



LAS ALGAS Y OTROS ORGANISMOS MARINOS COMO FUENTE DE MOLÉCULAS BIOACTIVAS

ALGAE AND OTHER MARINE ORGANISMS AS SOURCES OF BIOACTIVE MOLECULES

Alfonso Garcia-Galaz¹, Luis E. Gutiérrez-Millán², Evelia Acedo-Félix³, Armando Burgos-Hernández⁴, Marco López-Torres², Miguel Valdés-Covarrubias⁵ y María G. Burboa-Zazueta^{2*}

¹Posgrado en Biociencias, ²Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, ⁴Departamento de Investigación y Posgrado en Alimentos, ⁵Departamento de Física. Universidad de Sonora. Rosales y Luis Encinas s/n. C.P. 83000. Hermosillo, Sonora, México. ³Coordinación de Ciencia de los Alimentos. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Carretera a la Victoria Km 0.6. C.P. 83000. Hermosillo, Sonora, México.

INTRODUCCIÓN

En años recientes, el incremento en la resistencia a los fármacos antiproliferativos utilizados en el tratamiento del cáncer (Ling *et al.*, 2010), así como en la resistencia bacteriana (Chang *et al.*, 2003; Whichard *et al.*, 2007) se han convertido en problemas de mucho interés para la salud pública. En la actualidad, no existe una terapia 100% efectiva contra el cáncer diseminado y aunque las terapias pueden ser altamente específicas, se ha observado que la resistencia es intrínseca al cáncer y a medida que las terapias son más efectivas, la resistencia adquirida también lo es (Gottesman, 2002). Por otro lado, Las infecciones causadas por bacterias resistentes no responden al tratamiento ordinario y como consecuencia se eleva el riesgo de mortalidad. Solo por citar un ejemplo, cada año se registran incidencias globales de 440000 casos de tuberculosis multirresistente con índices de mortalidad que superan las 150000 defunciones. La tuberculosis ultrarresistente se ha notificado en 64 países (OMS, 2012). El rápido aumento en la resistencia a los fármacos antiproliferativos y antibacterianos induce a tomar varias medidas de control, entre las cuales se puede mencionar la necesidad de buscar nuevas fuentes de moléculas bioactivas.

En el metabolismo secundario, se llevan a cabo reacciones bioquímicas para sintetizar moléculas complementarias de las funciones vitales en diversos organismos, como productos intermediarios se obtienen metabolitos altamente bioactivos. Los metabolitos secundarios son subproductos de rutas metabólicas normales que se sintetizan dependiendo de condiciones externas tales como ataques de patógenos, predadores, cambios térmicos o lumínicos, deficiencias nutricionales o presencia de otros organismos (Payyavula *et al.*, 2012). El metabolismo secundario además de estar presente en vegetales, que es donde más se ha estudiado, también se encuentra en bacterias, hongos y algas marinas (García, 2004).

El mar cubre más del 70% de la superficie terrestre, lo cual implica una mayor biodiversidad que la encontrada en tierra firme. En el ambiente marino se encuentran el 75% de los organismos vivos y por lo tanto representa una fuente apropiada de compuestos con potencial terapéutico, pero sólo una pequeña fracción de los mismos ha sido estudiada para fines de actividad biológica (Zheng *et al.*, 2011). Sin embargo, en años recientes muchos compuestos bioactivos

han sido extraídos a partir de varios animales marinos como tunicados, esponjas, corales y moluscos (Aneiros y Garateix, 2004). Los organismos marinos viven en un medio ambiente muy exigente, competitivo y agresivo; en particular los organismos sésiles se ven obligados a producir biomoléculas activas, potentes, específicas y en elevadas concentraciones (contrarrestando la dilución debida al ambiente acuoso) para defenderse de sus predadores (Jha y Zi-Rong, 2004).

Existen mecanismos observados en algas marinas que han permitido inferir que son fuentes potenciales de moléculas con actividad antibacteriana y antiproliferativa. Se ha observado que la macroalga roja *Gracillaria conferta* es capaz de resistir la invasión de bacterias epifitas. Las bacterias al colonizar la superficie del alga degradan el agar de la pared celular y forman oligosacáridos de tipo neoag- arosahexaosa. La macroalga responde a concentraciones nanomolares del oligosacárido e incrementa su proceso respiratorio produciendo especies reactivas de oxígeno que en 15 minutos eliminan a las bacterias epifitas (Lee, 2008). También se ha observado que La ficocianina obtenida de la microalga *S. platensis* induce apoptosis en células cancerosas (Pardhasaradhi *et al.*, 2003), mediante un mecanismo que se discutirá más adelante. Evidencias como las anteriores sugieren que los organismos marinos son fuentes prometedoras de moléculas bioactivas.

A pesar de la amplia biodiversidad y sus numerosas rutas metabólicas no evaluadas, los organismos marinos han sido poco estudiados en cuanto a su actividad biológica. El desconocimiento de las formas de vida marinas, así como el alto riesgo de aislar un compuesto que ya fue previamente aislado en otro estudio han contribuido a esas faltas de investigación (Cifuentes-Barreto, 2010). Sin embargo, es un campo fértil para la búsqueda de nuevos moléculas bioactivas que pueden ser alternativas viables para enfrentar el crecimiento descontrolado tanto de células cancerosas como de bacterias patógenas. En el contexto anterior, el objetivo de esta revisión es mostrar una selección de la información generada acerca de compuestos con diferentes grados de purificación obtenidos de organismos marinos, principalmente algas, que han sido evaluados en cuanto a su actividad biológica. Se pretende mostrar así la importancia que tienen los organismos marinos como una fuente alternativa para la búsqueda de nuevas biomoléculas de interés.

*Autor para correspondencia: María G. Burboa-Zazueta
 Correo electrónico: mburboa@correom.uson.mx

Recibido: 18 de octubre de 2012

Aceptado: 19 de diciembre de 2012

Actividad Antiproliferativa

La célula eucariótica normalmente posee estrictos mecanismos de control que la inducen a replicarse bajo condiciones muy específicas. Por diferentes causas, estos controles pueden perderse y como resultado la célula se reproduce descontroladamente originando un tumor que puede ser el origen de un cáncer (Cooper y Hausman, 2009). La actividad antiproliferativa es la capacidad que tienen algunas sustancias de inhibir el desarrollo descontrolado de las células eucarióticas (Gonzaga de Freitas Araújo *et al.*, 2012). Existen diversos fármacos antiproliferativos que desafortunadamente cada día son menos efectivos debido a la resistencia dependiente de la genética que se genera a los mismos en algunos individuos (Gottesman, 2002). Como ejemplo de mecanismos de resistencia se puede citar la proteína de resistencia en cáncer mamario. Esta proteína también llamada BCRP es un transportador identificado como la causa molecular de la multiresistencia en diversas células cancerosas. Esta proteína tiene como función fisiológica un mecanismo de autodefensa para la eliminación de xenobióticos en diversos órganos. La proteína reconoce y transporta numerosos fármacos antiproliferativos hacia el exterior de la célula (bomba de eflujo). La proteína BCRP es un marcador de células pluripotenciales por lo que representa una potencialidad de aparecer en cualquier tipo de cáncer (Nakanishi, 2012). Otros mecanismos de resistencia descritos implican la activación de los receptores hormonales en lugar del bloqueo bajo condiciones de modificación metabólica del fármaco. Se ha observado que el tamoxifeno que normalmente bloquea los receptores hormonales que inducen la proliferación celular en ciertos tipos de cáncer mamario, por efecto de una proteína quinasa se modifica y adquiere una actividad agonista para el receptor aumentando así la proliferación de las células mutadas (Johnson y O'Malley, 2011). Debido al problema anterior y conociendo el potencial de los organismos marinos como fuente potencial de moléculas antiproliferativas, se han estudiado extractos de organismos marinos como peces, crustáceos y algas con resultados esperanzadores. La actividad antiproliferativa en los extractos de organismos marinos es evaluada mediante la técnica de MTT (3[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-bromuro de difeniltetrazolio), salvo que se indique lo contrario.

Los hidrolizados proteicos del músculo de pescado muestran actividad antiproliferativa en contra de células de cáncer mamario. En extractos proteicos hidrolizados de *Micromesistius poutassou*, *Lethrinus atlanticus*, *Pollachius pollachius*, *Gadus morhua*, *Pleuronectes platessa*, *Salmo solaris* y *Centroscygnus coelolepis*. Los extractos presentaron porcentajes de antiproliferación que oscilaron entre el 10 y el 40% frente a las líneas celulares MCF – 7/6 (carcinoma pulmonar humano) y MDA – MB – 231 (cáncer mamario humano) a una concentración de 1 mg/mL (Picot *et al.*, 2006). Esta actividad puede considerarse como una actividad antiproliferativa baja y de poco interés, ya que la concentración evaluada del extracto es alta. Sin embargo, los extractos evaluados eran extractos crudos y aunque la concentración utilizada fuera

alta, es muy probable que la biomolécula activa se encuentre en bajas concentraciones y de ahí que exista la posibilidad de que al ser purificada la(s) molécula(s) responsable de la antiproliferación, su actividad sea más alta en concentraciones más bajas.

La babosa de mar (*Aplysia dactylomela*) también resultó ser una fuente de moléculas antiproliferativas frente a cultivos de células leucémicas. A partir del extracto proteico del fluido púrpura que excreta, se logró aislar una proteína de 60 kDa, la cual fue evaluada en cuanto a su citotoxicidad frente a las líneas celulares L929 (fibroblasto de ratón), K562, HL60 y NB4 (las tres líneas de leucemia humana). Sobre todas las líneas, tanto el extracto proteico crudo como la proteína purificada mostraron actividad antiproliferativa (entre el 3 y el 14%). Las células más susceptibles resultaron ser las de la línea NB4, en esta línea celular, el extracto crudo mostró una actividad antiproliferativa de 12%, mientras que la proteína purificada alcanzó una actividad del 14%, en una concentración de 1,5 µg/mL (Zandi *et al.*, 2007).

Por otra parte, los extractos orgánicos del alga roja *Cystoseira crinita* presentaron actividad antiproliferativa frente a líneas de cáncer pulmonar, mamario y de colon. Se evaluaron tres extractos orgánicos obtenidos a partir del alga marrón completa en los cuales se utilizaron solventes como cloroformo, acetato de etilo y metanol. Frente a la línea A549 (carcinoma de pulmón), la actividad de los tres extractos fue muy baja. Para la línea celular HCT15 (carcinoma de colon), los extractos de cloroformo y metanólico presentaron IC₅₀ de 41 y 58 µg/mL, respectivamente. El parámetro IC_{50'} representa la actividad inhibitoria del 50%, es decir la concentración a la cual el 50% de las células expuestas se inhibieron. Por último, para el caso de la línea MCF7 (adenocarcinoma mamario), las IC₅₀ para los extractos de cloroformo, acetato de etilo y metanol resultaron 37, 65 y 80 µg/mL, respectivamente (Mhadhebi *et al.*, 2011). Se ha propuesto que las IC₅₀ requeridas de un compuesto para ser considerado como prospecto de fármaco antiproliferativo son cercanas a los 50 µg/mL (Cifuentes-Barreto, 2010). Como puede observarse, los extractos de esta alga marrón cumplen con este requisito, por lo que pueden ser buenos prospectos frente a estos tipos de cáncer.

El extracto acuoso de *Gracilaria corticota*, mostró actividad citotóxica frente a líneas celulares leucémicas. Se evaluó el efecto del extracto acuoso obtenido a partir del alga completa frente a las líneas Jurkat y Molt – 4. El rango de concentraciones probadas frente a ambas líneas celulares fue de 2,7 a 9,7 µg/mL y se observó que para Jurkat, la mayor inhibición se alcanzó con la concentración de 9,3 µg/mL, mientras que para Molt – 4 fue de 9,7 µg/mL (Zandi *et al.*, 2010).

La macroalga roja *Gelidium amansii* presentó actividad antiproliferativa inespecífica. Se obtuvieron extractos acuosos y metanólicos a partir de la estructura completa de *G. amansii* y fueron evaluados para ver los efectos antiproliferativos en contra de las líneas celulares: Hepa-1 (hepatoma murino), HL-60 (leucemia humana) y NIH – 3T3 (fibroblastos

embrionarios murinos). Se observó que los extractos presentaron actividad sobre Hepa – 1 y NIH – 3T3, pero no fueron activos frente a HL – 60 (Chen *et al.*, 2004). Esto no fue un resultado favorable, ya que en este tipo de estudios se busca que exista actividad biológica sobre líneas cancerosas, pero no sobre fibroblastos, ya que éstas últimas son células normales.

Estudios realizados con algas de las playas mexicanas, muestran prometedores resultados para la búsqueda de nuevos fármacos antiproliferativos. Algas rodofitas, faeofitas y clorofitas colectadas en la península de Yucatán presentaron actividad antiproliferativa contra diferentes líneas celulares. Se evaluaron los extractos orgánicos y acuosos obtenidos de las algas completas, sobre las líneas celulares de carcinoma laríngeo (Hep-2), nasofaríngeo (KB) y cervicouterino (HeLa). De 14 rodofitas evaluadas, *LBryothamnion triquetrum* mostró actividad sobre Hep-2; de 5 faeofitas, *Lobophora variegata* y *Dictyota caribaea* mostraron actividad sobre la línea KB. Finalmente, de las 8 clorofitas estudiadas, *Udotea flabellum* y *U. conglutinata* mostraron actividad sobre las tres líneas celulares evaluadas (Moo-Puc *et al.*, 2009). Las bacterias aisladas de la superficie de las algas marinas son también una fuente de extractos orgánicos antiproliferativos, según se pudo observar, cuando los extractos de bacterias de las algas *Sargassum muticum*, *Endarachne binghamiae* y *Controceras clavulatum* colectadas en la bahía de Todos los Santos, México mostraron actividad inhibitoria superior al 50% sobre células de cáncer de colon (HCT 16) en concentraciones menores a los 10 µg/mL de extracto (Villareal-Gómez *et al.*, 2010).

En la mayoría de los estudios reportados, la actividad antiproliferativa se ha evaluado a nivel de extractos, *Spirulina platensis*, es una excepción a lo anterior, ya que en este organismo, se han realizado estudios de purificación proteica y la proteína purificada ha sido evaluada en cuanto a su actividad antiproliferativa. La ficocianina obtenida de *S. platensis* induce apoptosis en células cancerosas murinas AK – 5, mediante la inducción de radicales libres y la inhibición de la ciclooxigenasa COX – 2 ya que esta cataliza la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas. La sobreexpresión de prostaglandinas estimula la proliferación celular e inhibe la apoptosis, mediante la estimulación de la actividad de Bcl – 2 (una proteína inhibidora de apoptosis). Se demostró también que Bcl – 2 se inhibe frente a la ficocianina en el mismo modelo (Pardhasaradhi *et al.*, 2003). Como puede observarse, una vez que se logra aislar el compuesto responsable de la actividad antiproliferativa se pueden elucidar también los mecanismos moleculares que se presentan en dicha actividad.

Es importante considerar, que las evaluaciones de la actividad de moléculas antiproliferativas no solo deben realizarse en células cancerosas. Es necesario evaluar los principios activos antiproliferativos sobre células sanas, ya que existe la posibilidad de que los compuestos aislados posean actividad necrótica inespecífica o efectos tóxicos en células sanas (Ling *et al.*, 2010). Comúnmente se utilizan evaluaciones sobre células blásticas normales para descartar esta posibilidad (Chen *et al.*, 2004). En la mayoría de las eva-

luaciones con extractos obtenidos de organismos marinos, esta es un factor poco considerado, lo que permite inferir que es un terreno fértil para la investigación.

Actividad Antibacteriana

Las bacterias, en la mayoría de las ocasiones existen en comunidades mixtas y es precisamente esa diversidad bacteriana, la que proporciona un equilibrio adecuado que impide la sobrepoblación de bacterias patógenas. Cuando las bacterias patógenas ingresan y logran multiplicarse en el organismo pueden generar una patología la cual para su control requiere de la aplicación de antibióticos (Madigan *et al.*, 2006). Desafortunadamente, las bacterias han adquirido mecanismos para evadir la acción en su contra generándose en esta forma la resistencia a moléculas específicas (OMS, 2012). La actividad antibacteriana es la capacidad que tiene un compuesto de inhibir el desarrollo de una cepa bacteriana.

Las investigaciones acerca de actividad antibacteriana de extractos de organismos marinos, es un terreno fértil y muy poco explotado para la investigación científica actual. Existen pocos reportes en la literatura acerca de la capacidad antibacteriana de organismos marinos. Entre los que se han estudiado para este fin, se pueden citar algunos estudios realizados con algas marinas.

Las algas rojas de las costas de la India resultaron ser una fuente apropiada de antibacterianos para la inhibición de diversos patógenos humanos. Se estudio la actividad antibacteriana de extractos metanólicos de las estructuras completas de *Sargassum wightii* y *Turbinaria ornata* en contra de *Aeromonas hydrophila*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri* y *Staphylococcus aureus*. Los extractos de ambas algas mostraron una actividad antibacteriana cualitativa moderada en contra de todos los patógenos probados. La actividad fue evaluada cualitativamente comparando el diámetro de la zona de inhibición alrededor de un disco impregnado con el extracto con un disco impregnado con ampicilina. El extracto de *T. ornata* fue el que presentó mejores resultados contra *B. subtilis* y *E. coli* (Vijayabaskar y Shiyamala, 2011).

Los patógenos orales *Prevotella intermedia* y *Porphyromonas gingivalis* fueron susceptibles a los extractos de algas completas colectadas en las costas de Corea. Los extractos metanólicos de 17 especies de un total de 57 analizadas mostraron actividad en contra de ambos patógenos. Dentro de las 17 especies bioactivas, las algas con mayor actividad antibacteriana fueron *Enteromorpha linza*, *Sargassum sagami-num* y *Ulva pertusa*. La actividad antibacteriana fue evaluada por difusión en disco y posteriormente se determinó la CMI (concentración mínima inhibitoria), mediante la técnica de dilución en tubo. Las concentraciones de los extractos crudos a las que fueron susceptibles los patógenos fueron del orden de CMI = 600 µg/mL. Los extractos se fraccionaron y se observó que los compuestos responsables de la actividad antibacteriana fueron los compuestos fenólicos (Jae-Suk *et al.*, 2012).

Staphylococcus aureus, presenta una resistencia creciente a varios fármacos comúnmente utilizados como metilicina y vancomicina (OMS, 2012), pero afortunadamente ha mostrado susceptibilidad importante frente a los extractos de algas marinas. Se evaluó la actividad antimicrobiana contra varios patógenos de los extractos obtenidos con cloroformo de las algas completas *Ulva lactuca*, *Padina gymnospora*, *Sargassum wightii* y *Gracilaria edulis*. Aunque prácticamente los extractos de las cuatro algas resultaron antibacterianos contra las 7 cepas probadas, la actividad fue considerada como moderada, mediante el método de difusión en disco impregnado con 20 μL del extracto. La excepción a lo anterior fueron los extractos de *G. edulis* y *P. gymnospora* que presentaron una actividad fuerte antibacteriana en contra de *S. aureus* y *V. cholerae* (Vallinayagam *et al.*, 2009). Por otro lado un estudio realizado con los extractos orgánicos de las macroalgas *Bryopsis plumosa* y *Petalonia fascia* mostraron una alta actividad antibacteriana contra las cepas de *S. aureus* y *Enterococcus faecalis* evaluada por zona de inhibición alrededor de un pocillo en la placa de agar inoculada con el patógeno y el pocillo conteniendo el extracto a probar (Magallanes *et al.*, 2003). Así mismo el extracto hexánico de *Sargassum* sp inhibió considerablemente a *S. aureus*, inhibición cualitativa por zona de inhibición alrededor del extracto vertido (2 μL) sobre la superficie del agar inoculado con el patógeno (Ríos *et al.*, 2009).

Otras Actividades Biológicas

Además de las actividades antibacterianas y antiproliferativas, diversas algas marinas han sido estudiadas para evaluar otras actividades biológicas de interés como la capacidad antioxidante o incluso la capacidad antiinflamatoria (Mhadhebi *et al.*, 2011). La capacidad antioxidante es la capacidad que tienen algunos compuestos de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas. Por otro lado, la capacidad antiinflamatoria se refiere a la capacidad que tienen algunas moléculas de impedir o inhibir la biosíntesis de agentes mediadores de la inflamación como los eicosanoides o los derivados del ácido araquidónico. Esta última capacidad se manifiesta por la disminución en lesiones edematosas.

Se han evaluado los extractos obtenidos de macroalgas marinas completas con solventes de diferente polaridad en cuanto a su actividad antioxidante y se ha observado que los extractos más polares son los más activos. Cuatro especies de algas colectadas en el golfo de Thailandia: *Sargassum binderi*, *Anphiroa* sp, *Turbinaria conoides* y *Halimeda maculosa*, sirvieron como fuente para la obtención de extractos acuosos y etanólicos. Ambos tipos de extractos fueron evaluados en cuanto a su actividad antioxidante, mediante la técnica de DPPH (α , α - difenil - β - picrilhidracilo) y aunque se observó que ambos resultaron activos, el extracto acuoso fue el más activo (Boonchum *et al.*, 2011). Se evaluaron también los extractos metanólicos y hexánicos de *Caulerpa mexicana*, *Laurencia* sp., *Sargasum* sp., *Dictyota* sp., y *Sargassum cymosum* en cuanto a su actividad captadora de radicales libres mediante DPPH, así como la concentración de compuestos

fenólicos. Se observó que los extractos metanólicos de *Sargassum cymosum* son los que contienen un mayor contenido de compuestos fenólicos, así como una mayor actividad captadora de radicales libres, aunque dicha actividad estuvo presente en los extractos de todas las algas (Echavarría *et al.*, 2009). *Gracilaria verrucosa*, presentó también actividad antioxidante cuando el extracto etanólico obtenido del alga completa fue fraccionado con diferentes solventes, en particular las fracciones obtenidas con éter y con acetato de etilo fueron las que mostraron la mayor actividad captadora de radicales libres (Abou Elalla y Shalaby, 2009).

La alga marrón *Cystoseira crinita* presenta una amplia actividad biológica. Se evaluó la actividad antiinflamatoria en ratas (se les indujo edema a las ratas, mediante la inyección en las palmas con 0,05 mL de carragenina al 1%), así como la actividad antioxidante. Los extractos obtenidos de las algas completas probados resultaron efectivos al desinflamar a los organismos probados. Se demostró también que la actividad desinflamatoria fue directamente proporcional a la actividad antioxidante observada (Mhadhebi *et al.*, 2011).

Las microalgas en general han sido menos estudiadas en cuanto a su actividad biológica, pero *Spirulina* sp. ha sido una excepción. *Spirulina maxima* cuando se cultiva en un medio suplementado con 3,77 g/L de nitrato de sodio y 100 mg/L de fenilalanina aumenta su producción de compuestos fenólicos y dicho aumento en la producción se correlaciona linealmente con la capacidad antioxidante que exhiben los extractos etanólicos de los cultivos (El-baky *et al.*, 2009). Sin embargo, la actividad antioxidante de *Spirulina platensis* también es directamente proporcional a la concentración de ficocianina (una ficobiliproteína) presente en la misma, los extractos proteicos de dichas microalgas exhiben esa actividad antioxidante (Piñero Estrada *et al.*, 2001). De la misma forma, *S. platensis* fue administrada por vía oral a ratas machos albinas (*Rattus rattus*) a las cuales se les indujo daño hepático por la administración de dibutil nitrosamina. Se concluyó que la ingesta de *S. platensis* tuvo una acción hepatoprotectora asociada con el contenido de los compuestos fenólicos presentes en la microalga (Ismail *et al.*, 2009). Con este último estudio se manifiesta el potencial quimioprotector que pueden tener las algas marinas.

El extracto metanólico de *S. platensis* también ha sido evaluado antifúngicamente. Se evaluó el extracto metanólico de la microalga en contra de *Aspergillus flavus* y se logró observar una inhibición muy cercana al 50% cuando la concentración utilizada en el medio fue de 54 $\mu\text{g/mL}$ del extracto (Moraes De Souza *et al.*, 2011).

Aunque no es propiamente una actividad biológica, sino la fuente de una molécula de interés, las algas han resultado también una importante fuente de ácidos grasos poliinsaturados que tienen un importante valor nutricional (Spijkerman *et al.*, 2012), en la salud (Christian *et al.*, 2009) y como fuente de combustibles amigables con el medio ambiente (Campbell, 2008).

Tabla 1. Ejemplo de moléculas bioactivas o fracciones de extractos con actividad biológica obtenidas a partir de organismos marinos**Table 1.** Sample of bioactive molecules or extract fractions with biological activity obtained from marine organisms

Nombre de la molécula	Naturaleza química	Organismo fuente	Actividad (referencia)
Dolastatina	Pentapéptido	Molusco <i>Dolabella auricularia</i>	Actividad antitumoral contra varios tipos de cáncer (Madden <i>et al.</i> , 2000)
Scytonemina	Proteína	Cianobacteria <i>Stigonema sp</i>	Inducción de apoptosis en células leucémicas (Stevenson <i>et al.</i> , 2002)
5 α , 6 α -epoxi-24R-etilcolest-8(14)-en-3 β ,7 α -diol	Esterol	Esponja <i>Polymastia tenax</i>	Citotoxicidad en células de cáncer pulmonar, de colon y próstata (Santafé <i>et al.</i> , 2002)
Briouantratiofeno	Terpeno	Briozooario <i>Water-sipora subtorquata</i>	Actividad antiangiogénica en células endoteliales de aorta bovina (Jeong <i>et al.</i> , 2002)
Aplidina	Depsipéptido	Ascidio <i>Aplidium albicans</i>	Apoptosis en líneas celulares leucémicas (Broggini <i>et al.</i> 2003)
---	Péptido	Salmón <i>Salmo salar</i>	Reducción de los niveles de colesterol plasmático en ratas (Wergedahl <i>et al.</i> , 2004)
---	Proteína	Molusco bivalvo <i>Tegillarca granosa</i>	Actividad anticoagulante por inhibición del factor V (Jung <i>et al.</i> , 2007)
Jaspamida	Ciclo depsipéptido	Esponja <i>Jaspis genus</i>	Actividad antiproliferativa en contra de líneas celulares de cáncer mamario y de colon (Gala <i>et al.</i> , 2008)
---	Péptido	Atún <i>Thunnus thynnus</i>	Inhibición de angiotensina (actividad antihipertensiva) en ratas (Lee <i>et al.</i> , 2010)
---	Péptido	Ostión <i>Crassostrea gigas</i>	Actividad antitumoral e inmunoestimuladora en ratones (Wang <i>et al.</i> , 2010)
---	Fracción lipídica de extracto orgánico	Camarón blanco <i>Litopenaeus vannamei</i>	Actividad antimutagénica y antiproliferativa en células B de linfoma (Wilson-Sanchez <i>et al.</i> , 2010)
---	Hidrolizado proteico	Tunicado <i>Styela clava</i>	Actividad antioxidante y antiproliferativa en células de cáncer cervicouterino y de estómago (Jumeri y Kim, 2011)
Tamandarina B	Ciclo depsipéptido	Ascidio <i>Didemnum sp</i>	Actividad antitumoral contra varios tipos de cáncer (Lassen, 2011)

Moléculas Aisladas con Actividad Biológica Obtenidas de Organismos Marinos

Aunque en muchas de las investigaciones actuales se han reportado los extractos con actividad antiproliferativa, algunas investigaciones ya han llegado al punto de aislar la molécula responsable de la actividad biológica. Entre las moléculas que se pueden citar como anticancerígenos se encuentran flavonoides, proteínas y varios péptidos (Jha y Zi-rong, 2004; Zheng et al., 2011; Suarez-Jimenez et al., 2012). Los péptidos han resultado ser moléculas muy versátiles en cuanto a su actividad biológica ya que han mostrado actividades antioxidantes, antihipertensivas, anticoagulantes, antidiabetes así como antiproliferativas (Ngo et al., 2012).

Los péptidos obtenidos de organismos marinos, así como de hidrolizados de las proteínas obtenidas de los mismos organismos, han mostrado tener diversas propiedades bioactivas como las propiedades antiproliferativas, antioxidantes y antimutagénicas, lo cual los convierte en una fuente potencial de fármacos anticancerígenos (Zheng et al., 2011; Suarez-Jimenez et al., 2012). Los péptidos son capaces de inducir la muerte celular a través de tres mecanismos diferentes: inducción de apoptosis, afectación en el equilibrio tubulina – microtúbulos, o inhibición de la angiogénesis (Zheng et al., 2011). En la Tabla 1, se presenta una pequeña muestra de las varias moléculas, o fracciones de extractos que ya han sido aislados y que tienen alguna actividad biológica de interés. Se puede observar en la misma tabla la amplia diversidad funcional que pueden presentar las moléculas bioactivas obtenidas de extractos marinos.

CONCLUSIONES

Los organismos marinos representan una parte importante de la biodiversidad total existente. Los organismos marinos sésiles como algunos moluscos y las algas marinas, deben ser capaces de sintetizar moléculas bioactivas para defenderse de sus predadores; además, la síntesis debe llevarse a cabo en elevadas concentraciones ya que deben ser capaces de excretarlas al medio ambiente acuoso y ser suficientes para llevar a cabo su actividad. Lo anterior los vuelve candidatos para la búsqueda de nuevas moléculas bioactivas que puedan ser útiles en diferentes patologías, como cáncer e infecciones entre otras. Actualmente, varios estudios han mostrado la actividad biológica aun a nivel de extractos crudos y otros más ya han llegado al punto de aislar la molécula responsable de la actividad biológica. Sin embargo, esta línea de investigación solo ha alcanzado el nivel de ensayos clínicos con péptidos, no con moléculas fenólicas o proteicas completas. Los estudios actuales se encuentran en su mayoría en fraccionamiento biodirigido previo a ensayos clínicos. La versatilidad de actividades biológicas mostrada por las moléculas aisladas de organismos marinos, aunado con el metabolismo secundario tan poco estudiado en estos organismos, los convierte en una fuente apropiada de estudio. Además, muchos de los organismos marinos existentes aun no han sido evaluados ni siquiera a nivel de extractos crudos. Con base en la presente revisión se considera que

los organismos marinos son fuentes apropiadas para la búsqueda de moléculas bioactivas, pero es necesario invertir en buscar el principio activo de la actividad a nivel de molécula y no de extracto. Muchos de los extractos pueden tener actividad inespecífica y ser erróneamente considerados como productos panacea cuando en realidad la especificidad en la actividad biológica es directamente proporcional a la eficacia de la misma.

REFERENCIAS

- Abou Elalla, F. y Shalaby, E.A. 2009. Antioxidant Activity of Extract and Semi - Purified Fractions of Marine Red Macroalga, *Gracilaria verrucosa*. Australian Journal of Basic and Applied Sciences. 3(4):3179–3185.
- Aneiros, A. y Garateix, A. 2004. Bioactive peptides from marine sources: pharmacological properties and isolation procedures. Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences. 803(1):41–53.
- Boonchum, W., Peerapornpisal, Y., Kanjanapothi, D., Peckkoh, J., Pumas, C., Jamjai, U., Amornlerdpison, D., Noiraksar, T. y Vacharapiyasophon, P. 2011. Antioxidant Activity of some Seaweed from the Gulf of Thailand. International Journal of Agriculture and Biology. 13:95–99.
- Broggini, M., Marchini, S., Galliera, E., Borsotti, P., Tarabozetti, G., Erba, E., Sironi, M., Jimeno, J., Faircloth, G., Giavazzi, R. y D'Incalci, M. 2003. Aplidine, a new anticancer agent of marine origin, inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion and blocks VEGF-VEGFR-1 (flt-1) autocrine loop in human leukemia cells MOLT-4. Leukemia. 17:52–59.
- Campbell, M. N. 2008. Biodiesel: Algae as a Renewable Source for Liquid Fuel. Guelph Engineering Journal, 1(1), 2–7.
- Chang, S., Dawn, M., Sieverth, M., Hageman, J., Boulton, M., Tenover, F., Downes, F., Shah, S., Rudrik, J., Pupp, G., Brown, W., Cardo, D. y Fridkin, S. 2003. Infection with Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Containing the vanA Resistance Gene. The new England Journal of Medicine. 348:1342–1347.
- Chen, Y.H., Tu, C.J. y Wu, H.T. 2004. Growth-inhibitory effects of the red alga *Gelidium amansii* on cultured cells. Biological & pharmaceutical bulletin, 27(2):180–184.
- Christian, B., Lichti, B., Pulz, O., Grewe, C., and Luckas, B. 2009. Fast and unambiguous determination of EPA and DHA content in oil of selected strains of algae and cyanobacteria. Acta Agronomica Hungarica, 57(2), 249–253.
- Cifuentes-Barreto, M.C. 2010. Proceso biodirigido para la obtención de fracciones con actividad antitumoral a partir de *Petiveria alliacea*. Tesis Doctoral. Pontificia Universidad Javeriana.
- Cooper, G. y Hausman, R. 2009. The cell. 5th ed. American Society for Microbiology. Edit. ASM Press and Sinauer Associates, Inc. Washington, D.C.

- Echavarria, B., Franco, A. y Martinez, A. 2009. Evaluación de la actividad antioxidante y determinación del contenido de compuestos fenólicos en extractos de macroalgas del caribe colombiano. *Vitae, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*. 16(1):126–131.
- El-Baky, H.H.A., Baz, F.K.E. y El-baroty, G.S. 2009. Production of phenolic compounds from *Spirulina maxima* microalgae and its protective effects. *African Journal of Biotechnology*. 8(24):7059–7067.
- Gala, F., D'Auria, M.V., De Marino, S., Sepe, V., Zollo, F., Smith, C.D., Cooper, J.E. y Zampella, A. 2008. Jaspamides H–L, new actin-targeting depsipeptides from the sponge *Jaspis splendans*. *Tetrahedron*. 64:7127–7130.
- García, D.E. 2004. Los metabolitos secundarios de las especies vegetales. *Pastos y Forrajes*. 27(1):1–12.
- Gonzaga de Freitas Araújo, M., Hilario, F., Vilegas, W., Campaner dos Santos, L., Brunetti, I.L., Sotomayor, C.E. y Bauab, T.M. 2012. Correlation among Antioxidant, Antimicrobial, Hemolytic, and Antiproliferative Properties of *Leiothrix spiralis* Leaves Extract. *International Journal of Molecular Sciences*. 13(7):9260–9277.
- Gottesman, M.M. 2002. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annual Reviews of Medicine*. 53:615–627.
- Ismail, M.F., Ali, D.A., Fernando, A., Abdraboh, M., Gaur, R.L., Ibrahim, W., Raj, M.H.J. y Ouhtit, A. 2009. Chemoprevention of rat liver toxicity and carcinogenesis by *Spirulina*. *International journal of biological sciences*. 5(4):377–387.
- Jae-Suk, C., Yu-Mi, H., Chi-Un, J. y Kwang, K.C. 2012. Inhibition of oral pathogens and collagenase activity by seaweed extracts. *Journal of Environmental Biology*. 33:115–121.
- Jeong, S., Higuchi, R., Miyamoto, T. Ono, M., Kuwano, M. y Mawatari, S. 2002. Bryoanthrathiophene, a New Anti-angiogenic Constituent from the Bryozoan *Watersipora subtorquata* (d'Orbigny, 1852). *Journal of natural products*. 65:1344–1345.
- Jha, R.K. y Zi-rong, X. 2004. Biomedical compounds from marine organisms. *Marine Drugs*, 2:123–146.
- Johnson, A. B., y O'Malley, B. W. 2011. ERasing breast cancer resistance through the kinome. *Nature medicine*, 17(6): 660–661.
- Jumeri y Kim, S.M. 2011. Antioxidant and anticancer activities of enzymatic hydrolysates of solitary tunicate (*Styela clava*). *Food Science and Biotechnology*. 20(4):1075–1085.
- Jung, W.K., Ju, H.Y., Qian, Z.J., Jeong, Y.J., Park, S.G., Choi, I.W. y Kim, S.K. 2007. A novel anticoagulant protein with high affinity to blood coagulation factor Va from *Tegillarea granosa*. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. 40(5):832–838.
- Lassen, K.M. 2011. The Synthesis and Biological Evaluation of Tamandarin B Analogs. Ph.D. Dissertation. University of Pennsylvania, Philadelphia.
- Lee, R. E. 2008. *Phycology*. 4th ed. Edit. Cambridge University Press. New York, USA.
- Lee, S.H., Qian, Z.J. y Kim, S.K. 2010. A novel angiotensin I converting enzyme inhibitory peptide from tuna frame protein hydrolysate and its antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Food Chemistry*. 118(1):96–102.
- Ling, X., Zhou, Y., Li, S.W., Yan, B. y Wen, L. 2010. Modulation of Mitochondrial Permeability Transition Pore Affects Multi- drug Resistance in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *International Journal of Biological Sciences*. 6(7):773–783.
- Madden, T., Tran, H.T., Beck, R.H., Newman, R.A., Pusztai, L., Wright, J.J. y Abbruzzese, J.L. 2000. Novel Marine-derived Anticancer Agents: A Phase I Clinical, Pharmacological, and Pharmacodynamic Study of Dolastatin 10 (NSC 376128) in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*. 6:1293–1301.
- Madigan, M., Martinko, J. y Parker, J. 2006. *Brock: Biología de los microorganismos*. 10th ed. Edit. Pearson Prentice Hall. España.
- Magallanes, C., Córdova, C. y Orozco, R. 2003. Actividad antibacteriana de extractos etanólicos de macroalgas marinas de la costa central del Perú. *Revista Peruana de Biología*. 10(2):125–132.
- Mhadhebi, L., Laroche-Clary, A., Robert, J., y Bouraoui, A. 2011. Anti-inflammatory, anti-proliferative and antioxidant activities of organic extracts from the Mediterranean seaweed, *Cystoseira crinita*. *African Journal of Biotechnology*. 10(73):16682–16690.
- Moo-Puc, R., Robledo, D. y Freile-Pelegrin, Y. 2009. In vitro cytotoxic and antiproliferative activities of marine macroalgae from Yucatán, Mexico. *Ciencias Marinas*. 35(4):345–358.
- Moraes De Souza, M., Prietto, L., Ribeiro, A.C., Denardi De Souza, T. y Badiale-Furlong, E. 2011. Assessment of the antifungal activity of *Spirulina platensis* phenolic extract against *Aspergillus flavus*. *Ciencias agrotecnológicas*. Lavras. 35(6):1050–1058.
- Nakanishi, R. 2012. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2): its role in multidrug resistance and regulation of its gene expression. *Chinese Journal of Cancer*, 31(2): 73–99.
- Ngo, D.H., Vo, T.S., Ngo, D.N., Wijesekara, I. y Kim, S.K. 2012. Biological activities and potential health benefits of bioactive peptides derived from marine organisms. *International Journal of Biological Macromolecules*. 51(4):378–383.
- OMS, 2012. Resistencia a los antimicrobianos (RAM). Organización mundial de la Salud. Centro de prensa. Nota descriptiva 194:1–5. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/index.html>.
- Pardhasaradhi, B.V.V., Ali, A.M., Kumari, A.L., Reddanna, P. y Khar, A. 2003. Phycocyanin-mediated apoptosis in AK-5 tumor cells involves down-regulation of Bcl-2 and generation of ROS. *Molecular Cancer Therapeutics*, (2):1165–1170.
- Payyavula, R.S., Navarre, D.A., Kuhl, J.C., Pantoja, A., y Pillai,

- S.S. 2012. Differential effects of environment on potato phenylpropanoid and carotenoid expression. *BMC Plant Biology*. 12(1):39-56.
- Picot, L., Bordenave, S., Didelot, S., Fruitier-Arnanudin, I., Sannier, F., Thorkelsson, G., Berge, J.P., Guérard, F., Chabeaud, A. y Piot, J.M. 2006. Antiproliferative activity of fish protein hydrolysates on human breast cancer cell lines. *Process Biochemistry*, 41(5):1217-1222.
- Piñero Estrada, J.E., Bermejo Bescós, P. y Villar del Fresno, M. 2001. Antioxidant activity of different fractions of *Spirulina platensis* protean extract. *Farmaco (Società chimica italiana)*: 1989. 56(5-7):497-500.
- Ríos, N., Medina, G., Jiménez, J., Yáñez, C., García, M.Y., Di Bernardo, M.L. y Gualtieri, M. 2009. Antibacterial and antifungal activity from extracts of Venezuelan marine algae. *Revista Peruana de Biología*. 16(1):97-100.
- Santafé, G., Paz, V., Rodríguez, J. y Jiménez, C. 2002. Novel cytotoxic oxygenated C29 sterols from the Colombian marine sponge *Polymastia tenax*. *Journal of Natural Products*. 65:1161-1164.
- Spijkerman, E., Wacker, A., Weithoff, G., y Leya, T. 2012. Elemental and fatty acid composition of snow algae in Arctic habitats. *Frontiers in microbiology*, 3(October), 1 - 15.
- Stevenson, C.S., Capper, E.A., Roshak, A.K., Marquez, B., Eichman, C., Jackson, J.R., Mattern, M., Gerwick, W.H., Jacobs, R.S. y Marshall, L. 2002. The Identification and Characterization of the Marine Natural Product Scytonemin as a Novel Antiproliferative Pharmacophore. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 303:858-866.
- Suarez-Jimenez, G.M., Burgos-Hernandez, A. y Ezquerra-Brauer, J.M. 2012. Bioactive peptides and depsipeptides with anticancer potential: sources from marine animals. *Marine Drugs*. 10(5):963-986.
- Vallinayagam, K., Arumugam, R., Ragupathi Raja Kannan, R., Thirumaran, G., Anantharaman, P. 2009. Antibacterial Activity of Some Selected Seaweeds from Pudumadam Coastal Regions. *Global Journal of Pharmacology*. 3(1):50-52.
- Vijayabaskar, P. y Shiyamala, V. 2011. Antibacterial Activities of Brown Marine Algae (*Sargassum wightii* and *Turbinaria ornata*) from the Gulf of Mannar Biosphere Reserve. *Advances in Biological Research*. 5(2):99-102.
- Villareal-Gómez, L., Soria-Mercado, I.E., Guerra-Rivas, G. y Ayala-Sánchez, N.E. 2010. Antibacterial and anticancer activity of seaweeds and bacteria associated with their surface. *Revista de Biología Marina y Oceanografía*, 45(2):267-275.
- Wang, Y.K., He, H.L., Wang, G.F. Wu, H., Zhou, B.C., Chen, X.L. y Zhang, Y.Z. 2010. Oyster (*Crassostrea gigas*) hydrolysates produced on a plant scale have antitumor activity and immunostimulating effects in BALB/c mice. *Marine Drugs*. 8(2):255-268.
- Wergedahl, H., Liaset, B., Gudbrandsen, O.A., Lied, E., Espe, M., Muna, Z., Mork, S. y Berge, R.K. 2004. Fish Protein Hydrolysate Reduces Plasma Total Cholesterol, Increases the Proportion of HDL Cholesterol, and Lowers Acyl-CoA: Cholesterol Acyltransferase Activity in Liver of Zucker Rats. *The Journal of Nutrition*. 134:1320-1327.
- Whichard, J.M., Gay, K., Stevenson, J.E., Joyce, K.J., Cooper, K.L., Omondi, M., Medalla, F., Jacoby, G.A. y Barrett, T.J. 2007. Human *Salmonella* and concurrent decreased susceptibility to quinolones and extended-spectrum cephalosporins. *Emerging infectious diseases*. 13(11):1681-1688.
- Wilson-Sanchez, G., Moreno-Félix, C., Velazquez, C., Plascencia-Jatomea, M., Acosta, A., Machi-Lara, L., Aldana-Madrid, M.L., Ezquerra-Brauer, J.M., Robles-Zepeda, R. y Burgos-Hernandez, A. 2010. Antimutagenicity and antiproliferative studies of lipidic extracts from white shrimp (*Litopenaeus vannamei*). *Marine Drugs*. 8(11):2795-2809.
- Zandi, K., Tajbakhsh, S., Nabipour, I., Rastian, Z., Yousefi, F., Sharafian, S. y Sartavi, K. 2010. In vitro antitumor activity of *Gracilaria corticata* (a red alga) against Jurkat and molt-4 human cancer cell lines. *African Journal of Biotechnology*. 9(40):6787-6790.
- Zandi, K., Farsangi, M.H., Nabipour, I., Soleimani, M., Khajeh, K., Sajedi, R.H. y Jafari, S.M. 2007. Isolation of a 60 kDa protein with in vitro anticancer activity against human cancer cell lines from the purple fluid of the Persian Gulf sea hare, *Aplysia dactylomela*. *African Journal of Biotechnology*. 6:1280-1283.
- Zheng, L.H., Wang, Y.J., Sheng, J., Wang, F., Zheng, Y., Lin, X.K. y Sun, M. 2011. Antitumor peptides from marine organisms. *Marine drugs*, 9(10), pp.1840-59.