


La farmacia marina: este animal cura el cáncer

 elmundo.es/papel/historias/2018/04/25/5adf467ce5fdea3a2e8b4641.html

April 25, 2018



Yondelis es un antitumoral procedente del 'Ecteinascidia turbinata'. Ilustración de EMILIO AMADE

25 comentarios [Ver comentarios](#)

En los lugares más recónditos yacen algas o esponjas marinas que atesoran 'diamantes' con un enorme potencial para luchar contra el cáncer o el Alzheimer

Cada vez más proyectos internacionales, instituciones y farmacéuticas invierten sus esfuerzos en el fondo del mar. España está a la cabeza de esta revolución

Las profundidades marinas del planeta atesoran miles y miles de secretos. Entre ellos, las 'perlas' del océano que un día se convertirán en la esperanza de millones de personas afectadas por enfermedades huérfanas de tratamiento o con medicaciones inefectivas. Son las 'joyas' del mañana, en forma de nuevos fármacos.

Hoy, **los océanos son una de las grandes apuestas de la ciencia**. Cada vez más proyectos internacionales, instituciones y farmacéuticas ponen el foco de sus investigaciones en el fondo del mar para luchar contra males tan diversos como el cáncer, la epilepsia o el Alzheimer. Y, en este desafío titánico, España ocupa un lugar relevante.

"El mundo necesita nuevos fármacos, sobre todo antibióticos, y muy urgentemente", sentencia **Fernando Reyes**, director del departamento de Química de la Fundación Medina, dedicada a la investigación de compuestos innovadores. Según argumenta, "el mal uso de este tipo de medicamentos está creando un grave problema de resistencia" que causa al año unas 700.000 muertes en todo el mundo. Y el escenario no es muy prometedor: la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, de no tomar medidas inmediatas, esta cifra alcanzará los 10 millones en el año 2050.

A partir de esta preocupación **nació 'PharmaSea' en 2013, para explorar fondos desconocidos** en busca de nuevos compuestos que permitan afrontar esta amenaza y también contra enfermedades del sistema nervioso central, como la epilepsia y el Alzheimer. Con financiación de la Unión Europea, un total de 24 instituciones de 13 países, entre los que destaca la Fundación Medina y la Universidad de Santiago de Compostela, se han zambullido en los lugares más remotos del planeta.

Gracias a inmersiones en zonas como la Antártida, **han "encontrado moléculas con actividad antimicrobiana**, contra las convulsiones y con capacidad antiinflamatoria", explica Reyes. Pero éste es sólo el inicio de un largo proceso: "Para pasar de la molécula a un fármaco hay que realizar ensayos en animales y después en humanos y eso requiere un nuevo proyecto e inversión renovada".

La mayoría de estos hallazgos se encontraban custodiados por algas y esponjas marinas. "Son las que más moléculas generan para defenderse", argumenta María Jesús Uriz, bióloga marina del Centro de Estudios Avanzados de Blanes del Centro Superior de Investigaciones Científicas (CEAB/CSIC). "Dado que no se pueden desplazar, desarrollan un mecanismo para no ser devoradas que consiste en la continua producción de estas sustancias que se han ido acumulado durante millones de años, formando **estructuras químicas originales, exclusivas, que no tienen réplica en la tierra** y con mecanismos de acción totalmente novedosos", añade esta experta, que desde los años 80 investiga nuevos medicamentos de origen marino en el marco de cinco proyectos europeos y tres nacionales, en colaboración con distintas farmacéuticas europeas y especialmente con Pharmamar.



La esponja *Lithoplocamia lithistoides* se encuentra en investigación para tumores sólidos. Pharmamar

Se ha sondeado el 1% de los océanos y las farmacias ya cuentan con seis medicamentos con extracto marino

Casi todos los fármacos comercializados son de origen terrestre. Por ejemplo, la aspirina procede de la corteza del sauce blanco y la penicilina, de un hongo. Parece que esta vía está muy explorada y además, sólo supone el 30% del planeta. En el 70% restante está por descubrir en el horizonte marino, donde dicen que seguramente haya 100 millones de veces más células que estrellas en el universo.

De toda esta inmensidad marina repleta de diversidad biológica no se ha llegado a sondear ni el 1%. "**Las probabilidades de encontrar nuevos medicamentos aquí son más altas que en la tierra**", apunta Luis Mora, director de la unidad de negocio de Oncología de Pharmamar, empresa española pionera en Biotecnología marina que investiga el universo marino en busca de tratamientos innovadores.

Esta farmacéutica descubrió la que, sin ninguna duda, es la joya de la corona oceánica: **Yondelis (trabectedina)**. Se trata del primer antitumoral del mundo procedente del mar, concretamente del tunicado *Ecteinascidia turbinata*. Europa lo aprobó en 2007 y hoy se comercializa en 80 países como tratamiento para el sarcoma de tejidos blandos y para el cáncer de ovario sensible al platino.

La historia de Yondelis empieza hace algo más de 30 años, con la creación de Pharmamar y las primeras expediciones de buceo en el Mar del Caribe. Como en cada una de estas aventuras submarinas que se realizan (unas cinco al año), un equipo de cinco buzos se sumerge durante tres horas a un máximo de 100 metros en el transcurso de un mes aproximadamente.

En palabras de Mora, "se suelen extraer entre 500 y 1.200 muestras de **distintos organismos: esponjas, estrellas, tunicados, invertebrados en general**". La logística implica el alquiler del barco y congeladores preparados para el adecuado mantenimiento de los organismos extraídos. El equipo de buzos y biólogos marinos se encarga de recoger las muestras, fotografiarlas y asignarles un código de barras que se introduce en el sistema informático, de tal manera que todo queda registrado y sin lagunas en su trazabilidad.

A 20 grados bajo cero, sumergidas en hielo seco, 'viajan' en avión hasta el banco que Pharmamar tiene en Colmenar Viejo (Madrid). "Allí contamos con una **biblioteca de más de 200.000 muestras marinas clasificadas** en una cámara de 120 metros cuadrados por 2,5 metros de alto", describe el experto de dicha farmacéutica. Cada muestra se divide en dos para asegurar una segunda cámara con el mismo potencial.



Aquí empieza la búsqueda de compuestos 'diamante', entre los que se escondía Yondelis. "Comprobamos si las muestras seleccionadas tienen actividad antitumoral contra diferentes tipos de cáncer a través de modelos celulares que tenemos en el laboratorio (de mama, pulmón, ovario, próstata y colorrectal)", apunta Mora. "En caso de haberla, hay que identificar cuál es el extracto químico responsable y una vez se logra, hay que trabajar para reproducir por síntesis química lo que la naturaleza nos da, que no es precisamente fácil".

"Las estructuras moleculares marinas son muy complejas, de millones de años de evolución, explica **Carmen Cuevas**, hoy directora de I+D de Pharmamar y que hace unos 20 años formó parte del equipo de químicos encargados de hacer realidad Yondelis. El objetivo era **replicar en laboratorio la trabectedina que fue aislada** del organismo marino llamado Ecteinascidia turbinata.

Empezaron trabajando a partir del método de síntesis química de **James Corey** (premio

Nobel en 1990). "Tras un largo proceso de prueba error, mezclas y más mezclas de distintos productos reactivos químicos obtenidos de la última tecnología y literatura científica, logramos la síntesis química de la trabectedina", cuenta la investigadora. **"Este es uno de los momentos más emocionantes y especiales**, junto con la aprobación del fármaco por las autoridades regulatorias. Asistir a la viabilidad de un medicamento en el que tú has trabajado para curar personas resulta muy gratificante".

Aunque es todo un hito, con la síntesis química no está todo hecho. Hay que hacer más pruebas celulares, estudiar el mecanismo de acción, dar una forma galénica para administrarlo a un ser vivo (inyectable, gragea, jarabe...), patentarlo, poner en marcha ensayos preclínicos en animales y, **si todo continúa en la misma línea, luz verde a los ensayos en humanos** ya en un marco hospitalario. Esto requiere la presentación previa de toda la documentación ante las instituciones regulatorias pertinentes para que, con su visto bueno, puedan desarrollarse las fases de estudio clínico. La parte final está relacionada con el proceso de regulación y comercialización que, según Mora, "en Europa puede tardar entre tres meses y cuatro años, según el país".

Desde que se descubrió el tunicado que dormía bajo las profundidades del mar 'abrazando' al actual Yondelis hasta que este fármaco cruzó las puertas de las farmacias en España, en 2007, pasaron 28 años. Después, otros cinco medicamentos procedentes del fondo marino siguieron sus pasos y hoy forman parte de la botica oceánica abierta al público, si no en España, en otros países. Para el cáncer, Cytosar-U (Bedford), de la esponja *Cryptotethya crypta*; Halaven (Eisai), de la esponja *Halichodria okadai* y Adcetris (Seattle Genetics), de la liebre marina *Dolabella auricularia*. Prialta (Elan Corporation), del caracol marino, para el dolor neuropático y Lovaza, (GlaxoSmithKline), de los ácidos grasos omega 3 del pescado, para la hipertrigliceridemia.



Aplidium-albicans está a la espera de resolución final de la Comisión Europea para el mieloma múltiple.

En el horizonte marino hay 100 millones de veces más células que estrellas en el universo

"El proceso de investigación y desarrollo de un medicamento es muy largo", apunta Mora. Se calcula que **entre el hallazgo de una molécula y su comercialización son necesarios unos 10-14 años** y más de 2.400 millones de euros, según Farmaindustria. Además, sólo una de cada 10.000 moléculas llegan a comercializarse finalmente.

En la actualidad, existen otros potenciales fármacos marinos en investigación, extraídos en aguas de Tanzania, Kenia y Madagascar, oeste de África, Indonesia, Filipinas, Australia, Océano Índico y parte del Pacífico. Proceden sobre todo de diferentes tipos de esponjas algas y tunicados y en ocasiones, de estrellas y caracoles de mar, babosas marinas, corales, almejas, cartílago de tiburón... Y se estudian para distintos tipos de cáncer, antivirales, Alzheimer, asma, VIH, dolor...

Al mando se encuentran **distintas farmacéuticas como** GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Aventis, Novartis y en un lugar muy destacado la española Pharmamar que, entre otros, tiene en el 'horno': Aplidin (procedente de la ascidia *Aplidium albicans*) está ideado para el mieloma múltiple y está a la espera de la resolución final de la Comisión Europea; Zepsyre, análogo sintético de Yondelis, en desarrollo clínico para el de pulmón microcítico; y PM184, cuyo origen es la esponja *Lithoplocamia lithistoides* y su objetivo serán los tumores sólidos y el cáncer colorrectal.

Tesoros encontrados en el fondo de océanos lejanos y **también en aguas españolas**, como Aplidin, encontrado en el tunicado *Aplidium albicans* en Islas Baleares. Yacen durante millones de años escondidos entre algas, esponjas, tunicados e invertebrados,

preparándose para algún día ser descubiertos y embarcarse en una misión terrestre: el tratamiento de enfermedades como el cáncer o el Alzheimer.

Prótesis con 'esencia' de algas

Más allá de la búsqueda de nuevos fármacos antitumorales o antivíricos en el fondo del mar, existen otros proyectos inspirados en el océano. Por ejemplo, el proyecto europeo Nomofilm, coordinado por ISGlobal (centro impulsado por la Fundación Bancaria "la Caixa") y en el que participan 15 instituciones públicas y privadas de nueve países. El objetivo: buscar nuevas biomoléculas en microalgas con actividad contra las bacterias y los hongos que provocan infecciones asociadas a prótesis y catéteres.

Aproximadamente el 7,5% de los 800.000 implantes que se colocan cada año en la Unión Europea se complican con infecciones que en la mayoría de los casos (60%-70%) no responden a los antibióticos actuales. Tal y como explica la investigadora Sara Soto, responsable del proyecto coordinado por ISGlobal, "este problema conduce a un rechazo del implante y obliga a un reemplazamiento, es decir, una nueva intervención quirúrgica que se asocia a un coste entre 30.000 y 50.000 euros por paciente".

De las tres colecciones de organismos marinos procedentes del atlántico y de océanos tropicales, "los primeros resultados son prometedores en cuanto a que sí hay moléculas capaces de inhibir las bacterias y hongos que se forman con las prótesis y los catéteres". Aún hay que constatarlo y testarlo en animales para descartar su toxicidad en humanos. La idea es que las prótesis y los catéteres incorporen estas nuevas biomoléculas, evitando así la colonización microbiana y fúngica y el reemplazo de las mismas.

Por otro lado, ISGlobal también está implicado en otra investigación relacionada con las profundidades del océano y la malaria. Un estudio publicado en la revista 'Scientific Reports' señalaba en 2016 la capacidad antimalárica de polisacáridos sulfatados derivados de pepinos de mar, algas rojas y esponjas marinas. Dichos compuestos inhiben de manera significativa y a concentraciones bajas (en las que no tienen actividad anticoagulante) el crecimiento de 'Plasmodium falciparum'. "Dados los esperanzadores resultados in vitro, nos planteamos hacer ensayos in vivo con ratones enfermos", señala Xavier Fernández-Busquets, responsable de la unidad mixta Instituto de Bioingeniería de Cataluña IBEC/ISGlobal. Estos polisacáridos con baja actividad anticoagulante podrían desempeñar un doble papel: "como fármacos inhibiendo el crecimiento del parásito y a la vez promoviendo la respuesta inmune contra el mismo. El siguiente paso será avanzar hacia ensayos clínicos".

TE PUEDE INTERESAR

Relacionados

- [Ciencia y Salud](#)
- [salud](#)

Noticias relacionadas

1. [Nuevo avance en la vacuna contra la tuberculosis](#)

2. La mitad de las personas con trastorno bipolar no está diagnosticada
3. 'Tener un cuerpo que siente es lo que nos hace humanos'