

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LOS COMPONENTES QUÍMICOS Y
ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE ESPECIES MARINAS PERTENECIENTES A LA
FAMILIA PINNIDAE (MOLLUSCA)

Presentado por:

MANUEL CAMILO SALGADO GIRALDO

Directores:

GILMAR SANTAFÉ PATIÑO Ph. D.

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

MONTERÍA – CÓRDOBA

2020

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LOS COMPONENTES QUÍMICOS Y
ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE ESPECIES MARINAS PERTENECIENTES A LA
FAMILIA PINNIDAE (MOLLUSCA)

Trabajo de grado como requisito para obtener el título de Químico

Presentado por:

MANUEL CAMILO SALGADO GIRALDO

Directores:

GILMAR SANTAFÉ PATIÑO Ph. D.

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

MONTERÍA – CÓRDOBA

2020

Nota de Aceptación

Director del trabajo de grado.

GILMAR SANTAFÉ PATIÑO Ph. D.

Jurado.

Jurado.

DEDICATORIA.

A mi familia, por supuesto.

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres Gloria Giraldo Idarraga y Manuel Salgado Bedoya por el apoyo y ser mi primera escuela, por los abrazos y la inspiración, todo lo que soy y todo lo que tengo se los debo.

A mi director Gilmar Santafé Patiño, por recibirme, colaborarme, orientarme y asesorarme en mi formación educativa y por permitirme pertenecer al grupo de investigación “Química de los productos naturales”

A los profesores Mary Montaña, Alberto Angulo y cada uno de los que ayudaron en mi crecimiento tanto intelectual, profesional y personal, soy una persona diferente a la que era al inicio de la carrera, gracias a todos ellos.

A Miriam Torres Julio por ayudarme a ser la mejor versión mí mismo, por darme paz, amor y alegría.

A mis amigos Juan Velásquez, Javier Petro, José Sofan por hacer más amenos los malos momentos.

A mis compañeros del grupo de investigación Química de los Productos Naturales José De la Ossa, Yeinner Quiroz, Rosaisela Pastrana, Julián Salas, Lucas Humanéz, Keiver García y Luisa Mercado por su compañía y buenos momentos.

A la universidad de Córdoba por darme la oportunidad de culminar mis estudios.

En palabras de Gustavo Cerati:

"No solo no hubiera sido nada sin ustedes, sino con toda la gente que estuvo a nuestro alrededor desde el comienzo; algunos siguen hasta hoy.

¡Gracias totales!"

RESUMEN.

En el presente trabajo hablamos sobre la composición química y las actividades biológicas reportadas en estudios desarrollados en especies de la familia Pinnidae, específicamente del género pinna y Atrina. Se encontró que en especies como la *Pinna muricata* están presentes compuestos con diversas actividades biológicas y otras posibles actividades aún por determinar. La variedad de compuestos van desde los del tipo alcaloidal, esteroidal, se encontraron también reportes de compuestos nitrogenados como péptidos con actividades antimicrobianas interesantes. Se llevó a cabo una breve descripción de los resultados revelados sobre los constituyentes químicos encontrados y su relación con la actividad biológica en la que podrían ser empleados estos constituyentes.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

→ Realizar una revisión bibliográfica en la que se describan los componentes químicos y actividades biológicas de especies marinas pertenecientes a la familia Pinnidae (Mollusca)

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

→ Buscar, recolectar y clasificar información relacionada a los invertebrados marinos pertenecientes a la familia Pinnidae en las bases de datos Google Scholar, Scientific Electronic Library Online (Scielo), ScienceDirect y Reaxys.

→ Nombrar y resaltar las características de los compuestos aislados reportados en los estudios realizados a especies pertenecientes a la familia Pinnidae.

→ Analizar los resultados obtenidos en las distintas actividades biológicas realizadas para los constituyentes químicos aislados en especies marinas de la familia Pinnidae.

TABLA DE CONTENIDO.

Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	14
2. METODOLOGIA.....	18
3. GENERALIDADES.....	19
3.1 INVERTEBRADOS MARINOS.....	19
3.2 PHYLUM MOLLUSCA.....	21
3.2.1 ACTIVIDAD BIOLÓGICA EN EL PHYLUM MOLLUSCA.....	22
3.2.2 CLASIFICACION PHYLUM MOLLUSCA.....	26
3.3 CLASE BIVALVIA.....	27
3.4 LA FAMILIA PINNIDAE.....	29
3.4.1 DISTRIBUCION GEOGRÁFICA DE LA FAMILIA PINNIDAE.....	31
3.4.2 CLASIFICACION TAXONÓMICA.....	32
3.4.3 LA FAMILIA PINNIDAE EN COLOMBIA.....	33
4. CONSTITUYENTES QUÍMICOS DE LA FAMILIA PINNIDAE.....	35
4.1 COMPUESTOS NITROGENADOS.....	36
4.1.1 ALCALOIDES.....	37
4.1.2 FICOTOXINAS.....	38
4.2 ESTEROLES.....	43
5. ACTIVIDAD BIOLÓGICA.....	45

5.1 ACTIVIDAD ANTRIMICROBIANA.	45
5.2 ACTIVIDAD TOXICA.	48
5.3 ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA.	50
6. CONCLUSIÓN.	51
7. BIBLIOGRAFÍA.	52

LISTA DE FIGURAS.

Fig. 1 Distribución porcentual de los organismos marinos estudiados por phylum.....	Error!
Bookmark not defined.	
Fig. 2 Relación entre el número de publicaciones y el phylum.	Error! Bookmark not defined.
Fig. 3 Estructura de Bromo-cloro-diterpenoide A.....	Error! Bookmark not defined.
Fig. 4 Estructura del pustulosaisonitrilos-1	23
Fig. 5 estructura del alcaloide Bursatellin	Error! Bookmark not defined. 4
Fig. 6 Estructura de la 6-Bromoisatina	Error! Bookmark not defined. 4
Fig. 7 Estructura del azaspirácido-26 (AZA26)	Error! Bookmark not defined. 5
Fig. 8 Clasificación phylum Mollusca	26
Fig. 9 Estructura de la Orbicularisina	Error! Bookmark not defined. 8
Fig. 10 Estructura de tres diferentes especies pertenecientes a la familia Pinnidae	Error!
Bookmark not defined.	9
Fig. 11 Estructura física de la especie <i>Pinna nobilis</i>	30
Fig. 12 Distribución mundial de la familia Pinnidae	32
Fig. 13 <i>Atrina seminuda</i>	34
Fig. 14 <i>Pinna carnea</i>	Error! Bookmark not defined.
Fig. 15 <i>Atrina maura</i>	34
Fig. 16 <i>Pinna rugosa</i>	35
Fig. 17 Estructura Pinnamina	38

Fig. 18 Clasificación de las ficotoxinas	Error! Bookmark not defined.	9
Fig. 19 Grupo funcional imino		40
Fig. 20 Estructuras de las Pinnatoxinas	Error! Bookmark not defined.	
Fig. 21 Estructura de los ácidos pinnaicos		42
Fig. 22 Estructura de la Haliclorina		42
Fig. 23 Estructura del esterano		43
Fig. 24 Estructura de esteroides hallados en las especies <i>Atrina fragilis</i> y <i>Atrina pectinata</i>		44
Fig. 25 Actividad antibacteriana del extracto <i>A. pectinata</i> ...	Error! Bookmark not defined.	47
Fig. 26 Estructura de la tetrodotoxina.....		49

LISTA DE TABLAS.

Tabla 1. Relación de los nuevos compuestos informados en publicaciones con la región o país de procedencia, rango en años: 1965-2014	15
Tabla 2. Clasificación taxonómica de la familia Pinnidae	32

INDICE DE ABREVIATURAS.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

NOESY: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear bidimensional.

ABTS: ácido 2,2'-azino-bis-(3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico).

DPPH: 2,2-difenil-1-picrilhidrazil. %: Por ciento.

CD: dicroísmo circular, técnica espectroscópica de absorción que provee información acerca de la estructura de macromoléculas biológicas.

ESI MS/MS: Espectros de iones positivos.

VCAM-1: Molécula de adhesión de células vasculares.

ICAM: Molécula de adhesión intercelulares.

ADNc: ADN complementario.

LD₉₉: Dosis letal efectiva.

LD₅₀: Dosis letal media.

µg: Microgramo.

ml: Mililitro.

1. INTRODUCCIÓN.

Los océanos son lugares llenos de vida, estos contienen más flora y fauna en comparación a los presentes en la capa terrestre [1], debido al hecho de que la cantidad de especies marinas determinadas y clasificadas, es aproximadamente 230 mil aunque se calcula que la cantidad de especies sin documentar podría superar este valor con creces [2].

durante las últimas décadas, las cifras de los medicamentos con base en productos naturales que podrían estar en investigación, desarrollo y ensayos clínicos han superado el 60%, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, siendo el medio ambiente marino una vecindad masiva para examinar, se ha estudiado en profundidad una amplia gama de compuestos de organismos marinos, evidenciando una gran variedad de actividades biológicas destacándose las antibacteriales, antioxidantes, antimicóticas, antivirales, neurotóxicas, entre otras [2][3].

En la tabla 1 se relaciona el número de publicaciones de las principales revistas especializadas del mundo con el número de compuestos aislados e informados, al igual que el país o región de procedencia de los organismos de los cuales fueron extraídos dichas sustancias. Este reporte cubre el rango de tiempo 1965-2014 reflejando el esfuerzo investigativo dirigido hacia el mar, en total son más de 9.200 artículos científicos que describen alrededor de 24.900 compuestos, moléculas o productos naturales marinos nuevos obtenidos del mar.

Específicamente para el Caribe colombiano y relacionando datos con publicaciones del grupo de investigación Química de los productos naturales de la Universidad de Córdoba, se cuenta con valiosa información acerca de algunos estudios realizados en esponjas (Villegas et al., 2013, Quirós et al, 2017), pepinos de mar o holotureos (Guzmán et al., 2012; 2014; Pastrana et al, 2016); erizos de mar (Santafé et al, 2016) y estrellas de mar (Pastrana et al., 2015).

En todos los casos, además de realizar una caracterización química, se informa acerca de las grandes posibilidades que desde el punto de vista farmacológico ofrecen los extractos y compuestos químicos obtenidos de los organismos marinos estudiados.

Tabla 1. Relación de los nuevos compuestos informados en publicaciones con la región o país de procedencia, rango en años: 1965-2014 [4].

País o región oceánica	# de compuestos	# de artículos
Rusia del pacífico, mar de Japón	377	167
China	2915	942
Mar del sur de china y mar amarillo	525	203
Taiwán	1350	376
Japón, incluyendo Okinawa	3877	1570
Corea del sur	848	239
Islas y atolones del Pacífico Norte	1539	576
Islas y atolones del Pacífico Sur	1548	522
Marítimo SE Asia, Papua-Nueva Guinea	1340	502
Australia	1854	677
Asia sudoriental continental (incluida Malasia oriental)	457	173
Asia meridional	714	333
Océano Índico e islas	326	155
Mediterráneo, Península Arábiga, Mar Negro	2358	876
Otros países africanos	456	154
Europa Atlántica y el Mar Báltico	476	210
Océano Atlántico e islas	361	140
Países de América del Sur	538	210
América Central	245	86
Golfo de México, mar Caribe e islas	1524	571
América del Norte	1382	520
El Ártico y la Antártida	330	105

La constante necesidad de gozar de una buena salud, ha hecho que la búsqueda, análisis, identificación y evaluación de los metabolitos secundarios suscite gran interés, situación que ha permitido el surgimiento de la bioprospección, que puede definirse como el estudio de la naturaleza con el objetivo de buscar y localizar toda aquella sustancia u organismo con posibles beneficios para el ser humano. Con el creciente declive y extinción de una extensa cantidad de especies de fauna y flora, a su vez con los crecientes niveles de contaminación en el medio ambiente, la bioprospección surge y toma fuerza reafirmando la importancia y el valor que representa la naturaleza, no solo desde un punto de vista económico.

Colombia es un representante de primer orden en términos de potencial en la bioprospección, debido a su gran biodiversidad gracias a su privilegiada ubicación geográfica, siendo atravesada de norte a sur por los Andes, con dos mares, casi con el 50% del suelo del país incluido a través de las selvas vírgenes, tiene una de las reservas acuíferas más importantes del planeta, con innumerables especies de fauna y flora, tiene una variedad de climas, que nos permite ver en un solo país desde selvas tropicales, desiertos e incluso páramos [5].

El tema de la bioprospección en Colombia no es algo que se ha explorado a profundidad, especialmente en el estudio de los organismos marinos, la gigantesca capacidad que representa la biodiversidad en Colombia está limitado por la existencia de normas y regulaciones que permiten la preservación y conservación de la vida marina. Para la región cordobesa este es un tema relativamente desconocido, sin importar que tenga dentro de su territorio la bahía de Cispatá, siendo ésta una región ampliamente reconocida por su gran biodiversidad en fauna marina debido entre otros aspectos a la influencia del río Sinú, la dinámica de las corrientes superficiales cercanas, la heterogeneidad de los fondos marinos y la variación estacional a lo

largo del ciclo anual en el que se diagnostican las estaciones seca y lluviosa con modificaciones extraordinarias para su productividad [5].

El presente trabajo, pretende recopilar las investigaciones y resultados más relevantes desde la perspectiva de la bioprospección de los Pinnidos, revisando con atención las posibles actividades químicas y biológicas, presentes en especies pertenecientes a esta familia del phylum MOLLUSCA.

2. METODOLOGIA.

→ BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda en profundidad sobre artículos, libros, tesis, trabajos de grados, estudios científicos de sociedades acreditadas, universidades y publicaciones en revistas científicas con información relacionada a especies marinas pertenecientes a la familia Pinnidae en las bases de datos bases de datos Google Scholar, Scientific Electronic Library Online (Scielo), ScienceDirect y Reaxys.

→ SELECCIÓN Y CLASIFICACIÓN

Uno de los primeros criterios utilizados para la selección de la información fue la búsqueda de información más reciente posible, específicamente en el lapso de tiempo de los últimos cinco años, debido a la escases de información relacionada a estudios en especies de pinnidos, se optó por ampliar este rango en los años de las publicaciones, teniendo así un relativo éxito. Segundo la información fue buscada tanto en un contexto nacional, como internacional, se seleccionaron artículos en español e inglés.

→ ANÁLISIS

La información fue analizada, clasificada y se estructurada en este trabajo en diferente subapartados, siendo el primero acerca de la distribución geográfica y taxonomía de la familia Pinnidae, el segundo se centró en los constituyentes químicos y/o compuestos aislados en estos organismos marinos y por último se habló sobre las propiedades biológicas que estos compuestos presentador o podrían tener.

3. GENERALIDADES.

3.1 INVERTEBRADOS MARINOS.

En el reino animal existe una enorme diversidad de especies pertenecientes a este reino, hasta el año 2015 se estimaban la existencia de 7,77 millones de especies animales, cifras que pueden fácilmente pudieron incrementarse debido a que también se ha considerado que aproximadamente 2 millones de especies marinas aún no han sido documentadas, de las 230 mil especies marinas documentadas y registradas, entre las cuales se encuentran incluidos los invertebrados, los cuales se encuentran distribuidos en una gran variedad en los ambientes marinos [6], dentro de este subgrupo de especies animales, los invertebrados marinos se encuentran conformados por aproximadamente 16 Phylum [7].

Entre los principales grupos de invertebrados marinos se encuentran las esponjas (Phylum Porifera), los corales (Phylum Cnidaria), los gusanos planos (Phylum Platyhelminthes), los poliquetos (Phylum Annelida), los caracoles, pulpos y calamares (Phylum Mollusca), los camarones, cangrejos y langostas (Phylum Arthropoda) y los erizos, estrellas y pepinos de mar (Phylum Echinodermata) [8] .

Blunt et al en el año 2017 realizaron un estudio recopilatorio sobre la cantidad de estudios realizados enfocados en los organismos marinos, realizando una descripción porcentual de los estudios realizados entre los años 1971 – 2015 [9] (Fig. 1). A su vez se puede hacer una relación entre los phylum y la cantidad de artículos publicados sobre estudios de estos [10] (Fig 2).

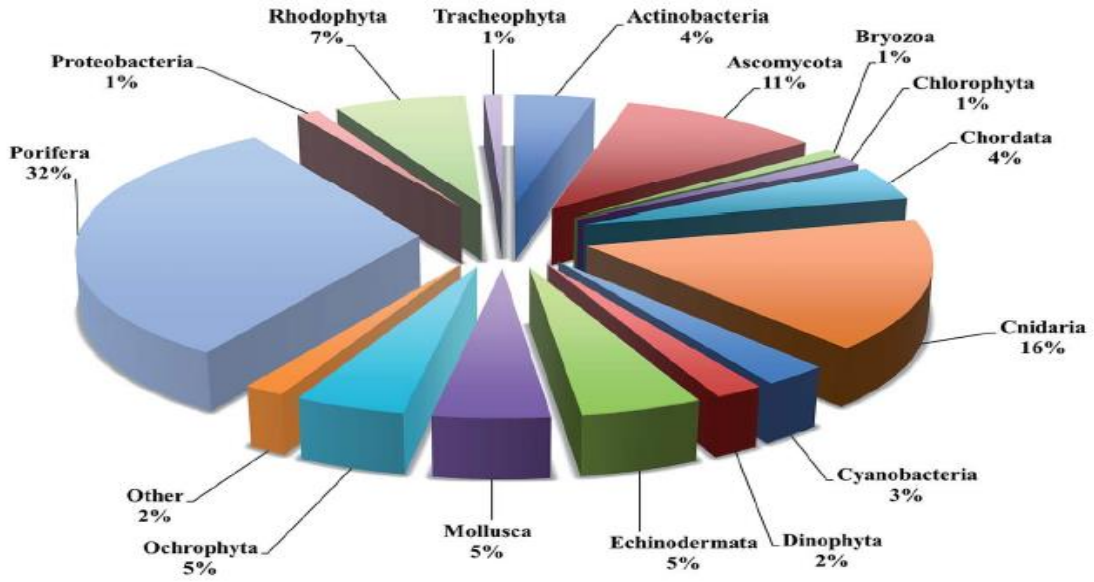


Fig. 1 Distribución porcentual de los organismos marinos estudiados por phylum (1971 – 2015) [9]

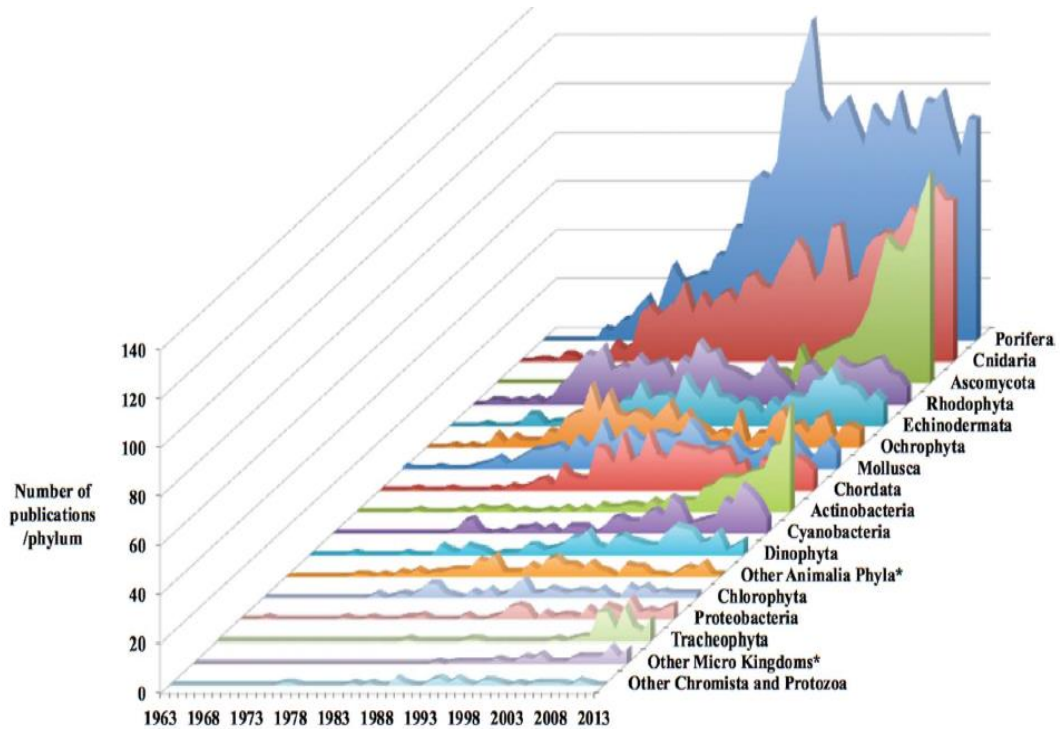


Fig. 2 Relación entre el número de publicaciones y el phylum durante los años 1963-2013 [10].

A su vez entre los años 2017 – 2018 se han reportado alrededor de 3000 de compuestos aislados en microorganismos marinos y fitoplancton, algas verdes, marrones y rojas, esponjas, cnidarios, briozoos, moluscos, tunicados, equinodermos, manglares y otras plantas y microorganismos intermareales [11] [12]. De todos estos estudios realizados se puede observar los organismos más estudiados son los pertenecientes a los phylum porífera, cnidaria y ascomycota, en este sentido el phylum Mollusca comparte el quinto lugar con los equinodermos y Las ocrofitas con un 5%.

3.2 PHYLUM MOLLUSCA.

Inmerso en el formidable y gran conjunto del mundo animal, decimos que los moluscos componen un de los más enormes grupos en el mar, donde los gasterópodos con un aproximado de 117.358 especies descritas en una clasificación evolutiva-descriptiva ocupan la segunda mayor clase del Reino [13].

Los moluscos probablemente tienen su origen por primera vez durante el periodo Ediacárico, hace más de 500 millones de años, donde desarrollaron conchas minerales y la formación rígida de estas hacia el periodo del Cámbrico temprano [14]. Estas conchas comprenden sistemas mixtos entre elementos naturales y minerales, que a su vez dan forma a sistemas complejos, que logran estar formados de carbonato de calcio, los cuales se encuentran organizados en capas paralelas a la superficie exterior de la concha. Entre las muestras más frecuentes tenemos a los: conjuntos de placas columnares y nacaradas, conjuntos de placas cruzadas, foliadas y prismáticas [15].

3.2.1 ACTIVIDAD BIOLÓGICA EN EL PHYLUM MOLLUSCA.

En la actualidad, se evidencia que los productos naturales aislados de moluscos muestran estar especialmente bien representados en los componentes anticancerígenos en pruebas clínicas, como modelo tenemos el Elisidepsina, un nuevo péptido cíclico de origen marino que pertenece a la familia Kahalalide, que actualmente está en fase II de estudio y desarrollo con una satisfactoria evidencia preliminar de la actividad antitumoral [16].

Compuestos aislados en moluscos han presentado actividades capaces de mitigar enfermedades como el cáncer, cardiovasculares, de inflamación crónica, diabetes, la psoriasis, etc [17]. Hablando nada más de los últimos 3 años se han aislado se han aislado alrededor de 50 componentes bioactivos de estos invertebrados marinos, algunos aún siguen en estudios para determinar el tipo de actividad o naturaleza que estos poseen [11][12].

En especies como *Dolabella auricularia* y de la especie *Phyllidiella pustulosa* fueron aislados un compuesto de tipo terpeno denominado bromo-cloro-diterpenoide A, cuya estructura y configuración absoluta se aseguró mediante análisis de RMN y difracción de rayos X (Fig. 3) y otro compuesto del tipo isonitrilo denominado pustulosaisonitrilos-1, al cual su configuración absoluta fue determinada gracias a un estudio por espectroscopia bidimensional de resonancia magnética nuclear (NOESY) (Fig. 4) respectivamente. Ambos compuestos presentaron niveles de actividad antipalúdica in vitro moderada [18].

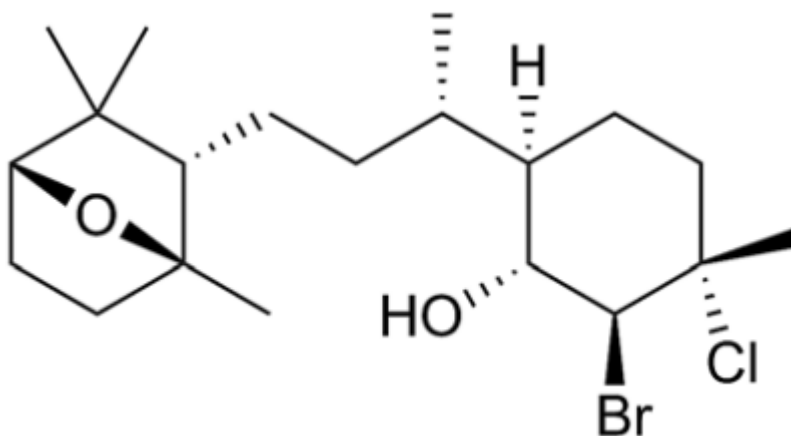


Fig. 3 Estructura de Bromo-cloro-diterpenoide A.

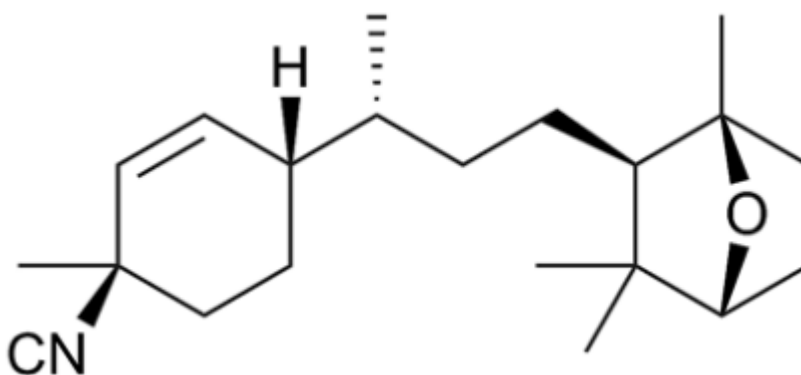


Fig. 4 Estructura del pustulosaisonitrilos-1.

De igual forma en especies como *Spurilla neapolitana* y una colección de *Spurilla sp.* Presentaron la presencia del alcaloide Bursatellin (Fig. 5), la estructura de bursatellin posee un grupo funcional N-formil amida y este compuesto ha reportado una excelente actividad antibacteriana frente a bacterias Gram positivas y en distintos tipos de Bacillus [19].

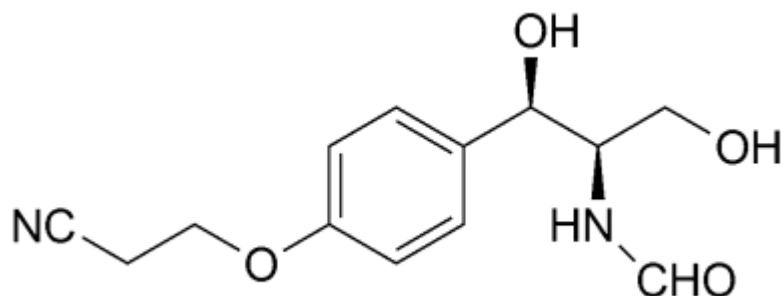


Fig. 5 estructura del alcaloide Bursatellin.

Se encontró en un extracto derivado de la glándula hipobranquial de *Dicathais orbita*, al compuesto 6 – Bromoisatina (Fig. 6). Las isatinas son moléculas de origen natural y son bien conocidas por su versatilidad sintética y sus diversas propiedades farmacológicas, 6-Bromoisatina es una forma bromada de isatina, que ha demostrado tener actividad antiinflamatoria in vitro en nuestros estudios anteriores [20][21].

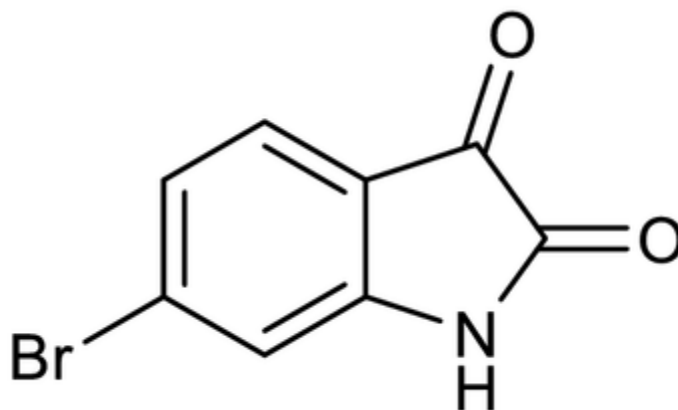


Fig. 6 Estructura de la 6-Bromoisatina.

De extractos del mejillón *Mytilus edulis* se aisló al azaspirácido-26 (AZA26) (Fig. 7) el cual al ser caracterizado en RMN se observó que es un análogo 21,22-dehidro-23-oxo del azaspirácido-1 (AZA1). AZA26 fue 30 veces menos tóxico que el AZA1 hacia los linfocitos T [22].

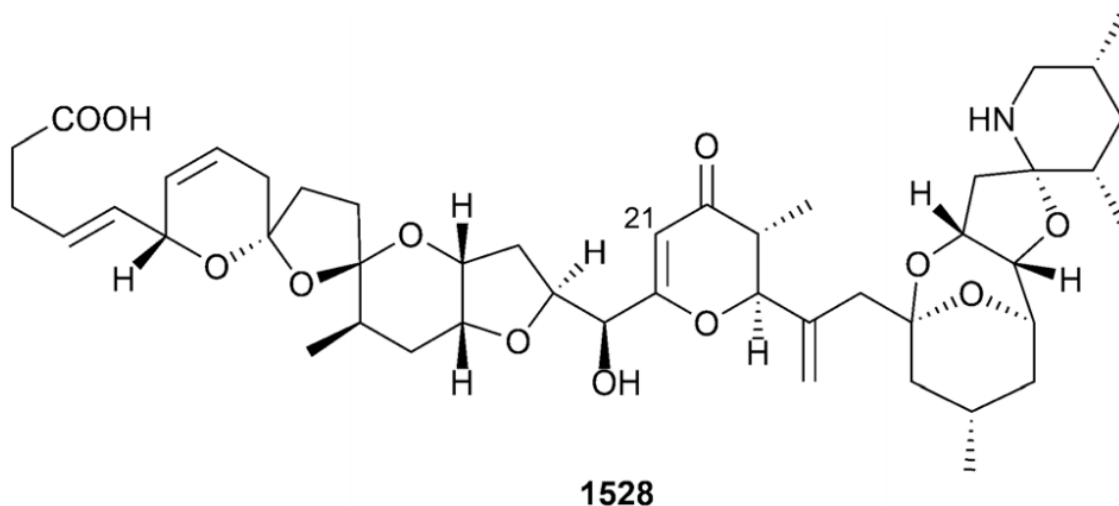


Fig. 7 Estructura del azaspirácido-26 (AZA26).

Las secuencias peptídicas clonadas de las glándulas del veneno de *Conus eburneus* condujeron a la identificación de un nuevo conopeptido, el cual es capaz de inhibir las corrientes de canales de calcio de tipo N activadas por alto voltaje y exhibe una potente actividad analgésica al ser administrado sistémicamente en un modelo de rata, con una notable falta de efectos secundarios, lo que sugiere que es una nueva pista en el tratamiento del dolor neuropático y crónico [23].

También se aislaron otras dos u-conotoxinas MoVIA y MoVIB del caracol cónico *Conus moncuri*, las cuales resultaron ser potentes inhibidores de los canales de calcio con. El MoVIB invirtió el comportamiento del dolor en un modelo de dolor neuropático *in vivo* [24].

3.2.2 CLASIFICACION PHYLUM MOLLUSCA.

Como se puede observar el potencial bioactivo que representan estas especies marinas es bastante interesante y alentador, por esta razón el estudio en esta phylum debería profundizarse.

Se puede catalogar a las especies que pertenecen a este phylum conforme a sus características físicas (Fig. 8), obteniendo de esta manera una diversidad enorme de especies de tamaños y formas totalmente diferentes, sin embargo las especies de la que se hablara pertenece a la familia Pinnidae, que corresponde a la clase Bivalvia.

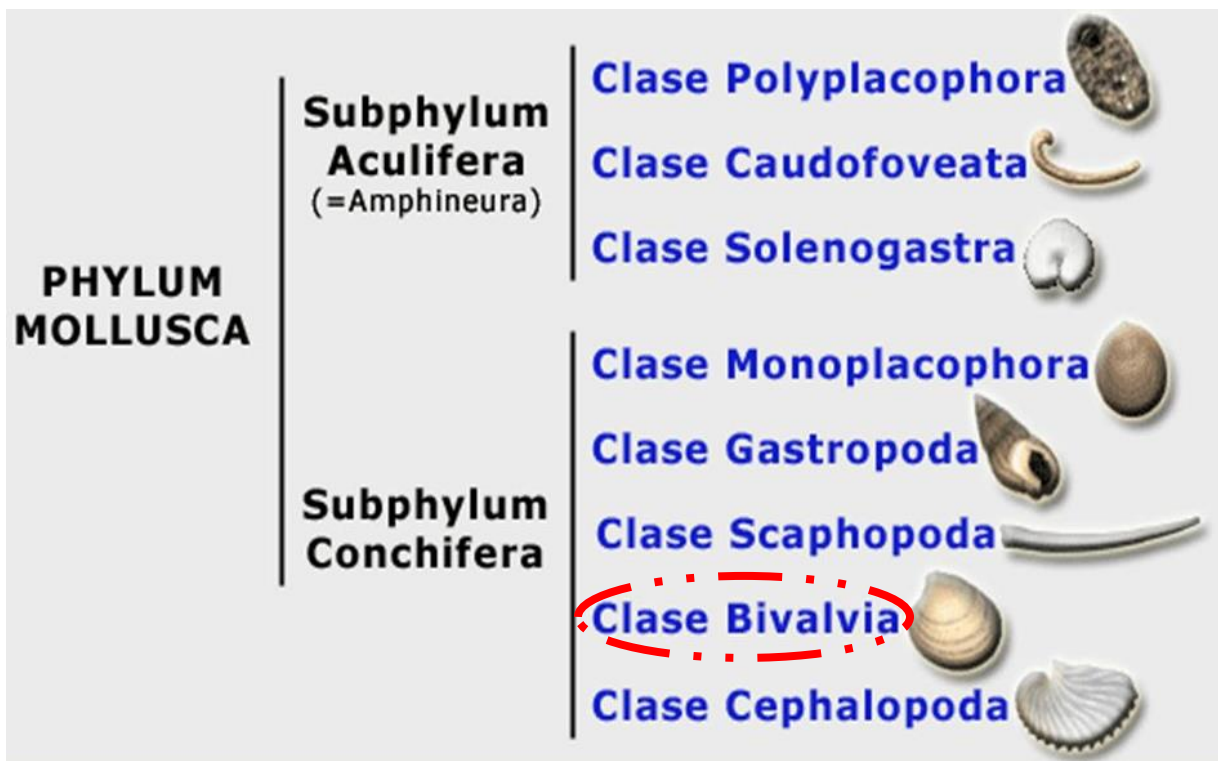


Fig. 8 Clasificación phylum Mollusca.

(<https://slideplayer.es/slide/1871216/8/images/6/CLASES+DE+MOLUSCOS.jpg>)

3.3 CLASE BIVALVIA.

Decimos que los moluscos de la clase bivalvo marino se nutren por filtración y que pertenecen al círculo de parientes Pinnidae, estos están considerablemente distribuido en el Pacífico indo-occidental, desde el sudeste de África hasta Malasia y Nueva Zelandia, al norte hasta Japón y al sur hasta Nueva Gales del Sur. Por lo general estas especies suelen representar un alimento marino muy enorme y comercialmente crítico en varios países de Asia y el Pacífico, incluyendo también a Corea. Sin embargo, su cultivo o producción ha disminuido gradualmente en los últimos años a causa de la sobrepesca, pérdida del hábitat por el constante crecimiento costero, el aumento de la contaminación y otras causas como los son las infecciones patógenas, en las que los desechos de tipo viral se han visto relacionados con índices masivos de mortalidad en Japón [25].

De estudios realizados en bivalvos, tenemos a la *Codakia orbicularis* donde se aisló el compuesto espiro indolotiazina orbicularis racémica. La orbicularisina (Fig. 9) contiene un solo estereocentro, el esqueleto de espiro-indolotiazina de este compuesto se presume es derivado del triptófano y la cisteína o de sus derivados cercanos, el ácido indol-3-propiónico y la taurina. La orbicularisina fue sometida a varios bioensayos de los cuales hasta la fecha no ha habido reportes positivos pero el estudio de este compuesto es de gran interés debido a que se desconoce la razón de su presencia dentro del bivalvo anfitrión [26].

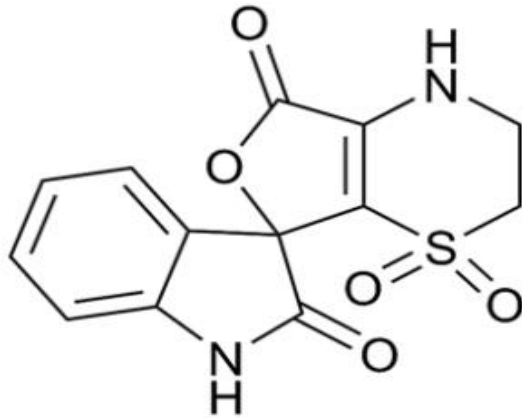


Fig. 9 Estructura de la Orbicularisina.

Se aislaron tres péptidos antioxidantes (10-14 residuos) de un extracto de la almeja dura *Meretrix meretrix* que mostraron actividad antioxidante, actividad que se asoció con la activación del factor de respuesta al estrés DAF-16 y la inducción de la expresión de SOD-3 [27].

A su vez, también se aislaron cuatro meroterpenoides y tres esteroides que presentaron una actividad antioxidante moderada a partir de extractos de la almeja bivalva *Villorita cyprinoides*. Las actividades antioxidantes de estos compuestos fueron evaluadas por medio de ensayos los estos 4 compuestos purificados se determinaron mediante experimentos in vitro de 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) y de 2,2'-azino-bis (3 etilbenzotiazolina-6-ácido sulfónico (ABTS⁺) [11].

3.4 LA FAMILIA PINNIDAE.

La familia Pinnidae es una familia que posee características taxonómicas similares, son bivalvos marinos del orden Pteriida con almejas gigantes y de agua salada. Una de las principales características de las especies pertenecientes a esta familia son sus conchas ya que son frágiles y manejan una forma alargada y triangular las cuales logran alcanzar longitudes de aproximadamente 50 cm en diversas especies.

Por lo general estas especies suelen enterrarse de manera parcial en el fondo marino por el extremo puntiagudo, donde terminan pasando la mayor parte de su vida. Las conchas cuentan con una fina pero muy iridiscente capa interna de nácar en la parte de la concha cercana al extremo puntiagudo. Constan de dos músculos aductores, siendo el músculo posterior más grande, conocido comúnmente como “callo”, este musculo es el que comúnmente es consumido por el ser humano [28].

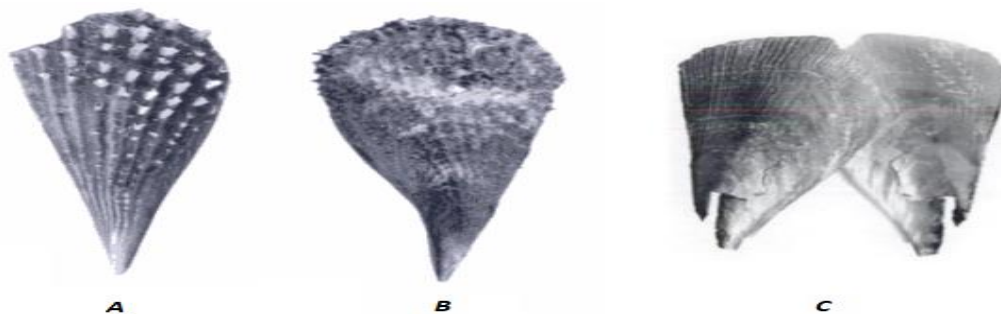


Fig. 10 estructura de tres diferentes especies pertenecientes a la familia Pinnidae, de izquierda a derecha, (A) *Pinna carnea*, (B) *Atrina rigida* y (C) *Atrina serrata*. Las cuales comparten diversas características físicas [29].

Estas especies cuentan con una considerable notoriedad con respecto al aspecto económico en algunas partes del mundo. Toda vez que en la industria de la joyería se usan en los cultivos de perlas de valor intermedio, también son usadas en la industria textil para poder fabricar prendas de vestir, también son consumidas como alimentos en muchas ciudades y/o países costeros, sus conchas suelen ser usadas como objetos decorativos, estas pueden ser talladas y con un manejo adecuado se pueden lograr construir vajillas con ellas [28]. A pesar de toda la relevancia ecológica y económica que puede llegar a tener esta especie, los estudios e investigaciones sobre esta familia son relativamente escasos [30].

Sin embargo, en especies como la *Pinna nobilis*, (fig.11), se han reportado una gran gama de investigaciones que van desde su abundancia, distribución, dinámica de la población y, más recientemente, su resistencia al cambio climático mundial y a las perturbaciones inducidas por el hombre en el Mediterráneo, donde se les ha considerado en peligro y están rigurosamente protegidas [30].



Fig. 11 estructura física de la especie *Pinna nobilis*, donde se puede apreciar que comparte los mismos rasgos estructurales de diversas especies pertenecientes a la familia Pinnidae [31].

En algunos estudios llevados a cabo en otras especies, tal es el caso de la *Atrina seminuda*, que se basan en su ciclo reproductivo y que ha sido desempeñado en la Patagonia argentina y en el noreste de Venezuela y aunque este último estudio presenta un esquema de las gónadas en cada etapa de la madurez, se había administrado durante una sola ubicación y no proporcionaba estimaciones de tamaño en la madurez [28].

En este sentido, estos estudios puede ser una compilación de los escasos conocimientos que la química y la biología poseen como base para la ejecución de medidas de manejo que puedan llegar a proteger este recurso a lo largo del tiempo.

3.4.1 DISTRIBUCION GEOGRÁFICA DE LA FAMILIA PINNIDAE.

La familia Pinnidae cuenta con una ligera diversidad, que abarcan cerca de unas 100 especies admitidas que se hallan en todos los océanos cálidos del mundo, la variedad de especies locales es típicamente baja. La gran mayoría de las especies de pinnidos residen en fondos arenosos o lodazales de aguas poco profundas, como manglares o arrecifes de coral [32]. Expediciones en el lecho marino han logrado localizar numerosos especímenes enterrados en las profundidades del fondo arenoso, que suelen ser comportamientos típicos en los moluscos, no obstante, es muy raro que una sola especie se encuentre en el mismo sitio [33].

Se observa que la familia Pinnidae está ampliamente distribuida en todos los océanos del mundo, que van desde las costas del sudeste de africano, Melanesia, Nueva Zelanda, Japón y Nueva Gales del Sur, abundantemente distribuido en los océanos orientales. Se ha encontrado que en los mares occidentales la especie se encuentra en Norte América, alrededor de Florida, Carolina del Norte y Texas, hacia Centro América se distribuye en México y en Sur América se ampliamente distribuido por el Caribe desde Colombia hasta Argentina [33].



Fig. 12 Distribución mundial de la familia PINNIDAE [31].

3.4.2 CLASIFICACION TAXONOMICA.

La clasificación taxonómica de la familia Pinnidae se puede observar en la siguiente tabla.

Tabla 2. Clasificación taxonómica de la familia Pinnidae [28].

AXONOMÍA	
Reino	Animalia
Phylum	Mollusca
Clase	Bivalvia
Subclase	Autobranchia
Infraclase	Pteriomorpha
Orden	Ostreida
Familia	Pinnidae

3.4.3 LA FAMILIA PINNIDAE EN COLOMBIA.

Alrededor de un 50% del territorio nacional colombiano corresponde a océanos, el Pacífico y el Atlántico, ambos cuentan con importantes regiones insulares, principalmente el Atlántico, en donde el mar Caribe tiene una importancia acentuada. Toda la región costera posee una extensa variedad de ecosistemas marinos como lo son los arrecifes, los manglares, las playas arenosas, los fondos sedimentarios, entre otros, con temperaturas cálidas la mayor parte del año.

A pesar de toda la riqueza marina con la que se cuenta en el país, se encuentra que el conocimiento que Colombia ostenta de los Pinnidos es muy escaso. En el país, algunos reportes realizados por la universidad de Magdalena en el año 2008, muestran que estas especies se encuentran dispersas en la región del mar Caribe, el cual para Colombia comprende las costas de los departamentos de Antioquía, Córdoba, Sucre, Bolívar, atlántico, Magdalena y la Guajira.

De las especies observadas en Colombia en las costas indicadas anteriormente se han realizado avistamientos de solo 2 especies de esta familia, la *Atrina seminuda* (Fig. 13) y *Pinna carnea* (Fig. 14). En la región del océano pacifico, en las costas de los departamentos de Chocó, Valle del cauca, Cauca y Nariño se han observado presencia de especies como *Atrina maura* (Fig. 15) y *Pinna rugosa* (Fig. 16). Lamentablemente la aplicación y uso que se les ha venido dado a estas especies marinas en el país gira en torno al mercado culinario y ornamental, los estudios ejecutados a especies de este tipo son escasas por no decir que prácticamente nulos [33].



Fig. 13 *Atrina seminuda*.
(<https://www.jaxshells.org/ats.htm>)



Fig. 14 *Pinna carnea*.
(<http://www.marinespecies.org/photog.php>)



Fig. 15 *Atrina maura*.
(<https://colombia.inaturalist.org/Atrina-maura>)

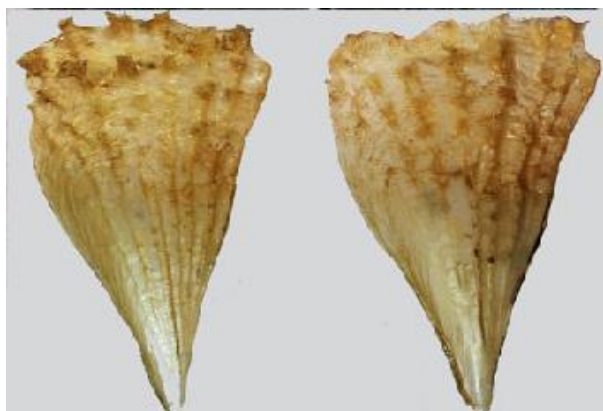


Fig. 16 *Pinna rugosa*.
(<https://www.nmr-pics.nl/Pinnidae.html>)

4. CONSTITUYENTES QUÍMICOS DE LA FAMILIA PINNIDAE.

Con referencia a los componentes químicos presentes en los organismos de la familia Pinnidae, se puede afirmar que tienen una muy importante función bioquímica, haciéndose especialmente énfasis en los metabolitos secundarios que un organismo pueda poseer o producir a lo largo de su vida, estos compuestos no son necesarios y esenciales para la vida, pero contribuyen de manera notoria para que el organismo que los produce cumpla o satisfaga funciones importantes como la protección contra sus depredadores, la constante competitividad e interacciones entre especies, en últimas juegan un papel determinante para la continuidad de la especie. Justo estos metabolitos secundarios debido a sus variadas estructuras químicas ofrecen la posibilidad de que puedan ser potenciales agentes químicos para que sean utilizados en el control y prevención de patologías que afecten a los humanos o a otras especies, o también pueden ser utilizados como saborizantes, pigmentos y drogas recreativas. Estos metabolitos específicamente hablando se pueden encontrar a menudo limitados a un conjunto estrecho de especies dentro de un grupo filogenético [34].

Los estudios realizados en este tipo de especies que se han enfocado en un aspecto químico son bastante limitados, motivo por el cual no existe un mapa en concreto de la diversidad estructural de los metabolitos secundarios presentes en estas. Aun así, la diversidad de estos componentes químicos que se encuentran presentes en estas especies pertenece a los grupos de las ficotoxinas y los esteroides [35][36][37]. A continuación, se describirán los constituyentes químicos que se han podido identificar satisfactoriamente en las especies de pinnípedas (pertenecientes a la familia Pinnidae).

4.1 COMPUESTOS NITROGENADOS.

Podemos decir que un compuesto nitrogenado en el organismo es toda aquella biomolécula que en su estructura posea nitrógeno, puede ser una macromolécula de interés o simplemente una sustancia de desecho. En los seres vivos las macromoléculas nitrogenadas con mayor importancia biológica son los ácidos nucleicos y las proteínas de las cuales sus precursores serían las bases nitrogenadas y los aminoácidos.

En un estudio realizado sobre cuatro especímenes de la especie *Atrina pectinata* en las costas del mar de Corea, cada uno de los especímenes se procesó individualmente y se logró la purificación y clonación de ADN complementario (ADNc) del péptido antimicrobiano apMoluscidina [38].

Las pruebas realizadas para el análisis de secuencia determinaron que el péptido obtenido estaba compuesta por 50 residuos de aminoácidos que contenían un alto porcentaje de residuos básicos (Lys) y residuos hidrofóbicos importantes (Ala, Pro y Gly); los análisis y la determinación en el punto isoeléctrico determino que este péptido era de carácter muy básico. Al realizar unacomparacion en la secuencia determinada con los péptidos cgMoluscidina y la hdMoluscidina, se encontró una alta homología entre estos compuestos [38].

4.1.1 ALCALOIDES.

Primero que todo decimos que los alcaloides son compuestos que contienen nitrógeno y que se encuentran de forma natural tanto en las plantas como también en los microorganismos, los organismos marinos y los animales, estos son sintetizados por lo general a partir de aminoácidos, de allí la presencia del nitrógeno en su estructura [39]. Este tipo de compuestos intervienen en las reacciones principales del metabolismo celular, allí radica su importancia biológica y a pesar de ser sustancias que comparten pocas similitudes estructurales cuentan con propiedades fisiológicas análogas donde generalmente actúan sobre el sistema nervioso central, con una actividad biológica muy diversa [40].

A medida que se descubren nuevas y más complejas enfermedades alrededor del mundo, se dispara la importancia de los alcaloides bioactivos gracias a su posible aplicación en diversas patologías [39].

Un compuesto de tipo alcaloidal encontrado en especies de Pinnidos, fue el compuesto (1R, 2R, 7R, 10S)-4-etil-6-oxa-13-azatriciclo [8.2.1.02, 7].tridec-4-en-3-ona, aislado específicamente del bivalvo *P. muricata* encontrado en las costas de Okinawa, a este compuesto se le denominó Pinnamina (Fig. 17), debido a la determinación de un anillo de dihidropirona mediante un análisis detallado de los espectros de RMN y CD [35].

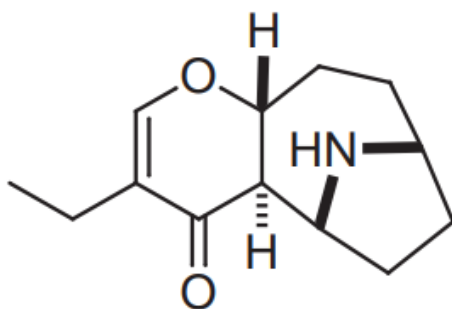


Fig. 17 Estructura Pinnamina.

4.1.2 FICOTOXINAS.

Las ficotoxinas marinas son productos naturales de origen algal, los cuales por medio de la cadena trófica pueden llegar al hombre u otros depredadores a través de moluscos, crustáceos, gasterópodos o peces, en forma de aerosol o por contacto directo con el agua de mar. Aunque hay que señalar que sólo un 1% de las microalgas que forman el fitopláncton tienen el potencial de originarlas, sus consecuencias a nivel sanitario y económico son hondamente dañinos, causando al año miles de intoxicaciones en humanos y millonarias pérdidas en la industria acuícola en todo el mundo.

En este orden de ideas, la detección, monitorización y regulación de dichas toxinas, resulta primordial para poder salvaguardar la salud humana y sin afectar los intereses de las industrias. La Unión Europea, tiene como procedimiento general realizar la exploración a través del bioensayo en ratones para la gran mayoría de las toxinas, sin embargo, este procedimiento puede presentar múltiples inconvenientes tanto técnicos, como éticos y legales, relacionado con el uso de animales en laboratorios [41].

Estas toxinas suelen actuar por medio del bloqueo de la transmisión del impulso nervioso, frenando la liberación de neurotransmisores a nivel de placa neuromotora, lo que a su vez imposibilita la contracción muscular [42].

Las toxinas las podemos clasificar conforme a la especie que las origina y a las cualidades físico químicas. Diremos entonces que de esta clasificación nos centraremos a hablar más específicamente del grupo de las iminas cíclicas, (Fig. 18), el cual está conformado por gymnodiminas, espirólidos, pinnatoxinas, pteriatoxinas, proroentrólidos y espiroproroentriminiinas, que a su vez comprenden un significativo grupo de toxinas lipofílicas con una

estructura macrocíclica y un conjunto funcional imino (Fig. 19) donde nos centraremos en las pinnatoxinas, toda vez que, este prototipo de ficotoxinas son producidas por las especies del género *Pinna*, de la familia Pinnidae, motivo por el cual se radica nuestro interés [42].

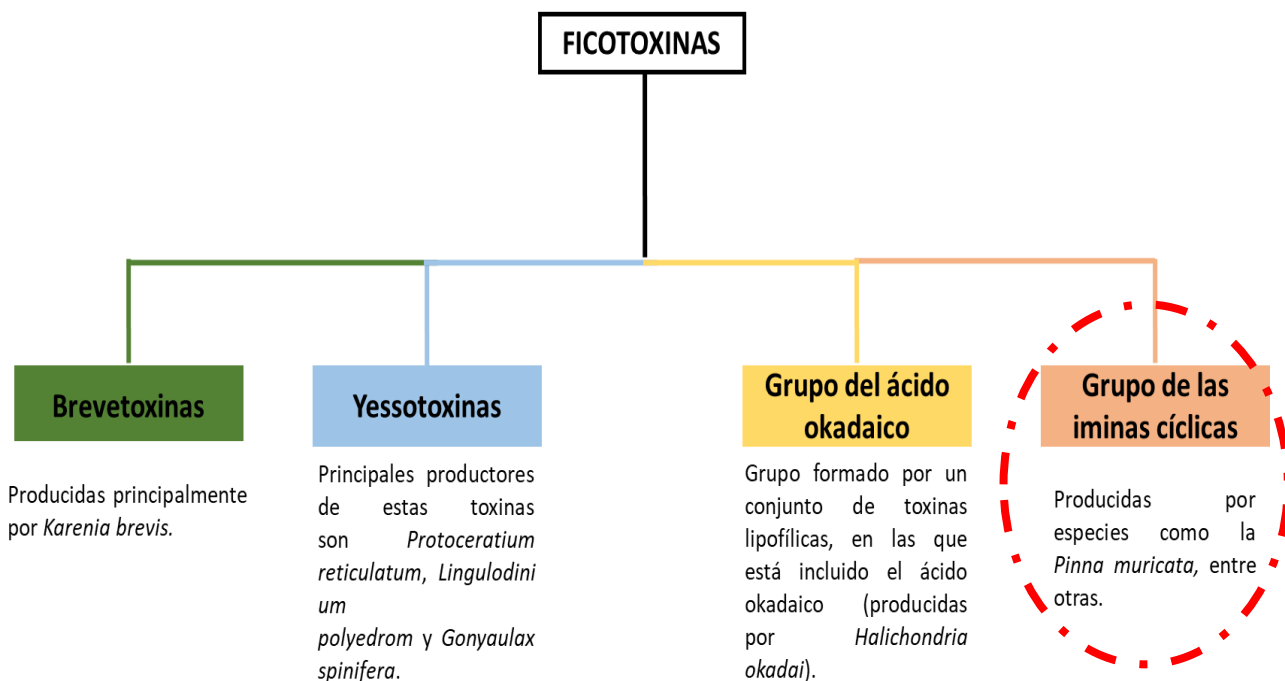


Fig. 18 Clasificación de las ficotoxinas según la especie productora y la estructura [42] [43]

[44].

El subgrupo de las pinnatoxinas (PnTX) está formado por cuatro análogos (A, B, C y D), las pinnatoxinas consisten en un anillo de 20 miembros, es decir, con 5,6-biciclo, 6,7-azaspiro y 6, 5, 6 – tricetal en su estructura. En particular, los ácidos pinnaicos contienen un anión carboxilato y un catión iminio o un catión amonio.

Estas pinnatoxinas presentan una estructura relativamente similar, con diferencias en la cadena lateral ubicada en el carbono 33, siendo la pinnatoxina B y C isómeros R y S. Entre la pinnatoxina A y pinnatoxina D, la diferencia radica no solamente en la cadena lateral sino que también en la presencia de un grupo hidroxilo (-OH) ubicado en el carbono 28. Estos cuatro análogos fueron encontrados y aislados de la almeja *Pinna muricata* (Fig. 20) en Japón.

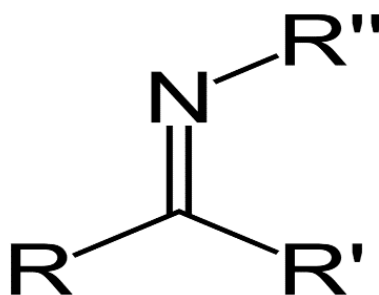


Fig. 19 Grupo funcional imino.

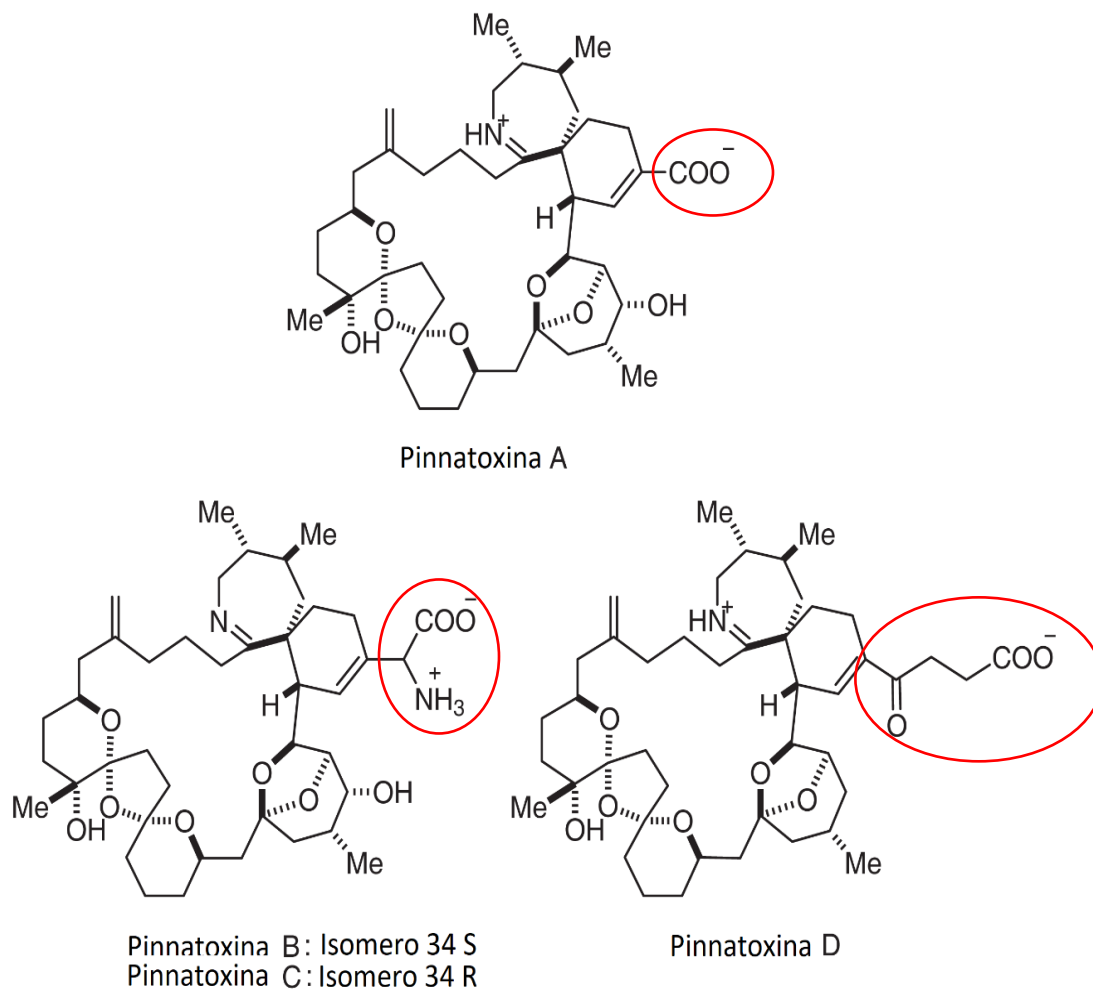


Fig. 20 Estructuras de las Pinnatoxinas [35].

Las estructuras de estas pinnatoxinas y su estereoquímica se determinaron a través de investigaciones con resonancia magnética nuclear (RMN) y espectros de iones positivos (ESI MS/MS) [35].

Otras investigaciones y estudios desarrollados con las vísceras de *P. muricata*, lograron determinar dos moléculas, las cuales fueron denominadas como ácido pinnaico y ácido taupinnaico (Fig. 21).

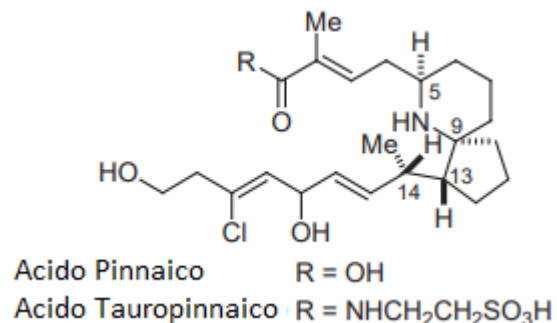


Fig. 21 Estructura de los acidos pinnaicos [45].

La estructura del ácido tauropinnaico se logró establecer gracias a un análisis de los datos espectrales de RMN. El cual nos muestra que este posee un 6-azaspiro unidad de decano y una fracción de taurina. Por otro lado, la estructura completa detallada del ácido pinnaico se determinó al realizarse una comparación detallada de los picos de los fragmentos de la ionización electrónica por espectrometría de masas (EI-MS) con los correspondientes picos del ácido tauropinnaico. Al comparar estereoquímicamente las estructuras de los ácidos pinnaicos, encontraron que el ácido tauropinnaico posee una estructura relativamente similar a la Haliclorina (Fig. 22) [45] [46] [47]. La cual es un constituyente aislado de la esponja marina *H. okadai Kadota* [35].

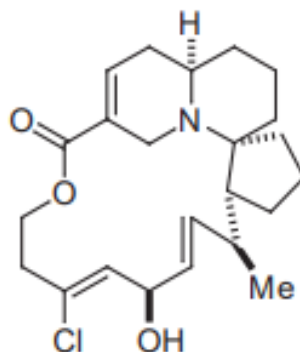


Fig. 22 Estructura de la Haliclorina [35].

La estructura completa de la Haliclorina fue dilucidada por un análisis de espectros [35]. La haliclorina consiste en una lactona de 15 miembros, un anillo azabicyclo (4.4.0) y una fracción de anillo de espiral (5.6).

4.2 ESTEROLES.

Los esteroides son compuestos químicos esferoidales, que tienen en su estructura de 27 a 29 átomos de carbono y cuya estructura es un derivado del esterano, molécula de 17 carbonos formada por tres anillos hexagonales y uno pentagonal. (Fig. 23). En los esteroides, una cadena lateral de 8 o más átomos de carbono se agrega al carbono 17 y un grupo de alcohol o hidroxilo (-OH) se agrega al carbono 3. Estas sustancias son halladas en grandes cantidades en los organismos vivos, principalmente animales y algunas algas, se puede decir que estos alcanzan a ser solubles en disolventes orgánicos y poseen un punto de congelación bastante alto [48].

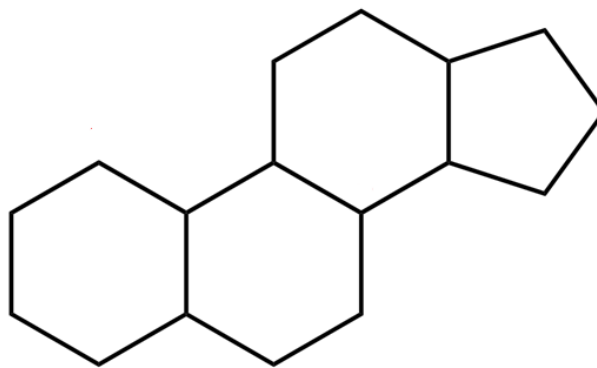


Fig. 23 Estructura del esterano o Ciclopentanoperhidrofenantreno.

En algunas investigaciones llevadas a cabo en dos especies del género *Atrina* del año 1996, se consiguió hallar presencia de una combinación de esteroides de hasta diez esteroides, presentando una mayor presencia de los compuestos [A-E] (Fig. 24), estas especies estudiadas fueron la *Atrina fragilis* y la *Atrina pectinata* [49].

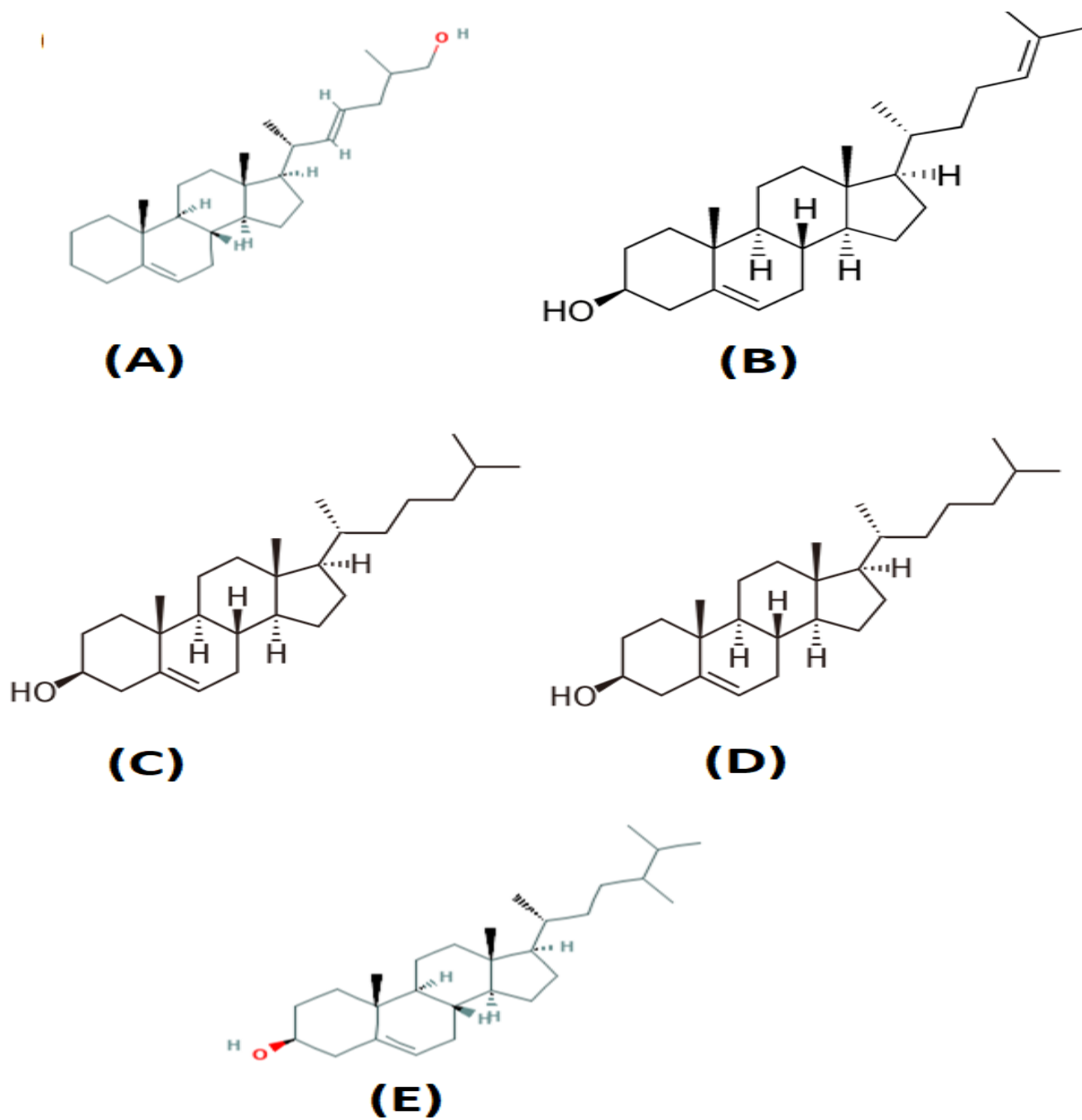


Fig. 24 A) 22-trans-24- colesta-5,22-dienol, B) Colesterol, C) Desmosterol, D) 24-metilcolesterol y E) 24-etilcolesterol [49].

El colesterol y sus derivados son un componente esencial de las membranas celulares, las cuales logran controlar la fluidez, y se encuentra presente en todos los tejidos animales, muy particularmente en el tejido nervioso. Por tal motivo, es usado frecuentemente en la industria cosmética, así como en la industria farmacéutica, como lo es, en la administración de drogas, y el cultivo de células [50].

El colesterol asimismo es usado en la síntesis industrial de la vitamina D3. Esta vitamina se posteriormente es usada en la alimentación humana como complemento (en productos lácteos, por ejemplo) y la alimentación animal. El colesterol es usado provechosamente como aditivo en la alimentación animal, particularmente en los alimentos destinados a las gambas de cultivo [51].

5. ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

5.1 ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA.

Los contaminantes microbianos presentan en la actualidad un peligro ya que algunos microorganismos se vuelven inmunes a los antibióticos tradicionales, por ende, existe un aumento en el interés sobre alternativas naturales con efectos antimicrobianos. Esta búsqueda se ha completado con enorme interés y ha acelerado los estudios para lograr obtener mejor información sobre la actividad antimicrobiana de los organismos marinos dentro de los sectores farmacéutico y alimentario [52].

Al día de hoy existen muchas sustancias que manejan propiedades antibacterianas, sin embargo, con el pasar del tiempo los microorganismos han logrado desarrollar una alta resistencia a varias de ellas, por lo que se ha vuelto necesario buscar constantemente nuevas sustancias que mantengan propiedades estructurales que puedan actuar contra estas sustancias activas.

Esto nos termina obligando a suponer que las sustancias bioactivas son viables candidatas a agentes antimicrobianos. Las especies marinas que poseen métodos de alimentación por medio de filtro como lo son las ostras, pulgones y conchas marinas, suelen habitar en ecosistemas con altos niveles microbianos por lo que se encuentran continuamente expuestos a infecciones microbianas patógenas. Por tal motivo se considera que los organismos marinos que manejan estas características y/o condiciones han logrado desarrollar sistemas de defensa eficientes [38].

En general, se evidencia que los invertebrados marinos poseen sistemas inmunológicos innatos que son celular y químicamente resistentes que permite protegerse eficazmente de las infecciones. En estos mecanismos innatos de defensa, existe cada vez más la evidencia de que los polipéptidos antimicrobianos (AMPPs), incluyendo péptidos y pequeñas proteínas, desempeñan un papel fundamental dentro de la inmunidad natural. Los AMPP contienen 10-50 residuos de ácido amino alcanóico codificados por varios genes. Forman α - hélices o estructuras de hojas con propiedades bisexuales y tienen un amplio espectro de actividad antimicrobiana. Causan la muerte microbiana gracias a las alteraciones de la membrana o la formación de recursos [38].

Las características antibacterianas del extracto obtenido de la especie *Atrina pectinata*, de donde se determinó presencia del péptido apMoluscidin, fueron probadas contra el *Bacillus subtilis* y *Escherichia coli* D31 (Fig. 25). Los extractos de branquias y del manto arrojaron una enérgica actividad antibacteriana contra las bacterias Gram positivas (*B. subtilis* KCTC1021) y Gram negativas (*E. coli* D31); la fuerza de la actividad antimicrobiana del extracto de branquias acidificado era más grande que la del extracto de manto acidificado. Al mismo tiempo, la actividad antibacteriana contra la *B. subtilis* KCTC1021 fue más fuerte que la de la *E. coli* D31.

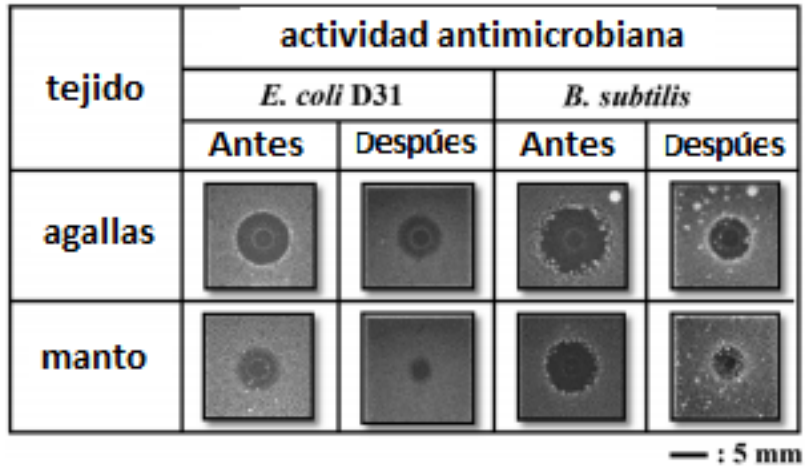


Fig. 25 Actividad antibacteriana del extracto de las branquias y del manto contra *E. coli* D31 y *B. subtilis*. Barra de escala = 5 mm

Se puede asumir que los resultados de la alta actividad antimicrobiana en los extractos de la *A. pectinata* se debe a la presencia del péptido apMoluscidina, el cual maneja un gran espectro de actividad antimicrobiana contra las bacterias. La apMoluscidina es muy simple y radica en tres grandes residuos (24 Lys, 15 Ala y 12 Gly); los cuales pueden formar una estructura ordenada con propiedades no anfibia [38].

5.2 ACTIVIDAD TOXICA.

El compuesto de tipo alcaloidal Pinnamina presentó una toxicidad aguda significativa contra los ratones [53]. Con una toxicidad de una dosis letal efectiva (LD_{99}) de 0,5 mg/kg y la escasez de su suministro natural ha impedido que se siga estudios biológicos de la misma [35].

Los ensayos que fueron llevados a cabo de la toxicidad de la pinnamina permitieron determinar que la sintomatología y estructura de este compuesto es muy similar a la atropina, alcaloide, producto del metabolismo secundario de estas plantas que una amplia variedad de efectos en el cuerpo.

Otro estudio llevado a cabo en la medición del potencial toxicológico desarrollado con las pinnatoxinas (A-D) permitieron determinar los niveles de toxicidad que estas manejaban y que estuvieron llevadas a cabo con ratas de laboratorio, lo que permitió determinar que la pinnatoxina A posee una potente y alta toxicidad aguda en los ratones, con una dosis letal media (LD_{50}) de 2.7 $\mu\text{g/ml}$.

Se percibió que la toxicidad de las Pinnatoxinas B y C al compararlas con la tetrodotoxina (Fig. 26), la cual es considerada como la neurotóxina más letal encontrada en organismos marinos, se determinó que la toxicidad encontrada en las Pinnatoxinas B y C es por poco comparable a esta. Finalmente la Pinnatoxina D cuenta con la tasa de toxicidad más baja de acuerdo a la comparación con las anteriores, sin embargo, la pinnatoxina D mostró una citotoxicidad más elevada contra la línea celular de leucemia murina o también llamada como leucemia del ratón [35], que se considera como un tipo de leucemia sufrida por los roedores, el principal motivo por el cual este resultado es tomado en cuentas, es que la investigación sobre la leucemia murina genera gran interés, a causa de la similitud anatómica y fisiología que existe entre estos roedores

y los seres humanos. Que resulta como un posible e interesante logro sobre los estudios anticancerígenos. De los pocos estudios ya realizados sobre las especies del género *Pinna* y la variedad de pinnatoxinas encontradas en estas, podemos decir que hasta la fecha no existen datos de toxicidad oral ni de su mecanismo de acción [41].

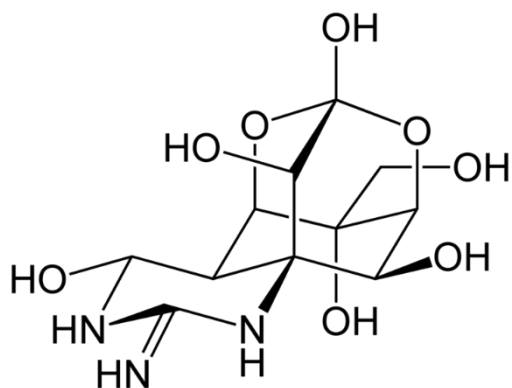


Fig. 26 Estructura de la tetrodotoxina [54][55].

5.3 ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA.

La similitud estructural existente entre los ácidos pinnaicos y la molécula de haliclorina, hace suponer que también la existencia de propiedades biológicas análogas entre estas moléculas. Las peculiaridades que posee la haliclorina y por la cual se ha despertado tanto interés radica en que esta molécula es capaz de inhibir la inducción en Molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1) con una concentración media de inhibición (IC_{50}) de 7 $\mu\text{g/ml}$ [35]. Estas proteínas en los humanos media la adhesión de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos al endotelio vascular. También funciona en la transducción de señales de las células leucocitarias y endoteliales, y puede desempeñar un papel en el desarrollo de la aterosclerosis y la artritis reumatoide. (Fig. 22) [56].

Aunque el VCAM-1 y las moléculas de adhesión intercelulares (ICAM) (Fig. 23) pertenecen a la misma superfamilia de inmunoglobulinas, teniendo un papel en el tráfico de linfocitos entre los órganos de producción, maduración y tejidos [57], la haliclorina no afecta al ICAM [58]. Se desconoce en gran medida por qué la Haliclorina sólo afecta a la VCAM-1. Por lo tanto, se necesitarán investigaciones adicionales para aclarar las funciones y los mecanismos de acción de la VCAM-1.

En una reciente investigación se insinuó que las moléculas de adhesión podrían utilizarse algún día de manera clínica como agentes antiinflamatorios e inmunosupresores, siempre y cuando se pueda llegar a controlar la función de las moléculas de adhesión. Los componentes químicos responsables de bloquear la inducción de la expresión de la VCAM-1 pueden ser de gran utilidad para tratar la aterosclerosis, enfermedades de las arterias coronarias, angina de pecho, y enfermedades inflamatorias no cardiovasculares [35]. Es allí donde radica la importancia en la profundización en los estudios respecto a este tema.

5. CONCLUSIÓN.

- La búsqueda de material bibliográfico referido a estudios desarrollados en especies de la familia Pinnidae demostró lo poco que se ha estudiado a esta familia, las causas pueden ser muy variadas, desde el poco interés que estas especies despiertan o por la dificultad en la localización y recolección de estas.
- Los diversos compuestos encontrados y aislados en las diferentes especies de pinnidos en contraposición a los pocos estudios que se han llevado a cabo en especies de este tipo, nos permite deducir que estas especies como objeto de estudio bastante amplio en donde posiblemente exista una diversidad química enorme.
- Como ya se ha explicado anteriormente, se han encontrado componentes considerablemente bioactivos y estructuralmente novedosos en los organismos marinos. No obstante, su uso práctico en la industria farmacológica aún está considerablemente limitado a causa de la cantidad extremadamente baja de componentes fisiológicamente activos que se pueden llegar a obtenerse de estos organismos marinos.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Batzer, D., Rader, R., & Wissinger, S. Invertebrates in freshwater wetlands of North America. New York: Wiley, 24–68 (2016).
2. Beesoo, R., Bhagooli, R., Neergheen-Bhujun, V. S., Li, W.-W., Kagansky, A., & Bahorun, T. (2017). Antibacterial and antibiotic potentiating activities of tropical marine sponge extracts. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 196, 81–90. doi:10.1016/j.cbpc.2017.04.001
3. Pastrana-Franco, Orlando J, Santafé-Patiño, Gílmara G, & Quirós-Rodríguez, Jorge A. (2016). Actividad antioxidante del erizo de mar *Mellita quinquiesperforata* (Leske) e identificación de sus compuestos lipídicos mayoritarios. *Actualidades Biológicas*, 38(104), 15-22. <https://dx.doi.org/10.17533/udea.acbi.v38n104a02>
4. Blunt, J. W., Copp, B. R., Keyzers, R. A., Munro, M. H. G., & Prinsep, M. R. (2016). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 33(3), 382–431. doi:10.1039/c5np00156k
5. QUIRÓS RODRÍGUEZ, J. A. (2014). Echinoderms in Shallow-Bottom from Ahumadera Sector, Cispatá Bay, Cordoba, Colombian Caribbean. *Acta Biológica Colombiana*, 20(1), 101–108. doi:10.15446/abc.v20n1.42529
6. Jha P, Shrestha K, Chaudhary R, Shrestha B. International Conference on Biodiversity , Livelihood and Climate Change in the Himalayas. *Change*. 2015:4001-4001.
7. A, R. (2019). Coral taxonomy. Retrieved 30 July 2019, from <http://www.coralscience.org>

8. Batzer D, Boix D. Invertebrates in Freshwater Wetlands. (Cooper MJ, Uzarski DG, eds.); 2016.
9. Blunt, J. W., Copp, B. R., Keyzers, R. A., Munro, M. H. G., & Prinsep, M. R. (2017). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 34(3), 235–294. doi:10.1039/c6np00124f
10. Blunt, J. W., Copp, B. R., Keyzers, R. A., Munro, M. H. G., & Prinsep, M. R. (2015). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 32(2), 116–211. doi:10.1039/c4np00144c
11. Carroll, A. R., Copp, B. R., Davis, R. A., Keyzers, R. A., & Prinsep, M. R. (2019). Marine natural products. *Natural Product Reports*. doi:10.1039/c8np00092a
12. Carroll, A. R., Copp, B. R., Davis, R. A., Keyzers, R. A., & Prinsep, M. R. (2020). Marine natural products. *Natural Product Reports*. doi:10.1039/c9np00069k
13. Castillo-Rodríguez, Z. G. (2014). Biodiversidad de moluscos marinos en México. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 85, 419–430. doi:10.7550/rmb.33003
14. Vinther, J. (2014). The origins of molluscs. *Palaeontology*, 58(1), 19–34. doi:10.1111/pala.12140
15. Zlotnikov, I., & Schoeppler, V. (2017). Thermodynamic Aspects of Molluscan Shell Ultrastructural Morphogenesis. *Advanced Functional Materials*, 27(28), 1700506. doi:10.1002/adfm.201700506
16. Beesoo, R., Neergheen-Bhujun, V., Bhagooli, R., & Bahorun, T. (2014). Apoptosis inducing lead compounds isolated from marine organisms of potential relevance in cancer treatment. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 768, 84–97. doi:10.1016/j.mrfmmm.2014.03.005

17. Caccuri, F., Giagulli, C., Bugatti, A., Benetti, A., Alessandri, G., Ribatti, D., ... Caruso, A. (2012). HIV-1 matrix protein p17 promotes angiogenesis via chemokine receptors CXCR1 and CXCR2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(36), 14580–14585. doi:10.1073/pnas.1206605109
18. White, A. M., Dao, K., Vrubliauskas, D., Könst, Z. A., Pierens, G. K., Mándi, A., ... Vanderwal, C. D. (2017). Catalyst-Controlled Stereoselective Synthesis Secures the Structure of the Antimalarial Isocyanoterpene Pustulosaisonitrile-1. *The Journal of Organic Chemistry*, 82(24), 13313–13323. doi:10.1021/acs.joc.7b02421
19. Ciavatta, M. L., García-Matucheski, S., Carbone, M., Villani, G., Nicotera, M. R., Muniain, C., & Gavagnin, M. (2017). Chemistry of Two Distinct Aeolid Spurilla Species: Ecological Implications. *Chemistry & Biodiversity*, 14(9), e1700125. doi:10.1002/cbdv.201700125
20. Ahmad, T. B., Rudd, D., Benkendorff, K., Mahdi, L. K., Pratt, K.-A., Dooley, L., ... Kotiw, M. (2017). Brominated indoles from a marine mollusc inhibit inflammation in a murine model of acute lung injury. *PLOS ONE*, 12(10), e0186904. doi:10.1371/journal.pone.0186904
21. Ahmad, T., Rudd, D., Smith, J., Kotiw, M., Mouatt, P., Seymour, L., ... Benkendorff, K. (2017). Anti-Inflammatory Activity and Structure-Activity Relationships of Brominated Indoles from a Marine Mollusc. *Marine Drugs*, 15(5), 133. doi:10.3390/md15050133
22. Kilcoyne, J., McCarron, P., Twiner, M. J., Rise, F., Hess, P., Wilkins, A. L., & Miles, C. O. (2018). Identification of 21,22-Dehydroazaspiracids in Mussels (*Mytilus edulis*) and in Vitro Toxicity of Azaspiracid-26. *Journal of Natural Products*, 81(4), 885–893. doi:10.1021/acs.jnatprod.7b00973

23. Liu, Z., Bartels, P., Sadeghi, M., Du, T., Dai, Q., Zhu, C., ... Dai, Q. (2018). A novel α -conopeptide Eu1.6 inhibits N-type (CaV2.2) calcium channels and exhibits potent analgesic activity. *Scientific Reports*, 8(1). doi:10.1038/s41598-017-18479-4
24. S. R. Sousa, J. R. McArthur, A. Brust, R. F. Bhola, K. J. Rosengren, L. Ragnarsson, S. Dutertre, P. F. Alewood, M. J. Christie, D. J. Adams, I. Vetter and R. J. Lewis, *Sci*
25. Lassudrie, M., Hégaret, H., Wikfors, G. H., & Mirella da Silva, P. (2020). Effects of marine harmful algal blooms on bivalve cellular immunity and infectious diseases: A review. *Developmental & Comparative Immunology*, 103660. doi:10.1016/j.dci.2020.103660
26. Goudou, F., Petit, P., Moriou, C., Gros, O., & Al-Mourabit, A. (2017). Orbicularisine: A Spiro-Indolothiazine Isolated from Gills of the Tropical Bivalve *Codakia orbicularis*. *Journal of Natural Products*, 80(5), 1693–1696. doi:10.1021/acs.jnatprod.7b00149
27. Jia, W., Peng, Q., Su, L., Yu, X., Ma, C., Liang, M., ... Huang, Z. (2018). Novel Bioactive Peptides from *Meretrix meretrix* Protect *Caenorhabditis elegans* against Free Radical-Induced Oxidative Stress through the Stress Response Factor DAF-16/FOXO. *Marine Drugs*, 16(11), 444. doi:10.3390/md16110444
28. Rangel, M. S., Mendoza, J., Freitas, L., Tagliafico, A., Silva, J., & Garcia, N. (2016). Biometric and reproductive aspects of the pen shell *Atrina seminuda* (Bivalvia: Pinnidae) in northeastern Venezuela. *Molluscan Research*, 37(2), 88–97. doi:10.1080/13235818.2016.1231303

29. García-Cubas, A. and Reguero, M., 2015. *Catalogo Ilustrado De Moluscos Gasterópodos Del Golfo De Mexico Y Mar Caribe*. Mexico: Universidad Nacional Autonoma de Mexico.
30. Vazquez-Luis, M., Borg, J. A., Morell, C., Banach-Esteve, G., & Deudero, S. (2015). Influence of boat anchoring on *Pinna nobilis*: a field experiment using mimic units. *Marine and Freshwater Research*, 66(9), 786. doi:10.1071/mf14285
31. Lemer, S., 2016. The family Pinnidae (Bivalvia) in the Philippine archipelago: observations on its distribution and phylogeography. *THE NAUTILUS*, 130, pp.137–145.
32. Sturman, N., 2015. OBSERVATIONS ON PEARLS REPORTEDLY FROM THE PINNIDAE FAMILY (PEN PEARLS). *gems & geology*, 44, p.34.
33. MolluscaBase eds. (2020). MolluscaBase. Pinnidae Leach, 1819. Accessed through: World Register of Marine Species at: <http://www.marinespecies.org/aphia.php?p=taxdetails&id=1776> on 2020-05-2
34. «Secondary metabolites - Knowledge Encyclopedia». www.biologyreference.com. Consultado el 21 de mayo de 2020.
35. Kuramoto, M., Uemura, D. and Arimoto, H., 2004. *Bioactive Alkaloids From The Sea: A Review*. Department of Material Science, Integrated Center for Science, Ehime University, Bunkyo-chou 2-5, Matsuyama 790-8577, Japan.
36. Kita, M., & Uemura, D. (n.d.). Bioactive Heterocyclic Alkaloids of Marine Origin. *Bioactive Heterocycles I*, 157–179. doi:10.1007/7081_039

37. Blunt, J. W., Copp, B. R., Munro, M. H. G., Northcote, P. T., & Prinsep, M. R. (2010). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 27(2), 165. doi:10.1039/b906091j
38. Hong, S.-Y., Kim, D.-G., Kim, Y.-O., Park, J. Y., Seo, J.-K., Nam, B.-H., & Hong, Y.-K. (2018). Purification and cDNA cloning of the antimicrobial peptide apMolluscidin from the pen shell, *Atrina pectinata*. *Fish & Shellfish Immunology*, 81, 408–415. doi:10.1016/j.fsi.2018.07.044
39. Urda Prieto, C., (2017). Nuevos Péptidos, Terpenos Y Alcaloides Antitumorales Aislados De Organismos Marinos. Universidade da Coruña. Departamento de Química Ambiental
40. Mendiola J, Laguna A, Nogueiras C, Thomas OP. *Nat Prod Commun.* (2010) Polar alkaloids from the Caribbean marine sponge *Niphates digitalis*. v.5(8):pp.1187-1190.]
41. FONFRÍA SUBIRÓS, Eva: «Ficotoxinas marinas, métodos de detección en extractos de moluscos: tesis doctoral ». Santiago de Compostela: Universidade. Servizo de Publicacións e Intercambio Científico, 2009. ISBN 978-84-9887-240-8
42. Eva, Alonso López,. «Estudio in vitro del potencial terapéutico de las ficotoxinas en la enfermedad de Alzheimer». dspace.usc.es. Consultado el 16 de noviembre de 2015.
43. «Estudio de los mecanismos de acción de ficotoxinas marinas / Laura Alejandra Ardilla de la Rosa Carrillo | Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes». www.cervantesvirtual.com. Consultado el 16 de noviembre de 2015.
44. Ficotoxinas marinas: métodos de detección en extractos de molusco. (en inglés). Univ Santiago de Compostela. Consultado el 16 de noviembre de 2015.

45. Carson, M. W.; Kim, G.; Hentemann, M. F.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. Concise Stereoselective Routes to Advanced Intermediates Related to Natural and Unnatural Pinnaic Acid. *Angew. Chem. Int. Ed* 2001, 40, 4450–4452 [Google Scholar].
46. Carson, M. W.; Kim, G.; Danishefsky, D. J. Total Synthesis and Proof of Stereochemistry of Natural and Unnatural Pinnaic Acids: A Remarkable Long-Range Stereochemical Effect in the Reduction of 17-Oxo Precursors of the Pinnaic Acids. *Angew. Chem, Int. Ed* 2001, 40, 4453–4456 [Google Scholar].
47. Hayakawa, I.; Arimoto, H.; Uemura, D. Synthesis of (+)-Pinnaic Acid. *Heterocycles* 2003, 59, 441–444 [Google Scholar].
48. Jaramillo-Madrid, A., Ashworth, J., Fabris, M. and Ralph, P., 2020. The unique sterol biosynthesis pathway of three model diatoms consists of a conserved core and diversified endpoints. *Algal Research*, 48, p.101902.
49. Araujo, Francieli & Marques, Fábio & Silva, Cleuza & Santin, Silvana & Nakamura, Celso & Zamuner, Maria & Souza, Maria. (2008). Terpenes isolated of *Coussarea platyphylla* Müll. Arg. (Rubiaceae). *Química Nova*. 32. 1760-1763. 10.1590/S0100-40422009000700015.
50. SA Mostafal Estimating the potential incremental benefits on Type 2 diabetes complications rates of targeting successively lower LDLcholesterol levels *Diabetic Medicine* 2017;34 (Suppl 1):62-63. doi:10.1111/dme.9_13304
51. Steven P. Dehmer, Michael V. Maciosek, Amy B. LaFrance and Thomas J. Flottemesch “Health Benefits and Cost-Effectiveness of Asymptomatic Screening for Hypertension and High Cholesterol and Aspirin Counseling for Primary Prevention” *The Annals of Family Medicine* January 2017, 15 (1) 23-36; DOI: <https://doi.org/10.1370/afm.2015>

52. Robert Sanchez, Khurram Nasir, Alexa Klimchak, Andreas Kuznik, Florence Joulain and Andrew Briggs, “delling the u.s. population health benefits of further low-density lipoprotein cholesterol reduction with alirocumab among atherosclerotic cardiovascular disease or heterozygous familial hypercholesterolemia patients with elevated low-density lipoprotein cholesterol” 2017.
53. Kigoshi, H.; Hayashi, N.; Uemura, D. Stereoselective Synthesis of Pinnamine, an Alkaloidal Marine Toxin from *Pinna muricata*. *Tetrahedron Lett* 2001, 42, 7469–7471 [Google Scholar].
54. Patocka J; Stredav L (23 de abril de 2002). «BRIEF REVIEW OF NATURAL NONPROTEIN NEUROTOXINS». Consultado el 19 de noviembre de 2015.
55. Bergillos Gasion, Dr. Fernando. Toxicología clínica. Lesiones por picaduras y mordeduras de animales, Volumen 2. ISBN 978-84-686-3690-0.
56. Schlesinger, M. and Bendas, G., 2015. Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM1)—An Increasing Insight Into Its Role In Tumorigenicity And Metastasis. *International Journal of Cancer*. Department of Pharmacy, Rheinische Friedrich-Wilhelms-University Bonn, 53121 Bonn, Germany, pp.Int. J. Cancer: 136, 2504–2514.
57. Liang B, Wang X, Zhang N, Yang H, Bai R, Liu M, Bian Y, Xiao C, Yang Z: 2015 Angiotensin-(1-7) Attenuates Angiotensin II-Induced ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 Expression via the MAS Receptor Through Suppression of P38 and NF- κ B Pathways in HUVECs. *Cell Physiol Biochem*;35:2472-2482. doi: 10.1159/000374047

58. Takada, N.; Uemura, N.; Suenaga, K.; Uemura, D. Structural Determination of Pteriatoxins A, B and C, Extremely Potent Toxins from the Bivalve *Pteria penguin*. *Tetrahedron Lett* 2001, 42, 3495–3497.