuestos químicos, hasta ahora muchas otras han sido ignoradas; por otra parte, las especies estudiadas con anterioridad deberían ser reexaminadas, usando nuevas técnicas moleculares desarrolladas como parte de la biotecnología. Cada especie individual podría contener, literalmente, docenas de compuestos nuevos, muchos de ellos detectables sólo por procedimientos que aún no han sido inventados. ■

Las investigaciones de los autores en ecología química han sido financiadas por los *National Institutes of Health*, el *International Programme in the Chemical Sciences* de la universidad de Uppsala, la *Agency for International Development*, la *Swedish International Development Cooperation Agency*, la *Commission of European Communities* y el Fondo Nacional para la Investigación Científica y Tecnológica de Chile. La fundación John D. y Catherine T. MacArthur y el mencionado programa de la universidad de Uppsala han apoyado los esfuerzos de prospección química. Algunas de las ideas presentadas han sido discutidas en: T. Eisner, 1994, *Proc. Amer. Philosoph. Soc.*, 138:385-393.

LECTURAS SUGERIDAS

- EISNER, T. y BEIRING, E., 1994, "Biotic exploration fund: protecting biodiversity through chemical prospecting", *Bioscience*, 44:95-98.
- REID, W.V., LAIRD, S.A., MEYER, C.A., GAMEZ, R., SITTENFELD, A., JENZEN, D.H., GOLLIN, M.A. y JUMA, C., 1993, *Biodiversity Prospecting: Using Genetic Resources for Sustainable Development*, World Resources Institute, Washington, D.C.
- WILSON, E.O., 1992, *The Diversity of Life*, Belknap Press of Harvard University, Cambridge, Massachusetts.