



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA



Tumores cerebrales e investigación con agentes antitumorales de origen marino.

TESINA

Que para obtener el título de
Licenciada en Biología

P R E S E N T A

Marcela Gonzalez Sotelo

DIRECTORA DE TESINA

Dra. Sonia Galván Arzate.



Los Reyes Iztacala, Tlalnepanitla, Estado de México., 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Abreviaturas	3
Resumen	7
Introducción	7
Ciclo celular y cáncer	9
Vía apoptótica y cáncer	10
Antecedentes	11
Planteamiento del problema.....	12
Justificación	13
Objetivos	14
<i>General</i>	14
<i>Particulares</i>	14
Materiales y método	14
Resultados	15
Dominio Bacteria.....	16
<i>Filo Cyanobacteria</i>	16
<i>Filo Actinobacteria</i>	17
Dominio Eucariota.....	21
<i>Filo Ochrophyta</i>	21
<i>Filo Ascomycota</i>	23
<i>Filo Rhodophyta</i>	23
<i>Filo Porifera</i>	24
<i>Filo Cnidaria</i>	25
<i>Filo Mollusca</i>	27
<i>Filo Echinodermata</i>	29
<i>Filo Chordata</i>	29
<i>Otros</i>	31
Conclusiones.....	31
Literatura citada	32

Abreviaturas

A549: Adenocarcinoma de pulmón humano

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AKT3: AKT serina/treonina cinasa 3

APC/C: Complejo Promotor de la Anafase/Ciclosoma

Bcl-2: Células de linfoma B

BNL CL.2: Carcinoma de hígado embrionario murino

C6: Glioma de rata

CASP₃: Caspasa 3

CD133: Glicoproteína marcadora de células madre cancerosas

CDC25A: Proteína del ciclo de división celular 25 homóloga A

CDK4: Cinasa dependiente de ciclina 4

CDKs: Cinasas dependientes de ciclinas

CI₅₀: Concentración efectiva que afecta al 50% de los organismos

DAPI: 4'-6 diamidino-2-fenilindol, dilactato

DL₅₀: Dosis letal que afecta al 50% de los organismos

EGF: Factor de crecimiento epidérmico

ELMO1: Gen de engullimiento y motilidad celular 1

ENU: N-etil-N-nitrosourea

ErbB-2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico

ERK: MAPK cinasa reguladora de la señal extracelular

ET-743: Ecteinascidina-743

ET-770: Ecteinascidina-770

EtOAc: Acetato de etilo

FAK: Cinasa de adhesión focal

FASN: Ácido Graso Sintasa

FBPasa2: Fructosa-2,6-bifosfatasa 2

FBPasa: Fructosa-2,6-bifosfatasa 3

GI₅₀: Concentración de extracto que inhibe el 50% del crecimiento celular

GJIC: Comunicación intercelular de unión Gap mejorada

GL26: Células de glioma de ratón

GLS: Glutaminasa

GSK3B: Glucógeno sintasa cinasa 3 beta

HBEGF: Factor de crecimiento similar al EGF que se une a la heparina

HCT116: Carcinoma de colon

HCT-15: Adenocarcinoma colorectal

HEK-293: Células embrionarias de riñón humano

HeLa: Carcinoma de cuello uterino

HK2: Hexocinasa 2

HL-60: Células de leucemia promielocítica humana

HPLC: Cromatografía líquida de alta eficiencia

Hs683: Oligodendroglioma

HSP90: Proteína de shock térmico de 90 kDa

HT29: Carcinoma de colon humano

IAP: Proteína inhibidora de apoptosis

IFN- γ : Interferon- γ

iNOS: Sintasa del óxido nítrico sintasa inducible

K562: Leucemia mielógena crónica humana

kDa: KiloDalton

LDH-5: Lactato Deshidrogenasa 5

M2-PK: M2-Piruvato cinasa

MAPK: Proteína cinasa activada por mitógenos

MCF-7: Adenocarcinoma mamario

MDA-MB-231: Adenocarcinoma de mama humano

MEK: MAPK que fosforila la MAPK ERK.

MPF: Factor Promotor de Maduración

Notch2: Proteína homóloga de muesca de locus neurogénica

OMS: Organización Mundial de la Salud

OSR2: Factor 2 de transcripción relacionado con omisión impar

P53: Proteína supresora de tumores

pAKT: Proteína AKT fosforilada

PARP: Poli ADP ribosa polimerasa

PC-3: Adenocarcinoma prostático humano

p-Erk: Proteína Erk fosforilada

PFK-2: 6-fosfofructo-2-cinasa

PI3k: fosfatidilinositol-3-cinasa

PKB: Proteína cinasa B

PKCB: Proteína cinasa C beta

PKM2: M2-Piruvato cinasa

PSN1: Carcinoma pancreático

PTK2: Proteína tirosina cinasa 2

RKO: Carcinoma de colon

RM: Renieramicina

SF-295: Células de glioblastoma humano

sFlt-1: Tirosina cinasa 1 soluble tipo fms

SHG44: Células de glioma humano

SK-Hep-1: Adenocarcinoma Hepático Humano

SKLU-1: Adenocarcinoma de pulmón humano

SKMEL-28.449: Células de melanoma

Sox2: Proteína Sex determinig Region Y-box 2

SR-B1: Receptor Scavenger clase B tipo 1

STPKs: Proteín-cinasa de serina/treonina

T98G: Glioblastoma multiforme humano

THP1: Monocitos humanos de leucemia

TMRM: Colorante tetrametilrodamina

TNF- α : Factor de necrosis tumoral- α

TRPM7: Canal de cationes de potencial receptor transitorio, familia M, miembro 7

U251: Células de glioblastoma humano

U373: Células de glioblastoma humano

U87: Células de glioblastoma humano

UV: Ultra-violeta

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

Z-VAD-FMK: Carbobenzoxi-valil-alanil-aspartil-[O-metil]-fluorometilcatona

ZNF844: Proteína de dedos de zinc 844

Resumen

Los tumores cerebrales son masas cerebrales con un crecimiento anormal ubicados en el Sistema Nervioso Central, actualmente, representan el 2% de todas las neoplasias que se reportan anualmente. La supervivencia de una persona diagnosticada con un tumor cerebral puede variar según el grado de desarrollo, además también está determinada por el éxito del tratamiento recibido, al cual no necesariamente responde el paciente. Una posible alternativa para la problemática de la resistencia a fármacos antitumorales es el uso de metabolitos secundarios de origen marino, algunos estudios *in vitro* han demostrado su capacidad antitumoral y parecen ser una alternativa para su uso individual o asociado a antitumorales ya en uso para potenciar su efecto. Estos metabolitos pueden ser producidos por diversos organismos como algas, moluscos, bacterias, hongos, entre otros. Los metabolitos marinos pueden actuar mediante diversos mecanismos interactuando con mecanismos como el ciclo celular y la apoptosis. En este trabajo se presentará evidencia que apoya lo mencionado.

Introducción

Los tumores cerebrales son masas celulares con un crecimiento anormal que se pueden encontrar en cualquier parte del Sistema Nervioso y representan el 2% de todas las neoplasias que se reportan anualmente. Al hablar sobre tumores cerebrales se debe hacer referencia a los procesos neoplásicos histológicos y los procesos de metástasis de tumores sistémicos que nos lleven a ellos (Ramón et al., s.f; Alegría-Loyola et al., 2017; Sanz et al., 2011).

Para clasificar los tumores cerebrales se toman en cuenta diversos factores como: Tipo de tejido, origen de las células y las características morfológicas. En el caso del tipo de tejido, si provienen de células gliales son nombrados gliomas, además de los gliomas también se encuentran los astrocitomas, glioblastomas, meningiomas, ependimomas, meduloblastomas y oligodendrogliomas (Ramón et al., s.f.).

Según el origen celular del tumor, se dividen en primario y secundario. El tumor cerebral primario es aquel que se origina a partir de células nerviosas, mientras que el secundario es aquel que se origina en otro sitio del cuerpo y se expande por metástasis, siendo más frecuentes el cáncer de pulmón, mama y piel. De todos los tipos de tumores en Sistema Nervioso Central, los primarios presentan una incidencia de 10.82 personas de cada 100,000, siendo los más frecuentes meningiomas, seguido de gliomas (Contreras, 2017; Alegría-Loyola et al., 2017).

La clasificación dada por la OMS se basa en el origen de las células y las características morfológicas. Estos se dividen en grados:

Grado I: Presentan baja capacidad de convertirse en un tumor maligno y tienen crecimiento lento además de estar restringido a ciertas áreas.

Grado II: Algunos pueden volverse tumores malignos, su crecimiento es lento y presentan bordes con poca claridad.

Grado III: En este tipo de tumores ya se encuentra una alta actividad mitótica y mayor cantidad de células atípicas o anaplásicas.

Grado IV: Ya se pueden encontrar áreas necróticas, angiogénesis y alta capacidad mitótica que le confiere alto crecimiento (Ramón et al., s.f.).

De acuerdo con la OMS, las personas con gliomas de grado I pueden llegar a tener una supervivencia media de siete años, mientras que aquellas que presentan gliomas de grado IV presentan supervivencia de diez o doce meses, según el tratamiento recibido. Actualmente, los tratamientos utilizados en gliomas encontrados en adultos son radioterapia y cirugía, sin embargo, estos pueden llegar a ser muy agresivos con los pacientes e incluso no ser funcionales (Sanz et al., 2011; Reyes, 2009).

Con la esperanza de prolongar la supervivencia de personas con glioblastoma se han realizado diversas investigaciones con el fin de encontrar alternativas contra el cáncer. Los diversos métodos de medicina alternativa pueden controlar algunos síntomas o los efectos secundarios del tratamiento. Entre las terapias de medicina alternativa más frecuentes se encuentran el uso de productos de hierbas y productos naturales (Tutt, 2017).

Ante la falta de fármacos efectivos, un campo de estudio cuya investigación va en aumento es el desarrollo de fármacos de origen natural. Entre los años de 1981 y 2010 estos productos han estado involucrados en el desarrollo de aproximadamente el 75% de agentes anticancerígenos. Estos productos naturales, o también conocidos como metabolitos secundarios, los cuales son producidos específicamente por especie (Karimian et al., 2014; Mendoza, 2015).

Los productos naturales pueden ser de origen terrestre, producidos por plantas superiores, microorganismos, animales vertebrados e invertebrados, y también hay de origen marino, por ejemplo, algas, esponjas, microorganismos, actinomicetos e invertebrados. Los productos naturales terrestres suelen tener un acceso más fácil lo que los convierte en un campo en los productos más estudiados; sin embargo, en la búsqueda de un campo menos explorado se han incrementado los estudios de los metabolitos secundarios de origen marino (Ravelo y Braun, 2009; Ordaz et al., 2010).

El ambiente marino presenta una gran diversidad biológica, por lo que también se considera rico en diversidad química, en el cual se puede comenzar a desarrollar una “farmacia natural”. Mediante diversas investigaciones se han descubierto 7,000 productos naturales de origen marino, de los cuales 25% proviene de algas, 33% de esponjas, 18% de celenterados y 24% de filos de invertebrados (Kijjoa y Sawangwong, 2004).

La vida marina ha evolucionado de tal manera que cada vez hay más moléculas con actividad biológica potente. Este tipo de moléculas son utilizadas por los organismos que los producen como estrategias de supervivencia, defensa, ataque, adaptación y comunicación entre organismos marinos. Además de la función biológica que ejercen sobre sus productores, estas moléculas pueden servir como agentes terapéuticos, modelos de preparación de sustancias bioactivas, así como materia prima para la síntesis de compuestos de interés farmacológico (Pérez et al., 2015; Ravelo y Braun, 2009).

El uso de metabolitos marinos en el campo de la medicina es nuevo por lo que actualmente se conocen 20,000 metabolitos de este origen con actividad biológica, incluida la actividad antitumoral. Los metabolitos con esta función se encargan principalmente de evitar la invasión a células vecinas, la neovascularización en la masa tumoral y metástasis de células malignas (Pérez et al., 2015).

Ciclo celular y cáncer

El cáncer es una enfermedad en la que las células se divide de manera excesiva y sin control. El mecanismo encargado de que una célula no prolifere cuando se encuentra dañada es el ciclo celular. Durante el ciclo celular, la célula pasa por unos puntos de control o checkpoints en los cuales se examinan las señales, tanto internas como externas, que deciden si se continua o no con la proliferación. Esto se lleva a cabo cuando estas señales accionan las vías de señalización de la célula y se activan o inactivan proteínas que ayudan al progreso del ciclo celular, como lo son las ciclinas, CDKs, MPF y APC/C. En el caso de las células cancerígenas, estos puntos de control están defectuosos, por lo que la célula presenta una proliferación excesiva (Matthews et al., 2022; *El cáncer y el ciclo celular*, s.f).

El ciclo celular (Figura 1) se divide en dos etapas: La interfase y la fase M. La interfase se divide en distintas fases: G₁, S y G₂. En G₁ la célula se prepara para dividirse, aquí es donde se decide si la célula es viable para iniciar la replicación de su ADN o si permanecerá en la fase G₁, también puede ocurrir que en la fase G₁ la célula decida salir del ciclo celular a un estado no proliferativo, llamado G₀. Posteriormente, en la fase S se iniciará la replicación del ADN para dar paso a la fase G₂, esta es una fase posreplicativa en la que se decide si se continua o no con la división celular. Si todo está correcto, da paso a la mitosis y la cromatina se condensa y se alinean los cromosomas. La última fase es la fase M, en esta fase se reparten las dos copias de ADN entre dos células hijas que repetirán el ciclo (Matthews et al., 2022; *Ciclo celular*, 2022).



Figura 1. Ciclo celular y sus fases (Rehbein, 2014).

Vía apoptótica y cáncer

En las células de los organismos multicelulares se debe mantener un equilibrio entre la proliferación celular y la muerte celular. Cuando en un organismo se presenta un desequilibrio en la regulación de estos procesos se desarrolla un cáncer. Uno de los procesos encargado de la erradicación de células dañadas es la apoptosis. Este tipo de muerte celular es programada y lleva un proceso ordenado en el cual se empaca el contenido celular dañado, infectado de virus o con potencial cancerígeno y es eliminado por células inmunitarias. Esto puede ser desencadenado por múltiples factores como estrés celular, daño del ADN y vigilancia inmunológica (Singh et al., 2022; Carneiro y El-Deiry, 2020).

La apoptosis puede ser afectada por la interacción de las vías apoptóticas con moléculas de señalización, el efecto puede ser negativo o positivo. Algunos de los efectos que producen condiciones propicias para que la célula desarrolle resistencia o escape de la apoptosis son regulación positiva en la expresión de IAP, disminución en la expresión de caspasas, defectos o mutaciones en p53 y vías de señalización del receptor desequilibradas y la familia de las proteínas Bcl-2 (Figura 2) (Singh et al., 2022)

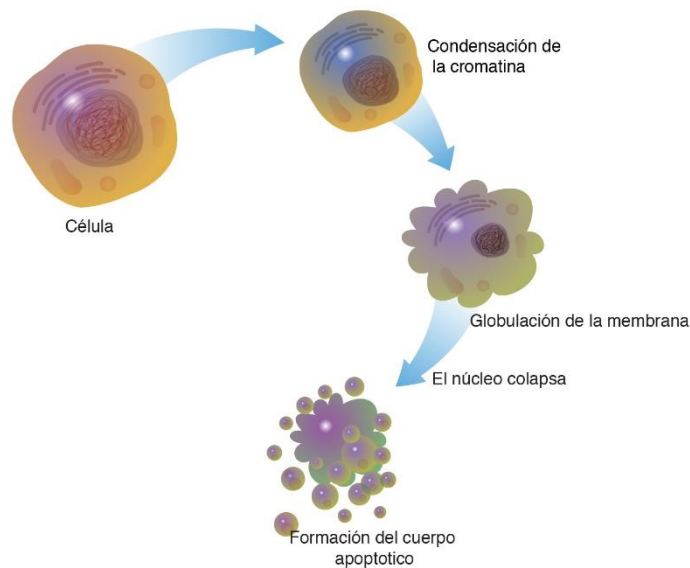


Figura 2. Cascada simplificada apoptótica (Apoptosis, 2023).

Al saber los mecanismos que regulan el proceso de apoptosis se puede emplear el uso de estrategias contra el cáncer. Estas van dirigidas como tratamiento o fármaco y actúan sobre las vías de señalización apoptótica y tienen influencia sobre la respuesta a la terapia, la selección, el crecimiento y la diseminación de células resistentes (Singh et al., 2022; Carneiro y El-Deiry, 2020).

La falta de un regulador crítico puede causarle a la célula resistencia a los distintos fármacos antitumorales, por lo que, la identificación y conocimiento de las moléculas que actúan en la muerte celular es útil para la obtención de nuevas y más eficaces maneras de diagnóstico y la caracterización de nuevas dianas farmacológicas para la creación de nuevos tratamientos anticancerígenos (Palacios et al., 2011).

Antecedentes

El estudio de los metabolitos secundarios marinos como alternativa contra el cáncer se ha estudiado en diversos países del mundo como se describe a continuación:

Valdés-Iglesias y colaboradores (2010) encuentra al filo Porifera y Bryozoa como los filos productores de la mayor cantidad de compuestos de importancia biológica. Se les atribuye compuestos como polisacáridos sulfatados, depsipéptidos, terpenos, alcaloides y glicósidos. Además de los dos filos mencionados, alude a los tunicados como productores de compuestos antitumorales, tales como didemina B, aplidina y ecteinascidina además de mencionar a las algas, como *Gracilaria domingensis*, *Cladophoropsis vaucheriaformis*, *Laurencia viridis*, entre otros, como productores de compuestos antiproliferativos y antimetabólicos.

Sima y Vetvicka (2011) mencionan una deficiencia en los actuales tratamientos contra el cáncer por lo cual los metabolitos marinos son una fuente importante ya que estos se encuentran en cantidades abundantes, siendo los filos Porifera y Coelenterata los principales productores. Los compuestos producidos por estos filos presentan actividades anticancerígenas y antineoplásicas, como inhibición de actividades enzimáticas/metabólicas, interrupción del ciclo celular y muerte celular directa. El tipo de compuestos producidos por Porifera son de tipo alcaloides, lípidos, esteroides, terpenoides, etc. Entre estas sustancias resaltan jaspolida, dolastatina, halicondrina, espongiostatina, hemiassterlina, dictiostatina, discodermolida, laulimalida, pelorusida A y zampanolida. Respecto a Coelenterata, los más importantes son Anthozoa, del cual se aislaron compuestos como diterpenoides.

Beusoño (2013) extrajo de la esponja *Jaspis* sp. un ciclodepsipéptido conocido como jaspamida o jasplaquinolida. El compuesto, tanto puro como en fracciones de este, fue probado en líneas celulares HT29, A549, MDA-MB-231 y PSN1. Del total de fracciones obtenidas, seis fracciones presentaron actividad antitumoral, mientras que el compuesto puro presentó una elevada actividad desde bajas concentraciones, especialmente en células HT29.

Kumar y colaboradores (2013) realizaron una recopilación de diversas investigaciones sobre la actividad anticancerígena y los mecanismos involucrados en dicha actividad del carotenoide fucoxantina. Es producido por diversas microalgas y macroalgas, que es capaz de disminuir el tiempo de aparición y el crecimiento de tumores en cáncer de piel, intestino, entre otros, en ratones. Este compuesto no ataca a células no afectadas. Entre los mecanismos involucrados en su actividad anticancerígena se encuentra su actividad antioxidante en células HL-60. En células SK-Hep-1 y BNL CL.2 tiene efecto antiproliferativo y en

diversos tipos celulares, es usual que fucoxantina detenga el ciclo celular en la fase G_0/G_1 o G_2/M . La vía por la que se caracteriza la actividad anticancerígena de Fucoxantina es la apoptosis.

Lee y colaboradores (2015) utilizaron los metabolitos secundarios, ilimaquinona y etilsmenoquinona, producidos por la esponja *Hippospongia metachromia* para activar la vía p53 en células HCT116 y RKO. La función de ilimaquinona y etilsmenoquinona en estas células es la activación de la vía p53. Al haber una activación de la vía p53, el ciclo celular, específicamente la fase G_2/M sufre alteraciones por lo cual el número de células en esta fase aumenta, en ambos grupos celulares se presentó un aumento del número de células. El tipo de muerte celular que presentaban las células fue apoptosis y autofagia.

Hernández (2018) menciona a compuestos de origen marino producidos por *Ecteinascidia turbinata*, *Halichondria okadai*, *Tethya cripta*, *Dolabella auricularia*, entre otros como tratamiento contra el cáncer, dichos compuestos son citarabina, trabectedina, mesilato de eribulina y brentuximab. Sin embargo, aunque no se mencionan los demás se sabe que hay más compuestos con capacidad bioprotectora. Estos compuestos han sido probados en diversos tipos de cáncer, tales como leucemia, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de ovario y cáncer de mama metastásico.

Gil (2018) estudian la actividad antiproliferativa de metabolitos extraídos de organismos Mollusca (Nudibranchia), Echinodermata (Holoturia) y Cnidaria (Coral blando) en líneas celulares de cáncer de colón. En estos estudios se presenta actividad antiproliferativa en los tres extractos, sin embargo, se presenta una mayor actividad en el extracto producido por holotúridos, seguido del producido por nudibranchia y finalmente el producido por el coral blando. Además de no presentar resistencia en las líneas celulares ante los extractos.

Al-Ansari y colaboradores (2020) utilizaron extracto crudo de *Streptomyces* sp. AS11 en la línea celular HeLa, con el fin de demostrar su efecto citotóxico en células cancerígenas. Al ser expuestas al extracto crudo, las células presentaron una morfología celular anormal provocada por la citotoxicidad lo que confiere actividad anticancerígena que puede tener aplicación farmacéutica.

Abdelkarem y colaboradores (2022) extrajeron diversos compuestos de *Heteroxenia fuscescens* (Coral blando), *Bohadschia graeffei* (Pepino de mar), *Diadema setosum*, *Equinometras mathaei*, *Tripneustes gratilia* (Erizo de mar), *Ascidia nigra*, *Ascidia* sp (Tunicados) y *Neries succinea* (Poliqueto). Los extractos de *D. setosum*, *B. graeffei* y *H. fuscescens* presentaron actividad inhibitoria ante células HeLa. El extracto de *D. setosum* fue el que presentó valores más altos de inhibición.

Planteamiento del problema.

La medicina es una ciencia cambiante por lo que se necesita más investigación en diversos aspectos como lo son el cáncer. Actualmente, la ciencia se encuentra estudiando diversos aspectos de este, las investigaciones abarcan técnicas de detección menos invasivas, mecanismo de acción en células cancerígenas, estudio de alternativas de tratamiento, etc. Estos estudios se han llevado a cabo en los

distintos tipos, de los cuales los tumores cerebrales son de los más estudiados (Gawande, 2003; Flamarique, 2020).

Los tumores cerebrales son neoplasias altamente letales que pueden invadir tejido sano ya que son altamente invasivos y de crecimiento rápido. Este tipo de tumores, a nivel mundial, se encuentran en el lugar 19 en incidencia y en el 10 en letalidad. Respecto a esta, de todos los tumores cerebrales, los glioblastomas se encuentran entre los tipos de tumores que representan un mayor riesgo (Universidad Nacional Autónoma de México, 2020).

De todos los tumores cerebrales, el glioblastoma, se encuentra en tercer lugar de incidencia, por lo que se considera entre los más letales; a pesar de ser de los más estudiados y tener avances en su estudio es incurable. Una de las características de estos tumores es la resistencia a las terapias convencionales, incluida la temozolamida, el cual es uno de los fármacos más utilizados contra el cáncer (Universidad Nacional Autónoma de México, 2020; Hanif et al., 2017; Gómez-Oliva et al. 2021)

Se estima que los tratamientos convencionales empleados para tratar el cáncer son factores de riesgo, ya que estos aumentan la probabilidad de desarrollar tumores cerebrales. Por lo cual es necesario la búsqueda de métodos menos agresivos. Una alternativa es el uso de sustancias de origen natural, por ejemplo, los metabolitos marinos, los cuales han demostrado tener propiedades antiproliferativas (Jímenez, 2017; Pérez et al; 2015).

Justificación

Al ser el cerebro uno de los órganos más delicados, el que este sufra un daño puede causar la muerte del individuo o que quede con secuelas irreversibles. Entre las enfermedades causantes de daño cerebral se encuentran el cáncer. Según la OMS, en 2014 se encontraron 14 millones de nuevos casos de tumores cerebrales y se prevé un aumento del 70% en los próximos años. Este tipo de padecimiento presenta una incidencia, a nivel mundial, del 1.8%, 256.213 casos. Del total de los casos solo el 26.08% logra sobrevivir (Jímenez, 2017).

Aún con los avances que se han tenido en neurocirugía, radioterapia y quimioterapia, los glioblastomas han sido resistentes a los tratamientos convencionales, lo que provoca que el tumor recurra inevitablemente. Dicha resistencia a los fármacos antiproliferativos ha ido en aumento con el paso del tiempo además de que aún no se ha encontrado un tratamiento 100% efectivo y en casos en los que las terapias tienen algún grado de efectividad se presenta un aumento en la resistencia adquirida. Una forma de evitar la resistencia causada por los fármacos convencionales es mediante la búsqueda de alternativas con una mayor capacidad anticancerígena (Van Solinge et al., 2022; Pérez et al, 2015).

La búsqueda de alternativas de tratamiento contra el cáncer ha permitido encontrar compuestos con gran potencial citotóxico contra células cancerígenas. Cada compuesto actúa de manera distinta en estas células, por lo que su uso como tratamiento permite atacar a estas células por vías en las que los tratamientos convencionales no interfieren y así evadir las barreras que impiden atacar al tumor. Los compuestos

utilizados en diversos grupos celulares como alternativa contra el cáncer presentan diversos mecanismos de acción y de evasión al sistema inmune, en los que los tratamientos convencionales no actúan (Flamarique, 2020).

Debido a las distintas condiciones físicas y químicas que se encuentran en el ambiente marino, como rango termal (0-350°), presión (1-1,000 atm), nutrientes (oligotróficos y eutróficos) y zonas fóticas y no fóticas, los organismos marinos poseen gran variedad de moléculas con características estructurales únicas que no se encuentran en organismos terrestres (Ordaz et al., 2010; Kijjoa y Sawangwong, 2004).

El ambiente marino es una fuente importante de diversidad biológica y, sobre todo, química, esto se debe a que una especie puede llegar a producir más de 1,000 compuestos únicos. Estas sustancias presentan actividad farmacológica y pueden ser utilizadas para la síntesis de productos activos que ayuden a la industria farmacéutica contra enfermedades mortales como cáncer, artritis o VIH (Faulkner, 2000; Jha y Zhirong, 2004).

Objetivos

General

Describir el efecto del uso de metabolitos secundarios de origen marino ante células tumorales de cerebro.

Particulares

Reconocer los compuestos de origen marino más utilizados como alternativa al tratamiento convencional contra tumores cerebrales.

Identificar las vías de señalización con la que los metabolitos secundarios de origen marinos tienen más interacción.

Materiales y método

Se buscó información bibliográfica y hemerográfica en diversos buscadores y revistas digitales, como Marine drugs, Science, Nature, ResearchGate, SciELO, entre otros, mediante el uso de la biblioteca digital de la UNAM. La búsqueda se realizó en inglés y español, con las palabras “glioblastoma”, “marine metabolites”, “brain cancer”, “marine drugs”, “metabolitos secundarios de origen marino” y “glioma”.

Los artículos utilizados fueron publicados entre el año 2003 y 2021 y abordaron el tema del uso de metabolitos secundarios producidos por organismos marinos como tratamiento alternativo contra el cáncer prestando especial atención a dirigidos a tumores cerebrales.

La información obtenida fue ordenada por reino y por filo, se destacó lo más importante del artículo como organismo productor, compuesto, dosis letal y mecanismo de acción.

Resultados

De todos los hábitats, el marino es el más grande, ocupando más del 70% de la superficie del planeta. Dentro de toda su superficie se encuentra una amplia variedad de organismos (Figura 3), esta gran diversidad es posible gracias a las características que se presentan en su ambiente, como lo son la variación de temperatura, luz, presión y condiciones nutricionales. La combinación de las distintas variables de las condiciones permite a las distintas especies relacionarse entre ellas por lo cual también son necesarios mecanismos de defensa ante posibles depredadores. Entre estos mecanismos se encuentra la generación de metabolitos secundarios cuyas funciones pueden ser señalización, defensa contra depredadores, bacterias y hongos, protección ante los rayos UV y eliminación de competidores (Lindequist, 2016).

Estos metabolitos secundarios además de realizar funciones específicas en el organismo que las produce pueden llegar a presentar actividad farmacológica ante las diversas enfermedades humanas. Este campo ha sido poco explorado; sin embargo, ha ido en aumento con el tiempo. En los últimos 50 años se han encontrado un total de 20,000 nuevos compuestos de origen marino. La importancia de estos metabolitos radica en que pueden llegar a ser específicos de una familia, género, especie, incluso en algunos casos del organismo que produce dichos metabolitos, además de que estos pueden ser absorbidos mediante su alimento. Entre los diversos tipos de metabolitos secundarios producidos por organismos marinos se encuentran terpenoides, alcaloides, policétidos, péptidos, esteroides, siendo principalmente producidos por los filos Porifera, Cnidaria, Chordata, Mollusca, Annelida, Bryozoa, Platyhelminthes, Hemichordata, Brachiopoda y Arthropoda (Simmons et al., 2005; Alves et al., 2018; Lindesquit, 2016).

Los diversos estudios sobre estos metabolitos se han enfocado en estudiar la actividad antioxidante, anticoagulante, antiinflamatoria, antiviral, antimicrobiana, neuroprotectora y antitumoral. Respecto a las últimas actividades hay diversos estudios que las demuestran ante glioblastomas, por lo cual en este trabajo se hablará sobre algunos compuestos antiglioblastoma (Alves et al., 2018).

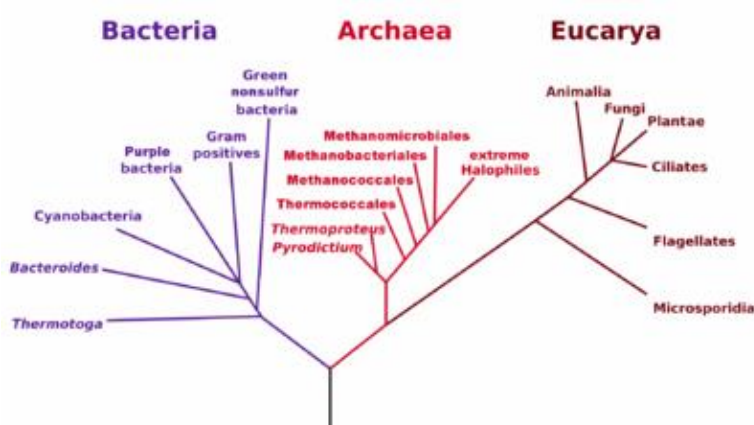


Figura 3. Árbol filogenético de la vida (Lucioni, 2013).

La biodiversidad marina está dominada por organismos microscópicos, por lo cual la vida marina comienza desde los taxones más ancestrales y abarca los tres dominios; sin embargo, también presenta una gran diversidad de organismos macroscópicos. En el medio marino, la diversidad de filos es mayor, así como la diversidad de especies por filo.

Dominio Bacteria

Filo Cyanobacteria

Uno de los filos con importancia biológica, gracias a su abundancia en los distintos ambientes es el filo de las cianobacterias, ejemplo de ello son las cianobacterias *Oscillatoria* sp (Figura 4), *Phormidium* sp (Figura 5) y *Lyngbya* sp (Figura 6). El extracto de estas cianobacterias con EtOAc y metanol (1:1) fue probado en células U251 y T98G. Los extractos de *Oscillatoria* sp (CI_{50} : 51.91 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en células U251 e CI_{50} : 124.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en células T98G), *Phormidium* sp (CI_{50} : 197.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en células U251 e CI_{50} : 261.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en células T98G) y *Lyngbya* sp (CI_{50} : 299.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en células U251) demostraron tener efectos antitumorales al detener el ciclo celular en las fases S y G₂/M mediante el uso de metabolitos secundarios como fenoles, esteroides, ácidos policarboxílicos aromáticos, en el caso de *Oscillatoria* sp, aminoácidos, alcaloides, y en el caso de *Phormidium* sp, alcaloides (Silva et al., 2020).

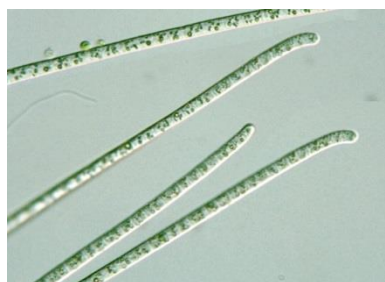


Figura 4. *Oscillatoria* sp (Guiry, 2015).

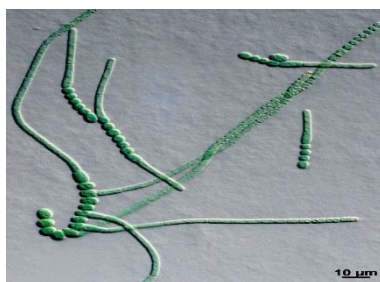


Figura 5. *Phormidium* sp (Luz, 2018)

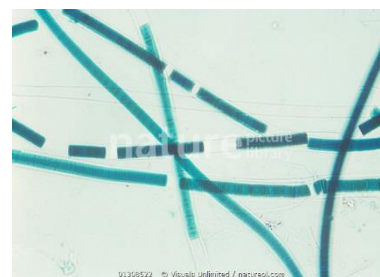


Figura 6. *Lyngbya* sp (Visuals unlimited, 2010)

La cianobacteria *Leptolyngbya* sp. (Figura 7) es productora de un depsipéptido cíclico llamado coibamida A (Figura 8) que tiene una alta actividad citotóxica. Su efecto ha sido probado en células U87 y SF-295, en las cuales se presentó detención del ciclo celular en la fase G₁ y muerte celular mediante el proceso de autofagia. Por medio del ensayo MTT se determinó la viabilidad celular, las células fueron tratadas con concentraciones crecientes de 2.3 a 230 nM durante 3 días. Con el paso del tiempo y a dosis mayores la viabilidad celular iba en descenso, por lo tanto, el efecto citotóxico del compuesto es dependiente de la concentración y tiempo de exposición. El ensayo de activación de caspasa solo presento resultados en las células SF-297, en estas células hubo activación de la CASP3 mientras que en las células U87 apenas hubo una activación tardía aun cuando este tipo de células fue más susceptible a los efectos de coibamida A. Por tipo de célula se obtuvo un mecanismo de acción distinto: En células SF-297 se activó CASP3 y hubo muerte celular apoptótica. En el caso de las células U87, estas desarrollaron una vacuolización citoplasmática pero no presentaron signos de apoptosis significativos, además de expresar el inhibidor de caspasa Z-VAD-FMK, cuya función es prevenir la apoptosis celular (Hau et al., 2013).



Figura 7. *Leptolyngbya* sp (Taton et al., 2012).

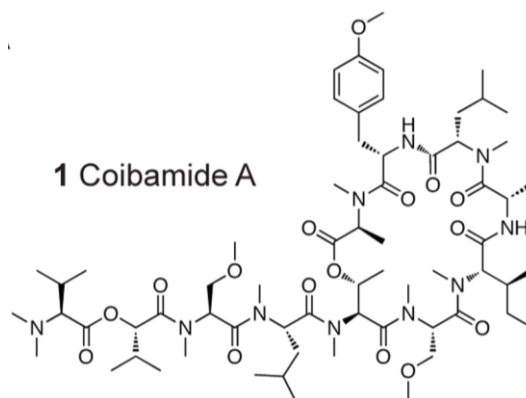


Figura 8. Estructura de coibamida A (Hau et al., 2013).

Filo Actinobacteria

Un fenómeno que atrae la atención de distintos investigadores es el hecho de que dos especies son capaces de producir un mismo metabolito, aunque entre ellas haya una distancia evolutiva. Algunos investigadores adjudican este fenómeno a las relaciones de simbiosis entre organismos, entre estos encontramos diversas bacterias como son *Streptomyces* sp. (Menéndez, 2005).

A partir de la anémona *Haliplanella lineata* (Figura 9) se aisló una cepa de *Streptomyces* sp. nombrada ZZ406. El uso de esta cepa en un medio de almidón soluble y caseína en células U87, U251 y SHG44, demostró que dicha cepa es productora de 11 compuestos (Figura 10). Estos han sido probados para comprobar su actividad antiproliferativa y como regulador negativo en el metabolismo para reducir la producción de lactato, el cual se produce de forma excesiva por el aumento de glucólisis aeróbica que se lleva a cabo en células cancerígenas. De los 11 productos encontrados, solo 3 (2 compuestos nuevos marcados como 1 y 2, y valinomicina) demostraron tener la capacidad antiglioma al reducir la proliferación celular un 62.1% y la expresión de HK2, PFK-2/FBPasa2, M2-PK y LDH-55, enzimas participantes en el metabolismo celular, reduciendo la producción de lactato un 56.6% en el glioma (Chen et al., 2018; San-Millán y Brooks, 2016).



Figura 9. *Haliplanella lineta*, organismo del cual se extrajo la cepa de *Streptomyces* sp. ZZ406 (Tighe, 2013).

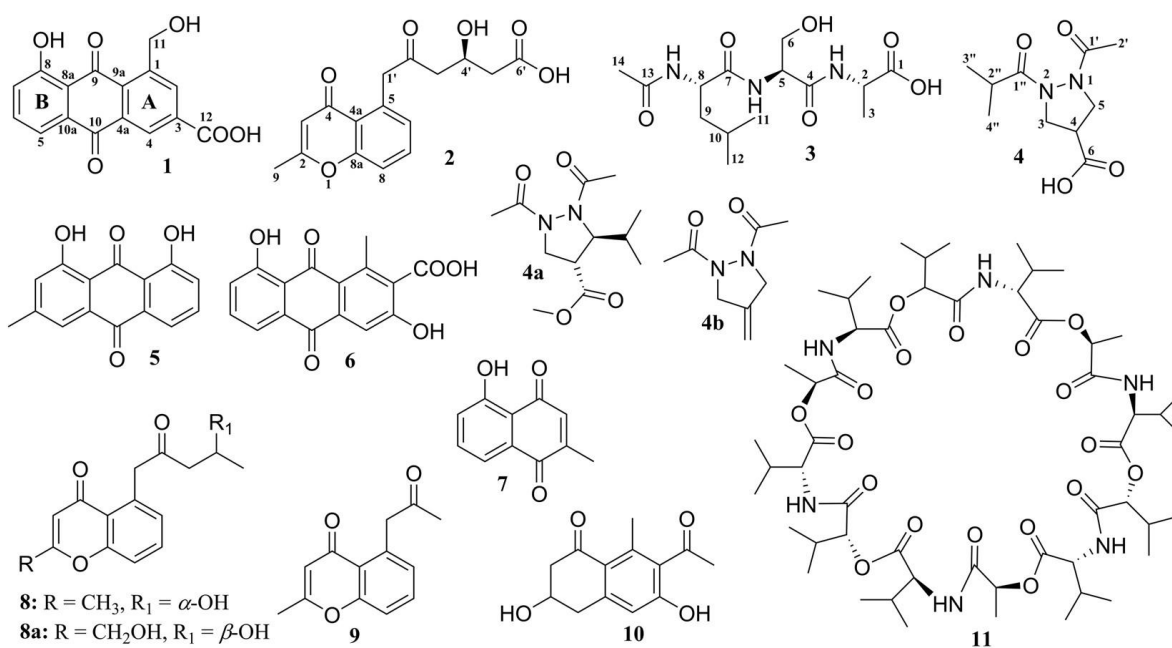


Figura 10. Compuestos aislados de la cepa ZZ406. De los cuales solo 1, 2 y 11 demostraron tener actividad antitumoral en células U87, U251 y SHG44 (Chen et al., 2018).

La cepa AJS-327, con leves similitudes en la secuencia de ARNr a miembros de la familia Streptomycetaceae, es considerada como un probable nuevo linaje a esta familia. Esta cepa es productora de las fotopiperazinas A-D (Figura 11), derivados insaturados de dicetopiperazina, unos compuestos que producen toxicidad selectiva en células U87. La mezcla de isómeros geométricos A (33.5%), B (39.7%), C (8.4%) y D (18.4%)

mostró una alta inhibición selectiva en las células U87 ($CI_{50} = 1 \times 10^{-4} \mu\text{g/mL}$) después de estar expuestas durante 5 días (Kim et al., 2019).

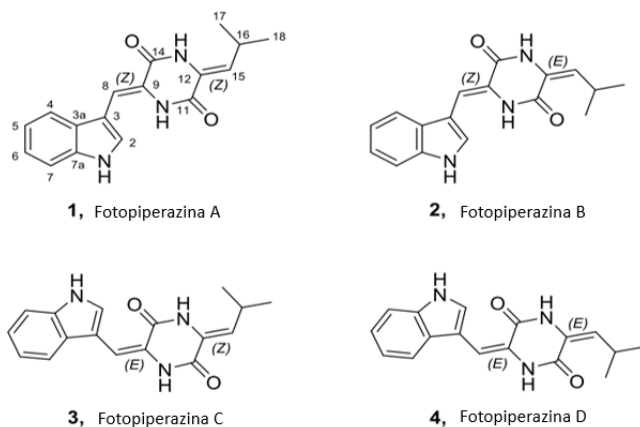


Figura 11. Estructuras de fotopiperazina A-D (Kim et al., 2019).

A partir del actinomiceto *Streptomyces* sp. P11-23B (Figura 12) se aislaron tres ciclodepsipéptidos, dos fueron nuevos descubrimientos (Figura 12) y uno ya era conocido, valinomicina. Los streptodepsipéptidos P11A ($CI_{50}=0.3-0.4 \mu\text{M}$) y P11B ($CI_{50}=0.1-1.4 \mu\text{M}$) fueron probados en distintas líneas celulares U87 y U251. Los efectos de los extractos fueron la inhibición de la proliferación celular en un 87.17% y 86.84% en las células U87 y U251, respectivamente mediante la detención del ciclo celular en la fase G_0/G_1 , la inducción a apoptosis y la regulación negativa en la expresión de enzimas metabólicas tumorales como HK2, PFK-2/FBPasa3, isoenzima muscular de PKM2, isoforma de GLS y FASN, en el caso de P11A. Valinomicina ($CI_{50}=7.6-30 \text{ nM}$) mostró una actividad antiproliferativa muy fuerte (Ye et al., 2017).

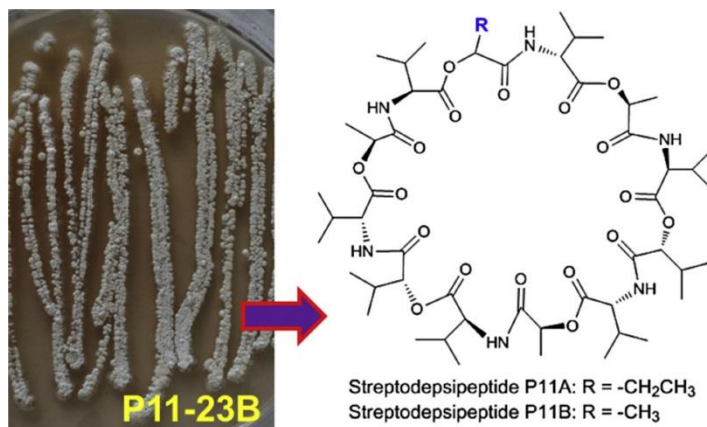


Figura 12. Cepa P11-23B y estructura de ciclodepsipéptidos P11A y P11B (Ye et al., 2017).

Otro metabolito producido por un actinomiceto es enzastaurina (Figura 13). Este compuesto es producido por *Streptomyces staurosporeus*. Actualmente, se encuentra en fase III de investigación, ha demostrado tener capacidad antineoplásica ante glioblastoma al estar relacionado con la inhibición de PI3k, PKCB, STPKs y proteína proto-oncogénica c-akt (Saeed et al., 2021; Ning et al., 2018).

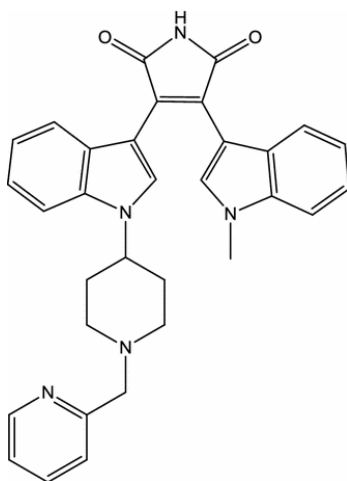


Figura 13. Estructura de enzastaurina (Ning et al., 2018)

Kim y colaboradores (2008) secuenciaron el genoma de *Micromonospora* (Figura 14), organismo productor del macrólido policíclico neaumicina B (Figura 15). Con el fin de identificar los genes del macrólido policíclico se realizó el aislamiento y purificación tanto de la cepa como del ADN para obtener la estereoestructura completa de neaumicina B. Además, del aislamiento y purificación se realizó un bioensayo en células U87 para determinar la capacidad citotóxica de este compuesto. Su DL_{50} se obtuvo mediante el cultivo de las células en placas de baja densidad con tratamiento, después de 5 días con tratamiento se calculó la viabilidad celular, posteriormente se incubó de 3 a 6 h y se determinó mediante fluorescencia. El compuesto tuvo una $DL_{50} = 6.4 \times 10^{-8}$ mM. Este posible fármaco presenta una inestabilidad en modelos *in vivo*; sin embargo, el compuesto presenta selectividad hacia las células de glioblastoma.



Figura 14. *Micromonospora* (Thanaboripat et al., 2015).

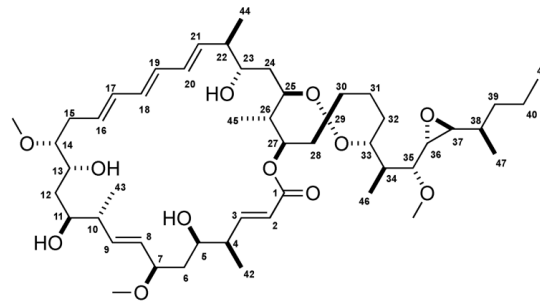


Figura 15. Estructura de neaunicina B (Cheol et al., 2018).

Marizomib o salinisporamida A (Figura 17) es un compuesto antineoplásico producido por *Salinispora tropica* (Figura 16) que actúa sobre el glioblastoma al estimular la apoptosis e inhibir al proteosoma (Saeed et al., 2021; Pereira et al., 2019).

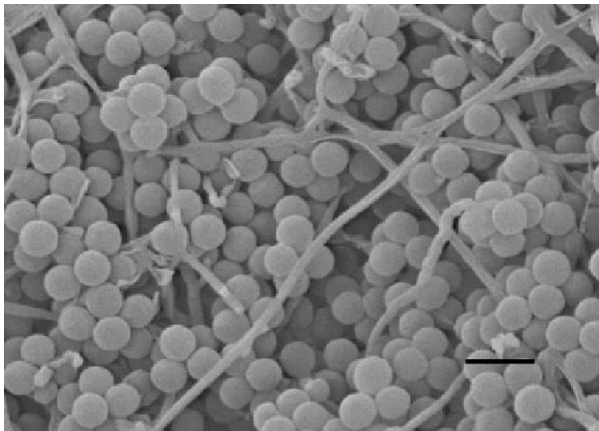


Figura 16. *Salinispora tropica* (Maldonado et al., 2005).

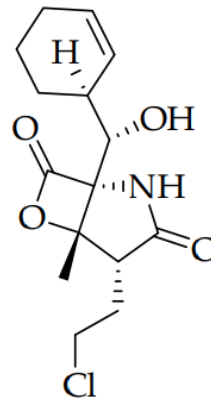


Figura 17. Estructura de salinisporamida A (Pereira et al., 2019).

Dominio Eucariota

Filo Ochrophyta

El fucoidan (Figura 19), un polisacárido producido por un alga (Figura 18), es capaz de inhibir la angiogénesis inducida por células T98G y por los monocitos THP1 en un 43% y 52%, respectivamente. Los niveles de sFlt-1 muestran un incremento. Actúa como un secuestrador endógeno del receptor de VEGF inhibiendo la transmisión de señales causando una disminución en la formación de vasos sanguíneos (Lv, et al. 2012; Ferreira, et al., 2018). En células C6 ha inhibido la liberación de óxido nítrico estimulada por TNF- α e IFN- γ además de inhibir la expresión de iNOS. También promueve la inhibición de la activación de MAPK p38, además de inducir la expresión de SR-B1. MAPK p38 regula el efecto inhibitor de fucoidan sobre el óxido

nítrico mientras que SR-B1 mediante la fosforilación de MAPK p38 regula la expresión de iNOS (Do et al., 2010; Ferreira et al., 2018).



Figura 18. Organismo productor de fucoidan (*Laminaria digitata*) (Hawkins, 2019)

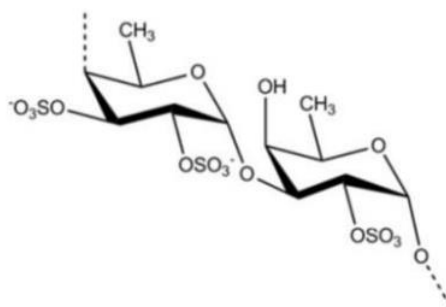


Figura 19. Estructura del fucoidan (Kang et al., 2015).

Otro ejemplo de compuestos producidos por un organismo del filo Ochrophyta es el compuesto eckol (Figura 21), el cual es un florotanino, producido por algas pardas (Figura 20), con capacidad de inhibir la invasividad de las células madre del glioma. Se demostró que eckol bloqueó las vías de señalización PI3k-Akt y la vía de señalización Ras-Raf-1-Erk. En experimentos con las líneas celulares U87 y U373 que se expusieron a concentraciones de 0 a 90 μM , se encontró que eckol a partir de 50 μM redujo la población de células. También disminuyó a la glicoproteína CD133 y la expresión de otros marcadores, como las proteínas Nestina y Musashi-1. Con la concentración de 90 μM de eckol hubo un aumento en la muerte celular. En células U373 se redujeron los niveles de expresión de varias proteínas como Sox2, Notch2 y β -catenina, lo cual se interpreta como una supresión en la autorrenovación de las células madre del glioma. Al estar relacionadas estas células con la resistencia a fármacos, los tratamientos de eckol han sido probados en conjunto con temozolomida, un fármaco anticancerígeno ampliamente usado en pacientes, mostrando un aumento en la sensibilidad de las células ante el tratamiento contra el cáncer (Hyun et al., 2011; Ferreira et al., 2018).



Figura 20. *Macrocystis pyrifera* (Contreras, 2012)

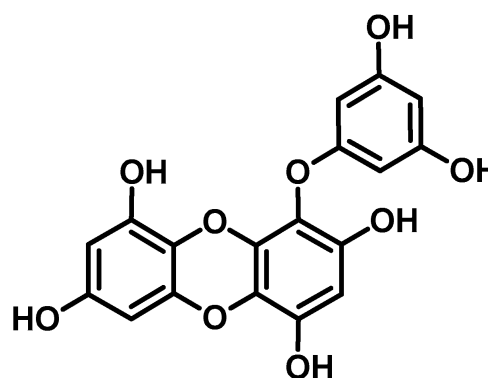


Figura 21. Estructura de eckol (Paudel et al., 2019).

Filo Ascomycota

Los hongos también han demostrado tener un efecto antiglioblastoma. Tal es el caso de *Xilaria* sp. Dicho organismo es un hongo productor del compuesto xilocetal B (Figura 22) probado *in vitro* en células U251 y HEK-293 actúa mediante la inhibición de TRPM7 y la modulación de las vías intracelulares PI3K/Akt y MEK/ERK causada por bajos niveles de p-Akt y p-Erk 1/2. Es sabido que en el caso del cáncer estas vías son alteradas, lo cual no permite una activación correcta dando como resultado una regulación errónea en los mecanismos de control que le permitirán a la célula cancerígena poder reproducirse, aumentar su capacidad metastásica e incluso puede aumentar su resistencia a los fármacos convencionales. Por lo tanto, al haber una reducción de p-Akt y p-ERK 1/2, gracias a xilocetal B, hay una regulación a la baja en ambas vías confiriendo a la célula la disminución de la migración, la proliferación y la viabilidad celular (Chen et al., 2015; Pinzón et al., 2009).

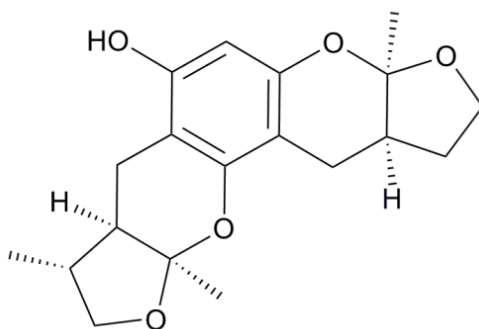


Figura 22. Estructura de xilocetal B (Jonis, 2012)

Filo Rhodophyta

Debido a las variaciones de temperatura, concentración de oxígeno y radiación ultravioleta, las algas marinas son productoras de una gran cantidad de metabolitos secundarios que le permiten la supervivencia. El alga *Laurencia tristicha* (Figura 23) produce el compuesto antineoplásico aplisina (Figura 24). Este compuesto inhibió la viabilidad de las células GL26 de manera dependiente al tiempo y a la concentración. Las células fueron expuestas durante 24, 48 y 72 h a 80 mg/mL de aplisina y a 20, 40 y 80 mg/mL durante 48 h. A mayor concentración y a mayor tiempo de exposición la viabilidad se ve reducida significativamente, gracias a que este compuesto es capaz de inducir la detención de las fases G_0 y G_1 del ciclo celular mediante el arresto celular en estas fases, además de estimular los procesos apoptóticos. La expresión de p-Akt se vio reducida causando una inhibición de la vía de supervivencia celular PI3K/Akt además de provocar una disminución en los niveles de proteína HSP90 evitando que se formara el complejo HSP90/Akt y dando como resultado la inducción de la apoptosis debido a que HSP90 en células malignas inhibe la apoptosis mediante la unión de apaf-1, reclutamiento de procaspasa 9 e inhibición de la oligomerización (Gong, et al., 2015; Ferreira, et al., 2018; Hernández-Rodríguez et al., 2017).



Figura 23. *Laurencia tristicha* (Zhang et al., 2021)

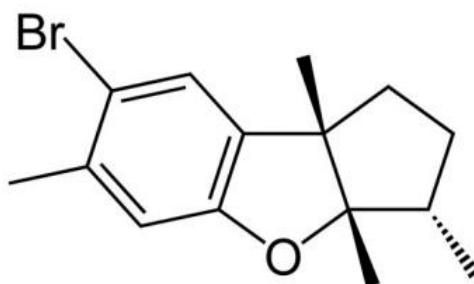


Figura 24. Estructura de aplisina (Gong et al., 2015).

Filo Porifera

La esponja *Fascaplysinopsis reticulata* (Figura 25) produce un alcaloide llamado fascaplisina (Figura 26). Este compuesto provoca la demora o detención del ciclo celular mediante la inhibición del complejo activo de CDK4 además de inhibir a serina-treonina y a tirosina-quinasa. Gracias a su actividad se han producido derivados con el fin de crear un fármaco con alta actividad antitumoral. Los compuestos 7-fenilfascaplisina (Figura 27), 3-clorofascaplisina (Figura 28), 3-bromofascaplisina (Figura 29) y 10-bromofascaplisina (Figura 30) fueron probados *in vitro* en células C6, las concentraciones utilizadas fueron 0.5, 0.05 y 0.005 μM . Para comprobar el efecto antitumoral de estos compuestos se realizó una citometría de flujo con los colorantes TMRM y DRAQ7 mientras que la tinción de ADN se llevó a cabo con DAPI. Los derivados de fascaplisina presentaron una mayor eficiencia en comparación con la fascaplisina no sustituida ante las células de glioma C6. En las distintas concentraciones utilizadas, a las 48 h se aprecia una disminución considerable en la supervivencia celular; sin embargo, esta actividad comienza a partir de las 24 h con los compuestos 7-fenilfascaplisina y 3-clorofascaplisina. Además de tener efecto en la supervivencia celular, los derivados de fascaplisina tuvieron efecto en el ciclo celular, modificando la concentración de células que se encontraban en fase G_0/G_1 y fase S. La concentración de células en fase G_0/G_1 disminuyó mientras la concentración de células en fase S aumentó. El comportamiento de estos compuestos fue dependiente al tiempo y a la concentración a la que fueron expuestas, siendo 3-bromofascaplisina y 7-fenilfascaplisina los compuestos con mayor capacidad citotóxica (Lyakhova et al., 2018).

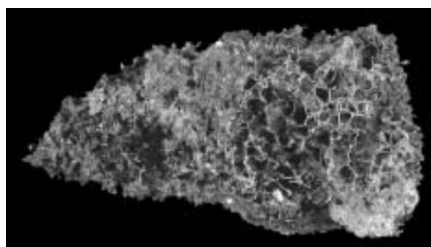


Figura 25. *Fascaplysinopsis reticulata* (Helmy et al., 2004)

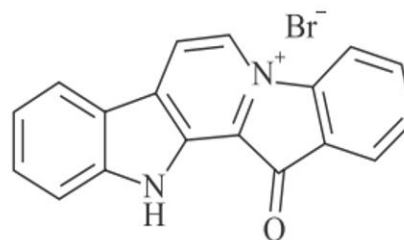


Figura 26. Estructura de fascaplisina (Lyakhova et al., 2018).

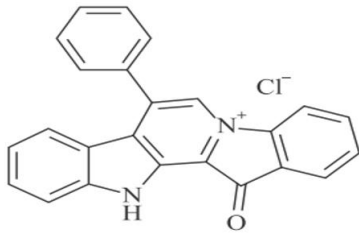


Figura 27. Estructura de 7-fenilfascaplisina (Lyakhova et al., 2018).

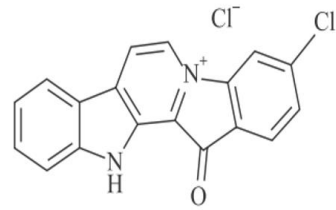


Figura 28. Estructura de 3-clorofascaplisina (Lyakhova et al., 2018).

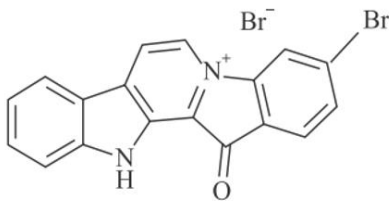


Figura 29. Estructura de 3-bromofascaplisina (Lyakhova et al., 2018).

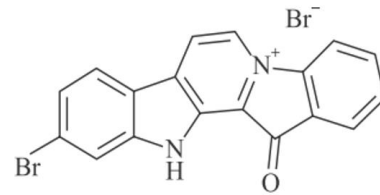


Figura 30. Estructura de 10-bromofascaplisina (Lyakhova et al., 2018).

Filo Cnidaria

Los cnidarios son organismos que cuentan con una amplia diversidad biológica, lo cual los convierte en uno de los principales filos productores de metabolitos secundarios, de los cuales se mencionaran algunos ejemplos. Entre los organismos productores de metabolitos secundarios se encuentra *Palythoa caribaeorum* (Figura 31), cuya actividad antitumoral se encuentra en su veneno y ha sido evaluado *in vitro* en células U251, HCT-15, MCF-7, K562, PC-3 y SKLU-1 para evaluar los efectos citotóxicos. Las células fueron expuestas a 100 µg/mL del extracto durante 48 h dando como resultado inhibición del crecimiento celular en células U251 y SKLU-1. Presentando el mayor efecto en las células U251, con el 52.61% de inhibición en crecimiento celular (Lazcano-Pérez et al.,2018).



Figura 31. *Palythoa caribaeorum* (Bize, 2015).

Otro organismo cuyo veneno también tiene capacidad antitumoral es *Pelagia noctiluca* (Figura 32). El extracto crudo del veneno separado por cromatografía da origen a cuatro fracciones (F1, F2, F3 y F4), las cuales fueron probadas en células U87. Las fracciones F1 y F3 (CI_{50} = 125 y 179 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente) inhibieron la viabilidad celular a las 24 h de ser expuestas a dichas fracciones. Por otra parte, F1 y F2 (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 120 h) disminuyeron la proliferación celular, mostrando, en el caso de F1, una reducción de la supervivencia celular mayor comparada con cisplatino, un fármaco utilizado como terapia contra el cáncer. F1 y F2 redujeron el tamaño de las células significativamente mientras que F3 inhibió levemente el tamaño de las células del glioma, estas tres fracciones también se encargan de inhibir la adhesión celular al fibrinógeno relacionada con la interacción con las integrinas, las cuales pueden regular la supervivencia y proliferación celular (Ayed et al., 2012).



Figura 32. *Pelagia noctiluca* (Gútierrez, 2008).

Por otro lado, el veneno de otro cnidario también presentó un efecto citotóxico ante células de glioma. Este veneno es producido por *Cassiopea xamachana* (Figura 33), una medusa del mar Caribe Mexicano. Para comprobar el efecto citotóxico del veneno (DL_{50} : 0.12 $\text{mg}/\mu\text{g}$), ratas Wistar con un día de nacido fueron inyectadas con 50 mg/kg de ENU, un productor de células cancerígenas con características similares a los glioblastomas en humanos. Una vez que los organismos fueron inyectados con ENU, se dividieron en 4 grupos: vehículo+vehículo (Grupo 1), vehículo+veneno (Grupo 2), ENU+vehículo (Grupo 3) y ENU+veneno (Grupo 4). Los resultados en el grupo 1 y 2 indicaron que es necesaria la presencia de ENU para provocar cáncer, ya que no hubo la presencia de ningún cambio en estos grupos, así como el grupo 2 indicó que el veneno por sí solo no es citotóxico, ni causa alteraciones morfológicas en las células. En los grupos 3 y 4 sí hubo alteraciones, el 45% del grupo 3 tuvo presencia de tumores mientras que en el grupo 4, el 33% los presentó, lo cual indica una disminución provocada por el veneno. El grupo 3 presentó diversos tipos de neoplasias como astrocitoma (desarrollado por el 40% de los organismos afectados), ependimoma (20%), oligodendroglioma (7%), glioma mixto (13%), astrocitoma anaplásico (13%) y ependimoma maligno (7%), en tanto en el grupo 4 solo se desarrollaron astrocitoma (57%) y astrocitoma anaplásico (43%). La actividad

citotóxica de este veneno es atribuida a sus propiedades citolíticas y citostáticas (Orduña-Novoa et al., 2003).



Figura 33. *Cassiopea xamachana* (Fleetham, 2010).

Filo Mollusca

Debido a su abundancia, los moluscos son una parte importante en la cadena alimenticia, por lo que para su defensa necesitan mecanismos que los ayuden a protegerse de depredadores, convirtiéndose en un productor importante de metabolitos secundarios.

Dolabella auricularia (Figura 34) es una de las especies productoras de majusculamida C (Figura 35), el cual es un depsipéptido cíclico que presenta una alta actividad citotóxica. Mediante una cromatografía en columna LH-20, seguido de HPLC y análisis espectroscópicos se separó el extracto y se identificó el compuesto, el cual fue probado en células SF-295, en las cuales se identificó un $GI_{50}=0.13 \mu\text{M/mL}$ (Pettit et al., 2008).



Figura 34. *Dolabella auricularia* (Hermosillo, s.f).

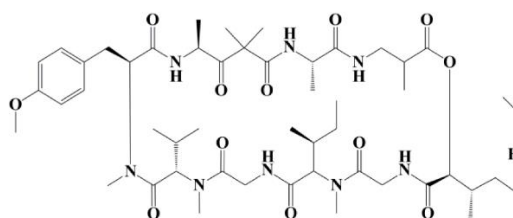


Figura 35. Estructura de majusculamida C (Mondal et al., 2020).

Aplysia kurodai (Figura 36) es productor del halógeno apolisina (Figura 37). Este metabolito es capaz de detener el ciclo celular y causar apoptosis mediante la inhibición de la vía de señalización PI3k/Akt. Por otro

lado, el extracto lipofílico del molusco *Onchidium* sp ($GI_{50}=3$ a $9 \mu M$) mostró actividad inhibitoria del crecimiento en seis líneas de cáncer humano, A549, MCF-7, PC-3, Hs683, U373 y SKMEL-28.449, sobre todo en aquellas que presentaban una resistencia a estímulos proapoptóticos, siendo el metabolito 3-acetil-11-(3-metilbutanoil) 13-propanoililikonapirona el que le confiere dicha actividad (Ciavatta et al., 2017).



Figura 36. *Aplysia kurodai* (Yul, 2006).

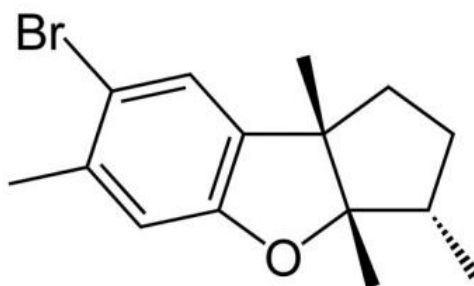


Figura 37. Estructura de aplisina (Gong et al., 2015).

Hexaplex trunculus (Figura 38) es un organismo cuya glándula hipobranquial produce diversas proteínas con peso molecular entre 12 y 100 kDa. El estudio de estas proteínas ($CI_{50}= 22$ mg/mL) en células U87 a concentraciones de 20, 40 y 60 mg/mL durante 24 h muestran un efecto citotóxico dependiente de estas. A partir de 10 mg/mL se observa una inhibición en la adhesión celular, dicha adhesión no está relacionada con las integrinas como receptores de membrana. Mientras que la migración celular se da a partir de 2.5 mg/mL y se bloquea totalmente a los 10 mg/mL, mostrando una relación dosis-respuesta. Dichos resultados convierten a este extracto como un potencial fármaco (Ben et al., 2017).



Figura 38. *Hexaplex trunculus* (Zell, 2014).

Filo Echinodermata

Asterosaponina 1 (Figura 40) es un glucósido esterooidal con capacidad citotóxica producida por *Calcita novaeguineae* (Figura 39) que en células U87 expuestas a distintas concentraciones: 2.5-20 $\mu\text{g/mL}$ suprime la proliferación celular de manera dependiente a la dosis, al igual que redujo la supervivencia celular al 75% (Cl_{25} = 3.4 $\mu\text{g/mL}$), 50% (Cl_{50} =4.3 $\mu\text{g/mL}$) y 25% (Cl_{75} =10 $\mu\text{g/mL}$). Los tratamientos con 3.4 y 4.3 $\mu\text{g/mL}$ detuvieron la fase S del ciclo celular mientras que el tratamiento con 10 $\mu\text{g/mL}$ detuvo la fase G_0/G_1 , estos tratamientos durante 24 h disminuyeron el número de células en la fase G_2/M y durante la fase G_0/G_1 aumentaron el número de células. Físicamente, las células mostraron cambios, se encogieron y comenzaron a redondearse además de sufrir tres alteraciones diferentes: condensación marginal de la cromatina débil y de forma regular, cromatina del núcleo altamente condensada invertida en un lado y condensación marginal de la cromatina compacta y de forma irregular además de desaparecer microvellosidades, contracción celular, condensación de cromatina sin ruptura de organelos y vacuolas encerradas en membranas en el citoplasma, características típicas en la apoptosis. Una característica distintiva en apoptosis es la externalización de fosfatidilserina, en las células U87 este proceso estuvo presente a partir de que fueron tratadas, y fue en aumento en las siguientes 24 h. La expresión de Bcl-2 disminuyó con los distintos tratamientos, estos fueron expuestos durante 6 y 12 h. Todos los datos obtenidos lo convierten en un potencial fármaco anticancerígeno (Cheng et al., 2006).



Figura 39. *Calcita novaeguineae* (Schmidbauer, 2015).

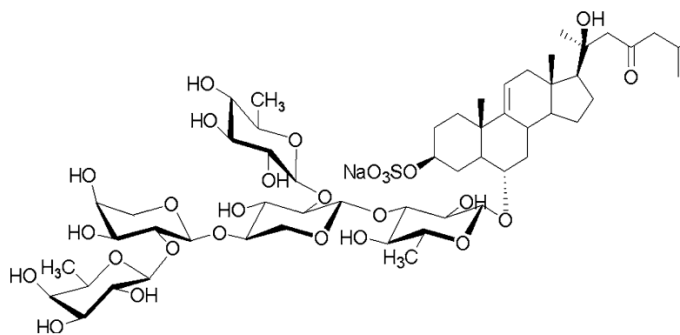


Figura 40. Estructura de asterosaponina 1 (Cheng et al., 2006)

Filo Chordata

Con los compuestos ET-743 (Figura 42), un derivado de ET-770 nombrado 2'-N-4''-piridincarbonilo de ET-770 (Figura 44) y RM (Figura 46), extraídos de *Ecteinascidia turbinata* (Figura 41), *Ecteinascidia thurstoni* (Figura 43) y de la esponja marina *Xetospongia sp.* (Figura 45), respectivamente, se realizó un análisis de rutas mediante el uso de herramientas bioinformáticas. Células U373 fueron tratadas con 4.83 nM de ET-770, 3.10 nM de RM y 1.70 nM de 2'-N-4''-piridincarbonilo de ET-770 por 72 h, siendo estas concentraciones sus Cl_{50} . Estos compuestos indujeron a las células U373 a apoptosis, lo cual fue demostrado por la división de PARP y CASP_3 , que son marcadores de una apoptosis en curso. Con el uso de las herramientas bioinformáticas se determinó que hay regulación negativa y positiva de genes, el compuesto 2'-N-4''-piridincarbonilo de ET-770 reguló positivamente 84 genes, mientras que ET-770 45 y RM 9 y regularon

negativamente 417, 426 y 274 genes, respectivamente. De los genes regulados, los compuestos compartieron la regulación positiva de 6 genes, entre los que se encuentran OSR2, HBEGF y ZNF844 y la regulación negativa de 196 genes, como lo son ELMO1 y pleckstrina. Además de la regulación en los genes se observó una regulación negativa en PTK2, AKT3 y GSK3B mientras que en CDC25A se presentó una regulación positiva cuando las células U373 fueron expuestas a ET-770 y a 2'-N-4"-piridincarbonilo de ET-770 por 24 h. El que estos compuestos regulen los genes o proteínas iguales puede inferir que la inducción a apoptosis se puede llevar a cabo mediante las mismas vías, una de las vías en las que interfieren son la vía ErbB, compuesta por FAK que es una alternativa de PTK₂, AKT/PKB y GSK3B, cuya función es la señalización central además de la vía de guía del axón. La participación de los genes regulados a la baja también se vio reflejada en la vía de unión adherente, adhesión focal y en las moléculas de adhesión celular además de influir en el movimiento celular y el desarrollo y función del sistema nervioso mientras que la participación de los genes regulados positivamente se reflejó en la vía del ciclo celular, en donde CDC25A sirve como molécula central, influyendo así en el crecimiento y proliferación celular (Tabunoki et al., 2012).



Figura 41. *Ecteinascidia turbinata* (De la Calle, 2007).



Figura 43. *Ecteinascidia thurtoni* (Loya, 2007).

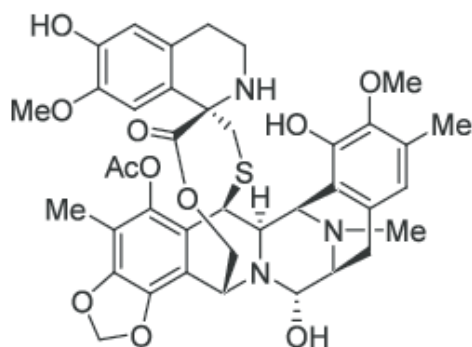
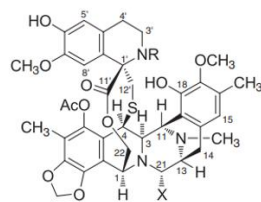


Figura 42. Estructura de ecteinascidina-743 (De la Calle, 2007).



ecteinascidins (Ets)
770: R = H, X = CN


compound 3
R = , X = CN

Figura 44. Estructura de 2'-N-4"-piridincarbonilo (Tabunoki et al., 2012).



Figura 45. *Xetospongia sp* (Zainuddin, 2018).

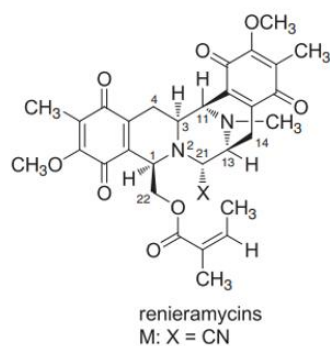


Figura 46. Estructura de renieramicina M (Tabunoki et al., 2012).

Otros

Un compuesto con actividad antiglioblastoma, de origen marino pero sin registro del organismo productor, es la edocaterina (Figura 47), un indolocarbazol con actividad antineoplásica, que ejerce actividad inhibitora ante la ADN topoisomerasa I mediante una estabilización en el complejo ADN-enzima y una mayor escisión del ADN de una sola hebra lo que causa inhibición en la replicación del ADN y menor proliferación de células del glioblastoma (Saeed, 2021; National Center for Biotechnology Information, 2021).

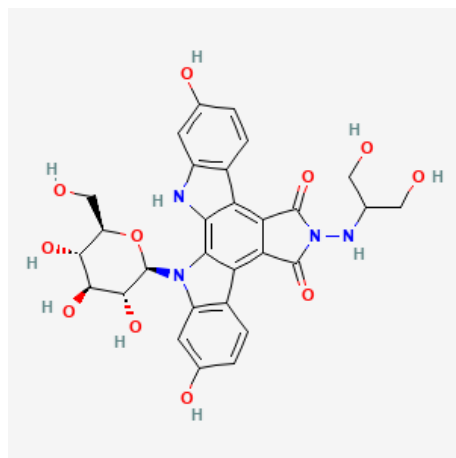


Figura 47. Estructura de edotecarina (National Center for Biotechnology Information, 2021)

Conclusiones

El ambiente marino presenta una amplia variedad de organismos, por lo que la diversidad de compuestos en este es aún mayor. La diversidad de estos metabolitos es causada por la combinación de las distintas condiciones ambientales como temperatura, luz, presión y alimentación. El uso de los productos marinos en la vida marina es para defensa ante depredadores, bacterias y hongos, señalización y eliminación de competidores; sin embargo, también tienen uso en la vida humana. Al tener actividad anticancerígena

pueden ser empleados como alternativa de las terapias convencionales ante el cáncer, ya que en algunas ocasiones suelen no ser efectivas.

La erradicación de las células cancerígenas no se debe centrar en una vía de señalización o en ciertas moléculas diana, por lo que, debe de haber una inhibición simultánea de estos mecanismos que cumplan un papel fundamental ante el desarrollo y supervivencia de células cancerígenas. Entre las vías de señalización que juegan un papel importante se encuentra el ciclo celular y la apoptosis.

Aunque se sabe la enorme biodiversidad del ambiente marino, la gran variedad de compuestos y sus capacidades que los postulan como potenciales fármacos, aún es un campo poco explorado del cual hacen falta muchos estudios.

Literatura citada

Abdelkarem, F. M., Desoky, E.-E. K., Nafady, A. M., Allam, A. E., Mahdy, A., Ashour, A. y Shimizu, K. (2022). Diadema setosum: isolation of bioactive secondary metabolites with cytotoxic activity toward human cervical cancer. *Natural Product Research*. 36 (4): 1118–1122. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1855162>.

Al-Ansari, M., Kalaiyarasi, M., Almalki, M. A. y Vijayaraghavan, P. (2020). Optimization of medium components for the production of antimicrobial and anticancer secondary metabolites from *Streptomyces* sp. AS11 isolated from the marine environment. *Journal of King Saud University. Science*. 32 (3): 1993–1998. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.02.005>

Alegría-Loyola, M. A., Galnares-Olalde, J. A. y Mercado, M. (2017). Tumores del sistema nervioso central. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 55 (3): 330-340.

Alves, C., Silva, J., Pinteus, S., Gaspar, H., Alpoim, M. C., Botana, L. M. y Pedrosa, R. (2018). From marine origin to therapeutics: The antitumor potential of marine algae-derived compounds. *Frontiers in Pharmacology*. 9. 777. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00777>

Apoptosis [Imagen]. (2023). National Human Genome Research Institute. Consultado el 01 de febrero de 2023. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Apoptosis>

Ayed, Y., Bousabbeh, M., Mabrouk, H. B., Morjen, M., Marrakchi, N. y Bacha, H. (2012). Impairment of the cell-to-matrix adhesion and cytotoxicity induced by the Mediterranean jellyfish *Pelagia noctiluca* venom and its fractions in cultured glioblastoma cells. *Lipids in Health and Disease*. 11 (1): 84. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-84>

Ben Mabrouk, H., Nejia, S., Maram, M., Naziha, M. y Soufia, C.-E. (2017). A new protein extract inhibitor from hypobranchial purple gland of *Hexaplex trunculus*, a Mediterranean mollusk, impairs the motility of human glioblastoma U87 and the HeLa cell line of cervical carcinoma cells. *Nutrition and Cancer*. 69 (7): 1028–1035. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1359315>

Beusoño V (2013) Obtención de fármacos antitumorales a partir de organismos de origen marino: Jaspamida, un péptido procedente de la esponja *Jaspis sp.* *Dianas*. 2(2): e20130901

Bize, J. (2015). File: *Palythoa caribaeorum*.jpg [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Palythoa_caribaeorum.jpg.

Carneiro, B.A. y El-Deiry, W.S. (2020). Targeting apoptosis in cáncer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 17: 395-417. <http://doi.org/10.1038/s41571-020-0341-y>

Chen, M., Chai, W., Song, T., Ma, M., Lian, X.-Y. y Zhang, Z. (2018). Anti-glioma natural products downregulating tumor glycolytic enzymes from marine actinomycete *Streptomyces sp.* ZZ406. *Scientific Reports*: 8 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18484-7>

Chen, M., Chai, W., Song, T., Ma, M., Lian, X.-Y. y Zhang, Z. (2018). Structures of compounds 1-11 isolated from the culture of *Streptomyces sp.* ZZ406 [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-18484-7>.

Chen, W.-L., Turlova, E., Sun, C. L. F., Kim, J.-S., Huang, S., Zhong, X., Guan, Y.-Y., Wang, G.-L., Rutka, J. T., Feng, Z.-P. y Sun, H.-S. (2015). Xyloketal B suppresses glioblastoma cell proliferation and migration in vitro through inhibiting TRPM7-regulated PI3K/Akt and MEK/ERK signaling pathways. *Marine Drugs*. 13 (4): 2505–2525. <https://doi.org/10.3390/md13042505>

Cheng, G., Zhang, X., Tang, H.-F., Zhang, Y., Zhang, X.-H., Cao, W.-D., Gao, D.-K., Wang, X.-L. y Jin, B.-Q. (2006). Asterosaponin 1, a cytostatic compound from the starfish *Culcita novaeguineae*, functions by inducing apoptosis in human glioblastoma U87MG cells. *Journal of Neuro-Oncology*. 79 (3): 235–241. <https://doi.org/10.1007/s11060-006-9136-y>

Ciavatta, M. L., Lefranc, F., Carbone, M., Mollo, E., Gavagnin, M., Betancourt, T., Dasari, R., Kornienko, A. y Kiss, R. (2017). Marine mollusk-derived agents with antiproliferative activity as promising anticancer agents to overcome chemotherapy resistance. *Medicinal Research Reviews*. 37 (4): 702–801. <https://doi.org/10.1002/med.21423>

Ciclo celular. (2022). National Human Genome Research Institute. Consultado el 30 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Ciclo-celular#:~:text=El%20ciclo%20celular%20tiene%20distintas,copia%20de%20todo%20su%20ADN>.

Contreras, C. (2012). *Macrocystis pyrifera* [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: <http://bdi.conabio.gob.mx/fotoweb/archives/5004-Microorganismos/Otros%20Archivos/Microorganismos/CCK0200%20Macrocystis%20pyrifera.jpg.info>.

Contreras, L. E. (2017). Epidemiología de tumores cerebrales. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 28 (3): 332-338.

De la Calle, F. (2007). *Tunicado Ecteinascidia turbinata y estructura de ET-743, principio activo de Yondelis* [Imagen]. Consultado el 17 de marzo de 2022. Disponible en: https://www.researchgate.net/figure/Figura-6-Tunicado-Ecteinascidia-turbinata-y-estructura-de-ET-743-principio-activo-de_fig6_254477215.

Do, H., Pyo, S. y Sohn, E.-H. (2010). Suppression of iNOS expression by fucoidan is mediated by regulation of p38 MAPK, JAK/STAT, AP-1 and IRF-1, and depends on up-regulation of scavenger receptor B1 expression in TNF-alpha- and IFN-gamma-stimulated C6 glioma cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 21 (8): 671–679. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.03.013>

El cáncer y el ciclo celular. (S.f). Khan Academy. Consultado el 31 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/cell-communication-and-cell-cycle/regulation-of-cell-cycle/a/cancer>

Faulkner, D. J. (2000). Marine pharmacology. *Antonie van Leeuwenhoek*. 77 (2): 135–145. <https://doi.org/10.1023/a:1002405815493>

Ferreira, J., Ramos, A. A., Almeida, T., Azqueta, A. y Rocha, E. (2018). Drug resistance in glioblastoma and cytotoxicity of seaweed compounds, alone and in combination with anticancer drugs: A mini review. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*. 48. 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.04.062>

Flamarique, L. (2020). *Los avances contra el cáncer que nos han traído los últimos meses*. La Vanguardia. Recuperado el 17 de Mayo del 2021 de, <https://www.lavanguardia.com/ciencia/20200204/473227942455/dia-contra-el-cancer-avances.html>

Fleetham, D. (2010). *Boca abajo de manglar medusas, Cassiopea xamachana, Florida, EE. UU* [Imagen]. Consultado el 1 de enero de 2023. Disponible en: <https://www.alamy.es/foto-boca-abajo-de-manglar-medusas-cassiopea-xamachana-florida-ee-uu-53717387.html?imageid=F97B9F6F-D5C8-42C2-AD79-8A8220EA381E&p=8797&pn=1&searchId=19b57c2bd8e4df9969c430d5b483f637&searchtype=0>

Gawande, A. (2003). *Complications: A Surgeon's Notes on an Imperfect Science*. Metropolitan Books.

Gil, E. R. (2018). Estudio de la capacidad antiproliferativa de extractos marinos en modelos de cáncer de colon con diferente nivel de expresión de ras (Tesis de fin de grado). Universitas Miguel Hernández.

Gómez-Oliva, R., Domínguez-García, S., Carrascal, L., Abalos-Martínez, J., Pardillo-Díaz, R., Verástegui, C., Castro, C., Nunez-Abades, P. y Geribaldi-Doldán, N. (2020). Evolution of experimental models in the study of glioblastoma: Toward finding efficient treatments. *Frontiers in Oncology*. 10. 614295. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.614295>

Gong, A.-J., Gong, L.-L., Yao, W.-C., Ge, N., Lu, L.-X. y Liang, H. (2015). Aplysin induces apoptosis in glioma cells through HSP90/AKT pathway. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*. 240 (5): 639–644. <https://doi.org/10.1177/1535370214555664>

Gong, A.-J., Gong, L.-L., Yao, W.-C., Ge, N., Lu, L.-X. y Liang, H. (2015). The structure of aplysin [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre del 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4935264/>.

Guiry, M. (2015). *Oscillatoria sp* [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: <http://sistemas.fciencias.unam.mx/~biomar/bioportal/Atlas/fichaatlas.php?id=819>

Gútiérrez, L. (2008). *Pelagia noctiluca* [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: https://granadanatural.com/ficha_fauna.php?cod=155.

Hanif, F., Muzaffar, K., Perveen, K., Malhi, S. M. y Simjee, S. U. (2017). Glioblastoma multiforme: A review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 18 (1): 3–9. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.3>

Hau, A. M., Greenwood, J. A., Löhr, C. V., Serrill, J. D., Proteau, P. J., Ganley, I. G., McPhail, K. L. y Ishmael, J. E. (2013). Coibamide A induces mTOR-independent autophagy and cell death in human glioblastoma cells. *PloS One*. 8 (6): e65250. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065250>

Hawkins, N. (2019). Vista de los bosques de algas (*Laminaria digitata*) frente a Nova, Scotia, Canadá. Julio [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: naturepl.com/stock-photo-view-of-kelp-forests-laminaria-digitata-off-nova-scotia-canada-july-nature-image01624549.html.

Helmy, T., El Serehy, H., Mohamed, S.Z. y Van Soest, R. W. M. (2004). *Fascaplysinopsis reticulata* (Hentschel, 1912) [Imagen]. Consultado el 30 de diciembre del 2022. Disponible en: https://www.researchgate.net/figure/Fascaplysinopsis-reticulata-Hentschel-1912-A-habit-scale-bar-1-cm-B-fibres_fig6_254746997

Hermosillo, A. (S/f). *Dolabella auricularia* [Imagen]. Consultado el 19 de junio de 2022. Disponible en: <http://bdi.conabio.gob.mx/fotoweb/archives/5005-Invertebrados/Animales/Invertebrados/AEG0027%20Dolabella%20auricularia.jpg.info>

Hernández Rodríguez, A. W., Guzmán Santos, K., García López, D. A., Flores de la Torre, J. A., López Luna, M. A., Vídales Rodríguez, L. E., Ramírez Santoyo, R. M. y Sánchez Rodríguez, S. H. (2017). Expresión y Asociación de las Proteínas de Estrés Térmico Hsp70, Hsp90 y p53 en Cáncer Mamario. *Archivos de Medicina*. 13 (2). <http://ricaxcan.uaz.edu.mx/jspui/handle/20.500.11845/2522>

Hernández, S. A. (2018). *Productos Naturales Marinos en el tratamiento del cáncer* [Universidad de Sevilla]. <https://idus.us.es/handle/11441/81940>

Hyun, K.-H., Yoon, C.-H., Kim, R.-K., Lim, E.-J., An, S., Park, M.-J., Hyun, J.-W., Suh, Y., Kim, M.-J. y Lee, S.-J. (2011). Eckol suppresses maintenance of stemness and malignancies in glioma stem-like cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 254 (1): 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.04.006>

Jha, R. y Zi-rong, X. (2004). Biomedical compounds from marine organisms. *Marine Drugs*. 2 (3): 123–146. <https://doi.org/10.3390/md203123>

Jiménez, N. G. (2017). Innovaciones tecnológicas en el tratamiento del cáncer cerebral: nanomedicina (Tesis de pregrado). Universidad Complutense.

Jonis, W. (2012). Estructural de xilocetal B e F aislados de *Xylaria sp* [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60138/tde-28062012-113118/publico/Tese_corrigida_completa.pdf

Karimian, H., Mohan, S., Moghadamtousi, S. Z., Fadaeinasab, M., Razavi, M., Arya, A., Kamalidehghan, B., Ali, H. M. y Noordin, M. I. (2014). Tanacetum polycephalum (L.) Schultz-Bip. induces mitochondrial-mediated apoptosis and inhibits migration and invasion in MCF7 cells. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 19 (7): 9478–9501. <https://doi.org/10.3390/molecules19079478>

Kijjoa, A. y Sawangwong, P. (2004). Drugs and cosmetics from the sea. *Marine Drugs*. 2 (2): 73–82. <https://doi.org/10.3390/md202073>

Kim, M. C., Cullum, R., Machado, H., Smith, A. J., Yang, I., Rodvold, J. J. y Fenical, W. (2019). Photoisomerization of photopiperazines A-D [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jnatprod.9b00429>

Kim, M. C., Cullum, R., Machado, H., Smith, A. J., Yang, I., Rodvold, J. J. y Fenical, W. (2019). Photopiperazines A-D, photosensitive interconverting diketopiperazines with significant and selective activity against U87 glioblastoma cells, from a rare, marine-derived actinomycete of the family Streptomycetaceae. *Journal of Natural Products*. 82 (8): 2262–2267. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00429>

Kim, M. C., Machado, H., Jang, K. H., Trzoss, L., Jensen, P. R. y Fenical, W. (2018). *Final gene cluster bioinformatics- and NMR-based structure and absolute configuration assignment for neaumycin B* [Imagen]. Consultado el 15 de junio del 2022. Disponible en: <https://escholarship.org/uc/item/0xq6h1jw#main>.

Kim, M. C., Machado, H., Jang, K. H., Trzoss, L., Jensen, P. R. y Fenical, W. (2018). Integration of genomic data with NMR analysis enables assignment of the full stereostructure of neaumycin B, a potent inhibitor of glioblastoma from a marine-derived Micromonospora. *Journal of the American Chemical Society*. 140 (34): 10775–10784. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b04848>

Kumar, S. R., Hosokawa, M. y Miyashita, K. (2013). Fucoxanthin: a marine carotenoid exerting anti-cancer effects by affecting multiple mechanisms. *Marine Drugs*. 11 (12): 5130–5147. <https://doi.org/10.3390/md11125130>

Lazcano-Pérez, F., Zavala-Moreno, A., Rufino-González, Y., Ponce-Macotela, M., García-Arredondo, A., Cuevas-Cruz, M., Gómez-Manzo, S., Marcial-Quino, J., Arreguín-Lozano, B. y Arreguín-Espinosa, R. (2018). Hemolytic, anticancer and anti-giardial activity of Palythoa caribaeorum venom. *The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*. 24 (1). <https://doi.org/10.1186/s40409-018-0149-8>

Lee, H.-Y., Chung, K. J., Hwang, I. H., Gwak, J., Park, S., Ju, B. G., Yun, E., Kim, D.-E., Chung, Y.-H., Na, M., Song, G.-Y. y Oh, S. (2015). Activation of p53 with ilimaquinone and ethylsmenoquinone, marine sponge metabolites, induces apoptosis and autophagy in colon cancer cells. *Marine Drugs*, 13(1), 543–557. <https://doi.org/10.3390/md13010543>

Lindequist, U. (2016). Marine-derived pharmaceuticals - challenges and opportunities. *Biomolecules & Therapeutics*. 24 (6). 561–571. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2016.181>

Loya, Y. (2007). (a) *Ecteinascidia thurstoni*; (b) *Phallusia nigra*; (c) *Rhodosoma turcicum*; (d) *Symplegma brakenhielmi*; (e) *Microcosmus exasperatus*; (f) *Herdmaniamomus* [Imagen]. Consultado el 17 de marzo de 2022. Disponible en: https://www.researchgate.net/figure/a-Ecteinascidia-thurstoni-b-Phallusia-nigra-c-Rhodosoma-turcicum-d_fig2_228498064

Lucioni, M. (2013). *Árbol filogenético basados en datos de ARNr, mostrando la separación de bacterias, arqueas y eucariontes, de acuerdo con C. Woese et al. (1990)* [Imagen]. Consultado el 30 de diciembre de 2022. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Sistema_de_tres_dominios

Lv, Y., Song, Q., Shao, Q., Gao, W., Mao, H., Lou, H., Qu, X. y Li, X. (2012). Comparison of the effects of marchantin C and fucoidan on sFlt-1 and angiogenesis in glioma microenvironment: Marchantin C and fucoidan on glioma angiogenesis. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 64 (4): 604–609. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01430.x>

Lyakhova, I. A., Bryukhovetsky, I. S., Kudryavtsev, I. V., Khotimchenko, Y. S., Zhidkov, M. E. y Kantemirov, A. V. (2018). Antitumor activity of fascalpysin derivatives on glioblastoma model in vitro. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 164 (5): 666–672. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4055-4>

Lyakhova, I. A., Bryukhovetsky, I. S., Kudryavtsev, I. V., Khotimchenko, Y. S., Zhidkov, M. E. y Kantemirov, A. V. (2018). *Studied compounds: fascalpysin (I), 7-phenylfascalpysin (II), 3-chlorofascalpysin (III), 3-bromofascalpysin (IV), and 10-bromofascalpysin (V)* [Imagen]. Consultado el 23 de abril de 2022. Disponible en:

<https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA541103381&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&isn=00074888&p=AONE&sw=w&userGroupName=anon%7E16da6b27>

Maldonado, L., Fenical, W., Jensen, P., Kauffman, C., Mincer, T., Ward, A., Bull, A. y Goodfellow, M. (2005). Micrografía electrónica de barrido de *Salinispora tropica* CNB-440 [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: https://www.researchgate.net/figure/Scanning-electron-micrograph-of-Salinispora-tropica-CNB-440-T-growing-on-ISP-medium-2_fig3_7596351.

Matthews, H.K., Bertoli, C. y de Bruin, R.A.M. (2022). Cell cycle control in cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 23: 74-88. <http://doi.org/10.1038/s41580-021-00404-3>

Mendoza, V. (2015). *Caracterización del crecimiento y la producción de metabolitos secundarios con potencial actividad contra el cáncer en cultivos in vitro de Tanacetum parthenium* (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México.

Menéndez, J. C. (2005). Nuevos antitumorales de origen marino. *Anales de La Real Academia de Farmacia*. 2: 341–363. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1374819>

Mondal, A., Bose, S., Banerjee, S., Kumar, J., Malik, J., Kumar, S., Kilpatrick, K., Das, G., George, R., Fimognari, C. y Bishayee, A. (2020). *Isolated marine cyanobacteria peptides (35-41)* [Imagen]. Consultado el 19 de junio del 2022. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-3397/18/9/476/htm#B105-marinedrugs-18-00476>

National Center for Biotechnology Information. (2021). Edotecarin [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Edotecarin>

National Center for Biotechnology Information (2022). Edotecarin. *PubChem*. Recuperado el 5 de noviembre del 2022 de, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Edotecarin>.

Ning, C., Wang, H.-M. D., Gao, R., Chang, Y.-C., Hu, F., Meng, X. y Huang, S.-Y. (2018). Chemical structure of enzastaurin [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12938-018-0477-5>

Ning, C., Wang, H.-M. D., Gao, R., Chang, Y.-C., Hu, F., Meng, X. y Huang, S.-Y. (2018). Marine-derived protein kinase inhibitors for neuroinflammatory diseases. *Biomedical Engineering Online*. 17 (1). <https://doi.org/10.1186/s12938-018-0477-5>

Ordaz, G., D'Armas, H., Yáñez, D., Hernández, J. y Camacho, A. (2009). Metabolitos secundarios, letalidad y actividad antimicrobiana de los extractos de tres corales y tres moluscos marinos de Sucre, Venezuela. *Revista de Biología Tropical*. 58 (2). <https://doi.org/10.15517/rbt.v58i2.5238>

Orduña-Novoa, K., Segura-Puertas, L., Sanchez-Rodriguez, J., Meléndez, A., Nava-Ruiz, C., Rembao, D., Santamaría, A y Galván-Arzate, S. (2003). Possible antitumoral effect of the *Cassiopea xamachana* (Cnidaria:Scyphozoa) on tumors of the Central Nervous System induced by N-Ethyl-N-Nitrosourea (ENU) in rats. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*. 45: 85-87. https://www.researchgate.net/publication/8938344_Possible_Antitumoral_Effect_of_the_Crude_Venom_of_Cassiopea_xamachana_Cnidaria_Scyphozoa_on_Tumors_of_the_Central_Nervous_System_Induced_by_N-Ethyl-N-Nitrosourea_ENU_in_Rats

Palacios, E., Miró, M. J. y Boticario, C. (2011). Muerte celular y cáncer: las vías de la apoptosis y de la autofagia como dianas en la terapia del cáncer. *Anales de la Real Academia de Doctores de España*. 15 (2): 191-215. <https://www.radoctores.es/doc/1V15N2-palacios-muertecelular.pdf>

Paudel, P., Seong, S., Wu, S., Park, S., Jung, H. y Choi, J. (2019). Structure of eckol isolated from *Ecklonia stolonifera* [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre del 2021. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-3397/17/2/108>.

Pereira, R. B., Evdokimov, N. M., Lefranc, F., Valentão, P., Kornienko, A., Pereira, D. M., Andrade, P. B. y Gomes, N. G. M. (2019). Marine-derived anticancer agents: Clinical benefits, innovative mechanisms, and new targets. *Marine Drugs*. 17 (6): 329. <https://doi.org/10.3390/md17060329>

Pereira, R. B., Evdokimov, N. M., Lefranc, F., Valentão, P., Kornienko, A., Pereira, D. M., Andrade, P. B. y Gomes, N. G. M. (2019). Structures of marine-derived licensed drugs and clinical candidates [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: mdpi.com/1660-3397/17/6/329/htm.

Pérez, M. D. F., Balmaseda, I. H. y Betancourt, S. M. R. (2015). Bioactivos marinos en el tratamiento del cáncer. *Revista Electrónica "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta"*. 40 (7). http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/46/pdf_34

Pettit, G. R., Hogan, F., Xu, J.-P., Tan, R., Nogawa, T., Cichacz, Z., Pettit, R. K., Du, J., Ye, Q.-H., Cragg, G. M., Herald, C. L., Hoard, M. S., Goswami, A., Searcy, J., Tackett, L., Doubek, D. L., Williams, L., Hooper, J. N. A., Schmidt, J. M. y Craciunescu, F. (2008). Antineoplastic agents. 536. New sources of naturally occurring cancer cell growth inhibitors from marine organisms, terrestrial plants, and microorganisms (1a,). *Journal of Natural Products*. 71 (3): 438–444. <https://doi.org/10.1021/np700738k>

Pinzón, C. E., Serrano, M. L. y Sanabria, M. C. (2009). Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Revista Ciencias de la Salud*. 7 (2): 47–66. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732009000200007

Ramón, V. C., Serrano, A. C. y Visiedo, R. M. O. (s/f). Radioterapia y tipos de tumores cerebrales. En J. C. Núñez, M. del Mar Molero, J. J. Gázquez, M. del Carmen Pérez-Fuentes, M. del Mar Simón, Á. Martos, y A. B. Barragán (Eds.), *Atención Necesidades Comunitarias para la Salud* (pp. 73–77). SCINFOPER.

Ravelo, Á. G. y Braun, A. E. (2009). Relevancia de los productos naturales en el descubrimiento de nuevos fármacos en el S. XXI. *Revista de la Real Academia de ciencias Exactas, Físicas y Naturales (España)*. 103 (2): 409–419.

Rehbein, C. M. (2014). *Ciclo celular* [Imagen]. Consultado el 31 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://preucece.files.wordpress.com/2014/07/clase-7-biologic3ada-divisic3b3n-celular-i.pdf>

Reyes, G. A. (2009). Gliomas del adulto: acercamiento al diagnóstico y tratamiento. *Acta Neurológica Colombiana*. 25 (1): 34-41.

Saeed, A. F. U. H., Su, J. y Ouyang, S. (2021). Marine-derived drugs: Recent advances in cancer therapy and immune signaling. *Biomedicine & Pharmacotherapie [Biomedicine & Pharmacotherapy]*. 134 (111091): 111091. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111091>

San-Millán, I. y Brooks, G. A. (2016). Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect. *Carcinogenesis*, bgw127. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw127>

Sanz Cortés, A., Olivares Crespo, M. y Barcia Albacar, J. A. (2011). Aspectos neuropsicológicos en pacientes diagnosticados de tumores cerebral. *Clínica y Salud*. 22 (2): 139-155.

Schmidbauer, H. (2015). Cojín star (*Culcita novaeguineae*), en el fondo, Papua Nueva Guinea [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.alamy.es/foto-cojin-star-culcita-novaeguineae-en-el-fondo-papua-nueva-guinea-86054622.html>.

Silva, I. V. G. E., Baeta Neves, M. H. C., Silva, K. L., Maia, R. C., Coutinho, R., Soares, A. R. y de Faria Lopes, G. P. (2020). Marine bioprospecting: Investigating new bioactive compounds with antineoplastic potential in glioblastoma. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 138: S56. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(20\)31227-2](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(20)31227-2)

Sima, P. y Vetvicka, V. (2011). Bioactive substances with anti-neoplastic efficacy from marine invertebrates: Porifera and Coelenterata. *World Journal of Clinical Oncology*. 2 (11): 355–361. <https://doi.org/10.5306/wjco.v2.i11.355>

Simmons, T. L., Andrianasolo, E., McPhail, K., Flatt, P. y Gerwick, W. H. (2005). Marine natural products as anticancer drugs. *Molecular Cancer Therapeutics*. 4 (2). 333–342. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.333.4.2>

Singh, V., Khurana, A., Navik, U., Allawadhi, P., Bharani, K.K. y Weiskirchen, R. (2022). Apoptosis and pharmacological therapies for targeting thereof for cancer therapeutics. *Sci Journal*. 4 (2): 15. <http://doi.org/10.3390/sci4020015>

Tabunoki, H., Saito, N., Suwanborirux, K., Charupant, K. y Satoh, J.-I. (2012). Molecular network profiling of U373MG human glioblastoma cells following induction of apoptosis by novel marine-derived anti-cancer 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline alkaloids. *Cancer Cell International*. 12 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/1475-2867-12-14>

Tabunoki, H., Saito, N., Suwanborirux, K., Charupant, K. y Satoh, J.-I. (2012). The structures of novel 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline alkaloids. Ecteinascidin-770 (ET-770, the compound 1a), Ecteinascidin-743 (ET-743, the compound 1b), renieramycin M (the compound 2a), renieramycin E (the compound 2b), and a 2'-N-4"-pyridinecarbonyl derivative of ET-770 (the compound 3) are shown. The present study focused on cytotoxic effects of the compounds 1a, 2a, and 3 [Imagen]. Consultado el 17 de marzo. Disponible en: <https://cancerbiomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2867-12-14>.

Taton, A., Lis, E., Adin, D., Dong, G., Cookson, S., Kay, S., Golden, S. y Golden, J. (2012). *Photographs of wild-type Leptolyngbya BL0902 (a, b, c, and d), and its growth in a microalgae farm in Imperial Valley, California (e and f)* [Imagen]. Consultado el 17 de abril del 2022. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0030901>

Thanaboripat, D., Thawai, C., Kittiwongwattana, C., Laosinwattana, C., Koohakan, P. y Parinthawong, N. (2015). *Scanning electron micrograph of strain DCWR9-8-2^T grown on starch casein agar medium for 21*

days at 30°C. Bar, 1 μ M [Imagen]. Consultado el 18 de marzo del 2022. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ja201557>.

Tighe, D. (2013). Orange-Streped Green sea anemone [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: https://www.naturalista.mx/guide_taxa/46738.

Tutt, B. (2017). Inmunoterapia para glioblastoma. *MD Anderson Cancer center*. Recuperado el 23 de abril de 2021, de <https://www.mdanderson.org/es/publicaciones/oncolog/marzo-2017/inmunoterapia-para-el-glioblastoma.html>

Universidad Nacional Autónoma de México. (2020). Al año, se diagnostican 300 mil nuevos casos de tumores cerebrales en el mundo. *Dirección General de Comunicación Social*. Recuperado el 04 de junio de 2021, de https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2020_580.html

Valdés-Iglesias, O., Pérez-Gil, R., y Colom, Y. (2010). Actividad antitumoral de los organismos marinos. *Revista Electrónica de la Agencia de Medio Ambiente*. 10 (19). <https://cmad.ama.cu/index.php/cmada/article/view/148>

Van Solinge, T. S., Nieland, L., Chiocca, E. A., y Broekman, M. L. (2022). Advances in local therapy for glioblastoma—taking the fight to the tumour. *Nature Reviews Neurology*. 18 (4): 221-236.

Visuals unlimited. (2010). Cyanobacteria (*Lyngbya sp*) with seath. LM X30. [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.naturepl.com/stock-photo-cyanobacteria-lyngbya-sp-with-sheath-lm-x30-nature-image01308522.html>

Ye, X., Anjum, K., Song, T., Wang, W., Liang, Y., Chen, M., Huang, H., Lian, X.-Y., y Zhang, Z. (2017). Antiproliferative cyclodepsipeptides from the marine actinomycete *Streptomyces sp*. P11-23B downregulating the tumor metabolic enzymes of glycolysis, glutaminolysis, and lipogenesis. *Phytochemistry*. 135: 151–159. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.12.010>

Ye, X., Anjum, K., Song, T., Wang, W., Liang, Y., Chen, M., Huang, H., Lian, X-Y. y Zhang, Z. (2017). Figura 1 [Imagen 1]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7111624/>.

Yul, S. (2006). *Aplysia extraordinaria* from Korea [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: <http://www.seaslugforum.net/find/15900>

Zainuddin, M. (2018). *Xestospongia sp* [Imagen]. Consultado del 18 de marzo del 2022. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Xestospongia_sp.jpg.

Zell, H. (2014). File: *Hexaplex trunculus trunculus* 01.jpg [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hexaplex_trunculus_trunculus_01.JPG.

Zhang, J., Shi, L-Y., Ding, L-P., Liu, Y., Liang, H., Tu, P-F., Li, L. y Zhang, Q-Y. 2021. *Laurencia tristicha* [Imagen]. Consultado el 23 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031942221003095>.