

Actividad antitumoral de los organismos marinos. Antitumoral activity of marine organism

O. Valdés-Iglesias^{1*}, Pérez-Gil R², Colom, Y.²

¹Centro de Bioproductos Marinos, AMA, CITMA. Loma y 37. Alturas del Vedado. E-mail: cebimar@infomed.sld.cu; cebimar@ama.cu, ² Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, MINSAP, Cuba. 29 Y f, Vedado, La Habana. CP 10400. E-mail: uninor@infomed.sld.cu

RESUMEN

El estudio de los productos naturales provenientes de los organismos marinos constituye un campo de investigación científica relativamente reciente, con amplias potencialidades teniendo en cuenta que los océanos cubren las tres cuartas partes de la superficie terrestre. *Poríferos* (esponjas) y *Bryozoos*, han sido los dos filos más estudiados dado su vulnerabilidad, su cuerpo blando, su hábitat fijado a rocas o de movimiento lento y sus colores llamativos, por lo que son capaces de producir sustancias químicas, como método de autodefensa contra sus depredadores. Similar mecanismo defensivo exhiben las algas marinas, con la producción de metabolitos secundarios. En la presente comunicación se exponen los principales resultados obtenidos en el mundo y en Cuba hasta el presente en la búsqueda de sustancias con acción antitumoral a partir de organismos marinos.

PALABRAS CLAVES: ORGANISMOS MARINOS, ANTITUMORALES, METABOLITOS SECUNDARIOS.

Abstract

The study of the natural products from marine organism constitute a relatively recent scientific researcher field with high potentialities tanking in consideration that the oceans cover the three of the four parts of the earth. Poryphera and Bryozoans have been the Phylum more studied owing to the vulnerability, their soft body, their habitat on rocks, their slow movement and bright colors, for these reason these organisms are able to produce chemical substances as defense methods against depredators. Same mechanism is exhibit by the seaweeds with the production of secondary metabolites . In the present communication are exposed the main results obtained on the world a Cuba until the present in the looking for of substances with antitumor action from marine organism.

Key Words: MARINE ORGANISMS, ANTI-TUMORALS, SECONDARY METABOLITES.

Las principales fuentes de sustancias naturales antitumorales en el mundo provienen de las plantas, los organismos marinos y los productos de la fermentación microbiana. Aunque recientemente, se han trabajado en una cuarta fuente que agrupa las sustancias reguladoras producidas por las células superiores y que son, en última instancia, sustancias naturales con las que falta mucho camino por andar, pero es posible preconizar su futura práctica dentro de la terapia oncológica en algunos tipos de neoplasia epiteliales además de otros propósitos (Lage, 1985, Mayer y Gustafson, 2003).

El desarrollo de las técnicas de exploración submarina, que tuvieron como pionero a J. Cousteau a mediados del siglo XX, han permitido el acceso a las profundidades marinas poco

estudiadas. La investigación con productos naturales tiene mayores posibilidades de producir drogas con mecanismos de acción muy novedosos e importantes en la medicina actual. Las fuentes naturales (flora y fauna) tienen cierto carácter autóctono de cada país, lo cual proporciona, por razones lógicas, su investigación a pesar de la competencia de otras Instituciones Científicas provenientes de países con mayor desarrollo (Pérez, 1985 y Bello, 1985 a y b).

Los dos filos animales del mundo marino más estudiados han sido, Poríferos (esponjas) y Bryozoos, dado su vulnerabilidad, su cuerpo blando, su hábitat fijado a rocas o de movimiento lento y sus colores llamativos, producen sustancias químicas, usadas como método de autodefensa contra sus depredadores. Similar mecanismo defensivo se reporta en las algas marinas, donde los metabolitos secundarios crean las condiciones necesarias para evitar los ataques de pequeños organismos y de epifitas (Hay y Fenical, 1992). A lo expuesto es necesario añadir que los organismos marinos no disponen de un sistema inmunológico celular sino químico (Jaspars, 1998, Blunt y Munro, 1999).

Mayer y Hamann (2004 y 2005) refieren la contribución de más de 30 artículos científicos, publicados desde el 2000 hasta las citadas fechas, referidos al estudio de 56 estructuras novedosas aisladas de organismos marinos: polisacáridos sulfatados, depsipéptidos, terpenos, alcaloides y glicósidos, a las que se le atribuyen actividades farmacológicas, como antibacterianos, antivirales, anti-maláricos, anti-fúngicos, anti-tuberculosis y anti-coagulantes. En recopilación de las patentes realizado por la Oficina Cubana de la Propiedad Intelectual (Cabrera- Pedroso, Romeo y Valdés -Iglesias, 2003) fueron localizadas 317 Patentes basadas en el uso de las algas marinas en la cosmética, la biomedicina y los fármacos de acción quimioterapéutica, 63 de las cuales se relacionan con aplicaciones de algas marinas en el sector farmacéutico de I+D. Los laboratorios *PHARMAMAR*, filial de la sociedad *Zeltia, Aquaculture Technology Incorp., L'OREAL*, entre otras indican esta potencialidad del océano en sus líneas de productos.

Entre los antitumorales marinos referidos por Rinehart, (2000) se hallan 6 compuestos en fase clínica de investigación como agentes quimioterapéuticos contra diferentes tipos de cáncer entre ellos: el Didemin B, la Aplidina y la Ecteinasdina 743, todos derivados de tunicados. El primero de ellos es el Didemnin B, fue extraído del tunicado *Aplidium albicans*, y su acción sobre el melanoma y el cáncer de próstata ha sido demostrada por Hochster *et al*, (1998). Este producto provocó la parcial remisión del linfoma non-Hodgkins, pero la cardiotoxicidad causada por el mismo en los pacientes, causó la paralización del estudio (Rinehart, 2000). Yondelis (Fig. 1 a y b) es uno de los alcaloides de mas potente actividad antitumoral, aislados a partir del tunicado *E. turbinata*, fue descrito por primera vez en 1969, su estructura química fue asignada por espectroscopia RMN H^1 y C^{13} por Guan, Sakai, Rinehart y Wang (1993) y se halla en fase clínica III por su acción muy efectiva a bajas dosis en el tratamiento del cáncer del pulmón y contra el tumor ovárico (Valoti, Nicoletti, Pellegrino, Jimeno, Hendriks, Incalci, Faircloth y Giavanzzi (1998). Este producto podrá obtenerse en un futuro por síntesis o mediante el maricultivo de la especie (Rinehart, 2000).



Fig. 1a

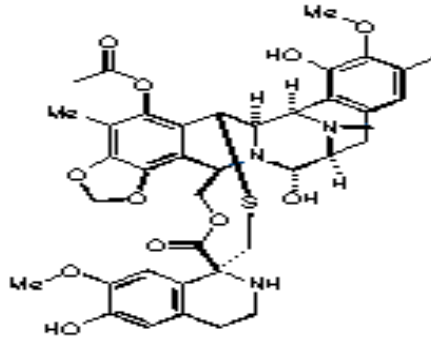


Fig. 1b

Fig. 1a Tunicado *Ecteinascidia turbinata* y Fig 1b Yondelis: Ecteinascidina 743 (Tetra-hidroisoquinolina) aislado de *E. turbinata* , con un rendimiento del 10.4 % sobre el peso total del organismo. (Cortesía de BIOMAR, España)

Figure 1b. Tunicate *Ecteinascidia turbinata* and Fig 1b Yondelis: Ecteinascidina 743 (Theetrahydroisoquinoline) isolated from *E. turbinata* , with 10.4 % of yield referred to the total organism weigh (Courtesy of BIOMAR, Spain)

Madden, Tran, Beck; Huie, Newman, Pusztai, Wright, y Abbruzzese (2000) refieren el aislamiento de un pentapéptido proveniente del molusco *Dolabella auricularia* con actividad antitumoral probada frente a varios modelos de tumores *in vitro* e *in vivo* (Khoulam y Kalemkerian, 1996). El producto nombrado Dolastina-10 está en fase clínica I para determinar la dosis máxima tolerada, su efecto tóxico y la estructura mediante espectroscopia de masa, además de determinar la farmacocinética, la farmacodinamia y el metabolismo de DOLA-10. El extracto acuoso de la diatomea marina *Haslea ostrearia* (Simonsen) fue también evaluado por sus propiedades anti-proliferativas contra tumores sólidos humanos: carcinoma de colon (NSCLC-N6), carcinoma de riñón (E39) y melanoma (M96). Estos tipos de carcinomas son quimio-resistentes, sin embargo, el extracto posee un potente efecto citostático *in vitro* contra las tres líneas celulares citadas y los resultados hablan a favor de un nuevo candidato antitumoral (Carbonnelle, Pondaven, Morançais, Masse, Bosch, Jacquot, Briand, Robert, y Roussakis, 1999).

La función de un antitumoral está dirigida a impedir, en primer término, la invasión de dichas células al tejido conectivo vecino, la neovascularización de la masa tumoral y la metástasis de las células malignas que son los tres procesos distintivos de las neoplasias malignas. Numerosos científicos durante décadas han estudiado el mecanismo celular para comprender la progresión de los tumores (Ross, 1998). Como resultado de estos estudios nuevas drogas han aparecido para controlar las dos etapas más importantes de la invasión de un tumor: la angiogénesis y la metástasis, procesos en los cuales intervienen enzimas proteasas, del tipo serino y metaloproteasas como elastasas y colagenasas (Lenhinger, Nelson y Cox, 2006). Long, Carboni, Wasserman, Cornell, Casazza, Jensen, Lindel, Fenical y Fairchild (1998) determinaron la acción del producto Eleutherobin extraído a partir del coral blando *Eleutherobia* de Australia, similar al Taxol muy utilizado para el tratamiento del cáncer ovárico por inhibir la división celular de la célula cancerosa mediante el ataque a los microtúbulos.

Uno de los primeros artículos que aparecen en la literatura acerca de la evaluación antineoplásica de los extractos de algas marinas es el referido por Kashiwagi, Miynderse, Moore y Norton (1980) quienes evaluaron 107 extractos de macroalgas y microalgas marinas del Océano Pacífico contra la leucemia linfocítica P388 y el tumor ascítico de Ehrlich en

ratones de experimentación. En Cuba aparecen los estudios de Fernández, Valiente, Mainardi, Bello, Vélez y Rosado (1989) quienes demostraron la actividad inmunomoduladora del polisacárido tipo agar extraído de la especie de alga roja *Gracilaria dominguensis*. Con posterioridad, Valiente, Fernández y Pérez (1991 a y b) demostraron la actividad biológica y antitumoral de un producto extraído a partir de un coral blando de la plataforma insular cubana.

Los extractos de algas marinas han sido estudiados y referidos por Harada, Noro y Kamey (1997) quienes evaluaron 1446 extractos acuosos y metanólicos procedentes de 306 especies de algas marinas de las costas de Japón mediante ensayos *in vitro*. Los resultados obtenidos en este trabajo demostraron la efectividad de los extractos de cuatro especies de algas clorofitas frente a leucemia L1210, en particular el extracto metanólico de la especie *Cladophoropsis vaucheriaformis*, que exhibió el 86% de viabilidad para las células normales y selectivamente citotóxicos contra células de leucemia P388 y L1210.

La actividad antitumoral de los fucanos de bajo peso molecular había sido referida anteriormente por Elloali, Boisson-Vidal, Durand y Jozefonvicz (1993), mediante el mecanismo de acción antiproliferativo contra adenocarcinoma de colon a una concentración de 100 mcg/ml. También un nuevo terpenoide: el dehidrotirsiferol fue aislado del alga roja, *Laurencia viridis* sp. nueva (Ceramiales, Rhodomelaceae) de las Islas Canarias por Pec, Moser-Thier, Fernández, Souto, Kubista (1999), su toxicidad contra 3 líneas celulares de cáncer humano de mamas fue examinada y comparada con quimioterapéuticos como doxorubicina y un inhibidor de la mitosis, la colchicina con muy buenos resultados.

El cáncer es la segunda causa de muerte en Cuba y en muchos países del mundo desarrollado, de ahí que una serie de instituciones de prestigio internacional, como el Instituto Nacional del Cáncer de EU y Phamar de España, se encuentren enfrascadas en la búsqueda sistemática de sustancias de valor quimioterapéutico, tanto de origen terrestre y como marino y que demuestren su acción antiviral y antitumoral, para combatir la acción invasiva y destructiva de este género de dolencias que persiguen al hombre desde el momento mismo de su nacimiento. Los resultado mostrados están sujetos a las variaciones ecológicas del medio y a la diferente disponibilidad de los nutrientes, lo que determina también los cambios en el epifitismo y en la aparición de metabolitos secundarios como defensa química (Hay y Fenical ,1992).

BIBLIOGRAFÍA:

Bello, J. L. (1985a): Influencia del tratamiento con polisacáridos de origen marino sobre el prendimiento del tumor ascítico de Ehrlich. *Rev. Cuba. Oncol.* 1: 192.

Bello, J.L. (1985b): .Evidencias experimentales de la actividad inmuno-estimulante de un polisacárido de origen marino. *Rev. Cuba. Oncol.* 1: 200.

Biomundi (2001): Estado actual de las investigaciones y el desarrollo de fármacos de origen marino. IDICT Enero, 20 pág.

Blunt, J. W. ; Munro, M. H. G. (1999) *MarinLit*. vpc. Windows, Canterbury, Nueva Zelanda.

Cabrera Pedroso, M., E. Romeo, O. Valdés Iglesias (2003): Informe técnico "Análisis de la patentabilidad de los productos obtenidos de algas marinas para la industria farmacéutica y de cosméticos." 3 Tomos, Oficina COMPITEC, OCPI.

Carbonnelle, D.; P. Pondaven; M. Morancais, G. Masse; S. Bosch, C. Jacquot, G. Briand; J. Robert, C. Roussakis (1999): Antitumor and anti-proliferative effects of an aqueous extract from the marine diatom *Haslea ostrearia* (Simonsen) against solid tumors: lung carcinoma (NSCLC-N6), kidney carcinoma (E39) and melanoma (M96) cell lines. *Anticancer Res.* Enero-Feb; 19 (1A):621-4.

Elloali, M., C. Boisson-Vidal, P. Durand, J. Jozefonvicz (1993): Antitumor activity of low molecular weight fucans extracted from brown seaweed *Ascophyllum nodosum*. *Anticancer Res.* 13 (6A): 2011- 9.

Fernández, L.E. Valiente, O. Mainardi V., Bello, J.L Velez H. Y Rosado A. (1989): Isolation and characterisation of antitumor agar type polysaccharides of *Gracilaria dominguesis*. *Carboh. Research* 2 (4): 80-87.

Guan, Y., R. Sakai, K.L.Rinehart, A.H. Wang (1993): Molecular and crystal structures of ecteinascidins: potent antitumor compound from the Caribbean tunicate *Ecteinascidin turbinata* *J. of Biomol. Struct. Dyn.* 10: 793:818.

Harada, H., T. Noro, Y. Kamey (1997): "Selective antitumor activity from marine algae from Japan coasts". *Biol. Pharm. Bull.* 20 (5): 541-6.

Hay, M. E. (1992): "The role of seaweed chemical defences in the evolution of feeding specialization and the mediation of complex interactions" en *Ecological roles of marine natural products* (V. J. Paul Ed.) Cosmotock Pub. Assoc. (93-108).

Hay, M.E. y W. Fenical (1992): "Chemical mediation of seaweed. Herbivore interactions", *Plant Animal Interactions in Marine Benthos* (D.M. John) *Systematic Ass. Special*, Vol. No 36 pp. 319-333.

Higa, T. (1983): *Chemical and Biological Perspectives. Marine Natural Products*. Ed. Sheuer Vol. IV. Cap. 3. Academic Press, New York, pag. 93.

Jaspars, M. (1998): Testing the water *Chemistry and Industry*, 18 Jan, 51-55

Kashiwagi, M.; J.S. Miynderse, R.E. Moore, T.R. Norton (1980): Antineoplastic of Pacific Basin Marine Algae. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69 (6), 735-738.

Khoulam, M., X. Ou, G Kalemkerian (1996): "Dolastatin 10 inhibits growth of small cell lung cancer". *Proc. Annual Meeting Am. Assoc. Cancer Research* 37: A.2708.

Lage, A. Conceptos de la Quimioterapia Experimental. *Actualidad en Oncología* 2:3, 1980.

Lenhinger, A.I., D. Nelson, M. Cox (2006): "Principles of Biochemistry", IV Edition, Worth Publisher, Canada, 1013 pág.

Long BH, Carboni JM, Wasserman AJ, Cornell LA, Casazza AM, Jensen PR, Lindel T, Fenical W, Fairchild CR. (1998): Eleutherobin, a novel cytotoxic agent that induces tubulin polymerization, is similar to paclitaxel (Taxol). *Cancer Res.* Mar 15: 58(6):1111-5.

Madden T.; T. H. Tran; D.Beck; R. Huie, R.A. Newman, L. Pusztai, J.J. Wright, J.L. Abbruzzese (2000): Novel marine-derived anticancer agents: a phase I clinical, pharmacological, and pharmacodynamic study of dolastatin 10 (NSC 376128) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* , Apr. 6(4):1293-301.

Mayer, A. y K.R. Gustafson (2003): *Marine Pharmacology in 2000: Antitumor and cytotoxic compounds*. *Int. J. Cancer*: 105, 291-299.

Mayer, A. y M. T. Hamann (2004): *Marine Pharmacology in 2000: Marine Compounds with antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiplatelet,*

antituberculosis and antiviral activities; affecting the Cardiovascular, Immune and Nervous Systems and other miscellaneous mechanism of action. *Mar. Biotechnology* 6, 37-52.

Mayer, A. y M. T. Hamann (2005): Marine pharmacology in 2001–2002: Marine compounds with anthelmintic, antibacterial, anticoagulant, antidiabetic, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiplatelet, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune and nervous systems and other miscellaneous mechanisms of action Review *Comparative Biochemistry and Physiology*, Part C 140 (2005) 265 – 286.

Neushul, M. (1990): Antiviral carbohydrates from marine red algae. *Hidrobiología* 204/205; 99-104

Pec MK, Moser-Thier K, Fernandez JJ, Souto ML, Kubista E (1999): Growth inhibition by dehydrothysiferol - a non-Pgp modulator, derived from a marine red alga - in human breast cancer cell lines. *Int J Oncol*, Apr;14 (4):739-43

Pérez, R. M. (1985): Obtención de un sesquiterpeno con actividad tumoral de la esponja *Smenospongia aurea* de las costas cubanas. *Rev. Cuba. Oncol.* 1: 184.

Quanbin, Z. Pengzhan, Y. Zhien, L., Hong, Z., Zunhong, X. y Pengcheng, L. (2003): Antioxidant activities of sulphated polysaccharides fractions from *P. haitiensis*. *J. of Applied Phycology* 15, 305-310.

Retz de Carvalho, L. y N.F.Roque, (2000): Fenóis halogenados e/ou sulfatados de macrolagas marinhas. *Química Nova* Vol. 23, No. 6, 757-764.

Rinehart, K.L. (2000): "Antitumor compounds from tunicates". *Med. Res.Rev.*; 20(1): 1-27.

Riou D, Collic-Jouault S, Pinczon du Sel D, Bosch S, Siavoshian S, Le Bert V, Tomasoni C, Siquin C, Durand P., Roussakis C. (1996): Antitumor and antiproliferative effects of a fucan extracted from *Ascopyllum nodosum* against a non-small-cell bronchopulmonary carcinoma line. *Anticancer Research*, 10 (1).

Ross, D. W. (ed) (1998): "Molecular biology and their applications in the cancer treatment and diagnosis". Introduction to oncogenes and molecular *Cancer Medicine*. Wiston-Salem, NC USA, 168 pp, 47 fig.

Sheu JH, Wang GH, Sung PJ, Duh CY (1999): New cytotoxic oxygenated fucosterols from the brown alga *Turbinaria conoides*. *J Nat Prod* Feb. ;62 (2):224-7

Ungheri *et al*, (1994): Synergistic composition comprising a FGF and a sulphated polysaccharide for use as antiviral agent Patent USP 5,288,704

Valiente, O. Fernández, L.E., Pérez, R. (1991a): Estudio de la actividad biológica del coralán. 1 Actividad antitumoral directa. *Rev. Cubana de Oncología*, 7, (1), 30-33.

Valiente, O. Fernández, L.E., Pérez, R (1991b): Estudio de la actividad biológica del coralán. 2 Actividad antitumoral indirecta. *Rev. Cubana de Oncología*, 7, (2), 34-37.

Valoti, G., M.I. Nicoletti, A. Pellegrino, J. Jimeno, H. Hendriks, M. D Incalci, G. Faircloth, R. Giavanzzi (1998) Ecteinascidin- 743, a new marine natural product with potent antitumor activity on human ovarian carcinoma xenografts. *Clinical Cancer Research*, Vol 4, 1977-1983.