

## Biodiversidad marina y diversidad química. Algunos aspectos de su potencial.

JOSÉ DARIAS,<sup>1</sup> MERCEDES CUETO,<sup>1</sup> MARÍA-JOSÉ DARIAS,<sup>2</sup> y LUIS D' CROZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Productos Naturales y Agrobiología. CSIC. La Laguna. e-mail: jdarias@ipna.csic.es

<sup>2</sup>Instituto de Ciencias Marinas de Andalucía. ICMAN-CSIC. Puerto Real, Cádiz. e-mail:  
mariajose.darias@icman.csic.es

<sup>3</sup>Smithsonian Tropical Research Institute. STRI, PO Box 207, Balboa, Universidad de Panamá. e-mail:  
dcroozl@si.edu

### ASPECTOS SOBRE LA BIODIVERSIDAD

Se estima que el 95 % de los océanos del planeta permanecen inexplorados. El proyecto Census of Marine Life (CoML), iniciado en el año 2000, en el que trabajan más de 300 científicos de 53 naciones, estudia la forma de conservar la biodiversidad de los océanos y los beneficios que se pueden obtener de ella (Sanchirico, 2005).

Se sabe que más del 80 % de las especies animales y vegetales se encuentran en el mar, en donde existe una gran diversidad a consecuencia de la variabilidad de los ambientes marinos: amplio rango de temperatura (-2 - 350 °C), de presión (1-1000 atm) y de nutrientes (desde oligotróficos a eutróficos), extensas áreas iluminadas, otras que no reciben radiaciones solares y elevadas concentraciones de iones halógeno. Esta variabilidad ha favorecido la existencia de una ingente especiación en el seno del medio marino, desde los microorganismos hasta los mamíferos, que representa una fuente extraordinaria de información genética, Ray y Grassle (1991).

La mayor diversidad de especies marinas se encuentra en el bentos, en torno a 250.000 especies de plantas frente a las aproximadamente 4.000 existentes en la zona pelágica, Sournia y Chretiennot-Dinet, (1991). En la zona pelágica la diversidad es más elevada en áreas costeras que en las oceánicas, Angel (1993). Un aspecto importante que añadir al estudio de la

diversidad lo constituyen los endemismos, que plantean serios problemas a la hora de diseñar estrategias para su conservación.

Cuando una serie de organismos (microorganismos, plantas, animales...) interactúan entre ellos y con el medio ambiente como una unidad funcional, estamos ante un ecosistema. Los límites de un ecosistema son imprecisos en el medio marino, puesto que los flujos de entrada y salida de materia y energía del sistema, son difíciles de determinar, Solbrig (1991).

Dentro de las áreas costeras existe una amplia variedad de hábitat con elevada diversidad de especies entre las que destacan los manglares y arrecifes coralinos. El ámbito marino muestra un aumento de la diversidad de especies de la epifauna del substrato rocoso, desde el ártico a las zonas tropicales, Kendall y Aschan (1993). El ártico, al ser más joven que el antártico, posee una menor biodiversidad y número de endemismos, Dayton (1994). El largo período de aislamiento geográfico del antártico ha influido en la generación de biodiversidad. Por otro lado, mientras que en el ártico predominan numerosas especies de peces comerciales, el antártico se caracteriza por la existencia de invertebrados, lo que define un patrón latitudinal de la diversidad.

Probablemente, el patrón de diversidad mejor conocido en el mundo marino es el de los géneros y especies de coral, que presentan sus valores de densidad más altos en el archipiélago indonesio disminuyendo al extenderse hacia el oeste a través del Océano

Pacífico (Stehli y Wells, 1971). A lo largo del Océano Índico la diversidad decrece de manera irregular, y posteriormente aumenta en algunos sectores del Mar Rojo y África. El Caribe cuenta con una menor diversidad. Se cree que el archipiélago indonésico es el "epicentro" para la evolución de la biodiversidad tropical marina, Veron (1995). Palumbi (1995) ha demostrado recientemente, con el uso de técnicas de rRNA, que las especies han irradiado desde el centro de la región Indo-Pacífica, lo que define el patrón longitudinal de la diversidad tropical.

#### FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DIVERSIDAD QUÍMICA

La diversidad alfa contribuye a que los organismos marinos (microorganismos, algas e invertebrados) produzcan una gran diversidad de sustancias químicas, también denominadas metabolitos secundarios, Blunt *et al.* (2005). Un individuo contiene alrededor de un millar de productos naturales. La vasta diversidad química que reside dentro de la diversidad biológica de las especies marinas, podría deberse a que los organismos marinos necesitan desarrollarse y sobrevivir en un medio muy competitivo por los recursos. Este hecho les ha obligado a desarrollar mecanismos bioquímicos y fisiológicos que les permiten producir compuestos naturales bioactivos para protegerse de enfermedades virales, de hongos patógenos, de depredadores, así como para otras funciones, como la reproducción y la comunicación. La biosíntesis de metabolitos secundarios en los organismos marinos se encuentra influenciada por las condiciones ambientales predominantes, (presencia de depredadores, infecciones producidas por parásitos, temperatura y profundidad del agua, nivel de nutrientes, etc), así como por factores internos (estado del desarrollo, reproducción, etc). En algunos macroorganismos marinos, la presencia y tipos de simbiosis dentro y/o fuera del tejido del huésped influyen tanto en

la acumulación como en la posterior modificación de los metabolitos secundarios producidos. Debido a estos parámetros cambiantes, el contenido químico de las especies marinas a menudo varía, dependiendo de cuándo y dónde son recolectadas, Faulkner (1992).

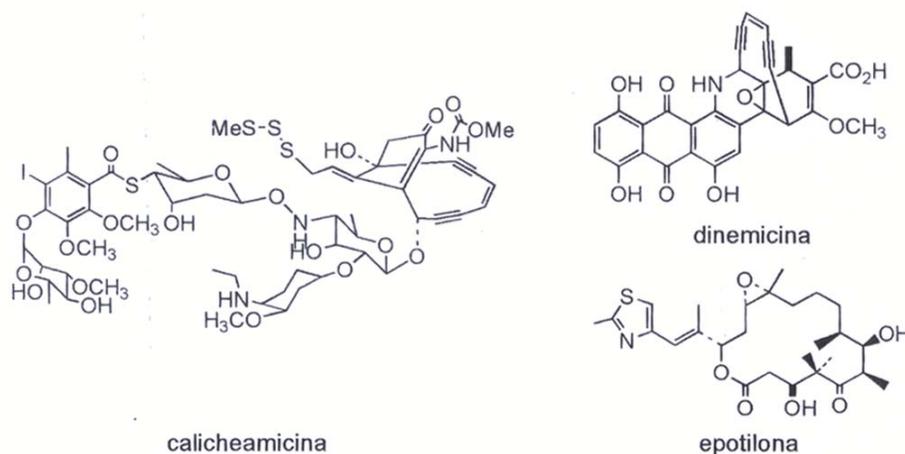
Estos factores deben estar presentes en la mente del químico orgánico, que busca en la diversidad marina nuevas moléculas con propiedades biológicas significativas, aunque, en última instancia la facilidad para encontrar nuevos productos naturales dependerá de su habilidad para identificar y acceder a nueva diversidad genética. Por ejemplo, el descubrimiento del antibiótico antitumoral calicheamicina y dinemicina tuvo su origen en el desarrollo de condiciones de cultivos para actinomicetos del género *Micromonospora* (Lee *et al.*, 1987; Miyoshi-Saitoh, *et al.*, 1991) y el descubrimiento de epotilona, que es un poderoso agente anticanceroso, comenzó con los esfuerzos realizados para cultivar mixobacterias, Nagano *et al.* (2003). El descubrimiento de nuevas clases de productos naturales viene actualmente dominado por los productos naturales marinos obtenidos de fuentes variadas, especialmente de esponjas y de sus microorganismos simbióticos, particularmente bacterias, las cuales habían sido ignoradas con anterioridad, Newman (1989) (Fig. 1).

#### INCREMENTO DE LA DIVERSIDAD QUÍMICA POR LA PARTICIPACIÓN DE HALÓGENOS EN LA BIOSÍNTESIS

El estudio químico sistemático de la diversidad marina es muy reciente si se compara con los estudios realizados con la flora y microorganismos terrestres, los cuales constituyeron la base del desarrollo inicial de los fármacos. La flora tropical ha sido fuente de medicinas durante milenios para los pueblos asentados en esos lugares y más de un centenar de productos farmacéuticos, actualmente en uso, se han obtenido de

plantas, la mayoría previamente utilizadas en la medicina popular. Este interés por investigar plantas terrestres en busca de nuevos agentes farmacéuticos se mantuvo hasta principios de 1970 y hay que señalar que muchos compuestos terapéuticos son originarios de plantas, como por ejemplo: quinina, reserpina, cafeína, cocaína, etc. Sin embargo, la diversidad filética marina no

podía quedar por más tiempo ausente de esta investigación. Con el perfeccionamiento de las técnicas y equipos de buceo, las profundidades marinas son más accesibles y por ello se han comenzado a investigar las plantas del mar, esto es, las algas marinas como fuente de nuevos fármacos y sustancias con propiedades biológicas de interés.



**Figura 1.** El sistema de triples enlaces conjugados (enediino) de calicheamicina y dinemicina se activan para producir una sustancia diradicalaria reactiva que daña el ADN. Epotilona es un inhibidor de la depolimerización de microtubulina con actividad anticancerosa.

En 1970, cuando comenzó la investigación en profundidad de los productos naturales de origen marino, se descubrió que constituían una fuente abundante y diversa de compuestos biológicamente activos. Los avances tecnológicos han permitido agilizar la identificación de sus estructuras y actualmente se conocen las estructuras químicas de más de 10.000 productos de origen marino, Blunt *et al.* (2005), de los cuales un 25 % provienen de algas, un 33 % de esponjas, un 18 % de celentéreos y un 24 % de especies representativas de otros invertebrados, tales como ascidias, moluscos opistobranquios, equinodermos y briozoos.

Las algas rojas fueron los primeros

organismos estudiados, de las que se aislaron productos halogenados que fueron investigados con mucho interés e intensidad, debido a que la incorporación de átomos de halógenos en los procesos biosintéticos era entonces inusual, Martín y Darías (1978). Por ejemplo, se describieron monoterpénos de algas rojas con un contenido en peso del 50% de bromo y un 22% de cloro. La presencia de una gran concentración de iones halógenos en el agua de mar es quizás la característica más diferenciadora entre el medioambiente marino y el terrestre. Un aspecto excepcional de los metabolitos marinos se debe a que sus moléculas poseen numerosos enlaces con halógenos, como el cloro y, especialmente, el bromo. Por

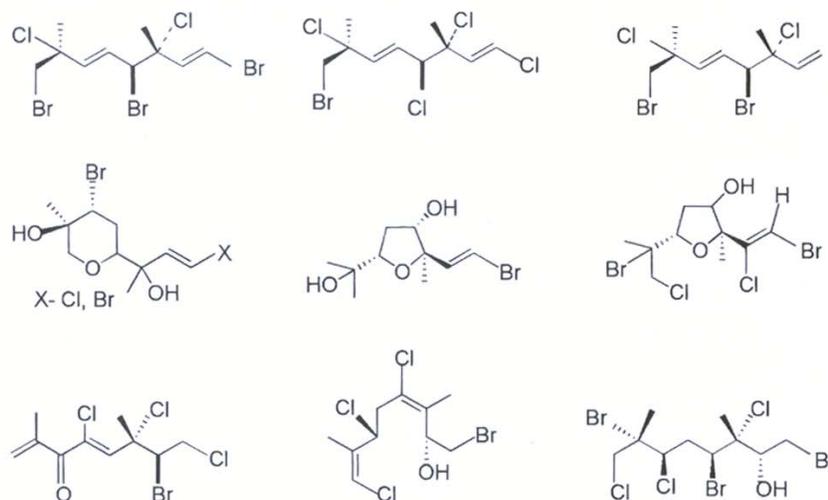
médica de los compuestos de algas, especialmente los halogenados, Fuller *et al.* (1992). Así en 1994 se efectúa un análisis de actividad citotóxica, antimalárica y antimicrobiana de productos naturales obtenidos de algas pardas y rojas recolectadas en diversos lugares del mundo, como La Gran Barrera de Arrecife (Australia), el mar Mediterráneo (España y Malta), el océano Atlántico (Canarias), Nueva Zelanda y Filipinas. De su estudio químico se obtuvieron 69 productos que fueron sometidos a los bioensayos anteriormente mencionados. Muchos de estos productos eran sustancias halogenadas. De las algas pardas se aislaron diterpenos de los tipos estructurales dolabanos, xenicanos, crenulidos, germacrano e hidroazulenoides. De las algas rojas del género *Laurencia* se identificaron sesquiterpenos de ocho tipos estructurales diferentes, además de acetogeninas basadas en esqueletos de 15 átomos de carbono. De los 69 compuestos, en 55 de ellos se encontró una respuesta positiva a una o más de las modalidades de bioensayos realizados, Pietra *et al.* (1997). La diversidad de algas rojas y pardas tiende a predominar en ecosistemas tropicales y semitropicales. Debido, posiblemente, a la presión alimentaria intensa de los herbívoros las algas de estas latitudes producen una gran variedad de metabolitos, biológicamente muy interesantes, Blunt *et al.* (2005).

Una vez establecido que las diferencias físicas entre el medio marino (concentración de halógenos, mayor presión, temperatura, luz, etc.) y el terrestre pueden originar procesos metabólicos diferenciados, cabe preguntarse, teniendo en cuenta que el hábitat puede ejercer influencia, si dentro del propio ambiente marino podría esperarse modificaciones metabólicas. Por ejemplo, ¿en qué extensión se produce variación en la diversidad estructural del metabolismo secundario de especies marinas tropicales, cuando se comparan con aquellas mismas especies procedentes de hábitats australes extremos, como puede ser el medio ambiente

antártico?

*Plocamium cartilagineum* es un alga roja cosmopolita que se encuentra, incluso, en la Antártica. Su distribución latitudinal la convierte en una especie interesante para obtener algunas respuestas a la cuestión anteriormente planteada. De los correspondientes estudios realizados con *P. cartilagineum*, recolectada en distintas áreas geográficas australes, por ejemplo, en una zona cercana a la base antártica española Juan Carlos I, en la Isla Livingston, se obtuvieron numerosas sustancias nuevas, de naturaleza monoterpénica (moléculas con 10 átomos de carbono), que se originan como consecuencia de una inusual participación de oxígeno en la biosíntesis de estos compuestos, Cueto (1994). Los monoterpénos aislados de *P. cartilagineum* de latitudes más bajas se caracterizan por la ausencia de oxígeno y por el elevado número de halógenos que incorporan. En cambio, los productos de las especies australes tienen la particularidad de que el número de átomos de oxígeno que contienen puede superar al de halógenos, lo que sugiere que existe una relación directa entre el contenido de oxígeno de estos metabolitos secundarios y la latitud, y por ello se ha propuesto que esas sustancias se consideran típicamente antárticas o bien de hábitats australes. Es oportuno señalar que del estudio del alga roja *Pantoneura plocamioides*, cuyo hábitat es exclusivamente polar se obtuvieron (Cueto *et al.*, 1996; 1998) sustancias monoterpénicas, algunas de las cuales poseen estructuras químicas idénticas a las aisladas de *P. cartilagineum*. Este es un hecho relevante, ya que no debería esperarse una diversidad química tan similar por cuanto implica una analogía enzimática impropia de especies que, desde el punto de vista taxonómico, pertenecen a órdenes distintos. El análisis de los respectivos genomas podrá establecer una posible correlación filogenia versus latitud. Por lo tanto, el conocimiento de la diversidad química puede revelar pautas interesantes sobre posibles variaciones del

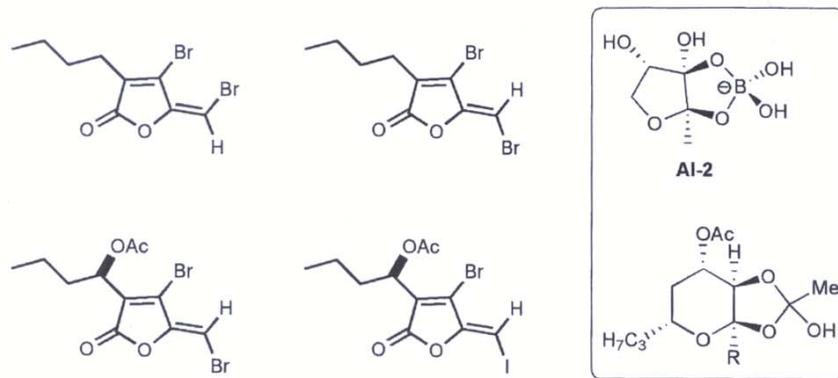
metabolismo secundario en función de la latitud (patrón latitudinal) y, recientemente, la Antártida es objeto de esta atención. (Fig. 3).



**Figura 3.** Los monoterpénos lineales son frecuentes en *Plocamium cartilagineum* de diversas partes del mundo. Las estructuras monoterpénicas de algas rojas de latitudes australes contienen átomos de oxígeno en número superior al de halógenos, y su participación en la biosíntesis da lugar a estructuras cíclicas, piránicas y furánicas sólo encontradas en *P. cartilagineum* de latitudes australes y en *Pantoneura plocamioides*, lo que es sorprendente en especies que pertenecen a distintos ordenes.

El alga roja *Delisea pulchra* (= *fimbriata*), de hábitat antártico y subantártico, llama la atención por sus hojas limpias desprovistas de epífitos (Kazlauskas *et al.*, 1977; Cueto y Darías, 1997). La notable actividad antimicrobiana de su extracto orgánico condujo al descubrimiento de una serie de furanonas halogenadas con estructuras químicas similares a la N-acil-homoserina-lactona (AHL) de origen bacteriano. La AHL es una familia de moléculas que se difunden entre las células y que actúan como señal reguladora (denominada autoinductor-1, AI-1) del comportamiento comunitario de un número de géneros de Proteobacterias en un proceso denominado "quorum sensing" (QS), y que las bacterias gram-negativas usan para coordinarse en su acción patogénica virulenta, Manefield *et al.* (2002). Las

furanonas obtenidas de *D. pulchra* poseen actividad antagonica a las AHL, por lo que defienden a *D. pulchra* frente a una excesiva colonización bacteriana mediante la regulación de la expresión del factor de virulencia requerido para la infección. Las bacterias gram-positivas, por ejemplo *Vibrio harveyi*, han desarrollado un mecanismo alternativo de QS que incluye dos auto-inductores independientes, el ALH (AI-1) y un boratodiéster furanosílico (AI-2). Mientras que AHL es usado por las bacterias para la comunicación entre individuos de una misma especie, AI-2 actúa como una señal química universal para la comunicación entre diferentes especies, es decir, permite al organismo detectar y responder a células bacterianas distintas, Chen *et al.* (2002). (Fig. 4).



**Figura 4.** Las furanonas halogenadas se obtuvieron de *Delisea pulchra* y, por su similitud estructural, son antagonistas de la acción biológica de la AHL, que es la sustancia señal de QS para la acción infecciosa virulenta de las bacterias gram-negativas. Se ha propuesto que el boratofuranosilico AI-2 es una señal química universal para la comunicación entre bacterias. La analogía estructural y estereoquímica del biciclo piranosilico (recuadro), aislado de *Ptilonia magellanica*, sugiere que puede tener una acción agonista/antagonista de AI-2.

*Ptilonia magellanica*, recolectada en el estrecho de Magallanes, que pertenece a la misma familia que *D. pulchra*, es una especie libre de epifitos que colonizan otras algas en un área inmediata. Esta particularidad indujo a realizar su estudio químico para aislar y caracterizar una serie de nuevas sustancias que están relacionadas estructural y estereoquímicamente con AI-2, Lorenzo *et al.* (2005). Se pretende dilucidar un posible rol como agonista/antagonista de AI-2. Actualmente se trabaja con mucha intensidad en la búsqueda de sustancias inhibidoras del QS para su aplicación en la lucha antibacteriana y como una alternativa a los antibióticos, por lo que la investigación es fundamental por su interés biomédico. Los ejemplos citados indican la importancia que la observación de la diversidad del hábitat posee cuando hay que establecer prioridades para el estudio de las especies que la componen.

De especies de la familia Plocamiaceae se han obtenido numerosas sustancias antimicrobianas, antifúngicas, antitumorales y también con una notable actividad herbicida e insecticida. Las propiedades herbicidas e insecticidas de estas sustancias mono-

terpénicas no han de sorprender, pues esto es debido al alto contenido de halógenos bromo y cloro que caracterizan a las especies de esta familia, Argandoña *et al.* (2002). Hay que tener presente que la mayoría de los herbicidas de síntesis incluyen halógenos en sus estructuras. Por lo tanto, determinadas sustancias monoterpénicas polihalogenadas de algas rojas podrían constituirse en herbicidas biológicos alternativos a los de síntesis, sin los efectos medioambientales perniciosos de aquellos. Las algas de las familias Plocamiaceae y Rizofiliaceae, además de contener numerosos metabolitos polihalogenados, se encuentran en cantidades muy abundantes en diferentes lugares del medio marino, lo que las convierte en interesantes candidatas para llevar a cabo un estudio en profundidad de su contenido metabólico desde el punto de vista de la agroquímica.

#### INFLUENCIA DEL ISTMO DE PANAMÁ EN LA BIODIVERSIDAD Y DIVERSIDAD QUÍMICA

La formación del Istmo de Panamá y su influencia en la biodiversidad del Mar Caribe

y del Océano Pacífico oriental tropical sugiere que el estudio de la diversidad química de la biota marina de ambos lados del Istmo puede aportar conocimientos con relación al patrón longitudinal de la diversidad tropical.

El surgimiento del istmo centroamericano fue un importante suceso geológico que dio lugar a la separación de dos océanos y tuvo un profundo efecto sobre la distribución de corrientes marinas y el clima mundial. Hasta hace 15 millones de años, en el espacio que actualmente ocupa Mesoamérica, las aguas del Océano Pacífico y del Mar Caribe se intercambiaban libremente a través de un estrecho profundo entre América del Norte y América del Sur, Coates *et al.* (1992). Existía una fauna marina común, que se movía libremente entre un océano y el otro y con la formación del istmo se dividió lo que había sido una biota marina común. A diferencia del Mar Caribe, cálido a lo largo del año, el Océano Pacífico oriental se volvió más estacional. Así mismo, mientras que una importante parte de la productividad biológica costera en el Caribe quedó íntimamente vinculada a las comunidades bentónicas (como arrecifes de coral, manglares y praderas de hierbas marinas), en el Pacífico oriental la elevada producción planctónica y la gran disponibilidad de nutrientes disueltos se convierte en la principal influencia sobre la ecología costera, Jackson y D'Croz (1997).

En la actualidad se piensa que tan sólo el 10% de las especies son comunes en el Pacífico oriental tropical y el Mar Caribe. Este bajo nivel de coincidencia confirma que el origen de las especies ha sido diferente debido a los cambios geológicos y climáticos señalados, y la evolución tomó caminos separados como consecuencia de la formación ambientes marinos con características completamente distintas.

En el Mar Caribe occidental abundan las áreas de arrecifes de coral que siguen la línea costera. En el Pacífico centroamericano, los arrecifes se encuentran dentro de la

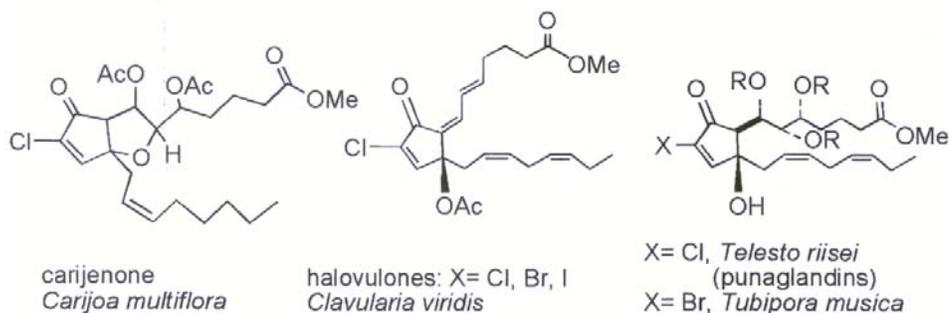
plataforma continental de Mesoamérica, principalmente entre Costa Rica y Panamá, D'Croz y Robertson (1997). En términos generales, se considera que los arrecifes del Pacífico oriental tienen una fauna relacionada con la del Indo-Pacífico, por lo que el estudio de la diversidad química de corales del Pacífico oriental y del lado del Mar Caribe puede aportar datos de interés con relación al patrón longitudinal de la diversidad tropical.

La diversidad biológica, especialmente del lado del istmo que baña el Pacífico, permanece prácticamente inexplorada, lo que ha promovido el inicio de estudios en el año 2002 sobre la diversidad química de especies de corales del pacífico oriental de Panamá. Un octocoral ampliamente difundido por el lado del Pacífico toda Mesoamérica es *Carijoa multijflora* (= *Telesto multijflora*), de cuyo estudio se obtuvo una nueva clase de prostanoides bicíclico, Dorta *et al.* (2004) (Fig. 5).

Las prostaglandinas de origen marino se aislaron por primera vez de un coral del Caribe, *Plexaura homomalla*. Su hallazgo en cantidades importantes ha permitido realizar una ingente investigación sobre estas hormonas de gran interés fisiológico para los humanos, Weinheimer (1973). Los prostanoides caracterizados de algunos corales del pacífico (*Clavularia viridis*, *Carijoa risei*, etc.) incorporan átomos de halógeno en sus moléculas y muchas de ellas exhiben características estructurales (estructuras policíclicas) poco comunes y distintas a las encontradas en las prostaglandinas aisladas de octocorales caribeños. Sin embargo, estas estructuras prostanoides policíclicas sí se repiten en corales del indo pacífico, Dorta *et al.* (2004).

*Elysia* (= *Tridachiella diomedea*) es un molusco sacogloso que pertenece a uno de los pocos grupos de metazoos que retienen y utilizan cloroplastos procedentes de su dieta a base de algas para llevar a cabo fotosíntesis en sus tejidos. Mientras los cloroplastos permanecen fotosintéticamente activos, suministran al molusco una cantidad adicional de energía y, en algunos casos, el

carbono orgánico liberado de la fotosíntesis puede alimentarlos durante algunos meses, incluso privados de su alimentación de algas, Green (2000).



**Figura 5.** La carijenona junto con las halovulonas y punaglandinas se han aislado de especies de corales del pacífico. Estas sustancias poseen características estructurales diferentes a las prostaglandinas de corales procedentes del Caribe.

Los moluscos desprovistos de concha han desarrollado mecanismos de defensa química contra depredadores, algunos liberando productos tóxicos que acumulan de su dieta cuando son atacados, y otros, como en este caso, biosintetizando sustancias repelentes disuasorias mediante la unión de propionato (Davies-Coleman y Garson 1998) para formar sustancias que son características de la familia Elysiidae. De *Elysia diomedea*, recolectada en el costa del Pacífico de Panamá, se obtuvo una serie de policétidos complejos con características estructurales distintas a las obtenidas de especies del género *Elysia* procedentes del Caribe, Cueto *et al* (2005). Sin embargo, al mismo tiempo que se generaron estos resultados, se describió que un sacoglosso del Indo-Pacífico (Manzo *et al.*, 2005) produjo polipropionatos de estructura química similar.

Estos datos apuntan a que la diversidad química se conserva atendiendo a un patrón longitudinal desde el Indo-Pacífico hasta la costa del Pacífico de Mesoamérica. (Fig. 6).

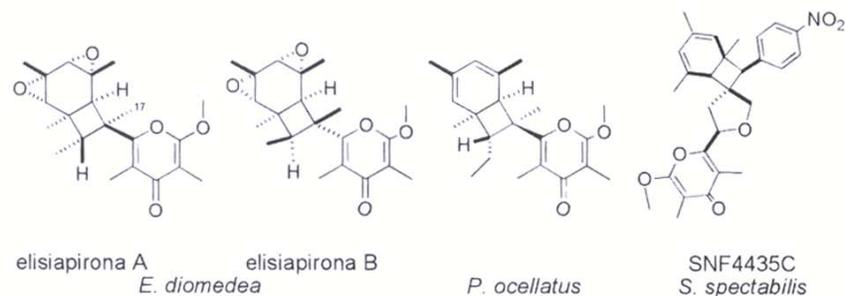
#### ASPECTOS DEL POTENCIAL FARMACOLÓGICO DE LA DIVERSIDAD QUÍMICA MARINA

El estudio de la biodiversidad marina para el descubrimiento de drogas que puedan alcanzar el mercado farmacéutico se ha incrementado en estos últimos años debido a la sustancial mejora de los métodos de cribado biológicos, Angerhofer *et al.* (1993). La actividad farmacológica encontrada en un porcentaje sustancial de compuestos estructuralmente divergentes, aislados de un amplio rango taxonómico de familias, reafirma la potencialidad de los productos marinos como una importante fuente para el descubrimiento de nuevas drogas. De este modo, los productos naturales marinos se han investigado predominantemente por sus propiedades antiinflamatorias, antitumorales, antimicrobianas e inmunosupresoras, (Gordon *et al.*, 1977; McConell *et al.*, 1994).

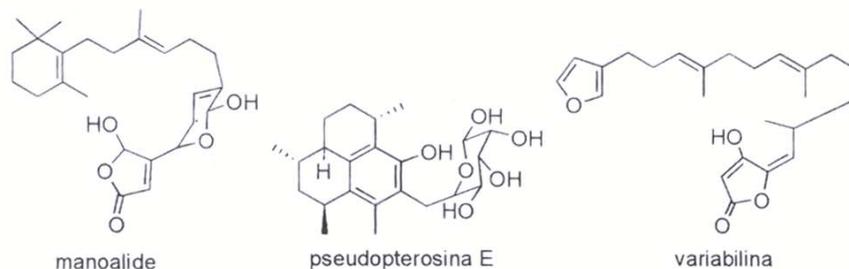
Los organismos marinos son una fuente importante de inhibidores de PLA<sub>2</sub>. Las células de los mamíferos contienen diversas fosfolipasas A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) que juegan un papel clave en la liberación de ácido araquidónico,

dando lugar a la generación de mediadores inflamatorios. Por lo tanto, la inhibición de PLA<sub>2</sub> puede producir la inhibición de respuestas inflamatorias, actuando en etapas

iniciales de la biosíntesis de mediadores inflamatorios, tales como prostaglandinas, leucotrienos y factor de activación de plaquetas.



**Figura 6.** Los polipropionatos obtenidos de sacoglosso del Pacífico: *Elysia diomedea* y *Placobranchus ocellatus*, poseen una porción bicíclica inusual en las moléculas de propionatos obtenidos de sacoglossan del Caribe. La presencia de esta misma unidad de biciclo (2.21)octano en el producto SNF4435, que es un potente inmunosupresor obtenido de *Streptomyces spectabilis*, sugiere que las elisiapironas son de origen microbiano.



**Figura 7.** Algunas sustancias inhibidoras de la fosfolipasa A<sub>2</sub> aisladas de organismos marinos.

Recientemente se han descubierto numerosos productos naturales marinos que son candidatos prometedores como drogas antiinflamatorias, Potts *et al.* (1992). Se ha descrito la actividad antiinflamatoria de la variabilina, sesteterpeno aislado de la esponja *Hemimicela columela*. Esta molécula incorpora en su estructura una unidad de ácido tetrónico que es el principal responsable de la actividad. La sustancia es un inhibidor de las actividades secretoras y citosólica de PLA<sub>2</sub> humanas, las cuales controlan algunas funciones neutrófilas y la producción de eicosanoides *in vitro* e *in vivo*, con actividad

antiinflamatoria después de su administración tópica u oral en animales de laboratorio. Es la primera vez que se encuentra en la naturaleza una sustancia natural con esta doble función. Su rango de actividad como antiinflamatorio de uso tópico es superior al del producto comercial indometacina, Escrig, 1997 (Fig. 7).

La combinación de la diversidad química de los productos naturales marinos con nuevas metodologías de cribado, muchas de ellas basadas en desarrollos actuales de la biología molecular, están abriendo una nueva dimensión en el descubrimiento de drogas,

Suffness *et al.* (1991). Por ejemplo, la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC), que es una proteína disponible mediante técnicas recombinantes, constituye una diana (target) adecuada para el estudio de dolencias relacionadas con lipoproteínas aterogénicas. El barrido de extractos de esponjas reveló que el extracto lipofílico de *Xestospongia wiedenmayer* presenta una actividad inhibidora de PTEC. El fraccionamiento guiado por este bioensayo permitió obtener los compuestos isoméricos wiedeniol A y B, que fueron activos al bioensayo PTEC.

En un intento de encontrar nuevos

inhibidores de VIH se practicó el cribado de 5.000 extractos de organismos marinos y terrestres, utilizando un sistema de ensayo que detecta el enlace de VIH gp 120 con el receptor humano CD4. El extracto derivado de una esponja del Caribe *Batzella sp.* produjo la inhibición del enlace gp120-CD4, lo que permitió identificar los productos batzelladinos A y B como responsables de la actividad, y son los primeros de bajo peso molecular capaces de inhibir esta interacción, lo que demuestra el potencial de los productos marinos como compuestos cabezas de serie en sistemas de ensayos basados en mecanismos de acción (Fig. 8).

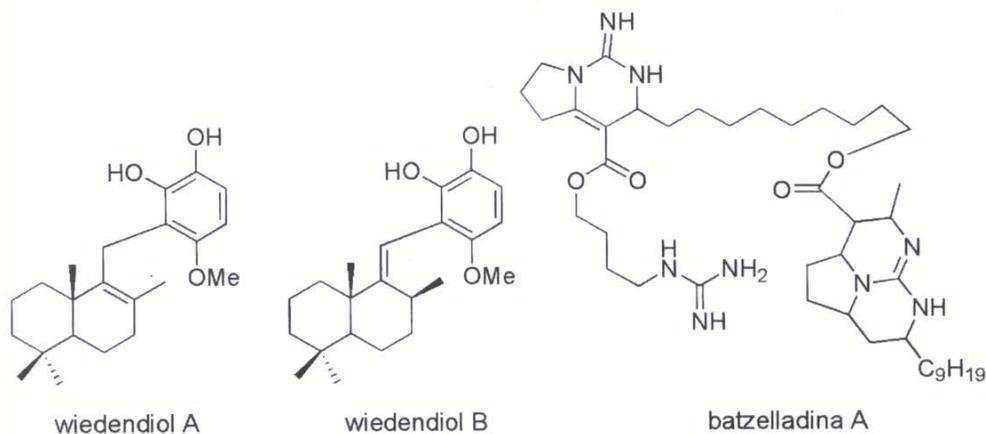


Figura 8. Algunas sustancias de origen marino con mecanismo de acción establecido.

La determinación de los mecanismos biológicos y bioquímicos de la acción terapéutica ha sido esencial para el trabajo de los químicos bioorgánicos. Los productos naturales han servido de plataforma para el desarrollo de nuevos medicamentos; por ejemplo, entre 1981 y 2002, el 5% de los 1031 productos aprobados por la FDA (US Food and Drug Administration) fueron productos naturales. Los productos marinos que actualmente se encuentran en distintas fases de ensayos clínicos, Newman y Cragg (2004) se relacionan en la Tabla 1.

### CONCLUSIÓN

El mar posee una diversidad genética mayor que la del agua dulce o la de la tierra y esta se relaciona, probablemente, con la antigüedad del ambiente marino. Si en la escala del tiempo ecológico se han levantado barreras al intercambio genético, bien físicamente o por la fragmentación de hábitats, entonces se produce pérdida de diversidad genética con presencia de poblaciones marginales. Sin embargo, el aislamiento geográfico de poblaciones a lo

largo del tiempo evolutivo promueve procesos de especiación y el aumento de la diversidad (especiación alopátrica). El estrés asociado a la contaminación también con-

duce a la selección de individuos tolerantes y da lugar a pérdida de diversidad genética. La prevención de la fragmentación del hábitat paliará esta pérdida.

Producto	Organismo	Fase clínica, patología	Empresa
bryostatina I	<i>Bugula neritina</i>	Fase II, cáncer	GPC Biotech
ecteinascidina	<i>Ecteinascidia turbinata</i>	Fase II/III, cancer	PharmaMar
Aplidina	<i>Aplidium albicans</i>	Fase II, cáncer	PharmaMar
discodermolido	<i>Discodermia dissoluta</i>	Fase I, cáncer	Novartis
kahalalido F	<i>Eysia rufescens</i>	Fase II, cáncer	PharmaMar
ES-285	<i>Spisula polynyma</i>	Fase I, cáncer	Rho-GTP inhibitor
KRN-7000	<i>Agelas mauritanus</i>	Fase I, cáncer	Kirin
escualamina	<i>Squalus acanthias</i>	Fase II, cáncer	PharmaMar
Neovastat	escualo	Fase II/III, cáncer	Eterna
GTS-21	<i>Nemertino</i>	Fase I, alzheimer	Taiho
IPL-576,092	<i>Petrosia contignata</i>	Fase II, antiasmático	Aventis
ziconotido	<i>Conus magus</i>	Fase III, neuropatía	Warner Lambert
CGX-1160	<i>Conus geographus</i>	Fase I, dolor	Cognetix, Flan Corp.
HTI286	Esponja	Fase I, cáncer	Wyeth
LAF389	Esponja, Jaspidae	Fase I, cáncer	Novartis
IXL651	Molusco	Fase I, cáncer	Ilex oncology
Cematodina	Molusco	Fase II, cáncer	Knoll
AMM336	<i>Conus catus</i>	Fase I/II, dolor	AMRAD

Tabla 1. Productos marinos en estudios clínicos. Actualizada de Newman y Cragg (2004)

Las especies y la diversidad genética de las comunidades bénticas del mar profundo y de las microbianas, en general, son en gran parte desconocidas y, probablemente, constituyen una rica fuente de diversidad genética. El sistema pelágico tiene una diversidad específica más baja que la de los sistemas bénticos y la incorporación de contaminantes atmosféricos puede ser una amenaza. Las áreas costeras poseen una mayor variedad de hábitats que el océano abierto y si bien los hábitats costeros son muy diversos, sobre ellos se ciernen las mayores amenazas, por lo que en el contexto de la conservación de la biodiversidad marina, son los que deben tener la prioridad más alta para su conservación y vigilancia.

La mayor biodiversidad marina se encuentra en el archipiélago indonésico y disminuye radialmente desde esa área. Los arrecifes coralinos, los bosques de mangle y las áreas de humedales se están destruyendo a una velocidad alarmante. Pero también, hay igual necesidad de proteger los hábitats con biodiversidad moderada y baja.

Más del 70% de la superficie de nuestro planeta se encuentra cubierta por los océanos, en donde tuvo lugar el origen de la vida en la Tierra. En ciertos ecosistemas marinos, como los arrecifes de coral o el fondo de las profundidades oceánicas, se estima que la diversidad biológica es aún mayor que en los bosques húmedos tropicales. Su extensión y diversidad continúa incrementándose a medida que se investigan nuevos ambientes; la abrumadora diversidad biológica de los microbios marinos ha sido muy poco estudiada, Fenical y Jensen (1993). En general, estos recursos permanecen prácticamente inexplorados y constituyen un objetivo esencial para I+D+I. May (1992) estima que existen 500.000 especies de hábitats del mar profundo que aun están por descubrir. Esta cantidad supondría un aumento sustancial con relación a las aproximadamente 300.000 especies marinas conocidas.

La diversidad de las especies marinas,

junto a la diversidad química encontrada en cada especie, constituye un recurso prácticamente ilimitado que puede ser utilizado de forma beneficiosa, a través de la biotecnología, Angerhofer *et al.* (1993), con el fin de desarrollar productos para la agricultura, compuestos farmacéuticos, materiales de investigación médica, enzimas industriales, etc. Es de esperar que un incremento en la inversión para la investigación en este campo dé lugar a nuevos conocimientos básicos y a una mejora de las tecnologías para obtener nuevos fármacos, Fusetani (2000), biomateriales y otros productos, así como a una mayor comprensión de los procesos biológicos en los océanos y su papel en el cambio global.

En definitiva, el conocimiento de las estructuras y actividad de las sustancias naturales, su origen biogenético, almacenaje, transferencia, así como su evolución y destino a través de la cadena trófica permitirá comprender su función y proporcionará información esencial sobre la interacción e interdependencia de los distintos organismos marinos. Todo ello ayudará a proteger los ecosistemas delicados de la polución y la sobreexplotación, entre otros factores negativos para frenar la degradación de la biodiversidad ya que se trata de proceso de difícil reversión.

#### BIBLIOGRAFÍA

- ANGEL, M. V. 1993. Biodiversity of the pelagic ocean. *Conserv. Biol.* 31: 760-72.
- ANGERHOFER C.K., PEZZUTO J.M. 1993. Applications of Biotechnology for Drug Discovery and Evaluation. Pp. 312-365. En: J.M. Pezzuto, M.E. Johnson, H.R. Manasse (eds.). *Biotechnology and Pharmacy*. Chapman and Hall, New York.
- ARGANDOÑA, V. H., ROVIROSA, J., SAN MARTÍN, A., RIQUELME, A., DÍAZ-MARRERO, A-R., CUETO, M., DARIAS, J., SANTANA, O., GUADAÑO, A., GONZÁLEZ-COLOMA, M. 2002. Antifeedant Effects of Marine Halogenated Monoterpenes. *J. Agr. Food*

- Chem.*, 43: 9043- 9046.
- BLUNT, J. W., COPP, B. R., MUNRO, M. G. H., Northcote, P. T., Prinsep, M. R. 2005. Marine Natural Products. *Nat. Prod. Rep.*, 22:15-61 y referencias citadas.
- CHEN, X., SCHAUDER, S., POTIER, N VAN DORSSLAER, A., PELCZER, I., HUGHSON, F. M., BASSLER, B. L. 2002. Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. *Nature*, 415:545-549.
- COATES, A. G., JACKSON, J. B. C., COLLINS, L. S., CRONIN, T. M., DOWSETT, H. J., BYBELL, L. M., JUNG, P., OBANDO, J. A. 1992. Closure of the Isthmus of Panamá: The near-shore marine record of Costa Rica and western Panamá. *Geological Society of America Bulletin.*, 104: 814-828.
- CUETO, M. 1994. *Metabolitos secundarios inusuales de algunas algas rojas de la Antártida, implicaciones taxonómicas y ecológicas*. Tesis Doctoral. Universidad de la Laguna.
- CUETO, M., DARIAS, J. 1996. Uncommon Tetrahydrofuran Monoterpenes from *Pantoneura plocamioides*. *Tetrahedron*, 52: 5899-5906.
- CUETO, M., DARIAS, J., ROVIROSA, J., SAN MARTÍN, A. 1998. Tetrahydropyran monoterpenes from *Plocamium cartilaginium* and *Pantoneura plocamioides*. *J. Nat. Prod.*, 61: 1466-1468.
- CUETO, M., DARIAS, J., SAN MARTÍN, A., ROVIROSA, J. 1997. New acetyl derivatives from *Delisea fimbriata*. *J. Nat. Prod.*, 60: 279-281.
- CUETO, M., D'CROZ, L., MATÉ, J. L., SAN-MARTÍN, A., DARIAS, J. 2005. Elysiapyrones from *Elysia diomedea*. Do such Metabolites Evidence an Enzymatically-Assisted Electrocyclization Cascade for the Biosynthesis of their Bicyclo[4.2.0]octane Core?. *Organic Lett.*, 7: 1931-1935.
- DAVIES-COLEMAN M. T, GARSON M. J. 1998. Marine polypropionates. *Nat. Prod. Rep.*, 15: 477-493.
- DAYTON, P. K. 1994. Polar marine communities. *Amer Zool.*, 34: 90-9.
- D'CROZ, L., ROBERTSON, D. R. 1997. Coastal oceanographic conditions affecting coral reefs on both sides of the Isthmus of Panamá. Proceeding *VIII International Coral Reef Symposium, Panamá*, 2053-2058.
- DORTA, E., DÍAZ-MARRERO, A. R., CUETO, M., D'CROZ, L., MATÉ, J. L., DARIAS, J. 2004. Carijenone, a novel class of bicyclic prostanoid from the eastern Pacific octocoral *Carijoa multiflora*. *Org. Lett.*, 6: 2229-2232.
- ESCRIG, V., ÚBEDA, A., FERRANDIZ, M. L., SÁNCHEZ, J. M., DARIAS, J., ALCARAZ, M. J. PAYA, M. 1997. Variabilin: A Dual Inhibitor of Human Secretory and Cytosolic Phospholipase A<sub>2</sub> with Anti-Inflammatory Activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 282: 123-131.
- FAULKNER D.J. 1992. Chemical Defenses in Marine Molluscs. Pp. 119-163. En: V.J. Paul (ed.). *Ecological Roles of Marine Natural Products*. Comstock Publishing Associates, Ithaca and London.
- FENICAL W., JENSEN P.R. 1993. Marine Microorganisms. A New Biomedical Resource. Pp. 419-457. En: D.H. Attaway, O.R. Zaborsky (eds.). *Marine Biotechnology*. Plenum Press, New York.
- FULLER, R. W., CARDELLINA, J. H., KATO, Y., BRINEN, L. S., CLARDY, J., SNADER, K. M., BOYD M. R. 1992. A pentahalogenated monoterpene from the red alga *Portieria hornemannii* produces a novel cytotoxicity profile against a diverse panel of human tumor cell lines. *J. Med. Chem.*, 16: 3007-3011.
- FUSETANI N. 2000. *Drugs from the Sea*. Pp 1-158. En: N. Fusetani (ed). Kager, Basel.
- GORDON, G. M., NEWMAN, D. J., SNADER, K. M. 1977. Natural Products in Drug Discovery and Development, *J. Nat. Prod.*, 52-60.
- GREEN, B. J., LI, W-Y, MANHART, J. R., FOX, T. C ,SUMMER, E. J., KENNEDY, R. A., PIERCE, S. K., RUMPHO M. E. 2000. Mollusc-Algal Chloroplast Endosymbiosis. Photosynthesis, Thylakoid Protein Maintenance, and Chloroplast Gene Expression Continue for Many Months in the Absence of the Algal Nucleus. *Plant Physiol.*, 124: 331-342.
- JACKSON JBC, D'CROZ L. 1997. The ocean divided. Pp. 38-70. En: A.G. Coates (ed.). *Central America: A cultural and natural history*. Yale University Press, New Haven.
- KAZLAUSKAS, R., MURPHY, P. T., QUINN, R. J., WELLS, R. J. 1977. A new class of halogenated lactones from the red alga *Delisea fimbriata* (Bonnemaisoniaceae). *Tetrahedron Lett.*, 1:37-40.
- KENDALL, M. A., ASCHAN, M. 1993. Latitudinal gradients in the structure of macrobenthic communities: a comparison of Arctic,

- temperate and tropical sites. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.*, 172: 157-169.
- LEE, M. D., DUNNE, T. S., SIEGEL, M. M., CHANG, C. C., MORTON, G. O., BORDERS, D. B. Calicheimicins, a novel family of antitumor antibiotics. 1. Chemistry and partial structure of calicheimicin gamma. *J. Am. Chem. Soc.*, 109: 3464-3466.
- LORENZO, M., CUETO, M., SAN-MARTÍN, A., FAJARDO, V., DARIAS, J. 2005. Pyranosylmagellanicus a novel structural class of polyhalogenated acetogenins from *Ptilonia magellanica*. *Tetrahedron*, 61:9550-9554.
- MANEFIELD, M. RASMUSSEN, T. B., HENZTER, M., ANDERSEN, J. B., STEINBERG, P., KJELLEBERG, S. GIVSKOV M. 2002. Halogenated furanones inhibit quorum sensing through accelerated LuxR turnover. *Microbiology*, 148: 1119-1127.
- MANZO, E., CIAVATTA, M. L., GAVAGNIN, M., MOLLO, E., WAHIDULLA S., CIMINO G. 2005. Pyrone propionates from the Indian Ocean sacoglossan *Placobranchus ocellatus*. *Tetrahedron Letters*, 46: 465-468.
- MARTÍN J., DARIAS J. 1978. Algal Sesquiterpenoids. Pp. 125-173. En: P.J. Scheuer (ed.) *Marine Natural Products: Chemical and Biological Perspectives*. Academic Press, Inc., New York.
- MAY, R. M. 1992. Bottoms up for the oceans. *Nature*, 357: 278-9.
- MCCONELL O.J., LOGLEY R.E., KOEHN F.E. (1996). The Discovery of Marine Natural Products with Therapeutic Potential. Pp. 109-177. En: V.P GULLO (ed.). *The Discovery of Marine Natural Products with Therapeutic Potential*. Butterworth-Heinemann, Stoneham.
- MIYOSHI-SAITOH, M., MORISAKI, N., TOKIWA, Y., IWASAKI, S., KONISHI, M., SAITOH, K., OKI, T. 1991. Dynemicins O, P and Q: novel antibiotics related to dynemicin A isolation, characterization and biological activity. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 44:1037-44.
- NAGANO, S., LI, H., SHIMIZU, H., NISHIDA, C., OGURA, H., ORTIZ DE MONTELLANO, P. R. POULOST. L. 2003. Crystal Structures of Epothilone D-bound, Epothilone B-bound, and Substrate-free Forms of Cytochrome P450epoK. *J. Biol. Chem.*, 278: 44886-44893.
- NAYLOR S., HANKE F.J., MANES L.V., CREWS P. 1983. Chemical and Biological Aspects of Marine Monoterpenes. Pp. 189-241. En: W. Herz, H. Grisebach, G.W. Kirby (eds.). *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. Springer Verlag, Germany.
- NEWMAN, D. J., CRAGG, G. M. 2004. Marine Natural Products and Related Compounds in Clinical and Advanced Preclinical Trials. *J. Nat. Prod.*, 67: 1216-1238.
- NEWMAN D.J., JENSEN P.R., CLEMENT J.J., ACEBAL C. 1989. Pp. 239-251. Novel Activities from Marine-Derived Micro-Organisms. En: A.L. Demain, G.A. Somkuti, J.C. Hunter-Cevera, H.W. Rossmore (eds.). *Novel Microbial Products for Medicine and Agriculture*. Society for Industrial Microbiology.
- PALUMBI, S. R. 1995. What can molecular genetics contribute to marine biogeography? An urchin's tale. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.*, 203: 75-92.
- PIETRA, F. 1997. Secondary Metabolites from Marine Microorganisms: bacteria, protozoa, algae and fungi. Achievements and prospects. *Nat. Prod. Rep.*, 453-464.
- POTTS, B. C., FAULKNER, D. J., JACOBS, R. S. 1992. Phospholipase A<sub>2</sub> Inhibitor from Marine Organisms. *J. Nat. Prod.*, 55: 1701-1717.
- RAY, G. C., GRASSLE, J. F. 1991. Marine biological diversity. *Bioscience*, 41: 453-61.
- SANCHIRICO, J. N. 2005. A social scientist's perspective on the Census of Marine Life Marine Policy, *ASAP*, en prensa.
- SOLBRIG O.T. 1991. IUBS/SCOPE/UNESCO From genes to ecosystems: A research agenda for biodiversity. *IUBS*.
- SOURNIA, A., CHRETIENNOT-DINET, G. 1991. Marine phytoplankton: How many species in the world ocean? *J. Plankton. Res.*, 31:1093-1099.
- STEHLI, F. G., WELLS, J.W. 1971. Diversity and age patterns in hermatypic corals. *Syst. Zool.*, 20: 115-26.
- SUFFNESS S.M., PEZZUTO J.M. 1991. Assay for Cytotoxicity and Antitumor Activity. Pp. 71-133. En: K. Hostettmann (ed.). *Methods of Plant Biochemistry*, Vol. 6, Academic Press, London.
- VERON, J.E.N. 1995. *Corals in time and space*. University of New South Wales Press.
- WEINHEIMER, A.J. 1973. *Prostaglandins from Plexaura homomalla: Ecology, Utilization and Conservation of a Major Medical Marine Resource*. Ed. Univ. of Miami Press.