



1 de septiembre de 2013 | Vol. 14 | Núm. 9 | ISSN 1607 - 6079

ARTÍCULO

COMBATIENDO EL CÁNCER CON PRODUCTOS DE ORIGEN MARINO

*Delia Hernández Romero, Esmeralda Sánchez
Pavón y Elizabeth Márquez López*

COMBATIENDO EL CÁNCER CON PRODUCTOS DE ORIGEN MARINO

Resumen

Desde los últimos años, la obtención de fármacos procedentes de organismos marinos se ha convertido en una de las líneas más interesantes en el desarrollo de nuevos tratamientos, principalmente antitumorales, aunque también antiinflamatorios, antivirales, antibacterianos, etc. [6] Los avances en este campo de investigación se obstaculizan por las particularidades del medio marino o el hecho de que estos compuestos sólo se pueden obtener en cantidades mínimas. Sin embargo, también se ponen de manifiesto con la presencia de dos fármacos en el mercado, Yondelis y Ziconotide [5], derivados de productos naturales marinos. Además, hay un número considerable de otros productos que se encuentran en fases clínicas. Una alternativa al aislamiento directo del producto natural para su estudio farmacológico y posterior comercialización consiste en el desarrollo de diferentes rutas sintéticas que permitan obtener estos productos de una manera más rápida y eficaz.

“

Gran parte de los compuestos que se encuentran en estos organismos marinos tienen un potencial farmacéutico como fuente novedosa y alterna en el tratamiento del cáncer.

”

Los avances en este campo de investigación se obstaculizan por las particularidades del medio marino o el hecho de que estos compuestos sólo se pueden obtener en cantidades mínimas. Sin embargo, también se ponen de manifiesto con la presencia de dos fármacos en el mercado, Yondelis y Ziconotide [5], derivados de productos naturales marinos. Además, hay un número considerable de otros productos que se encuentran en fases clínicas. Una alternativa al aislamiento directo del producto natural para su estudio farmacológico y posterior comercialización consiste en el desarrollo de diferentes rutas sintéticas que permitan obtener estos productos de una manera más rápida y eficaz.

Palabras clave: Antitumorales, quimioterapia, fármacos, sustancias químicas, telomerasa.

FIGHTING CANCER WITH MARINE PRODUCTS

Abstract

Obtaining drugs from marine organisms have been disclosed in recent years as one of the most interesting lines in the development of new treatments, particularly antitumor, but also anti-inflammatory, antiviral, antibacterial, etc. [6] Despite the numerous obstacles particularities of the marine environment and that these compounds have been obtained only in trace amounts, advances in this field of research is evident in the market presence of either drug Yondelis and Ziconotide [5] natural products derived from marine and a considerable number of other products are in clinical phases. An alternative to the direct isolation of the natural product for pharmacological and subsequent marketing study is the development of different synthetic routes to these products to obtain a quicker and more effective manner.

Keywords: Antitumor, chemotherapy, drugs, chemicals, telomerase.

COMBATIENDO EL CÁNCER CON PRODUCTOS DE ORIGEN MARINO

Introducción

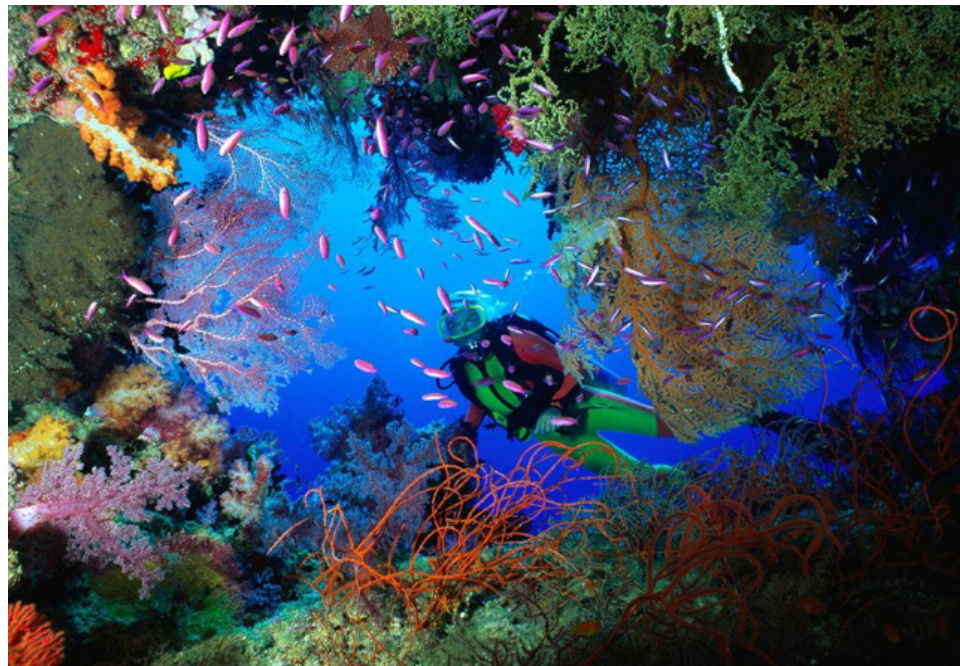
El mundo de los productos naturales es sumamente interesante. Estos son el fruto de millones de años de trabajo de la maquinaria biosintética de los seres vivos y del filtro de la selección natural. Otro de los atractivos de este campo radica en el interés farmacológico que pueden tener estos compuestos, tan complejos y diseñados para una función ecológica concreta.

La necesidad de desarrollar fármacos para controlar enfermedades nuevas y combatir los microorganismos resistentes a los medicamentos ya existentes ha impulsado la exploración de los océanos por numerosos científicos. Se han realizado múltiples esfuerzos por aislar los metabolitos de nuevos organismos marinos.

Productos de origen marino

La vida empezó en el mar hace más de 3.600 millones de años por lo cual los organismos marinos han desarrollado durante más tiempo procesos de adaptación al medio, en un ecosistema mucho más hostil que el terrestre. Esto significa que poseen mecanismos biológicos complejos para sobrevivir, a menudo expresados en la capacidad para producir poderosísimas sustancias químicas para defenderse. Gran parte de los compuestos que se encuentran en estos organismos marinos tienen un potencial farmacéutico como fuente novedosa y alterna en el tratamiento del cáncer. Figura 1.

Figura 1:
Organismos marinos fuente
de sustancias químicas



Algunos de los productos de origen marino que se tienen en estudio o comercialización en la lucha contra el cáncer se muestran a continuación (Tabla 1) [5]:

Tabla 1. Fármacos de origen marino usados contra el cáncer

Fármaco	Fase Clínica	Cáncer a tratar
Hemiassterlin (E7974)	Fase I	Cáncer de esófago, cáncer de próstata
KRN 7000	Fase I	Metástasis hepática
Marizomib (NPI-0052, Salinosporamide A)	Fase I	Mieloma múltiple, linfoma, leucemias y tumores sólidos
Tlocorallina	Fase I	Cáncer de colon, pulmón, mama y páncreas
Briostatín 1	Fase I	Carcinomas múltiple
Didemmlina B	Fase II	Carcinoma de Ehrlich, cáncer colorectal, linfático y de próstata
Briostatina I	Fase II	Cáncer de esófago, colon, pecho, piel, pulmón y sistema linfático
Kajalalido F	Fase II	Carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón no microcítico y melanoma
Dolostatina 10	Fase II	Tumores de mama, próstata y colon
Cryptoficina 52	Fase II	Cáncer de mama y ovario
PM00104 (Zalypsis)	Fase II	Mieloma múltiple, Vejiga y sarcoma de Ewing
PM01183	Fase II	Cáncer de ovario, de pulmón, de mama y de páncreas
Elisidepsin	Fase II	Actividad antitumoral
Aplidin	Fase III *Fase II	Mieloma múltiple (MM). *Neoplasias malignas sólidas y hematológicas
Eribulin mesilate (E7389)	Fase III	Cáncer de mama
Yondelis (ET-743 o Trabectedina)	Comercial *Ensayos de fase II	Sarcoma de tejidos blandos (STB) y el cáncer de ovario. * Para cáncer de mama, de próstata y de pulmón y para tumores pediátricos
Zicotonide (ω -Conotoxina MVIIA)	Comercial	Tranquilizante de dolor de enfermos con cáncer o SIDA

Una alternativa a la extracción directa del producto de los organismos marinos para su estudio farmacológico y posterior comercialización está en el desarrollo de diferentes rutas de preparación, que permitirán obtener los productos de una manera más rápida y eficaz.

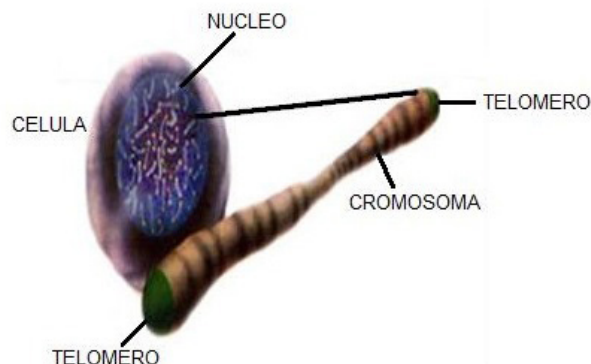
El cáncer

El cáncer es un crecimiento acelerado, desordenado y descontrolado de las células mutadas genéticamente en un tejido que invaden, desplazan y destruyen, localmente y a distancia, a otros tejidos sanos del organismo. Las principales características de estas células son: capacidad de crecimiento autónomo, evasión de muerte celular y metástasis. [4] Los factores que intervienen en su desarrollo y evolución son tan numerosos como los tipos de cáncer que se conocen.

Según la Organización Mundial de la salud, [9] "el cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo; en 2008 causó 7,6 millones de defunciones (aproximadamente un 13% del total). Además se prevé que las muertes por cáncer sigan aumentando en todo el mundo y alcancen la cifra de 13,1 millones en 2030." Es probable que el setenta por ciento de estas muertes ocurran en países en vías de desarrollo porque no están preparados para afrontar la carga económica y social que representa el aumento de la incidencia del cáncer. En la próxima década se prevé que el cáncer ocupe el primer puesto en la lista de las causas de muerte más habituales.

Hay técnicas para el tratamiento de tumores malignos, como la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La quimioterapia consiste en el empleo de sustancias químicas antitumorales, obtenidas en su mayoría de productos naturales. El tratamiento con productos naturales de origen marino tiene un costo elevado debido a la dificultad de extracción y aislamiento de los mismos. Por otro lado, la resistencia de ciertos tipos de cáncer a los tratamientos antitumorales ha generado interés por el descubrimiento urgente de nuevas sustancias con estructuras y mecanismos de acción innovadoras para conseguir un tratamiento más eficaz contra esta enfermedad.

Figura 2:
Ubicación de los telómeros
en los cromosomas.



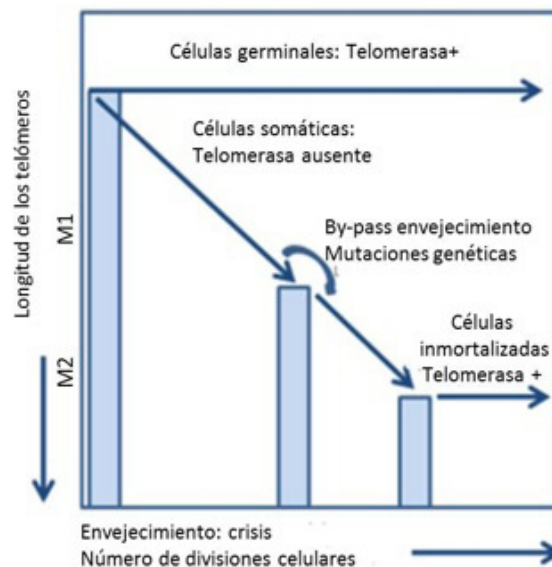
Telómeros

En estudios realizados se ha establecido que los mecanismos que cuentan las divisiones celulares son los telómeros (del griego *telos*, "final" y *meros*, "parte"). Los telómeros humanos son estructuras nucleoproteicas esenciales situadas en los extremos de los cromosomas (Figura 2) y están compuestos por varios centenares de repeticiones de una secuencia asociada a las proteínas denominada: 5'-TTAGGG-3' [1].

Los telómeros distinguen entre los extremos naturales de los cromosomas y puntos de ruptura, y estabilizan a los cromosomas frente a problemas de degradación o de recombinación ilegítima. La erosión sucesiva de los telómeros en cada división celular resulta finalmente en la pérdida de su capacidad para proteger los extremos de los cromosomas y en la pérdida del material genético.

Rol de la telomerasa en el proceso de cáncer

Figura 3:
 Hipótesis de la actividad de la telomerasa en la inmortalización celular.



En estudios recientes se ha observado que la telomerasa (una enzima formada por un complejo proteína-ácido ribonucleico con una capacidad denominada "actividad polimerasa") juega un papel muy importante en el cáncer, ya que la agresividad de las células tumorales está relacionada con sus niveles de telomerasa. También se observó que niveles altos de esta enzima son indicativos de la malignidad del tumor. [11]

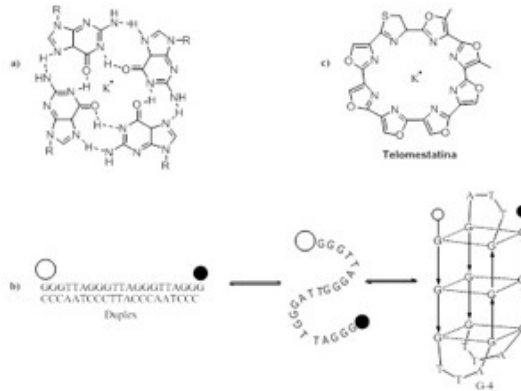
La telomerasa está activa en células que necesitan mantener intacta la longitud de los telómeros, que son, básicamente: las células germinales (células reproductoras

del cuerpo, espermatozoides y óvulos), las células embrionarias y las células proliferativas de tejidos renovables como los linfocitos. No obstante, la actividad de la telomerasa está reprimida en la mayoría de células somáticas normales (células que forman el conjunto de tejidos y órganos de un ser vivo) y, como consecuencia, las células pierden longitud en sus telómeros a medida que se dividen hasta que entran en un estado de envejecimiento celular (fase de mortalidad M1). El desgaste del telómero en el transcurso de ciclos celulares impide su función protectora del cromosoma, con lo que éste se vuelve inestable, se fusiona o se pierde. Las células que presentan estos defectos, no sólo son incapaces de duplicarse, sino que dejan de ser viables y se activan los procesos de apoptosis o muerte celular programada. En este punto puede ser que las células entren en crisis (estado de muerte M2) y se genere gran inestabilidad genética. Algunos clones

pueden activar la telomerasa y estabilizar a los cromosomas provocando la formación de células malignas. (Figura 3) La observación de que las células tumorales expresan niveles elevados de telomerasa ha llevado a especular que la reactivación de la enzima puede ser necesaria para el crecimiento tumoral, y que su inhibición podría suponer un nuevo tipo de terapia contra el cáncer.

Inhibición de la telomerasa

Figura 4:
 a) Representación de tétradas de guaninas b) Formación de una estructura intramolecular G-cuadruplex c) Telomestatina.



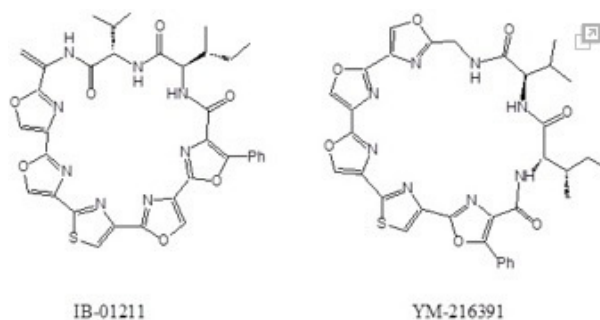
Los télómeros son una región muy rica en guaninas (G, Figura 4a). Estos fragmentos adoptan una conformación intramolecular G-cuadruplex in vivo (Figura 4b). La formación de estas estructuras secundarias en los télómeros conduce a una inhibición de la telomerasa. [7] Por esto, la estabilización o la formación de estas estructuras G-4 representan una atractiva alternativa para la inhibición de la telomerasa y, en este sentido, una interesante estrategia

para la lucha contra el cáncer.

La principal estrategia consiste en diseñar inhibidores de telomerasa que se dirijan directamente a la enzima con el objetivo de bloquear la interacción entre la enzima y los télómeros. Dado que la enzima utiliza sólo el extremo de los télómeros como sustrato para alargarlos, si se secuestra el sustrato de la telomerasa, se podría inhibir la enzima.

Compuestos con actividad antitumoral

Figura 5:
 Compuestos con actividad antitumoral



Recientemente se han estudiado diferentes estructuras que poseen gran similitud con las estructuras G-cuadruplex. Una de éstas es la telomestatina (Figura 4c), que fue aislada del microorganismo *Streptomyces anulatus* y posee potente actividad como inhibidor de la telomerasa. [3] Muyong y colaboradores [8] manifestaron que existe una gran similitud entre la telomestatina y la estructura G-cuadruplex, por lo

que es posible que este heterociclo de tamaño medio se una o intercale en la superficie de las estructuras G4. Sugerimos que la inhibición de la telomerasa se debe a que la telomestatina puede facilitar la formación de estructuras G-cuadruplex o estabilizar las estructuras existentes.

La actividad desarrollada en torno a la estructura G-cuadruplex se interesa en encontrar productos con gran similitud estructural y por lo tanto posibles inhibidores de la telomerasa.

Un nuevo péptido cíclico de origen marino llamado IB-01211 se aisló de una variedad de microorganismo derivado de la cepa ES7-008. [10] Este nuevo ciclopéptido y algunos de sus análogos reportados presentan una actividad citotóxica importante contra algunos tumores celulares. [2] Por otra parte se demostró que el YM21639, que fue aislado del microorganismo *Streptomyces nobilis*, tiene actividad citotóxica en células cancerígenas de matriz. [12]

Actualmente se está intentando descubrir moléculas o familias de compuestos orgánicos naturales que puedan tener aplicación terapéutica.

Conclusión

Uno de los objetivos de la investigación química es el estudio de nuevos productos que nos permitan avanzar en la lucha contra las diferentes enfermedades que atacan a nuestra sociedad. Los productos de origen marino han demostrado ser una excelente fuente de nuevos fármacos. Por la relevancia de estos compuestos, que poseen anillos de oxazol y tiazol en su estructura, es interesante encontrar productos con gran similitud estructural. Es por esto que, a lo largo de los años, en todo el mundo se han desarrollado amplios programas de química dedicados al desarrollo de nuevos métodos de síntesis y al estudio de los mecanismos de actuación para entender las bases estructurales de su bioactividad.

Bibliografía

- [1] ARVELO F.; Morales Álvaro. "Telómero, Telomerasa y Cáncer" *Acta Científica Venezolana*, 55, (2004): 288-303.
- [2] HERNÁNDEZ, D.; Altuna, M.; Cuevas, C.; Aligue, R.; Albericio, F.; Alvarez, M. Synthesis and Antitumor Activity of Mechercharmycin A Analogues. *J. Med. Chem.* 51,(2008): 5722-5730.
- [3] GOMEZ, D.; Paterski, R.; Lemarteleur, T.; Shin-ya, K.; Mergny, J-L.; Riou, J-F. "Interaction of Telomestatin with the Telomeric Single-strand Overhang" *J. Biol. Chem.* 279, (2004): 41487-41494.
- [4] HANAHAN, D.; Weinberg, R.A. "The Hallmarks of Cancer" *Cell*, 100 (2000): 57-70
- [5] MAYER, A.M.S.; Glaser, K.B.; Cuevas, C.; Jacobs, R.; Kem, W.; Little, R.D.; McIntosh, J.M.; Newman, D.J.; Potts, B.C.; Shuster, D.E. "The odyssey or marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective" *Trends in Pharmacological Sciences*, 31 (2010): 255-265

- [6] (a) MAYER, A.M.S.; Rodríguez, A.D.; Berlinck, R.G.S.; Fusetani, N. "Marine pharmacology in 2007-8: Marine compounds with antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the immune and nervous system and other miscellaneous mechanisms of action" *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, 153, (2001): 191-222.
- (b) MAYER, A.M.S.; Rodríguez, A.D.; Tagliatela-Scafati, O.; Fusetani, N. "Marine Pharmacology in 2009–2011: Marine Compounds with Antibacterial, Antidiabetic, Antifungal, Anti-Inflammatory, Antiprotozoal, Antituberculosis, and Antiviral Activities; Affecting the Immune and Nervous Systems, and other Miscellaneous Mechanisms of Action" *Mar. Drugs*, 11, (2013): 2510-2573.
- [7] MERGNY, J-L.; Riou, J-F.; Mailliet, P.; Teulade-Fichou, M-P.; Gilson, E. "Natural and pharmacological regulation of telomerase" *Nuclei Acids Res.* 30, (2002): 839-865
- [8] MU-YONG K.; Vankayalapati H.; Shin-ya, K.; Wierzba, K.; Hurley, L. H "Telomestatin, a Potent Telomerase Inhibitor that Interacts Quite Specifically with the Human Telomeric Intramolecular G-Quadruplex" *J. Am. Chem. Soc.* 124, (2002): 2098-2099
- [9] Organización mundial de la salud, "Cáncer" Nota descriptiva N°297, Febrero de 2012 <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>> [consulta: 20 de agosto del 2012].
- [10] ROMERO, F.; Malet, L.; Cañedo, M. L.; Cuevas, C.; Reyes, J. "New cytotoxic depsipeptides" WO 2005/000880 A2, 2005
- [11] SABATIER, L.; Ricoul, M.; Pottier, G.; Murnane, J.P. "The Loss of a Single Telomere Can Result in Instability of Multiple Chromosomes in a Human Tumor Cell Line" *Mol. Cancer Res*, 3, (2005): 139-150.
- [12] SOHDA, K.; Nagai, K.; Yamori, K.; Suzuki, K.; Tanaka, A. "YM-216391, a Novel Cytotoxic Cyclic Peptide from *Streptomyces nobilis*" *J. Antibiot*, 58, (2005): 27-31.