



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

COMPUESTOS NATURALES MARINOS: UN RAYO DE ESPERANZA EN EL TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER

Memoria del Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autor: Pablo Ibáñez Gómez
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: Enrique Barrajió Catalán

Índice

1. Resumen	3
2. Introducción	4
3. Objetivos.....	8
4. Material y métodos.....	9
5. Resultados y discusión	10
A. Fármacos aprobados para su comercialización.....	11
B. Fármacos en ensayos clínicos en curso: fases I, II y III.....	14
C. Fármacos potenciales en investigación o ensayos preclínicos.....	16
a) Algas	17
b) Animales	18
c) Bacterias.....	25
d) Hongos.....	28
6. Conclusiones.....	29
7. Perspectivas futuras.....	30
8. Bibliografía	31

1. Resumen

El cáncer constituye una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. De hecho, está considerado como un arduo problema de salud pública, siendo cada vez mayor el número de personas que lo padecen y estimándose que, para el año 2040, la incidencia ascenderá a casi 30 millones de individuos. Además, a pesar de los progresos en su abordaje terapéutico, a veces este es insuficiente, ineficaz o inadecuado debido al evolucionado estadio de la neoplasia, los efectos adversos del tratamiento o la resistencia a los fármacos antitumorales. Por consiguiente, se hace más que evidente la necesidad de encontrar nuevas alternativas para frenar su aparente inexorable avance.

La naturaleza, desde tiempos inmemoriales, ha brindado a la humanidad de poderosos remedios frente a distintas enfermedades. Asimismo, el medioambiente marino, cuya extensión abarca alrededor del 70 % de la superficie terrestre, ofrece numerosas moléculas activas debido a su vasta biodiversidad y a las adaptaciones evolutivas que sus criaturas, responsables de su producción, experimentan para poder sobrevivir en él. A su vez, varios de estos productos marinos han demostrado poseer cualidades terapéuticas, como aquellas vinculadas a contrarrestar el cáncer.

De esta manera, el presente trabajo gira en torno a los compuestos naturales marinos con propiedades frente a la oncogénesis, en el que se ha llevado a cabo una indagación de la literatura científica publicada, en especial de la más actual, asociada a los mismos. Así pues, se hace alusión a un heterogéneo conjunto de fármacos antineoplásicos derivados del mar, algunos ya consolidados y comercializados, otros en diferentes fases de ensayos clínicos y una abundante suma en etapas más precoces de investigación.

Palabras clave: cáncer, fármacos antineoplásicos, compuestos naturales marinos.

2. Introducción

El cáncer, una enfermedad que engloba a su vez un extenso número de patologías, se caracteriza por la presencia de células que han experimentado esencialmente un detrimento en los mecanismos que controlan su diferenciación y multiplicación. Esto conlleva, entre otras cosas, el origen de conglomerados celulares que prosperan en tamaño, dañificando, incursionándose y oprimiendo tejidos vecinos; que se abastecen del organismo; y que alteran el funcionamiento normal de este. Del mismo modo, poseen la capacidad de migración a otros órganos y zonas corporales más distantes, donde conservan la habilidad de reproducirse, invadir y, en definitiva, deteriorar la fisiología orgánica ^[1,2].

Sin embargo, ¿cómo ocurre? ¿Cómo se podría explicar la raíz del cáncer? ¿Cuál es, por tanto, la causa de que una célula normal se transforme en cancerosa? Pues bien, hay una asociación bastante diáfana con, básica y escuetamente, la información genética; es decir, la respuesta está, en buena medida, en los genes: mutación o mutaciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN), adquiridas o heredadas. De esta forma, en el cáncer tienen lugar perturbaciones en, principalmente, dos categorías de genes, protooncogenes y genes supresores de tumores, aunque también se podrían incluir aquellos relacionados con la reparación del propio ADN. En cambio, la carcinogénesis no es tan simple, ya que suelen tener lugar, a grandes rasgos, más de una variación genética y, además, una retahíla de factores epigenéticos añadidos ^[3,4] y/o ambientales. Por tanto, el cáncer es un proceso complejo y multifactorial, aunque muy ligado a los genes.

Así pues, englobando determinadas partes de lo ya citado y añadiendo ciertos matices, se podría alegar que el cáncer suele presentar una serie de signos distintivos, como son la conservación de la señalización proliferativa, insensibilidad a la supresión del crecimiento, resistencia a la muerte celular, potencial ilimitado de replicación, inducción de la angiogénesis, activación de la invasión y metástasis, evasión de la destrucción proporcionada por el sistema

inmune, presencia de inestabilidad genómica y mutaciones, existencia de inflamación y capacidad de reprogramación del metabolismo energético [5,6].

Por tanto, y en consecuencia a todo el proceso aversivo que el cáncer trae consigo, la salud puede mermar considerablemente provocando, según el contexto, la muerte del individuo. De hecho, está considerado un grave problema de salud pública a nivel internacional, siendo una de las enfermedades más comunes e incidentes y, sobre todo, una de las principales causas de mortalidad mundial. Por ejemplo, en Estados Unidos, está calificado como la segunda causa de muerte [7], solo superado por las enfermedades cardiovasculares. En relación a esto, en 2018, según *The Global Cancer Observatory* (GCO), se estima que hubo una prevalencia —en cinco años— de casi 45.000.000 de sujetos, una incidencia de más de 18.000.000 de casos y una mortalidad de más de 9.000.000 de personas en todo el planeta. A su vez, estos datos también postulan que, dentro de los distintos tipos de cáncer descritos, en ambos sexos el más incidente fue el de pulmón, seguido del de mama, colon-recto, próstata y estómago; en hombres, el de pulmón fue el más frecuente, seguido por el de próstata, colon-recto, estómago e hígado; y, por último, en mujeres, el más común fue el de mama, seguido del de colon-recto, pulmón, cuello de útero (cérvix) y glándula tiroidea. Asimismo, se hipotetiza que, para el año 2040, la incidencia del cáncer ascenderá a casi 30.000.000 de casos en el mundo [8,9].

Sin embargo, además de la clara afectación a la salud propiamente dicha, no se puede dejar atrás, ni muchísimo menos, el vasto impacto que genera en las demás facetas de la vida de no solo el individuo que padece la enfermedad, sino también de aquellas personas que lo rodean y acompañan y que incluyen aspectos sociales, mentales y económicos [10].

En cuanto a estos últimos, se estima que, en Europa durante el año 2018, el coste total asociado al cáncer fue de 199.000.000.000 €, una gran cantidad económica derivada de costos directos —aproximadamente el doble con respecto a 1995—, como los gastos en atención médica oncológica

—destacando los medicamentos antineoplásicos—, y de costos indirectos, como las pérdidas de productividad ^[11]. A su vez, un análisis sobre la población estadounidense auguró que, para el presente año 2020, los gastos médicos nacionales asociados con el cáncer incrementarían, como poco, en un 27 % en relación a los gastos estimados para el año 2010, oscilando los costes totales del país en torno a 150.000.000.000 \$ ^[12]. Por tanto, es indudable la huella que la patología neoplásica, de un modo u otro, está dejando en el mundo que nos rodea. En consecuencia, es palpable la urgente necesidad de abordarla, de encontrar soluciones; de obtener, en definitiva, un arsenal terapéutico capaz de frenar el avance de esta enfermedad.

A lo largo de la historia, los productos naturales han proporcionado una rica fuente de compuestos con útiles aplicaciones en una gran variedad de campos, especialmente en el de la medicina ^[13]. Estas sustancias biológicas, que poseen capacidad curativa, provienen de multitud de tipos de organismos vivos. Hoy en día, alrededor de la mitad de los fármacos, o quizá más, que la humanidad tiene a su alcance son compuestos naturales o guardan una estrecha relación con ellos ^[14,15]. Por ejemplo, la penicilina, que constituyó un hallazgo sin precedentes en la esfera del tratamiento antibacteriano, siendo su descubrimiento el punto de partida de la era conocida como ‘Edad de oro de los antibióticos’, se obtuvo a partir del hongo *Penicillium notatum* (o *chrysogenum*); el ácido acetilsalicílico (aspirina), uno de los principios activos más demandados en la actualidad, es un derivado de la salicina, aislada del vegetal *Salix alba* ^[15]; o la ciclosporina, un fármaco con una aplicabilidad ampliamente extendida en la medicina de transplantes de órganos, se reclutó también de un hongo, en concreto, de *Tolypocladium inflatum* Gams ^[16]. Sin embargo, dentro del amplio abanico de remedios que el medio ambiente atesora, ¿existen indicios de compuestos bioactivos capaces de arremeter contra el cáncer? Sin duda alguna, sí; de hecho, en el caso de esta enfermedad, de todos los tratamientos que existen en el mundo contemporáneo, más del 60 % son sustancias naturales o están vinculadas de alguna forma a estas ^[14,17]. Por tanto, el paradigma de esto es absolutamente palpable: compuestos como la vincristina y vinblastina se aislaron

de la planta *Catharanthus roseus*; el paclitaxel, que se produce en varias especies del género *Taxus* ^[18]; o los denominados antibióticos antitumorales como la daunorrubicina, extraída por primera vez de la especie bacteriana *Streptomyces peucetius* ^[19].

Asimismo, dentro de la naturaleza, el ecosistema marino es uno de los más destacados no solo por su extensión, que abarca aproximadamente las tres cuartas partes de la superficie del planeta, sino también por su increíble biodiversidad, de la que aún queda mucho por explorar, y su gran cuantía de recursos, como los compuestos con capacidad terapéutica. Sin embargo, aunque se podría considerar que el primer descubrimiento notable de un producto activo derivado de una fuente marina data de la década de 1950, la investigación de este ambiente como 'depósito' de los mismos comenzó en serio a mediados de 1970. En consecuencia, muchos estudios han avalado que el medio marino es un rico reservorio de estas moléculas, muchas de las cuales pertenecen a clases químicas totalmente novedosas que no se han observado nunca antes en fuentes terrestres, quizá debido a las difíciles o peculiares adaptaciones que sus criaturas experimentan para lograr sobrevivir ^[18], lo que dota de una grandiosa exclusividad a este, por así llamarlo, mundo a parte. Así pues, a principios del siglo XXI, los metabolitos naturales marinos entraron en pleno auge, siendo reconocidos por el panorama científico global como potenciales aspirantes a nuevos fármacos y provocando, de esta manera, su permanente avance y desarrollo. En los últimos veinte años, la cantidad de estructuras aisladas se ha prácticamente doblado y, por consiguiente, muchas han sido cribadas e informadas para una heterogeneidad de actividades ^[20,21], destacando, de entre todas ellas, las antineoplásicas.

De esta forma, una cuantía significativa de metabolitos derivados del mar —o compuestos relacionados con ellos— actúan como agentes anticancerígenos y, además, se ha augurado que, para los años venideros, aproximadamente entre 50 y más de 200 nuevos fármacos marinos progresarán en la clínica del tratamiento tumoral ^[21]. En la actualidad, la humanidad dispone ya de varios

fármacos aprobados y comercializados, así como una elevada cifra presente en ensayos clínicos de distintas fases o en etapas más precoces de desarrollo con expectativas de convertirse en efectivos que se sumen a la contienda contra el cáncer.

Por tanto, se podría decir que se han realizado abundantes avances científicos y que hoy en día existen multitud de métodos y técnicas —cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia— eficaces frente al cáncer [22]. En cambio, la deplorable dimensión que esta patología está alcanzando y cuya meta se antoja inexistente, junto con los a veces fracasos —debido en gran medida a la adquisición de mecanismos de resistencia de las células tumorales o al evolucionando estadio de la neoplasia— y determinadas limitaciones —como los efectos adversos y las graves consecuencias que estos traen consigo— de su coetáneo abordaje terapéutico, invitan a reflexionar sobre la importancia de continuar explorando y de seguir arrojando luz a la investigación de esta enfermedad. Y, como ya se ha comentado, el ecosistema marino puede ser, y existen hechos en demasía para demostrarlo, uno de los pilares fundamentales para llevarla a cabo.

3. Objetivos

Así pues, el objetivo principal de este trabajo es hacer una recopilación y revisión de determinados estudios publicados sobre compuestos marinos y su asociación terapéutica con el cáncer hasta el año 2017 para, posteriormente, buscar, actualizar, adicionar y contrastar la información disponible sobre los últimos avances llevados a cabo hasta la fecha, año 2020, en este campo.

Del mismo modo, la finalidad de este trabajo es, por un lado, dar a conocer de alguna forma varias de las características de la enfermedad neoplásica, aludiendo a los tipos y otras peculiaridades de la misma, así como especialmente a determinadas vías implicadas en su patogénesis; por otro lado, y en lo que sin duda alguna más se centra este trabajo, divulgar e informar sobre las singularidades y los distintos tipos de compuestos marinos con propiedades

antitumorales, haciendo énfasis en ciertos aspectos como sus productores, principales o posibles indicaciones y, sobre todo, mecanismos de acción y/o formas de actuar o abordar la enfermedad, entre otras cosas.

4. Material y métodos

Este trabajo se corresponde con una revisión bibliográfica cuya arquitectura está sustentada por multitud de publicaciones, dentro de las cuales se incluyen artículos de revistas científicas —siendo algunos revisiones o recopilaciones—, libros —o capítulos de estos— y ciertas páginas *web*, como las que hacen alusión a fichas técnicas de algunos medicamentos —*European Medicines Agency* (EMA), por ejemplo—, a fármacos en función de su etapa clínica, a datos sobre el cáncer (GCO) o a imágenes de algunas especies marinas —*World Register of Marine Species* (WoRS)—, entre otras.

En relación a la búsqueda de pasajes científicos, esta se ha realizado principalmente a través del motor de búsqueda *Pubmed*, cuya mayoría de contenidos pertenece a la base de datos *Medline*. Una gran cantidad de las búsquedas de los artículos seleccionados se efectuaron mediante descriptores, utilizando el apartado *MeSH Database*; algunos de los cuales fueron *neoplasms*, *marine biology*, *marine toxins* o *aquatic organisms*. Sin embargo, otras indagaciones se llevaron a cabo con el uso de palabras clave, como, por ejemplo, *marine compounds*, *cancer* o *marine drugs*. A su vez, se utilizaron habitualmente filtros como la especie, *humans*, y, en especial, la fecha, *últimos cinco años*; en cambio, se han coleccionado aquellos artículos datados entre 2018 y 2020, no excluyendo algunos publicados en 2017 o años anteriores, ya que se han postulado como relevantes en la elaboración del trabajo.

Asimismo, para apoyar esta revisión bibliográfica, *Pubmed* no ha sido la única, aunque sí la principal, ubicación informática en la que se ha encontrado información sobre artículos científicos. Por tanto, se ha recurrido a otros portales como *Scopus*, *Dialnet*, *MDPI*, *World Wide Science*, *Springer Link*, *Microsoft Academic*, *Science.gov*, *Science Research*, *ProQuest Central*, *Elsevier*,

ResearchGate, *ACS Publications*, *European Journal of Cancer*, *SciELO* o *Google Scholar*. Y, al igual que con *Pubmed*, se ha inspeccionado mediante descriptores o palabras clave, similares o idénticos a los mencionados anteriormente, y en la mayoría aplicando el filtro de la fecha, seleccionado periodos o intervalos como 2017-2020 o 2018-2020. De esta manera, en función del lugar informático, también se han aplicado otra serie de filtros más singulares como *artículos de revista* en *Dialnet* o filtros por temas o disciplinas (*Medicine and Public Health* y *Oncology*) en *Springer Link*. Asimismo, en otros portales, como *Google Scholar*, la selección de artículos se orientó predominantemente a través del número de citas que dichos artículos poseían.

Como contrapunto, también se han dado casos de inspecciones inexitas, nulas o impertinentes, ya que la base de datos en cuestión no aportaba ninguna información fructífera, presentaba alguna limitación —artículos con acceso restringido a desembolsos económicos, datos inespecíficos o imposibilidad de empleo de filtros— o incluía alguna característica no contemplable para este trabajo, entre otras cosas. Algunos ejemplos son *The Cochrane Library*, *Academia.edu*, *HighBeam Research*, *Redalyc*, *CERN Document Server* o *JoVE*.

5. Resultados y discusión

Los resultados de este trabajo parten primordialmente de una investigación anterior, *An Updated Review on Marine Anticancer Compounds: The Use of Virtual Screening for the Discovery of Small-Molecule Cancer Drugs* ^[22], en la que se hizo una revisión de la literatura publicada, vinculada al campo de la farmacología antitumoral marina y que cubre un gran número de desarrollos relacionados con los productos naturales marinos, desde el año 2000 hasta 2017, fecha de la que data el citado artículo y desde la que, en cierto modo, comienza este estudio. Sin embargo, se hará mención a varios de los aspectos referidos en dicha publicación, así como a otros pasajes contemporáneos o anteriores a esta, con el fin de completar y dotar con una mayor complejidad y claridad los resultados recopilados de la literatura más actual (2018-2020).

A. Fármacos aprobados para su comercialización

Hoy en día, y a pesar de la retahíla de productos naturales marinos que ya se han descubierto, “solo” los siguientes fármacos ^[23] asociados a estos están aprobados para su comercialización como anticancerígenos *per se* (tabla 1). En la figura 1 se muestran los mecanismos de acción de algunos de ellos.

La citarabina (1) (Cytosar-U[®]) es análoga de la espongotimidina y espongouridina aisladas de la esponja *Tectitethya crypta*. Igualmente, es un antimetabolito capaz de inhibir a la ADN polimerasa, enzima asociada a la replicación y síntesis de ADN necesarias para el crecimiento celular ^[24]. Su indicación capital es la leucemia. Asimismo, la citarabina podría considerarse la cuna de los fármacos derivados del mar, la cual fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1969.

La trabectedina (2) (Yondelis[®]), también llamada ecteinascidina 743 o ET-743, obtenida del tunicado *Ecteinascidia turbinata*, es un agente alquilante capaz de unirse al ADN —además de actuar sobre el microambiente tumoral (células, moléculas y/o vasos sanguíneos que rodean o alimentan al tumor)—, deformándolo y provocando afectaciones en los factores de transcripción, proteínas de unión al ADN, como la ARN-polimerasa II, y vías de reparación del mismo, perturbando así la proliferación celular ^[25]. Está indicada sobre todo en sarcomas de tejidos blandos.

El mesilato de eribulina (3) (Halaven[®]), derivado de la halicondrina B —extraída inicialmente de la esponja *Halichondria okadae*—, es un desestabilizador de microtúbulos al intervenir sobre la polimerización de la tubulina, deteniendo así la mitosis —aunque también se le atribuyen propiedades no mitóticas asociadas a la biología y microambiente tumoral— y el consiguiente desarrollo celular ^[26]. Su uso se extiende especialmente al cáncer de mama.

El grupo de los denominados conjugados fármaco-anticuerpo (ADC, por sus siglas en inglés), cuya estructura consiste básicamente en un anticuerpo (Ab)

monoclonal, un conector o *linker* y una molécula capaz de generar la acción farmacológica [27], está adquiriendo una enorme importancia en los últimos años, sintetizando y saliendo a la luz cada vez más fármacos de esta familia. Y la razón es clara: su eficacia y, sobre todo, su especificidad celular, la cual depende del tipo de Ab que cada agente presente y del antígeno de la célula diana. De esta forma, una vez que el ADC reconoce y se une a través del Ab al antígeno de superficie de su célula correspondiente, este se internaliza en la célula tumoral, después el conector se escinde y, en consecuencia, se libera el componente activo. Así pues, en el caso de los tres fármacos siguientes, que son ADC, dicho componente es la monometil auristatina E (MMAE), un derivado de las sustancias denominadas dolastatinas observadas en el molusco *Dolabella auricularia*, que actúa alterando la red de microtúbulos por su unión a la tubulina, ocasionando, en consecuencia, la parálisis del ciclo celular y la apoptosis [28].

El brentuximab vedotina (4) (Adcetris®) orienta su acción hacia aquellas células tumorales que expresan —o sobreexpresan— el antígeno, proteína o receptor CD30 (*cluster* de diferenciación 30) y su indicación recae de forma principal en el linfoma. En cambio, el polatuzumab vedotina (5) (Polivy™) ejerce su acción sobre los linfocitos B que expresan el marcador CD79b [29] y está indicado en combinación con bendamustina y rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas [30]. El enfortumab vedotina (6) (Padcev™), último ADC de esta sección, obra sobre aquellas células que presentan la proteína nectina-4 o también llamada proteína 4 relacionada con el receptor de poliovirus (PVRL4), altamente presente en el cáncer urotelial, como el de vejiga [31]; de hecho, este fármaco se indica en el cáncer de vejiga refractario [32].

La plitidepsina (7) (Aplidin®), aislada originalmente del tunicado *Aplidium albicans* y de momento solo aprobada en Australia, es un principio activo que se cree que se une al factor de elongación 1A2 (eEF1A2) —que presenta propiedades o funciones oncogénicas; por ejemplo, la plitidepsina impide la acción de este

factor sobre la degradación de proteínas aberrantes, que son perjudiciales para el tumor— e induce estrés oxidativo [33], a la vez que estimula la proteína Rac1 GTPasa y las proteínas quinasas activadas por mitógenos (vía MAPK/ERK o MAPK) —que modulan la expresión de distintos genes— como c-Jun N-terminal (JNK) y p38, provocando así, además de sus efectos sobre la angiogénesis —al bloquear la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) — y el microambiente tumoral, la interrupción del ciclo celular y la apoptosis [34]. Su uso se restringe al abordaje del mieloma múltiple.

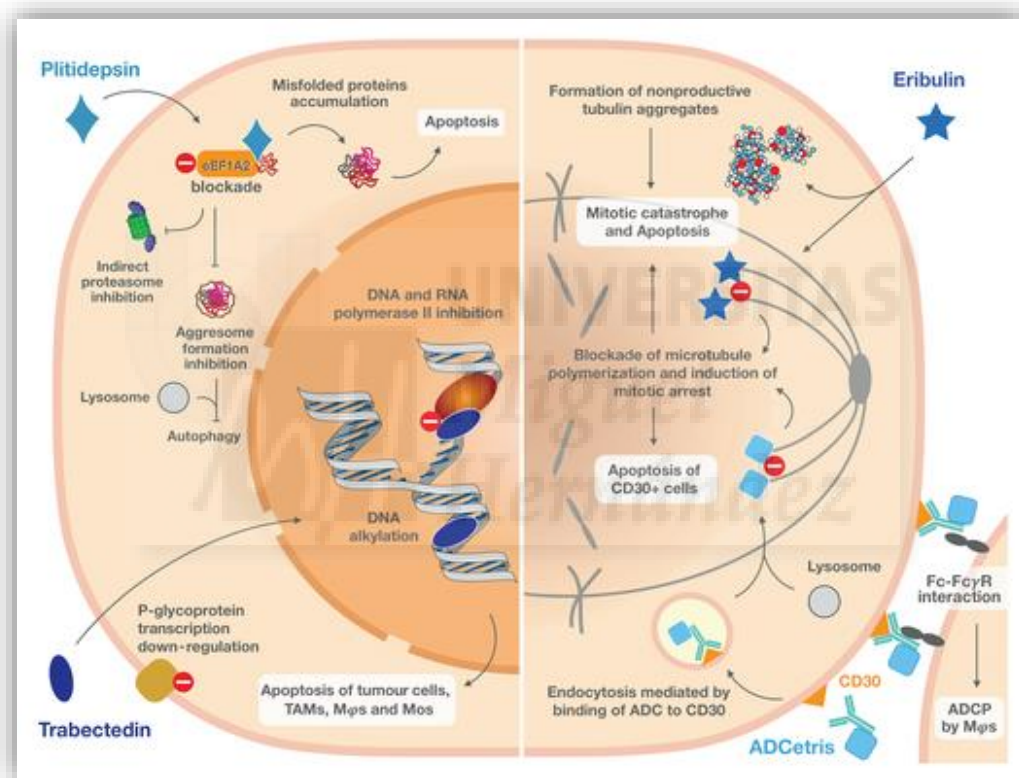


Figura 1. Mecanismos de acción de la trabectedina (*trabectedin*), mesilato de eribulina (*eribulin*), plitidepsina (*plitidepsin*) y brentuximab vedotina (ADCetris) [35]

Por último, existen otros fármacos que, aunque no sean antitumorales como tal, tienen un uso especial en el tratamiento del cáncer. Un ejemplo es la ziconotida (8) (Prialt®), cuyo espejo en el que se mira es la ω -conotoxina MVIIA procedente de la especie de caracol marino *Conus magus* [36], que es un principio activo analgésico con una aplicación bastante extendida en el dolor crónico grave asociado al cáncer.

Compuesto	Fuente marina	Diana farmacológica	Tipo de cáncer
Citarabina	<i>Tectitethya crypta</i>	ADN polimerasa	Leucemia
Trabectedina	<i>Ecteinascidia turbinata</i>	ARN-polimerasa II y ADN	Sarcoma de tejidos blandos
Mesilato de eribulina	<i>Halichondria okadai</i>	Microtúbulos	Cáncer de mama
Brentuximab vedotina	<i>Dolabella auricularia</i>		Linfoma
Polatuzumab vedotina			Linfoma B
Enfortumab vedotina			Cáncer de vejiga
Plitidepsina	<i>Aplidium albicans</i>	eEF1A2	Mieloma múltiple

Tabla 1. Fármacos antineoplásicos aprobados para su comercialización

B. Fármacos en ensayos clínicos en curso: fases I, II y III

Una gran cantidad de fármacos derivados del mar con potencial antineoplásico se encuentran en ensayos clínicos de fases I, II y III, aguardando su oportunidad para ser aprobados y comercializados. Muchos de los mencionados en la publicación de partida, como plocabulina, tisotumab vedotina, taltobulina, discodermolida, soblidotina y un largo etcétera ^[22], aún están en ensayos clínicos de distintas fases. Sin embargo, todavía existen más, y los citados en los párrafos posteriores son algunos ejemplos (tabla 2).

La plinabulina (9) es un derivado del compuesto natural marino halimida, aislada originalmente de una especie de hongo del género *Aspergillus*, y un inhibidor de la polimerización de la tubulina que está en ensayos clínicos de fase I/II y III en

combinación con otros fármacos en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) [21].

Depatuxizumab mafodotina (10), que pertenece al grupo de los ya comentados ADC, se encuentra en ensayos clínicos, al igual que muchos otros fármacos de esta familia, de fase III para el tratamiento del glioblastoma multiforme (GBM) o glioblastoma [37], uno de los cánceres con peor pronóstico que existen. Este ADC se aglutina, gracias a su anticuerpo monoclonal, al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) de las células que lo expresan —o sobreexpresan— y cuyo compuesto activo, la monometil auristatina F (MMAF), derivada de las dolastatinas de *D. auricularia* como la MMAE, tras separarse del complejo, actúa inhibiendo o desregulando el funcionamiento normal de los microtúbulos, provocando de esta forma la muerte celular [38].

El marizomib o salinosporamida A (11), un compuesto perteneciente a la bacteria actinomiceta *Salinispora tropica*, es un inhibidor irreversible y potente del proteosoma: estructura o complejo proteico con función en, junto con la proteína ubiquitina (vía ubiquitina-proteosoma), la degradación de proteínas aberrantes y en la proliferación o en el ciclo celular, entre otras. Actualmente, es el único ejemplar, y el más pequeño identificado, con este mecanismo de acción en ensayos clínicos capaz de, probablemente debido a su arquitectura (figura 2) más lipofílica, cruzar la barrera hematoencefálica (BHE). De esta forma, su candidatura para el tratamiento de los cánceres del sistema nervioso central (SNC) es más que atractiva y, por ello, hoy en día está situado en ensayos clínicos también para contrarrestar el GBM [39].



Figura 2. Marizomib [39]

La lurbinectedina (12), basada en las ecteinascidinas de *E. turbinata* y análoga por tanto de la citada trabectedina, está situada en ensayos clínicos de diferentes fases. Funciona interactuando con el ADN y provocando roturas en él —también se asocian efectos sobre su reparación—, a la vez que inhibe a la ARN-polimerasa II y promueve su degradación por el sistema proteosómico, enfatizando así su acción en los cánceres que dependen en gran medida del mecanismo de transcripción, como el de pulmón de células pequeñas (SCLC) [40,41].

Compuesto	Fuente marina	Diana farmacológica	Tipo de cáncer
Plinabulina	<i>Aspergillus</i>	Microtúbulos	NSCLC
Depatuxizumab mafodotina	<i>Dolabella auricularia</i>		GBM
Marizomib	<i>Salinispora tropica</i>	Proteosoma	
Lurbinectedina	<i>Ecteinascidia turbinata</i>	ARN-polimerasa II y ADN	SCLC

Tabla 2. Algunos fármacos en ensayos clínicos en curso: fases I, II y III

C. Fármacos potenciales en investigación o ensayos preclínicos

La serie de compuestos marinos que presentan una candidatura a agentes antineoplásicos es, como poco, basta. Y, conforme transcurre el tiempo, el número crece y avanza como si de una célula cancerosa se tratase. Una gran cantidad de ellos, como la dolastatina-10, vitilevuamida, didemnina B, frondosido A, geodiamólido H, aeroplisinina-1 y muchísimos otros [22], se plasma y detalla también en el ya aludido artículo. Sin embargo, otros compuestos son igualmente destacables, habiéndose recopilado, aunque todavía existen más, los que se

muestran en el presente apartado. A su vez, estos se han clasificado en función del grupo de organismos de procedencia o aislamiento.

a) Algas

El polisacárido DAEB (13), extraído de las algas verdes (clorofitas) de la especie *Enteromorpha intestinalis* (figura 3), exhibió reducciones en el crecimiento tumoral en ratones debido aparentemente a propiedades inmunoestimuladoras a través de la inducción del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) [21], que interviene en procesos celulares como la apoptosis.

El compuesto *neurymenolide A* (14), aislado de algas rojas (rodofitas) como *Phacelocarpus neurymenioides* o *Neurymenia fraxinifolia*, inhibe la división de las células cancerosas en teoría al actuar sobre el huso mitótico, retardando la polimerización de los microtúbulos [42].

El alolaurinterol (15), derivado del alga roja *Laurencia obtusa*, inhibe a la helicasa o factor de iniciación eucariota-4A (eIF4A), que presenta un importante papel en el correcto funcionamiento de varios procesos vinculados al ARN y es un objetivo terapéutico potencial en una amplia variedad de cánceres [43].

El fucoidan (16), otro polisacárido, aunque sulfatado, obtenido a partir de organismos como las algas pardas (marrones) o feofíceas —*Laminaria digitata*, *Ascophyllum nodosum* o *Fucus vesiculosus*, entre otras— y que es parte de la pared celular de estas, ha sufrido multitud de revisiones debido a sus posibles propiedades terapéuticas, como las vinculadas al cáncer. De esta forma, interactúa con múltiples rutas implicadas en dicha patología, incluidas las vías de señalización PI3K (fosfatidilinositol 3 quinasa)/Akt/mTOR (*mammalian Target of Rapamycin* o diana de la rapamicina en mamíferos) —reguladora de procesos como la proliferación, migración, supervivencia o muerte celular—, MAPK o de las caspasas, que son enzimas clave en la mediación de los procesos apoptóticos, así como con el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las proteínas morfogenéticas

del hueso (BMP) —implicadas en la regulación de la formación del hueso y muy a menudo aumentadas en células cancerosas— y los receptores de estrógenos —trascendentales en los cánceres dependientes de hormonas—. Todo ello lo convierte en un potencial inhibidor del crecimiento celular y, en consecuencia, en una prometedora terapia contra el cáncer ^[44,45].

La sustancia *stylopodione* (17), aislada de las algas pardas del género *Stylopodium* (figura 4), presenta cualidades citotóxicas mediante la interrupción de la formación del huso mitótico y de la polimerización de la tubulina ^[46].

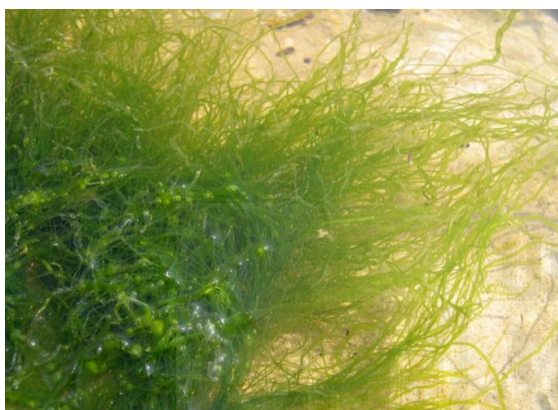


Figura 3. *Enteromorpha intestinalis* ^[47]

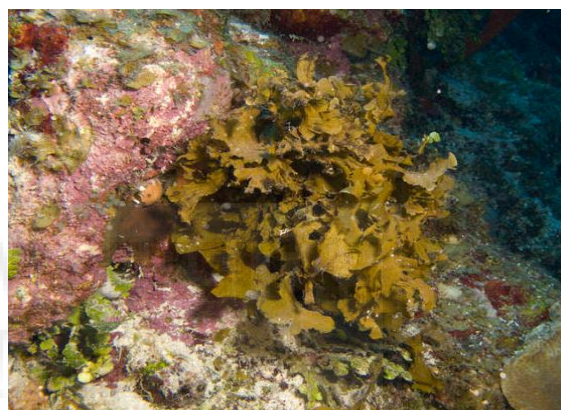


Figura 4. *Stylopodium* ^[48]

La fucoxantina (18), procedente de varias algas pardas, ha demostrado propiedades antiproliferativas en algunas líneas de cáncer ^[49], ejerciendo efectos sobre la estimulación de genes supresores de tumores y la detención del ciclo celular ^[50]. Asimismo, se estima que puede actuar sobre el receptor X de pregnano (PXR), implicado en la transcripción génica y muy posiblemente en el cáncer ^[51]. También se le han atribuido a esta sustancia propiedades antimetastásicas ^[52].

b) Animales

a. Tunicados o urocordados

La eudistomina C (19), englobada dentro de las eudistominas aisladas originalmente de la especie *Eudistoma olivaceum*, ejerce actividad antitumoral al

actuar sobre la subunidad ribosomal 40S y bloquear la traducción proteica. Además, los agentes *mandelalides B* y *E* (20), observados en tunicados del género *Lissoclinum*, han demostrado, tras sendas glicosilaciones, ser citotóxicos al inhibir la respiración aeróbica en varias líneas de células cancerígenas humanas cultivadas, como de pulmón o colon [21].

La micalamida A (21), extraída de tunicados del género *Polysincraton* y de esponjas del género *Mycale*, muestra a distintas concentraciones actividades apoptóticas e inhibitorias del EGF, así como efectos sobre la proteína activadora 1 (AP-1) y el factor nuclear kappa B (NF-κB), dos factores de transcripción asociados con el crecimiento, la supervivencia celular y, en consecuencia, la oncogénesis [53].

El producto *eusynstyelamide B* (22), identificado a partir de *Didemnum candidum*, es capaz de inhibir el crecimiento celular, detener el ciclo celular (figura 5) en fases G₂/M y dañar el ADN. Se ha relacionado dicha actividad antineoplásica con su más que posible acción sobre la inhibición de las topoisomerasas, en concreto la tipo II [54], que son enzimas imprescindibles para modular o mantener la estructura del ADN de forma adecuada, de tal manera que se puedan dar con normalidad o de forma correcta los procesos biológicos.

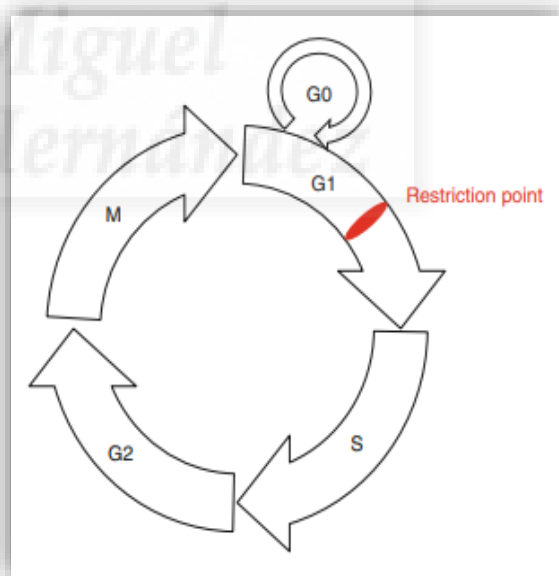


Figura 5. Ciclo celular [55]

Las sustancias *meridianins A-G* (23) son un grupo de inhibidores competitivos del ATP que provienen de *Aplidium meridianum*. Estas inhiben de forma potente y selectiva determinadas enzimas CDK (quinasas dependientes de ciclina),

cuyo papel está vinculado con la regulación del ciclo celular, como CDK1 o CDK5, y otras proteínas quinasas involucradas en el posible desarrollo neoplásico [43].

La cicloxazolina (24), extraída de la especie *Lissoclinum bistratum*, puede provocar la acumulación de células, como las leucémicas *in vitro*, en fases G₂/M y la interferencia con la citocinesis, la separación del citoplasma, por la acción sobre algunas proteínas involucradas en el control del ciclo celular [56].

La ascididemina (25), conseguida a partir de determinados tunicados del género *Didemnum*, posee la capacidad de intercalarse y escindir el ADN a través mecanismos dependientes de ROS (especies reactivas de oxígeno) e inducir apoptosis. Para más inri, inhibe la actividad de la enzima telomerasa, que se encarga de replicar o de mantener la longitud del ADN en los extremos (telómeros) de los cromosomas eucarióticos y cuyo funcionamiento aberrante u excesivo guarda habitualmente una estrecha relación con el cáncer [41].

b. Pepinos de mar

El cucumariosido A2-2 (26), aislado de la especie *Cucumaria japonica*, ha mostrado actividad sobre la viabilidad y proliferación celular, así como en la síntesis de ADN, en la apoptosis o en el bloqueo del transporte de membrana mediado por la glicoproteína P, relacionado con la resistencia a múltiples fármacos [49,53].

Los agentes *philinospide A* y *E* (27), extraídos de la especie *Pentacta quadrangularis*, tienen sobre todo impacto en los procesos antiangiogénicos al interactuar con ciertas vías de señalización como la asociada al VEGF [49].

El glucósido *holotoxin A1* (28), proveniente del ejemplar *Apostichopus japonicus*, induce apoptosis mediante la activación de la esfingomielinasa [53], una enzima encargada de escindir la esfingomielina: esfingolípido con función principalmente estructural en las membranas celulares.

c. Estrellas de mar

El componente *plancitoxin I* (29), derivado del veneno de la estrella de mar *Acanthaster planci* (figura 6), ejerce potencial antitumoral mediante la inducción de ROS o estrés oxidativo, efectos sobre la mitocondria —disfunción mitocondrial—, daño o escisión en el ADN y apoptosis [49,57,58].

Los compuestos luzonicosidos A y D (30), de *Echinaster luzonicus* (figura 7), inducen efectos en la regulación del ciclo celular y la apoptosis mediante la regulación positiva del inhibidor de CDK p21 —que regula negativamente la progresión de dicho ciclo— y negativa de la expresión de la ciclina D1 —que juega un papel importante en la progresión del ciclo celular desde las fases G₀/G₁ a la S—, y de la proteína antiapoptótica Bcl-2 —que pertenece a la familia de proteínas Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) cuya involucración es clave en la regulación de la muerte celular—, seguido de la activación de las caspasas [57,59].



Figura 6. *Acanthaster planci* [57]



Figura 7. *Echinaster luzonicus* [57]

El agente leptaocotensosido A (31), perteneciente a *Leptasterias ochotensis*, inhibe a altas concentraciones (>50 μM) la formación de colonias inducida por EGF y la señalización mediada por MAPK en células epidérmicas de ratón [53].

La combinación de los compuestos *athenosides J y K* (32), de la estrella de mar *Anthenea aspera*, muestra efecto anticancerígeno e inductor de la apoptosis a través de la regulación negativa de la expresión de las proteínas antiapoptóticas

Bcl-XL y de la regulación positiva de la expresión de algunas proteínas proapoptóticas, como Bax y Bak, activándose la cascada de las caspasas [57].

d. Esponjas

La renieramicina M (33), aislada del género de esponjas *Xestospongia* y estructuralmente relacionada con la mencionada trabectedina, induce la muerte celular e inhibe la invasión y migración, actuando entonces como sustancia antimetastásica, en el NSCLC *in vitro* [60]. Además, la renieramicina T (34), también obtenida de este género de esponjas, impulsa la degradación vía ubiquitina-proteosoma de la proteína con función anti-apoptótica MCL1 (*myeloid cell leukemia 1*), que pertenece a la familia de proteínas Bcl-2 y que presenta una alta expresión en cánceres como el de pulmón [61].

El compuesto melonosido A (35), procedente de la especie *Melonanchora kobjakovae*, muestra actividades autofágicas e inhibitorias de los efectos transcripcionales tanto de los vinculados a AP-1 y NF- κ B como de aquellos involucrados en la apoptosis y la transformación celular [53].

El leiodermatólido (36), aislado de las esponjas del género *Leiodermatium*, ha mostrado potenciales efectos citotóxicos y antimitóticos asociados a afectaciones en el funcionamiento normal de los microtúbulos en determinadas líneas celulares de cáncer, como el de páncreas [62,63]. Además, la arenastatina A (37), así como sus análogos, obtenida de la especie *Dysidea arenaria*, también actúa sobre los microtúbulos, pero inhibiendo su ensamblaje.

La aaptamina (38), aislada de esponjas del género *Aaptos*, actúa intercalándose en el ADN y deteniendo el ciclo celular en fases G₂/M, aunque también puede tener efectos sobre la actividad transcripcional dependiente de AP-1 y NF- κ B [64]. Asimismo, la isoaaaptamina (39), obtenida también de este género de esponjas, induce procesos apoptóticos y autofágicos a través del estrés oxidativo mediado por la proteína p62 [65], que tiene gran importancia en una amplia gama de respuestas celulares.

La fascaplisina (40), proveniente de esponjas como las del género *Fascaplysinopsis*, es un inhibidor selectivo de CDK-4 —que juega un papel crucial en la progresión de la célula por las fases G₀ o G₁/S del ciclo celular—, por lo que podría frenar el crecimiento de células, como las endoteliales, y prevenir la angiogénesis [43]. Asimismo, se han demostrado acciones apoptóticas, sobre el VEGF y el propio ADN, como intercalaciones y daños en el mismo [66].

La manzamina A (41), aislada del género *Acanthostrongylophora*, es un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa 3 β (GSK-3 β), una enzima implicada en procesos críticos de biología celular y un objetivo prometedor en la terapia contra el cáncer [43]. También se han descrito efectos en la detención del ciclo celular a través de la activación de la proteína p53, de ciertos inhibidores de CDK, como p21 y p27, y de la inducción de la apoptosis dependiente de caspasas [67].

La crambescidina 800 (42), obtenida de la especie *Monanchora viridis*, ha mostrado efectos citotóxicos en estudios realizados sobre el cáncer de mama triple negativo (TNBC), una neoplasia que, debido a su idiosincrasia, presenta actualmente una complicada, por no decir imposible, instauración de una terapia dirigida efectiva. En cualquier caso, este compuesto presenta mecanismos orientados a arremeter contra las vías de señalización vinculadas a la supervivencia y resistencia a la quimioterapia de este tipo de cáncer. Hay estudios que avalan su capacidad de detener el ciclo celular en las fases G₂/M; reducir la expresión de la ciclina D1, CDK4 y CDK6, que regulan positivamente la progresión del ciclo celular; aumentar la expresión del inhibidor de CDK p21; e inhibir la fosforilación de las rutas asociadas a Akt/mTOR, MAPK y NF- κ B, relevantes en, además del crecimiento y de la supervivencia celulares, la recaída tumoral y la metástasis, entre otros [68]. De forma similar, aunque con moderadas distinciones, actúa el aurantosido C (43) en células también de TNBC, aislado de la esponja *Manihinea lynbeazleyae* [69].

e. Corales

La eleuterobina (44), aislada de especies de coral del género *Eleutherobia*, provoca la disfunción de los microtúbulos mediante su estabilización, de forma mimética, por tanto, al conocido paclitaxel [70].

La sinularina (45), extraída de *Sinularia flexibilis* (figura 8), ha mostrado actividad citotóxica en estudios de células de hepatocarcinoma humano, provocando la detención del ciclo celular en las fases G₂/M —por alterar la expresión de proteínas asociadas a estas—, perjuicios en el ADN —a través de, por ejemplo, la generación de estrés oxidativo (ROS) — y apoptosis [71–73].

El agente 11-dihidrosinulariólido (46), procedente también de *S. flexibilis*, induce la interrupción del ciclo celular en fases G₂/M y la apoptosis mediante diversos procesos, incluyendo la regulación positiva de las proteínas p53 y Bax y la activación de las proteínas serina/treonina quinasa ATM (*ataxia-telangiectasia mutated*) y CHK2 (*checkpoint kinase 2*), que regulan los puntos de control del ciclo celular y la apoptosis en respuesta al daño en el ADN. A su vez, este compuesto media la activación de caspasas y la acumulación de la enzima fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN), lo que conduce a la inhibición de la vía Akt, implicada en la progresión y supervivencia celular [74].



Figura 8. *Sinularia flexibilis* [75]

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- κ B [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 (Mg^{2+}) en células de mamíferos, además de ser un regulador trascendental en la proliferación celular [43].

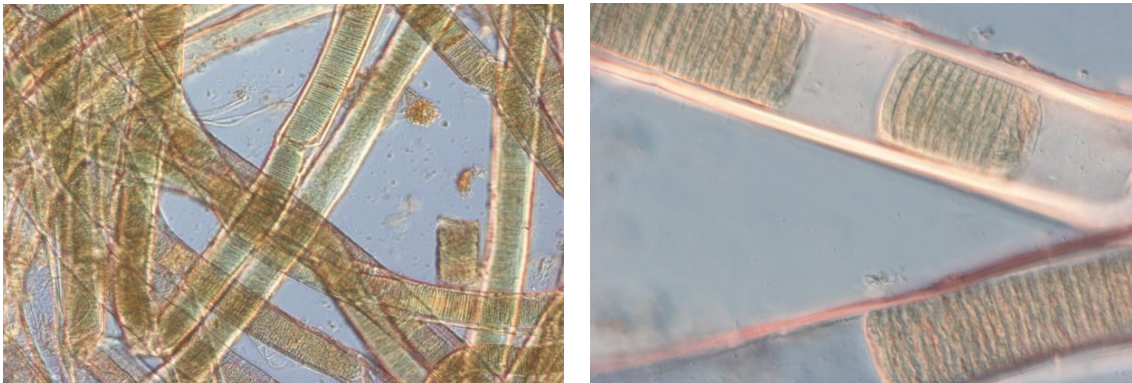
c) Bacterias

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 cervix *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, Barrajon-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).