

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Bioactivos marinos en el tratamiento del cáncer

Marine bioactives in cancer treatment

Lic. Miguel David Fernández Pérez*, Lic. Ivones Hernández Balmaseda**, Dra. Sarah María Regueira Betancourt***

*Licenciado en Bioquímica. Máster en Farmacología Experimental. Investigador Auxiliar. **Licenciada en Farmacia. Máster en Farmacología. Investigador Agregado. Centro de Bioproductos Marinos (CEBIMAR). La Habana. ***Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna y Farmacología. Profesora Asistente. Policlínico Docente "Manuel Fajardo Rivero". Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Dra. Sarah María Regueira Betancourt, correo electrónico: regueira@ltu.sld.cu.

Recibido: 6 de mayo de 2015

Aprobado: 22 de mayo de 2015

RESUMEN

El ambiente marino representa una fuente promisoría de compuestos con potencial terapéutico, pero sólo una pequeña fracción de los mismos ha sido estudiada para fines de actividad biológica. La calidad nutritiva de las algas marinas, junto al alto contenido de compuestos bioactivos con efecto saludable, son otras razones importantes para aumentar su consumo. En el mundo, y específicamente en Cuba, el cáncer muestra una tendencia ascendente. Todo lo anterior constituyó motivación para la realización de esta revisión bibliográfica, en busca de actualizar información sobre las potencialidades de los productos marinos en el tratamiento del cáncer. Algas, esponjas, bacterias, peces, babosa de mar, entre otros, han mostrado actividad antiproliferativa frente a melanoma, carcinoma nasofaríngeo, laríngeo, de pulmón, mamario, cervicouterino, de colon, de riñón, enfermedad de Hopkins y algunos tipos de leucemia. La versatilidad de actividades biológicas mostrada por las moléculas aisladas, aunado con el metabolismo secundario tan poco estudiado en estos organismos, los convierte en una fuente importante de investigación.

Palabras clave: BIOACTIVOS MARINOS; CÁNCER; ANTITUMORAL.

Descriptores: NEOPLASIAS; ENSAYOS DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS ANTITUMORALES.

SUMMARY

The marine environment is a promising source of compounds with therapeutic potential, but only a small fraction of them have been studied for the purpose of biological activity. The nutritional qualities of seaweed, together with the high content of bioactive compounds with health effect, are other important reasons to increase their consumption. In the world, specifically in Cuba, cancer shows an upward trend. All that constituted the motivation for carrying out this review in search of updating information about the potential of marine products in the treatment of cancer. Algae, sponges, bacteria, fish, sea slug, among others, have shown anti-proliferative activity against melanoma, nasopharyngeal, laryngeal, lung, breast, cervical, colon and kidney carcinoma, Hopkins disease and some types of leukemia. The versatility of biological activities shown by isolated molecules, combined with the secondary metabolism so barely studied in those organisms, make them an important source of research.

Key words: MARINE BIOACTIVES; CANCER; ANTITUMORAL.

Descriptors: NEOPLASMS; DRUG SCREENING ASSAYS, ANTITUMOR.

INTRODUCCIÓN

Durante millones de años innumerables formas de vida marina han evolucionado para producir una inmensa variedad de entidades químicas de

exclusiva sofisticación. Entre éstas se encuentran moléculas con actividades biológicas potentes, desarrolladas como una forma de defensa bioquímica para sobrevivir en un entorno extremadamente

Citar como: Fernández Pérez M, Hernández Balmaseda I, Regueira Betancourt S. Bioactivos marinos en el tratamiento del cáncer. Rev. Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2015; 40(7). Disponible en: <http://www.ltu.sld.cu/revista/index.php/revista/article/view/343>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

competitivo. La evolución ha definido y seleccionado diversas estrategias de supervivencia, defensa, ataque, adaptación y comunicación entre organismos marinos, que componen un verdadero arsenal de moléculas (metabolitos) que se pueden emplear como tratamientos en humanos. (1, 2)

Los océanos cubren más del 70 % de la superficie terrestre, lo cual implica una mayor biodiversidad que la encontrada en tierra firme. En el ambiente marino se localizan el 75 % de los organismos vivos y, por lo tanto, representa una fuente interesante de compuestos con potencial terapéutico, pero sólo una pequeña fracción de los mismos ha sido estudiada para fines de actividad biológica. (3)

La exploración del mar, desde el punto de vista de búsqueda de nuevos compuestos químicos, apenas se ha iniciado, en la actualidad se conocen únicamente alrededor de 20 000 productos naturales de origen marino con actividad biológica. Estos constituyen una fuente para la investigación y su gran biodiversidad sirve de modelo para el descubrimiento de fármacos innovadores con actividad antitumoral. (4)

El metabolismo secundario, además de estar presente en vegetales, que es donde más se ha estudiado, también se encuentra en bacterias, hongos y algas marinas. En él se llevan a cabo reacciones bioquímicas para sintetizar moléculas complementarias de las funciones vitales en diversos organismos, como productos intermediarios se obtienen metabolitos bioactivos. Los metabolitos secundarios son subproductos de rutas metabólicas, que se sintetizan dependiendo de condiciones externas, tales como ataques de patógenos, predadores, cambios térmicos o lumínicos, deficiencias nutricionales o presencia de otros organismos. (5)

La función de un antitumoral está dirigida a impedir la invasión de dichas células al tejido conectivo vecino, la neovascularización de la masa tumoral y la metástasis de las células malignas, que son tres procesos distintivos de las neoplasias malignas. Numerosos científicos durante décadas han estudiado el mecanismo celular para comprender la progresión de los tumores. (6) Como resultado de estos estudios, nuevos productos naturales han aparecido para controlar las dos etapas más importantes de la invasión de un tumor: la angiogénesis y la metástasis, procesos en los cuales intervienen enzimas proteasas. (7)

En años recientes el incremento en la resistencia a los fármacos antiproliferativos utilizados se ha convertido en un problema de gran interés para la salud pública. En la actualidad no existe una terapia 100 % efectiva contra el cáncer diseminado y aunque las terapias pueden ser altamente específicas, se ha observado que la resistencia es intrínseca al cáncer y a medida que las terapias son más efectivas, aumenta la resistencia adquirida. (8)

En el 2002 se diagnosticaron en el mundo 11 millones de nuevos casos de cáncer. De continuar esta tendencia creciente, hasta el 2030, según el desarrollo demográfico y social en el planeta, habrá anualmente de 25 a 39 millones de nuevos pacientes con tumores malignos. (9) A partir del año 2012 pasan a ser la primera causa de muerte en Cuba, superando a las enfermedades cardiovasculares, con tendencia ascendente. Al cierre del 2013 la tasa de mortalidad fue de 204,8 por cada 100 000 habitantes, con 17,6 años de vida potencial perdidos por 1 000 habitantes. (10)

La exploración del medio ambiente marino, en la búsqueda de metabolitos bioactivos desconocidos, pudiera desarrollar nuevos tratamientos contra el cáncer y otras enfermedades, hasta hoy considerados incurables. (1, 2) Incursionar en el campo de los productos naturales, provenientes de los organismos marinos, tema de investigación científica relativamente reciente, pero con amplias potencialidades, fue la razón que motivó a realizar esta revisión.

DESARROLLO

El cáncer es una condición de programación genética anormal, en la cual cambios en la secuencia genómica alteran la estructura, función y expresión de proteínas que controlan procesos celulares esenciales como el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la apoptosis. (11) Recientemente se ha postulado que solo un grupo reducido de células, denominadas "células madre cancerígenas", tienen el suficiente potencial para iniciar y mantener el crecimiento de un tumor, lo que resulta contrariar lo establecido en el modelo clásico, en el que cualquier célula cancerígena tiene la capacidad de iniciar y mantener el crecimiento tumoral. (12)

La investigación en genómica nutricional a nivel internacional está avanzando a pasos agigantados, gracias a la publicación de los resultados del proyecto del "Genoma Humano" en el año 2003, al desarrollo de la bioinformática, al mejoramiento de equipos y técnicas de investigación en genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, entre otras, y al mayor reconocimiento de la importancia de la alimentación y la nutrición en la salud. Un aspecto a destacar, derivado de estos avances, es la puesta en marcha de los proyectos "International Hap Map" y "Cancer Genome Atlas", los cuales buscan develar los aspectos genéticos de las enfermedades de mayor impacto sobre la salud humana y cuyos hallazgos se espera sean de enorme relevancia. (13)

En las investigaciones sobre nutrición y cáncer se han observado efectos favorables de determinados nutrientes y compuestos bioactivos de los alimentos contra el desarrollo y evolución de diversos tipos de cáncer. Por otro lado, se ha notado que la deficiencia de ciertos micronutrientes, el exceso de calorías, el

consumo de alimentos procesados a altas temperaturas (en los que se produce acrilamida), de carnes curadas o conservadas con nitritos y nitratos (que producen compuestos N-nitrosos) y de carnes asadas en exceso (en los que se producen aminos heterocíclicos e hidrocarburos policíclicos), así como el consumo de alimentos contaminados con aflatoxinas y el padecimiento de entidades crónicas como la obesidad y el síndrome metabólico, se vinculan con el desarrollo de diferentes tipos de cáncer. (14)

Los nutrientes y/o compuestos bioactivos pueden, directa e indirectamente, de forma individual o sinérgica, modificar la estructura de la cromatina, fragmentar el ADN, suprimir o promover la expresión de los genes, modulando la transcripción y transducción, bloquear o activar distintas vías de señalización intra y extracelular involucradas en la proliferación, diferenciación y muerte celular, y contrarrestar los efectos de algunas moléculas del entorno intra y extracelular. Aunque, en general, los efectos e interacciones de los nutrientes y/o compuestos bioactivos selectivamente inducen la muerte e inhiben el crecimiento y proliferación de las células cancerígenas, bajo ciertas condiciones, dichos efectos e interacciones pueden promover la carcinogénesis. Por otro lado, si bien los nutrientes y/o compuestos bioactivos exhiben diversos mecanismos de acción a nivel celular, puede que estos no sean igual de relevantes en un nivel de mayor complejidad. Además, es importante considerar que, incluso en el nivel celular, dichos mecanismos no son homogéneos, pues dependen de la característica morfológica y bioquímica de la célula y de las condiciones del entorno celular. (12)

Existen mecanismos observados en algas marinas, que han permitido inferir que son fuentes potenciales de moléculas con actividad antibacteriana y antiproliferativa. Esta última, es la capacidad que tienen algunas sustancias de inhibir el desarrollo descontrolado de las células eucarióticas. Existen diversos fármacos antiproliferativos que desafortunadamente cada día son menos efectivos, debido a la resistencia dependiente de la genética que se genera a los mismos en algunos individuos. (15) Como ejemplo de mecanismos de resistencia, se puede citar la proteína de resistencia en cáncer mamario. Esta proteína, también llamada BCRP, es un transportador identificado como la causa molecular de la multi-resistencia en diversas células cancerosas. Tiene como función fisiológica un mecanismo de autodefensa para la eliminación de xenobióticos en diversos órganos. La proteína reconoce y transporta numerosos fármacos antiproliferativos hacia el exterior de la célula (bomba de eflujo). La proteína BCRP es un marcador de células pluripotenciales, por lo que representa una potencialidad de aparecer en cualquier tipo de cáncer. (16) Otros mecanismos de resistencia descritos implican la activación de los receptores

hormonales en lugar del bloqueo bajo condiciones de modificación metabólica del fármaco. Se ha observado que el tamoxifeno, que normalmente bloquea los receptores hormonales que inducen la proliferación celular en ciertos tipos de cáncer mamario por efecto de una proteína quinasa, se modifica y adquiere una actividad agonista para el receptor, aumentando así la proliferación de las células mutadas. (17)

Uno de los primeros artículos, que aparecen en la literatura acerca de la actividad antineoplásica de los extractos de algas marinas, es el referido a la evaluación de 107 extractos de macroalgas y microalgas marinas del Océano Pacífico contra la leucemia linfocítica y el tumor ascítico de Ehrlich en ratones de experimentación. (4) Además, se realizó la evaluación de los extractos orgánicos y acuosos obtenidos de las algas completas, sobre las líneas celulares de carcinoma laríngeo, nasofaríngeo y cervicouterino. (18)

El cáncer colorrectal es una entidad donde los factores ambientales y una predisposición genética hacen que su progresión sea mayor. Una dieta rica en ácidos grasos omega-3 puede disminuir la probabilidad de padecerlo. Las microalgas podrían constituir un buen complemento dietético. Además, muchos de sus componentes han demostrado su papel antiinflamatorio y anticancerígeno. (19)

Las algas pardas, o *Phaeophyta*, corresponden a un grupo importante de algas marinas, en que no se conoce aún el número exacto de especies. Su pigmentación varía de amarillo pardo a pardo oscuro y produce gran cantidad de un mucus protector. Dentro de este grupo de algas las más conocidas en el país son *Macrocystis pyrifera* (huiró), *Lessonia nigrescens* (huiró negro), *Durvillaea antarctica* (cochayuyo). Las algas rojas o *Rhodophyta*, son el segundo grupo más grande de algas y son las más primitivas, las que se encuentran en diversos medios. Las especies *Gracilaria* (pelillo), *Porphyra* (luche) y *Chondrus crispus* (liquén) son algunos ejemplos. Algas verdes o *Chlorophyta* tienen menor presencia que las algas pardas y rojas. Su pigmentación varía desde amarillo verdoso hasta verde oscuro. *Ulva lactuca*, conocido como ulte o lechuga de mar, es la más conocida. (14)

Se han investigado los pigmentos naturales, encontrando actividad antioxidante, anticancerígena, antiinflamatoria (basado principalmente sobre la modulación de función de macrófagos), entre otras. (20) Dentro de ellos, se destaca la fucoxantina, carotenoide, que se encuentra disponible en diferentes especies de algas pardas y tiene un efecto antioxidante, anticancerígeno y antiinflamatorio; además, antiobesidad, neuroprotector, fotoprotector y preventivo de osteoporosis. También contienen polifenoles, compuestos bioactivos con alta capacidad antioxidante y con actividad biológica específica que afecta la expresión de genes. (21) Existe gran interés científico por las propiedades de

los polifenoles en la prevención de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, enfermedades cardiovasculares y cáncer. (22) Las algas pardas contienen concentraciones más altas de polifenoles que las algas rojas y verdes. (23)

Así mismo, se refiere la evaluación de tres extractos orgánicos obtenidos a partir del alga parda completa, en los cuales se utilizaron solventes como cloroformo, acetato de etilo y metanol. Frente a la línea de carcinoma de pulmón la actividad de los tres extractos fue muy baja.

Para la línea celular carcinoma de colon los extractos de cloroformo y metanólico presentaron CI50 (concentración inhibitoria del 50 %), de 41 y 58 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. El parámetro CI50 representa la concentración, a la cual se obtuvo actividad inhibitoria del 50 % de la proliferación celular, debido a la exposición de los productos evaluados. Por último, para el caso de la línea adenocarcinoma mamario las CI50 para los extractos de cloroformo, acetato de etilo y metanol resultaron 37, 65 y 80 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Se ha propuesto que las CI50, requeridas de un compuesto para ser considerado como prospecto de fármaco antiproliferativo, son cercanas a los 50 $\mu\text{g/mL}$. Como se puede observarse, los extractos de esta alga cumplen con ese requisito, por lo que pueden ser promisorios frente a estos tipos de cáncer. (24)

En las algas rojas se encuentra el aminoácido libre de taurina, que está presente en la mayoría de los tejidos y participa en muchos procesos fisiológicos, como osmorregulación, inmunomodulación, estabilización de membrana, tiene un rol muy importante en el desarrollo ocular y del sistema nervioso. Este aminoácido libre es necesario en mayor cantidad durante la infancia que durante la adultez. La fuente principal es la leche materna durante los primeros meses de vida, por lo que se propone fortificar fórmulas infantiles, debido a que la leche de vaca contiene menores concentraciones de taurina que la leche humana. Los alimentos de origen marino son una mejor fuente de taurina que los alimentos terrestres. (25) Por otra parte, los extractos orgánicos del alga roja, *Cystoseira crinita*, presentaron actividad antiproliferativa frente a líneas de cáncer pulmonar, mamario y de colon. (24)

En Cuba aparecen estudios en los que demostraron la actividad inmunomoduladora del polisacárido tipo agar, extraído de la especie de alga roja *Gracilaria domingensis*. (4)

En las poblaciones asiáticas el consumo abundante de algas marinas se ha asociado con la baja incidencia (de tres a cinco veces menos en comparación con el resto del mundo) de fibrosis mamaria, hiperplasia prostática y cáncer de ambos tejidos. Las algas marinas son ricas en yodo (contienen 30 mil veces más que cualquier otro ser vivo) y lo acumulan en diferentes formas químicas (I, I₂, yodo unido a proteínas, etcétera), por lo que

los asiáticos consumen aproximadamente 25 veces más ese elemento que los occidentales. En pacientes con cáncer tiroideo la administración de yodo reduce el tamaño del tumor y este efecto parece ser dependiente de la formación de lípidos yodados, como la 6-yodolactona (6-IL). Efectos similares se han encontrado en patologías mamarias y prostáticas. Existen evidencias de que la forma química en la cual el yodo es ingerido repercute en efectos órgano-específicos. Así, el yoduro (I) es más eficiente en revertir el crecimiento de la tiroides (bocio), asociado a la deficiencia dietética de este elemento; mientras que en la glándula mamaria parece ser que el elemento activo es el yodo molecular. La importancia del I₂ en la fisiología de las glándulas mamaria y prostática se evidencia en los reportes epidemiológicos.

La administración crónica de I₂ disminuye la incidencia de cáncer mamario, generado por cancerígenos químicos en modelos animales. Esta protección no se presenta con el suplemento de yoduro o de hormonas tiroideas. En cultivos de células tumorales mamarias, prostáticas y de neuroblastoma encontraron que el I₂ induce muerte celular programada (apoptosis) mediante la inducción y activación de caspasas (proteínas específicas). (26)

Conociendo el potencial de los organismos marinos como fuente de moléculas antiproliferativas, se han estudiado extractos de otros organismos marinos, como peces y crustáceos, con resultados esperanzadores.

Las bacterias aisladas de la superficie de las algas marinas son también una fuente de extractos orgánicos antiproliferativos, según se pudo observar, cuando los extractos de bacterias de las algas *Sargassum muticum*, *Endarachne binghamiae* y *Controceras clavulatum* colectadas en la bahía de Todos los Santos, México, mostraron actividad inhibitoria superior al 50 % sobre células de cáncer de colon en concentraciones menores a los 10 $\mu\text{g/mL}$ de extracto. (18)

El sedimento marino tiene la capacidad de mantener una numerosa población de microorganismos, por lo que es considerado como un ambiente altamente competitivo, en donde las bacterias requieren del desarrollo de estrategias que les permitan acceder a los nutrientes de su medio. La producción de sustancias antagonistas específicas es una estrategia competitiva, que puede inhibir o regular el crecimiento de ciertos microorganismos en una población. La capacidad de algunos microorganismos para producir este tipo de metabolitos secundarios les ofrece una respuesta más eficiente a diferentes factores de estrés y una ventaja de supervivencia, con respecto a aquellos que no los producen. Los actinomicetos son bacterias Gram-positivas filamentosas, que pertenecen al orden Actinomycetales y se caracterizan por la producción de compuestos con actividad biológica. Constituyen

un grupo ampliamente distribuido y con diversas características, que les permiten competir exitosamente con otros microorganismos saprofitos. En particular, por la producción de diferentes tipos de esporas, que les sirven como agentes de dispersión y supervivencia, y tiene la capacidad de formar un micelio radial, que le permite la colonización de substratos lejos de su centro de crecimiento. Los metabolitos secundarios producidos han demostrado ser altamente eficientes contra agentes patógenos que afectan a la salud humana. (27)

Los actinomicetos marinos son actualmente reconocidos como una fuente de metabolitos nuevos con gran importancia biotecnológica y farmacéutica. Algunos de estos nuevos metabolitos son compuestos con actividad antitumoral e inmunosupresora.

El género *Salinispora* fue el primer descrito como puramente marino y pertenece a la familia *Micromonosporaceae*. (28) Los miembros de esta familia, a la que pertenecen los géneros *Micromonospora* y *Salinispora*, se caracterizan por ser importantes productores de compuestos bioactivos con actividad citotóxica, como salinosporamida A, obtenido de *Salinispora tropica*, y las rifamicinas, obtenidas de *Micromonospora*. En estudios previos los compuestos extraídos mostraron actividad antimicrobiana contra *Candida albicans* y *Enterococcus faecium* y actividad citotóxica contra la línea celular de cáncer de colon. (29)

El género *Salinispora* es un claro ejemplo del potencial de las actinobacterias para producir compuestos bioactivos. Estos compuestos incluyen el agente anticancerígeno salinosporamida A, aislado de *Salinispora tropica*, utilizado en el tratamiento de mieloma múltiple; las marinomicinas A a D aisladas de cepas *Marinophilus* con actividad antitumoral y antibiótica. (29, 30) Salinosporamida A comenzó su desarrollo en ensayos clínicos en el año 2006 por la compañía norteamericana Nereus Pharmaceuticals, liderada científicamente por William Fenical; y ha sido aprobado su uso por la FDA (Food and Drug Administration) en el 2013 y por la EMA (European Medicines Agency) en el 2014. (31)

Las esponjas son un grupo de organismos multicelulares sésiles de los más abundantes y diversos en los fondos marinos, cuya característica principal es poseer un sistema interno de canales, a través de los cuales bombean activamente agua de la que filtran su alimento y extraen el oxígeno, y en la que depositan sus excretas; presentan un esqueleto interno de agujas de dióxido de silicio o carbonato de calcio denominadas espículas, cementadas por fibras de colágeno llamadas espongina. En los mares actuales dominan en la mayoría de los hábitats crípticos y poco iluminados como cuevas, túneles, bajo rocas y corales, en donde no son desplazadas por organismos fotosintéticos de crecimiento relativamente rápido;

en los arrecifes coralinos dominan en general debajo de los 20 m, mientras que en los canales profundos de las formaciones de manglar son el componente dominante de la fauna de las raíces adventicias. Juegan un papel importante en los ecosistemas marinos, gracias a que por filtración incorporan gran cantidad de material particulado de la columna de agua al fondo, contribuyen a la producción primaria, pues muchas especies albergan simbiontes fotosintéticos (fundamentalmente cianobacterias) y por tener numerosas bacterias heterotróficas en sus tejidos devuelven al medio nutrientes remineralizados, además constituyen el hábitat de muchos invertebrados y algunos peces. En los sistemas de litorales de fondos duros pueden competir de manera agresiva por el espacio, en muchas ocasiones mediante medios químicos. Son de los animales que sufren menor depredación y, en general, solo son susceptibles a los organismos especializados en resistir sus defensas físicas o principalmente el diverso arsenal químico que éstas poseen, lo cual ha atraído el interés de innumerables científicos en las últimas décadas. Han sido consideradas como una mina de oro para los químicos y se han descubierto hasta el momento, a partir de estas, más de 6 000 metabolitos novedosos, muchos de ellos con enormes potencialidades biotecnológicas y un alto potencial para la búsqueda de medicamentos, particularmente contra el cáncer. (32)

Entre los antitumorales marinos se hallan compuestos derivados de tunicados en fase clínica de investigación, como agentes quimioterapéuticos contra diferentes tipos de cáncer. El primero de ellos es el Didemnin B, fue extraído del tunicado *Aplidium albicans* y su acción sobre el melanoma y el cáncer de próstata ha sido demostrado. Provocó la parcial remisión del linfoma no Hodgkin, pero la cardiotoxicidad, ocasionada por el mismo en los pacientes, causó la paralización del estudio. Yondelis es uno de los alcaloides de más potente actividad antitumoral, aislados a partir del tunicado *Ecteinascidia turbinata*, descrito por primera vez en 1969. Su acción es efectiva a bajas dosis en el tratamiento del cáncer del pulmón y contra el tumor ovárico. El extracto acuoso de la diatomea marina *Haslea ostrearia* (Simonsen) fue también evaluado por sus propiedades antiproliferativas contra tumores sólidos humanos: carcinoma de colon, carcinoma de riñón y melanoma. Estos tipos de carcinomas son quimiorresistentes, sin embargo, el extracto posee un potente efecto citostático *in vitro* contra las tres líneas celulares citadas y los resultados hablan a favor de un nuevo candidato antitumoral. (4)

En un estudio reciente se analizaron tres esponjas: *Agelas cerebrum*, *Niphates digitalis* y *Pandaros acanthifolium*, a partir de las cuales se aislaron e identificaron 45 metabolitos, dos de ellos se aislaron como nuevos productos naturales y 30 resultaron

estructuras novedosas, pertenecientes a dos familias de saponinas esteroidales (pandarosidos y acanthifoliosidos), que poseen características estructurales poco comunes en la naturaleza y altas potencialidades antiprotzoarias, dos de estos últimos con actividad antitumoral significativa contra carcinomas humanos de mamas, colon y pulmón. (33) Los resultados de un estudio sobre las esponjas marinas del caribe colombiano constituyen un criterio para seleccionar las especies con mayor potencial, usando líneas celulares de cáncer específicas en humanos o en otros mamíferos. En este sentido las especies más interesantes fueron *Spirastrella coccinea*, *Cinachyrella kuekenthali*, *Iotrochota imminuta*, *Oceanapia bartschi*, *Oceanapia peltata*, *Myrmekioderma rea*, *Dragmacidon reticulata* y *Biemna cribaria*, porque sus extractos inhiben completamente las divisiones desde el primer estadio sin dañar las células (agentes antimitóticos), mientras que para el área de la toxicología resultan más interesantes las especies *Halichondria sp.*, *Petromica ciocalyptoides* y *Xestospongia próxima*, que deterioran de manera irreversible los núcleos celulares. (32)

Las saponinas son metabolitos secundarios de naturaleza glicosídica, ampliamente distribuidos en las plantas superiores y presentes también en algunos invertebrados marinos. (34) La dioscina es una de las saponinas esteroidales más comunes y se ha aislado de más de veinte géneros de plantas, incluyendo varios vegetales y plantas medicinales. Se encuentra entre las saponinas espiroestánicas con mayor actividad antiproliferativa y exhibe citotoxicidad frente a varios tipos de células cancerosas, por ejemplo, en células de leucemia, en células de cáncer de pulmón y en células de cáncer cervical. Las células cancerígenas desarrollan la capacidad para evadir la apoptosis, por lo que una de las terapias más adecuadas para su destrucción es estimular dicho proceso. Precisamente, se ha demostrado que la dioscina puede inducir mecanismos apoptóticos en algunas células cancerígenas. (35)

Los hidrolizados proteicos del músculo de pescado muestran actividad antiproliferativa en contra de células de cáncer mamario. Los extractos presentaron porcentajes de antiproliferación que oscilaron entre el 10 y el 40 % frente a las líneas celulares de carcinoma pulmonar humano y cáncer mamario humano a una concentración de 1 mg/mL. Esta actividad puede considerarse como una actividad antiproliferativa baja y de poco interés, ya que la concentración evaluada del extracto es alta. Sin embargo, los extractos evaluados eran extractos crudos y aunque la concentración utilizada fuera alta, es muy probable que la biomolécula activa se encuentre en bajas concentraciones, y de ahí que exista la posibilidad de que al ser purificada la molécula responsable de la antiproliferación su

actividad sea más alta en concentraciones más bajas. (36)

La babosa de mar (*Aplysia dactylomela*) también resultó ser una fuente de moléculas antiproliferativas frente a cultivos de células leucémicas. A partir del extracto proteico, del fluido púrpura que excreta, se logró aislar una proteína, la cual fue evaluada en cuanto a su citotoxicidad frente a las líneas celulares fibroblasto de ratón y las tres líneas de leucemia humana. Sobre todas las líneas, tanto el extracto proteico crudo como la proteína purificada, mostraron actividad antiproliferativa (entre el 3 y el 14 %). (36)

Entre los productos naturales reconocidos por su actividad anticancerígeno está el Eleutherobin, extraído a partir del coral blando *Eleutherobia* de Australia, el mismo tiene acción similar al Taxol, muy utilizado para el tratamiento del cáncer ovárico, por inhibir la división celular de la célula cancerosa mediante el ataque a los microtúbulos. Además, en Cuba se demostró la actividad biológica y antitumoral de un producto extraído a partir de un coral blando de la plataforma insular cubana. (4)

Los péptidos obtenidos de organismos marinos, así como de hidrolizados de las proteínas obtenidas de los mismos organismos, han mostrado tener diversas propiedades bioactivas, como las propiedades antiproliferativas, antioxidantes y antimutagénicas, lo cual los convierte en una fuente potencial de fármacos anticancerígenos. (37)

Es importante considerar que las evaluaciones de la actividad de moléculas antiproliferativas no solo deben realizarse en células cancerosas. Es necesario evaluar los principios activos antiproliferativos sobre células sanas, ya que existe la posibilidad de que los compuestos aislados posean actividad necrótica inespecífica o efectos tóxicos en células sanas. Comúnmente, se utilizan evaluaciones sobre células blásticas normales para descartar esta posibilidad. En la mayoría de las evaluaciones con extractos obtenidos de organismos marinos esta es un factor poco considerado, lo que permite inferir que es un terreno fértil para la investigación. Aunque en muchos de los exámenes actuales se han referido los extractos con actividad antiproliferativa, algunas investigaciones ya han llegado al punto de aislar la molécula responsable de la actividad biológica. Entre las moléculas que se pueden citar como anticancerígenos se encuentran flavonoides, proteínas y varios péptidos. (38)

CONCLUSIONES

Los organismos marinos representan una parte importante de la biodiversidad total existente. Son capaces de sintetizar moléculas bioactivas para defenderse de sus predadores; además, la síntesis necesita producirse en elevadas concentraciones, ya que deben ser capaces de excretarlas al medio

ambiente acuoso y ser suficientes para llevar a cabo su actividad. Bajo esta premisa constituyen candidatos para la búsqueda de nuevas moléculas bioactivas potencialmente útiles en diferentes enfermedades como el cáncer, entre otras. El desarrollo de estas investigaciones en el mundo, y específicamente en Cuba, muestra una tendencia ascendente. En la actualidad, varios estudios han mostrado la actividad biológica antiproliferativa de compuestos obtenidos de algas, esponjas, corales,

bacterias, peces, babosa de mar, entre otros, frente a melanoma, carcinoma nasofaríngeo, laríngeo, de pulmón, mamario, cervicouterino, de colon, de riñón, enfermedad de Hodgkin y algunos tipos de leucemia. La versatilidad de actividades biológicas mostrada por las moléculas aisladas, aunado con el metabolismo secundario escasamente estudiado en estos organismos, los convierte en una fuente importante de investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Chabner Bruce: Marine anticancer compounds in the era of targeted therapies. Publicaciones Permanyer. Colección: International Oncology Updates; 2009. p. 168.
2. León J, Liza L, Soto I, Torres M, Orosco A. Bacterias marinas productoras de compuestos antibacterianos aisladas a partir de invertebrados intermareales. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [revista en internet]. 2010 [citado 23 de junio 2015]; 27(2): 215-21. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-46342010000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
3. Zhong JQ, Li B, Jia Q, Li YM, Zhu WL, Chen KX. Advances in the structure-activity relationship study of natural flavonoids and its derivatives. *Yao Xue Xue Bao* [revista en internet]. 2011 [citado 23 de junio 2015]; 46(6): 622-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21882520>.
4. Valdés Iglesias O, Pérez Gil R, Colom, Y. Actividad antitumoral de los organismos marinos. *Revista electrónica de la Agencia de Medio Ambiente* [revista en internet]. 2010 [citado 23 de junio 2015]; 10(19). Disponible en: <http://ama.redciencia.cu/articulos/19.04.pdf>.
5. García A, Gutiérrez LE, Acedo E, Burgos A, López M, Valdés M, Burboa-Zazueta MG. Las algas y otros organismos marinos como fuente de moléculas bioactivas. *Biocencia* [revista en internet]. 2013 [citado 23 de junio 2015]; 15(1): 25-32. Disponible en: <http://www.biocencia.uson.mx/revistas/articulos/22-4%20LAS%20ALGAS%20Y%20OTROS%20ORGANISMOS.pdf>.
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* [revista en internet]. 2011 [citado 23 de junio 2015]; 144(5): 646-674. Disponible en: [http://www.cell.com/abstract/S0092-8674\(11\)00127-9](http://www.cell.com/abstract/S0092-8674(11)00127-9).
7. Gupta SC, Kim JH, Prasad S, Aggarwal BB. Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals. *Cancer Metastasis Rev* [revista en internet]. 2010 [citado 23 de junio 2015]; 29(3): 405-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20737283>.
8. Ling X, Zhou Y, Li SW, Yan B, Wen L. Modulation of Mitochondrial Permeability Transition Pore Affects Multidrug Resistance in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Internat Journal of Biological Sciences* [revista en internet]. 2010 [citado 23 de junio 2015]; 6(7): 773-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Modulation+of+Mitochondrial+Permeability+Transition+Pore+Affects+Multidrug+Resistance+in+Human+Hepatocellular+Carcinoma+Cells>.
9. Cavalli Franco. Cáncer el gran desafío. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p. 12.
10. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba. Anuario Estadístico del 2014 [en línea]. 2015 [citado 23 de junio 2015]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>.
11. Wong K, Hudson T, McPherson J. Unraveling the genetics of cancer: genome sequencing and beyond. *Annual Review Of Genomics And Human Genetics* [revista en internet]. 2011 [citado 23 de junio 2015]; 12407-430. Disponible en: MEDLINE Complete.
12. Vargas Hernández JE, Camacho Gómez MP, Ramírez de Peña D. Efectos de los nutrientes y compuestos bioactivos de los alimentos en tejidos y células de cáncer humano: aproximación nutrigenómica. *Rev. Fac. Med* [revista en internet]. 2013 [citado 23 de junio 2015]; 61(3): 293-300. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v61n3/v61n3a09.pdf>.
13. National Human Genome Research Insitute. National Human Genome Research Insitute. [en línea]. 2011 [citado 23 de junio 2015]. Disponible en: <http://www.genome.gov/>.
14. Wicki A, Hagmann J. Diet and cancer. *Swiss Medical Weekly* [revista en internet]. 2011, Sep [citado 23 de junio 2015]; 141w13250. Disponible en: MEDLINE Complete.

15. de Freitas Araújo MG, Hilário F, Vilegas W, Dos Santos LC, Brunetti IL, Sotomayor CE, Bauab TM. Correlation among Antioxidant, Antimicrobial, Hemolytic, and Antiproliferative Properties of *Leiothrix spiralis* Leaves Extract. *International Journal of Molecular Sciences* [revista en internet]. 2012 [citado 23 de junio 2015]; 13(7): 9260-77. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Correlation+among+Antioxidant%2C+Antimicrobial%2C+Hemolytic%2C+and+Antiproliferative+Properties+of+Leiothrix+spiralis+Leaves+Extract>.
16. Nakanishi R. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2): its role in multidrug resistance and regulation of its gene expression. *Chinese Journal of Cancer* [revista en internet]. 2012 [citado 23 de junio 2015]; 31(2):73-99. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22098950>.
17. Johnson AB y O'Malley BW. Erasing breast cancer resistance through the kinome. *Nature medicine* [revista en internet]. 2011 [citado 23 de junio 2015]; 17(6): 660-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Erasing+breast+cancer+resistance+through+the+kinome>.
18. Villareal Gómez L, Soria Mercado IE, Guerra Rivas G y Ayala Sánchez NE. Antibacterial and anticancer activity of seaweeds and bacteria associated with their surface. *Revista de Biología Marina y Oceanografía* [revista en internet]. 2010 [citado 23 de junio 2015]; 45(2): 267-75. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/revbiolmar/v45n2/art08.pdf>.
19. Ávila Román FJ. Estudios de actividad anticáncer y antiinflamatoria de compuestos bioactivos aislados de medios acuosos terrestres y marinos. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla. Facultad de Farmacia. Departamento de Farmacología. Sevilla 2014.
20. Pangestuti R, Kim S. Biological activities and health benefit effects of natural pigments derived from marine algae. *J Funct Foods* [revista en internet]. 2011 [citado 23 de junio 2015]; 3(4): 255-66. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464611000703>.
21. Rodrigo R, Miranda A, Vergara L. Modulation of endogenous antioxidant system by wine polyphenols in human disease. *Clinica Chimica Acta* [revista en internet]. 2011 [citado 23 de junio 2015]; 412(5-6): 410-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Modulation+of+endogenous+antioxidant+system+by+wine+polyphenols+in+human+disease>.
22. Stagos D, Amoutzias G, Matakos A, Spyrou A, Tsatsakis A, Kouretas D. Chemoprevention of liver cancer by plant polyphenols. *Food Chem Toxicol* [revista en internet]. 2012 [citado 23 de junio 2015]; 50(6): 2155-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22521445>.
23. Wijesinghe WAJP, Jeon YJ. Enzyme-assistant extraction (EAE) of bioactive components: A useful approach for recovery of industrially important metabolites from seaweeds: A review. *Fitoterapia* [revista en internet]. 2012 [citado 23 de junio 2015]; 83(1): 6-12. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Enzyme-assistant+extraction+\(EAE\)+of+bioactive+components%3A+A+useful+approach+for+recovery+of+industrially+important+metabolites+from+seaweeds](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Enzyme-assistant+extraction+(EAE)+of+bioactive+components%3A+A+useful+approach+for+recovery+of+industrially+important+metabolites+from+seaweeds).
24. Mhadhebi, L, Laroche Clary A, Robert J y Bouraoui A. Anti-inflammatory, anti-proliferative and antioxidant activities of organic extracts from the Mediterranean seaweed, *Cystoseira crinita*. *African Journal of Biotechnology* [revista en internet]. 2013 [citado 23 de junio 2015]; 10(73): 16682-90. Disponible en: <http://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/97710>.
25. Larsen R, Eilertsen K, Elvevoll E. Health benefits of marine foods and ingredients. *Biotechnology Advances* [revista en internet]. 2011, Sep [citado 23 de junio 2015]; 29(5): 508-518. Disponible en: MEDLINE Complete.
26. Oliva Roselló MT. Descubren propiedades del yodo para tratamiento del cáncer. [en línea]. 2014 [citado 23 de junio 2015]. (*Diario Salud*). Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2014/02/17/descubren-propiedades-del-yodo-para-tratamiento-del-cancer/>.
27. Torres-Beltrán M, Cardoso-Martínez F, Millán-Aguñaga N, Becerril-Espinosa A, Soria-Mercado E. Evaluation of the Gulf of California as a potential source of bioactive marine actinobacteria. *Ciencias Marinas* [revista en internet]. 2012, Dic [citado 23 de junio 2015]; 38(4): 609-629. Disponible en: Academic Search Premier.
28. Maldonado L, Fragoso Yáñez D, Pérez García A, Rosellón Druker J, Quintana E. Actinobacterial diversity from marine sediments collected in Mexico. *Antonie Van Leeuwenhoek* [revista en internet]. 2009 [citado 23 de junio 2015]; 95(2): 111-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19023674>.
29. Kwon HC, Kauffman CA, Jensen PR, Fenical W. Marinomycins A-D, antitumor-antibiotics of a new structure class from a marine actinomycete of the recently discovered genus *Marinispora*. *J Am Chem Soc* [revista en internet]. 2006 [citado 23 de junio 2015]; 128(5): 1622-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marinomycins+A-D%2C+antitumor-antibiotics+of+a+new+structure+class+from+a+marine+actinomycete+of+the+recently+discovered+genus+Marinispora>.

30. Villa Francisco A, Gerwick Lena. Marine natural product drug discovery: Leads for treatment of inflammation, cancer, infections and neurological disorders. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 2010; 32(2): 228-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marine+natural+product+drug+discovery%3A+Leads+for+treatment+of+inflammation%2C+cancer%2C+infections+and+neurological+disorders>.
31. Ma L, Diao A. Marizomib, a potent second generation proteasome inhibitor from natural origin. *Anticancer Agents Med Chem [revista en internet]*. 2015 [citado 23 de junio 2015]; 15(3): 298-306. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marizomib%2C+a+potent+second+generation+proteasom+e+inhibitor+from+natural+origin>.
32. Mora Cristancho J, Zea Sven, Santos Acevedo M, Newmark Umbreit F. Capacidad antimitótica de extractos de esponjas marinas del caribe colombiano. *Bol. Invest. Mar. Cost [revista en internet]*. 2007 [citado 23 de junio 2015]; 36(1): 167-79. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0122-97612007000100008&script=sci_arttext.
33. Regalado Erik L, Laguna Abilio, Martínez. Las esponjas marinas como fuente de nuevas sustancias bioactivas. *Revista electrónica de la Agencia de Medio Ambiente [revista en internet]*. 2010 [citado 23 de junio 2015]; 10(19): 3-11. Disponible en: <http://www.oceandocs.org/handle/1834/4129>.
34. Augustin J, Kuzina V, Andersen S, Bak S. Molecular activities, biosynthesis and evolution of triterpenoid saponins. *Phytochemistry [revista en internet]*. 2011, Abr [citado 23 de junio 2015]; 72(6): 435-457. Disponible en: MEDLINE Complete.
35. Pérez Labrada KR. Síntesis y caracterización de análogos y miméticos de saponinas espirostánicas. Tesis Doctoral. Universidad de La Habana. Facultad de Química. Centro de estudios de productos naturales. La Habana; 2012.
36. García Galaz A, Gutiérrez Millán LE, Acedo Félix E, Burgos Hernández A, López Torres M, Valdés Covarrubias M, et al. Las algas y otros organismos marinos como fuente de moléculas bioactivas. *Revista de Ciencias Biológicas y de la Salud [revista en internet]*. 2012 [citado 23 de junio 2015]; 15(1): 25-32. Disponible en: <http://www.biotecnia.uson.mx>.
37. Ngo DH, Vo TS, Ngo DN, Wijesekara I y Kim SK. Biological activities and potential health benefits of bioactive peptides derived from marine organisms. *International Journal of Biological Macromolecules. [revista en internet]*. 2012 [citado 23 de junio 2015]; 51(4): 378-383. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Biological+activities+and+potential+health+benefits+of+bioactive+peptide+s+derived+from+marine+organisms>.
38. Suárez Jiménez GM, Burgos Hernández A, Ezquerra Brauer JM. Bioactive peptides and depsipeptides with anticancer potential: sources from marine animals. *Marine Drugs [revista en internet]*. 2012 [citado 23 de junio 2015]; 10(5): 963-986. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bioactive+peptides+and+depsipeptides+with+anticancer+potential%3A+sources+from+marine+animals>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.