

# MIRANDO A NUESTRO ENTORNO

## Productos Naturales de Origen Marino, Una perspectiva en el descubrimiento de nuevos fármacos

En memoria a los pioneros P. J. Scheuer y J. B. Faulkner <sup>1</sup>

Desde siempre la naturaleza ha sido una fuente inagotable de compuestos activos que, desde un punto de vista farmacológico, se vienen utilizando con gran efectividad para combatir multitud de enfermedades. Tradicionalmente las plantas y, desde el descubrimiento de las penicilinas, los microorganismos de origen terrestre fueron las primeras fuentes en las que el ser humano ha echado mano para disponer de nuevas armas que puedan ser utilizadas en la curación de graves dolencias tales como el cáncer. Hoy en día aproximadamente el 60% de los compuestos que se usan en diferentes tratamientos de quimioterapias son de origen natural. Son bien conocidos los ejemplos de taxol, etopósido, y podofilotoxina, tres anticancerígenos que se utilizan con gran éxito contra diferentes tipos de tumores. Ejemplos de compuestos derivados de bacterias y microorganismos son la doxorubicina y la bleomicina, ambos procedentes de cultivos de diferentes tipos de cepas de *Streptomyces*.

Recientemente las compañías farmacéuticas han puesto en marcha multitud de programas de *screening* con el sólo propósito de encontrar nuevos compuestos que puedan servir como *cabezas de series* para su posterior desarrollo como candidatos capaces de ofrecer una determinada actividad biológica. Estos estudios



Jaime Rodríguez González

Departamento de Química Fundamental,  
Área de Química Orgánica  
Facultad de Ciencias, Campus da Zapateira  
Universidade de A Coruña  
15071 A Coruña  
E-Mail: jaimer@udc.es

robotizados y basados en diferentes estrategias de química combinatoria son idóneos para analizar miles de compuestos al año con sus correspondientes actividades farmacológicas. Esta aproximación para descubrir un medicamento mediante algún tipo de selección, es desde un punto de vista evolutivo, algo que la naturaleza lleva haciendo durante millones de años de forma natural.

El mar no es más que un caso particular de selección natural. Cerca de tres cuartas partes de la superficie terrestre están cubiertas por océanos, siendo este hecho diferencial de nuestro planeta, el que hace que en él puedan sobrevivir una gran variedad de flora y fauna. Según diferentes estudios más de diez millones de especies, de las que sólo se conocen una pequeña parte, son las que viven en medios marinos y cuya adaptabilidad, en numerosísimos casos no tienen ningún precedente en el medio terrestre.



Los océanos son los mayores centros de biodiversidad, con 34 filos representados frente a los 17 que se encuentran en tierra. En las barreras de coral se piensa que la densidad de especies es de 1000 por metro cuadrado. Dada esta realidad el descubrimiento de nuevos medicamentos se ha dirigido hacia este rico ecosistema.

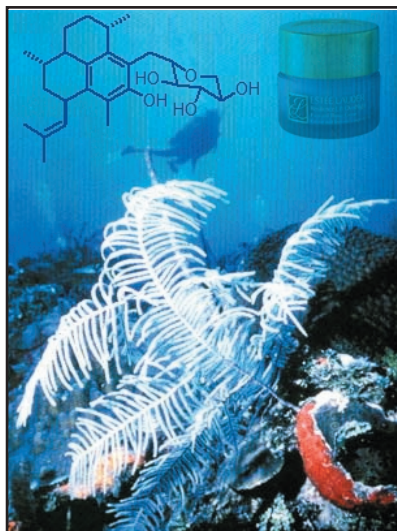
Muchos de estos animales coexisten en ecosistemas densamente poblados, careciendo de movilidad y disponiendo de un sistema inmunológico muy primitivo. Por todo ello han evolucionado produciendo compuestos derivados de su metabolismo secundario para defenderse de sus predadores, para o bien atraer o bien inhibir a otros organismos con el fin de que vivan

Tabla 1. Ejemplos de productos de origen marino

Productos	Principios Activos	Fuente	Uso
Polisacáridos de algas	Carragenanos	Algas rojas	Cosméticos, elaboración de postres lácteos, espesantes
Glicosamina-glicanos	Sulfato de condroitina	Peces	Cosméticos, anticoagulante, reemplante de tejidos
Colágeno	-	Peces	Cosméticos
Quitosan	$\beta$ -(1-4)-N-Acetilglucosamina	Crustáceos	Cosméticos, coloides, microencapsulación

Tabla 2. Ejemplos de productos de origen marino

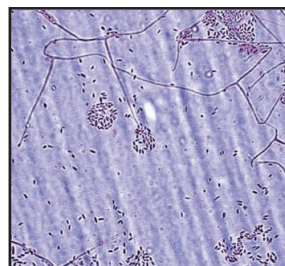
Nombre genérico	Otros nombres	Fuente	Actividad	Año de comercialización
Ácido kaínico	-	Alga roja <i>Digenea simplex</i>	Antihelmíntico	1954
Ara-C	Citarabina, aracitina alexan, laracit	España <i>Cryptotethya crypta</i>	Leucemia, linfomas no Hodgkinianos	1972
Cefalosporinas	Bidroxyl Cedroxim Cefadriil, Cefaval	Hongo marino <i>Cephalosporium acremonium</i>	Antibiótico	Después de 1964 Actualmente en la ter- cera generación
Ara-A	Vidarabina, Vira-A	España <i>Cryptotethya crypta</i>	Antiviral	1969
Zicotonide (SNX111)	-	Gorgonia <i>Eunicella cavoloni</i> Molusco <i>Conus magus</i>	Analgésico	2000



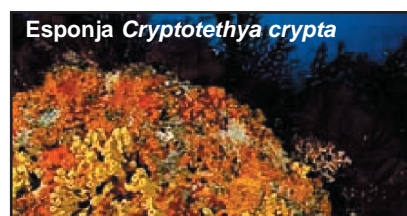
ResilienceR (Estée Lauder) contiene un extracto de la Gorgonia *Pseudoterogorgia elisabethae*



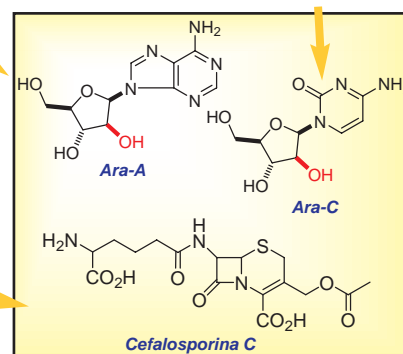
*Gorgonia Eunicella cavoloni*



*Cephalosporium acremonium*



Esponja *Cryptotethya crypta*



cerca o lejos de ellos.<sup>2</sup> Se cree que los mecanismos por los que se previenen de la predación implican una interacción enzima-receptor muy similar a los procesos biológicos que se producen en enfermedades humanas: por ejemplo, se han identificado un gran número de compuestos naturales que son capaces de inhibir la división celular, un proceso primordial cuando se trata de encontrar un compuesto anticancerígeno. Una medida de la importancia del campo de los productos naturales marinos nos la da el hecho de que en los últimos años se han presentado una gran multitud de patentes de aplicación relacionadas con este tipo de compuestos, más de 300 en el período 1999-2001. La aplicabilidad de estas patentes suelen estar centrada en su posible utilidad como productos farmacéuticos aunque existen otras aplicaciones tales como aditivos, cosméticos e incluso como "bioherramientas" en ciencias médicas. La gorgonia *Pseudoterogorgia elisabethae* es un ejemplo en el que el campo de aplicación de los productos marinos se puede utilizar de una manera diferente al descubrimiento de nuevos medicamentos. Los extractos de esta muestran actividad antiinflamatoria y en la actualidad se utiliza como ingrediente añadido a un producto cosmético de la casa Estée Lauder denominado Resilience<sup>R</sup>. Este producto obtiene unos beneficios anuales de aproximadamente 750.000 euros y la actividad de los extractos de la gorgonia es debida a unos glicósidos diterpénicos muy poco usuales denominados pseudoterósinas (ver dibujo debajo de la tabla 2).<sup>3</sup>

Desde los primeros intentos en investigar el posible potencial de los organismos marinos como fuente de productos de interés farmacológico, el hombre se encontró con dos problemas importantes que fue poco a poco solucionando. El estudio del medio marino en sí no era muy fácil ya que las fuentes naturales no eran muy accesibles. Con el descubrimiento de los actuales métodos de buceo se disponen de equipos muy sofisticados que hacen posible la recogida de los organismos de una manera más o menos sencilla. Un segundo problema fue la limitación de la cantidad de muestra que se aislaba del organismo, en la mayoría de los casos en muy baja proporción. Esto restringía claramente la posibilidad de resolver la estructura del compuesto y la realización de ensayos farmacológicos profundos. Con la aparición de los nuevos métodos espectroscópicos y cromatográficos y la gran evolución de la resonancia magnética nuclear así como la espectrometría de masas, nos ha permitido bajar a umbrales extremadamente pequeños las cantidades de muestra mediante la cual se puede deducir una estructura desconocida.<sup>4</sup> También se han puesto a punto modelos sencillos de ensayos clínicos en donde la cantidad de muestra no es ningún problema.

### En búsqueda de compuestos marinos activos

Según estudios preclínicos realizados por el Instituto Nacional del Cáncer de EEUU, cerca del 1,8% de los extractos de origen marino mostraron actividad antitumoral, frente a un porcentaje del 0,4 que se encontró en

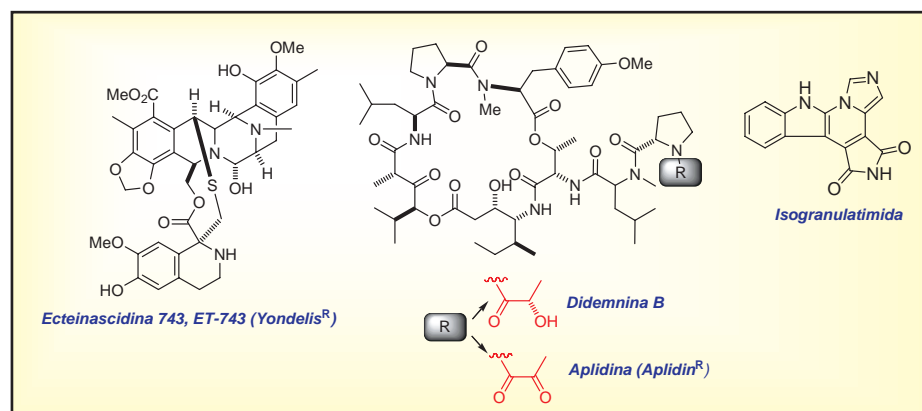
**Tabla 3.** Estado actual de compuestos de origen marino en ensayos clínicos

Nombre	Organismo	Actividad	Ensayos clínicos
<b>Eponjas</b>			antitumoral
Discodermolido	<i>Discodermia dissoluta</i>		
Isohomohalichondrina B	<i>Lissodendoryx</i> sp.	antitumoral, inmunosupresor	
Bengamida	<i>Jaspis</i> sp.	antitumoral	Fase I
Hemiasterlina	<i>Cymbastella</i> sp.	antitumoral	Fase preclínica
IPL-567 (Contignasterol)	<i>Petrosia contignata</i>	antiviral y antitumoral	Fase preclínica
KRN 7000 (Agelasfina)	<i>Agelas mauritiana</i>	antiinflamatoria	Fase preclínica
Micaperóxido	<i>Mycale</i> sp.	antitumoral	Fase I
<b>Tunicados</b>		antiviral	Fase I
Aplidina (Aplidin™)	<i>Aplidium albicans</i>		Fase preclínica
Ecteinascidina 743 (Yondelis™)	<i>Ecteinascidia turbinata</i>	antitumoral	antitumoral
Isogranulatimida	<i>Didemnum granulatum</i>	antitumoral	Fase II
<b>Moluscos</b>			Fase II y III
Dolostatina 10	<i>Dolabella auricularia</i>		antitumoral
Auristatin PE	<i>Dolabella auricularia</i>	antitumoral	Fase preclínica
Kahalalido F*	<i>Elysia</i> sp.	antitumoral	Fase II
ES-285	<i>Mactromeris polynyma</i>	antitumoral	Fase II
<b>Otros</b>		antitumoral	Fase I
Escualamina	<b>Tiburón</b> <i>Squalus acanthias</i>		Fase preclínica
Briostatina 1	<b>Briozoo</b> <i>Bugula neritina</i>	antitumoral	
Cryptoficina 52	<b>Cianobacteria</b> <i>Nostoc</i> sp.	antitumoral	Fase II
Tiocoralina	<b>Actinomiceto marino</b> <i>Micro-</i>	antitumoral	Fase II
Euleutherobin	<i>monospora marina</i>	antitumoral	Fase I
	<b>Coral blando</b> <i>Euleutherobia</i> sp.		Fase preclínica

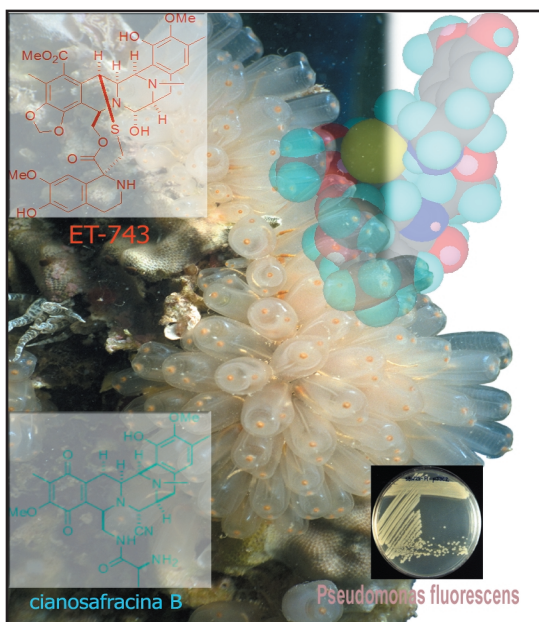
extractos de microorganismos y plantas de origen terrestre.<sup>5</sup> Dentro de estos los que dieron resultados más prometedores fueron las esponjas y briozoos, cerca del 10%, aunque, como veremos más tarde, los tunicados han sido los que han dado compuestos que están más cerca de ser aprobados por las distintas agencias del medicamento para ser comercializados y utilizados como fármacos. El potencial de los productos marinos clínicamente disponibles hoy en día se reduce a Ara-C (citarabina) y Ara-A (vidarabina), dos compuestos basados en arabinonucleósidos aislados en los años 50 por Bergmann, Feeney y Burke de la esponja *Cryptothethya crypta* (y más recientemente de la gorgonia *Eunicella cavoloni*), y que se utilizan para el tratamiento de algunas leucemias y linfomas no Hodgkinianos y como antiviral respectivamente. También no debemos olvidarnos que, formalmente las cefalosporinas aisladas en 1948 por Brotzu del hongo marino *Cephalosporium acremonium*, y que deben ser consideradas como productos de origen marino.

En este momento se conocen cerca de trece mil com-

puestos aislados de fuentes marinas con gran variedad de esqueletos y con estructuras que no se han descrito con anterioridad en organismos terrestres.<sup>7</sup> Aunque muchas de estas estructuras se han encontrado en organismos que viven en grandes latitudes (Mar del Norte) el foco de mayor atención por parte de los investigadores han sido los trópicos. Es muy conocido que en ellos existe una gran biodiversidad de especies y por lo tanto son lugares en donde se espera un mayor estrés evolutivo que se plasmaría en la producción de toxinas de defensa. Es de mencionar que, con raras excepciones, no es muy grande el conocimiento de la química de organismos de aguas profundas (más de 40 metros) y en los últimos años se han hecho esfuerzos en este sentido, aunque su recolección implica la utilización de batiscafos y otro tipo de equipos muy costosos y no disponibles para toda la comunidad científica. Otra fuente no muy explorada son los microorganismos marinos, no obstante en los últimos diez años se ha ido actualizando el conocimiento de las técnicas de cultivo y estudio. Según palabras del profesor W.



Productos aislados de tunicados en estudios clínicos



**Figura 1.** ET-743 se aísla del tunicado *Ectiascidina turbinata* pero su suministro en grandes cantidades se obtiene por semi-síntesis a partir de cianosafracina, compuesto que se obtiene por fermentación de la bacteria *Pseudomonas fluorescens*.

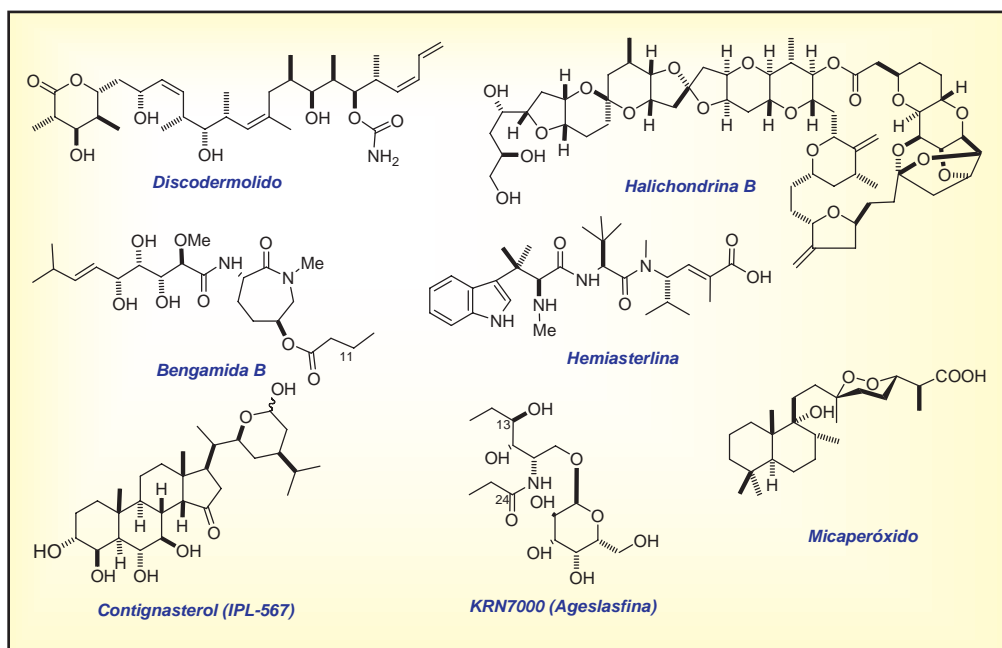
Fenical del Instituto Oceanográfico de Scripps (San Diego), sólo el 1% de los microorganismos marinos han llegado a ser cultivados, lo que implica un desconocimiento actual del 99% restante.<sup>8</sup> ¡Todo un nuevo mundo abierto para ser explorado!

Del análisis de la bibliografía podemos concluir que son las esponjas los organismos centro de un mayor número de estudios químicos, seguidas muy de cerca por los cnidarios, algas, moluscos, tunicados y equinodermos. De todos ellos se conocen más de 500 compuestos descritos con alguna actividad biológica, siendo el campo del cáncer el más estudiado y el que merece una mayor atención. En la tabla 3 se resume un

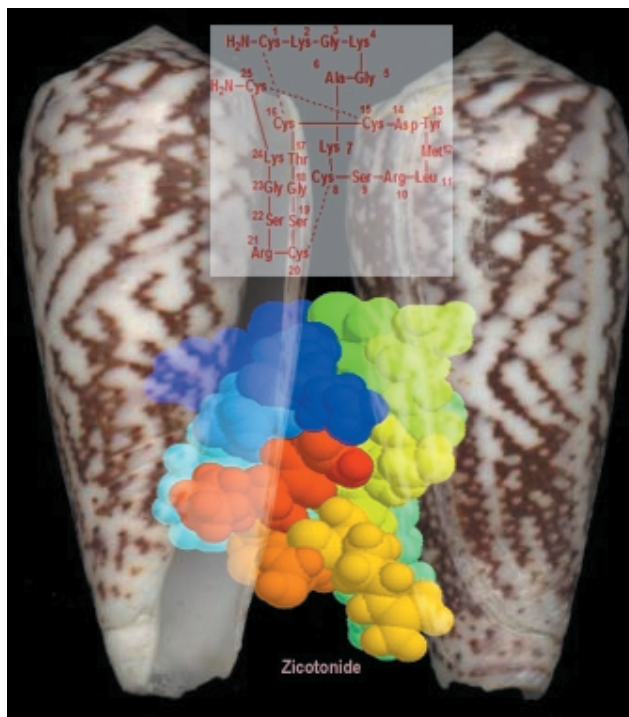
listado de productos de origen marino que se pueden considerar más representativos y que han sido seleccionados para ensayos clínicos. Es de suponer que al menos tres o cuatro sean capaces de pasar los duros controles de las agencias del medicamento y poder ser comercializados en los próximos diez años. Este proceso de regulación de un medicamento hasta que sale al mercado puede durar una media de 5 a 7 años, con un coste variable que ronda los cien millones de euros.

## Tunicados

Los tunicados son animales de aspecto sencillo que presentan estructuras muy complejas como estómago o ganglio cerebroide. El grupo comprende a las ascidias (de vida sésil o incrustante) y a los taliáceos (animales coloniales). El cuerpo está rodeado por una cubierta resistente denominada "túnica" que da nombre al grupo. En el campo de los compuestos de origen marino que están bajo ensayos clínicos como agentes anti-tumorales el alcaloide ecteinascidina ET-743 es de lejos el que se encuentra en estado más adelantado. Conocido con el nombre comercial de Yondelis<sup>TM</sup>, está siendo desarrollado por la empresa de biotecnología Pharmamar perteneciente al grupo español Zeltia. Durante los dos últimos años se ha avanzado de una forma decisiva en el progreso de este compuesto, y en la actualidad cuenta con cerca de 1300 pacientes tratados en más de 40 hospitales de Estados Unidos y Europa y se encuentra en finales de fases II y III de ensayos clínicos. En el año 2001 la Agencia Europea del Medicamento designó a ET-743 como "fármaco huérfano"<sup>9</sup> para el tratamiento del sarcoma de tejidos blando (STB) y una vez que el medicamento obtenga la autorización para su comercialización tendrá la exclusividad durante 10 años para ser utilizado en la Unión Europea. Es de destacar que el compuesto tanto para su comercialización, que se espera que se produzca en el año 2003, como para la realización de todos los ensayos clínicos se produce mediante una eficiente semi-síntesis en 15 pasos a partir del antibiótico



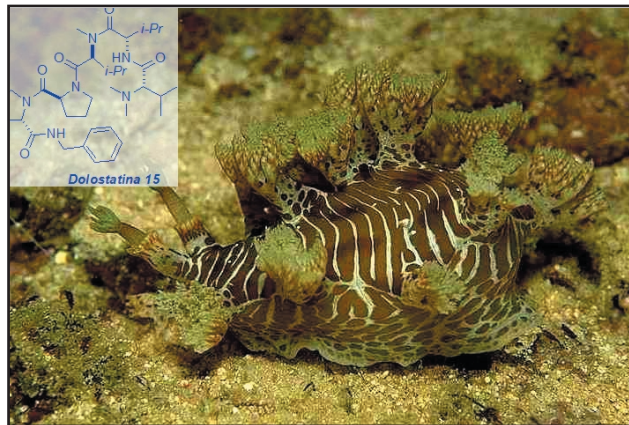
Ejemplos de productos aislados de esponjas en estudios clínicos



**Figura 2.** Del molusco *Conus magus* se aísla un potente tranquilizante denominado conotoxina SNX-111 (ziconotide)

cianosafracina B, fácilmente disponible en escala de kilogramos por fermentación de la bacteria *Pseudomonas fluorescens* (ver figura 1).<sup>10</sup> De esta manera Pharmamar se introducirá en un mercado que mueve aproximadamente 16 mil millones de euros, y que crece anualmente.

Otro compuesto con patente de Pharmamar aislado de un tunicado es la aplidina (Aplidin™) un dihidroderivado de la didemna B. Esta última es un depsipéptido aislado de *Trididemnun solidum* que ha sido retirado recientemente de los estudios clínicos de fase II como anticancerígeno debido a su toxicidad. Aplidina se aísla de otro tunicado del mar Mediterráneo *Aplidium albicans*, aunque el suministro del compuesto para los ensayos clínicos proviene de la síntesis total del mismo. Los resultados obtenidos del programa en fase I, centrado en la evaluación del perfil de seguridad del



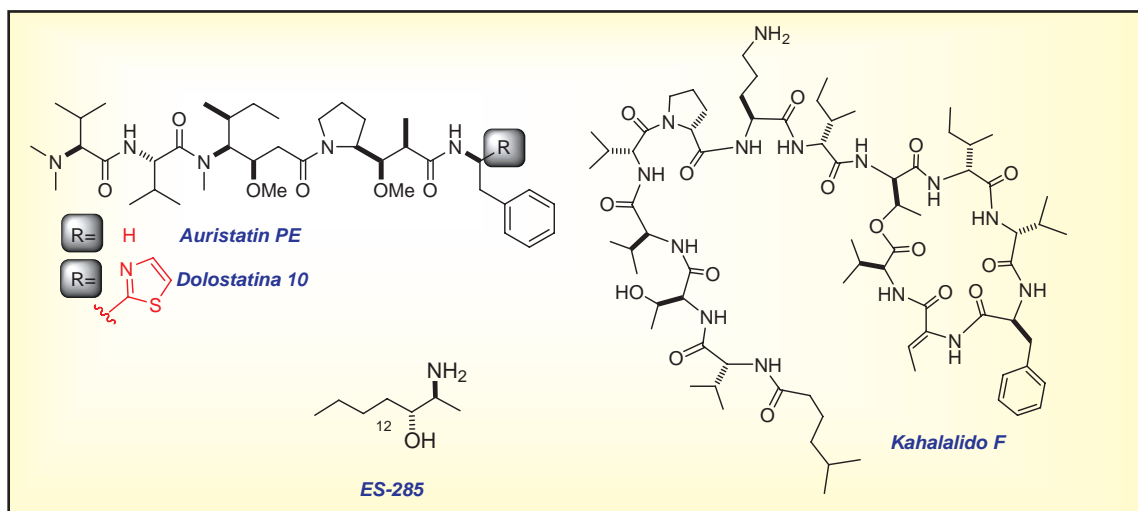
**Figura 3.** Dolostatina 15 es un análogo sintético de dolostatina 10, un péptido que se aísla del molusco *Dollabella auricularia*.

producto y en el análisis del tiempo de infusión y frecuencia ideal de administración, han demostrado la actividad de Aplidin™ en pacientes adultos en cánceres renales, linfomas, colorectales que son resistentes a otro tipo de agentes convencionales.

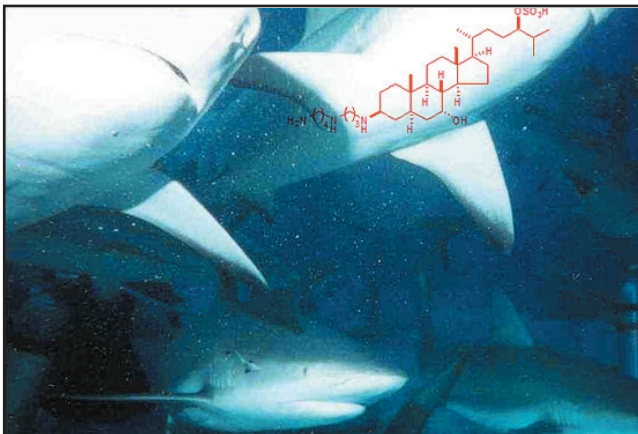
Con un mecanismo de acción diferente, isogranulatimida está siendo estudiado por la empresa canadiense Kinetik. Se trata de un alcaloide aislado de otra ascidia (tunicado) y cuya disponibilidad para posteriores análisis clínicos como anticancerígeno está también asegurada, pues recientemente se ha sintetizado de una forma muy sencilla y con muy buenos rendimientos.<sup>11</sup>

## Esponjas

Son los organismos pluricelulares más sencillos, puesto que no poseen órganos ni tejidos, tan sólo tienen células con funciones diferenciadas, pero que, sorprendentemente, son capaces de producir más tipos de metabolitos secundarios en comparación con otros organismos marinos: doce veces más que cnidarios y algas, siete más que tunicados y cinco más que moluscos y equinodermos. Se conocen cerca de cuatro mil productos descritos de esponjas, siendo en la actualidad, tal como se ha dicho anteriormente, los arabinucleósidos Ara-A y Ara-C los únicos medicamentos que se comercializan basados en los productos iniciales ais-



Productos aislados de moluscos en estudios clínicos



**Figura 4.** Los tiburones es uno de los pocos animales en donde no se ha detectado ningún tipo de cáncer. La escualamina, un producto inhibidor de la angiogénesis, se cree que uno de los responsables de este hecho.

lados de la esponja *Cryptotethya crypta*. Sin embargo existen aproximadamente 20 compuestos que están en fases clínicas o preclínicas y que han mostrado muy prometedoras actividades como antivirales (las hemisterlinas<sup>12</sup> y micaperóxido), anticancerígenos (bengamida B, agelasfina) o antiinflamatorios (constigmasterol en fase I). En estado más avanzado se encuentra discodermólido, un macrólido que presenta también actividad inmunosupresora, inhibe la polimerización de tubulina mediante un mecanismo de acción similar al taxol, inhibiendo además el crecimiento de células tumorales resistentes a este último.

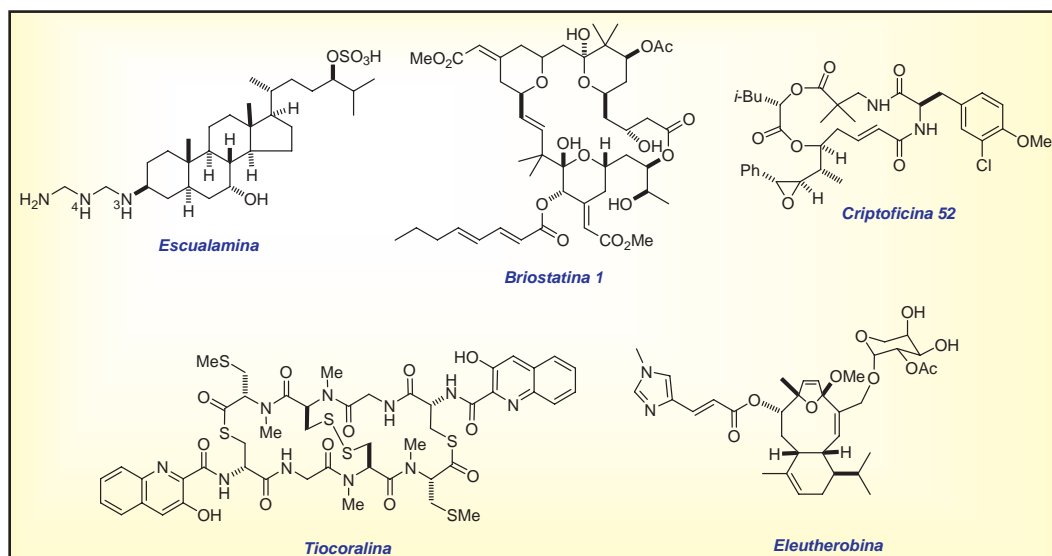
Halichondrina B es un ejemplo muy clarificador en como se puede "domar" a la naturaleza para producir un compuesto adecuado. Este compuesto (y sus análogos que están en estudios clínicos homohalichondrina B y isohomohalichondrina B) se encuentran en cantidades muy pequeñas en su fuente natural, la esponja *Halichondria* sp. Se necesita una tonelada de organismo para aislar 310 mg de halichondrina B, por lo que el suministro natural debe ser desechado por razones ecológicas. Sin embargo estudios realizados en el Instituto del Agua y la Atmósfera de Nueva Zelanda se consiguieron unos cultivos de una fuente alternativa, la esponja

*Lissodendoryx* sp, con toda la dificultad que conlleva el cultivo de la misma, obteniéndose finalmente los compuestos buscados en muy buenas cantidades, asegurándose de esta manera el que si alguno de los compuestos se llega a comercializar se puedan disponer anualmente de aproximadamente 5 kg de producto.<sup>13</sup>

## Moluscos

Mientras existen un gran número de compuestos de origen marino con resultados prometedores en el campo de los anticancerígenos, los océanos también es fuente de otro tipo de compuestos con aplicaciones en otras áreas de las enfermedades humanas. Es el caso de del péptido  $\omega$ -conotoxina MVIIA (SNX-111, ver figura 2), el cual ya ha completado la fase III de ensayos clínicos como tranquilizante del dolor en enfermos con cánceres o SIDA. El compuesto ya está en el mercado desde el año 2000 con el nombre comercial de Zicotonide, se trata de un péptido lineal compuesto por 25 aminoácidos y que se encuentra junto con otros muy similares (llamados conotoxinas) en el veneno del molusco *Conus magus*. Las conotoxinas son segregadas en las picaduras del este molusco con concha, siendo estas incluso mortales para el hombre, pero afortunadamente en cantidades adecuadas presentan una propiedad analgésica 1000 veces más potente que la morfina.

Volviendo al campo de los anticancerígenos, dolostatina 10 es un péptido que se aísla en pequeñas cantidades del conejo de mar (molusco) *Dollabella auricularia*. Este pentapéptido está siendo investigado también mediante ensayos clínicos (fase II) bajo la tutela del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU, en pacientes con linfomas y leucemias crónicas. La historia detrás de dolostatina 10, (y de su análogo auristatina PE) es uno de los ejemplos en los que la fuente para conseguir el compuesto en un principio debe ser cambiada por motivos ecológicos. Los primeros estudios para determinar la estructura se realizaron con la extracción de ¡1600 kilos! de molusco, ya que el compuesto se encontraba en cantidades del 10<sup>-6</sup>-10<sup>-7</sup>% en el organismo. Todos los estudios clínicos se han venido realizando



Productos aislados de otros organismos marinos en estudios clínicos



**Figura 5.** El suministro de briostatina 1 está asegurado mediante técnicas de cultivo acuático del briozoo *Bugula neritina*

con dolostatina-10 sintética producida desde 1995 mediante síntesis total, aunque actualmente existen análogos como la dolostatina 15 (LU1013793), que también están en fases clínicas avanzadas como anticancerígeno (ver figura 3).

La empresa española Pharmamar tiene protegido bajo patente también un compuesto aislado de un molusco en estados muy avanzados desde el punto de vista clínico. Se trata de kahalalido F, un ciclodepsipéptido aislado del molusco *Elysia* sp., cuya síntesis mediante química en fase sólida ha sido recientemente publicada, garantizando de este modo el suministro del compuesto para iniciar fase III y una posible comercialización del mismo en un futuro.<sup>14</sup>

Por último cabe destacar que también hay estructuras muy sencillas, como el ES-285, que poseen interés como antitumorales. Este compuesto se aisló de otro molusco y también está siendo desarrollado como antitumoral por Pharmamar.

### Otros organismos de interés

Desde principios de 1997 se estudia con especial interés la escualamina, otra sustancia que ha mostrado ser de especial importancia en la lucha contra el cáncer. La escualamina es un inhibidor de la angiogénesis, proceso por el cual los tumores inducen el crecimiento de vasos sanguíneos que les abastecen de nutrientes. Este descubrimiento se debe a científicos de Pensilvania (EE.UU.) en sus investigaciones sobre la mielga (*Squalus acanthias*), un tiburón de pequeño tamaño y medianamente extendido. Según explican estos investigadores, la escualamina se une a las células de los vasos sanguíneos que se están creando alrededor del tumor desequilibrando el pH de la célula, haciéndola más ácida de lo normal, por lo que pierde la capacidad de reproducirse, impidiéndose así la formación de vasos que puedan nutrir al tumor. Por el momento ha demostrado ser efectivo en tumores cerebrales de las ratas, reduciéndolos de tamaño considerablemente.<sup>15</sup>

Uno de los compuestos que ha sido objeto de un mayor número de estudios clínicos es el macrólido briostatina aislado del briozoo *Bugula neritina* por el Pr. George Pettit, en la Arizona State University. Este compuesto

está siendo utilizado en 14 estudios clínicos diferentes, todos ellos bajo la tutela del NCI, en distintas terapias combinadas como anticancerígeno. Son de destacar los estudios en fase II en hospitales de los estados de Illinois, Indiana y Michigan en combinación con interleukina-2 en el tratamiento de inmunoterapia en cánceres renales muy avanzados. Otras combinaciones que se están ensayando son con vincristina para linfomas relacionadas con el virus del SIDA, o con cisplatino en cánceres recurrentes de ovario. El problema más crucial con briostatina es el suministro del compuesto. Se supone que la demanda en el futuro de este posible medicamento sea de 50-100 gramos al año, cuando ¡1 g de briozoo produce 7-8 µg de compuesto!. Ya que no se dispone hasta la fecha de ningún método sintético para obtener briostatina, la empresa californiana CalbioMarine Technologies en Carlsbad, ha solventado el problema de suministro, ya que ha sido capaz de cultivar el organismo en paneles apropiados (ver figura 6) a una profundidad de 15-40 m de agua mediante una aproximación de acuocultivo.

Tiocoralina (también con patente de Pharmamar) es otro antitumoral y antibiótico aislado de actinomiceto marino y constituye un ejemplo muy curioso de octadepsipéptido con simetría C2. A punto de entrar en ensayos de fase I recientemente ha sido sintetizado por Dale L. Boger.<sup>17</sup>

Otro antitumoral que está en ensayos clínicos contra cánceres de mama y ovario es la cryptoficina 52, un derivado sintético de los ciclodepsipéptidos cryptoficinas. Estas se aíslan de la cianobacteria *Nostoc* sp. y se sabe que el mecanismo de acción de este tipo de compuestos ha sido asociado a la desestabilización de microtúbulos y a la inducción a la fosforilación de una enzima involucrada en procesos de muerte celular (apoptosis). En los ensayos clínicos se viene utilizando en combinación con otros agentes antitumorales como el 5-fluorouracilo o el irinotecan.

Taxol es actualmente uno de los agentes anticancerígenos más efectivos que se conoce, sin embargo presenta limitaciones debido a la resistencia multidroga y a la falta de solubilidad en agua del compuesto, lo que limita su mecanismo de actuación en la célula. En los últimos años se han buscado compuestos con mecanismos de acción parecidos, entre los que cabe destacar el ya mencionado discodermólido y las eleutherobinas, unos glicósidos de naturaleza diterpénica que se aíslan del coral blando *Euleutherobia* sp. y cuya síntesis ha sido publicada por Danishefsky.<sup>18</sup>

### ¿Cuál es el origen de estos compuestos?

La mayoría de los invertebrados marinos viven asociados a microorganismos, incluyendo bacterias, cianobacterias y hongos. Estas asociaciones simbióticas en algunos casos pueden llegar a constituir hasta el 40% de la biomasa del animal, tal como ocurre en la esponja *Aplysina aerophoba*. Por otro lado muchos microorganismos no sólo sirven como fuente de alimentación, sino que también son aprovechados como agentes fijadores de nitrógeno y carbono, involucrándose incluso en la biosíntesis de los metabolitos secundarios.

darios. Las esponjas del género *Halichondria* poseen un potente inhibidor de fosfatasa, el ácido okadaico, el cual es producido por dinoflagelados que viven en la superficie de la esponja. Este no es el único caso encontrado, se conocen muchos otros en donde se ha hallado que el microorganismo se encarga de hacer un tipo de metabolitos, mientras que en el microorganismo en donde se hospeda se responsabiliza de la biosíntesis de otros compuestos totalmente diferentes.

Recientemente también se ha descubierto una asociación entre el briozoo *Bugula neritina* y una bacteria simbiote *Candidatus Endobugula sertula*, que en realidad también está involucrada en la biosíntesis del macrólido briostatina, tal como lo han demostrado unos estudios en donde la eliminación de la bacteria produce una disminución drástica en la producción del compuesto.<sup>19</sup>

De cualquier modo estas asociaciones, del todo beneficiosas para ambos organismos, permiten una interacción que implica la biogénesis de un metabolismo más complejo y que desde el punto de vista del químico orgánico se materializa en complejidad estructural, y por lo tanto otro medio de producción de nuevos medicamentos con actividades desconocidas.

Cómo punto final podemos decir que el campo del descubrimiento de nuevos medicamentos, la originalidad y variedad de las estructuras de origen marino encontradas en los últimos 30 años, y vistas sus potentes actividades biológicas constituyen dominios de trabajo muy tentadores no sólo cuando se usan directamente como fármacos, sino en la medida en que sus esqueletos pueden constituir prototipos para posteriores modificaciones sintéticas. Tanto la búsqueda de estas dianas farmacológicas como el reto que conlleva desde un punto de vista sintético, el disponer del compuesto seguirán moviendo a farmacólogos y químicos en la búsqueda de estos cabezas de serie.<sup>20</sup>

## El Futuro

Sin duda en los próximos años observaremos avances en nuevos métodos biotecnológicos para mejorar la búsqueda de medicamentos. Entre ellos debemos citar el de la exploración de nuevos hábitats y el progreso en

el campo del cultivo de microorganismos, incluido los simbioses. También con en desarrollo de nuevas estrategias de *screening* se expandirá a su vez la investigación tanto los mecanismos de acción como en el establecimiento de las bases para mejorar la producción de bioproducto marinos mediante la utilización de clonación y mejora de la ruta biogenética responsable. Con el avance de los métodos automatizados de secuenciación de ADN en los últimos años se han terminado el mapa genéticos de microorganismos tan comunes en aguas marinas como son las archeobacterias *Methanococcus jannaschii* y *Vibrio cholerae*, y muy recientemente de especies de peces cebr y pez globo, uno de los primeros animales en ser secuenciado su genoma. Estos métodos genómicos y proteómicos buscarán la sobreexpresión de los genes responsables de la producción de los metabolitos secundarios, para disponer de esta manera de grandes cantidades de producto. Esta aproximación, que parece muy lejana en el tiempo, es hoy en día una realidad, ya que existen estudios de clonación de microorganismos con los genes responsables de la formación del metabolito secundario y con resultados tan espectaculares que el futuro empieza a construirse en base a estos estudios.

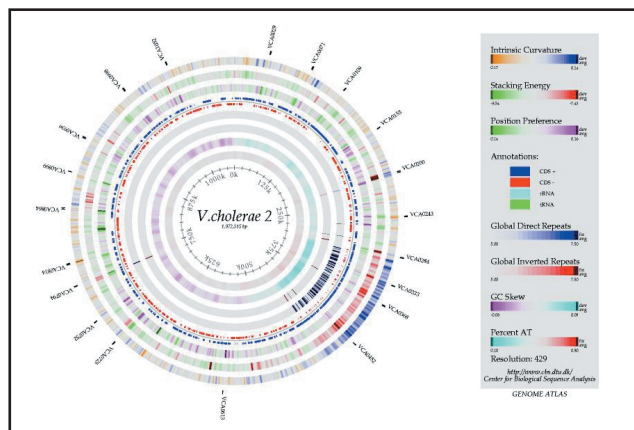


Figura 6. Mapa genético de la bacteria *Vibrio cholerae*

## BIBLIOGRAFIA

1. En los últimos dos meses hemos perdido a dos de las personalidades más importantes en el campo de los compuestos marinos. En Enero de este año nos dejó **Paul J. Scheuer**, sin duda el pionero del campo, discípulo de Robert Woodward se trasladó a la Universidad de Hawai en donde realizó su investigación durante casi 50 años. Desgraciadamente su pérdida hay que unirla a otro pionero, **John B. Faulkner** que nos abandonó en Noviembre del 2002; sus artículos de revisión sobre productos marinos en *Natural Products Reports* se hicieron rápidamente

famosos desde finales de los setenta y eran la fuente bibliográfica fundamental en el campo. Desde el Instituto de Scripps en San Diego dirigió un nutrido número de especialistas que en la actualidad continúan con estudios en el campo en otras universidades e instituciones.

2. Marine invertebrates defenses. Pawlik, J. *Chemical Rev.* 1911-1922, **1993**. Swearingen, D. C., Pawlik, J. R. *Mar. Biol.* 131, 619-627, **1998**.

3. Las tablas 1, 2 y 3 han sido adaptadas y actualizadas de *Testing the water*, Jaspars, M., *Chemistry and Industry*, 51, 1999; y

de *Marine Pharmacology*, Mayer, A. M.S., Lehmann, V. K. B. *The Pharmacologist* 42, 62-69, 2000 y de la referencia 20.

4. *Drugs from the Sea*, Ed. By Fusetani N., Karger, **2000**. Exploring the Ocean - Starting the case for Chemistry, Scheuer, P. J. *Journal of Chemical Education*, 76, 1075-1079, 1999.

5. *Sponges in time and space*, Garson, M. J. Eds van Soest, R. W. M.; van Kempen, T. M. G.; Braekman; J. C., Rotterdam: Balke,ma, 496, **1994**.

6. *Marine products 39. The nucleosides of sponges*. 3-Spongothy-



## BIBLIOGRAFIA

-midine and spongouridine. Bergmann W., Burke D. C. *Journal of Organic Chemistry*. 20, 1501-1507, 1955.

7. La base de datos MarinLit dispone de todos los compuestos aislados de fuentes marinas clasificadas por géneros, especies, etc. Blunt, J. W., Munro, M. H. G. MarinLit, versiones para PC y Macintosh, U. Canterbury, Nueva Zelanda.

8. Strategies for the discovery of secondary metabolites from marine bacteria: ecological perspectives. Jensen, P. R.; Fenical, W. *Annual Review of Microbiology*, 48, 559-584, 1994.

9. Son aquellos fármacos que presentan actividad en patologías que no disponen de tratamientos eficaces.

10. Synthesis of Ecteinascidin ET-743 and Phthalascidin Pt-650 from Cyanosafraicin B. Cuevas, C.; Pérez, M.; Martín, M. J.; Chicharro, J. L.; Fernández-Rivas; Flores, M.; Francesch, A.; Gallego, P.; Zarzuelo, M.; de la Calle, F.; García, J.; Polanco, C.; Rodríguez, I.; Manzanares, I. *Organic Letters* 2, 2545-2548, 2000.

11. Improved synthesis of isogra-

nulatimide, a G2 checkpoint inhibitor. Syntheses of didemnimide C, isodidemnimide A, neodidemnimide A, 17-methylgranulatimide, and isogranulatimides A-C. Piers, E.; Britton R., Andersen R. J. *J. Org. Chem.* 65, 530-535, 2000.

12. Synthesis and Antimitotic/Cytotoxic Activity of Hemiasterlin Analogues Nieman, J. A.; Coleman, J. E.; Wallace, D. J.; Piers, E.; Lim, L. Y.; Roberge, M.; Andersen, R. J.; *J. Nat. Prod., asap* 2002.

13. The discovery and development of marine compounds with pharmaceutical potencial. Murray H. G. Munro, John W. Blunt, Eric J. Dumdei, Sarah J. H. Hickford, Rachel E. Lill, Shangxiao Li, Christopher N. Battershill, Alan R. Duckworth *Journal of Biotechnology* 70, 15-25, 1999.

14. Synthesis and Structure Determination of Kahalalide F Lopez-Macia, A.; Jimenez, J. C.; Royo, M.; Giralt, E.; Albericio, F.; *J. Am. Chem. Soc.* 123; 11398-11401, 2001.

15. A Phase I and pharmacokinetic study of squalamine, a novel antiangiogenic agent, in patients with advanced cancers Bhargava, P.; Marshall, J. L.; Dahut, W.; Rizvi,

N.; Trocky, N.; Williams, J. I.; Hait, H.; Song, S.; Holroyd, K. J.; Hawkins, M. J. *Clinical Cancer Research* 7, 3912-3919, 2001.

16. [Http://www.clinicaltrials.gov/](http://www.clinicaltrials.gov/)

17. Total Syntheses of Thiocoraline and BE-22179 and Assessment of Their DNA Binding and Biological Properties, Boger, D. L.; Ichikawa, S.; Tse, W. C.; Hedrick, M. P.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* 123 561-568, 2001.

18. The Total Synthesis of Eleutherobin Chen, X.-T.; Bhattacharya, S. K.; Zhou, B.; Gutteridge, C. E.; Pettus, T. R. R.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 121, 6563-6579, 1999.

19. Evidence for the biosynthesis of briostatins by the bacterial symbiont *Candidatus "Endobugula sertula"* of the bryozoan *Bugula neritina* Davidson, S. K.; Allen, S. W.; Lim, G. E.; Anderson, C. M.; Haygood M. G. *Applied and Environmental Microbiology* 67, 4531-4537, 2001.

20. Drugs from the seas- current status and microbiological implications. Proksch, P.; Edrada, R. A.; Ebel, R. *App. Microbiol. Biotechnol.* 59, 125-134, 2002.