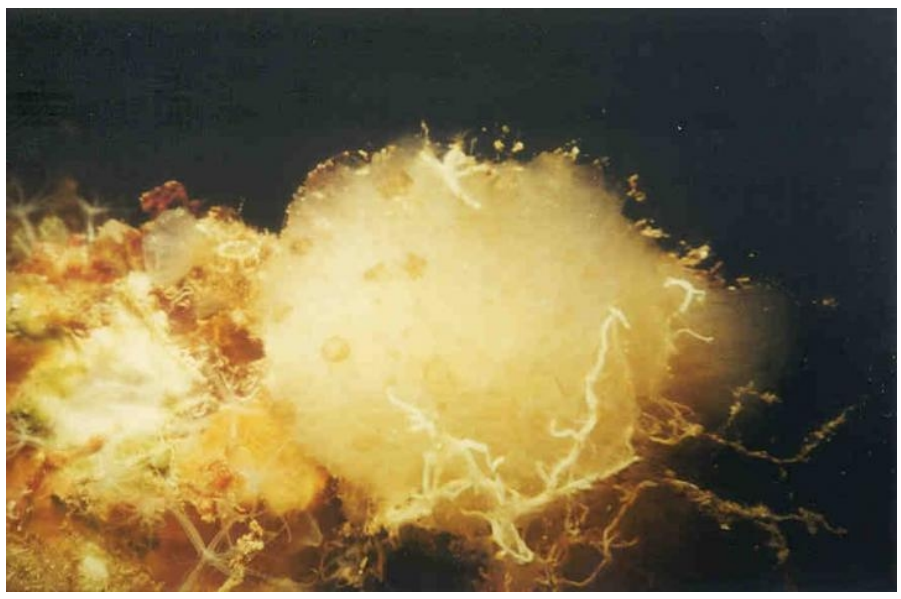
Relación de la Universidad de Salamanca con el compuesto plitidepsina, Aplidina®.

En Marzo de 1989, recién defendida la tesis en determinación estructural de productos naturales en el Departamento de Química Orgánica bajo la dirección de los profesores Pilar Basabe Barcal y Julio González Urones, me contrató la empresa PharmaMar para ir a Estados Unidos a realizar dos años de post-doc en el laboratorio del Dr. Kenneth Rinehart jr. En la Universidad de Illinois en el campus de Urbana-Champaign. El Dr. Rinehart tenía mucha experiencia en la búsqueda de productos naturales de origen marino que tuvieran actividad biológica. La empresa PharmaMar estaba empezando en este campo y era una oportunidad para mí para adquirir experiencia pero también para poner a prueba la formación recibida en la Universidad de Salamanca durante mi formación doctoral, sabiendo que los medios a nuestra disposición comparados con cualquier universidad norteamericana eran infinitamente inferiores.

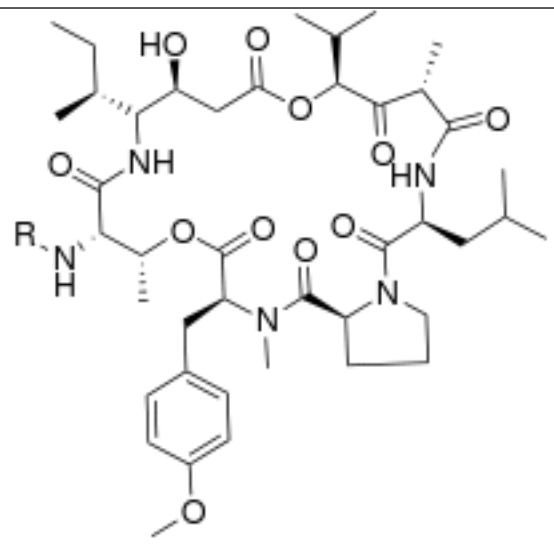
Llegué a Urbana con la última tormenta de nieve de aquel invierno, después de 6 ó 7 retrasos del vuelo que me llevaría de New York a Urbana, no hubo tiempo para superar el jet-lag, después de un día de reposo empecé a trabajar en el laboratorio. Me asignaron los extractos de dos tunicados obtenidos tras inmersiones en el mediterráneo, cerca de Ibiza (*Aplidium albican*s y *Pseudodistoma crugigaster*. Los tunicados son invertebrados marinos, en algunos casos, durante la etapa larval, pueden ser parasitados por las mal llamadas algas "verde-azules" que en realidad son cianobacterias. Este hecho es resaltable en el caso del *Aplidium albicans*, que como indica su nombre es un organismo de color blanco, pero su extracto era verde oscuro, lo cual era llamativo.



Aplidium albicans

No me voy a entretener con el método de extracción, pero en el caso de la búsqueda de compuestos bioactivos, lo que se sigue es la actividad de los extractos. Una vez identificada la parte del extracto activa se sigue el procedimiento habitual para la separación, purificación y finalmente la identificación y determinación estructural del compuesto activo.

Decía Herbert C. Brown, premio Nobel de Química 1979, que en los descubrimientos científicos siempre hay una componente de fortuna, que no es ponderable. En mi caso, la fortuna tenía que ver con un tipo de compuestos aislados, por el grupo del Dr. Rinehart, de un tunicado del Caribe, el *Trididemnum solidum*, los compuestos aislados de este organismos fuero llamados didemninas, y son depsipéptidos es decir compuestos orgánicos formados por aminoácidos y otra u otras moléculas que no lo son. Las 8 didemninas (A,B, C, D, E, G, X, Y) están compuestas de un macrociclo y de una cadena lateral, el macrociclo se llamó Didemnina A (Figura 1, R=H) pues no hay cadena lateral, la Didemnina B (R=L-Lac-L-Pro) es de los compuestos aislados el más potente. Retornando al compuesto aislado del extracto del *Aplidium albicans*, (que ofrecía unos datos de bioactividad mejores que la Didemnina B), lo más llamativo era su similitud en los datos espectroscópicos con esta familia de compuestos y por supuesto la duda razonable de que fuera una contaminación. Esto es fácil de solucionar pues siempre se guarda una parte del extracto original y se volvió a repetir el procedimiento en otro laboratorio donde no fuera posible una contaminación y se obtuvieron los mismos resultados. La diferencia fundamental entre la Didemnina B y la obtenida del *Aplidium albicans* era que su peso molecular era inferior en 2 unidades, es decir el equivalente a una molécula de hidrógeno, su espectro de masas era prácticamente superponible en cuanto al macrociclo, la diferencia era en la cadena terminal donde en lugar de un ácido láctico, había un ácido pirúvico, este dato era completamente compatible con los datos obtenidos de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear.

Estructura	Compuesto
	Didemnina A, R= H Didemnina B, R= L-Lac-L-Pro Deshidrodidemnina B, plitidepsina, Aplidin®, R= Pyruv-L-Pro

Este es uno de los casos donde se muestra claramente la necesidad de la investigación básica, que es un elemento fundamental para la investigación aplicada. No cabe duda que el grupo del Dr. García-Sastre ha hecho un trabajo muy importante con respecto a lo que se ha convertido en el gran problema sanitario global. Pero si no hubiese existido esa investigación básica previa, que no suele obtener grandes financiaciones porque no da titulares, el trabajo del Dr. García-Sastre hubiese sido imposible, pues el compuesto no habría sido descubierto, ni su estructura determinada.

El conocimiento es algo jerárquico, nos guste o no la palabra, y se necesitan esos pasos previos, oscuros y poco lucidos, con poco impacto mediático, que nos conducen al gran descubrimiento y que normalmente es más visible porque suele ir acompañado de algún adjetivo que lo hace atractivo para la difusión.

Lo importante es que la Universidad de Salamanca y su Departamento de Química Orgánica ha sido y es un gran formador de profesionales.

Dra. Anna M. Lithgow
Servicio General de RMN
Plataforma Nucleus, Universidad de Salamanca