

# Compuestos bioactivos derivados de moluscos marinos

*Bioactive compounds derived from marine mollusks*

## Resumen

Los compuestos bioactivos son compuestos que pueden tener un efecto positivo en los organismos. Las propiedades benéficas que presentan han permitido el desarrollo de la industria alimentaria, cosmetológica, farmacológica, y para el desarrollo de nuevos materiales. Los organismos marinos son una fuente promisoría de compuestos bioactivos, ya que se desarrollan en diferentes nichos ecológicos, permitiendo la síntesis de una variedad de moléculas, con diferentes estructuras químicas y bioactividades. En la presente revisión se muestran los compuestos bioactivos de moluscos, tanto de extractos crudos, es decir de una mezcla de compuestos obtenidos de un tejido u organismo, como de compuestos que han sido aislados de los extractos, conocidos como compuestos puros, que se han descrito de 2010 a 2020, dentro de los cuales destacan compuestos con actividad osteogénica, de adhesión, antagonista de los canales de calcio, anticoagulante, antifúngico, antimicrobiano, entre otros. Así mismo, se describen los compuestos bioactivos más estudiados basados en su bioactividad, osteogénicos, péptidos antimicrobianos y proliferativos. Además, se incluyen los compuestos bioactivos derivados de moluscos que se encuentran aprobados por la Administración de Alimentos y

Recursos Naturales y Sociedad, 2021. Vol. 7 (2): 61-84. <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2021.07.02.0005>

Crisalejandra Rivera Pérez<sup>1\*</sup>, Norma Y. Hernández Saavedra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CONACYT-Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste (CIBNOR), La Paz, Baja California Sur, México.

<sup>2</sup>Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste (CIBNOR), La Paz, Baja California Sur, México.

\*Autor de correspondencia: [crivera@cibnor.mx](mailto:crivera@cibnor.mx)



Medicamentos de Estados Unidos y los que se encuentran en fase clínica I, II y III. Finalmente, se hace hincapié en las áreas de conocimiento que se necesita reforzar para el mejor entendimiento de estos compuestos y su potencial aplicación en la industria.

**Palabras clave:** moluscos, bioactivo, osteogénicos, antimicrobianos, proliferativos.

## Abstract

The bioactive compounds are molecules that can have a positive effect on organisms. The beneficial properties they present have allowed the development of the food technology, cosmetic, pharmaceutical, and for the development of new materials. The marine organisms are a promising source of bioactive compounds, since they develop in different ecological niches, allowing the synthesis of a wide range of biomolecules with different chemical structures and bioactivities. This review shows the bioactive compounds from Mollusks, both from raw extracts, a mixture of compounds obtained from tissues or full organism, and compounds isolated from raw extracts known as pure compounds, described from 2010 to 2020, such as osteogenic, adhesion, calcium channel antagonist, anticoagulants, antifungal, among others. Likewise, the most studied bioactive compounds based on their bioactivity, osteogenic, antimicrobial peptides and proliferative are described. In addition, it includes the bioactive compounds derived from mollusks that are approved by the Food and Drug Administration of the United States and those that are in clinical phase I, II and III. Finally, emphasis is placed on the areas of knowledge that need to be strengthened for

a better understanding of these compounds and their potential application in the industry.

**Keywords:** Mollusks, bioactive, osteogenic, antimicrobial, proliferative.

## Introducción

La palabra compuesto bioactivo procede del griego *bios*, vida y *activus*, con energía, y refiere a todas aquellas sustancias que, aunque se encuentran en baja concentración (p. ej. omegas y antioxidantes en alimentos), tienen un efecto positivo o negativo en un organismo, mientras que un compuesto activo refiere a la molécula activa que ejerce una función fisiológica en el organismo (p. ej. farmacológica, inmunológica o metabólica).

Los compuestos bioactivos varían en naturaleza y estructura, lo que impacta directamente en la biodisponibilidad

(cantidad absorbida, metabolizada y utilizada) y en sus propiedades biológicas (Septembre-Malaterre *et al.*, 2018).

Se pueden encontrar en organismos vivos como bacterias, hongos, plantas, insectos y organismos marinos (Chandika *et al.*, 2015; Zeb y Lee, 2021). Sin embargo, también se pueden obtener de manera sintética para obtener compuestos similares a los que se encuentran en la naturaleza o completamente diferentes (Katz *et al.*, 2011).

Los compuestos bioactivos se han estudiado ampliamente por el impacto positivo en las funciones en los organismos y su influencia en el estado de salud (Kitts y Weiler, 2003). Estos compuestos son capaces de modular los procesos metabólicos a través de su capacidad antioxidante (secuestrador de radicales libres), inhibición de receptores, inhibición y/o inducción de enzimas y la expresión de genes (Carbonell-Capella *et al.*, 2014), por lo que tienen gran potencial terapéutico (Siriwardhana *et al.*, 2013).

Los compuestos bioactivos se han clasificado basado en su tamaño como 1) pequeñas (p. ej. ácidos grasos, terpenoides, esteroides, etc.) y 2) grandes (p. ej. polisacáridos, ácidos nucleicos y proteínas) (Zeb y Lee, 2021). Sin embargo, la clasificación más usada los separa en compuestos orgánicos (p. ej. lípidos, proteínas y derivados, carbohidratos, terpenoides y compuestos fenólicos) o inorgánicos (minerales) (Hamed *et al.*, 2015).

Una de las fuentes de compuestos bioactivos más exploradas es la de origen marino. Los ecosistemas marinos presentan una gran variedad de ambientes (p. ej. humedales, bahías, ventilas hidrotermales con temperaturas de hasta 350 °C, etc.) donde habitan una gran diversidad de organismos, con adaptaciones metabólicas que les permiten producir moléculas bioactivas en elevadas concentraciones, que se liberan al medio acuoso como mecanismo de

defensa ante depredadores (Costa-Lotufo *et al.*, 2009).

En la última década se han descrito 1,145 compuestos naturales de moluscos (Benkendorff *et al.*, 2015), de los cuales solo el 1% se ha estudiado por su potencial actividad biológica (Ahmad *et al.*, 2018). Los principales estudios de estos compuestos se han enfocado a su potencial uso en la industria farmacéutica por su actividad osteogénica, adhesión, anticoagulante, antimicrobiano, anti-inflamatorio, entre otros.

En la industria alimentaria se han descrito varios compuestos bioactivos de origen marino que se emplean como nutraceuticos, los cuales son alimentos o ingredientes de alimentos que ejercen una acción benéfica en la salud del hombre (Guzmán *et al.*, 2009).

Actualmente, existen al menos doce productos comerciales derivados de diferentes especies

de moluscos que se comercializan como nutraceuticos (Chakraborty y Joy, 2020). Las principales fuentes de estos nutraceuticos son ostras, mejillones y abulones, y su uso terapeutico es principalmente para el tratamiento de artritis, suplemento con actividad anti-inflamatorio y fortalecimiento del sistema inmune (Chakraborty y Joy, 2020). Sin embargo, solo tres compuestos bioactivos con propiedades farmacologicas han sido aprobados por la Administraci3n de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en ingl3s) y al menos diez se encuentran en fase cl3nica.

De acuerdo con la Organizaci3n Mundial de la Salud (2019), se ha solicitado la b3squeda de compuestos que hagan frente a pat3genos considerados prioritarios a nivel mundial, pero solo se han presentado 32

opciones de antibi3ticos que se encuentran en desarrollo cl3nico, de los cuales solo seis se han clasificados como innovadores, y ninguno es de origen marino. El incremento en la resistencia de f3rmacos ha propiciado la b3squeda de nuevas fuentes de compuestos que puedan ayudar a solventar esta problem3tica y las fuentes de origen marino han mostrado, desde hace dos d3cadas, que existen candidatos prometedores.

La b3squeda de compuestos bioactivos en organismos marinos en M3xico a3n es incipiente, sin embargo, M3xico puede ser un motor de desarrollo para la industria farmac3utica debido al extenso mar territorial que posee y la variedad de ambientes marinos que aloja; lo que lo hace un nicho para potencialmente descubrir nuevos compuestos bioactivos que coadyuven a solucionar algunas de las problem3ticas de salud p3blica nacional e internacional y, de esta forma, impactar en el desarrollo econ3mico.

### ***Compuestos bioactivos en moluscos de origen marino***

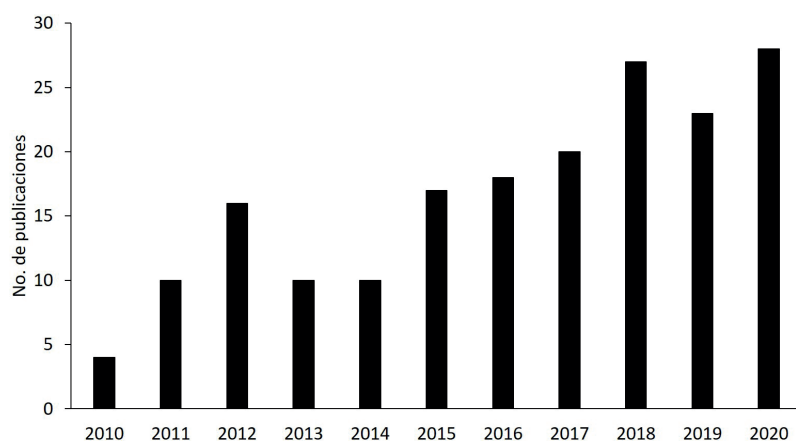
Mollusca es el segundo filo de organismos m3s diverso en la tierra, constituyen alrededor del 7% de todos los organismos (Ruppert y Barnes, 1996). Hay 52,000 nombres de especies de moluscos marinos (Bouchet y Duarte, 2006) y se ha estimado una diversidad de especies de 100,000 – 200,000 (Pechenik, 2000). Los moluscos no s3lo son diversos en t3rminos de especies, sino tambi3n en la morfolog3a y los ecosistemas donde se desarrollan, los cuales son complejos, con un amplio rango de l3mites de presi3n de 1 a 1000 atm, variaci3n en la disponibilidad de nutrientes (oligotr3fico o eutr3fico), condiciones t3rmicas que van desde congelamiento en el Ant3rtico a m3s de 350 °C en las ventilas hidrotermales (Costa-Lotufo *et al.*, 2009).

Los ecosistemas marinos han moldeado a estos organismos para producir compuestos bioactivos con una gran variedad de estructuras químicas que no se encuentran en organismos terrestres (Odeleye *et al.*, 2019) y que poseen una potencial bioactividad. Si bien, se han descrito más de 1,000 moléculas naturales derivadas de moluscos (Benkendorff *et al.*, 2015), solo se ha estudiado el potencial bioactivo del 1% de estos compuestos (Ahmad *et al.*, 2018).

Entre los compuestos bioactivos que se han descrito se incluyen proteínas, polisacáridos, pigmentos, terpenos y esteroides (Gerwick y Moore, 2012); los terpenos y esteroides se han encontrado diferencialmente entre gasterópodos y bivalvos en un 55 y 41%, respectivamente (Chakraborty y Joy, 2020).

De acuerdo a una búsqueda en PubMed del National Library of Medicine (NCBI), empleando las palabras clave “bioactive compound + Mollusk”, de 2010 a 2020 ha habido un incremento en el número de publicaciones de compuestos bioactivos de moluscos (Figura 1), siendo el 2020 con el mayor número de publicaciones (28 publicaciones).

Estas investigaciones han identificado una gran cantidad de compuestos bioactivos de diferente naturaleza



**Figura 1.** Publicaciones de compuestos bioactivos de moluscos del 2010 al 2020, obtenidos de PubMed. Se empleó la palabra clave bioactive compounds +mollusk.

bioquímica, p. ej. proteínas, polisacáridos, nácar, alcoholes, etc. (Tabla 1), donde las principales especies estudiadas son bivalvos.

De 2010 a 2020, se han descrito al menos 32 compuestos bioactivos, de los cuales solo 11 son compuestos puros (Tabla 1). Estos compuestos se han obtenido de extractos de organismos completos, sangre, concha de moluscos, órganos individuales o compartimentos celulares (Armishaw, 2010; Kim *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2012; Nguyen *et al.*, 2014; Oliveira *et al.*, 2012). En algunos casos, los extractos crudos derivados de estos tejidos u órganos han sido sometidos a hidrólisis con enzimas comerciales, resultando en una mezcla compleja de péptidos con bioactividad, mientras que un limitado número de investigaciones purifica los compuestos bioactivos.

**Tabla 1.** Compuestos bioactivos de moluscos marinos descritos de 2010-2020.

Especie	Naturaleza	Bioactividad	Observaciones	Referencia
<i>Pteria martensii</i>	Nácar	Actividad osteogénica	Inactivación de osteoclasto.	Kim <i>et al.</i> , 2012
<i>Crassostrea gigas</i>	Nácar	Actividad osteogénica	Actividad osteogénica.	Oliveira <i>et al.</i> , 2012
<i>Haliotis discus hannai</i>	Extracto del sistema digestivo	Actividad osteogénica	Incremento en fosfatasa alcalina y en los niveles de mineralización.	Nguyen <i>et al.</i> , 2014
<i>Pinctada fucata</i>	Extracto de concha soluble	Actividad osteogénica	Diferenciación de osteoblastos.	Chaturvedi <i>et al.</i> , 2013
Mejillones (varias especies)	Adhesina	Adhesión	Fabricación sólida de forma libre usando adhesinas de mejillones.	Hong <i>et al.</i> , 2012
<i>Conus magus</i>	Péptido ( $\alpha$ -conotoxina)	Antagonista de los canales de calcio.	Producto comercial ziconotide (Prialt®).	Armishaw, 2010
<i>Terebra variegata</i>	Péptido	Antagonista de los canales de calcio.	Péptido rico en puentes disulfuro.	Anand <i>et al.</i> , 2014
<i>Haliotis discus hannai</i> Ino	Polisacáridos sulfatados	Anticoagulante	Anticoagulante.	Li <i>et al.</i> , 2011
<i>Nodipecten nodosus</i>	Heparan sulfato	Anticoagulante	Actividad anticoagulante, inhibidor de tromboplastina y factor Xa.	Gomes <i>et al.</i> , 2010
<i>Melo melo</i>	Extracto	Antifúngico	Inhibición de <i>Trichophyton mentagrophytes</i> y <i>Aspergillus flavus</i> .	Sivasubramanian <i>et al.</i> , 2011
<i>Paphia malabarica</i> , <i>Villorita cyprinoides</i>	Extracto crudo	Anti-hipertensivo	Inhibidor de ACE-ciclooxigenasa, y $\alpha$ -glucosidasa.	Joy <i>et al.</i> , 2016
<i>M. edulis</i>	Extracto de lípidos	Anti-inflamatorio	-	McPhee <i>et al.</i> , 2010
<i>Paphia malabarica</i>	Meroterpeno 2H piranoide	Anti-inflamatorio	Actividad contra ciclooxigenasa y lipoxigenasa.	Joy y Chakraborty, 2017
<i>Villorita cyprinoides</i>	Esteroles	Anti-inflamatorio	Actividad contra ciclooxigenasa y lipoxigenasa.	Joy y Chakraborty, 2018
<i>Paphia malabarica</i> , <i>Villorita cyprinoides</i>	Extracto	Anti-inflamatorio	Inhibidor de ACE-ciclooxigenasa, y $\alpha$ -glucosidasa.	Joy <i>et al.</i> , 2016
<i>Mytilus galloprovincialis</i>	Péptido (myticin C)	Antimicrobiano	-	Balseiro <i>et al.</i> , 2011
<i>Drupa margaritcola</i>	Diterpenoide	Antimicrobiano	Actividad contra <i>S. typhimurium</i> , <i>V. cholerae</i> , <i>B. subtilis</i> .	Chellaram, 2014
<i>Perna viridis</i>	Extracto	Antimicrobiano	Efecto sobre <i>E.coli</i> K1, <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> .	Kiran <i>et al.</i> , 2014
<i>Arca inflata</i>	Proteína (Subunidad Hb-I de la hemoglobina)	Antimicrobiano	Acción antibacterial contra bacterias Gram (+) y Gram (-).	Li <i>et al.</i> , 2017
<i>Anadara granosa</i>	Extracto crudo	Anti-microbiano	Actividad inhibitoria contra <i>V. Harvey</i> .	Kumar <i>et al.</i> , 2017
<i>Haliotis fulgens</i> , <i>Haliotis corrugata</i>	Extracto hidrolizado	Antimicrobiano	Inhibición de <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. thyphi</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> y <i>B. subtilis</i> .	Ponce, 2015
<i>Crassostrea gigas</i>	3,5-dihidroxi-4-metoxibencil alcohol	Antioxidante	Actividad antioxidante de lipoproteínas de baja densidad.	Watanabe <i>et al.</i> , 2012

<i>Haliotis discus hannai</i>	Péptido	Anti-proliferativo	Inhibición de la señalización de $\alpha$ -catenina.	Kim <i>et al.</i> , 2016
<i>Patinopecten yessoensis</i>	Extracto crudo	Anti-proliferativo	Inhibición de células cancerígenas por regulación de los genes p53 y p21	Lee <i>et al.</i> , 2017
<i>Mytilus coruscus</i>	Extracto de lípidos	Anti-tumoral	Apoptosis de células cancerígenas.	Kim <i>et al.</i> , 2011
<i>Mytilus galloprovincialis</i>	$\alpha$ -D-galactosa-lectina	Citotóxico	Efecto sobre células con linfoma.	Casas <i>et al.</i> , 2011
<i>Haliotis discus discus</i>	Proteína	Inhibidor de proteasa	Participa en el sistema inmune	Wickramaarachchi <i>et al.</i> , 2013
<i>Mytilus galloprovincialis</i>	Extracto de proteína	Proliferativo	Inductor de células epiteliales en quemaduras de piel.	Badiu <i>et al.</i> , 2010
<i>Mytilus edulis</i> , <i>Crassostrea gigas</i>	Extracto crudo	Proliferativo	Reducción de colágeno tipo I.	Latire <i>et al.</i> , 2017
<i>Meretrix meretrix</i>	Oligopéptidos	Proliferativo	Inhibición de la ruta de apoptosis.	Huang <i>et al.</i> , 2017
<i>Villorita cyprinoidea</i>	Extracto crudo	Proliferativo	Actividad de protección del hígado.	Ajithkumar <i>et al.</i> , 2012
<i>Haliotis discus hannai</i> Ino	Extracto crudo acuoso e hidrolizado	Proliferativo	Actividad anti-inflamatoria de macrófagos.	Hasnat <i>et al.</i> , 2015
<i>Octopus vulgaris</i>	Péptido	Quimioattractante	Incrementa la movilidad del esperma.	De Lisa <i>et al.</i> , 2013
<i>Haliotis rubra</i>	Hidrolizado de vísceras	Sanguíneo	Actividad anti trombótico y anticoagulante	Suleria <i>et al.</i> , 2017
<i>Macra veneriformis</i>	Extracto crudo de polisacáridos	Sanguíneo	Anti-hiperglucémico	Wang <i>et al.</i> , 2011

Las principales bioactividades que se han demostrado de los compuestos obtenidos de moluscos, incluyen actividad antimicrobiana, anti-inflamatoria, anti-cancerígena, antioxidante, bioadhesiva y anti-hipertensiva (Balseiro *et al.*, 2011; Hong *et al.*, 2012; Joy *et al.*, 2016; Joy y Chakraborty, 2017; Kim *et al.*, 2016; Watanabe *et al.*, 2012)-

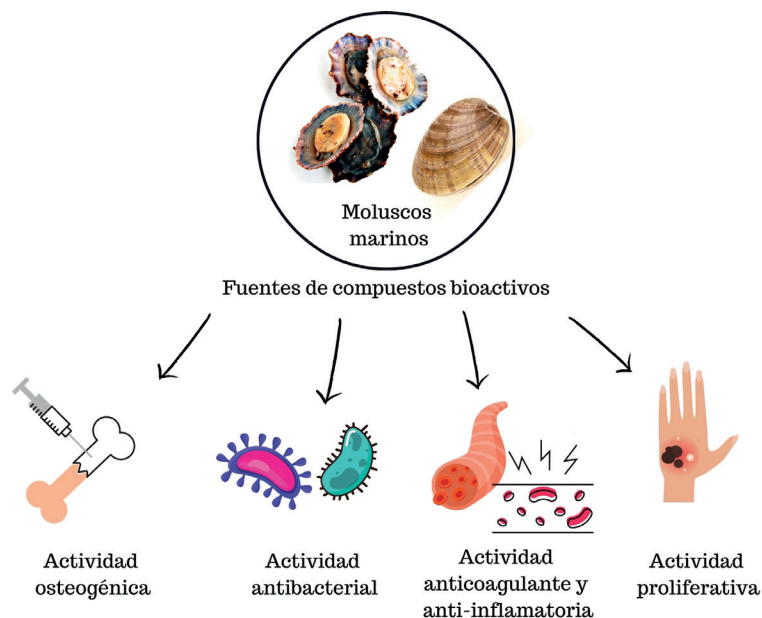
El análisis de los reportes de los últimos 10 años destaca las actividades osteogénicas, antimicrobiana y proliferativa de los compuestos bioactivos derivados de organismos marinos (Figura 2). A continuación, se les describe.

### **Actividad osteogénica**

La osteogénesis es el proceso a través del cual ocurre la formación de tejido óseo, mediante la activación de

las células llamadas osteoblastos. Este proceso se lleva a cabo mediante dos mecanismos de osificación, la osificación intramembranosa y la endocondral. La osificación intramembranosa es el proceso mediante el cual se forman los huesos parietales, frontales, occipitales, temporal y los huesos viscerocráneo (mandíbula, maxilar superior, etc.), mientras que la endocondral

se encarga de la formación de cartílago a partir de tejido embrionario y su posterior osificación (Setiawati y Rahardjo, 2018).



**Figura 2.** Actividades bioactivas de moluscos marinos. El esquema muestra cuatro bioactividades de compuestos bioactivos derivados de moluscos marinos, actividad osteogénica, actividad anticoagulante y anti-inflamatoria, y actividad proliferativa.

Existen varias enfermedades óseas en humanos que incluyen osteoporosis, debilidad de los huesos por problemas de baja densidad ósea; osteogénesis imperfecta, enfermedad hereditaria que hace que los huesos sean frágiles y quebradizos; la enfermedad de Paget que interrumpe el reemplazo de tejido ósea viejo por nuevo; y cáncer e infecciones en hueso (El-Gazzar y Hogler, 2021). Estas problemáticas han promovido la búsqueda en diferentes fuentes de compuestos bioactivos con actividad osteogénica.

Uno de los ejemplos de compuesto bioactivo osteogénico es el nácar, el cual es derivado de moluscos marinos y está formado por una matriz orgánica compuesta principalmente de proteínas. Esta matriz orgánica representa el 1% del total de la concha de moluscos (Lowenstam y Weiner, 1989).

La aplicación de la matriz orgánica en líneas celulares ha demostrado que es responsable de la activación de los osteoblastos (Chaturvedi *et al.*, 2013; Rousseau *et al.*, 2003; Rousseau *et al.*, 2008), permitiendo la reconstrucción de defectos maxilares (Atlan, 1999), sin embargo, aún se desconoce las proteínas responsables de la bioactividad.

El proceso de remodelación de hueso está dictado por dos tipos de células óseas, los osteocitos y los osteoclastos. Estas células son responsables de reemplazar cartílago por hueso, mediante la invasión de los osteoclastos, disolviendo el cartílago, para que los osteoblastos lo reemplacen por hueso. Este proceso está mediado por vías de señalización que incluyen al menos 24 genes, p. ej. JNK y Fra-1 (Mikan y Oliveros, 2007), los cuales se ha encontrado que pueden ser estimulados mediante el



nácar de algunos moluscos (Kim *et al.*, 2012) y por proteínas aisladas de la concha de ostiones como las proteínas gigasin-2 y cistatin A2 (Oliveira *et al.*, 2012).

Además del uso de proteínas aisladas de la concha de moluscos, se han observado resultados prometedores empleando extractos del sistema digestivo de abulón (*H. discus hannaí*). Los extractos son capaces de incrementar la actividad de fosfatasa alcalina y los niveles de mineralización en líneas celulares de osteoblastos (Nguyen *et al.*, 2014). Estos resultados son comparables a los actuales tratamientos con compuestos activos como bifosfonatos (alendronato, risedronato, etidronato y zoledronato), los cuales son inhibidores de la resorción ósea mediante la disminución de los osteoclastos y estimulación de la apoptosis (Lewiecki, 2010).

El estudio de las proteínas de la concha de moluscos se ha intensificado en los últimos años por las propiedades que se les han descrito. Estas propiedades incluyen características mecánicas importantes (resistencia a fractura superior a la del hueso humano), actividad osteogénica y biocompatibilidad con las células de hueso humano, permitiendo la diferenciación de osteoblastos en cultivos celulares.

### ***Péptidos con actividad antimicrobiana***

La actividad antimicrobiana es la capacidad que tiene un compuesto para inhibir el crecimiento de colonias microbianas, o para eliminarlas. Entre los compuestos bioactivos se incluyen a los péptidos antimicrobianos (AMPs), que existen en varios organismos incluyendo bacterias, hongos, animales y plantas (Jenssen *et al.*, 2006) y representan uno de los sistemas de defensa de organismos

multicelulares (Zhang y Gallo, 2016).

Los AMPs consisten en péptidos compuestos de 10 – 50 aminoácidos, en la mayoría de los casos, los AMPs tienen carga positiva (Zhang y Gallo, 2016). Los AMPs se han clasificado de acuerdo a la estructura secundaria de la proteína: alfa hélices; placas beta; y estructura extendida (Zaslhoff, 2002; Zhang y Gallo; 2016). Éste último grupo, refiere a péptidos que no poseen una estructura secundaria definida, y por el contrario contienen un alto contenido de aminoácidos como histidina, arginina, glicina o triptófano (Zhang y Gallo, 2016).

La resistencia a antibióticos es uno de los diez problemas más graves para la salud pública a nivel mundial (OMS, 2019), lo que ha estimulado la búsqueda de AMPs de diferentes fuentes. Los invertebrados son una fuente importante de AMPs dado que no

tienen un sistema inmune adaptativo, donde linfocitos T y B atacan a los patógenos, y dependen casi exclusivamente del sistema inmune innato, donde células y proteínas especializadas (p. ej. AMPs) desarrollan una amplia actividad para destruir patógenos (Kumar *et al.*, 2017).

De los estudios más recientes de AMPs derivados de moluscos, se han descrito dos proteínas con potencial uso en la industria farmacéutica.

El primero, Myticin C, es un péptido aislado del mejillón del mediterráneo *M. galloprovincialis*, que ha demostrado que confiere protección contra dos tipos de virus en líneas celulares de peces (Balseiro *et al.*, 2011). Otros péptidos (14 y 45 kDa) obtenidos del músculo, tejido nervioso y riñón del gasterópodo marino *Melo melo*, han mostrado capacidad inhibitoria en cultivos de bacterias patógenas p. ej. *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi*, *Proteus mirabilis*, *Vibrio parahemolyticus* y *Salmonella thyphi*, presentando máxima inhibición antifúngica contra *Trichophyton metagarophytes*, seguido de *Alternaria alternaria*, *Penicillium sp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Aspergillus flavus* y *A. niger* (Sivasubramanian *et al.*, 2011).

También se ha descrito el papel de una subunidad de la proteína hemoglobina I de la almeja *Arca inflata*, que ha demostrado tener un amplio espectro antimicrobiano, incluyendo bacterias Gram (+) y Gram (-), empleando dosis de 37.5 a 300 µg/mL de la subunidad; esta subunidad es termoestable y resistente a pH, y por su conformación estructural, es capaz de permear en la membrana celular para ejercer su efecto (Li *et al.*, 2017).

En general los AMPs son capaces de eliminar directamente a los microorganismos, pero también pueden modular el sistema inmune al orquestar una acción anti-infecciosa local o sistémica, principalmente en organismos

con inmunidad adquirida. Sin embargo, se requieren más estudios de los AMPs derivados de moluscos marinos para poder emplearlos en la industria farmacéutica.

### **Compuestos bioactivos con actividad anticoagulante, y anti-inflamatorio**

Los compuestos bioactivos con actividad farmacológica con mayor interés en México son anticoagulantes, anti-hipertensivos y anti-inflamatorios, ya que en México se calcula que las enfermedades crónicas no transmisibles (p. ej. enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes) produjeron en 2005 más de 60% de las muertes en el País (Alcocer, 2009).

Esto ha propiciado una demanda anual de 5 kg de compuestos bioactivos (p. ej. anticancerígenos, antitumorales, etc.), lo que

representa un costo anual de 15 millones de pesos, de acuerdo a lo reportado por el I.M.S.S.

Los anticoagulantes son moléculas que se usan para prevenir la formación de masas semisólidas de sangre denominados coágulos, los cuales pueden viajar a través de las venas y bloquear el flujo sanguíneo, generando una trombosis. De los anticoagulantes derivados de moluscos marinos descritos en los últimos diez años, destacan un polímero de sulfato de heparán aislado de la almeja *N. nodosus* (Gomes *et al.*, 2010), el cual inhibe la formación de trombos durante el sangrado, mediante la actividad del factor XIIa, en dosis de 9.3 µg/mL.

La formación de coágulos en los organismos es controlada por una proteína denominada antitrombina III, la cual bloquea su formación, manteniendo un equilibrio entre el proceso de sangrado y la

coagulación. Sin embargo, existe una enfermedad congénita que provoca una deficiencia de esta proteína, provocando trombos. Las personas con esta condición requieren tratamiento farmacológico permanente (Yamaguchi *et al.*, 2017).

Un polisacárido similar al glicosaminoglicano aislado de los epipodios del abulón *H. discus hannai* ha mostrado ser capaz de potenciar la trombina por la antitrombina III, contribuyendo al proceso de regulación de sangrado y coagulación (Li *et al.*, 2011).

La inflamación es una respuesta del sistema inmunológico por efecto de traumatismos o enfermedades.

Su tratamiento es mediante la administración de fármacos que pueden ser anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos. Los fármacos esteroideos son hormonas naturales o sintéticas que actúan sobre las células inflamatorias (neutrófilos, mastocitos, etc.) a través de células de inmunidad celular (p. ej. IFN, citosinas, etc.). Por su parte, los fármacos no esteroideos actúan generalmente sobre receptores del sistema nervioso, por lo que tienen efecto analgésico (Vane y Botting, 1998).

Algunos de los compuestos esteroideos con capacidad anti-inflamatoria se han aislado de los moluscos marinos *P. malabrica* y *V. cyprinoides*, y son metoterpenos y esteroides que actúan inhibiendo la enzima que desencadena la respuesta inflamatoria en el organismo, la ciclooxigenasa-2 (Joy *et al.*, 2017; Joy y Chakraborty, 2018).

### **Compuestos bioactivos con actividad celular proliferativa**

La actividad proliferativa es la capacidad que tiene un compuesto de inducir el crecimiento de algún tipo de célula. La búsqueda de moléculas con actividad proliferativa



de diferentes fuentes ha incrementado en los últimos años, sobre todo porque los pacientes con quemaduras llegan a perder un 50-60% de su piel (Varkey *et al.*, 2015), provocando entre otras cosas, infecciones.

La cicatrización de una herida presenta tres eventos; el proceso de inflamación, donde se genera la coagulación e inicia la migración de neutrófilos y macrófagos, responsables de atacar cualquier infección y romper las células muertas, respectivamente. Posteriormente, inicia el proceso de proliferación para cerrar la herida, donde los fibroblastos (células del tejido conectivo) y el colágeno, funcionan como andamiaje para que inicie el crecimiento de células en la epidermis. Finalmente, en el proceso de remodelamiento, el colágeno se sintetiza en grandes cantidades por los fibroblastos y fortalece la zona de la herida, para posteriormente, reorganizar

la matriz de colágeno formando una cicatriz (Chandika *et al.*, 2015; Dehkordi *et al.*, 2019).

Se han descrito tres tipos de substitutos de tejidos, 1) terapias epidérmicas de células, donde se aplican células madre que permiten la renovación celular del lugar donde se aplican (diferenciación celular), manteniendo un número constante de células en áreas con células muertas; 2) andamios de dermis, está relacionado con el mantenimiento estructural de la piel, la cual puede ser revitalizada mediante la aplicación de células madres, fibroblastos o queratinocitos para promover la cicatrización; y 3) terapia epidérmica con andamios de dermis, donde se emplea el uso de células madres y factores que promuevan la cicatrización de una herida (Chandika *et al.*, 2015).

Se ha encontrado que los compuestos derivados de moluscos marinos son útiles para la regeneración de tejidos.

Por ejemplo, aminoácidos obtenidos de la almeja *R. venosa* y *M. galloprovincialis* han mostrado ser útiles como agentes terapéuticos en caso de quemaduras de piel, debido a la acción anti-inflamatoria de los aminoácidos leucina, lisina, treonina y prolina, además de estimular la regeneración de la epidermis (Badiu *et al.*, 2010). Así mismo, extractos de la concha de *M. edulis* y *C. gigas* promueven la destrucción de los fibroblastos de la piel de humano, el cual puede servir como tratamiento para la esclerodermia (endurecimiento y estiramiento del tejido conectivo) (Latire *et al.*, 2017).

Si bien los estudios de compuestos bioactivos derivados de moluscos para la regeneración de tejidos son limitados, estos ejemplos permiten vislumbrar el potencial de estas, e incentiva su estudio para contribuir en el campo de ingeniería de tejidos. Esta área tiene como objetivo obtener propiedades arquitectónicas, biológicas y mecánicas

apropiadas para promover el comportamiento celular, tal como se encuentra originalmente en el sitio nativo.

### Productos comerciales o en fase clínica

Actualmente, solo existen seis compuestos derivados de organismos marinos con actividad farmacológica que han obtenido la probación por la FDA (Ghareeb *et al.*, 2020).

De estos compuestos, sólo tres son derivados de moluscos marinos; sin embargo, existen al menos diez compuestos de moluscos marinos que se encuentran en fase clínica I, II o III (Tabla 2).

**Tabla 2.** Compuestos bioactivos con uso farmacéutico derivados de moluscos marinos.

Estatus clínico	Fuente	Nombre del compuesto	Clase de compuesto	Nombre comercial	Compañía	Uso	Referencia
Aprobado por la FDA	<i>Conus magus</i>	Ziconotide	Péptido	Prialt®	Elan Corporation	Analgésico	Pope y Deer, 2013; Pope <i>et al.</i> , 2017
Aprobado por la FDA	<i>Dolabella auricularia</i>	Brentuximab Vedotin ó Dolastatin 10	Péptido	Adcetris®	PharmaMar	Anti-cancerígeno	Katz <i>et al.</i> , 2011
Aprobado por la FDA	<i>Megathura crenulata</i>	Hemocyanin	Proteína	Immucothel®	Biosyn Corporation Company	Anti-tumoral	Echarti <i>et al.</i> , 2000
Fase I	<i>Elysia rufescens</i>	Kahalalide F	Depsipéptido	Kahalalide F®	PharmaMar	Anti-cancerígeno	Martin-Algarra <i>et al.</i> , 2009
Fase I	<i>Elysia rufescens</i>	Elisidepsin (PM02734)	Depsipéptido	Irvalec®	PharmaMar	Anti-tumoral	Ratain <i>et al.</i> , 2015
Fase I	<i>Conus geographus</i>	Conotoxin G (CGX-1160)	Péptido	NA	Cognetix	Analgésico	Ghareeb <i>et al.</i> , 2020
Fase I	<i>Spisula polynyma</i>	Spisulosine	Amino alcohol	NA	PharmaMar	Anti-cancerígeno	Cuadros <i>et al.</i> , 2000
Fase I	<i>Joruna funebris</i>	PM00104	Alcaloide	Zalypsis®	PharmaMar	Anti-tumoral	Scott y Williams, 2002
Fase II	<i>Hapalochlaena maculosa</i>	Tetrodotoxin (TTX)	Alcaloide	TTX	Canadian WEX Pharmaceuticals Inc.	Anti-tumoral	Ghareeb <i>et al.</i> , 2020
Fase II	<i>Dolabella auricularia</i>	Glembatumumab Vedotin (CDX-011 ó CR011-vcMMAE)	Péptido	NA	Seattle Genetics	Anti-cancerígeno	Vaklavas y Forero, 2014
Fase II	<i>Dolabella auricularia</i>	Soblidotin (TZT-1027)	Péptido	NA	NA	Anti-cancerígeno	Patel <i>et al.</i> , 2006
Fase II	<i>Conus magus</i>	XEN-2174	Péptido	NA	Xenome	Analgésico	Newman y Cragg, 2014
Fase III	<i>Dolabella auricularia</i>	Tasidotin	Depsipéptido	NA	NA	Anti-tumoral	Mayer <i>et al.</i> , 2010

NA: No aplica

Los compuestos aprobados o en fase clínica pertenecen principalmente a moluscos gasterópodos, y son de naturaleza proteica, a excepción de PM00104 y tetrodotxin, ambos alcaloides obtenidos de una babosa de mar y un pulpo, respectivamente. Sólo un compuesto en fase clínica no pertenece a un gasterópodo, es un amino alcohol y fue aislado de un bivalvo. Las propiedades bioactivas que presentan estos compuestos incluyen analgésico, anti-cancerígeno y anti-tumoral.

Al momento, sólo tres compuestos derivados de gasterópodos marinos han sido aprobados por la FDA para su uso farmacológico. El compuesto Brentuximab vedotin o conocido comercialmente por Adcetris®, el cual es un conjugado de un anticuerpo con un fármaco obtenido de una babosa de mar (*D. auricularia*) (Katz *et al.*, 2011), fue aprobado en 2011 por la FDA para el tratamiento de

linfoma de Hodgkin (Senter y Sievers, 2012).

La hemocianina de la lapa del Océano Pacífico (*Megathura crenulata*), conocida comercialmente como Immucothel®, es una proteína con 20 subunidades; las subunidades disociadas son empleadas para el tratamiento de carcinoma en humanos (Echarti *et al.*, 2000).

El compuesto Ziconotide, o también conocido por su nombre comercial Prialt® es un análogo del péptido  $\alpha$ -conotoxina de un caracol marino (*C. magus*) (Pope *et al.*, 2017). El análogo fue aprobado por la FDA en 2004 como analgésico para dolor severo, ya que actúa bloqueando los canales de calcio, inhibiendo la liberación de neurotransmisores en médula y cerebro, aliviando el dolor (Roca-Lapirot *et al.*, 2018).

A pesar de los esfuerzos que se han realizado en la búsqueda de compuestos bioactivos derivados de moluscos marinos, son pocos los reportes con estudios preclínicos o de laboratorio, como estudios celulares y estudios en animales, que proporcionen información útil sobre su funcionamiento.

Hay cuatro fases clínicas antes de que un compuesto sea aprobado por la FDA para su uso comercial. Fase 0: exploración sobre si funciona y cómo funciona un nuevo compuesto; en esta fase se aplican dosis pequeñas del compuesto nuevo a pocas personas; Fase I: donde se establece la seguridad del compuesto; en esta fase se incluye a un número mayor de voluntarios y se determina la dosis más alta que sea segura; Fase II: evalúa la eficacia del tratamiento en voluntarios con el padecimiento a tratar; Fase III: donde se compara la seguridad y eficacia del nuevo compuesto respecto al tratamiento actual; en esta fase se puede solicitar la aprobación para uso y, Fase IV: incluye el seguimiento del nuevo compuesto en uso (FDA, 2019).

El proceso de aprobación de un nuevo compuesto, desde



su estudio en el laboratorio, desarrollo de las fases clínicas hasta la aprobación por la FDA puede llevar entre 12 a 15 años (DiMasi *et al.*, 2016). Lo anterior implica que los nuevos compuestos descritos para moluscos marinos en recientes años, requerirán un estudio exhaustivo en el laboratorio para poder ser susceptibles a estudios clínicos por las instancias regulatorias correspondientes, lo cual requiere tiempo, financiamiento constante y personal capacitado.

### ***Perspectivas y consideraciones finales***

El estudio de moluscos marinos es atractivo para muchas disciplinas debido a la complejidad de sus características biológicas que contribuyen a su éxito de colonización en diferentes nichos ecológicos, tales como manglares, profundidades oceánicas y ventilas hidrotermales. Aunado a esto, son capaces de sintetizar una amplia diversidad de compuestos, en estructura y función, que les permiten sobrevivir en sus ambientes y defenderse de sus depredadores.

Los compuestos que sintetizan los moluscos presentan una amplia variedad de bioactividades (p. ej. anti-inflamatoria, anti-fúngica, etc.) que se ha demostrado son comparables con compuestos de organismos terrestres, e incluso de fármacos comerciales. Algunos de ellos, principalmente de gasterópodos, se encuentren aprobados por la FDA o bien se encuentren en fase clínica I/II. Sin embargo, una gran proporción de los estudios realizados en moluscos solo describen moléculas con alguna bioactividad, pero no existe un seguimiento de los mismos, que permita aplicar los compuestos bioactivos en la industria.

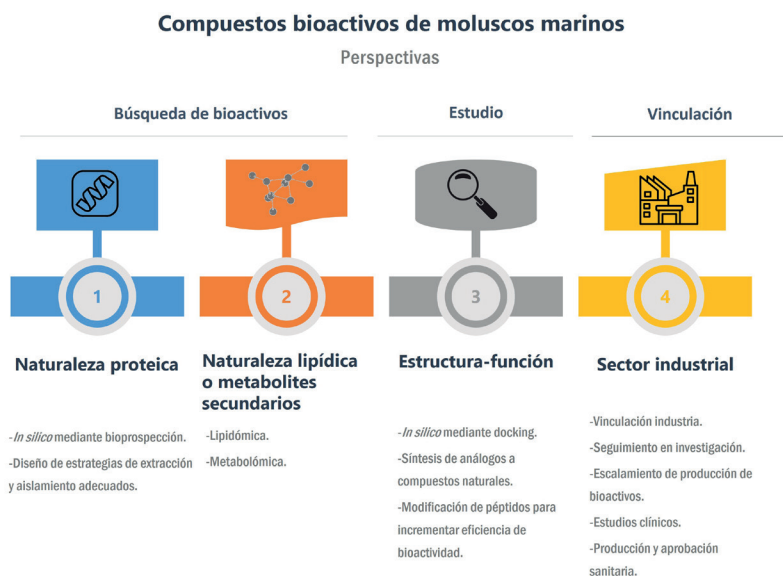
Es necesario enfocar los esfuerzos en identificar especies modelo que habiten en nichos ecológicos extremos, para identificar compuestos bioactivos potenciales que sean

comparables o mejores a los fármacos empleados actualmente en la industria farmacológica. Los compuestos bioactivos de naturaleza proteica, se pueden identificar *in silico* mediante análisis bioinformático de los genomas disponibles (bioprospección), para posteriormente diseñar estrategias adecuadas de extracción y aislamiento.

Además, se requiere estudiar la relación de la estructura y la actividad de los compuestos, pero no solo entender la relación de la estructura-función, sino ser capaces de producir análogos con una mayor bioactividad o selectividad. Esto se puede realizar mediante estudios *in silico* como docking, el cual es un análisis computacional que permite simular interacciones entre moléculas, y se emplea para estudiar la interacción entre fármacos con su ligando.

Otras biomoléculas como lípidos y metabolitos secundarios se pueden identificar y caracterizar mediante estudios lipidómicos y metabolómicos, los cuales son mapeos de los lípidos y metabolitos (productos intermedios y productos del metabolismo) presentes en cualquier tejido y/o organismo, que pueden presentar una actividad bioactiva. Estos estudios pueden ser dirigidos, buscando un compuesto blanco o bien, no dirigidos, para la búsqueda de potenciales bioactivos desconocidos, mismos que pueden ser utilizados en la industria p. ej. alimentaria, farmacéutica, etc.

Finalmente, un paso importante que requiere la investigación, es la vinculación con el sector industrial, el cual puede contribuir a la investigación, producción, desarrollo, escalamiento y aplicación del compuesto bioactivo para que llegue a la sociedad (Figura 3).



**Figura 3.** Perspectivas de estudio de compuestos bioactivos de organismos marinos.

## Agradecimientos

Al DG. Gerardo Hernandez por el Diseño Gráfico Editorial para este artículo

## Literatura citada

Ajithkumar, P., N.S. Jeganathan, K. Balamurugan y K. Radha. 2012. *Evaluation of hepatoprotective activity of Villorita cyrpinoidea extract (Black water clams) against paracetamol-induced hepatic injury in albino rats*. International Journal of Pharmacy and Biological Science 2 (2): 123-127.

- Alcocer, L. 2009. *Diseño de estrategias para disminuir los daños a la salud asociados a hipertensión arterial*. Gaceta Médica de México 4 (145): 299-303.
- Ahmad, T.B., D. Rudd, K. Benkendorff, L.K. Mahdi, K.-A. Pratt, L. Dooley, C. Wei y M. Kotiw. 2018. *Brominated indoles from a marine mollusc inhibit inflammation in a murine model of acute lung injury*. PLoS ONE 12(10): e0186904.
- Anand, P., A. Grigoryan, M.H. Bhuiyan, B. Ueberheide, V. Russell, J. Quinonez, P. Moy, B.T. Chait, S.F. Poget y M. Holford. 2014. *Sample limited characterization of a novel disulfide-rich venom peptide toxin from terebrid marine snail Terebra variegata*. PLoS ONE 9: e94122.
- Armishaw, C.J. 2010. *Synthetic a-conotoxin mutants as probes for studying nitocinic acetylcholine receptors and in the development of novel drug lead*. Toxins 2 (6): 1471:1499.
- Atlan, G. 1999. *Interface between bone and nacre implants in sheep*. Biomaterials 20 (11): 1017–1022.
- Badiu, D.L., R. Luque, E. Dumitrescu, A. Craciun y D. Dinca. 2010. *Amino acids from Mytilus galloprovincialis (L.) and Rapana venosa molluscs accelerate skin wounds healing via enhancement of dermal and epidermal neoformation*. Protein Journal 29 (2): 81-92.
- Balseiro, P., A. Falco, A. Romero, S. Dios, A. Martinez-Lopez, A. Figueras, A. Estepa y B. Novoa. 2011. *Mytilus galloprovincialis myticin C: A chemotactic molecule with antiviral activity and immunoregulatory properties*. PLoS ONE, 6: e23140.
- Benkendorff, K., D. Rudd, B. D. Nongmaithem, L. Liu, F. Young, V. Edwards, C. Avila y C. A. Abbott. 2015. *Are traditional medical uses of muricidae molluscs substantiated by their pharmacological properties and bioactive compounds?*. Marine Drugs 13(8): 5237-5275.
- Bouchet, P. y C. M. Duarte. 2006. *The exploration of marine biodiversity: Scientific and technological challenges*. Fundación BBVA 33: 1–34.
- Carbonell-Capella, J.M., M. Buniowska, F.J. Barba, M.J. Esteve y A. Frígola. 2014. *Analytical methods for determining bioavailability and bioaccessibility of bioactive compounds from fruits and vegetables: A review*. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety 13 (2):155-171.
- Casas, S. M., P. Comesana, A. Cao y A. Villalba. 2011. *Comparison of antibacterial activity in the hemolymph of marine bivalves from Galicia (NW Spain)*. Journal of Invertebrate Pathology 106 (2): 343–345.



- Chandika, P., S.-C. Ko y W.-K. Jung. 2015. *Marine-derived biological macromolecule-based biomaterials for wound healing and skin tissue regeneration*. International Journal of Biological Macromolecules 77:24-35.
- Chakraborty K. y M. Joy. 2020. *High-value compounds from the molluscs of marine and estuarine ecosystems as prospective functional food ingredients: An overview*. Food Research International 137: 1-37.
- Chaturvedi, R., P.K. Singha y S. Dey. 2013. *Water soluble bioactives of nacre mediate antioxidant activity and osteoblast differentiation*. PLoS One 8:e84584.
- Chellaram, C. 2014. *Isolation of bioactive compounds from marine mollusk against human pathogens*. International Conference on Science Engineering and Management Research (ICSEMR).
- Costa-Lotufo, L.V., D.V. Wilke, P.C. Jimenez y R.A. Epifanio. 2009. Organismos marinos como fontes de novos fármacos e perspectivas. Química 32: 703-716.
- Cuadros, R., E. Montejó de Garcini, F. Wandosell, G. Faircloth, J.M. Fernández-Sousa y J. Avila. 2000. *The marine compound spissulosine and inhibitor of cell proliferation promotes the disassembly of actin stress fibres*. Cancer Letters 152(1): 23-29.
- De Lisa, E., A.M. Salzano, F. Moccia, A. Scaloni y A. di Cosmo. 2013. *Sperm-attractant peptide influences the spermatozoa swimming behavior in internal fertilization in octopus vulgaris*. Journal of Experimental Biology 216: 2229–2237.
- Dehkordi, A.N., F.M. Babaheydari, M. Chehelgerdi y S.R. Dehkordi. 2019. *Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies*. Stem Cell Research and Therapy 10 (111).
- DiMasi, J.A., H.G. Grabowski y R.W. Hansen. 2016. *Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs*. Journal of Health Economics 47: 20-33.
- Echarti, C., C.D. Jurincic-Winkler y K.F. Klippel. 2000. *Efficacy of prophylactic with conventional drugs to prevent recurrence of superficial bladder carcinoma*. European Urology 37(3): 50-53.
- El-Gazzar, A. y W. Hogler. 2021. *Mechanisms of bone fragility: from osteogenesis imperfecta to secondary osteoporosis*. International Journal of Molecular Sciences 22, 625.
- FDA. 2019. Development and approval process: Drugs. En: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs> (Consultado el 27 de Mayo de 2021).

- Ghareeb, M.A., M.A. Tamam, A. El-Demerdash y A.G. Atanasov. 2020. *Insights about clinically approved and preclinically investigated marine natural products*. Current Research in Biotechnology 2: 88-102.
- Gomes, A.M., E.O. Kozłowski, V.H. Pomin, C.M. de Barros, J. L. Zaganeli y M.S.G. Pavao. 2010. *Unique extracellular matrix heparin sulfate from the bivalve Nodipecten nodosus (Linnaeus, 1758) safely inhibits arterial thrombosis after photochemically induced endothelial lesion*. The Journal of Biological Chemistry 285 (10):7312-7323.
- Gerwick, W.H. y B.S. Moore. 2012. *Lessons from the past and charting the future of marine natural products drug discovery and chemical biology*. Chemical Biology, 19 (1): 85-98.
- Guzmán, B., E. Juárez Hernández, E. Sieiro Ortega, R. Romero Viruegas y J.L. Silencio Barrita. 2009. *Los nutraceuticos. Lo que es conveniente saber*. Revista Mexicana de Pediatría. 76 (3): 136-145.
- Hamed, I., F. Ozogul, Y. Ozogul y J.M. Regenstein. 2015. *Marine bioactive compounds and their health benefits: A review*. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety 14 (4): 446-465.
- Hasnat, M.A., M. Pervin, D.H. Kim, Y.J. Kim, J.J. Lee, H.J. Pyo, C.W. Lee y B.O. Lim. 2015. *DNA protection and antioxidant and anti-inflammatory activities of water extract and fermented hydrolysate of abalone (Haliotis discus hannai Ino)*. Food Science and Biotechnology 24: 689-697.
- Hong, J.M., B.J. Kim, J.H. Shim, K.S. Kang, K.J. Kim, J.W. Rhie, H.J. Cha y D.W. Cho. 2012. *Enhancement of bone regeneration through facile surface functionalization of solid freeform fabrication-based three-dimensional scaffolds using mussel adhesive proteins*. Acta of Biomaterials 8, (7): 2578-2586.
- Huang, F., S. Zhao, F. Yu, Z. Yang y G. Ding. 2017. *Protective effects and mechanism of Meretrix meretrix oligopeptides against noalcoholic fatty liver disease*. Marine Drugs 15, (31): 1-13.
- Jenssen H., P. Hamill y R.E. Hancock. 2006. *Peptide antimicrobial agents*. Clinical Microbiology Reviews 19 (3): 491-511.
- Joy, M. y K. Chakraborty. 2018. *Previously undisclosed bioactive sterols from corbiculid bivalve clam Villorita cyprinoides with anti-inflammatory and antioxidant potentials*. Steroids 135 :1-8.

- Joy M., y K. Chakraborty. 2017. *First report of two new antioxidative meroterpeno 2H-pyranoids from short-necked yellow-foot clam Paphia malabarica (family: Veneridae) with bioactivity against pro-inflammatory cyclooxygenases and lipoxygenase*. Natural Products Research 31 (6): 615-625.
- Joy M., K. Chakraborty y V. Pananghat. 2016. *Comparative bioactive properties of bivalve clams against different disease molecular targets*. Journal of Food Biochemistry 40 (4): 1-10.
- Katz, J., J.E. Janik y A. Younes. 2011. *Brentuximab Vedotin (SGN-35)*. Clinical Cancer Research 17 (20): 6428-6436.
- Kim, E.-K., Y.-S. Kim, S.-J. Lee, Y.-J. Jeon, C.-B. Ahn, Y.-T. Kim, H. Kang, J.-H. Jeong, S.-H. Moon, B.-T. Jeon y P.-J. Park. 2011. *Effect of partially purified lipid from the mussel Mytilus coruscus on apoptosis in cancer cells*. Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry 54: 59-65.
- Kim, H., K. Lee, C.-Y. Ko, H.-S. Kim, H.-I. Shin, T. Kim, S. H. Lee y D. Jeong. 2012. *The role of nacreous factors in preventing osteoporotic bone loss through both osteoblast activation and osteoclast inactivation*. Biomaterials 33 (30):7489-7496.
- Kim, N.-H., C.-W. Kang, M.-S. Park, C.-W. Oh, Y.B. Seo, J.K. Lee, J.-M. Kim, H.K. Lim y G.-D. Kim. 2016. *A novel peptide derived from Haliotis discus hannai inhibits the migration of MKN-28 gastric cancer cells through downregulation of  $\alpha$ -catenin signaling*. Journal of Shellfish Research 35 (3): 669-675.
- Kiran, N., G. Siddiqui, A.N. Khan, K. Ibrar y P. Tushar. 2014. *Extraction and screening of bioactive compounds with antimicrobial properties from selected species of mollusk and crustacean*. Clinical and Cellular Immunology 5 :1-5.
- Kitts, D. y K. Weiler. 2003. *Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery*. Current Pharmaceutical Design 9(16): 1309-1323.
- Kumar, D.S., Janakiram P., M.M. Krishna Kumar y G.K. Geetha. 2017. *Inhibitory activity of bioactive compounds isolated from Anadara granosa in shrimp health management*. World Journal of Microbiology and Biotechnology 33 (207): 207-213.
- Mikan, J.F. y W.D. Oliveros. 2007. *Osteoclastogénesis y enfermedades óseas*. Revista Med 15 (2): 261-270.

- Latire, T., F. Legendre, M. Bouyoucef, F. Marin, F. Carreiras, M. Rigot-Jolivet, J.-M. Lebel, P. Lee, C., W. Chu, R. Zhao, Y.D. Kim, M.M. Nam, D.H. Jung, I.J. Cho, K.H. Jegal, T.H. Lee, Y.W. Kim, S.M. Park, S.A. Ju, C.W. Lee, S.C. Kim y W.G. An. 2017. *Anticancer effects of an extract from the scallop *Patinopecten yessoensis* on MCF-human breast carcinoma cells*. *Oncology Letters* 14 (2): 2207-2217.
- Lewiecki, E.M. 2010. *Biphosphonates for the treatment of osteoporosis: insights for clinicians*. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 1 (3): 115-128.
- Li, G., S. Chen, Y. Wang, Y. Xue, Y. Chang, Z. Li, J. Wang y C. Xue. 2011. *A novel glycosaminoglycan-like polysaccharide from abalone *Haliotis discus hannai* Ino: Purification, structure identification and anticoagulant activity*. *International Journal of Biological Macromolecules* 49 (5) :1160-1166.
- Li, C., J. Zhu, Y. Wang, Y. Chen, L. Song, W. Zheng, J. Li y R. Yu. 2017. *Antibacterial activity of Al-Hemocidin 2, a novel N-terminal peptide of hemoglobin purified from *Arca inflata**. *Marine Drugs* 15 (7): 1-17.
- Lowenstam, H.A. y S. Weiner. 1989. *On biomineralization*. New York: Oxford University Press.
- Martin-Algarra, S., E. Espinosa, J. Rubio, J.J. Lopez, J.L. Manzano, L.A. Carrion, A. Plazaola, A. Mayer, A.M., K.B. Glaser, C. Cuevas, R.S. Jacobs, W. Kem, R.D. Little, J.M. McIntosh, D.J. Newman, B.C. Potts y D.E. Shuster. 2010. *The odyssey of marine pharmaceuticals: A current pipeline perspective*. *Trends in Pharmacology Science* 31 (6): 255–265.
- McPhee, S., L.D. Hodges, P.F. Wright, P.M. Wynne, N. Kalafatis, N. y T.A. Macrides. 2010. *Prophylactic and therapeutic effects of *Mytilus edulis* fatty acids on adjuvant-induced arthritis in male Wistar rats*. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 82 (2-3): 97–103.
- Newman, D.J. y G.M. Cragg. 2014. *Marine-sourced anti-cancer and cancer pain control agents in clinical and late preclinical development*. *Marine Drugs* 12 (1): 255–278.
- Nguyen, M.H.T., Z.-J. Qian y W.-K. Jung. 2014. *Beneficial effect of abalone intestine gastrointestinal digests on osteoblastic MG-63 cell differentiation*. *Journal of Aquatic Food Production and Technology* 23 (5): 436–446.
- Odeleye, T., W.L. White y J. Lu. 2019. *Extraction techniques and potential health benefits of bioactive compounds from marine molluscs: A review*. *Food and Function*. 10(5): 2278-2289.



- Oliveira, D. V., T.S. Silva, O.D. Cordeiro, S.I. Cavaco y D. C. Simes. 2012. *Identification of proteins with potential osteogenic activity present in the water-soluble matrix proteins from Crassostrea gigas nacre using a proteomic approach*. The Scientific World Journal 2012: 1-9.
- Organización Mundial de la Salud. 2019. *Global action plan on antimicrobial resistance*. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance>
- Patel, S., M.L. Keohan, M.W. Saif, D. Rushing, L. Baez, K. Feit, R. DeJager y S. Anderson. 2006. *Phase II study of intravenous TZT-1027 in patients with advanced or metastatic soft-tissue sarcomas with prior exposure to anthracycline-based chemotherapy*. Cancer 107 (12): 2881–2887.
- Pechenik, J.A. 2000. *Biology of the invertebrates*. 4<sup>th</sup> Edition McGraw Hill, New York. 606 pp.
- Ponce G., X.P. 2015. *Estudio del potencial bioactivo de las vísceras de abulón utilizando un modelo de digestión gastrointestinal in vitro*. Maestría. Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste S.C., México, 90 pp.
- Pope, J.E. y T.R. Deer. 2013. *Ziconotide: A clinical update and pharmacologic review*. Expert Opinion of Pharmacotherapy 14 (7): 957–966.
- Pope, J.E., T.R. Deer, K. Amirdelfan, W.P. McRoberts y N. Azeem. 2017. *The pharmacology of spinal opioids and ziconotide for the treatment of non-cancer pain*. Current Neuropharmacology 15(2): 206-216.
- Ratain, M.J., D. Geary, S.D. Undevia, C. Coronado, V. Alfaro, J.L. Iglesias, R.L. Schilsky y B. Miguel-Lillo. 2015. *First-in-human, phase I study of elisidepsin (PM02734) administered as a 30-min or as a 3-hour intravenous infusion every three weeks in patients with advanced solid tumors*. Investigation of New Drugs 33: 901–910.
- Roca-Lapirot, O., H. Radwani, F. Aby, F. Nagy, M. Landry y P. Fossat. 2018. *Calcium signaling through L-type calcium channels: role in pathophysiology of spinal nociceptive transmission*. British Journal of Pharmacology 175(12): 2362-2374.
- Rousseau, M., L. Pereira-Mouries, M.J. Almeida, C. Milet y E. Lopez. 2003. *The water-soluble matrix fraction from the nacre of Pinctada maxima produces earlier mineralization of MC3T3-E1 mouse pre-osteoblast*. Comparative Biochemistry and Physiology Part B. Molecular Biology 135: 1-7.

- Rousseau, M., H. Boulzaguet, J. Biagiante, D. Duplat, C. Milet, E. Lopez y L. Bedouet. 2008. *Low molecular weight molecules of oyster nacre induce mineralization of the MC3T3-E1 cells*. Journal of Biomedical Materials and Research 85: 487-497.
- Ruppert, E.E. y R.D. Barnes. 1996. *Zoología de los invertebrados*. 6ta edición. McGraw-Hill Interamericana, México, 365 pp.
- Scott, J.D. y R.M. Williams. 2002. *Chemistry and biology of the tetrahydroisoquinoline antitumor antibiotics*. Chemical Reviews, 102(5), 1669-1730.
- Senter, P.D. y E.L. Sievers. 2012. *The Discovery and development of Brentuximab vedotin for use in relapsed Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma*. Nature Biotechnology 30: 631-637.
- Septembre-Malaterre, A., F. Remize y P. Pucheret. 2018. *Fruits and vegetables, as source of nutritional compounds and phytochemicals: Changes in bioactive compounds during lactic fermentation*. Food Research International 104: 86-99.
- Setiawati, R. y P. Rahardjo. 2018. *Bone development and growth, osteogenesis and bone regeneration*. IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.82452.
- Siriwardhana, N., N.S. Kalupahana, M. Cekanova, M. LeMieux, B. Greer, y N. Moustaid-Moussa. 2013. *Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds*. Journal of Nutritional Biochemistry 24 (4): 613-623.
- Sivasubramanian, K., S. Ravichandran y M. Kumaresan. 2011. *Preliminary studies for a new antibiotic from the marine mollusk Melo melo (Lightfoot, 1786)*. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 4 (4): 310-314.
- Suleria, H.A.R., P.P. Masci, R. Addepalli, W.Chen, G.C. Cobe y S.A. Osborne. 2017. *In vitro anti-thrombotic and anti-coagulant properties of blacklip abalone (Haliotis rubra) viscera hydrolysate*. Analytical and Bioanalytical Chemistry 409 (17):4195-4205.
- Vane, J.R. y R.M. Botting. 1998. *Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action*. Inflammation Research 47, 78-87.
- Vaklavas, C. y A. Forero. 2014. *Management of metastatic breast cancer with second-generation antibody-drug conjugates: Focus on glembatumumab vedotin (CDX-011, CR011-vcMMAE)*. BioDrugs 28 (3): 253–263.
- Varkey, M., J. Ding, E.E. Tredget. 2015. *Advances in skin substitutes – potential of tissue engineered skin for facilitating anti-fibrotic healing*. Journal of Functional Biomaterials 6 (3): 547-563.

- Wang, L., H. Wu, N. Chang y K. Zhang. 2011. *Anti-hyperglycemic effect of the polysaccharide fraction isolated from *Macra veneriformis**. *Frontiers of Chemical Science and Engineering* 5 (2):238-244.
- Watanabe, M., F. Hirotochi, S. Jin, T. Sakurai, F. Ohkawa, S.-P. Hui, S. Takeda, T. Watanabe, T. Koike y H. Chiba. 2012. *Isolation and characterization of a phenolic antioxidant from the pacific oyster (*Crassostrea gigas*)*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 60 (3):830-835.
- Wickramaarachchi, W.D., M. De Zoysa, I. Whang, Q. Wan y J. Lee. 2013. *Kazal-type proteinase inhibitor from disk abalone (*Haliotis discus discus*): Molecular characterization and transcriptional response upon immune stimulation*. *Fish Shellfish Immunology* 35 (3): 1039–1043.
- Yamaguchi, J., N. Hara, T. Yamaguchi, Y. Nagata, T. Nozato y T. Miyamoto. 2017. *Successful treatment of a massive pulmonary embolism using rivaroxaban in a patient with antithrombin III deficiency*. *Journal of Cardiology Cases* 16 (5): 144-147.
- Zhang, L. y R.L. Gallo. 2016. *Antimicrobial peptides*. *Current Biology* 26 (1): 14-19.
- Zaslhoff, M. 2002. *Antimicrobial peptides of multicellular organisms*. *Nature* 415 (6870):389-395.
- Zeb, M. y C.H. Lee. 2021. *Medicinal properties and bioactive compounds from wild mushrooms native to North America*. *Molecules* 26 (2):251.

## CITA DE ARTÍCULO:

Rivera Pérez C., y N.Y. Hernández Saavedra. 2021. *Compuestos bioactivos derivados de moluscos marinos*. *Recursos Naturales y Sociedad*, 2021. Vol. 7 (2): 61-84. <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2021.07.07.02.0005>

*Sometido: 15 de abril de 2021*

*Revisado: 14 de junio de 2021*

*Aceptado: 11 de julio de 2021*

*Editora asociada: Dra. Blondy Canto Canché*

*Diseño gráfico editorial: Lic. Gerardo Hernández*