

El excavatólido B (47), que se aisló originalmente de *Briareum excavatum*, ha exhibido actividad apoptótica en NSCLC mediante la producción de ROS e inhibición de la catalasa, de la superóxido dismutasa (SOD) —ambas enzimas encargadas de eliminar ROS como el peróxido de hidrógeno o el radical superóxido, respectivamente, que son perniciosos para la célula— y de la expresión de la proteína quinasa Akt —perteneciente a la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR— y NF-κB [72].

La molécula waixenicina A (48), obtenida a partir de la especie *Sarcothelia edmondsoni*, presenta un mecanismo de acción innovador, que está relacionado con la inhibición de la proteína TRPM7 (*Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 7*). Esta proteína presenta una bifunción canal iónico-actividad quinasa y representa el principal mecanismo de absorción de magnesio (Mg²⁺) en células de mamíferos, además de ser un regulador trascendental en la proliferación celular [43].

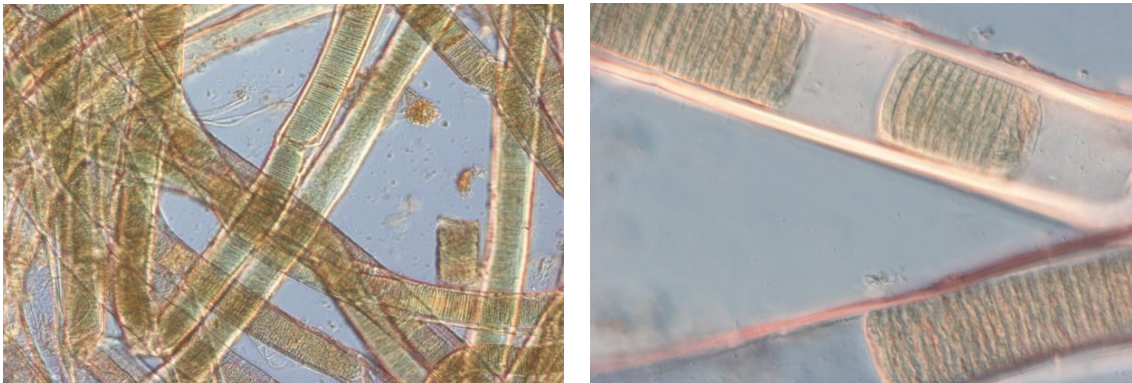
c) Bacterias

a. Cianobacterias

La escitonemina (49), que proviene de varios géneros de cianobacterias, regula la producción del huso mitótico, así como determinadas enzimas quinasas involucradas en el control del ciclo celular; ha mostrado efectos en la proliferación de fibroblastos humanos y células endoteliales [46]. La hoiamida A (50), derivada también de este filo de bacterias, muestra capacidad inhibitoria de la interacción p53/MDM2 [43]: la proteína MDM2 (*murine double minute 2*) inactiva o regula negativamente a la proteína p53.

La curacina A (51), aislada de la especie *Lyngbya majuscula* (figuras 9 y 10), es un agente antiproliferativo capaz de inhibir la polimerización de la tubulina y con actividad observada en, por ejemplo, la leucemia [46]. Además, la aplisiatoxina (52), extraída de especies como la anterior, puede activar isoenzimas de la familia de las proteínas quinasas C (PKC) —cuyo rol es fundamental en la regulación del ciclo celular— y conducir a una actividad antiproliferativa contra

ciertas líneas celulares neoplásicas humanas, como las vinculadas a la leucemia o al cáncer de mama [43].



Figuras 9 y 10. *Lyngbya majuscula* [76,77]

La C-ficocianina (53), recogida de las cianobacterias *Agmenellum quadruplicatum*, *Mastigocladus laminosus* y *Spirulina platensis*, es capaz de inducir la fragmentación del ADN, el aumento de la expresión de la proteína Fas —implicada de forma clave en la ruta apoptótica—, la disminución de expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2 y la activación de caspasas en células humanas de cáncer de cérvix *in vitro* (células HeLa) [50,78]. Otros estudios sugieren que la ficocianina (54) a secas, de la especie mencionada *S. platensis*, inhibe la migración y proliferación celular y promueve la apoptosis en algunas líneas celulares de NSCLC, con una posible implicación de la vía del NF- κ B, que teóricamente es regulada negativamente por esta sustancia [79].

La coibamida A (55), aislada de especímenes del género *Leptolyngbya*, participa en procesos inductores de la autofagia y la apoptosis [80]. Además, se han visto efectos en ratones vinculados a la inhibición de la expresión de VEGF-A y VEGF-R2 (receptor), muy relacionados con la angiogénesis [81].

La criptoficina (56), obtenida de las cianobacterias del género *Nostoc*, puede inhibir la polimerización de los microtúbulos y, en consecuencia, ser tóxica para ciertas líneas celulares tumorales, como las resistentes a múltiples fármacos [56].

b. Otras bacterias

La tetracenomicina X (57), aislada del género bacteriano y actinomiceto *Saccharothrix*, actúa mediante la degradación proteosomal de la proteína ciclina D1 y la regulación negativa de esta a través de la activación de las proteínas p38 y c-Jun (JNK), dando lugar así a una actividad antiproliferativa en las células de cáncer de pulmón [82].

La sacaroquinolina (58), conseguida a partir de bacterias del género *Saccharomonospora*, puede inhibir las ciclinas D1 y D3, mostrando así la detención del crecimiento en las células de cáncer de colon tipo HCT116 [83].

La manumicina A (59), obtenida de actinobacterias del género *Streptomyces*, así como sus análogos, presenta el novedoso mecanismo de inhibir a la enzima farnesiltransferasa (FTasa), que actúa sobre la proteína RAS, cuya alteración está muy asociada a la patología neoplásica, y que cataliza una reacción indispensable para el correcto funcionamiento de dicha proteína [84].

La tiocoralina (60), aislada de la especie *Micromonospora marina*, ha mostrado actividad citotóxica contra varias líneas de cáncer de colon humano *in vitro* a través de la detención en la fase G₁ y de la disminución de la progresión de la fase S a las fases G₂/M del ciclo celular [46], debido a la intercalación en el ADN y a la inhibición de la ADN polimerasa [84].

Los compuestos como el dibutilftalato y di-(2-etilhexil)-ftalato (61), aislados de especies marinas del género *Pseudomonas*, inhiben la catepsina B [46], una enzima con actividad proteolítica que se estima que está relacionada con la progresión de varios tumores.

El polisacárido EPS 11 (*Extracellular Polymeric Substance*) (62), obtenido de bacterias marinas del género *Bacillus*, ha mostrado efectos citotóxicos por varios mecanismos. Puede afectar al crecimiento y estructuras filiformes celulares, que se postula que están implicadas en la adhesión y migración de las células

cancerosas —invasividad y metástasis—, así como estimular la anoikis, un tipo de apoptosis inducida por la pérdida de anclaje de la célula a la matriz extracelular o porque las interacciones célula-matriz son insuficientes o inapropiadas. A su vez, regula negativamente la expresión de CD99, una proteína transmembrana cuya implicación en la muerte, migración, invasión y metástasis de células neoplásicas parece cada vez más clara [85].

d) Hongos

El compuesto *penitrem A* (63), obtenido de especies marinas del género *Penicillium*, es un antagonista de los canales de potasio activados por calcio de gran conductancia Maxi-K o BK (*big potassium*), que son clave en la supervivencia de algunos fenotipos de cáncer de mama a través de la hiperpolarización de la membrana y la regulación del ciclo celular [86].

La sansalvamida A (64), extraída de hongos marinos como los del género *Fusarium*, se une a la chaperona de shock térmico de 90 kDa (Hsp90) y modula o inhibe su acción sobre otras proteínas involucradas en el crecimiento celular, angiogénesis y apoptosis; además, ha exhibido su actividad en varios tipos de cáncer, postulándose así como un prometedor candidato terapéutico contra esta enfermedad [46,87]. A su vez, el compuesto HDN-1 (65), obtenido del hongo *Oidiodendron truncatum*, también tiene la capacidad de inhibir a la Hsp90 [43].

El fomaquetido A (66) es una estructura aislada de una cepa fúngica del género *Phoma*. Esta molécula ha mostrado efectos, más que antineoplásicos propiamente dichos, antimetastásicos: puede frenar el proceso linfangiogenico, siendo la circulación linfática una ruta común en la metástasis tumoral. Actúa sobre las células endoteliales linfáticas (LEC) *in vitro* e *in vivo* antagonizando la activación del VEGFR-3 y sus vías de señalización mediadas por la proteína quinasa C- δ (PKC- δ) y la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), así como aumentando determinados inhibidores de proteasas, lo que lleva a, debido a la implicación de estos factores en la linfangiogenesis, una reducción del

crecimiento de los vasos linfáticos y de la invasión neoplásica a través de esta circulación [88].

El compuesto *physcion* (67), obtenido de hongos del género *Microsporium* ubicados en algas rojas como *Lomentaria catenata*, induce apoptosis a través de la regulación negativa de la expresión de la proteína Bcl-2 y positiva de la expresión de la proteína Bax, y activación de las caspasas; también participa en la generación de ROS [89].

6. Conclusiones

Sin duda alguna, el ecosistema marino es una fuente invaluable y exorbitante de compuestos bioactivos con propiedades terapéuticas frente a enfermedades de distinta índole, siendo, una de ellas, el cáncer. El presente trabajo es un preámbulo y paradigma claro de esto, en el que se ha hecho alusión a una gran cantidad de agentes vinculados a este medio natural que presentan cualidades antineoplásicas a través de la recopilación de la publicación científica más coetánea, actualizando y completando más aún la ya extraordinaria literatura divulgada en este campo.

Sin embargo, para conseguir dictaminar y referir los remedios frente a una enfermedad, es necesario e imprescindible saber cómo funciona la misma: conocer a tu enemigo es la mejor arma para poder enfrentarte a él. Por ello, se han comprendido y explicado algunos tipos y características del cáncer, aunque, sobre todo, varias de las vías implicadas en el crecimiento tumoral, aquellas de las que el cáncer se vale o alimenta para alterar la fisiología corporal y dañar la salud.

Así pues, y en relación a lo anterior, se ha ahondado en la farmacología antineoplásica marina, desde la que la humanidad ya dispone para su utilización, pasando por aquella que está en ensayos clínicos (fases I, II y III), hasta la que se encuentra en estadios de desarrollo más precoces. En consecuencia, se han expuesto numerosos aspectos relacionados con ella, habiendo profundizado en

la fuente de procedencia, la patología cancerosa que aborda y, especialmente, el modo o mecanismo de su acción terapéutica.

En definitiva, se ha demostrado el estrecho vínculo existente entre la vida marina, o lo que esta puede ofrecer, y el cáncer, evidenciando así que los mares y los océanos tienen, de alguna forma, la capacidad de sumergir esta enfermedad en sus sombrías profundidades.

7. Perspectivas futuras

Dicho esto, parece claro que el futuro de la farmacología marina y su asociación con el cáncer se antoja más que alentador. Si bien es cierto que las limitaciones tecnológicas de los años predecesores, entre otros factores, han provocado un crecimiento lento de esta disciplina, los cada vez más sofisticados avances científicos interdisciplinarios han permitido —y permitirán aún más— un mayor y mejor conocimiento sobre los productos naturales marinos, y la cantidad de estos que constantemente se está determinando avala este hecho.

Por tanto, mi recomendación para los tiempos venideros, después de haber conocido una alícuota de este extenso ámbito, es clara: continuar y progresar, como dije con anterioridad, a través de la investigación. Realmente, el número de especies marinas halladas hasta ahora es ínfimo y, en consecuencia, también el de sus posibles metabolitos terapéuticos. Esto augura que muchos de ellos, y los descubrimientos realizados hasta el día de hoy incitan a recurrir al optimismo, podrán poseer la capacidad de contrarrestar no solo el cáncer, sino también muchísimas otras enfermedades, como, por ejemplo, aquellas bautizadas como emergentes y que, hoy en día, están en boca de todos.

Así pues, la indagación del ecosistema marino y de su exuberante biodiversidad puede suponer un recurso esperanzador en el abordaje de un amplio repertorio de patologías, incluido, tal y como se ha razonado a lo largo de todo este escrito, el cáncer, una enfermedad cuya presencia, trascendencia y gravedad en nuestra sociedad es absolutamente incontestable. Investigar es curar, y curar, es vivir.

8. Bibliografía

1. Flórez J. Farmacología humana [Internet]. Elsevier; 2014 [citado 2020 abr 7]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=663523>
2. Catherine Sánchez N. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. Rev Médica Clínica Las Condes. 2013;24(4):553-62.
3. Rang y Dale. Farmacología - 9th Edition [Internet]. [citado 2020 abr 9]; Available from: <https://www.elsevier.com/books/rang-y-dale-farmacologia/ritter/978-84-9113-558-6>
4. Miguel-Soca PE, Herrera A, León D, Márquez H, Rodríguez H. El cáncer una enfermedad genética. 2007;11.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
6. Ok C, Woda B, Kurian E. The Pathology of Cancer. 2018.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.
8. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 2020 abr 10]; Available from: <http://gco.iarc.fr/>
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
10. Vivar CG. Impacto psicosocial del cáncer de mama en la etapa de larga supervivencia: propuesta de un plan de cuidados integral para supervivientes. Aten Primaria. 2012;44(5):288-92.

11. Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, Jönsson B. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer*. 2020;129:41-9.
12. Mariotto AB, Robin Yabroff K, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the Cost of Cancer Care in the United States: 2010–2020. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2011;103(2):117-28.
13. Mishra BB, Tiwari VK. Natural products: an evolving role in future drug discovery. *Eur J Med Chem*. 2011;46(10):4769-807.
14. Gordaliza M. Natural products as leads to anticancer drugs. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2007;9(12):767-76.
15. Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. The influence of natural products upon drugdiscovery. *Nat Prod Rep*. 2000;17(3):215-34.
16. Harvey A. Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products. *Drug Discov Today*. 2000;5(7):294-300.
17. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod*. 2020;83(3):770-803.
18. Cragg GM, Newman DJ. Natural products: A continuing source of novel drug leads. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj*. 2013;1830(6):3670-95.
19. Cragg GM, Newman DJ. Nature: a vital source of leads for anticancer drug development. *Phytochem Rev*. 2009;8(2):313-31.
20. Nigam M, Suleria HAR, Farzaei MH, Mishra AP. Marine anticancer drugs and their relevant targets: a treasure from the ocean. *Daru J Fac Pharm Tehran Univ Med Sci*. 2019;27(1):491-515.
21. Wang E, Sorolla MA, Krishnan PDG, Sorolla A. From Seabed to Bedside: A Review on Promising Marine Anticancer Compounds. *Biomolecules*. 2020;10(2).

22. Ruiz-Torres V, Encinar JA, Herranz-López M, Pérez-Sánchez A, Galiano V, Barrajión-Catalán E, et al. An Updated Review on Marine Anticancer Compounds: The Use of Virtual Screening for the Discovery of Small-Molecule Cancer Drugs. *Molecules*. 2017;22(7):1037.
23. Clinical Pipeline [Internet]. [citado 2020 may 22];Available from: <https://www.midwestern.edu/departments/marinepharmacology/clinical-pipeline.xml>
24. Jimenez PC, Wilke DV, Costa-Lotufu LV. Marine drugs for cancer: surfacing biotechnological innovations from the oceans. *Clin Sao Paulo Braz*. 2018;73(suppl 1):e482s.
25. D'Incalci M, Badri N, Galmarini CM, Allavena P. Trabectedin, a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment. *Br J Cancer*. 2014;111(4):646-50.
26. Noujaim J, Alam S, Thway K, Jones RL. Efficacy and safety of eribulin mesylate in advanced soft tissue sarcomas. *Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol*. 2016;37(3):125-30.
27. Wang Y-J, Li Y-Y, Liu X-Y, Lu X-L, Cao X, Jiao B-H. Marine Antibody-Drug Conjugates: Design Strategies and Research Progress. *Mar Drugs*. 2017;15(1).
28. Scott LJ. Brentuximab Vedotin: A Review in CD30-Positive Hodgkin Lymphoma. *Drugs*. 2017;77(4):435-45.
29. Deeks ED. Polatuzumab Vedotin: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(13):1467-75.
30. Al Shaer D, Al Musaimi O, Albericio F, de la Torre BG. 2019 FDA TIDES (Peptides and Oligonucleotides) Harvest. *Pharm Basel Switz*. 2020;13(3).
31. Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, An Z, Morrison K, Shostak Y, et al. Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly

- Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models. *Cancer Res.* 2016;76(10):3003-13.
32. Research C for DE and. New Drug Therapy Approvals 2019. FDA [Internet] 2020 [citado 2020 abr 23]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/new-drug-therapy-approvals-2019>
33. Losada A, Berlanga JJ, Molina-Guijarro JM, Jiménez-Ruiz A, Gago F, Avilés P, et al. Generation of endoplasmic reticulum stress and inhibition of autophagy by plitidepsin induces proteotoxic apoptosis in cancer cells. *Biochem Pharmacol.* 2020;172:113744.
34. Alonso-Álvarez S, Pardal E, Sánchez-Nieto D, Navarro M, Caballero MD, Mateos MV, et al. Plitidepsin: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:253-64.
35. Jimenez PC, Wilke DV, Branco PC, Bauermeister A, Rezende-Teixeira P, Gaudêncio SP, et al. Enriching cancer pharmacology with drugs of marine origin. *Br J Pharmacol.* 2020;177(1):3-27.
36. Safavi-Hemami H, Brogan SE, Olivera BM. Pain therapeutics from cone snail venoms: From Ziconotide to novel non-opioid pathways. *J Proteomics.* 2019;190:12-20.
37. Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2019. *mAbs.* 2018;11(2):219-38.
38. Gan HK, Reardon DA, Lassman AB, Merrell R, van den Bent M, Butowski N, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor response of depatuxizumab mafodotin as monotherapy or in combination with temozolomide in patients with glioblastoma. *Neuro-Oncol.* 2018;20(6):838-47.
39. Sherman DJ, Li J. Proteasome Inhibitors: Harnessing Proteostasis to Combat Disease. *Mol Basel Switz.* 2020;25(3).

40. Kauffmann-Guerrero D, Huber RM. Orphan Drugs in Development for the Treatment of Small-Cell Lung Cancer: Emerging Data on Lurbinectedin. *Lung Cancer Auckl NZ*. 2020;11:27-31.
41. Watters DJ. Ascidian Toxins with Potential for Drug Development. *Mar Drugs*. 2018;16(5).
42. Motuhi S-E, Feizbakhsh O, Foll-Josselin B, Baratte B, Delehouzé C, Cousseau A, et al. Neurymenolide A, a Novel Mitotic Spindle Poison from the New Caledonian Rhodophyta *Phacelocarpus neurymenioides*. *Mar Drugs*. 2019;17(2).
43. Song X, Xiong Y, Qi X, Tang W, Dai J, Gu Q, et al. Molecular Targets of Active Anticancer Compounds Derived from Marine Sources. *Mar Drugs*. 2018;16(5).
44. van Weelden G, Bobiński M, Okła K, van Weelden WJ, Romano A, Pijnenborg JMA. Fucoidan Structure and Activity in Relation to Anti-Cancer Mechanisms. *Mar Drugs* [Internet]. 2019 [citado 2020 mar 20];17(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6356449/>
45. Luthuli S, Wu S, Cheng Y, Zheng X, Wu M, Tong H. Therapeutic Effects of Fucoidan: A Review on Recent Studies. *Mar Drugs*. 2019;17(9).
46. Khalifa SAM, Elias N, Farag MA, Chen L, Saeed A, Hegazy M-EF, et al. Marine Natural Products: A Source of Novel Anticancer Drugs. *Mar Drugs*. 2019;17(9).
47. WoRMS - World Register of Marine Species [Internet]. [citado 2020 may 21];Available from: <http://www.marinespecies.org/aphia.php?p=image&tid=145962&pic=3530>
48. Botany Collections Search [Internet]. [citado 2020 may 21];Available from: <https://collections.nmnh.si.edu/search/botany/?ark=ark:/65665/38c643c43f1a04086a26b5107b72b7dcf>

49. Yun CW, Kim HJ, Lee SH. Therapeutic Application of Diverse Marine-derived Natural Products in Cancer Therapy. *Anticancer Res.* 2019;39(10):5261-84.
50. Abd El-Hack ME, Abdelnour S, Alagawany M, Abdo M, Sakr MA, Khafaga AF, et al. Microalgae in modern cancer therapy: Current knowledge. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:42-50.
51. Carazo A, Mladěnka P, Pávek P. Marine Ligands of the Pregnane X Receptor (PXR): An Overview. *Mar Drugs* 2019;17(10).
52. Garg S, Afzal S, Elwakeel A, Sharma D, Radhakrishnan N, Dhanjal JK, et al. Marine Carotenoid Fucoxanthin Possesses Anti-Metastasis Activity: Molecular Evidence. *Mar Drugs.* 2019;17(6).
53. Katanaev VL, Di Falco S, Khotimchenko Y. The Anticancer Drug Discovery Potential of Marine Invertebrates from Russian Pacific. *Mar Drugs.* 2019;17(8).
54. Liberio MS, Sadowski MC, Davis RA, Rockstroh A, Vasireddy R, Lehman ML, et al. The ascidian natural product eusynstyelamide B is a novel topoisomerase II poison that induces DNA damage and growth arrest in prostate and breast cancer cells. *Oncotarget.* 2015;6(41):43944-63.
55. Quaranta V, Tyson D, Frick P. Cell Cycle, Cancer Cell Cycle and Oncogene Addiction. *Encycl Syst Biol.* 2013;341-3.
56. Kang HK, Choi M-C, Seo CH, Park Y. Therapeutic Properties and Biological Benefits of Marine-Derived Anticancer Peptides. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3).
57. Lazzara V, Arizza V, Luparello C, Mauro M, Vazzana M. Bright Spots in The Darkness of Cancer: A Review of Starfishes-Derived Compounds and Their Anti-Tumor Action. *Mar Drugs.* 2019;17(11).
58. Malyarenko TV, Malyarenko OS, Kicha AA, Ivanchina NV, Kalinovsky AI, Dmitrenok PS, et al. In Vitro Anticancer and Proapoptotic Activities of

- Steroidal Glycosides from the Starfish *Anthenea aspera*. *Mar Drugs*. 2018;16(11).
59. Malyarenko OS, Dyshlovoy SA, Kicha AA, Ivanchina NV, Malyarenko TV, Carsten B, et al. The Inhibitory Activity of Luzonicosides from the Starfish *Echinaster luzonicus* against Human Melanoma Cells. *Mar Drugs*. 2017;15(7).
60. Tun JO, Salvador-Reyes LA, Velarde MC, Saito N, Suwanborirux K, Concepcion GP. Synergistic Cytotoxicity of Renieramycin M and Doxorubicin in MCF-7 Breast Cancer Cells. *Mar Drugs*. 2019;17(9).
61. Petsri K, Chamni S, Suwanborirux K, Saito N, Chanvorachote P. Renieramycin T Induces Lung Cancer Cell Apoptosis by Targeting Mcl-1 Degradation: A New Insight in the Mechanism of Action. *Mar Drugs*. 2019;17(5).
62. Guzmán EA. Regulated Cell Death Signaling Pathways and Marine Natural Products That Target Them. *Mar Drugs*. 2019;17(2).
63. Guzmán EA, Xu Q, Pitts TP, Mitsunashi KO, Baker C, Linley PA, et al. Leiodermatolide, a novel marine natural product, has potent cytotoxic and antimetabolic activity against cancer cells, appears to affect microtubule dynamics, and exhibits antitumor activity. *Int J Cancer*. 2016;139(9):2116-26.
64. Ercolano G, De Cicco P, Ianaro A. New Drugs from the Sea: Pro-Apoptotic Activity of Sponges and Algae Derived Compounds. *Mar Drugs*. 2019;17(1).
65. Wu C-F, Lee M-G, El-Shazly M, Lai K-H, Ke S-C, Su C-W, et al. Isoaaptamine Induces T-47D Cells Apoptosis and Autophagy via Oxidative Stress. *Mar Drugs*. 2018;16(1).
66. Rath B, Hochmair M, Plangger A, Hamilton G. Anticancer Activity of Fascaplysin against Lung Cancer Cell and Small Cell Lung Cancer Circulating Tumor Cell Lines. *Mar Drugs*. 2018;16(10).

67. Lin L-C, Kuo T-T, Chang H-Y, Liu W-S, Hsia S-M, Huang T-C. Manzamine A Exerts Anticancer Activity against Human Colorectal Cancer Cells. *Mar Drugs*. 2018;16(8).
68. Shrestha S, Sorolla A, Fromont J, Blancafort P, Flematti GR. Crambescidin 800, Isolated from the Marine Sponge *Monanchora viridis*, Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Mar Drugs*. 2018;16(2).
69. Shrestha S, Sorolla A, Fromont J, Blancafort P, Flematti GR. Aurantoside C Targets and Induces Apoptosis in Triple Negative Breast Cancer Cells. *Mar Drugs*. 2018;16(10).
70. Alarif WM, Abdel-Lateff A, Alorfi HS, Alburae NA. Alcyonacea: A Potential Source for Production of Nitrogen-Containing Metabolites. *Mol Basel Switz*. 2019;24(2).
71. Chung T-W, Lin S-C, Su J-H, Chen Y-K, Lin C-C, Chan H-L. Sinularin induces DNA damage, G2/M phase arrest, and apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):62.
72. Carroll AR, Copp BR, Davis RA, Keyzers RA, Prinsep MR. Marine natural products. *Nat Prod Rep*. 2019;36(1):122-73.
73. Huang H-W, Tang J-Y, Ou-Yang F, Wang H-R, Guan P-Y, Huang C-Y, et al. Sinularin Selectively Kills Breast Cancer Cells Showing G2/M Arrest, Apoptosis, and Oxidative DNA Damage. *Molecules*. 2018;23(4):849.
74. Lin Y-C, Su J-H, Lin S-C, Chang C-C, Hsia T-C, Tung Y-T, et al. A Soft Coral-Derived Compound, 11-Dehydrosinulariolide, Induces G2/M Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Small Cell Lung Cancer. *Mar Drugs*. 2018;16(12).
75. WoRMS - World Register of Marine Species [Internet]. [citado 2020 may 21]; Available from: <http://www.marinespecies.org/aphia.php?p=image&tid=288521&pic=111815>

76. WoRMS - World Register of Marine Species [Internet]. [citado 2020 may 22]; Available from: <http://www.marinespecies.org/aphia.php?p=image&tid=660754&pic=111696>
77. WoRMS - World Register of Marine Species [Internet]. [citado 2020 may 22]; Available from: <http://www.marinespecies.org/aphia.php?p=image&tid=660754&pic=111697>
78. Zheng L, Xu Y, Lin X, Yuan Z, Liu M, Cao S, et al. Recent Progress of Marine Polypeptides as Anticancer Agents. *Recent Patents Anticancer Drug Discov.* 2018;13(4):445-54.
79. Hao S, Yan Y, Li S, Zhao L, Zhang C, Liu L, et al. The In Vitro Anti-Tumor Activity of Phycocyanin against Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Mar Drugs.* 2018;16(6).
80. Wan X, Serrill JD, Humphreys IR, Tan M, McPhail KL, Ganley IG, et al. ATG5 Promotes Death Signaling in Response to the Cyclic Depsipeptides Coibamide A and Apratoxin A. *Mar Drugs.* 2018;16(3).
81. Li T, Wang N, Zhang T, Zhang B, Sajeevan TP, Joseph V, et al. A Systematic Review of Recently Reported Marine Derived Natural Product Kinase Inhibitors. *Mar Drugs.* 2019;17(9).
82. Qiao X, Gan M, Wang C, Liu B, Shang Y, Li Y, et al. Tetracenomycin X Exerts Antitumor Activity in Lung Cancer Cells through the Downregulation of Cyclin D1. *Mar Drugs.* 2019;17(1).
83. Le TC, Lee EJ, Lee J, Hong A, Yim C-Y, Yang I, et al. Saccharoquinoline, a Cytotoxic Alkaloidal Meroterpenoid from Marine-Derived Bacterium *Saccharomonospora* sp. *Mar Drugs.* 2019;17(2).
84. Olano C, Méndez C, Salas JA. Antitumor compounds from marine actinomycetes. *Mar Drugs.* 2009;7(2):210-48.

85. Wang J, Liu G, Ma W, Lu Z, Sun C. Marine Bacterial Polysaccharide EPS11 Inhibits Cancer Cell Growth and Metastasis via Blocking Cell Adhesion and Attenuating Filiform Structure Formation. *Mar Drugs*. 2019;17(1).
86. Goda AA, Siddique AB, Mohyeldin M, Ayoub NM, El Sayed KA. The Maxi-K (BK) Channel Antagonist Penitrem A as a Novel Breast Cancer-Targeted Therapeutic. *Mar Drugs*. Basel [Internet] 2018 [citado 2020 abr 5];16(5). Available from: <http://search.proquest.com/docview/2056413612/abstract/E0BDB21DE59644FCPQ/8>
87. Guarna A, Trabocchi A. *Peptidomimetics in Organic and Medicinal Chemistry: The Art of Transforming Peptides in Drugs*. John Wiley & Sons; 2014.
88. Tai H-C, Lee T-H, Tang C-H, Chen L-P, Chen W-C, Lee M-S, et al. Phomaketide A Inhibits Lymphangiogenesis in Human Lymphatic Endothelial Cells. *Mar Drugs*. 2019;17(4).
89. El-Demerdash A, Atanasov AG, Bishayee A, Abdel-Mogib M, Hooper JNA, Al-Mourabit A. *Batzella, Crambe and Monanchora: Highly Prolific Marine Sponge Genera Yielding Compounds with Potential Applications for Cancer and Other Therapeutic Areas*. *Nutrients*. 2018;10(1).