



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

PRODUCTOS NATURALES MARINOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER



Alumno: Sara Arjona Hernández



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Grado en Farmacia

Trabajo de Fin de Grado

Departamento de Farmacología

**Productos Naturales Marinos en el
Tratamiento del Cáncer**

Revisión bibliográfica

Alumno: Sara Arjona Hernández

Tutora: Elena M^a Talero Barrientos

Septiembre de 2018

RESUMEN

El cáncer constituye una de las primeras causas de muerte a nivel mundial. Su incidencia no hace sino aumentar, de modo que en la próxima década el número de casos nuevos de cáncer por año se prevé que alcance los 23,6 millones. La detección de cáncer en fases avanzadas, así como la falta de diagnóstico y tratamiento, son problemas frecuentes. Todo ello sumado al desarrollo de resistencias a los fármacos antitumorales, hacen más que necesaria la búsqueda de nuevas armas frente al cáncer.

El ecosistema marino, que ocupa el 70% de la superficie terrestre, constituye una inexorable fuente de moléculas bioactivas, debido a su amplia diversidad biológica. Las necesidades presentes en el medio marino, tales como la defensa frente a depredadores, la competencia por el espacio o alimento, la comunicación entre especies, así como una combinación única de factores como temperatura, presión, gradiente de nutrientes o ciclos de luz-oscuridad, han obligado a la adaptación de los organismos marinos. Esta adaptación se debe en parte a la producción de metabolitos secundarios, muchos de los cuales presentan prometedoras propiedades terapéuticas, entre las que se incluyen propiedades antitumorales. Por ello, los productos naturales marinos (PNMs) juegan un papel preponderante en la investigación del cáncer.

Más de 20000 compuestos han sido descubiertos desde que comenzara a desarrollarse el estudio de la biodiversidad marina, a principios de la década de los 50. Si bien, se puede afirmar que lo explorado hasta ahora representa una fracción irrisoria de los recursos que albergan los ecosistemas marinos.

Actualmente, siete compuestos de origen marino han logrado hacerse un hueco en el mercado farmacéutico, cuatro de ellos en el tratamiento del cáncer: citarabina, trabectedina, mesilato de eribulina y brentuximab vedotin. Asimismo, más de una veintena de compuestos bioactivos, que exhiben potenciales propiedades antineoplásicas, están siendo evaluados en diversas etapas de ensayos clínicos.

Palabras clave: cáncer, fármacos antitumorales, productos naturales marinos, ensayos clínicos.

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABREVIATURAS	5
INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVOS	8
METODOLOGÍA	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
PNMS FRENTE AL CÁNCER EN EL MERCADO	10
TABLA 1	17
PNMS FRENTE AL CÁNCER EN ENSAYOS CLÍNICOS	18
COMPUESTOS EN FASE III	18
TABLA 2	23
COMPUESTOS EN FASE II	24
TABLA 3 (I, II)	29-30
COMPUESTOS EN FASE I	31
TABLA 4	35
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFÍA	36

ABREVIATURAS

ADC: Conjugado droga-anticuerpo

CCECC: Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

CPCE: carcinoma pulmonar de células escamosas

CPM: Cáncer de pulmón microcítico

CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico

CRC: Cáncer colorrectal

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

EMA: Agencia Europea del Medicamento

ET-743: Ecteinascidina 743

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

FT: Factor tisular

gpNMB: Glicoproteína NMB

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

HR: Recombinación homóloga

JNK: Quinasa c-Jun N-terminal

LACGs: Linfoma anaplásico de células grandes sistémico

LCCT: Linfoma cutáneo de células T

LH: Linfoma de Hodgkin

LLC: Leucemia linfocítica crónica

LNH: Linfoma no Hodgkin

LRRC15: Repetición rica en leucina que contiene 15 aminoácidos

MM: Mieloma múltiple

MMAE: Monometil auristatina E

MMAF: Monometil auristatina F

NER: Reparación por escisión de nucleótidos

PARP: Poli (ADP-ribosa) polimerasa

PNMs: Productos naturales marinos

PSMA: Antígeno prostático específico de membrana

TGF- β : Factor de crecimiento transformante β

TNF: Factor de necrosis tumoral

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

ZIP: *Zrt-, Irt-like protein*

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye la segunda causa de muerte a nivel mundial, siendo responsable de 8,8 millones de defunciones en el año 2015 (Organización Mundial de la Salud, 2018). La incidencia de esta enfermedad sigue en aumento, estimándose que el número de casos nuevos de cáncer por año aumente a cerca de 23,6 millones para 2030 (National Cancer Institute, 2018).

El tratamiento de la enfermedad neoplásica consiste principalmente en cirugía, radioterapia o quimioterapia. Estos no son excluyentes entre sí, y frecuentemente, en función del caso y del paciente, se utilizan de forma simultánea o secuencial. La quimioterapia, o administración de fármacos citotóxicos, es la alternativa más habitual en procesos tumorales y también la más indicada en casos de metástasis. Si bien, debido a la falta de especificidad frente a células malignas, provoca fuertes efectos secundarios. Adicionalmente, algunos de estos fármacos citotóxicos pierden efectividad debido a mecanismos genéticos de resistencia. Se ha podido observar que, aunque el tratamiento sea altamente específico, la resistencia es intrínseca al cáncer y a medida que la terapia es más efectiva, la resistencia adquirida también lo es. Este hecho suscita la necesidad de buscar nuevas fuentes de moléculas con actividad antitumoral, entre las que se encuentran las de origen marino. (Laborda y San Sebastián, 2015).

Actualmente, PNM y sus derivados conforman una importante fuente de recursos en la investigación frente al cáncer, debido a la gran diversidad biológica presente en ecosistemas marinos. El medio marino ocupa el 70% de la superficie del planeta, por lo que es de suponer que la biodiversidad del mismo supere con creces la presente en el ambiente terrestre. De los organismos presentes en los océanos, en torno al 60% son invertebrados, destacando los filos Porifera, Annelida, Bryozoa, Cnidaria, Echinodermata, Mollusca, Arthropoda, Platyhelminths y el sub-filo Tunicata (aunque los tunicados pertenecen al filo de los Cordados, en numerosos estudios se les incluye dentro de los invertebrados). Aunque mares y océanos albergan una biodiversidad abundante, y su estudio como fuente de productos naturales lleva décadas desarrollándose, lo cierto es que lo descubierto hasta ahora (Figura 1) representa tan solo una pequeña fracción de todos los recursos que ofrece el medio marino. Por lo que se puede afirmar que aún existe todo un arsenal de organismos marinos, fuente de sofisticadas moléculas, esperando a ser descubiertos. Y es que las dificultades para explorar el lecho marino limitaban el estudio a organismos visibles y fáciles de coleccionar. Sin embargo, mejoras en las tecnologías de recolección, aislamiento y extracción, así como la exploración de nuevas zonas geográficas o nuevos grupos de organismos marinos, han permitido un incremento significativo del número de PNM aislados de organismos pertenecientes al lecho marino (Gutiérrez et al., 2014; Gomes et al., 2018).

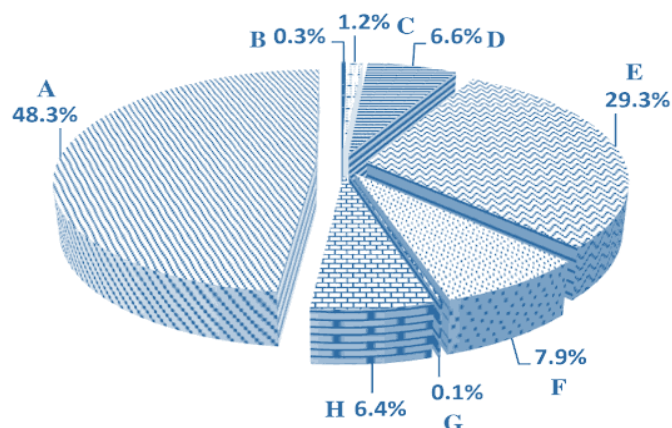


Figura 1. Porcentaje de PNMs descubiertos a partir de organismos invertebrados marinos. A) Porifera (48,3%); **B)** Annelida (0,3%); **C)** Bryozoa (1,2%); **D)** Chordata (6,6%), **E)** Cnidaria (29,3%); **F)** Echinodermata (7,9%); **G)** Hemichordata (0,1%) y **H)** Mollusca (6,4%). Arthropoda, Nematoda and Platyhelminths (0,0%) (Tomado de Gomes et al., 2018).

Mecanismos de defensa frente a depredadores, comunicación entre especies, competencia por el espacio, disponibilidad de alimento, presencia o ausencia de luz, salinidad, presión o niveles de oxígeno, han llevado a los organismos marinos a producir metabolitos secundarios para poder adaptarse al medio, sometido a una constante presión ecológica. Muchos de estos metabolitos poseen prometedoras propiedades terapéuticas, entre las que se incluyen propiedades antineoplásicas. No cabe duda de que los invertebrados marinos constituyen una fuente prolífica de metabolitos bioactivos. Sin embargo, se ha evidenciado que muchos de los compuestos aislados de organismos invertebrados, proceden en realidad de microorganismos simbiotes. Esto se debe a la similitud estructural que guardan algunos metabolitos, presentes en trazas en los extractos del invertebrado, con metabolitos de origen microbiano. Inicialmente, el aislamiento y posterior cultivo del microorganismo era la única forma de dilucidar la procedencia del compuesto. Si bien, la dificultad para cultivarlos en ausencia del hospedador, no lo hacía posible. Hoy en día, técnicas metagenómicas y bioinformáticas han permitido conocer el verdadero origen de compuestos hasta ahora considerados “metabolitos de invertebrados”. Es el caso de la ecteinascidina 743 (ET-743) o trabectedina, producida por la bacteria simbiótica *Candidatus Endoecteinascidia frumentensis*, aislada del tunicado *Ecteinascidia turbinata*. Al igual que la trabectedina, la mayoría de PNMs, o derivados de estos, tratados en la presente revisión, tienen su origen en microorganismos simbiotes (Gutiérrez et al., 2014).

El estudio de la biodiversidad marina como fuente de productos naturales se remonta a la década de los 50, y desde entonces se han aislado más de 20000 compuestos. Sin embargo, la

realidad es que hubo un estancamiento de casi 38 años desde la comercialización del primer fármaco de origen marino hasta que se volviese a introducir el siguiente PNM en el mercado (Gutiérrez et al. 2014). En la última década se han aislado unos 500 compuestos cada año, y a partir de 2008, unos 1000 compuestos nuevos por año (Blunt et al., 2014). Así, a finales de 2017, siete compuestos de origen marino habían sido aprobados para su uso en la práctica clínica por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés); cuatro de ellos destinados al tratamiento del cáncer: citarabina, trabectedina, mesilato de eribulina y brentuximab vedotin. Estos cuentan además con la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés). La citarabina, un compuesto derivado de los metabolitos spongotimidina y spongouridina, aislados de bacterias simbióticas de la esponja *Tethya cripta*, fue aprobado en 1969 para el tratamiento de la leucemia, convirtiéndose así, en el primer fármaco de origen marino aprobado para el tratamiento del cáncer. No fue hasta 2007 cuando la EMA aprobó la trabectedina, un alcaloide derivado del tunicado caribeño *Ecteinascidia turbinata*, utilizado en sarcoma de tejidos blandos y cáncer de ovario. En 2010, el mesilato de eribulina, un derivado de la halichondrina B, fue aprobado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Más recientemente, un derivado de la dolastatina 10 se unió mediante un *linker* a un anticuerpo monoclonal resultando un conjugado droga-anticuerpo (ADC) conocido como brentuximab vedotin, que fue aprobado en 2011 para el tratamiento del linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) (Dyshlovoy et al., 2015).

Adicionalmente, más de una veintena de PNMs con potentes propiedades antitumorales, se encuentran en la actualidad en diferentes fases de ensayos clínicos. Entre ellos, plinabulina, plitidepsina, lurbinectedina, depatuxizumab mafodotin, polatuzumab vedotin y enfortumab vedotin (todos ellos en fase III de ensayos clínicos); PM00104 (Zalypsis®), tasidotina, plocabulina, y ADCs como ladiratumumab vedotin, PSMA-ADC, tisotumab vedotin y glembatumumab vedotin (todos ellos en fase II); salinosporamida A, E7974, denintuzumab vedotin, ABBV-085, ASG-15ME, entre otros (en fase I) (Gomes et al., 2018).

2. OBJETIVOS

Ante la alarmante incidencia del cáncer en nuestros días, se hace necesaria la búsqueda de nuevos fármacos antitumorales. Los ecosistemas marinos desempeñan un papel clave en dicha búsqueda debido a su amplia biodiversidad, fuente de multitud de compuestos bioactivos con interesantes mecanismos de acción, que exhiben propiedades antineoplásicas.

Así pues, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión detallada y actualizada de los PNM presentes en el mercado o en diferentes fases de ensayos clínicos, para el tratamiento de diversos tipos de cáncer; profundizando en la fuente, estructura, mecanismo de acción, indicaciones para las que se hallan comercializados —o en ciertas fases de ensayos clínicos— y perfil de toxicidad de los mismos.

3. METODOLOGÍA

El presente trabajo constituye una revisión bibliográfica realizada a partir de publicaciones que incluyen artículos de revista —algunos de ellos revisiones—, capítulos de libros o páginas web, entre las que se incluyen la de la Organización Mundial de la Salud, el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos o “Marine Pharmacology” de la Universidad de Midwestern. Asimismo, para consultar las indicaciones terapéuticas y reacciones adversas de los fármacos ya comercializados, se ha recurrido al Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios (CIMA, AEMPS), la EMA y la FDA. La búsqueda bibliográfica se realizó desde principios del mes de marzo a finales del mes de julio de 2018.

Para la búsqueda de artículos se ha consultado principalmente la base de datos PubMed, seleccionando los siguientes criterios de búsqueda:

- Tipología de artículo: ensayos clínicos (fases I, II y III) (en la mayoría de ocasiones).
- Fecha de publicación: últimos 5 años (aunque a veces se han seleccionado artículos de fechas anteriores por considerarlos relevantes en la realización del trabajo).

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda han sido los respectivos nombres de cada uno de los fármacos —o potenciales fármacos—, así como “cancer”, “marine natural products” y “marine drugs”.

Si bien, PubMed no ha sido la única base de datos utilizada en la presente revisión. Otras bases de datos que han resultado del todo concluyentes para realizar este trabajo han sido ClinicalTrials.gov y EU Clinical Trials Register, que han permitido emitir información actualizada acerca de los ensayos clínicos en los que se encuentran cada uno de los PNM tratados en este trabajo. El acceso a dichas bases de datos se ha realizado indirectamente desde la sección “Clinical Pipeline” de la web “Marine Pharmacology” de la Universidad de Midwestern, que recoge un compendio de los fármacos de origen marino que se encuentran en la actualidad en el mercado o en fases de ensayos clínicos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 PNM's FRENTE AL CÁNCER EN EL MERCADO

Tal y como muestra la Tabla 1, entre los fármacos de origen marino con aplicación en cáncer que se hallan comercializados en la actualidad se incluyen la trabectedina, el mesilato de eribulina, la citarabina y el brentuximab vedotin.

Trabectedina (Ecteinacidina 743, ET-743, Yondelis®)



Figura 2. Ecteinascidia turbinata (Tomado de Baker, 2016).

La trabectedina es un alcaloide perteneciente al grupo de las tetraisoquinolinas aislado originalmente del tunicado caribeño *Ecteinascidia turbinata* (Figura 2), obteniéndose actualmente mediante síntesis química. La trabectedina se caracteriza por una peculiar estructura química compuesta por tres anillos tetraisoquinolínicos fusionados, denominados subunidades A, B y C (Figura 3A).

Las subunidades A y B permiten la unión de la molécula de trabectedina a la posición N2 de residuos de guanina del surco menor del ADN, provocando roturas en la doble hélice. Por su parte, la subunidad C, al sobresalir de la doble hélice, promueve interacciones con proteínas nucleares vecinas (Figura 3B) (Gomes et al., 2018). Como consecuencia de la unión covalente de la trabectedina al ADN, tienen lugar cambios estructurales en la molécula que bloquean la unión de factores de transcripción a sus respectivas dianas, alterándose el perfil de transcripción de las células. Así, la trabectedina produce rotura del ADN, desplazamiento de factores de transcripción y proteínas de fusión —que actúan como factores de transcripción anormales— de sus dianas y modula la transcripción génica. Se trata de un mecanismo único para un fármaco que interacciona con el ADN y que resulta en el bloqueo del ciclo celular, inhibición del crecimiento y apoptosis de las células tumorales (Brodowicz, 2014).

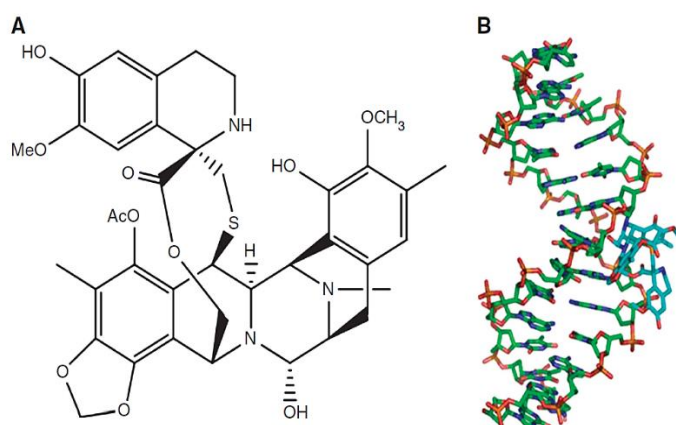


Figura 3. (A) Estructura química de la trabectedina. (B) Unión trabectedina-ADN. Los anillos A y B de la molécula de trabectedina se unen al surco menor del ADN mientras que el anillo C sobresale del mismo, permitiendo la interacción con distintas proteínas. (Tomado de D'Incalci et al., 2014).

Además, la trabectedina actúa sobre el microambiente tumoral inhibiendo la liberación de citocinas y factores de crecimiento por monocitos y macrófagos, debido a sus efectos citotóxicos directos sobre los macrófagos asociados a tumores, que no presenta en el caso de linfocitos. Entre estas citocinas se encuentran la proteína quimioatrayente monocítica 1, una quimiocina que atrae monocitos y macrófagos al interior de las células tumorales; la interleucina 6, una citocina inflamatoria que aumenta la supervivencia de células tumorales y contrarresta localmente la respuesta inmunológica frente al tumor; el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) y la angiopoyetina 1, ambos mediadores angiogénicos. Por su parte, los factores de crecimiento favorecen el desarrollo del tumor, así como el nacimiento de vasos sanguíneos y linfáticos esenciales para la neoangiogénesis y proliferación tumoral (Brodowicz, 2014).

La sensibilidad a los fármacos que interaccionan con el ADN depende en gran medida de los mecanismos de reparación del mismo. En el caso de la trabectedina, la reparación por escisión de nucleótidos (NER, por sus siglas en inglés) así como la recombinación homóloga (HR, por sus siglas en inglés) son mecanismos de vital importancia, que determinan la sensibilidad a esta tetraisoquinolina; de modo que células deficientes en NER son de dos a diez veces menos sensibles a la trabectedina, lo cual indica que sus efectos son, al menos, parcialmente facilitados por el mecanismo de reparación celular. Por otra parte, células con déficit de HR (con mutaciones en genes BRCA1 o BRCA2) son más sensibles a la trabectedina (Brodowicz, 2014).

En septiembre de 2007, la EMA autorizaba el uso de trabectedina en sarcoma de tejidos blandos, un tumor de tejido mesenquimal con numerosos subtipos histológicos, que supone el 1% de los cánceres adultos, así como en cáncer de ovario recurrente sensible a platino, en combinación con doxorubicina —un antibiótico de la familia de las antraciclinas con actividad antineoplásica— liposomal pegilada. En octubre de 2015, la FDA aprobaba su uso en pacientes con liposarcoma y leiomiomasarcoma previamente tratados con antraciclinas.

Según datos basados en reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos, estudios de seguridad posteriores a la autorización, así como en notificaciones espontáneas, la mayoría de pacientes tratados con Yondelis® (91% en monoterapia y 99% en tratamiento combinado), presentarán reacciones adversas de cualquier grado, siendo menos de un 1/3 de ellas de intensidad 3 o 4. Entre los efectos adversos más comunes —de cualquier grado de intensidad— figuran náuseas, fatiga, vómitos, anorexia, diarrea, neutropenia, aumento de AST/ALT (aspartato aminotransferasa/ alanina aminotransferasa), trombocitopenia y anemia. Asimismo, se han registrado reacciones mortales en el 1,9% y el 0,9% de los pacientes tratados en monoterapia y en tratamiento combinado, respectivamente. Frecuentemente, estas reacciones mortales son producto de una combinación de efectos adversos, entre los que se incluyen

pancitopenia, sepsis neutropénica, hepatotoxicidad, insuficiencia renal o multiorgánica y rabdomiolisis (AEMPS, 2018).

Actualmente, siguen activos numerosos estudios clínicos de fases I/II/III para el tratamiento de distintos subtipos de sarcoma y cáncer de ovario, tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes antineoplásicos (ClinicalTrials.gov, 2018).

Mesilato de eribulina (E7389, Halaven®)



Figura 4. *Halichondria okadai* (Tomado de Bergillos y Rivas, 2013).

La halichondrina B es un PNM con prometedores efectos antitumorales aislado de la esponja *Halichondria okadai* (Figura 4) en 1986. Sin embargo, su compleja estructura, así como el bajo rendimiento de la fuente natural, motivaron la síntesis de análogos de este macrólido, obteniéndose el mesilato de eribulina (Figura 5) (Dybdal-Hargreaves et al., 2015).

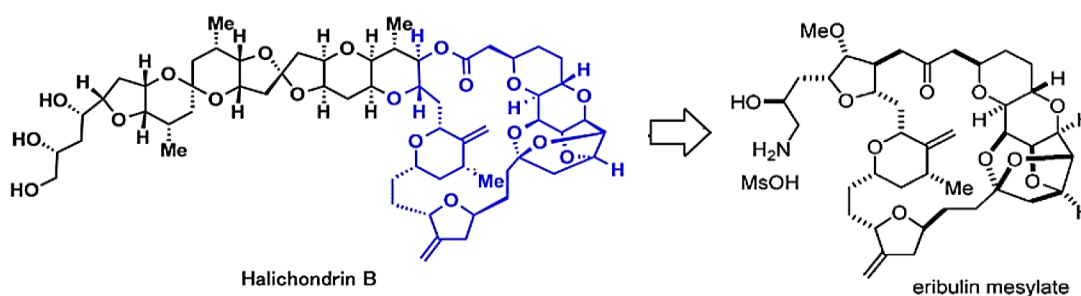


Figura 5. Estructuras químicas de halichondrina B y mesilato de eribulina (Tomado de Swami et al., 2015).

E7389 se une a la tubulina causando inhibición del crecimiento de los microtúbulos y secuestro de la misma en agregados no funcionales, sin afectar al acortamiento de los microtúbulos durante la mitosis; es decir, actúa sobre la polimerización, pero no sobre la despolimerización. Este mecanismo conduce a la interrupción de la fase G2/M, que provoca a su vez, la muerte de células cancerosas (Swami et al., 2015).

Halaven® fue aprobado en 2010 por la FDA para el tratamiento del cáncer de mama metastásico que no responde a un régimen quimioterápico previo basado en una antraciclina y un taxano. En enero de 2016, autorizó su uso en pacientes con liposarcoma irresecable o metastásico que han recibido tratamiento previo con antraciclina. Por su parte, la EMA autorizó ambas indicaciones en marzo de 2011. Entre las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia se encuentran supresión de la médula ósea —que se manifiesta como neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia con infecciones asociadas—, neuropatía periférica o empeoramiento

de esta, toxicidad gastrointestinal, fatiga, alopecia, aumento de enzimas hepáticas, septicemia y síndrome de dolor musculoesquelético (AEMPS, 2018).

Adicionalmente, el mesilato de eribulina continúa en multitud de ensayos clínicos de fases I, II y III para el tratamiento de una amplia variedad de tumores, entre los que se incluyen sarcomas, cáncer urotelial metastásico, diversos tipos de cáncer de mama, linfomas y adenocarcinomas (ClinicalTrials.gov, 2018).

Citarabina (1-β-D-arabinofuranosilcitosina, Ara-C)



Figura 6. *Tethya cripta* (Tomado de Mayer et al., 2010).

La citarabina es un fármaco antineoplásico aprobado en 1969 por la FDA para el tratamiento de leucemias, convirtiéndose así, en el primer agente anti-cáncer, derivado de esponjas marinas, que se desarrolló para uso clínico (Schwartzmann et al., 2001). Se

trata de un nucleósido análogo de la citidina obtenido originalmente de arabin nucleósidos aislados de la esponja caribeña *Tethya cripta* (Figura 6), como la spongotimidina y la spongouridina, y actualmente obtenido mediante síntesis (Gomes et al., 2018). La citarabina difiere de la citidina en la presencia de un grupo hidroxilo en la posición 2' del monosacárido (Figura 7). Pese a que su mecanismo de citotoxicidad no está del todo dilucidado, parece ser que su metabolito activo, ara-CTP, es un inhibidor competitivo de la ADN polimerasa α y en menor medida de la ADN polimerasa β . A concentraciones relativamente bajas, ara-CTP ralentiza, pero no detiene la síntesis de ADN, incorporándose al mismo. Como resultado de esta incorporación tienen lugar modificaciones estructurales en el ADN, así como en sus procesos de replicación y reparación, causando muerte celular (Pourquier et al., 2000).

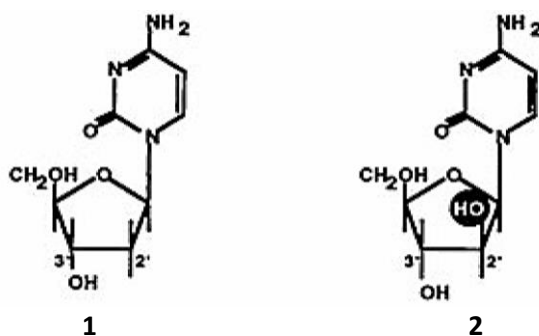


Figura 7. Estructuras químicas de desoxicitidina (1) y citarabina (2).

La citarabina se indica en el tratamiento de leucemias, entre las que se incluyen la leucemia mieloide aguda, la leucemia linfocítica aguda, la leucemia mielógena crónica en fase blástica y la leucemia meníngea. Al tratarse de un potente supresor de la médula ósea, sus principales reacciones adversas incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia, megaloblastosis y disminución de los reticulocitos. Además, son frecuentes las infecciones, trastornos

gastrointestinales y alteraciones en la función hepática, así como el llamado Síndrome de la citarabina, que aparece a las horas de haber sido administrada, y consiste en fiebre, mialgia, dolor óseo/articular, dolor torácico ocasional, erupción maculopapular, conjuntivitis y malestar, y puede remitir con la administración de corticosteroides (AEMPS, 2018).

Actualmente, hay más de 300 ensayos clínicos activos para la citarabina, tanto en monoterapia como concomitantemente a otros antineoplásicos para el tratamiento de linfomas, leucemias o mieloma múltiple (MM), entre otros (ClinicalTrials.gov).

Conjugados droga-anticuerpo (ADC)

Los ADCs son una clase emergente de agentes terapéuticos dirigidos, capaces de liberar selectivamente un compuesto de elevada citotoxicidad en células tumorales, gracias a la exquisita especificidad de un anticuerpo que actúa como “vehículo” (Challita-Eid et al., 2016). Consisten pues, en un anticuerpo monoclonal dirigido frente a un antígeno altamente expresado en células tumorales, unido mediante un *linker* a un compuesto de elevada citotoxicidad (Figura 8), que generalmente es monometilauristatina E (MMAE) o monometilauristatina F (MMAF) (Figura 9) (Tsuchikama y An, 2018).

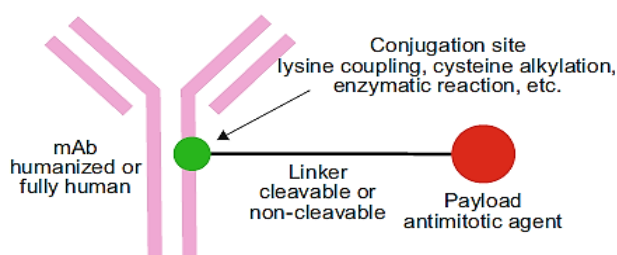


Figura 8. Estructura general de un ADC. Los ADCs se componen de un anticuerpo monoclonal humanizado o totalmente humano, un *linker* escindible/no escindible químicamente y un agente citotóxico. El *linker* se une covalentemente al anticuerpo en el sitio de conjugación (Tomado de Tsuchikama y An, 2018).

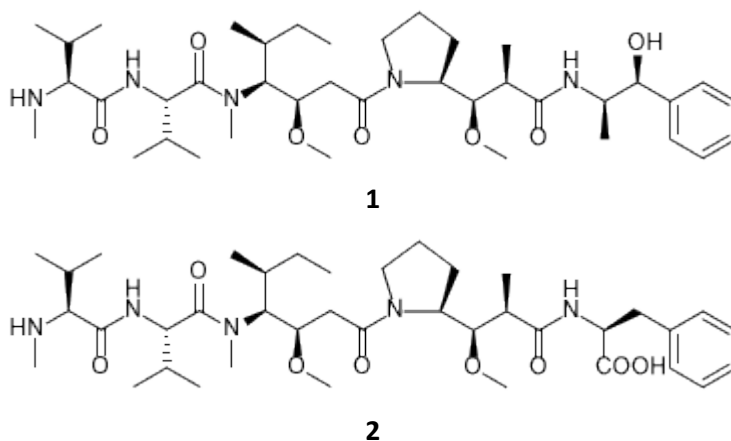


Figura 9. Estructuras químicas de MMAE (1) y MMAF (2).



Figura 10. Dolabella auricularia (Tomado de Da Silva et al., 2014).

Estos agentes citotóxicos son metabolitos derivados de la dolastatina 10, un pseudopéptido aislado de las cianobacterias *Symploca hydroides* y *Lyngbya majuscula*, que forman parte del molusco *Dolabella auricularia* (Figura 10) (Gutiérrez et al., 2014). Se trata de auristatinas sintéticas que inhiben la división celular y promueven apoptosis al unirse a la tubulina, desorganizando la red de microtúbulos.

Tras su administración en el torrente sanguíneo, el ADC reconoce y se une, a través del anticuerpo, al antígeno de la superficie de la célula tumoral. A continuación, tiene lugar la internalización del complejo ADC-antígeno mediante endocitosis. El complejo es procesado en el interior de lisosomas, que liberan el agente citotóxico activo. Por último, el agente citotóxico se une a la tubulina alterando la red de microtúbulos, lo que causa detención del ciclo celular y apoptosis (Figura 11) (Tsuchikama y An, 2018).

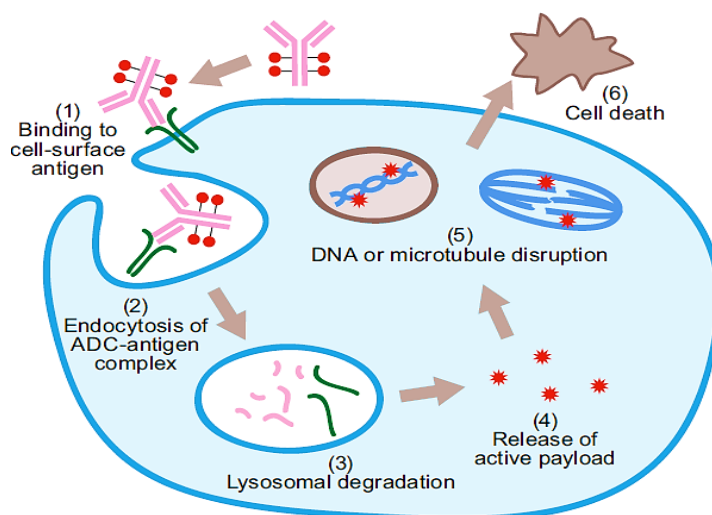


Figura 11. Mecanismo de acción general de los ADCs (Tomado de Tsuchikama y An, 2018).

Actualmente, 17 ADCs basados en agentes citotóxicos de origen marino se encuentran en diversas etapas de desarrollo clínico en oncología, y tan solo uno de ellos se encuentra en el mercado: Brentuximab vedotin (Gomes et al., 2018).

Brentuximab vedotin (Adcetris®)

Brentuximab vedotin es un ADC cuyo uso clínico fue aprobado en 2011 por la FDA y cuya comercialización fue autorizada por la EMA el año siguiente (Gutiérrez et al., 2014). Está formado por el anticuerpo monoclonal cAC10 unido vía *linker* al agente citotóxico MMAE (Figura 12) (Chen y Chen, 2015).

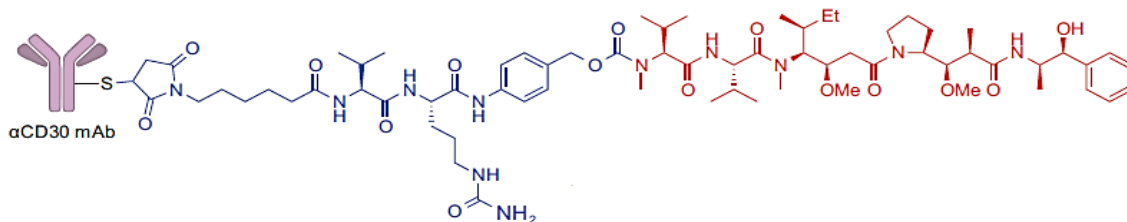


Figura 12. Estructura de Brentuximab vedotin (Tomado de Tsuchikama y An, 2018).

cAC10 es un anticuerpo monoclonal quimérico derivado de la fusión de la región variable del anticuerpo murino AC10 (anti-CD30) con la región constante de una inmunoglobulina humana. CD30 es una diana terapéutica de gran relevancia en el tratamiento de linfomas. Se trata de un miembro de la superfamilia de receptores celulares del factor de necrosis tumoral (TNF), existiendo una gran expresión del mismo en varios subtipos de linfoma, como LH y LACGs.

Brentuximab vedotin se indica en LH —que representa alrededor del 30% de todos los linfomas—, LACGs y linfoma cutáneo de células T (LCCT). Gracias a los avances clínicos existentes, los pacientes con LH recién diagnosticado presentan un pronóstico excelente tras el tratamiento de primera línea, siendo la tasa de supervivencia de un 75-85%. No ocurre así en pacientes con LH refractario tras quimioterapia y trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-SCT, por sus siglas en inglés) o hematopoyéticas alogénicas, que continúa siendo todo un desafío clínico y cuya supervivencia apenas alcanza los 2 o 3 años (Chen y Chen, 2015).

Brentuximab vedotin ha demostrado, en varios ensayos clínicos, ser eficaz en pacientes con LH CD30+ tras auto-SCT fallido, en pacientes no candidatos para auto-SCT tras el fracaso de al menos dos tratamientos quimioterápicos múltiples, en pacientes con LACGs que no responden, al menos, a un tratamiento quimioterápico previo y en pacientes con LCCT CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.

Los efectos adversos observados con más frecuencia en ensayos clínicos fueron infecciones, neuropatía sensorial periférica, náuseas, vómitos, cansancio, diarrea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, neutropenia, exantema, tos, artralgia, neuropatía motora periférica, reacciones relacionadas con la perfusión, prurito, estreñimiento, disnea, pérdida de peso, mialgia y dolor abdominal. Se produjeron reacciones adversas graves en el 12% de los pacientes, mientras que la frecuencia de reacciones adversas graves excepcionales fue inferior al 1%. Los efectos adversos originaron la interrupción del tratamiento en el 24% de los pacientes (AEMPS).

Actualmente, permanecen activos numerosos estudios clínicos para el tratamiento de diversos tipos de linfoma, cáncer testicular o mesotelioma, entre muchos otros (ClinicalTrials.gov., 2018).

Tabla 1. Productos naturales marinos frente al cáncer en el mercado

Compuesto	Nombre comercial	Fuente marina (invertebrado)	Posible fuente microbiana	Producto natural o sintético	Grupo químico	Diana molecular	Área terapéutica	Efectos adversos	Referencias bibliográficas
Trabectedina	Yondelis®	<i>Ecteinascidia turbinata</i> (tunicado)	Bacteria	Natural	Alcaloide	Surco menor del ADN	Cáncer de ovario Sarcoma de tejidos blandos	Náuseas, fatiga, vómitos, anorexia, diarrea, neutropenia, anemia, trombocitopenia, ↑AST/ALT	Gomes et al., 2018 AEMPS
Mesilato de eribulina	Halaven®	<i>Halichondria okadai</i> (esponja)	Bacteria	Sintético	Macrólido	Microtúbulos	Cáncer de mama metastásico Liposarcoma irresecable	Mielosupresión, neuropatía periférica, toxicidad gastrointestinal, fatiga, alopecia, ↑enzimas hepáticas, septicemia, Síndrome de dolor musculoesquelético	Dybdal-Hargreaves et al., 2018 Swami et al., 2015 AEMPS
Citarabina (Ara-C)	Cytosar-U®	<i>Tethya cripta</i> (esponja)	Bacteria	Sintético	Nucleósido	ADN polimerasa	Leucemia	Mielosupresión, infecciones, trastornos gastrointestinales, función hepática anormal, Síndrome de la citarabina	Gomes et al., 2018 Pourquier et al., 2000 AEMPS
Brentuximab vedotin (SGN-35)	Adcetris®	<i>Dolabella auricularia</i> (molusco)	<i>Symploca hydroides</i> <i>Lyngbya majuscula</i> (cianobacterias)	Sintético	ADC (MMAE)	CD30 Microtúbulos	LH LAGs LCCT	Infecciones, neuropatía sensorial periférica, náuseas, vómitos, cansancio, diarrea, pirexia, neutropenia, exantema, tos, artralgia, prurito, estreñimiento, disnea, pérdida de peso, mialgia, dolor abdominal	Chen y Chen, 2015 Firsova et al., 2017 AEMPS

4.2 PNM's FRENTE AL CÁNCER EN ENSAYOS CLÍNICOS

4.2.1 COMPUESTOS EN FASE III

Entre los compuestos de origen marino que se encuentran actualmente bajo evaluación en ensayos clínicos de fase III para el tratamiento del cáncer figuran la plinabulina, la plitidepsina, la lurbinectedina y ADCs como depatuzumab mafodotin o enfortumab vedotin. Los aspectos más relevantes concernientes a los mismos se recogen en la Tabla 2.

Plinabulina (NPI-2358, KPU-2)



Figura 13. *Aspergillus ustus* (Tomado de Hinker y Seibert, 2013).

El hongo *Aspergillus ustus* (Figura 13), aislado del alga *Halimeda lacrimosa*, produce una dicetopiperacina denominada halimida (fenilahistina). Modificaciones estructurales de este compuesto, han conducido a un análogo semi-sintético del mismo, la plinabulina, con mejor actividad biológica (Figura 14) (Shin, 2013).

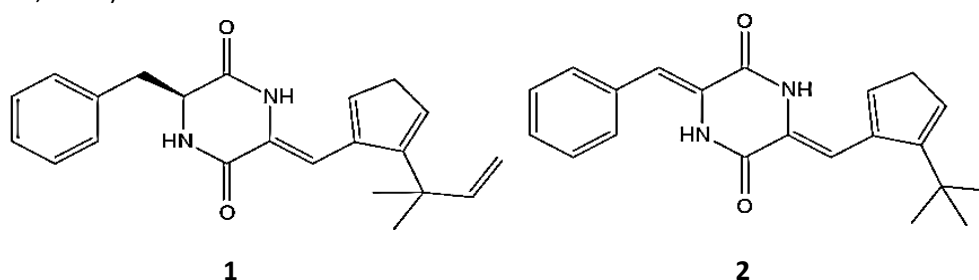


Figura 14. Estructuras de fenilahistina (halimida), aislada del hongo *Aspergillus ustus*, y su análogo sintético, plinabulina.

La plinabulina es un agente perturbador vascular que inhibe el flujo sanguíneo del tumor por alteración de las células del endotelio vascular, provocando necrosis de las células cancerosas. Asimismo, ejerce una acción directa sobre las células tumorales, ya que induce apoptosis tanto en líneas celulares de mieloma, como en pacientes con MM, por despolimerización de la tubulina (se une a la región límite entre la α - y la β -tubulina, cerca del sitio de unión de la colchicina) impidiendo así, la formación de microtúbulos y microfilamentos, que desencadena la interrupción de la mitosis. Además, induce la activación de las caspasas 3, 8 y 9, y de la vía JNK (quinasa c-Jun N-terminal); vía cuya inhibición anula el efecto de esta dicetopiperacina, lo cual confirma la necesidad de JNK para que la plinabulina ejerza su efecto (Singh et al., 2011).

La plinabulina se encuentra actualmente en estudios clínicos de fase III para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en combinación con docetaxel, un taxano

semisintético de 2ª generación que produce detención del ciclo celular en fase G2/M por inhibición de la despolimerización de los microtúbulos, versus docetaxel en monoterapia. Resultados preliminares a estos estudios clínicos han demostrado que la actividad antitumoral de la combinación de estos agentes es buena, con un perfil de seguridad aceptable (Gutiérrez et al., 2014). Asimismo, se está llevando a cabo un estudio de fase I para el tratamiento de la misma patología, pero en combinación con el anticuerpo monoclonal nivolumab, y un estudio de fase I/II para el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico (CPM) recurrente, concomitantemente a nivolumab e ipilimumab (anticuerpo monoclonal). Paralelamente, se encuentra en fases II y III para prevenir la neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia mielosupresora, en comparación con pegfilgrastim, un inmunoestimulante que pertenece al grupo de factores estimulantes de colonias incrementando el recuento de glóbulos blancos, tratando así la neutropenia; entre otros estudios (ClinicalTrials.gov., 2018).

Entre los efectos adversos más frecuentes reportados en estos ensayos clínicos se encuentran náuseas, vómitos, dolor tumoral, fiebre y diarrea (Mita et al., 2010).

Plitidepsina (Aplidina)

La plitidepsina, aislada originalmente del tunicado balear *Aplidium albicans* (Figura 15A) y actualmente obtenida mediante síntesis, es un depsipéptido cíclico perteneciente a la familia de las didemminas (Figura 15B) (Gutiérrez et al., 2014).

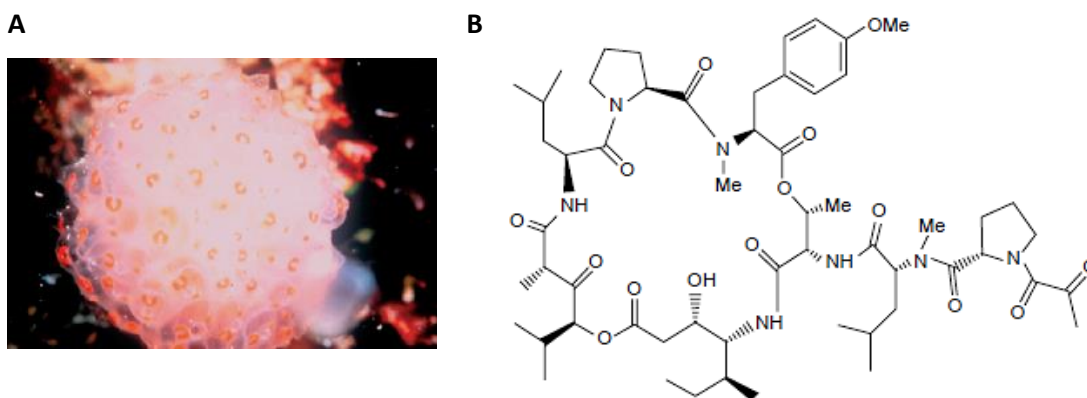


Figura 15. (A) *Aplidium albicans* (Tomado de Schwartzmann et al., 2001). **(B) Estructura química de la plitidepsina.**

La plitidepsina produce detención del ciclo celular y apoptosis dependiente de caspasas; dichos efectos se deben a la inducción inicial de estrés oxidativo, la activación rápida de Rac-1 (GTPasa) y la activación sostenida de las MAP quinasas JNK y p38, la cual se asocia a un aumento de especies reactivas de oxígeno y a un descenso de los niveles de glutatión reducido. Por otro lado, la plitidepsina modifica el microambiente tumoral que promueve el crecimiento del tumor. Esto

se ha observado en el caso de la leucemia linfocítica crónica (LLC), ya que no solo afecta al clon maligno de linfocitos B, sino que presenta una potente actividad frente a monocitos y células nodriza, que favorecen la progresión de la leucemia. Además, la plitidepsina boquea la secreción de factores angiogénicos, como VEGF, tanto *in vitro*, en la línea celular humana de leucemia MOLT-4, como *in vivo* (Alonso-Álvarez et al., 2017).

Sin embargo, estudios recientes han conducido a la hipótesis de que la diana principal de la plitidepsina podría ser el factor de elongación eEF1A2, una proteína con actividad pro-oncogénica, sobreexpresada en MM, plasmacitoma y cánceres de próstata, páncreas y ovario. Esta hipótesis se basa, entre otros, en el hecho de que eEF1A2 suele agotarse en células resistentes a la plitidepsina, mientras que su restablecimiento a niveles normales vuelve a sensibilizarlas frente a este depsipéptido. La plitidepsina bloquea la actividad pro oncogénica de eEF1A2, impidiendo el transporte de proteínas mal secuenciadas —que resultan tóxicas para el tumor— al proteosoma para su destrucción. Asimismo, bloquea la activación del agresoma por eEF1A2 y su destrucción en el lisosoma. Todo ello conduce a un exceso de proteínas mal secuenciadas, que provoca apoptosis de las células cancerosas (Losada et al., 2016).

Hasta la fecha se han realizado multitud de ensayos clínicos para evaluar a la plitidepsina frente a diversos tipos de cáncer. Actualmente, este depsipéptido se encuentra en estudios clínicos de fase III para el tratamiento del MM recidivante o refractario, en combinación con el glucocorticoide dexametasona. Además, se encuentra en fase II para el tratamiento del liposarcoma dediferenciado, el LNH y el MM, pero concomitantemente a bortezomib —un inhibidor del proteosoma 26S— y dexametasona. Simultáneamente, se halla en fase I/II para el melanoma avanzado, en monoterapia o junto al agente alquilante dacarbazina (EU Clinical Trial Register, 2018).

Entre sus efectos adversos más comunes figuran mialgia, debilidad muscular, fatiga, diarrea, mielosupresión (anemia, trombocitopenia, neutropenia), incremento de los niveles de AST, ALT, CPK (creatina fosfoquinasa) y creatinina. Además, la plitidepsina se define como un tratamiento de alto riesgo emetógeno, siendo frecuentes náuseas y vómitos. Asimismo, se han registrado reacciones de hipersensibilidad en el 10,7% de los pacientes tratados en ensayos clínicos de fases I y II, viéndose incrementadas en la administración concomitante con dacarbazina. Si bien, carecían de importancia clínica y fueron rápidamente reversibles (Alonso-Álvarez et al., 2017).

Lurbinectedina (PM01183)

La lurbinectedina es un nuevo derivado de ecteinascidinas (aisladas del tunicado *Ecteinascidia turbinata*) (Figura 2) obtenido mediante síntesis. La lurbinectedina y la trabectedina son estructuralmente similares, ya que ambas contienen un esqueleto pentacíclico formado por 3

anillos (subunidades A, B y C); sin embargo, la tetrahydroisoquinolina (subunidad C) presente en la trabectedina, ha sido reemplazada por una tetrahydro β -carbolina en la lurbinectedina (Figura 16). Esta variación en su estructura hace que la lurbinectedina presente diferentes farmacocinética y farmacodinamia, si bien su actividad recuerda a la de la trabectedina (Lima et al., 2016). La lurbinectedina inhibe la transcripción a través de (1) su unión a secuencias ricas en guanina y citosina, principalmente localizadas alrededor de promotores de genes codificantes de proteínas; (2) bloqueo irreversible de la ARN-polimerasa II fosforilada y su degradación específica vía ubiquitina-proteosoma; y (3) generación de roturas en el ADN y posterior apoptosis. Asimismo, la tetrahydro β -carbolina, al sobresalir del ADN, puede interactuar con factores específicos involucrados en vías de reparación y transcripción del ADN atenuando su efecto, como en el caso de NER. Además, la lurbinectedina afecta al microambiente tumoral al inducir selectivamente la apoptosis de fagocitos mononucleares e inhibir la producción de citocinas inflamatorias (Santamaría et al., 2016).

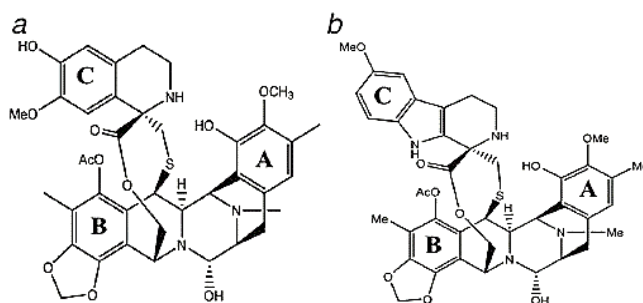


Figura 16. Estructuras químicas de trabectedina (a) y lurbinectedina (b).

La lurbinectedina se encuentra en estudios de fase III para el tratamiento del cáncer de ovario resistente a platino y en combinación con doxorubicina para el tratamiento del CPM. Asimismo, se encuentra en estudios de fase I y II para el tratamiento de tumores sólidos avanzados, en monoterapia, o en combinación con olaparib (inhibidor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP)) o irinotecán (derivado del alcaloide camptotecina que inhibe específicamente la ADN topoisomerasa I), y en estudios de fase II para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno, del cáncer de páncreas metastásico —como tratamiento de 2ª línea— y del CPNM, en monoterapia o en combinación con gemcitabina (antimetabolito pirimidínico) (ClinicalTrials.gov; EU Clinical Trial Register, 2018).

Entre los efectos adversos más comunes registrados hasta ahora en ensayos clínicos se encuentran mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia fueron los trastornos hematológicos más frecuentes), que requiere de tratamiento/profilaxis basado en estimuladores de colonias de granulocitos, fatiga, náuseas, vómitos, estreñimiento e incremento de enzimas hepáticas y creatinina (Poveda et al., 2017).

Depatuxizumab mafodotin (ABT-414)

Depatuxizumab mafodotin es un nuevo ADC formado por MMAF unida vía *linker* al anticuerpo ABT-806. Este anticuerpo humanizado se une selectivamente a un epítipo críptico en el dominio CR1 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que es accesible en tumores que sobreexpresan EGFR de tipo salvaje o la variante III del mismo, la cual es una mutación que implica la delección de los exones 2-7, muy común en glioblastoma multiforme. Gracias a esta especificidad, y a diferencia de otros anticuerpos anti-EGFR, ABT-806 presenta toxicidad limitada en tejidos sanos, siendo un excelente candidato para formar parte de un ADC como depatuxizumab mafodotin (Phillips et al., 2016).

ABT-414 se encuentra en estudios de fase III para el tratamiento del glioblastoma multiforme y gliosarcoma en combinación con temozolamida (agente alquilante) y radioterapia, entre otros. Los resultados de ensayos clínicos de fases I y II frente a esta patología son alentadores, mostrando una eficacia prometedora y toxicidad manejable. Así pues, sus efectos adversos más comunes incluyen visión borrosa, sequedad ocular, fotofobia —todos ellos síntomas de queratopatía microquística—, fatiga y dolor de cabeza. La aparición de queratopatía microquística es un efecto secundario predecible en tratamientos con ADCs, particularmente aquellos basados en MMAF. No está claro por qué este agente citotóxico induce dicha sensibilidad específicamente en el ojo, pero podría estar relacionada con la acumulación de fármaco en el tejido ocular. El resto de reacciones adversas se corresponden con lo esperado en pacientes con la tipología de cáncer estudiada (van den Bent et al., 2017; Goss et al., 2018).

Enfortumab vedotin (ASG-22ME)

Enfortumab vedotin es un ADC compuesto por un anticuerpo totalmente humano dirigido frente a nectin-4, que se une a la MMAE mediante un *linker*. Nectin-4 se expresa en la superficie de células tumorales y puede encontrarse en varios tipos de cáncer; entre ellos, cáncer de vejiga, mama, pulmón, páncreas, ovario, cabeza/cuello y esófago (Challita-Eid et al., 2016).

Enfortumab vedotin se encuentra en fase III para el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de uréter y cáncer urotelial versus quimioterapia. Simultáneamente se encuentra en fases I y II, también para el tratamiento de diversos tipos de cáncer del sistema urinario (ClinicalTrials.gov, 2018).

Los efectos adversos más frecuentes —de cualquier grado de intensidad— son náuseas, prurito, fatiga y diarrea, mientras que las reacciones adversas de grado 3/4 más comunes, incluyen infecciones del tracto urinario, hipofosfatemia, hiponatremia y anemia (Petrylak et al., 2017).

Tabla 2. Productos naturales marinos frente al cáncer en fase III de ensayos clínicos.

Compuesto	Nombre comercial	Fuente marina (invertebrado)	Posible fuente microbiana	Producto natural o sintético	Grupo químico	Diana molecular	Área terapéutica	Efectos adversos	Referencias bibliográficas
Plinabulina (NPI-2358)	-	<i>Halimeda lacrimosa</i> (alga)	<i>Aspergillus ustus</i> (hongo)	Sintético	Dicetopiperacina	Microtúbulos	CPNM CPM	Náuseas, vómitos, dolor tumoral, fiebre, diarrea	Shin, 2013 Singh et al., 2011 ClinicalTrials.gov Mita et al., 2010
Plitidepsina (Aplidina)	Aplidin®	<i>Aplidium albicans</i> (tunicado)	Bacteria	Sintético	Depsipéptido	eEF1A2	MM, LNH Liposarcoma Melanoma	Mialgia, debilidad muscular, fatiga, mielosupresión, ↑AST/ALT/CPK, náuseas, vómitos, diarrea	Gutiérrez et al., 2014 Losada et al., 2016 EU Clinical Trials Register Alonso-Álvarez et al., 2017
Lurbinectedina (PM01183)	-	<i>Ecteinascidia turbinata</i> (tunicado)	Bacteria	Sintético	Alcaloide	ARN polimerasa II	Cáncer de ovario CPM Otros tumores sólidos	Mielosupresión, fatiga, náuseas, vómitos, estreñimiento, ↑enzimas hepáticas y creatinina	Lima et al., 2016 Santamaría et al., 2016 ClinicalTrials.gov EU Clinical Trials Register Poveda et al., 2017
Depatuxizumab mafodotin (ABT-414)	-	<i>Dolabella auricularia</i> (molusco)	<i>Symploca hydroides</i>	Sintético	ADC (MMAF)	EGFR Microtúbulos	Glioblastoma multifome Gliosarcoma	Queratopatía microquística, fatiga, dolor de cabeza	Phillips et al., 2016 ClinicalTrials.gov Goss et al., 2018
Enfortumab vedotin (ASG-22ME)	-		<i>Lyngbya majuscula</i> (cianobacterias)		ADC (MMAE)	Nectin-4 Microtúbulos	Tumores del sistema urinario	Náuseas, prurito, fatiga, diarrea, infecciones urinarias, hipofosfatemia, hiponatremia, anemia	Challita-Eid et al., 2016 ClinicalTrial.gov Petrylak et al., 2017

4.2.2 COMPUESTOS EN FASE II

En la actualidad, tal y como se muestra en la Tabla 3, entre los fármacos marinos con potencial aplicación en cáncer que se encuentran en estudios clínicos de fase II —o han completado dicha fase— figuran PM00104, tasidotina, plocabulina y ADCs como ladiratumumab vedotin, PSMA-ADC, tisotumab vedotin o glembatumumab vedotin.

PM00104 (Zalypsis®)

PM00104 es un compuesto estructuralmente similar a la Jorunnamicina (aislada del nudibranquio *Jorunna funebris*) (Figura 17A), ecteinascidinas (aisladas del tunicado *Ecteinascidia turbinata*), renieramicinas (aisladas de esponjas y tunicados), safracinas y saframincinas (aisladas de bacterias y esponjas). Se trata de un alcaloide tetraisoquinolínico obtenido mediante síntesis (Figura 17B) (Ocio et al., 2009).

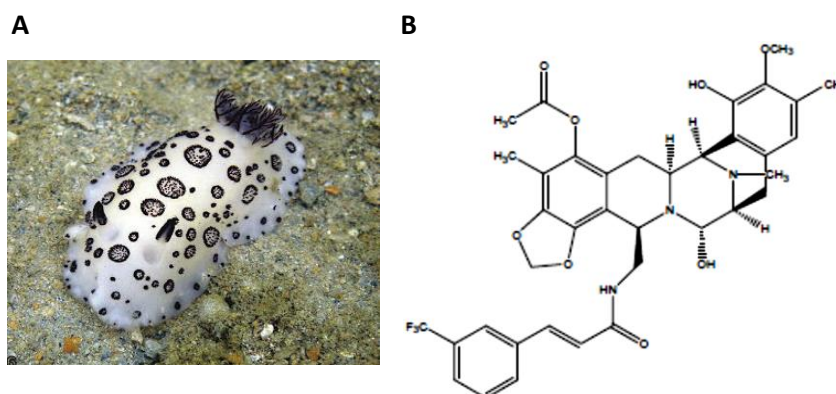


Figura 17. (A) *Jorunna funebris* (Tomado de Kee et al., 2011). **(B) Estructura química de PM00104 (Zalypsis®)**

PM00104 utiliza su grupo reactivo carbinolamina para unirse covalentemente a residuos de guanina en el surco menor del ADN. Dicha interacción produce la formación de aductos que inhiben la transcripción, y causa roturas en la doble cadena de ADN; esto provoca detención del ciclo celular en fase S y finalmente apoptosis (Petek y Jones, 2014).

Se ha completado un estudio clínico de fase II que evaluaba a Zalypsis® frente a tumores pertenecientes a la familia del sarcoma de Ewing. Los resultados revelan la ausencia de respuesta objetiva al tratamiento, por lo que sigue habiendo una necesidad insatisfecha de terapias efectivas para pacientes con sarcoma de Ewing avanzado/ metastásico. Además, se llevó a cabo un estudio de fase II para el tratamiento del carcinoma urotelial, así como del cáncer de endometrio y cervix previamente tratados con quimioterapia, pero finalizaron prematuramente debido a la falta de respuesta efectiva al fármaco (Petek y Jones, 2014). Actualmente, Zalypsis® se encuentra en estudios clínicos de fase II, de optimización de dosis, para el tratamiento del MM recidivante o refractario (ClinicalTrials.gov; EU Clinical Trial Register,

2018). Los efectos adversos registrados con más frecuencia incluyen fatiga, náuseas, anorexia, vómitos y pirexia. También son comunes las alteraciones hematológicas como anemia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia y leucopenia; y no hematológicas como el incremento de enzimas hepáticas y creatinina. Si bien, esta última alteración está relacionada en la mayoría de casos con la enfermedad subyacente. Por tanto, los efectos adversos son de leves a moderados, transitorios, no acumulativos y carecen de consecuencias clínicas relevantes, siendo la mielosupresión la reacción de mayor gravedad (Ocio et al., 2016).

Tasidotina (ILX-651)

La tasidotina es un pentapéptido derivado del depsipéptido dolastatina 15 (aislada del molusco *Dolabella auricularia*) (Figura 4), modificado químicamente para mejorar las propiedades farmacológicas de la cemadotina —una dolastatina de 2ª generación—, resultando un compuesto con estabilidad metabólica y biodisponibilidad oral superiores (Cunningham et al., 2005).

La tasidotina es un profármaco que se transforma en el compuesto activo carboxilato de tasidotina C (Figura 18). Este compuesto es de 10 a 30 veces más potente que la tasidotina (Derry et al., 1998) y ha demostrado tener efectos únicos sobre los microtúbulos. En esencia, la tasidotina ralentiza la velocidad de nucleación y elongación de los microtúbulos; estas alteraciones en su dinámica producen husos anormales y modificaciones en la distribución de cromosomas, causando bloqueo del ciclo celular en fase G2/M y finalmente muerte celular (Mita et al., 2006).

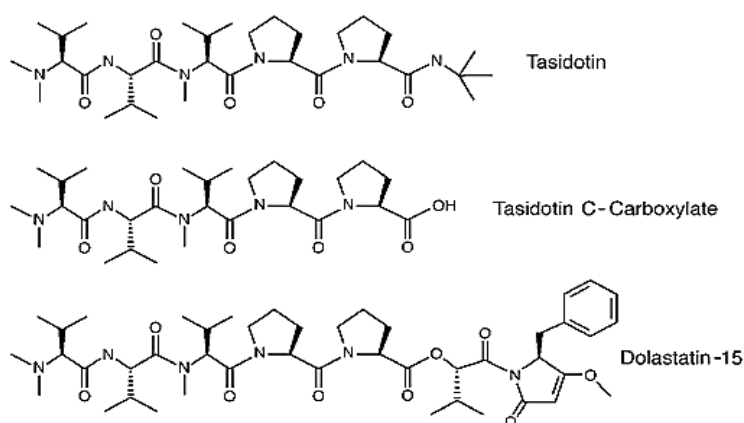


Figura 18. Estructuras químicas de tasidotina, carboxilato de tasidotina C y dolastatina 15.

Se han completado estudios clínicos de fase II que evaluaban a la tasidotina frente al melanoma, el cáncer de próstata refractario a terapia hormonal previamente tratado con docetaxel y el CPNM, de los que aún no se dispone de resultados (ClinicalTrials.gov, 2018). Si bien, los obtenidos en estudios de fase I sugieren que ILX-651 presenta una prometedora actividad antitumoral y un perfil de toxicidad bastante favorable, siendo la neutropenia la principal

reacción adversa notificada junto a fatiga, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y dolor abdominal de carácter leve a moderado. Además, a diferencia de la cemadotina, ILX-651 produce un leve incremento de enzimas hepáticas. Asimismo, tal y cómo predecían los estudios preclínicos, la tasidotina no causa toxicidad cardiovascular ni tampoco neurotoxicidad significativa. Aunque esto último requiere de mayor elucidación en posteriores estudios, la razón de esta relativa falta de neurotoxicidad puede ser la preferencia del fármaco por microtúbulos altamente dinámicos —como los que constituyen el huso mitótico—, en contraste con los microtúbulos relativamente adinámicos de neuronas no proliferativas (Mita et al., 2006).

Plocabulina (PM060184)



Figura 19. *Lithoplocamia lithistoides* (Tomado de Sertox).

La plocabulina, aislada originalmente de la esponja marina *Lithoplocamia lithistoides* (Figura 19), pertenece a una nueva familia de agentes antineoplásicos cuya diana es la tubulina. Se trata de un policétido sintético (Figura 20) inhibidor de la polimerización de la tubulina con una potente actividad antitumoral, relacionada con su capacidad para unirse con gran afinidad al extremo de la β -tubulina

(Galmarini et al., 2018). La plocabulina produce desorganización y fragmentación de la red de microtúbulos e induce segregación de cromosomas y multipolarización del huso mitótico. Esto causa detención de la prometafase y formación de células multinucleadas, lo cual conduce a muerte celular por apoptosis (Gomes et al., 2018).

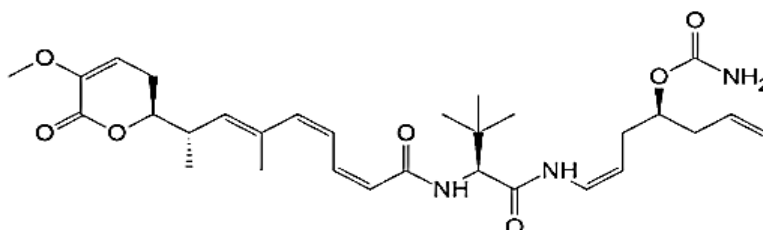


Figura 20. Estructura de PM060184 (plocabulina).

Se han completado estudios clínicos de fase II que evaluaban a PM060184 frente al cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos (RE+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), como tratamiento de 3/4ª línea. Actualmente, se encuentra en estudios de fase II para el tratamiento del cáncer colorrectal (CRC) avanzado tras tratamiento estándar, y en estudios de fase I para el tratamiento de diversos tumores sólidos, en combinación con gemcitabina (ClinicalTrials.gov; EU Clinical Trial Register, 2018). Entre los efectos adversos registrados hasta ahora figuran neutropenia, trombocitopenia, obstrucción intestinal, vómitos y dolor tumoral (Hidalgo et al., 2015).

Ladiratumab vedotin (SGN-LIV1A)

Ladiratumab vedotin consiste en un anticuerpo humanizado anti-LIV-1 conjugado a través de un *linker* a la MMAE. LIV-1 es una proteína con varios dominios transmembrana perteneciente a una subfamilia de los transportadores de zinc ZIP (*Zrt-, Irt-like proteins*) (Taylor et al., 2003).

Se ha detectado expresión de esta proteína en cáncer de mama, útero, páncreas, próstata, cérvix y melanoma (Sussman et al., 2014).

Ladiratumab vedotin se encuentra en fases I y II para el tratamiento del cáncer de mama metastásico LIV-1+ en combinación con otros antineoplásicos, como pembrolizumab (anticuerpo monoclonal) o capecitabina (antimetabolito análogo pirimidínico), entre otros (ClinicalTrials.gov, 2018).

Los efectos adversos son en su mayoría leves. Entre los más frecuentes se incluyen alopecia, neutropenia, vómitos, anemia y neuropatía periférica. Asimismo, se han registrado casos de sepsis y neutropenia febril, pero en un porcentaje ínfimo de pacientes (Modi et al., 2017).

PSMA-ADC

El PSMA-ADC es un ADC formado por MMAE unida vía linker a un anticuerpo totalmente humano dirigido frente al antígeno prostático específico de membrana (PSMA). A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, el cáncer de próstata es el más común en hombres de poblaciones occidentales, siendo responsable de alrededor del 20% de las muertes por cáncer (Nevedomskaya et al., 2018). El PSMA constituye una atractiva diana para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata; se trata de una proteína transmembrana tipo II expresada en la mayoría de casos de este tipo de cáncer, aumentando su expresión en los cánceres de próstata pobremente diferenciados, metastásicos y refractarios a terapia hormonal. Además, PSMA se expresa en vasos sanguíneos que suministran a otros tumores sólidos. Estudios preclínicos en líneas celulares de cáncer de próstata revelaron que PSMA-ADC presenta actividad antitumoral selectiva frente a células que expresan más de 10^4 PSMA, mostrando potente actividad *in vivo* en tumores de próstata refractarios al tratamiento con docetaxel (Wang et al., 2011).

Actualmente, se han completado varios estudios clínicos de fase II para el tratamiento del cáncer de próstata que evidencian su actividad antineoplásica frente a este tipo de tumor. Asimismo, se ha completado un estudio para el tratamiento del gliosarcoma y glioblastoma multiforme, cuyos resultados revelan la ausencia de actividad antitumoral debido a una expresión insuficiente de PSMA.

Entre sus efectos adversos más frecuentes figuran fatiga, neutropenia, deficiencia de electrolitos o neuropatía periférica. Asimismo, se han reportado casos de anemia, deshidratación, astenia, náuseas, debilidad muscular, diarrea y disnea (Petrylak et al., 2014; Elinzano et al., 2016).

Tisotumab vedotin (HuMax[®]-TF-ADC)

Tisotumab vedotin es un ADC basado en la MMAE cuyo objetivo es el factor tisular (FT), también conocido como tromboplastina, factor III o CD142. El FT es una proteína transmembrana que inicia la vía extrínseca de la coagulación y está involucrado además en los procesos de angiogénesis, adhesión celular, motilidad y supervivencia de células tumorales. Esta proteína se expresa anormalmente en una gran variedad de tumores sólidos, incluidos páncreas, pulmón, cervix, vejiga, ovario, mama y colon. Dicha expresión se ha descrito tanto en células cancerosas como en la vasculatura tumoral y se asocia con un mal pronóstico y un incremento de las propiedades metastásicas (Ruf et al, 2010; Breij et al., 2014).

Tisotumab vedotin se encuentra en estudios clínicos de fase II para el tratamiento de una gran variedad de tumores sólidos; entre ellos, ovario, cervix, endometrio, vejiga, próstata, esófago, CPNM y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) (ClinicalTrials.gov, 2018). Los efectos adversos más frecuentes incluyen conjuntivitis, epistaxis, fatiga, alopecia, náuseas, estreñimiento, neuropatía periférica, disminución del apetito, vómitos, diarrea y dolor abdominal. También se han registrado casos de hipocalcemia, anemia, sequedad ocular, pirexia, artralgia, prurito, disnea e incremento de ALT (Vergote et al., 2017).

Glembatumumab vedotin (CDX-011)

Glembatumumab vedotin es un ADC formado por IgG2 humana unida vía *linker* a la MMAE. El anticuerpo se une a la glicoproteína NMB (gpNMB) u osteoactivina, una glicoproteína transmembrana expresada principalmente en compartimentos intracelulares (lisosomas y melanosomas) de melanocitos, osteoclastos y osteoblastos; también en células dendríticas y monocitos. La expresión de gpNMB en estos últimos se ha relacionado con la inhibición de la activación de linfocitos T por estas células presentadoras de antígenos. Por otro lado, su sobreexpresión promueve los procesos de metástasis y angiogénesis y disminuye la apoptosis de células tumorales. Se ha descrito sobreexpresión de esta glicoproteína en carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, glioblastoma, osteosarcoma y melanoma, convirtiéndose así, en una excelente diana para terapias dirigidas (Kolb et al., 2014; Mercatelli et al., 2018).

Glembatumumab vedotin se encuentra en fase II para el tratamiento del carcinoma pulmonar de células escamosas (CPCE), distintos tipos de melanoma, cáncer de mama triple negativo (cáncer que no sobreexpresa receptores hormonales o receptores HER2) metastásico positivo para gpNMB y osteosarcoma recurrente, tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes antineoplásicos (ClinicalTrials.gov, 2018).

Las reacciones adversas más significativas son erupción cutánea (acompañada de prurito en la mayoría de casos), fatiga, alopecia, neuropatía y neutropenia (Ott et al., 2014).

Tabla 3 (I). Productos naturales marinos frente al cáncer en fase II de ensayos clínicos.

Compuesto	Nombre comercial	Fuente marina (invertebrado)	Posible fuente microbiana	Producto natural o sintético	Grupo químico	Diana molecular	Área terapéutica	Efectos adversos	Referencias bibliográficas
PM00104	Zalipis®	<i>Jorunna funebris</i> (molusco) Esponjas Tunicados	Bacteria	Sintético	Alcaloide	Surco menor del ADN	MM	Fatiga, náuseas, anorexia, vómitos, pirexia, mielosupresión, ↑ enzimas hepáticas y creatinina	Ocio et al., 2009 Petek y Jones, 2014 Ocio et al., 2016 ClinicalTrials.gov EU Clinical Trials Register
Tasidotina (ILX-651)	-	<i>Dolabella auricularia</i>	<i>Symploca hydroides</i> <i>Lyngbya majuscula</i> (cianobacterias)	Sintético	Pentapéptido	Microtúbulos	Melanoma Cáncer de próstata CPNM	Neutropenia, fatiga, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, dolor abdominal, ↑ enzimas hepáticas	Cunningham et al., 2005 Mita et al., 2006 ClinicalTrials.gov
Plocabulina	-	<i>Lithoplocamia lithistoides</i> (esponja)	-	Sintético	Policétido	Tubulina	Tumores sólidos	Neutropenia, trombocitopenia, obstrucción intestinal, vómitos, dolor tumoral	Galmarini et al., 2018 ClinicalTrials.gov EU Clinical Trials Register Hidalgo et al., 2015

Tabla 3 (II). Productos naturales marinos frente al cáncer en fase II de ensayos clínicos.

ADC	Nombre comercial	Fuente marina (invertebrado)	Posible fuente microbiana	Producto natural o sintético	Grupo químico	Diana molecular	Área terapéutica	Efectos adversos	Referencias bibliográficas
Ladiratuzumab vedotin (SGN-LIV1A)	-	<i>Dolabella auricularia</i> (molusco)	<i>Symploca hydroides</i> <i>Lyngbya majuscula</i> (cianobacterias)	Sintético	ADC (MMAE)	LIV-1 Microtúbulos	Cáncer mama metastásico LIV1+	Alopecia, neutropenia, vómitos, anemia, neuropatía periférica	Taylor et al., 2003 ClinicalTrials.gov Modi et al., 2017
PSMA-ADC	-				ADC (MMAE)	PSMA Microtúbulos	Cáncer de próstata	Fatiga, neutropenia, deficiencia de electrolitos, neuropatía periférica	Nevedomskaya et al., 2018 Elinzano et al., 2016 Petrylak et al., 2014
Tisotumab vedotin	Humax®-TF-ADC				ADC (MMAE)	FT Microtúbulos	Cáncer de ovario, cérvix, endometrio, vejiga, próstata, esófago CPNM, CCECC	Conjuntivitis, epistaxis, fatiga, alopecia, náuseas, estreñimiento, neuropatía periférica, ↓ apetito, vómitos, diarrea, dolor abdominal	Breij et al., 2014 Ruf et al., 2010 ClinicalTrials.gov Vergote et al., 2017
Glembatumumab vedotin	-				ADC (MMAE)	gpNMB Microtúbulos	CPCE, cáncer de mama, melanoma, osteosarcoma	Erupción cutánea, prurito, fatiga, alopecia, neuropatía, neutropenia	Kolb et al., 2014; Mercatelli et al., 2018 Ott et al., 2014 ClinicalTrials.gov

4.2.3 COMPUESTOS EN FASE I

Los PNM o derivados de estos con potencial actividad antitumoral que se hallan en fase I de ensayos clínicos son marizomib, E7974, denintuzumab mafodotin, ABBV-085 y ASG-15ME, entre otros. Sus principales aspectos se recogen en la Tabla 4.

Salinosporamida A (NPI0052, Marizomib)

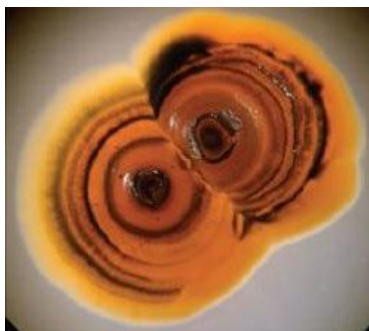


Figura 21. *Salinispora tropica* (Tomado de Hopwood, 2007).

Marizomib (salinosporamida A) es un potente inhibidor del proteosoma derivado del actinomiceto marino *Salinispora tropica* (Figura 21). Este compuesto pertenece a la familia de las salinosporamidas, caracterizadas por un núcleo bicíclico γ -lactama- β -lactona densamente funcionalizado (Figura 22), responsable de su unión irreversible a las subunidades catalíticas β 1 (tipo caspasa), β 2 (tipo tripsina) y β 5 (tipo quimi tripsina) del proteosoma 20S (Melville et al., 2015).

Marizomib presenta un espectro de inhibición más alto que otros inhibidores del proteosoma, que tan solo se unen a la subunidad β 5. El proteosoma es un complejo multicatalítico de proteinasas responsable de la degradación de proteínas ubiquitinadas en células normales y cancerosas. Las células malignas son más dependientes de la actividad proteosómica para eliminar proteínas plegadas o dañadas, debido a su inestabilidad genética y rápida proliferación. Estos valores generalmente superiores de actividad proteosómica en células malignas, hacen que la inhibición del proteosoma provoque efectos proapoptóticos preferentemente en células tumorales (Levin et al., 2016). Por otro lado, Marizomib atraviesa la barrera hematoencefálica inhibiendo la actividad proteosómica a nivel del SNC, ejerciendo efectos citotóxicos mínimos sobre células madre neurales normales, en comparación con células madre de glioma o líneas celulares establecidas de gliomas (Richardson et al., 2016).

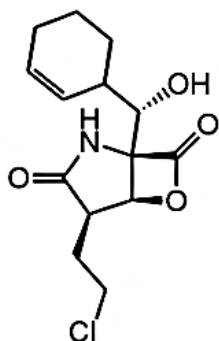


Figura 22. Estructura química de Marizomib.

Marizomib se encuentra actualmente en fase I para el tratamiento del glioblastoma y glioma en combinación con temozolamida, radioterapia, bevacizumab (anticuerpo monoclonal) o el

dispositivo Optune. Además, se han completado otros estudios de fase I que evaluaban a marizomib tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos, tales como vorinostat —un inhibidor de la histona deacetilasa I/III—, pomalidomida —un inmunomodulador con actividad antineoplásica y antiangiogénica— y dexametasona. En todos ellos se ha observado un perfil de toxicidad favorable, así como una prometedora actividad antineoplásica frente a diversos tipos tumorales, que incluyen carcinoma de páncreas avanzado, CPNM, melanoma, linfoma y MM. Entre sus efectos adversos más frecuentes figuran fatiga, náuseas, diarrea, vómitos, dolor en el sitio de inyección, mareo y dolor de cabeza (Harrison et al., 2016).

E7974



Figura 23. *Hemiasterella minor* (Tomado de Mayer et al., 2010).

La hemiasterlina es un PNM aislado de la esponja marina *Hemiasterella minor* (Figura 23). Su análogo sintético, E7974, es un tripéptido (Figura 24) que inhibe la polimerización de la tubulina *in vitro* con valores similares a los de la vinblastina, un alcaloide de la vinca cuya diana también es la tubulina. E7974 induce una marcada alteración de la formación del huso mitótico y bloqueo relativamente irreversible de la fase G2/M

del ciclo celular. Se han descrito poblaciones extensas de células hipodiploides tras ser tratadas con este compuesto, lo que indica el inicio de apoptosis tras el bloqueo prolongado de G2/M. De acuerdo con esta observación, E7974 induce activación de la caspasa-3 y clivaje de la PARP, ambos marcadores característicos de la apoptosis (Kuznetsov et al., 2009).

Su modo de interaccionar con la tubulina le permite eludir mecanismos celulares de resistencia. En primer lugar, a diferencia de taxanos y vincas, E7974 es un sustrato deficiente para la bomba de eflujo de fármacos glicoproteína-P, un factor clave para la resistencia, intrínseca o adquirida, a múltiples fármacos. En segundo lugar, en contraste con paclitaxel y vinblastina, E7974 se une predominantemente a la subunidad α , con una menor unión a la subunidad β , y la resistencia tanto a paclitaxel como a vinblastina se debe a mutaciones en la β -tubulina (Rocha-lima et al., 2012)

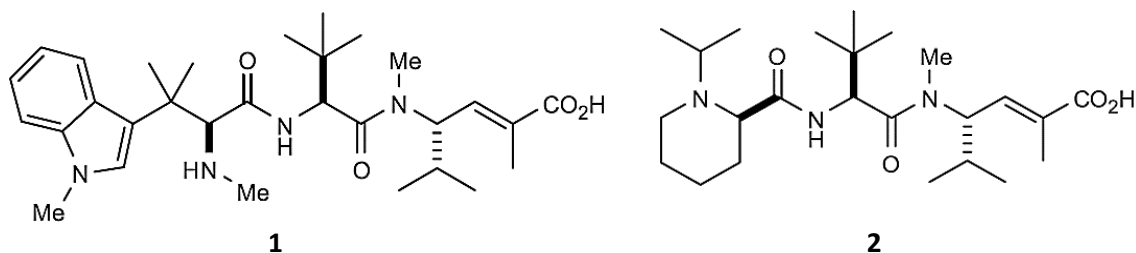


Figura 24. Estructuras químicas de Hemiasterlina (1) y E7974 (2).

E7974 ha mostrado una potente actividad antitumoral frente a una amplia variedad de tipos de cáncer tanto *in vitro* como *in vivo*. Xenoinjertos de CRC que eran resistentes a taxanos son sensibles frente a este derivado de la hemisterlina. Además, E7974 presenta una eficacia superior a la terapia estándar para CRC (oxaliplatino, 5-fluorouracilo —un antimetabolito análogo de pirimidinas— e irinotecán). Por otro lado, se ha observado actividad antitumoral significativa en modelos preclínicos de cáncer de mama, melanoma y cáncer de páncreas. Hasta ahora, se han completado tres pruebas clínicas de fase I que evaluaban a E7974 frente a diversos tipos de tumores sólidos, cuyos resultados evidencian su actividad antitumoral e indican un perfil de toxicidad aceptable. Así, los efectos adversos registrados con más frecuencia incluyen mielosupresión —siendo la neutropenia la alteración hematológica más común—, fatiga, alopecia, náuseas, vómitos, estreñimiento, hipomagnesemia, parestesia y piel seca (Rocha-lima et al., 2012; Gutiérrez et al., 2014).

Denintuzumab mafodotin (SGN-CD19A)

Denintuzumab mafodotin es un nuevo ADC formado por un anticuerpo humanizado anti-CD19 unido vía linker a la MMAF. CD19 es una proteína presente en el 90% de las células leucémicas precursoras B/ maduras en la leucemia linfoblástica aguda, y en diversos tipos de LNH. Su elevada tasa de expresión la convierte en una diana ideal para inmunoterapia (Wei et al., 2017). Se han completado dos estudios clínicos de fase I que evaluaban a denintuzumab mafodotin frente a leucemia linfoblástica aguda de precursores B y diversos tipos de linfoma, como linfoma Burkitt, linfoma folicular o linfoma difuso de células B grandes, mostrando prometedores resultados en pacientes pretratados (con tumores recidivantes o refractarios), así como un perfil de seguridad favorable, siendo sus efectos adversos más frecuentes queratopatía microquística —que puede controlarse con esteroides tópicos o modificación de la dosis—, pirexia, náuseas, fatiga, dolor de cabeza, resfriado, vómitos, anemia y estreñimiento (Fathi et al., 2015; Moskowitz et al., 2015). Por ende, es un potencial candidato para el tratamiento de leucemias y linfomas, en combinación con terapias convencionales (Wei et al., 2017). Estos resultados han motivado el inicio de dos estudios clínicos de fase II para el tratamiento de linfomas en combinación con RICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido) o R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y R-CHP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona), respectivamente. Sin embargo, han finalizado prematuramente por “decisión del patrocinador” (ClinicalTrials.gov, 2018).

ABBV-085

ABBV-085 es un ADC compuesto por dos moléculas de MMAE, unidas a un anticuerpo dirigido frente a una proteína caracterizada por una repetición rica en leucina que contiene 15

aminoácidos (LRRC15, por sus siglas en inglés). Se trata de una proteína estructural regulada por el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β , por sus siglas en inglés), altamente expresada en fibroblastos asociados a tumores del microambiente estromal de numerosos tipos de cáncer (pulmón, páncreas, mama, cabeza y cuello). Asimismo, se expresa en células de tumores de origen mesenquimal (como sarcoma, glioblastoma o melanoma) (Purcell et al., 2016).

ABBV-085 ha demostrado una sólida eficacia en modelos preclínicos frente a cáncer LRRC15+ a nivel estromal o celular, en monoterapia o concomitantemente a otros antineoplásicos, como gemcitabina, carboplatino, docetaxel, radiación o fármacos dirigidos como erlotinib (inhibidor de la tirosina quinasa específica del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1) o cetuximab (anticuerpo monoclonal cuya diana es el factor de crecimiento epidérmico) (Purcell et al., 2016). Actualmente, se encuentra en fase I de ensayos clínicos para el tratamiento de tumores sólidos avanzados, como sarcoma pleomórfico indiferenciado, CCECC y carcinoma de mama, en monoterapia o en combinación con terapias estándar (ClinicalTrials.gov, 2018). Al no disponer aún de resultados, se desconoce su perfil de efectos adversos.

ASG-15ME

ASG-15ME es un ADC basado en la MMAE compuesto por IgG2 humana dirigida frente a la proteína SLITRK6, que pertenece a la familia de proteínas transmembrana neuronales SLITRK. Se ha descubierto que esta proteína actúa como antígeno tumoral vesical por hibridación sustractiva supresiva de biopsias de pacientes con cáncer de vejiga. Además, exhaustivas técnicas de inmunohistoquímica han revelado la presencia de esta proteína en numerosos tumores epiteliales, incluidos vejiga, pulmón, mama y glioblastoma (Morrison et al., 2016).

ASG-15ME ha mostrado una excelente actividad antitumoral *in vivo* en cáncer de vejiga y pulmón. En la actualidad, se está llevando a cabo un estudio clínico de fase I para el tratamiento del cáncer urotelial metastásico que no responde, al menos, a una primera línea de tratamiento basada en quimioterapia, con ASG-15ME como único agente antineoplásico (ClinicalTrials.gov, 2018). Un análisis provisional de este ensayo indica que su perfil de toxicidad es favorable, siendo sus efectos adversos más frecuentes fatiga, náuseas, disminución del apetito, neuropatía periférica de grado 1/2 y toxicidad ocular (Petrylak et al., 2016).

Tabla 4. Productos naturales marinos frente al cáncer en fase I de ensayos clínicos.

Compuesto	Nombre comercial	Fuente marina (invertebrado)	Posible fuente microbiana	Producto natural o sintético	Grupo químico	Diana molecular	Área terapéutica	Efectos adversos	Referencias bibliográficas
Salinosporamida A (NPI0052, Marizomib)	-	-	<i>Salinispora tropica</i> (actinomiceto)	Natural	Salinosporamida	Proteosoma 20S	Glioblastoma, carcinoma de páncreas, CPNM MM, melanoma	Fatiga, náuseas, diarrea, vómitos, dolor en el sitio de inyección, mareo, dolor de cabeza	Melville et al., 2015 Gutiérrez et al., 2014
E7974	-	Bacteria	<i>Hemisterella minor</i> (esponja)	Sintético	Tripéptido	Tubulina	Tumores sólidos	Neutropenia, fatiga, alopecia, náuseas, vómitos, estreñimiento, hipomagnesemia, parestesia, piel seca	Kuznetsov et al., 2009 Rocha-Lima et al., 2012 Gutiérrez et al., 2014
Denintuzumab mafodotin (SGN-CD19A)	-	<i>Dolabella auricularia</i> (molusco)	<i>Symploca hydroides</i> <i>Lyngbya majuscula</i> (cianobacterias)	Sintético	ADC (MMAF)	CD19 Microtúbulos	Linfoma Leucemia	Queratopatía microquística, pirexia, náuseas, fatiga, dolor de cabeza, resfriado, estreñimiento	Wei et al., 2017 Fathi et al., 2015 Moskowitz et al., 2015
ABBV-085	-				ADC (MMAE)	LRR15 Microtúbulos	Tumores sólidos	-	Purcell et al., 2016 ClinicalTrials.gov
ASG-15ME	-				ADC (MMAE)	SLITRK6 Microtúbulos	Cáncer urotelial metastásico	Fatiga, náuseas, ↓ apetito, neuropatía periférica, toxicidad ocular	Morrison et al., 2016 ClinicalTrials.gov Petrylak et al., 2016

5. CONCLUSIONES

Transcurridas más de cinco décadas de investigación en farmacología marina, se estima que el número de PNMs aislados, en su mayoría de organismos invertebrados, supera los veinte mil. A finales de 2017, siete de ellos habían obtenido aprobación para su uso en la práctica clínica y más de una veintena se encuentran actualmente en diferentes fases de ensayos clínicos.

El medio marino constituye una fuente prolífica de compuestos bioactivos con prometedoras propiedades terapéuticas y aplicación en una amplia variedad de patologías, siendo el cáncer el motor que ha promovido el estudio y desarrollo de estos PNMs.

Avances tecnológicos de índole interdisciplinaria han sido cruciales no solo para explorar nuevas zonas geográficas, permitiendo un incremento sustancial del número de metabolitos aislados de organismos pertenecientes a las profundidades marinas, sino también para la determinación de sus estructuras químicas —la mayoría complejas—, así como del origen exacto de estos metabolitos, ya que se han encontrado evidencias de que muchos de ellos proceden en realidad de microorganismos que establecen relaciones simbióticas con invertebrados marinos.

Es el caso de los cuatro PNMs —o derivados de estos— que se encuentran actualmente en el mercado para el tratamiento del cáncer: citarabina, mesilato de eribulina, trabectedina y el ADC brentuximab vedotin, y también de la mayoría de los sometidos a ensayos clínicos.

No cabe duda de que los compuestos de origen marino han supuesto un hito fundamental en el desarrollo de terapias frente al cáncer. Si bien, aún no es posible hablar de tratamientos verdaderamente efectivos, debido a la resistencia que muestran muchos tipos de cáncer a algunos de estos fármacos, así como a sus efectos secundarios, algunos de ellos, graves.

Pese a las cifras, este es solo el comienzo. Lo explorado hasta día de hoy supone una ínfima parte de los recursos presentes en los ecosistemas marinos, quedando aún mucho por descubrir. Por ende, no es de extrañar el hecho de que, bajo mares y océanos, la naturaleza tenga ya respuesta para muchas de las enfermedades a las que se enfrenta la humanidad.

6. BIBLIOGRAFÍA

Alonso-Álvarez S, Pardal E, Sánchez-Nieto D, Navarro M, Caballero MD, Mateos MV et al. Plitidepsin: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 253-264.

- Baker BJ. Marine biomedicine: from beach to bedside. Boca Raton: CRC Press; 2016.
- Bergillos Gasi3n F, Rivas Fern3ndez MA. Picaduras y mordeduras de animales: Tratado de Toxinolog3a Cl3nica. Barcelona: Bubok Publishing; 2013.
- Blunt JW, Copp BR, Keyzers RA, Munro MH, Prinsep MR. Marine Natural Products. *Nat Prod Rep*. 2014; 31: 160-258.
- Breij ECW, De Goeij B, Verploegen S, Schuurhuis DH, Amirkhosravi A, Francis J et al. An antibody-drug conjugate that targets tissue factor exhibits potent therapeutic activity against a broad range of solid tumors. *Cancer Res*. 2014; 74(4): 1214-1226.
- Brodowicz T. Trabectedin in soft tissue sarcomas. *Future Oncol*. 2014; 10(8): 1-5.
- Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, An Z, Morrison K, Shostak Y et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. *Cancer Res*. 2016; 76: 3003-3013.
- Chen R, Chen B. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 1729-1733.
- ClinicalTrials.gov. US National Institutes of Health. [En l3nea]. [Consultado en julio 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
- Cunningham C, Appleman LJ, Kirvan-Visovatti M, Ryan DP, Regan E, Vukelja S et al. Phase I and pharmacokinetic study of the dolastatin-15 analogue tasidotin (ILX651) administered intravenously on days 1, 3, and 5 every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(21): 7825-7833.
- D'Incalci M, Badri N, Galmarini CM, Allavena P. Trabectedin, a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment. *Br J Cancer*. 2014. 111: 646-650.
- Da Silva, P, Bendjeddou L, Meijer L. Recherche de substances naturelles 3 activit3 th3rapeutique (2). *M/S*. 2014; 30: 319-328.
- Dybdal-Hargreaves N, Risinger A, Mooberry S. Eribulin Mesylate: Mechanism of Action of a Unique Microtubule-Targeting Agent. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(11): 2445-2452.

Dyshlovoy S.A, Honecker F. Marine Compounds and Cancer: 2017 Updates. *Mar. Drugs*. 2018; 16(41): 5657-5665.

Elinzano H, Hebda N, Luppe D, Turchetti W, Rosati K, Sikov WM et al. PSMA ADC for progressive glioblastoma: Phase II Brown University Oncology Research Group Study. *J Clin Oncol*. 2016; 34(15): 2065.

EU Clinical Trials Register. European Medicines Agency [En línea]. [Consultado en julio 2018] Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>

Fathi AT, Borate U, DeAngelo DJ, O'Brien MM, Trippett T, Shah BD et al. A Phase 1 Study of Deninuzumab Mafodotin (SGN-CD19A) in Adults with Relapsed or Refractory B-Lineage Acute Leukemia (B-ALL) and Highly Aggressive Lymphoma. *Blood*. 2015; 126(3): 1328.

Firsova D, Mahajan N, Solanki H, Morrow C, Thomas OP. Current Status and Perspectives in Marine Biodiscovery. En: Paterson R, Lima N, editores. *Bioprospecting: Success, Potencial and Constraints*. Springer; 2017. p. 29-50.

Galmarini CM, Martin M, Bouchet BP, Guillen-Navarro MJ, Martínez-Díez M, Martínez-Leal JF et al. Plocabulin, a novel tubulin-binding agent, inhibits angiogenesis by modulation of microtubule dynamics in endothelial cells. *BMC Cancer*. 2018; 18 (1).

Gomes AR, Freitas AC, Duarte A, Rocha-Santos TAP. Clinical Trials for Deriving Bioactive Compounds from Marine Invertebrates. En: Atta-ur-Rahman FRS, Anjum S, El-Seedi H, editores. *Natural Products in Clinical Trials*. Sharjah: Bentham Science; 2018. p.1-30.

Goss GD, Vokes EE, Gordon MS, Gandhi L, Papadopoulos KP, Rasco DW et al. Efficacy and Safety Results of Depatuxizumab Mafodotin (ABT-414) in Patients With Advanced Solid Tumors Likely to Overexpress Epidermal Growth Factor Receptor. *Cancer*. 2018; 124(10): 2174-2183.

Gutiérrez M, Martínez-Luis S, Durant A. Productos naturales marinos como fuente de agentes anticáncer. En: San Feliciano A, Cechinel Filho V, editores. *Descoberta, desenho e desenvolvimento de novos agentes anticâncer no âmbito do programa iberoamericano CYTED*. 1ª Ed. Itajaí: Universidade do Vale do Itajaí; 2014. p. 165-192.

Harrison SJ, Mainwaring P, Price T, Millward MJ, Padrik P, Underhill CR et al. Phase I Clinical Trial of Marizomib (NPI-0052) in Patients with Advanced Malignancies Including Multiple Myeloma: Study NPI-0052-102 Final Results. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(18): 44559-4566.

Hidalgo M, Boni V, Tolcher A, Smith L, Cubillo A, Rasco D et al. Phase I, open-label, dose-escalating clinical and pharmacokinetic study of the novel antimicrotubulin agent PM060184 administered over 10 minutes on days 1-3 and 15-17 every 28 days to patients with advanced malignant solid tumors. *Eur J Cancer*. 2015; 51(3): S74.

Hinker M, Seibert M. *Pilze in Innenräumen und am Arbeitsplatz*. Viena: Springer; 2013.

Hopwood D. Therapeutic treasures from the deep. *Nat Chem Biol*. 2007; 3(8): 6-7.

Kee P, Corlett R, Tan H. *Singapore Biodiversity: An Encyclopedia of the Natural Environment and Sustainable Development*. Singapore: Editions DidierMillet; 2011.

Kolb EA, Gorlick R, Billups CA, Hawthorne T, Kurmasheva RT, Houghton PJ et al. Initial Testing (Stage 1) of Glembatumumab Vedotin (CDX-011) by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(10): 1816–1821.

Kuznetsov G, TenDyke K, Towle MJ, Cheng H, Liu J, Marsh JP et al. Tubulin-based antimetabolic mechanism of E7974, a novel analogue of the marine sponge natural product hemiasterlin. *Mol Cancer Ther*. 2009; 8(10): 2852-2861.

Laborda AJ, San Sebastián MM. Drogas marinas: la fauna marina como fuente de compuestos antitumorales. *AmbioCiencias. Revista de divulgación científica editada por la Facultad de Ciencias Biológicas y Ambientales de la Universidad de León*. 2015; 13: 34-51.

Levin N, Spencer A, Harrison SJ, Chauhan D, Burrows FJ, Anderson KC et al. Marizomib irreversibly inhibits proteasome to overcome compensatory hyperactivation in multiple myeloma and solid tumour patients. *Br J Haematol*. 2016; 174: 711-720.

Lima M, Bouzid H, Soares DG, Selle F, Morel C, Galmarini CM et al. Dual inhibition of ATR and ATM potentiates the activity of trabectedin and lurbinectedin by perturbing the DNA damage response and homologous recombination repair. *Oncotarget*. 2016; 7(18): 25885-25901.

Losada A, Muñoz-Alonso MJ, García C, Sánchez-Murcia PA, Martínez-Leal JF, Domínguez JM et al. Translation elongation factor eEF1A2 is a novel anticancer target for the marine natural product plitidepsin. *Sci. Rep*. 2016; 6: 1-15.

Marine Pharmacology. Clinical Pipeline. Midwestern University. 2018 [en línea]. [Consultado en julio 2018]. Disponible en: <http://marinepharmacology.midwestern.edu/clinPipeline.htm>

Mayer A, Glaser KB, Cuevas C, Jacobs RS, Kem W, Little RD. The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective. *Trends Pharmacol Sci.* 2010; 31: 255-265.

Mercatelli D, Bortolotti M, Bazzocchi A, Bolognesi A, Polito L. Immunoconjugates for Osteosarcoma Therapy: Preclinical Experiences and Future Perspectives. *Biomedicines.* 2018; 6(1): 19.

Mita AC, Hammond LA, Bonate PL, Weiss G, McCreery H, Syed S. Clinical Phase I and Pharmacokinetic Study of Tasidotin Hydrochloride Administered Weekly for 3 Weeks Every 28 Days in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(17): 5207-5215.

Mita MM, Spear MA, Yee LK, Mita AC, Heath EI y Papadopoulos KP et al. Phase 1 First-in-Human Trial of the Vascular Disrupting Agent Plinabulin (NPI-2358) in Patients with Solid Tumors or Lymphomas. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(23): 5892-5899.

Modi S, Puzsai L, Forero A, Mita M, Miller KD, Weise A et al. Phase 1 Study of the Antibody-Drug Conjugate Ladiratuzumab Vedotin (SGN-LIV1A) in Patients with Heavily Pretreated Triple-Negative Metastatic Breast Cancer (Poster# PD3-14) SANCX 2017

Morrison K, Challita-Eid PM, Raitano A, An Z, Yang P, Abad JD et al. Development of ASG-15ME, a Novel Antibody-Drug Conjugate Targeting SLITRK6, a New Urothelial Cancer Biomarker. *Mol Cancer Ther.* 2016; 15(6): 1301-1310.

Moskowitz CH, Fanale MA, Shah BD, Advani RH, Chen R, Kim S et al. A Phase 1 Study of Denintuzumab Mafodotin (SGN-CD19A) in Relapsed/Refractory B-Lineage Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood.* 2015; 126(3): 182.

National Cancer Institute. About Cancer. Understanding Cancer. Cancer Statistics. 2018 [en línea]. [Consultado en julio de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>

Nevedomskaya E, Baumgart SJ, Haendler B. Recent advances in prostate cancer treatment and drug discovery. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(5): 1359.

Ocio EM, Maiso P, Chen X, Garayoa M, Álvarez-Fernández S, Vilanova D. Zalypsis: a novel marine-derived compound with potent antimyeloma activity that reveals high sensitivity of malignant plasma cells to DNA double-strand breaks. *Blood.* 2009; 113(16): 3781-3791.

Ocio EM, Oriol A, Bladé J, Teruel AI, Martín J, de la Rubia J et al. Phase I/II study of weekly PM00104 (Zalypsis®) in patients with relapsed/refractory multiple mieloma. *Br J Haematol.* 2016; 172(4):625-628

Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. Cáncer. Datos y cifras. 2018 [en línea]. [Consultado en julio 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Ott PA, Hamid O, Pavlick AC, Kluger H, Kim KB, Boasberg PD et al. Phase I/II Study of the Antibody-Drug Conjugate Glembatumumab Vedotin in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32(32): 3659-3666.

Petek BJ, Jones RL. PM00104 (Zalypsis®): A Marine Derived Alkylating Agent. *Molecules.* 2014; 19:12328-12335.

Petrylack DP, Smith DC, Appleman LJ, Fleming MT, Hussain A, Dreicer R et al. A phase II trial of prostate-specific membrane antigen drug conjugate (PSMA ADC) in taxane-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer(mCRPC). *J Clin Oncol.* 2014; 32(4): 83.

Petrylak D, Heath E, Sonpavde G, George S, Morgans AK, Eigl BJ et al. Interim analysis of a phase I dose escalation trial of the antibody drug conjugate (ADC) AGS15E (ASG15ME) in patients (Pts) with metastatic urotelial cancer (mUC). *Ann Oncol.* 2016; 27(6): 780.

Petrylak DP, Pérez RP, Zhang J, Smith DC, Ruether JD, Sridhar SS et al. A phase I study of enfortumab vedotin (ASG-22CE; ASG-22ME): Updated analysis of patients with metastatic urotelial cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(15): 106.

Pharmamar. Ciencia e innovación. Mecanismos de acción. [En línea]. [Consultado en julio 2018]. Disponible en: <https://www.pharmamar.com/es/ciencia-e-innovacion/mecanismos-de-accion/>

Phillips AC, Boghaert ER, Vaidya KS, Mitten MJ, Norwell S, Falls HD et al. ABT-414, an Antibody-Drug Conjugate Targeting a Tumor-Selective EGFR Epitope. *Mol Cancer Ther.* 2016; 15(4): 661-669.

Pourquier P, Takebayashi Y, Urasaki Y, Gioffre C, Kohlhagen G, Pommier Y. Induction of topoisomerase I cleavage complexes by 1-β-D-arabinofuranosylcytosine (ara-C) in vitro and in ara-C treated cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2000; 97(4): 1885-1890.

Poveda A, del Campo JM, Ray-Coquard I, Alexandre J, Provansal M, Guerra EM et al. Phase II randomized study of PM01183 versus topotecan in patients with platinum-resistant/refractory advanced ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2017; 28(6): 1280-1287.

Purcell J, Hickson J, Tanlimco S, Fox M, Chao D, Hsi E et al. ABBV-085 is a novel antibody-drug conjugate (ADC) that targets LRR15 in the tumor microenvironment. *Eur J Cancer.* 2016. 69(1): S10.

Richardson PG, Zimmerman TM, Hofmeister CC, Talpaz M, Chanan-Khan AA, Kaufman JL et al. Phase 1 study of marizomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: NPI-0052-101 Part 1. *Blood.* 2016; 127(22): 2693-2701.

Rocha-Lima CM, Bayraktar S, MacIntyre J, Raez L, Floreas AM, Ferrell A et al. A Phase 1 Trial of E7974 Administered on Day 1 of a 21-Day Cycle in Patients With Advanced Solid Tumors. *Cancer.* 2012; 118: 4262-4270.

Ruf W, Yokota N, Schaffner F. Tissue Factor in Cancer Progression and Angiogenesis. *Wolfram Throm Res.* 2010; 125(2): 36-38.

Santamaría G, Genes CM, Giraudon C, Martínez-Leal JF, Compe E, Coin F et al. Lurbinectedin Specifically Triggers the Degradation of Phosphorylated RNA Polymerase II and the Formation of DNA Breaks in Cancer Cells. *Mol Cancer Ther.* 2016; 15: 2399-2412.

Schwartzmann G, de Rocha A, Berlinck R, Jimeno J. Marine organisms as a source of new anticancer agents. *Lancet Oncol.* 2001; 221-225.

Sertox. Toxicología al día: en busca de nuevos medicamentos de origen marino. [En línea]. [Consultado en julio de 2018]. Disponible en: <https://www.sertox.com.ar/modules.php?name=News&file=article&sid=11887>

Shin HJ. Anticancer Compounds from Marine Microorganisms. En: Kim SK, editor. *Marine Pharmacognosy: Trends and Applications.* United States of America: CRC Press; 2013. p. 409-424.

Singh AV, Bandi M, Raje N, Richardson P, Palladino MA, Anderson KC et al. A novel vascular disrupting agent plinabulin triggers JNK-mediated apoptosis and inhibits angiogenesis in multiple myeloma cells. *Blood.* 2011; 111(21): 5692-5700.

Sussman D, Smith LM, Anderson ME, Duniho S, Hunter JH, Kostner H et al. SGN-LIV1A: A Novel Antibody-Drug Conjugate Targeting LIV-1 for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2014; 13(12): 2991-3000.

Swami U, Shah U, Goel S. Eribulin in cancer treatment. *Mar. Drugs.* 2015; 13: 5016-5058.

Tai Y, Mayes PA, Acharva C, Zhong MY, Cea M, Cagnetta A et al. Novel anti-B-cell maturation antigen antibody-drug conjugate (GSK2857916) selectively induces killing of multiple myeloma. *Blood.* 2014; 123(20): 3128-3139.

Taylor KM, Morgan HE, Johnson A, Hadley J, Nicholson RI. Structure-function analysis of LIV-1, the breast cancer-associated protein that belongs to a new subfamily of zinc transporters. *Biochem. J.* 2003; 375: 51–59.

Tsuchikama K, An Z. Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries. *Protein Cell.* 2018; 9:33-46.

van den Bent M, Gan HK, Lassman AB, Kumthekar P, Merrel R, Butowski N et al. Efficacy of depatuxizumab mafodotin (ABT-414) monotherapy in patients with EGFR-amplified, recurrent glioblastoma: results from a multi-center, international study. *Cancer Chemoter Pharmacol.* 2017; 80(6):1209-1217.

Vergote I, Concin N, Dean E, Lassen U, Drew Y, Machiels JP et al. A phase IIa study of Tisotumab vedotin (HuMax®-TF-ADC) in patients with relapsed, recurrent and/or metastatic cervical cancer. *Ann Oncol.* 2017; 28(5): 330-354.

Wang X, Ma D, Olson WC, Heston WDW. In Vitro and In Vivo Responses of Advanced Prostate Tumors to PSMA ADC, an Auristatin-Conjugated Antibody to Prostate-Specific Membrane Antigen. *Mol Cancer Ther.* 2011; 10(9): 1728-1739.

Wei G, Wang J, Huang H, Zhao Y. Novel immunotherapies for adult patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2017; 1-13.