

## <Productos naturales marinos: nuevas alternativas para el viejo problema del *biofouling*>

### 1. Introducción

El *biofouling* consiste en la acumulación indeseada de organismos vivos sobre una superficie. En el medio oceánico, el abanico de organismos causantes de *biofouling* es inmenso, desde microscópicas bacterias marinas a moluscos, artrópodos y macroalgas. Todos estos seres viven asentados sobre una superficie o sustrato, ya sea natural o artificial. En este sentido, los cascos de los barcos, la maquinaria submarina, los sensores oceanográficos y, en general, cualquier estructura o superficie sumergida constituyen, para estos organismos, una plataforma ideal sobre la que asentarse (Fig. 1).

El fenómeno del *biofouling* es conocido desde antiguo y ha sido una de las dificultades y costes específicos que se han opuesto permanentemente al desarrollo de las actividades humanas en los mares y océanos. El problema del *biofouling* en las superficies sumergidas ocasiona serios y costosos problemas que afectan a su seguridad estructural y operativa: aumento del peso en redes y jaulas de acuicultura, aumento del consumo de combustible en embarcaciones, corrosión... generando costes anuales multimillonarios derivados de su prevención y control. [1].

La problemática había sido “controlada” en la segunda mitad del siglo XX por el desarrollo de sustancias y procedimientos de base química muy eficaces conocidos como *antifouling*. La mayoría de estas soluciones comerciales se basaron en el empleo de pinturas y recubrimientos que contenían metales pesados como el cobre o el estaño en combinación con biocidas orgánicos. De entre ellos, los derivados del tributilestaño (TBT) han sido los más empleados. Sin embargo, durante los últimos años se han encontrado evidencias muy claras de que este tipo de tratamientos presentaban efectos medioambientales tremendamente adversos. Por ello, la Organización Marítima Internacional (IMO) estableció la prohibición de este tipo de sustancias a partir del año 2008.

La prohibición del TBT por parte de la IMO ha abierto la puerta a todo un mundo de posibilidades para afrontar la solución de esta problemática tomando como base el principio de precaución y respeto hacia el medio ambiente. En este contexto, los

productos naturales constituyen una alternativa prometedora. En particular, los de origen marino son de especial interés ya que se producen en el propio entorno oceánico y son fácilmente biodegradables, haciendo más probable la posibilidad de encontrar sustancias con actividad *antifouling* y niveles de toxicidad tolerables [2]. Hasta la fecha, más de 100 compuestos *antifouling* han sido aislados y caracterizados en esponjas, algas, corales y otros organismos marinos [2].

Actualmente el reto radica en la producción a gran escala de estos compuestos. La mayoría de ellos no pueden ser obtenidos directamente en cantidades suficientes, los organismos de los que proceden no pueden ser cultivados o su cultivo conlleva costes demasiado elevados, o bien su síntesis química resulta demasiado compleja y costosa. Por todo ello, a día de hoy ningún recubrimiento *antifouling* en base a productos naturales marinos ha logrado ser comercializado.

El océano es un recurso especialmente valioso para regiones insulares como los archipiélagos de la Macaronesia (Canarias, Islas Salvajes, Madeira, Azores y Cabo Verde), y constituye una fuente de innumerables productos con actividad biológica. Lo que aquí se presenta es una metodología para la identificación de la actividad *antifouling* de productos naturales marinos de la Macaronesia, la evaluación de su efectividad y efectos adversos y las posibilidades de abordar su síntesis orgánica, en base a la labor desarrollada en las universidades, infraestructuras y centros públicos de investigación existentes en el archipiélago.



Fig. 1. Diversos ejemplos de *biofouling* en el puerto de Taliarte, Gran Canaria.

## **2. De la ciencia básica a la ciencia aplicada**

### **2.1 Los productos naturales marinos como agentes *antifouling*. Posibilidades en Canarias.**

Desde la década de 1960, el Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González” (IUBO-AG) ha llevado a cabo investigaciones relacionadas con los productos naturales y su aplicación como fármacos y otras sustancias bioactivas. En la actualidad, algunas de sus líneas de investigación se centran en el aislamiento y caracterización química de productos naturales marinos así como en el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis orgánica, contando con décadas de experiencia y una posición consolidada en estos campos. Asimismo, el Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPNA-CSIC) ha desarrollado una intensa actividad investigadora en áreas como la química de productos marinos y la síntesis de productos naturales.

La inmensa mayoría de los productos naturales cuya actividad *antifouling* ha sido reportada en la literatura de años recientes proceden de microorganismos, algas y plantas acuáticas e invertebrados marinos [3]. Las estructuras químicas de algunos compuestos representativos de cada categoría pueden observarse en la Fig. 2a. A lo largo de los últimos años, compuestos similares han sido identificados y estudiados en el IUBO-AG, principalmente en algas procedentes de aguas canarias [4]. En la Fig. 2b se muestran algunas de dichas sustancias que, a juicio del autor, podrían presentar propiedades *antifouling* por sus similitudes estructurales y de procedencia con las ya descritas en la literatura.

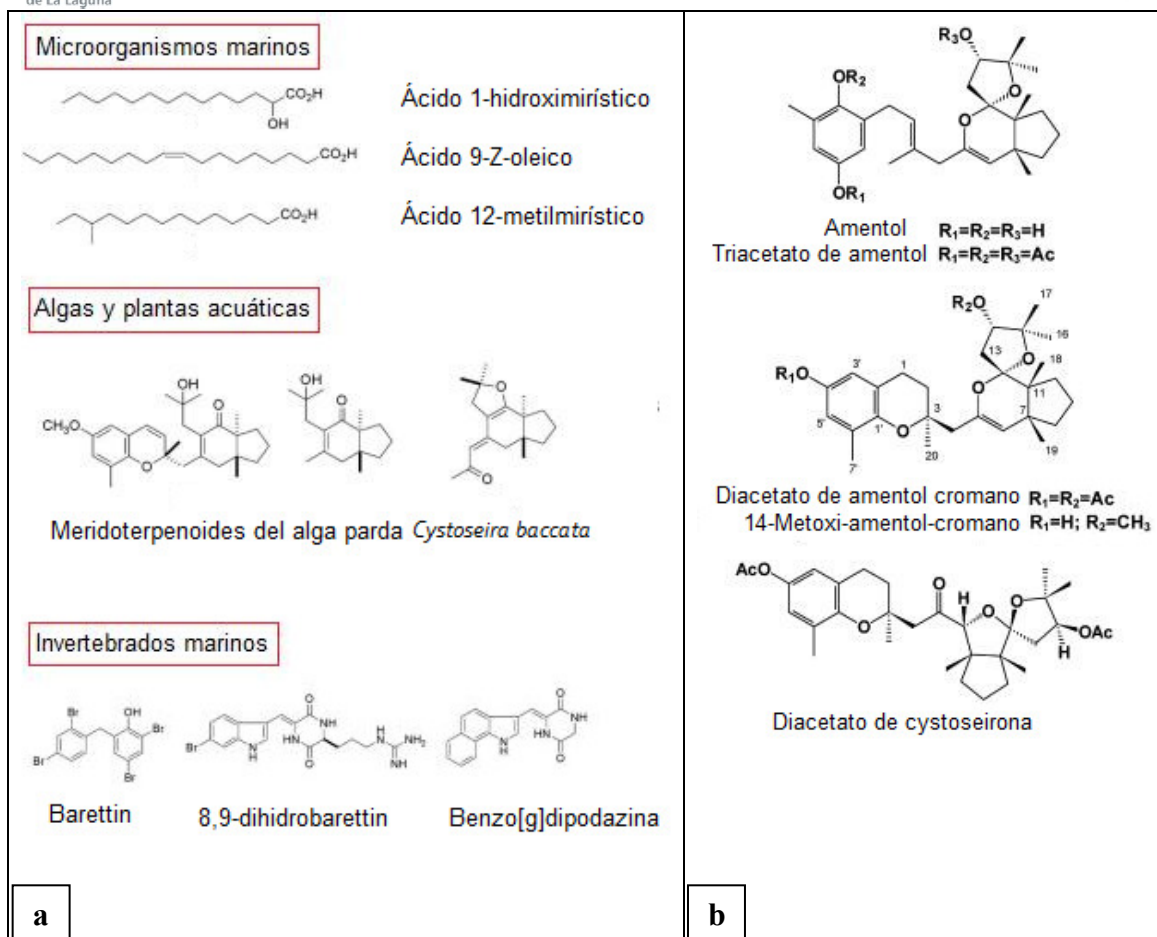


Fig. 2. a) Estructuras químicas y procedencia de diversos productos naturales marinos con actividad *antifouling*. Adaptado de Qian et al., 2007 [2]. b) Posibles candidatos identificados en Canarias. Adaptado de Navarro et al., 2004 [4].

## 2.2 Ensayos de laboratorio

Los organismos causantes de *biofouling* son muy diversos y, por ende, también lo son los ensayos biológicos para la determinación de la actividad *antifouling*. En otras palabras, combatir la proliferación de microorganismos sobre una superficie sumergida es muy diferente a controlar el crecimiento de algas o evitar el asentamiento de mejillones o percebes. Por ello, existe una amplia variedad de ensayos de laboratorio cuya elección dependerá del organismo a combatir. Una extensa recopilación de estos ensayos ha sido realizada recientemente por J-F. Briand [5].

De entre todos, los ensayos enzimáticos son los más fáciles de realizar y los que proporcionan unos resultados más realistas ya que no involucran el empleo de organismos vivos. Se ha demostrado que la enzima fenoloxidasa del mejillón atlántico (*Mytilus edulis*) está asociada con la producción de placas adhesivas que permiten a

estos organismos anclarse literalmente a las superficies sumergidas [5]. Las sustancias *antifouling*, pues, inhiben la actividad de la enzima. La fenoloxidasa es expuesta a diferentes concentraciones de los compuestos a estudiar y los porcentajes de inhibición se calculan tomando como referente un control que no contiene el compuesto objeto de estudio [6]. De este modo puede determinarse la dosis que causa un 50% de inhibición. Esta dosis constituye un referente que se designa como EC<sub>50</sub>.

En la búsqueda de sustancias respetuosas con el medio ambiente resulta esencial determinar su nivel de toxicidad. Los ensayos en este ámbito son igualmente variados y no parece existir consenso en la comunidad científica. Uno de los más extendidos es el basado en larvas de percebes de la especie *Balanus amphitrite* [5]. Normalmente en el test de toxicidad se ensayan las mismas concentraciones de producto que en el de actividad *antifouling*. Un número determinado de larvas es expuesto a dichas concentraciones durante 24 horas, recontándose luego las larvas vivas y muertas. La dosis que ocasiona una mortalidad del 50% en comparación con un control sin el compuesto estudiado se conoce como LC<sub>50</sub>. Para estandarizar la relación actividad *antifouling*-toxicidad de una sustancia suele emplearse el conocido como “índice terapéutico”, o lo que es lo mismo, el cociente LC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>. Los compuestos organoestánicos y los metales pesados poseen ratios terapéuticos en torno a 1, mientras que los productos naturales no tóxicos poseen ratios terapéuticos que oscilan desde 10 hasta más de 100000 [5].

### 2.3 Ensayos de campo y síntesis orgánica

El siguiente paso en la evaluación de la idoneidad de una sustancia consiste en su ensayo en pruebas de campo. A este respecto, uno de los sectores que más interés ha mostrado es el de la acuicultura. Recientemente, entre los años 2004 y 2007, se desarrolló el proyecto CRAB (acrónimo en inglés de Investigación Colectiva sobre el *Biofouling* en Acuicultura), en el entorno del VI Programa Marco de la Unión Europea. En el consorcio participaron universidades, centros de investigación y empresas de 7 países, incluyendo empresas españolas, una de ellas de Canarias. En efecto, el sector acuícola en Canarias ha experimentado un gran crecimiento a lo largo de los últimos años y con él, la incidencia de problemas inherentes como el *biofouling*.

En el laboratorio, las condiciones pueden ser controladas; por el contrario, el medio marino es tremendamente heterogéneo. Por ello, el hecho de que un compuesto tenga buenos resultados en el laboratorio no significa necesariamente en el océano sea igual de efectivo. Se sabe que el *biofouling* varía en función de parámetros como la temperatura del agua, la salinidad, la profundidad (que conlleva un incremento en la presión y una disminución en la intensidad de la luz solar) o la latitud. Esto supone no sólo el hecho de enfrentarse a diferentes organismos, sino también a diferentes niveles de incidencia a lo largo del año y a cambios en los parámetros físico-químicos del entorno que pueden afectar al rendimiento del recubrimiento *antifouling*. Un método simple para la monitorización en campo es la instalación de paneles. Estos paneles pueden recubrirse con revestimientos que contengan los compuestos *antifouling* a las concentraciones óptimas determinadas en el laboratorio y comparar su comportamiento a lo largo del tiempo frente a un control.

Los ensayos de campo son largos y costosos si no se dispone de acceso permanente al océano, por lo que son relativamente poco frecuentes en la literatura y, en cualquier caso, se limitan a aguas superficiales y durante períodos relativamente cortos de tiempo. El acceso al océano profundo permitiría evaluar el comportamiento de las sustancias en entornos diferentes sin necesidad de desplazarse, así como ampliar su potencial de aplicación en otros sectores. En este sentido, Canarias puede ocupar una posición de liderazgo a partir de la creación de la Plataforma Oceánica de Canarias (PLOCAN) en los próximos años. Esta infraestructura de vanguardia será una puerta permanente al océano profundo que hace sumamente atractiva la posibilidad de desarrollar ensayos de campo de primer nivel a diferentes profundidades.

El último paso hacia la producción comercial de un recubrimiento *antifouling* consiste en su síntesis química. La estrategia de síntesis dependerá de cada molécula en cuestión. Por ejemplo, la reacción de Michael (una de las principales reacciones de la Química Orgánica) ha sido empleada por los químicos bioorgánicos para sintetizar diterpenos tipo dolabelano, un tipo de moléculas que han mostrado tener propiedades *antifouling*. Resulta esencial que la síntesis sea viable desde un punto de vista económico, por lo que se ha de dedicar un gran esfuerzo en su optimización y en el estudio de su ámbito de aplicación y limitaciones, lo cual será determinante de cara a la introducción comercial del recubrimiento en la industria química.

### 3. Conclusiones

En este trabajo se ha propuesto una metodología para la obtención de sustancias con actividad *antifouling* en Canarias, tomando como base el principio de sinergia entre universidades, infraestructuras y centros de investigación del archipiélago.

Los resultados hasta la fecha demuestran que Canarias cuenta con grupos de investigación en ciencia básica y aplicada (IUBO-AG, IPNA-CSIC) con una posición consolidada en el panorama nacional e internacional. Fruto de sus investigaciones se han identificado numerosos compuestos procedentes de organismos marinos de la región de la Macaronesia. Hasta ahora, se ha buscado la aplicación de estos productos en la industria farmacéutica principalmente, aunque como se ha expuesto su aplicación en otros sectores como el de los recubrimientos *antifouling* es posible.

La inminente puesta en marcha de la PLOCAN proporcionará un banco de ensayos inmejorable para la evaluación de las propiedades *antifouling* de los productos naturales en la búsqueda de revestimientos biodegradables y respetuosos con el medio ambiente. Asimismo, la experiencia en síntesis química de los grupos de investigación en Química Orgánica de Canarias hace posible abordar la obtención de compuestos económicamente rentables y con valor socioeconómico.

Las bases para esta iniciativa se han ido sentando a lo largo de las décadas pasadas. Canarias cuenta hoy con las instalaciones y experiencia necesarias para liderar una iniciativa de investigación conforme a lo expuesto que sería pionera en España.

### 4. Bibliografía

- [1] S. Dobretsov, H. Xiong, Y. Xu, L.A. Levin, P-Y. Qian, Mar. Biotechnol. 2007, 9, 388-397.
- [2] D. Feng, C. Ke, S. Li, C. Lu, F. Guo, Mar. Biotechnol. 2009, 11, 153-160.
- [3] P-Y. Qian, Y. Xu, N. Fusetani, Biofouling. 2010, 26, 223-234.



[4] G. Navarro, J.J. Fernández, M. Norte, *J. Nat. Prod.* 2004, 67, 495-499.

[5] J-F. Briand, *Biofouling.* 2009, 25, 297-311.

[6] R. Mokrini, M. B. Mesaoud, M. Daoudi, C. Hellio, J-P. Maréchal, M. E. Hattab, A. Ortalo-Magné, L. Piovetti, G. Culioli, *J. Nat. Prod.* 2008, 71, 1806-1811.