

PONIENDO EN CLARO

Drogas marinas: los animales marinos como fuentes de compuestos antitumorales

Antonio José Laborda Navia¹, Manuel Martín San Sebastián²

1. Área de Zoología. Departamento de Biodiversidad y Gestión Ambiental. Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales. Universidad de León. 24071 León.

2. Instituto Español de Oceanografía (Santander), Planta de investigación en acuicultura. Barrio Corbanera s/n. 39012, Monte, Cantabria.

La evolución ha dotado a muchos organismos marinos con un arsenal de productos químicos que emplean para fines defensivos o sociales. Gracias a esto, las formas de vida marinas constituyen una fuente importante de compuestos bioactivos, implicados hoy en el descubrimiento de nuevas drogas para tratar diversas enfermedades. Miles de esos compuestos han sido ya descubiertos y están siendo evaluados en diversos ensayos biológicos, muchos de ellos en el campo de la oncología. En él, los avances en la determinación de la estructura molecular, síntesis, etc., han permitido que algunos de ellos como citarabina, halaven y yondelis, entre otros, hayan pasado ya a formar parte del mercado farmacéutico. Sin embargo, aún existen limitaciones para explotar todo el potencial de estos compuestos y, en la actualidad, la investigación está dirigida al descubrimiento de nuevas rutas del metabolismo secundario y de novedosas formas de producción sostenible. Además, resulta prioritario el conocimiento de la biodiversidad marina y su conservación, para proteger moléculas de posible interés en el futuro.

Palabras clave: Biotecnología marina, cáncer, descubrimiento de fármacos, productos naturales marinos.

Introducción

La célula eucariota posee estrictos mecanismos de control que la inducen a replicarse bajo condiciones muy específicas. Por diferentes causas, estos controles pueden perderse y como resultado la célula se reproduce descontroladamente originando un tumor que puede ser el origen de un cáncer (Cooper y Hausman, 2000). El cáncer es una patología de tipo clonal que comprende a un conjunto de enfermedades de origen genético, debidas a un cúmulo de alteraciones o mutaciones de genes encargados de controlar el crecimiento, la proliferación, la división o la muerte fisiológica celular.

Básicamente, existen tres tipos de genes que se alteran: los *oncogenes*, cuya mutación provoca un aumento desmesurado del crecimiento celular, los *genes supresores de tumores*, que son la causa de la división celular incontrolada

Forma de mencionar este artículo: Laborda, A.J., San Sebastián, M.M. 2015, Drogas marinas: la fauna marina como fuente de compuestos antitumorales. AmbioCiencias, 13, 34-51. Revista de divulgación científica editada por la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales de la Universidad de León, ISBN: 1998-3021 (edición digital), 2147-8942 (edición impresa). Depósito legal: LE-903-07.

en caso de mutación, y los *genes de reparación del DNA*, cuya mutación determina la acumulación de células con aberraciones en el DNA. Dada su complejidad, en los procesos neoplásicos es muy frecuente que las alteraciones se produzcan en uno o más de estos genes y, dado que la proliferación anormal puede afectar a cualquier célula, hay más de cien tipos distintos de tumores que difieren en su comportamiento y respuesta al tratamiento. Es importante distinguir entre tumores benignos y malignos: los primeros permanecen confinados en su localización original, sin invadir el tejido sano adyacente ni propagarse a lugares distantes del cuerpo; sin embargo, un tumor maligno es capaz de invadir el tejido normal adyacente y de propagarse por el cuerpo (metástasis), mediante los sistemas circulatorio o linfático. Solo a los tumores malignos se les denomina propiamente como cánceres.

Tanto los tumores benignos como los malignos se clasifican de acuerdo al tipo de célula del que proceden, incluyéndose la mayoría en tres categorías principales: carcinomas, sarcomas y leucemias o linfomas. Los carcinomas, que constituyen aproximadamente el 90% de los cánceres humanos, son alteraciones de las células epiteliales. Los sarcomas, raros en humanos, son tumores sólidos de tejidos como el músculo, hueso, cartílago y tejido fibroso. Las leucemias y los linfomas, que contabilizan aproximadamente el 8% de los casos en humanos, surgen a partir de las células hematopoyéticas y de las células del sistema inmune, respectivamente. A su vez, dentro de dichas categorías, se clasifican atendiendo al tejido de origen y al tipo de célula involucrada; por ejemplo, los fibrosarcomas surgen a partir de los fibroblastos y las leucemias eritroides a partir de los precursores de los eritrocitos.

Mientras que los benignos suelen eliminarse mediante cirugía, la difusión de los tumores malignos suele hacerlos resistentes a este tratamiento local y, por tanto, las armas para luchar contra la enfermedad neoplásica son, principalmente, la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Estos tratamientos no son mutuamente excluyentes y, a menudo, en función del caso y del paciente, se pueden utilizar simultánea o secuencialmente.

La quimioterapia es un procedimiento de carácter sistémico (Perry, 2008) basado en la administración de fármacos citotóxicos; es el tratamiento más común para pacientes con cáncer (Lai *et al.*, 2012) y el más indicado en procesos metastásicos (AECC web). Sin embargo, su acción puede provocar fuertes efectos secundarios, ya que los fármacos antitumorales no tienen la capacidad de distinguir las células sanas de las enfermas y, además, algunos de ellos son cada vez menos efectivos, debido a la resistencia genética que se produce en determinados individuos. Se ha observado que, aunque las terapias pueden ser altamente específicas, la resistencia es intrínseca al cáncer y a medida que las tera-

pías son más efectivas, la resistencia adquirida también lo es (Gottesman, 2002). Este hecho conlleva la necesidad de buscar nuevas fuentes de moléculas bioactivas, entre las que se encuentran las de origen marino.

Hasta los años 50, la búsqueda de compuestos bioactivos se dirigió hacia los ecosistemas terrestres, ya que el ecosistema marino era de difícil acceso fuera de la zona intermareal. Con el avance de las técnicas (buceo, principalmente), en los años 70, las algas y los invertebrados marinos ocuparon ya los stands de los laboratorios de química y farmacología (Lesser *et al.*, 2009). Por tanto, la farmacología basada en productos naturales de origen marino lleva bastantes años desarrollándose y, a finales de la primera década del siglo XXI, se ha estimado que se habían investigado 21.800 productos (Blunt *et al.*, 2011). Aun con todo, se puede afirmar que representan solo una pequeña fracción de los compuestos naturales que albergan los animales marinos y, por ello, dichos organismos constituyen un arsenal de novedosas sustancias, de sofisticadas y potentes herramientas bioquímicas y fisiológicas, que utilizan para su defensa química y para desarrollarse y sobrevivir en un medio muy exigente y competitivo, en particular para los organismos sésiles (Jha y Zi-Rong, 2004).

De algunos de estos compuestos, de su historia, de sus mecanismos de acción y de sus usos, en relación con el cáncer, se hablará en las siguientes líneas, tras haber llevado a cabo una amplia revisión bibliográfica.

Aislamiento y caracterización molecular

Alrededor del 60% de las moléculas aprobadas para su uso terapéutico, en los últimos veinte años, son productos naturales o derivados de los mismos. Para conseguir poner un compuesto marino natural en el mercado, es necesario llevar a cabo un procedimiento de aislamiento y caracterización de la sustancia bioactiva, siguiendo las siguientes etapas:

Selección de la fuente	Se siguen criterios químicos, taxonómicos, ecológicos o etnofarmacológicos.
Recolección y cultivo	Las muestras se congelan con nieve carbónica. Síntesis química o acuicultura, siempre que sea posible.
Extracción y/o fraccionamiento	Separación de los metabolitos secundarios y agrupamiento por propiedades físico-químicas semejantes.
Separación y aislamiento	Por métodos cromatográficos se obtienen productos naturales puros.
Determinación estructural	Estudio espectroscópico y bibliográfico.
Búsqueda de aplicaciones	Por análisis farmacológicos y otros se buscan aplicaciones y se evalúan la actividad y la toxicidad.
Producción industrial	Obtenidos resultados positivos y los permisos necesarios.

Producción sostenible de recursos marinos

La producción industrial del compuesto siempre ha supuesto un problema en la historia de los productos naturales, llegando a ralentizar o impedir su entrada en el mercado. Su enorme potencial económico y la escasa cantidad en que aparecen en los organismos, exigen desarrollar métodos de producción que aseguren el suministro durante el proceso de investigación del producto y su comercialización, sin alterar las poblaciones ni los ecosistemas. Las técnicas de producción masiva más utilizadas (acuicultura, producción *in vitro* y producción transgénica) tienen sus ventajas y sus limitaciones, por lo que no pueden ser aplicadas con carácter general (Pomponi, 1999). La elección de la adecuada para cada caso se basa en una serie de factores: complejidad de la molécula, abundancia del organismo en la naturaleza, fuente del compuesto (macro o microorganismo asociado), condiciones de crecimiento, etc.

Variación intraespecífica de la actividad

En un principio, se pensó que los diferentes metabolitos aislados presentaban características únicas y distintivas de cada especie; sin embargo, muchos estudios sugieren que hay una gran variabilidad incluso dentro de un mismo organismo. En efecto, la biosíntesis se puede ver influenciada por factores externos, como las condiciones ambientales o la presencia de depredadores (Le Lann *et al.*, 2010); o también por factores internos, tales como el estado de desarrollo o la masa corporal (Ronning *et al.*, 2009). En cualquier caso, las causas de la variación intraespecífica son aún poco conocidas, pero, hasta el momento, parece ser que la más determinante es la heterogeneidad ambiental (Armstrong *et al.*, 2011). De ello, se puede deducir que el contenido químico de las especies marinas varía frecuentemente dependiendo de dónde, cuándo, e incluso cómo ha sido recolectado el organismo. Esto revela la posibilidad de encontrar metabolitos nuevos en especies previamente estudiadas y, además, sacar una conclusión muy optimista: que la gran cantidad de organismos diferentes, multiplicada por la variabilidad geográfica y ambiental, proporciona una diversidad química muy elevada.

Microorganismos asociados

El avance de las técnicas de investigación ha demostrado que el origen de algunos de los compuestos marinos, aislados primero en macroorganismos, proceden realmente de microorganismos que mantienen algún tipo de relación con el animal, como simbiosis o parasitismo (Piel, 2009). Pero, a veces, resulta difícil

demostrar si la síntesis se debe al hospedador o al microorganismo simbiote, por lo que se suele considerar que si el producto aislado es estructuralmente similar a algún metabolito de origen microbiano, o bien se encuentra en especies filogenéticamente más o menos distantes, el producto deriva del microorganismo. Esto es importante desde el punto de vista de la sostenibilidad mencionada con anterioridad, pues el uso de microorganismos es, a priori, más sencillo y menos lesivo con el medio a la hora de producir material suficiente para el desarrollo de los fármacos y su comercialización (Jensen *et al.*, 2005).

Mecanismos de acción de los antitumorales marinos

La gran diversidad química encontrada en la fauna marina, se traduce en una amplia heterogeneidad de acción de los bioactivos descubiertos, siendo los principales mecanismos antineoplásicos los siguientes:

- Inhibición del proceso de angiogénesis.
- Inducción del proceso de muerte celular programada o apoptosis.
- Inhibición de proteínas específicamente destinadas a regular el ciclo celular.
- Inactivación de topoisomerasas.
- Inhibición de la formación de microtúbulos.

En la actualidad, las líneas de investigación no se dirigen únicamente al descubrimiento de nuevos productos antitumorales, sino también a la búsqueda de aquellos que presentan novedosos mecanismos de actuación.

El desarrollo de un fármaco

Una vez superadas las etapas de aislamiento, caracterización del compuesto y validada claramente la diana frente a la que actúa, se posee un compuesto líder, que es el punto de partida para desarrollar moléculas relacionadas que serán candidatas para las fases preclínicas y clínicas. El desarrollo de un fármaco dura una media de 12-15 años y se estima que de cada diez mil moléculas analizadas, solo unas doscientas cincuenta pasan a los ensayos preclínicos sobre modelos experimentales de laboratorio. Una vez completado el desarrollo preclínico, previa autorización de las autoridades sanitarias, comienzan los ensayos en humanos. El periodo de desarrollo clínico se divide en cuatro fases que, en ocasiones, pueden superponerse:

Fase I	Se pretende demostrar la seguridad del compuesto y orientar sobre la pauta de administración.
Fase II	Estudios terapéuticos exploratorios, que proporcionan información preliminar sobre la eficacia del producto y establecen la relación dosis-respuesta.
Fase III	Estudios terapéuticos de confirmación, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento.
Fase IV	Fase de fármaco-vigilancia durante la utilización rutinaria del producto, una vez que ha sido comercializado.

El resultado del proceso es un medicamento que ha demostrado su seguridad, eficacia y calidad a través de los ensayos clínicos, correctamente identificado y con la información apropiada, cuya comercialización ha sido autorizada por las autoridades sanitarias.

Algunos antitumorales extraídos de fauna marina

Sin duda, hasta el momento, las esponjas, tunicados y moluscos se revelan como las fuentes más ricas de productos naturales en el medio marino (Mayer *et al.*, 2010). En su mayoría, se trata de organismos estructuralmente sencillos, poseedores de sistemas inmunitarios rudimentarios, sésiles o con poca movilidad, que habitan nichos ecológicos complejos y que producen numerosas sustancias químicas para interactuar con su entorno; entre ellas se incluyen compuestos citotóxicos para defenderse de sus depredadores o de infecciones, por lo que constituyen una fuente muy importante de nuevos antitumorales.

A continuación se presentan algunos de los compuestos bioactivos que, por su actividad o mecanismo de acción antitumoral, han alcanzado mayores cotas de investigación en oncología.

Halicondrina B y Eribulina

La halicondrina B (**Fig. 1, A**) es un macrólido de poliéter que se aisló inicialmente de la esponja *Halichondria okadai* por Uemura *et al.* (1985), pero, posteriormente, se encontró en otras esponjas, lo que sugiere que el bioactivo puede derivar de un microorganismo asociado.

Se trata de un potente inhibidor de la despolimerización de la tubulina (Jordan y Wilson, 2004), lo que causa la detención del ciclo celular entre las fases G2 y M (Dabydeen *et al.*, 2004). A pesar de su complejidad, se completó la síntesis total en 1990 y se descubrió que su acción mejoraba modificando la macrolactona en una cetona macrocíclica, dando lugar a la eribulina (Yeung,

2011). Esta, inhibe la fase de acortamiento, secuestra la tubulina en agregados no productivos y ejerce sus efectos a través de un mecanismo antimitótico que da lugar al bloqueo del ciclo celular G₂/M, la disrupción de los husos mitóticos y la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado. La indicación aprobada para Halaven (nombre comercial del producto), es en monoterapia para el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (Menis y Twelves, 2011).

Citarabina

La citarabina (**Fig. 1, B**), también denominada arabinósido de citosina y Ara-C, es un nucleósido pirimídico sintético desarrollado a partir de la espongotimidina, un nucleósido aislado originalmente de la esponja *Tethya cripta* (Newman *et al.*, 2009). Se trata de un agente citotóxico que afecta a las células que se encuentran en fase S del ciclo celular, tras convertirse, en el interior de la célula, en citarabina trifosfato, que es el metabolito activo. Este compite con el CTP y el resultado es la inhibición de la DNA polimerasa y, por extensión, de la síntesis de DNA (Mayer *et al.*, 2010).

La citarabina está actualmente disponible como citarabina convencional (Cytosar-U1) y como formulación liposomal (Depocyt-1). Las indicaciones marcadas por la Food and Drug Administration (FDA) para la citarabina convencional son el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda y las fases de crisis blástica de la leucemia mieloide crónica y la leucemia meníngea (Thomas, 2009). La formulación liposomal está indicada para el tratamiento de la meningitis linfomatosa (Micromedex web).

Aplidín (Plitidepsin)

Aplidín (**Fig. 1, C**) es un depsipéptido macrocíclico de la familia de las didemninas aislado del tunicado *Aplidium albicans* (Rinehart, 1994), que tiene licencia de PharmaMar. En su acción, induce la vía apoptótica mitocondrial mediante la activación rápida y permanente del receptor de EGF (EGFR), la tirosina kinasa Src y las serina-treonina kinasas JNK y p38, ambas pertenecientes a la familia de MAP kinasas, que se activan en respuesta a distintos tipos de estrés celular. Además, activa la proteína kinasa C (PKC)-delta, que parece jugar un papel efector importante mediando la muerte celular inducida por la droga (Cuadrado *et al.* 2003). Como parte de su acción antitumoral, inhibe la actividad de la ornitina descarboxilasa (ODC), enzima responsable de la biosíntesis de poliaminas e implicada en la transformación celular (Iwata *et al.*, 1999), e interfiere en el bucle autocrino VEGF-VEGFR-1, involucrado en el proceso de vascu-

larización y crecimiento de ciertos tumores sólidos (Broggini *et al.*, 2002).

Aplidín demostró una potente actividad *in vivo* frente a xenoinjertos de tumores de próstata, gástrico, de vejiga y linfoma de Burkitt. Los resultados obtenidos en fase I, han permitido evaluar que proporciona beneficio clínico (reducción objetiva de la masa tumoral) en carcinoma renal y medular de tiroides, así como en otros tumores neuroendocrinos, en cánceres de pulmón no microcítico, de cabeza y cuello y colorrectal (Mauroun *et al.*, 2001; Ciruelos *et al.*, 2002). Por todo ello, es un valioso agente quimioterapéutico contra numerosos tipos de cánceres que ahora son difíciles o imposibles de tratar, especialmente los neuroendocrinos. Actualmente está en ensayos clínicos de fase II para neoplasias malignas sólidas y hematológicas, como linfoma de células T, y en fase III para mieloma múltiple. Ha sido designado fármaco huérfano por la Comisión Europea (CE) y la FDA para mieloma múltiple.

Yondelis

Yondelis (**Fig. 1, D**) es el nombre comercial que ha recibido el antitumoral, cuyo principio activo es ecteinascidina-743 (ET-743), extraído de la ascidia *Ecteinascidia turbinata* (Rinehart, 2000). Tiene un mecanismo de acción totalmente novedoso (Jimeno *et al.*, 1996), ya que se une al surco menor del DNA e interfiere con la división celular, los procesos de transcripción genética y la maquinaria de reparación del ADN (PharmaMar web). Además, desorganiza los microtúbulos y la red de microfilamentos intermedios, provocando, primero, una disminución de la organización de los microtúbulos de la porción distal, que se continúa, como efecto tardío, con la aparición de microtúbulos colapsados alrededor del núcleo celular.

En condiciones de laboratorio, mostró una elevada actividad frente a tumores de pulmón, mama, ovario y melanomas, muy superior a la de otros fármacos; siendo las células en la fase G1 del ciclo celular y las células de sarcoma de tejidos blandos en particular, extremadamente sensibles a la muerte inducida por ET-743.

En 2007, Yondelis recibió la autorización de comercialización por la CE para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos avanzado o metastático y, en 2009, para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente platino-sensible, en combinación con DOXIL/Caelyx. Actualmente, se están llevando a cabo ensayos en fase II para cáncer de mama y para tumores pediátricos, así como un ensayo en fase III para sarcoma de tejidos blandos en primera línea (PharmaMar web).

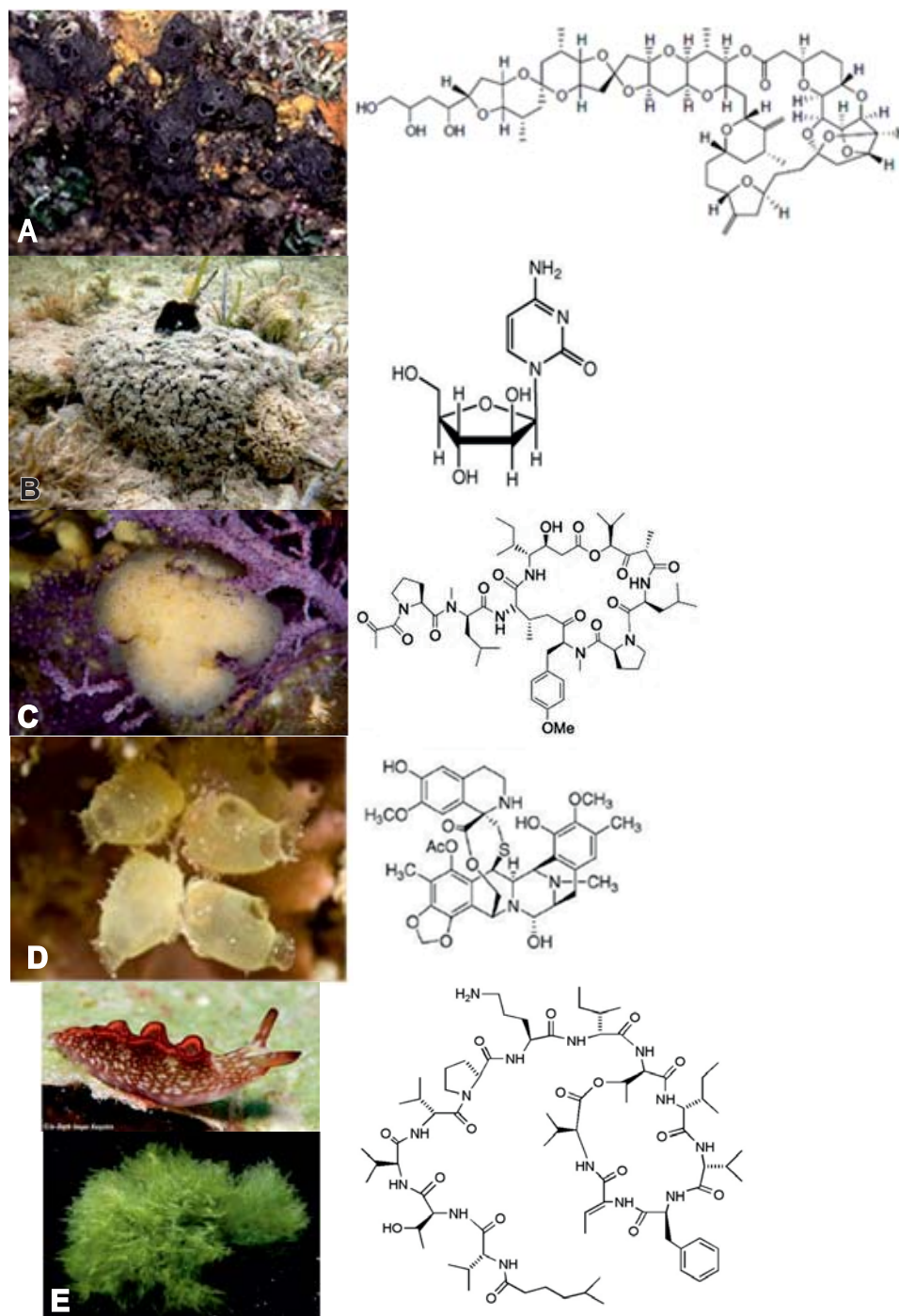


Figura 1. Organismo del que proceden y fórmula de los antitumorales: **A)** *Halichondria okadai*, Halichondrina B; **B)** *Tethya cripta*, Citarabina; **C)** *Aplidium albicans*, Aplidín; **D)** *Ecteinascidia turbinata*, Yondelis; **E)** *Elysia rufescens* (arriba) y *Bryopsis pennata* (abajo), Kahalalido F.

Kahalalido F

Kahalalido F (**Fig. 1, F**) es un depsipéptido aislado originalmente del molusco *Elysia rufescens* (Hamann & Scheuer, 1993) y, más tarde, en otro del mismo género, demostrándose que este bioactivo deriva realmente de *Bryopsis pennata*, un alga verde que forma parte de la dieta de dichos moluscos (Becerro et al., 2001).

Kahalalido F no presenta resistencia cruzada con múltiples antitumorales de uso frecuente, lo que sugiere que podría tener un nuevo mecanismo de acción. Se ha propuesto que puede alterar la función lisosómica, generando una acidificación intracelular y la consiguiente muerte celular sin paradas específicas del ciclo. También se ha propugnado, que el cambio en el balance osmótico de la célula puede deberse a daños que provoca sobre la membrana. Ha mostrado una potente actividad frente a gran variedad de tipos de células tumorales, con cierta selectividad hacia las de origen prostático no hormono-dependientes, tanto *in vitro* como *in vivo* (Medina et al., 2001). Se ha conseguido desarrollar un proceso de síntesis total en fase sólida (López-Macià et al., 2001) y se ha probado en dos estudios clínicos de fase I, uno orientado específicamente a cáncer de próstata y otro a tumores sólidos en general.

Dolastatina-10, Soblidotina y Brentuximab Vedotín

Dolastatina-10 (**Fig. 2, A**) es un pentapéptido lineal aislado originalmente del nudibranquio *Dollabella auricularia* (Pettit et al., 1987), aunque, desde un principio, se atribuyó su presencia a cianobacterias asociadas al molusco; hecho que se confirmó cuando se aisló directamente dolastatina-10 de colecciones de la cianobacteria *Symploca* sp (Luesch et al., 2001).

Se pensó que tendría aplicaciones frente a diversos tumores, pero dejó de ser objeto de estudio, como agente simple, debido a que provocaba una neuropatía periférica en el 40% de los pacientes. Sin embargo, ha servido como punto de partida para la producción de drogas de diseño como el TZT-1027 o soblidotina (Tabla 1, G), que difiere estructuralmente por la ausencia del anillo de tiazol, pero mantiene la potente actividad antitumoral del compuesto original y reduce su toxicidad (Miyazaki et al., 1995). Soblidotina es un agente de alteración vascular (VDA) que interactúa con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que origina una acumulación significativa de los eritrocitos y causa un daño importante a la vascularización del tumor (Watanabe et al., 2007).

Otro derivado de la dolastatina-10 es Brentuximab Vedotin (**Fig. 2, A**), que se produce como resultado de la unión entre el monometil auristatín E y un

anticuerpo que reconoce CD30, proteína de membrana presente en la superficie de las células del linfoma de Hodgkin (Katz *et al.*, 2011). En 2011, la FDA aprobó este compuesto para su aplicación frente a linfoma de Hodgkin y linfoma anaplásico de células grandes.

Dolastatina-15 y Sintadotina

Dolastatina-15 (**Fig. 2, B**) es un depsipéptido lineal aislado también del nudibranquio *Dollabella auricularia*, por el mismo equipo investigador que el producto anterior, pero igualmente se ha descubierto que este producto deriva de cianobacterias asociadas al molusco (Cruz-Monserrate *et al.*, 2003). Se trata de una molécula compleja, de escasa solubilidad en agua y con bajo rendimiento de sus derivados sintéticos, lo cual impulsó el desarrollo de diversos compuestos con propiedades químicas mejoradas, como es la sintadotina.

La sintadotina (**Fig. 2, B**) es un análogo sintético de la dolastatina-15, que tiene un resto terbutilo en lugar de la dolapirrolidona. El mecanismo principal por el cual inhibe la proliferación celular es único, ya que lo hace mediante la supresión dinámica de los microtúbulos del huso. Es metabólicamente estable, puede emplearse por vía oral y, actualmente, se encuentra en fase II de ensayos clínicos.

Zalypsis

Zalypsis (**Fig. 2, B**) es un alcaloide relacionado con el compuesto natural marino Jorumycina, aislado del nudibranquio *Joruna funebris*, y con la familia de las Renieramycinas, aisladas de diferentes esponjas y tunicados (Scott & Williams, 2002; PharmaMar web). Zalypsis se une a restos de guanina en tripletes de DNA dando lugar a roturas en la cadena y, finalmente, detiene la fase S del ciclo celular y promueve la apoptosis de las células tumorales (Mayer *et al.*, 2010).

En estudios preclínicos ha demostrado una fuerte actividad frente a cáncer de mama, de próstata y renal; así como un perfil antitumoral moderado frente a cáncer de colon. Actualmente está en fase II en mieloma múltiple, vejiga y sarcoma de Ewing y, de forma simultánea, se encuentra en evaluación farmacológica primaria en líneas celulares y modelos animales contra distintos tipos de tumores sólidos y hematológicos. Según PharmaMar es uno de los agentes más potentes que se han evaluado contra el mieloma múltiple.

Briostatina-1

Briostatina-1 (**Fig. 2, D**) es una lactona macrocíclica aislada originalmente del briozoo *Bugula neritina*; sin embargo, en la actualidad, se sabe que es realmente el simbiote *Candidatus Endobugula sertula*, una γ -proteobacteria, la verdadera fuente (Davidson *et al.*, 2001). Las briostatinas se caracterizan por ser inhibidores de la proteína quinasa C (PKC), un estimulador del sistema inmune e inductor de la diferenciación celular; por lo que en numerosas líneas celulares y en tumores sólidos inhibe la proliferación y promueve la apoptosis.

Hasta la fecha, la briostatina-1 ha participado en más de ochenta ensayos clínicos para varios tipos de cáncer, pero tiene una limitada actividad como monoterapia. Sin embargo, se ha demostrado que puede mejorar la actividad de otros antitumorales (Barr *et al.*, 2009) y alguno de los análogos sintetizados, como Neristatin-1, presenta una potente actividad frente a varias líneas celulares tumorales. Hoy en día, los experimentos con briostatina-1 para el tratamiento del alzhéimer tienen mayor interés que los relacionados con el cáncer.

Por último, aunque los peces cartilagosos no son un grupo prioritario en la búsqueda de compuestos bioactivos, se ha aislado de ellos una molécula interesante.

Escualamina

La escualamina (**Fig. 2, E**) es un aminoesterol sulfatado aislado originalmente del hígado del tiburón *Squalus acanthias* (Moore *et al.*, 1993) y, posteriormente, también identificado en leucocitos de la lamprea *Petromyzon marinus* (Yun & Li, 2007). Se sintetizó en 1995 y se ha demostrado que actúa sobre células endoteliales, inhibiendo varios procesos dependientes del factor de crecimiento (angiogénesis, migración y proliferación), tanto *in vitro* como *in vivo* (Sills *et al.*, 1998). En estudios *in vitro*, interrumpe la proliferación y progresión tumoral, mientras que en estudios preclínicos, ha mostrado beneficios aditivos en el retraso del crecimiento tumoral, al combinarse con cis-platino, paclitaxel, ciclofosfamida, genisteína o radioterapia (Martínez-Ezquerro y Herrera, 2006). Actualmente, se encuentra en fase II para cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de ovario, y ha recibido el estatus de fármaco huérfano para el tratamiento de cáncer de ovario por la FDA.

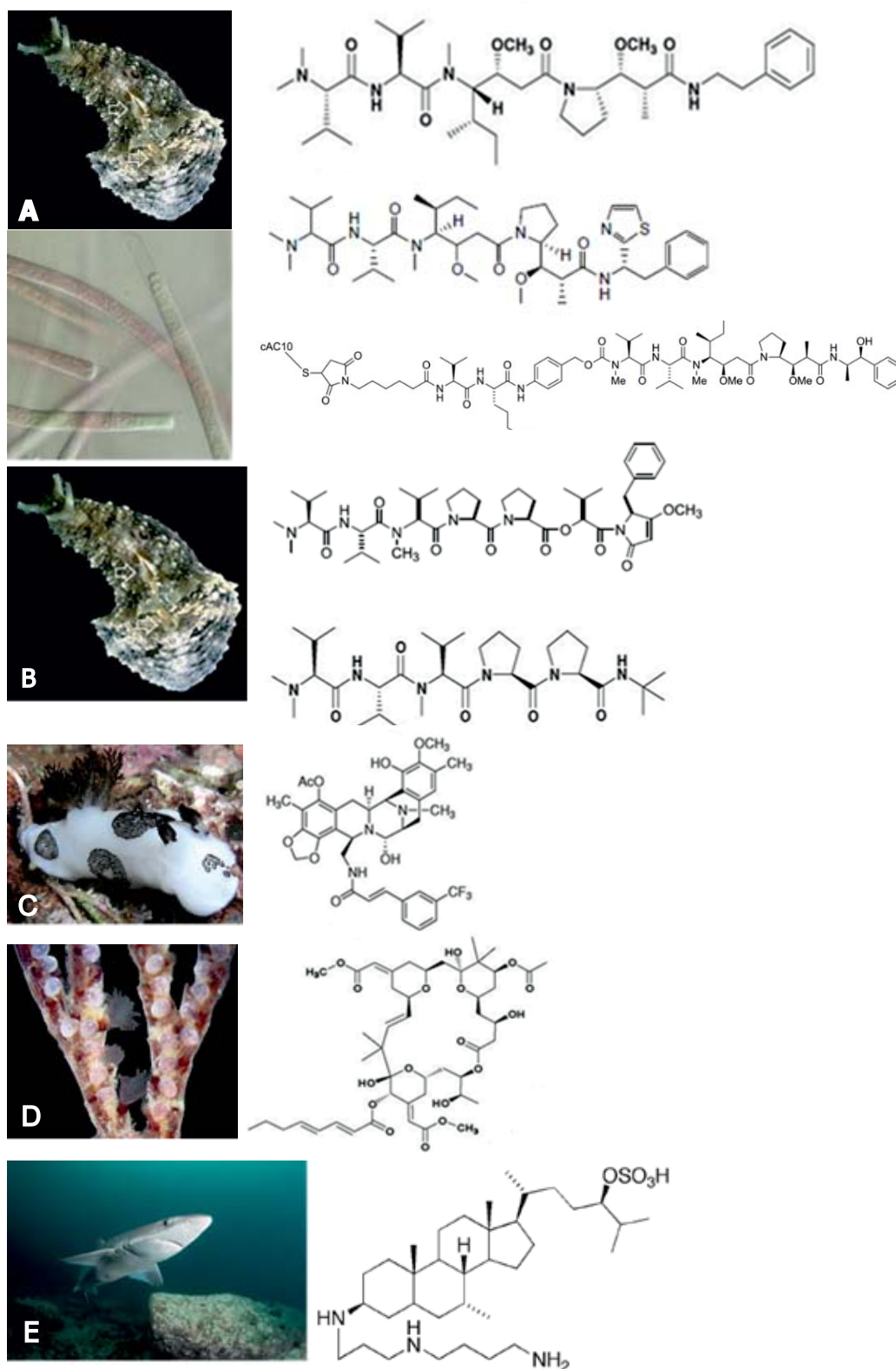


Figura 2. Organismo del que proceden y fórmula de los antitumorales: **A)** *Dollabella auricularia* (arriba) y *Symploca* sp. (abajo), Dolastatina-10, Soblidotina y Bentroximab Vedotín (de arriba a abajo); **B)** *Dollabella auricularia*, Dolastatina-15 (arriba) y Sintadotina (abajo); **C)** *Joruna funebris*, Zylapsis; **D)** *Bugula neritina*, Briostatina-1 y **E)** *Squalus acanthias*, Escualamina.

Conclusiones

Si se suman los compuestos que han llegado a superar los ensayos clínicos, con aquellos que se encuentran en fases preclínicas y clínicas de desarrollo, se puede concluir que el medio marino es una gran fuente de nuevos medicamentos, pero no solo frente al cáncer sino también para otras muchas patologías humanas, entre ellas el tratamiento del dolor, el VIH o las enfermedades neurodegenerativas.

Las investigaciones realizadas durante los últimos años han permitido mejorar los procesos de aislamiento y caracterización de los bioactivos marinos, sin embargo, se necesitan avances en el campo de la biotecnología para superar diversas limitaciones. Por ello, los estudios actuales están orientados, además de al descubrimiento de nuevas moléculas, al conocimiento de las rutas que determinan su biosíntesis y a la consecución o perfeccionamiento de herramientas para el cultivo o producción masiva, principalmente de microorganismos marinos.

Sin duda hoy, la tasa de éxito en el descubrimiento de drogas marinas supera con creces el promedio del resto de la industria farmacéutica, por lo que es prioritario conocer en profundidad la biodiversidad marina por razones de conservación y manejo de zonas litorales, de potencial genético y como fuente de nuevos productos naturales.

A la vista de los resultados, no debería sorprender el hecho de que bajo la superficie del mar, la naturaleza tenga ya solucionados muchos de los problemas que la humanidad intenta resolver y, por esta razón, entre otras, es importante proteger el patrimonio biológico submarino. Para ello, las empresas que utilizan sustancias naturales procedentes de este medio, como fuente de inspiración para el desarrollo de fármacos, deberían involucrarse más activamente en su salvaguarda, ya que, debido a diversas actividades antrópicas, moléculas que en un futuro podrían resultar útiles, no tienen asegurada su persistencia en él.

Bibliografía

- Armstrong, J. D., Millidine, K. J. y Metcalfe, N. B. 2011. Ecological consequences of variation in standard metabolism and dominance among salmon. *Freshwater Fish*, 20: 371–376.
- Barr, P. M., Lazarus, H.M. y Cooper, B.W. 2009. Phase II study of bryostatin 1 and vincristine for aggressive non-Hodgkin lymphoma relapsing after an autologous stem cell transplant. *American Journal Hematology*, 84: 484-487.

- Becerro, M. A., Goetz, A., Paul, V. J. & Scheuer y P. J. 2001. Chemical defenses of the sarcoglossan mollusk *Elysia rufescens* and its host alga *Bryopsis* sp. *Journal of Chemical Ecology*, 27:2287-2299.
- Blunt, J. W., Copp, B. R., Munro, M. H. G., Northcote, P. T. y Prinsep, M. R. 2011. Marine natural products. *Natural Product Reports*, 28:196–268.
- Broggini, M., Marchini, S., Galliera, E., Borsotti, P., Taraboletti, G., Erba, E., Sironi, M., Jimeno, J., Faircloth, G. y D'Incalci, M. 2002. Aplidin, a new anticancer agent of marine origin, inhibits VEGF secretion and blocks VEGF-VEGFR-1 (flt-1) autocrine loop in human leukemic cells MOLT-4. *Leukemia*, 17: 52-59.
- Ciruelos, E. M., Twelves, C., Dominguez, M. J., McKay, H., Anthony, A., Castellanos, D., Bezares, S., Ruiz, A., Lopez-Lazaro, L., Jimeno, J., Celli, C., Cortes-Funes, H. y Paz-Ares, L. 2002. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the marine compound Aplidine (APL) administered as a 3 hour infusion every 2 weeks. *American Society of Clinical Oncology* 20: 422.
- Cooper, G. y Hausman, R. 2000. The cell. Edit: ASM Press and Sinauer Associates, Washington D.C.
- Cruz-Monserrate, Z., Mullaney, J., Harran, P., Pettit, G.R. y Hamel, E. 2003. Dolastatin 15 binds in the vinca domain of tubulin as demonstrated by Hummel-Dreyer chromatography. *European Journal of Biochemistry*, 270: 3822-3828.
- Cuadrado, A., García-Fernández, L.F., González, L., Suárez, Y., Losada, A., Alcaide, V., Martínez, T., Fernández-Sousa, J.M., Sánchez-Puelles, J.M. y Muñoz, A. 2003. Aplidin induces apoptosis in human cancer cells via glutathione depletion and sustained activation of the epidermal growth factor receptor, Src, JNK and p38 MAPK. *The Journal of Biological Chemistry*, 278: 241-250.
- Dabydeen, D., Florence, G., Paterson, I. y Hamel, E. A. 2004. Quantitative evaluation of the effects of inhibitors of tubulin assembly on polymerization induced by discodermolide, epothilone B, and paclitaxel. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 53:397–403.
- Davidson, S.K., Allen, S.W., Lim, G.E., Anderson, C.M. y Haygood, M.G. 2001. Evidence for the biosynthesis of bryostatins by the bacterial symbiont '*Candidatus Endobugula sertula*' of the bryozoan *Bugula neritina*. *Applied and Environmental Microbiology*, 67: 4531–4537.
- Gottesman, M.M. 2002. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annual Reviews of Medicine*, 53:615–627.

- Hamann, M. T. y Scheuer, P.I. 1993. Bioactive peptides from a marine mollusk *Elysia rufescens* and its algal diet *Bryopsis* sp. *The Journal of Organic Chemistry*, 61:6594-6600.
- Iwata, S., Sato, Y., Asada, M., Takagi, M., Tsujimoto, A., Inaba, T., Yamada, T., Sakamoto, S., Yata, J., Shimogori, T., Igarashi, K. y Mizutani S. 1999. Antitumor activity of antizyme which targets the ornithine decarboxylase (ODC) required for cell growth and transformation. *Oncogene*, 18:165-172.
- Jensen, P.R., Mincer, T.J., William, P.G. & Fenical, W. 2005. Marine actinomycete diversity and natural product discovery. *Antonie van Leeuwenhoek*, 87:43-48.
- Jha, R.K. y Zi-Rong, X. 2004. Biomedical compounds from marine organisms. *Marine Drugs*, 2:123-146.
- Jimeno, J.M., Faircloth, G., Cameron, L., Meely, K., Vega, E., Gómez, A., Fernández-Sousa, F. y Rinehart, K. 1996. Progress in the acquisition of new marine derived anticancer compounds: Development of Ecteinascidin 743 (Et 743). *Drugs from the future*, 21(11):1155-1165.
- Jordan, M. A. y Wilson, L. 2004. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nature Reviews Cancer*, 4:253-265.
- Katz, J., Janik, J.E. y Younes, A. 2011. Brentuximab Vedotin (SGN-35). *Clinical Cancer Research*, 17:6428-6436.
- Lai, D., Visser-Grieve, S. y Yang, X. 2012. Tumour suppressor genes in chemotherapeutic drug response. *Bioscience reports*, 32:361-374.
- Le Lann, C., Wardziak, T., Van Baaren, J. y Van Alphen, J. J. M. 2010. Thermal plasticity of metabolic rates linked to life-history traits and foraging behaviour in a parasitic wasp. *Functional Ecology*, 25:641-651.
- Lesser, M. P., Slattery, M. y Leichter, J.J. 2009 Ecology of mesophotic coral reefs. *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*, 375:1-8.
- López-Macià, A., Jimenez, J. C., Royo, M., Giralt, E. & Albericio, F. 2001. Synthesis and structure determination of kahalalide F (1,2). *Journal of the American Chemical Society*, 123:11398-11401.
- Luesch, H., Moore, R.E., Paul, V.J., Mooberry, S.L. y Corbett, T.H. 2001. Isolation of dolastatin 10 from the marine cyanobacterium *Symploca* species VP642 and total stereochemistry and biological evaluation of its analogue symplostatin 1. *Journal of Natural Products*, 64:907-910.
- Martínez-Ezquerro, J.D. y Herrera, L.A. 2006. Angiogénesis: VEGF/VEGFRs como blancos terapéuticos en el tratamiento contra el cáncer. *Cancerología*, 1: 83-96.

- Mauroun, J. A., Goel, R., Stewart, D. J., Tomiak, E., Belanger, K., Soulieres, D., Charpentier, D., Seymour, L., Matthews, S., Jimeno, J. y Guzman, C. 2001. Phase I study of Aplidine in a 5 day bolus Q 3 weeks in patients with solid tumors and lymphomas. *American Society of Clinical Oncology*, 20:2082.
- Mayer, A.M., Glaser, K.B., Cuevas, C., Jacobs, R.S., Kem, W., Little, R.D., McIntosh, J.M., Newman, D.J., Potts, B.C. y Shuster, D.E. 2010. The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective. *Trends in pharmacological sciences*, 31(6):255-265.
- Medina, L. A., Gomez, L., Cerna, C., Faircloth, G., Yochmowitz, M. & Weitman, S. 2001. Investigation of the effects of kahalalide F against human tumor specimens taken directly from patients. *American Association for Cancer Research*, 42:1139.
- Menis, J. y Twelves, C. 2011. Eribulin (Halaven): a new, effective treatment for women with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Journal of Breast Cancer: Targets and Therapy*, 3:101–111.
- Miyazaki, K., Kobayashi, M., Natsume, T., Gondo, M., Mikami, T., Sakakibara, K. y Tsukagoshi, S. 1995. Synthesis and antitumor activity of novel dolastatin 10 analogs. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 43:1706–1718.
- Moore, K.S., Wehrli, S. y Roder, H. 1993. Squalamine: an aminosterol antibiotic from the shark. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(4):1354-1358.
- Newman, D.J., Cragg, G.M. y Battershill, C.N. 2009. Therapeutic agents from the sea: biodiversity, chemo-evolutionary insight and advances to the end of Darwin's 200th year. *Diving and Hyperbaric Medicine Journal*, 39:216–225.
- Perry, M.C. 2008. The chemotherapy source book. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Pettit, G.R., Kamano, Y., Herald, C. L., Tuinman, A.A, Boettner, F.E., Kizu, H., Schmidt, J.M., Baczynskyk, L., Tomer, K.B. y Bontems, R.J. 1987. The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: dolastatin-10. *Journal of the American Chemical Society*, 109:6883–6885.
- Piel, J. 2009. Metabolites from symbiotic bacteria. *Natural Product Reports*, 26:338–362.
- Pomponi, S.A. 1999. The bioprocess-technological potential of the sea. *Journal of Biotechnology*, 70: 5-13.

- Rinehart, K. L. 1994. Pharmaceutical compositions containing didemnins. US Patent No. 5294603:1-25.
- Rinehart, K. L. 2000. Antitumor compounds from tunicates. *Medicinal Research Reviews*, 20:1-27.
- Rønning, B., Mortensen, A. S., Moe, B., Chastel, O., Arukwe, A. y Bech, C. 2009. Food restriction in young Japanese quails: effects on growth, metabolism, plasma thyroid hormones and mRNA species in the thyroid hormone signalling pathway. *The Journal of Experimental Biology*, 212:3060–3067.
- Scott, J.D. y Williams, R.M. 2002. Chemistry and biology of the tetrahydroisoquinoline antitumor antibiotics. *Chemical Review*, 102:1669–1730.
- Sills, A.K., Williams, J.L. y Tyler, B.M. 1998. Squalamine inhibits angiogenesis and solid tumor growth in vivo and perturbs embryonic vasculature. *Cancer Research*, 58:2784-2792.
- Thomas, X. 2009. Chemotherapy of acute leukemia in adults. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10:221–237.
- Uemura, D., Takahashi, K., Yamamoto, T., Katayama, C., Tanaka, J., Okumura Y. & Hirata, Y. 1985. Norhalichondrin A: an antitumor polyether macrolide from a marine sponge. *Journal of the American Chemical Society*, 107:4796–4798.
- Watanabe, J., Natsume, T. y Kobayashi, M. 2007. Comparison of the antivasular and cytotoxic activities of TZT-1027 (Soblidotin) with those of other anticancer agents. *Anticancer Drugs*, 18:905–911.
- Yeung, B.K.S. 2011. Natural product drug discovery: the successful optimization of ISP-1 and halichondrin B. *Current Opinion in Chemical Biology*, 15:523–528.
- Yun, S.S. y Li, W. 2007. Identification of squalamine in the plasma membrane of white blood cells in the sea lamprey *Petromyzon marinus*. *The Journal of Lipid Research*, 48:2579-2586.

<https://www.aecc.es/Paginas/PaginaPrincipal.aspx> [Consultada: 28/09/2015]

www.pharmamar.com [Consultada: 10/08/2015]

www.micromedex.com [Consultada: 16/09/2015]