

REVISIÓN

Actividad antiviral de compuestos aislados de esponjas marinas

Antiviral activity of compounds isolated from marine sponges

León G. Gómez-Archila¹, María T. Rugeles¹ y Wildeman Zapata^{1,2}

¹Grupo Inmunovirología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, código postal 050034, Medellín, Colombia

²Grupo Infettare, Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, código postal 050034, Medellín, Colombia.
wildeman.zapatab@campusucc.edu.co

Abstract.- Marine sponges have been used for the isolation and purification of compounds with therapeutic properties for human use. These compounds are used mainly against viruses because these microorganisms mutate and create resistance easily to available treatments. In the last 60 years, marine sponges have been the subject of scientific research, which have addressed the discovery of compounds with activity against Herpes Simplex Virus (HSV) such as Ara-A; the avarol used against Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) and calyceramides against Influenza Virus. This article present a review of the chemistry and mechanism of action of the compounds isolated from marine sponges that have shown antiviral activity, to encourage the search for new molecules or their modification in order to obtain several sources of drug production and antiviral treatments. This review found that *in vitro* cell models have been the most used techniques and the HSV and HIV-1 are the main microorganisms studied for the determination of the antiviral activity; finally, it was found that the biological activities are directly related to the structure of the compounds, especially when they are analogs of amino acids or nucleotides.

Key words: Marine sponge, antiviral activity, Herpes simplex virus (HSV), Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)

Resumen.- Las esponjas marinas se han utilizado para el aislamiento y purificación de compuestos con propiedades terapéuticas para uso en humanos, los cuales se usan principalmente contra virus, debido a que estos microorganismos mutan y crean fácilmente resistencia a los tratamientos disponibles. En los últimos 60 años las esponjas marinas han sido objeto de investigaciones científicas, las cuales han permitido el descubrimiento de compuestos como el Ara-A, avarol y las caliceramidas con actividad contra el Virus Herpes Simple (VHS), el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) y el Virus de Influenza, respectivamente. Este trabajo presenta una revisión de la química y el mecanismo de acción de los compuestos aislados de esponjas marinas que han mostrado actividad antiviral, de modo que se incentive la búsqueda de nuevas moléculas o su modificación con el fin de conseguir fuentes de producción de medicamentos y tratamientos antivirales. La revisión plantea que los modelos celulares *in vitro* han sido las técnicas más utilizadas y que el VHS y el VIH-1 son los microorganismos más estudiados para la determinación de la actividad antiviral; finalmente, se sugiere que las actividades biológicas en general están directamente relacionadas con la estructura de los compuestos, en especial cuando son análogos de aminoácidos o nucleótidos.

Palabras clave: Esponjas marinas, actividad antiviral, Virus Herpes Simple (VHS), Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1)

INTRODUCCIÓN

El lecho marino es una gran fuente de recursos naturales y constituye para el hombre un campo de alto interés para el aprovechamiento sostenible de la biodiversidad. En el caso de Colombia, por tener una posición geográfica privilegiada y costas tropicales sobre los Océanos Atlántico y Pacífico, las cuales representan el 50% del territorio nacional, se cuenta con una gran diversidad biótica marina de aproximadamente 90.000 especies (entre algas, esponjas, corales, anélidos, moluscos, crustáceos y peces) (Zea 1998) y se estima una población de más de

1.000 especies de esponjas arrecifales. A pesar de esto, los estudios actuales no llegan a cubrir el 10% del inventario marino, desconociendo el potencial de este recurso como fuente de nuevas alternativas terapéuticas.

El interés farmacéutico por las esponjas surgió en la década de 1950 con el descubrimiento de los nucleósidos espongotimidina y espongouridina en la esponja marina *Cryptotethia cripta* (Bergmann & Feeney 1950, 1951). Estos nucleósidos fueron la base para la síntesis de Ara-C, el primer agente de origen marino contra la

leucemia mieloide aguda y el linfoma no Hodgkin y del fármaco antiviral Ara-A usado contra el Virus Herpes Simple (VHS) (Privat de Garilhe 1964); uno de sus derivados fluorados también ha sido aprobado para el uso en pacientes con cáncer de páncreas, mama, vejiga y pulmón (Sipkema *et al.* 2005).

La diversidad de los metabolitos secundarios aislados de esponjas es muy amplia; se han descrito más de 15.000 sustancias, que son responsables de más de 5.300 productos diferentes entre los que se pueden encontrar terpenos, esteroides, nucleósidos inusuales, péptidos cíclicos, alcaloides, ácidos grasos, peróxidos y derivados de aminoácidos (con frecuencia halogenados) (Tziveleka *et al.* 2003, Sipkema *et al.* 2005). La aparición de especies marinas desde inicios de la cadena evolutiva les ha otorgado suficiente tiempo para desarrollar un sistema de defensa químico avanzado en respuesta a estímulos particulares, con el fin de protegerse de microorganismos y depredadores; por esta razón se han convertido en materia de estudio en la búsqueda de compuestos antimicrobianos en los últimos años (Sipkema *et al.* 2005).

El creciente interés en los compuestos antivirales de origen marino, junto con el desarrollo de nuevas tecnologías en cultivos marinos y en los procesos de extracción de distintas moléculas, han acelerado de manera significativa la exploración del medio marino como fuente significativa de compuestos con aplicaciones farmacológicas importantes (Pérez-López *et al.* 2014). Aunque existentes limitantes en la producción de los compuestos y su posterior producción en cantidades industriales por medio de rutas biológicas o biotecnológicas (Gerwick & Moore 2012).

Estos aspectos en conjunto, crean un escenario único e ideal para la búsqueda de sustancias bioactivas naturales de origen marino que pueden contribuir al tratamiento de distintas enfermedades, en particular aquellas de impacto mundial que afectan a los seres humanos.

En la presente revisión se abordó el tema de las esponjas marinas como fuente potencial de compuestos antivirales, realizando una breve descripción de este grupo marino y las características que describen su importancia como moléculas medicinales, a través de una revisión bibliográfica en bases de datos científicas.

ESPONJAS MARINAS

Entre las diversas formas de vida marina, las esponjas del *Phylum* Porifera, son animales invertebrados, pluricelulares simples y sésiles que solo tienen movimiento durante su

estado larval hasta que se depositan sobre un sustrato; han demostrado ser el mayor reservorio de compuestos bioactivos novedosos en el lecho marino como alcaloides, esteroides, terpenoides, lípidos, macrólidos, péptidos cíclicos, ésteres de ácidos grasos y poliéteres (Zhang *et al.* 2003).

Las esponjas marinas dominan en los ecosistemas marinos, hábitats crípticos y poco iluminados como cuevas y túneles, y en los corales al no competir con organismos fotosintéticos de crecimiento más rápido; en arrecifes coralinos por debajo de los 20 m también se observa un predominio, mientras que en canales más profundos como los manglares son las raíces adventicias (Rützler & Feller 1987). Las esponjas juegan un papel importante en los ecosistemas marinos pues muchas especies albergan simbiontes fotosintéticos, especialmente cianobacterias y tienen numerosas bacterias heterotróficas en sus tejidos las cuales devuelven al medio nutrientes remineralizados (Corredor *et al.* 1988); además, constituyen el hábitat de muchos invertebrados y algunos peces.

La mayoría de estas especies presentan sistemas inmunológicos complejos, mediante los cuales producen compuestos químicos en respuesta a estímulos particulares, con el fin de protegerse contra hongos, bacterias, virus y depredadores (Narsinh & Werner 2004). Esta respuesta da lugar a la síntesis de un amplio número de sustancias especializadas, denominadas metabolitos secundarios, muchos de los cuales exhiben efectos biológicos de alta selectividad y potencia para poder contrarrestar la dilución a la que tienen que hacer frente en el medio acuoso que les rodea, ofreciendo así una fuente de compuestos potencialmente útiles para el desarrollo de medicamentos (Kong & Andersen 1996).

METABOLITOS SECUNDARIOS DE LAS ESPONJAS

Los metabolitos primarios son compuestos orgánicos como azúcares, aminoácidos, ácidos grasos, nucleótidos y polímeros derivados como polisacáridos, lípidos, proteínas, ADN y ARN, que son necesarios para el desarrollo de los organismos vivos (Piñol & Palazón 1993). Por otra parte, los metabolitos secundarios son subproductos de las rutas metabólicas primarias, siendo específicos de un grupo taxonómico y estado de vida o tejido. Con pocas excepciones, los metabolitos secundarios pueden ser clasificados dentro de 3 grupos, de acuerdo con su base biosintética: derivados fenólicos, derivados terpénicos y derivados nitrogenados. Su distribución depende de condiciones externas tales como

retos por microorganismos patógenos, predadores, cambios térmicos o lumínicos, deficiencias nutricionales o presencia de otros organismos intra o interespecíficos (Bula-Meyer 1989). El metabolismo secundario es una característica fundamental de la especialización, es decir que el compuesto resultante, puede no ser importante para la célula pero sí para el organismo como un todo.

Las esponjas marinas como las plantas terrestres, producen diferentes metabolitos secundarios tales como: compuestos acetilénicos, alcaloides, esteroides, macrólidos, péptidos, peróxidos, terpenos, etc. A diferencia de las plantas, las esponjas incorporan halógenos a sus metabolitos secundarios y producen compuestos nitrogenados como alcaloides (Bickmeyer *et al.* 2004, Aiello *et al.* 2006).

Los metabolitos secundarios aislados de esponjas marinas muestran una alta variedad de actividades biológicas, entre las que se destacan, la actividad anticancerígena exhibida por la dragmacidina 1, aislada de la esponja que lleva el mismo nombre con una concentración inhibitoria 50 (CI₅₀) de 15 µg mL⁻¹ en la línea celular P-388 de leucemia murina y entre 1 y 10 µg mL⁻¹ contra las líneas celulares A-549 (cáncer de pulmón), HCT-8 (cáncer de colon), y MDAMB (cáncer de tejido mamario) (Gul & Hamann 2005); la 11-Deoxifistularina-3, aislada de *Aplysina fistularis insularis* es citotóxica para la línea celular MCF-7 (cáncer de seno), con una dosis letal 50 (DL₅₀) de 17 µg mL⁻¹ (Compagnone *et al.* 1999); la actividad anti-leishmania expuesta por una fracción de fluido supercrítico de *Tabernaemontana catharinensis*, inhibiendo la replicación de amastigotes de *Leishmania amazonensis* en macrófagos, con un porcentaje de inhibición de la supervivencia del parásito de 88, 41, y 36% a concentraciones de 100, 10 y 1 µg mL⁻¹ respectivamente (Soares *et al.* 2007); la actividad antienzimática expuesta por la Aplysamina 6, aislada de la esponja *Pseudoceratina* sp. la cual mostró actividad de inhibición de la isoprenil-cisteína-carboxil-metil-transferasa (ICMT) con una CI₅₀ de 14 µM (Buchanan *et al.* 2008); la actividad hemolítica y anti-malárica mostrada por el 6-carbometoximetil-3-metoxi-1,2-dioxano contra el *Plasmodium falciparum* con una CI₅₀ de 0,12 µM (Murakamia *et al.* 2003), entre otras (Márquez *et al.* 2003, 2004; Galeano & Martínez 2007).

Es importante resaltar que en el periodo entre 1988 y 2011 se reportó una alta variedad de especies de esponjas con un amplio rango de actividad antiviral debido principalmente a la implementación de los ensayos *in vitro* que permiten la obtención de resultados rápidos (Márquez

et al. 2003, 2004). A continuación se hace un breve resumen de esta actividad y de los diferentes virus sobre los cuales se ha encontrado que actúan los compuestos aislados de esponjas marinas.

ACTIVIDAD ANTIVIRAL DE LAS ESPONJAS MARINAS

Las esponjas marinas han sido consideradas en los últimos 60 años como una fuente importante de compuestos biológicamente activos debido a la diversidad de sus metabolitos secundarios. Más de 5.300 compuestos naturales se han descubierto en las esponjas y sus microorganismos asociados, y cientos de nuevos compuestos se agregan cada año (Faulkner 2002). Por lo tanto, las esponjas tienen el potencial de proporcionar futuros fármacos contra enfermedades importantes, tales como el cáncer, infecciones bacterianas, virales y parasitarias, así como en los procesos inflamatorios (Sipkema *et al.* 2005).

VIRUS DEL HERPES SIMPLE (VHS)

Varios autores han reportado compuestos aislados de esponjas marinas con actividad anti-VHS, y varios compuestos activos se han aislado y caracterizado (Tabla 1). Dos nucleósidos: la espongotimidina y la espongouridina fueron aislados de la esponja del Caribe *Cryptotethya cripta* (Bergmann & Burke 1955). La espongotimidina se encontró selectiva contra el VHS tipo 1 (VHS-1) y tipo 2 (VHS-2) con una CI₅₀ de 0,25 y 0,5 µg mL⁻¹, respectivamente (Aswell *et al.* 1977, Miller *et al.* 1977).

Por otro lado, la espongouridina se ha utilizado como una estructura química de molde para la síntesis del Ara-A y mejorar su actividad anti-VHS (Privat de Garilhe 1964, Schwartz *et al.* 1976, Utagawa *et al.* 1980). Este se licenció como el primer nucleósido anti-VHS y uno de los 3 fármacos de origen marino actualmente aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) (Mayer *et al.* 2010).

El Ara-A tiene una potente actividad antiviral contra el VHS-1 y 2; el mecanismo de acción se basa en que el Ara-A detiene la replicación del ADN viral de 3 formas: 1) inhibición competitiva de la ADN polimerasa viral, 2) incorporación y finalización del crecimiento de la cadena de ADN viral, y 3) la inactivación de la ADN polimerasa viral (Yasuhara-Bell & Lu 2010). Al ser un análogo de nucleósido tiene que ser fosforilado para estar activo; este es un proceso que consta de 3 etapas en las que el

Tabla 1. Compuestos aislados de esponjas marinas con actividad anti-VHS / Compounds isolated from marine sponges with anti-HSV activity

Especie	Sustancia	Clase	Referencia
<i>Cryptotethya crypta</i>	Espongotimidina y Ara-A	Nucleósido	Bergmann & Burke (1955)
<i>Cryptotethya crypta</i>	Ara-C	Nucleósido	Privat de Garilhe & de Rudder (1964)
<i>Mycale</i> sp.	Micalamida A-B	Nucleósido	Perry <i>et al.</i> (1988, 1990)
<i>Ptilocaulis spiculifer</i>	Guanidina policíclica Ptilomicalia A	Alcaloide	Kashman <i>et al.</i> (1989)
<i>Aaptos aaptos</i>	4-Metilaptamina	Alcaloide	Coutinho <i>et al.</i> (2002), Souza <i>et al.</i> (2007)
<i>Halicortex</i> sp.	Dragmacidina F	Alcaloide	Cutignano <i>et al.</i> (2000)
<i>Pachypellina</i> sp.	8-Hidroximanzamina	Alcaloide	Ichiba <i>et al.</i> (1994)
<i>Hamigera tarangaensis</i>	Hamigerana B	Macróido fenólico	Wellington <i>et al.</i> (2000)
<i>Cliona</i> sp. <i>Agelas</i> sp. y <i>Tethya</i> sp.	Extractos acuosos		Da Silva <i>et al.</i> (2006)

Ara-A es fosforilado secuencialmente por quinasas para convertirse en el trifosfato de Ara-ATP. Esta es la forma activa del Ara-A y es a la vez un inhibidor y un sustrato de la ADN polimerasa viral. Cuando se utiliza como un sustrato para la ADN polimerasa viral, el Ara-ATP inhibe de forma competitiva el dATP que conduce a la formación de ADN 'defectuoso'. Aquí es donde Ara-ATP se incorpora en la cadena de ADN sustituyendo muchas de las bases de adenosina. Esto inhibe la síntesis de ADN, debido a que los puentes fosfodiéster deben ser más largos, desestabilizando la cadena (Yasuhara-Bell & Lu 2010).

Adicionalmente, Perry *et al.* (1988), aislaron las micalamidas A y B de la esponja del género *Mycale* en Nueva Zelanda. La micalamida A inhibió la infección del VHS-1 a una concentración de 0,005 $\mu\text{g disco}^{-1}$ y la micalamida B lo hizo con una dosis mínima de 0,001-0,002 $\mu\text{g disco}^{-1}$ (Perry *et al.* 1990). El mecanismo de acción es mediante la inhibición de la síntesis de proteínas. Esta misma inhibición, también se describe a través de la unión de micalamida A al sitio E de la subunidad ribosómica de *Haloarcula marismortui* (Gurel *et al.* 2009).

Un año más tarde, se descubrió la ptilomicalina A, un alcaloide policíclico de guanidina aislado de la esponja del Caribe *Ptilocaulis spiculifer*, la cual demostró actividad contra el VHS-1 a una concentración de 0,2 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (Kashman *et al.* 1989).

Adicionalmente, el alcaloide bromoindólico, dragmacidina F, aislado de la esponja *Halicortex* sp. de la costa sur de Ustica (Italia) fue reportado como inhibidor del VHS-1 con una concentración efectiva 50 (CE_{50}) de 95,8 μM (Langlois *et al.* 1986, Cutignano *et al.* 2000). Otro ejemplo son los polisacáridos sulfatados de la esponja *Celtodoryx girardae* que inhiben el VHS-1 a concentraciones efectivas CE_{50} entre 5-33 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (Rashid *et al.* 2009).

La 8-hidroximanzamina aislada de la esponja *Pachypellina* sp. proveniente de la playa de Manado en Sulawesi, Indonesia, mostró inhibición del VHS-2 con $CE_{50} = 0,05 \mu\text{g mL}^{-1}$ (Ichiba *et al.* 1994). La hamigerana B, uno de los 7 nuevos compuestos aislados de *Hamigera tarangaensis*, mostró un 100% de inhibición *in vitro* contra el VHS y el virus de la polio (Wellington *et al.* 2000).

Los alcaloides son un tipo de compuesto que ha despertado gran interés por su actividad contra el VHS. El alcaloide de 4-metilaptamina aislado de la esponja de Brasil *Aaptos* sp. inhibió la replicación de VHS-1 en células Vero de una manera dependiente de la dosis con un valor de CE_{50} de 2,4 μM , mostrando mayor potencia que el Aciclovir (8,6 μM). La concentración requerida para inhibir la replicación de VHS-1 no era citotóxica, ya que el valor de CE_{50} de la 4-metilaptamina era igual a 72 μM . Además se encontró que la 4-metilaptamina presenta actividad anti-VHS sostenida, incluso cuando se adiciona

a las células Vero, 4 h después de la infección sugiriendo su actividad en los eventos iniciales de la replicación del VHS-1. Al parecer, el compuesto podría inhibir la expresión temprana de una proteína del VHS-1, la ICP27, que regula el corte, empalme, terminación, y exportación nuclear de los transcritos virales impidiendo así la replicación viral (Coutinho *et al.* 2002, Souza *et al.* 2007).

Recientemente se evaluó la actividad biológica de diferentes esponjas marinas recogidas en la costa de Brasil. Diversos extractos, tanto acuosos como orgánicos, fueron ensayados contra el VHS-1 por el método MTT utilizando células Vero, HEp-2 y MA104 (Da Silva *et al.* 2006). De acuerdo con los resultados, los extractos más prometedores son los extractos acuosos de *Cliona* sp., *Agelas* sp. y *Tethya* sp. con una CE_{50} de 136, 378 y 425 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente. Se postularon los siguientes mecanismos

de acción: a) interacción con los receptores virales o celulares, inhibiendo la adsorción y penetración en las células; b) interacción y alteración de las moléculas de la envoltura viral, afectando la infectividad viral dependiente de envoltura (Da Silva *et al.* 2006).

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1 (VIH-1)

El aumento en la búsqueda y tamizaje de la actividad anti-VIH ha conducido al descubrimiento de numerosos compuestos (Tabla 2); sin embargo, los mecanismos de inhibición están todavía pobremente caracterizados (Fig. 1).

Los depsipéptidos contra el VIH, papuamidas, se aislaron de las esponjas *Theonella mirabilis* y *Theonella swinhoei* recogidas a lo largo de la costa norte de Papúa

Tabla 2. Compuestos aislados de esponjas marinas con actividad anti-VIH / Compounds isolated from marine sponges with anti-HIV activity

Especie	Sustancia	Clase	Referencia
<i>Theonella mirabilis</i> y <i>Theonella swinhoei</i>	Papuamidas C y D	Depsipéptido	Ford <i>et al.</i> 1999
<i>Xestospongia</i> sp.	Haplosamatos A y B	Esteroles sulfatados	Qureshi & Faulkner 1999
<i>Disidea avara</i>	Avarol	Hidroquinona sesquiterpeno	Muller <i>et al.</i> 1985, 1987; Muller & Schroder 1991
<i>Hippiospongia metachromia</i>	Illimaquinona	Quinona	Loya & Hizi 1993
<i>Adocia</i> sp.	Adociavirina	Proteína	O'Keefe <i>et al.</i> 1998
<i>Halicortex</i> sp.	Dragmacidina F	Alcaloide bromoindólico	Cutignano <i>et al.</i> 2000
<i>Mixylla rosacea</i>	Rosacelosa	Polisacárido de glucosa y sulfato de fucosa	Cimino <i>et al.</i> 2001
<i>Clathria</i> sp.	Clatesterol	Esterol sulfatado	Rudi <i>et al.</i> 2001
<i>Sidonops microspinosus</i>	Microspinosamida	Depsipéptido cíclico	Rashid <i>et al.</i> 2001
<i>Petrosia</i> sp.	Poliacetilenetriol	Depsipéptido	Loya <i>et al.</i> 2002
<i>Homophymia</i> sp.	Homopimina A	Ciclopepsipéptido	Zampella <i>et al.</i> 2008
<i>Monanchora</i> sp.	Crambescidina 826	Alcaloide policíclico	Chang <i>et al.</i> 2003
<i>Lendenfeldia</i>	Dehidrofuroendina	Furanoterpeno	Chill <i>et al.</i> 2004
<i>Neamphius huxleyi</i>	Neampamida A	Depsipéptido	Oku <i>et al.</i> 2004
<i>Petrosia similes</i>	Petrosinas	Alcaloides bisquinolizidinos	Goud <i>et al.</i> 2003
<i>Theonella swinhoei</i> y <i>Theonella cupola</i>	Koshikamidas F y H	Péptidos no ribosomales	Plaza <i>et al.</i> 2010
<i>Siliquariaspongia mirabilis</i>	Celebesida A y Teopapuamida	Depsipéptidos	Plaza <i>et al.</i> 2009
<i>Stelletta clavosa</i>	Mirabamidas E, F, G y H	Depsipéptidos	Lu <i>et al.</i> 2011
<i>Iotrochota baculifera</i>	Baculiferinas	Alcaloides pirrolínicos	Fan <i>et al.</i> 2010

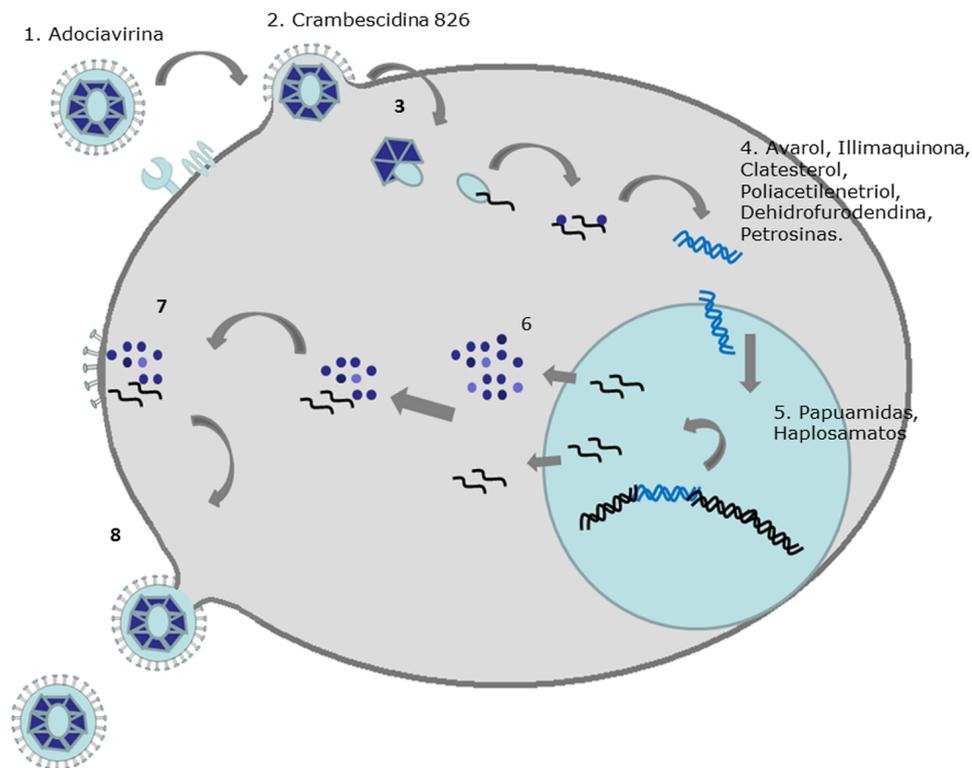


Figura 1. Ciclo de replicación del VIH-1 y los compuestos aislados de esponjas marinas con actividad anti-VIH-1. Se observa el ciclo de replicación del VIH-1 y los compuestos derivados de esponjas marinas que han presentado actividad antiviral en diferentes pasos del ciclo del virus. Unión [1], fusión [2], entrada [3], transcripción reversa [4], integración del ADN [5], producción de proteínas virales [6], empaquetamiento [7] y salida de nuevos viriones [8] / HIV replication cycle and compounds isolated from marine sponges with anti-HIV-1 activity. It is observe the HIV-1 replication cycle and the compounds derived from marine sponges that have shown antiviral activity in different steps of the viral cycle. Binding [1], fusion [2], entry [3], reverse transcription [4], DNA integration [5], viral protein production [6], assembly [7] and budding [8]

Nueva Guinea (Ford *et al.* 1999). Las papuamidas mostraron efectos antivirales potentes con una concentración efectiva de $3,6 \text{ ng mL}^{-1}$ (Xie *et al.* 2008). El mecanismo de acción se debe a una interacción directa con la envoltura del virus (Andjelic *et al.* 2008) y la inhibición de la integrasa del virus con CI_{50} de $50 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$. Al igual que los haplosamatos A y B que muestran una inhibición de la integrasa del VIH-1 con valores CI_{50} de $15 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ (Qureshi & Faulkner 1999).

Avarol es uno de los pocos compuestos para el cual los mecanismos de inhibición de la infección por VIH-1 son conocidos (Muller *et al.* 1985, 1987). Estudios *in vitro* y en animales indican que el avarol induce la respuesta inmune humoral, específicamente la producción de IgG e

IgM, e interfiere con los procesos post-transcripcionales de la infección viral. Adicionalmente, el avarol inhibe el VIH al bloquear la síntesis de los ARN de transferencia de Glutamina (ARNt) (Muller *et al.* 1985), lo cual es necesario para la síntesis de la proteasa viral. El avarol junto con metabolitos de esponjas como la avarona, los derivados de avarol, 6'-hidroxi Avarol y 3'-hidroxi Avarona, y varios derivados del fluoroglucinol (Muller *et al.* 1985, 1987), interactúan e inhiben la transcriptasa reversa (TR) viral (Loya *et al.* 2002); un efecto similar al presentado por la illimaquinona que inhibe la función de RNasa H de la TR, inhibiendo así la replicación viral (Loya & Hizi 1993).

De manera interesante, la ciclooxigenasa y la 5'-lipoxigenasa son también inhibidas por el avarol, lo cual reduce los niveles de leucotrieno B4 y prostaglandina E2 en monocitos infectados *in vitro* con el VIH-1, induciendo un estado anti-inflamatorio, que disminuiría la disponibilidad de células activadas capaces de replicar el virus (Schröder *et al.* 1991); al mismo tiempo, el avarol reduce la expresión de genes en las células infectadas alterando la replicación viral (Belarbi & Gómez 2003).

En 1998 se aisló en Nueva Zelanda, de la esponja *Adocia* sp., el compuesto adociavirina que mostró actividad anticitopática en células CEM-SS infectadas con el VIH-1. La adociavirina es activa contra diversas cepas y aislados del VIH-1 y 2, con valores de CE_{50} de 0,4 nM a 400 nM. La potencia anti-VIH de adociavirina depende del tipo de célula hospedera, siendo los cultivos de macrófagos los más sensibles y los linfocitos de sangre periférica los más resistentes a la acción del compuesto (O'Keefe *et al.* 1998). La adociavirina se une tanto a los receptores celulares CD4 como a la glicoproteína de envoltura viral gp120 y probablemente mediante este mecanismo ejerce su actividad antiviral.

El alcaloide bromoindólico aislado de la esponja *Halicortex* sp. fue también reportado como inhibidor del VIH-1 con un CE_{50} de 0,91 μ M. Este compuesto conocido como dragmacidina F retrasa la formación de sincitios por el VIH-1 (Cutignano *et al.* 2000).

En el 2001, a partir de un extracto acuoso de la esponja marina *Mixylla rosacea*, se aisló la rosacelosa, un nuevo compuesto polisacárido de glucosa y sulfato de fucosa con actividad anti-VIH-1. El compuesto inhibe la formación de sincitios después de la infección por el virus a una CI_{50} de 5 μ g mL⁻¹ en la línea celular MT-4 (Cimino *et al.* 2001). El clasterol es un esteroide sulfatado activo de la esponja del Mar Rojo *Clathria* sp., el cual ha demostrado ser activo contra la TR del VIH-1 a 10 μ M (Rudi *et al.* 2001). El depsipéptido cíclico inhibidor del VIH llamado microspinosamida, fue aislado de la esponja marina *Sidonops microspinosa* (Rashid *et al.* 2001). La microspinosamida inhibe el efecto citopático del VIH-1 con un valor de CE_{50} de 0,2 μ g mL⁻¹. El poliactilenetriol aislado de la esponja marina *Petrosia* sp., mostró inhibición selectiva de la TR retroviral a una CI_{50} de 0,95 μ M, en comparación con las ADN polimerasas celulares que las inhibe a una CI_{50} de 2,6 μ M. Se ha postulado que realizando modificaciones estructurales de las cadenas laterales de la molécula plomo poliactilénico se pueden producir nuevos medicamentos contra la infección por el VIH-1 que actúen de manera más potente (Loya *et al.* 2002).

Otro compuesto tipo depsipéptido que ha mostrado actividad anti-VIH es la homopimina A, un ciclodepsipéptido que se aisló de la esponja *Homophymia* sp. el cual mostró actividad inhibitoria del VIH-1 a concentraciones nanomolares en un ensayo basado en células XTT (Zampella *et al.* 2008).

El alcaloide policíclico tipo guanidina, la crambescidina 826 aislado de la esponja marina *Monanchora* sp. inhibe la fusión del VIH-1 *in vitro* a una CI_{50} de 1-3 μ M (Chang *et al.* 2003). El furanoterpeno C22 aislado de la esponja de Madagascar *Lendenfeldia*, llamado dehidrofurodendina, se une directamente a la TR y bloquea las actividades ARN y ADN-dependientes de la ADN-polimerasa a una CI_{50} de 3,2-5,6 μ M (Chill *et al.* 2004). Además, este compuesto tiene capacidad para inhibir la actividad de RNasa H de la TR del VIH-1 a una CI_{50} de 29,5 mM (Chill *et al.* 2004).

Cabe destacar además la neampamida A, aislada en Papua Nueva Guinea de la esponja marina *Neamphius huxleyi* (Oku *et al.* 2004), la cual inhibe el efecto citopático del VIH-1 en ensayos *in vitro* a una CE_{50} de 28 nM. Además, se destacan 2 alcaloides bisquinolizidinos llamados petrosinas, que se aislaron de la esponja marina de la India *Petrosia similes* (Goud *et al.* 2003), las cuales inhiben la replicación del VIH-1 a una CI_{50} de 41,3-86,8 μ M e inhibe la TR a una CI_{50} de 10,6-14,8 μ M (Goud *et al.* 2003).

Las esponjas marinas del orden Lithistida (Theonellidae) son una fuente importante de péptidos no ribosomales que muestran propiedades anti-VIH, las koshikamidas F y H que fueron aislados de las esponjas *T. swinhoei* y la *T. cupola* (Plaza *et al.* 2010) inhiben la replicación del VIH a una CI_{50} de 2,3 y 5,5 μ M, respectivamente.

La celebesida A y la teopapuamida fueron aisladas de la esponja marina *S. mirabilis* y son activas contra el VIH-1 a una CI_{50} = 0,002 y 0,001 μ M respectivamente (Plaza *et al.* 2009). También se destacan los depsipéptidos denominados mirabamidas E, F, G y H que muestran una fuerte actividad contra el VIH-1 a una CI_{50} = 121, 62, 68 y 41 nM, respectivamente, los cuales fueron aislados de la esponja australiana *Stelletta clavosa* (Lu *et al.* 2011). Estos compuestos son estructuralmente similares a las mirabamidas A-C, pero con una sustitución del grupo treonina con su producto de deshidratación, el ácido 2-aminobutenoico que se ha traducido en un aumento de casi el doble en la actividad de las mirabamidas E-H; dado que estas esponjas son filogenéticamente distintas, es posible que estos compuestos sean de origen microbiano asociado (Lu *et al.* 2011).

En 2010, se aislaron 15 nuevos alcaloides pirrolínicos derivados de 3,4 dihidroxifenilalanina DOPA, con nombre baculiferinas A-O, las cuales fueron aisladas de la esponja marina China *Iotrochota baculifera*. Se encontró que 11 de ellas (Baculiferinas A, B, C, E, F, G, H, K, L, M y N) eran inhibidores potentes del VIH-1 tanto en células MAGI como en células MT-4 (Tabla 3) (Fan *et al.* 2010). Con el fin de dilucidar el mecanismo de acción, se evaluó la capacidad de unión de las baculiferinas con la gp41 recombinante (proteína transmembrana del VIH-1), la proteína Vif (factor de infectividad viral de VIH-1), y la APOBEC3G humana (un factor anti-viral intracelular innato) mediante una técnica que se denomina resonancia de plasmón superficial (SPR). La capacidad de unión de los alcaloides con la proteína diana se caracteriza por su respectivo valor RU (unidad de respuesta, 1 RU= 1 pg mm⁻²), que se monitoriza en función del tiempo (Sensograma). En general, el valor RU hasta el rango de 100 se considera útil basado en los resultados de los bioensayos obtenidos en una biblioteca con 1.000 compuestos y con hierbas medicinales, mientras que la capacidad de unión con un máximo de 500 RU se considera que es una afinidad significativa. Las baculiferinas que contienen grupo N- ácido acético, como las L y M, tenían un potente afinidad de unión tanto con Vif (RU > 1800) como con APOBEC3G (RU > 2,170). Los alcaloides de tipo lactama I y J poseen una potente afinidad hacia gp41 (RU > 1,350). Estos resultados sugieren que la capacidad de unión de los alcaloides con estas proteínas podría estar relacionado con su efecto antiviral (Fan *et al.* 2010).

Tabla 3. Actividad anti-VIH-1 de baculiferinas en células MT-4 y MAGI / Anti-HIV-1 activity of baculiferins in MT-4 and MAGI cells

Baculiferina	CI ₅₀ (µg mL ⁻¹)	
	Células MT-4	Células MAGI
A	7,6	3,7
B	2,2	1,3
C	8,4	1,2
E-F	4,6	2,7
G	3,2	4,4
H	1,4	1,3
K	5,5	<0,4
L	7,0	4,1
M	5,0	0,2
N	4,4	<0,1

VIRUS DE LA INFLUENZA

Un objetivo en la lucha contra el virus de la influenza es la búsqueda de nuevos inhibidores de la neuraminidasa viral. Recientemente, se aislaron 3 compuestos sulfatados activos denominados caliceramidas A, B y C de la esponja marina *Discodermia caliz* (Nakao *et al.* 2001); estos compuestos inhiben la neuraminidasa de la bacteria *Clostridium perfringens* con valores de CI₅₀ de 0,4, 0,2 y 0,8 µg mL⁻¹, respectivamente; dichos valores eran ligeramente más potentes que el ácido 4-acetil neuramínico CI₅₀= 1,5 mg mL⁻¹.

Por otra parte, en el 2002 se aisló y purificó el nobilosido, una penasterol saponina, de la esponja marina *E. nobilis*, la cual se recogió de la isla de Shikine-jima en Japón y reveló la presencia de un grupo carboxílico en C-30, además de restos de ácidos urónicos. El nobilosido inhibe la neuraminidasa de la bacteria *Clostridium perfringens* con una CI₅₀ de 0,5 µM (Takada *et al.* 2002).

En el 2004 se aislaron las schulzeinas A, B y C, 3 trisulfatos benzo[á]quinolizidínicos, de la esponja marina *Penares schulzei*, que exhiben actividad inhibidora de la neuraminidasa de la bacteria *Clostridium perfringens* con una CI₅₀= 60 mM (Yang *et al.* 2011). Todos estos compuestos inhibidores de la neuraminidasa tienen potencial de inhibir el virus de la influenza.

En el 2012 se aislaron 2 compuestos de un hongo asociado a la esponja *Calyspongia* sp. colectado en Sanya, China. Los compuestos llamados iso-D8646-2-6 y D8646-2-6 presentaron actividad contra el virus de la influenza A (H1N1) en un ensayo de inhibición de efecto citopático (ECP); mostrando valores inhibidores de 91,5 y 101,3 µM para el iso-D8646-2-6 y D8646-2-6 respectivamente (Peng *et al.* 2012).

CORONAVIRUS

El etil-ester del esculetin-4-acido carboxílico aislado de la esponja marina brasileña *Axinella corrugata* es activo contra el coronavirus causante del SARS, inhibiendo la proteasa 3CL con una CI₅₀= 46 µM, entre otras (Mayer *et al.* 2011). Este es un hallazgo potencialmente significativo porque la proteasa 3CL es un 'objetivo de alto perfil' en el desarrollo de fármacos contra SARS, ya que parece estar implicada en la liberación de proteínas víricas replicativas (Mayer *et al.* 2011).

COMPUESTOS CON ACTIVIDAD POLIVIRAL

Dentro de este grupo se destacan la hamigerana B y los weinberesteroles. La hamigerana B aislada de *Hamigera tarangaensis* muestra una inhibición *in vitro* del 100%

de los virus del herpes y de la polio (Wellington *et al.* 2000), mientras que los Weinberesteroles A y B aislados de *Petrosia weinbergi* muestra actividad contra los virus de la leucemia felina, la influenza y el corona virus (Sun *et al.* 1991, Muller & Schroder 1991).

CONCLUSIONES

El arduo trabajo en la investigación durante los últimos 60 años ha conducido al aislamiento e identificación de varios compuestos bioactivos de uso terapéutico potencial en el tratamiento antiviral. Por esta razón, es esencial que los gobiernos y los laboratorios farmacéuticos se esfuercen para incluir organismos marinos en sus programas de descubrimiento y desarrollo de fármacos, especialmente para enfermedades infecciosas recurrentes, cuyo agente etiológico tenga gran capacidad de mutación. En ese esfuerzo se debe incluir la infección por el VIH, virus para el cual aunque existen tratamientos disponibles, se presenta una alta resistencia viral, debida a las mutaciones virales o se presentan efectos secundarios que dificultan la adherencia al tratamiento y deterioran la calidad de vida del individuo infectado.

Se puede afirmar que los compuestos naturales con actividad antiviral para los que se conoce el punto del ciclo replicativo en el que tienen actividad y el mecanismo de acción son pocos. Esto se debe a la dificultad que representa el cultivo de muchos virus, y la dificultad técnica para poder evaluar, en forma independiente, cada etapa del ciclo de replicación, lo cual ha dificultado el desarrollo de nuevos medicamentos antivirales.

A pesar de los enormes avances en investigación para desarrollar medicamentos antivirales potentes y más cuando la mayoría de los tratamientos actualmente disponibles provienen precisamente de compuestos naturales, existen limitantes que podrían afectar dicho desarrollo; el hecho de que no existan pruebas de laboratorio estándar a nivel mundial que permitan una determinación más homogénea de la actividad antiviral de diferentes compuestos, dificulta la aplicabilidad de los resultados; además, existen laboratorios que no cumplen con los estándares de infraestructura necesarios para controlar virus peligrosos, a pesar de tener los compuestos naturales disponibles. En contraste, en la actualidad las nuevas tecnologías permiten el estudio de la expresión de genes la cual es útil para identificar moléculas blanco de la actividad biológica de los compuestos, mejorando sustancialmente el descubrimiento de nuevas terapias.

Finalmente, es importante resaltar que una gran cantidad de productos naturales de origen marino con un futuro prometedor como principios activos en medicamentos no podrían llegar a convertirse en potenciales agentes terapéuticos debido a problemas de suministro; por esta razón se debe explorar el desarrollo de estrategias de síntesis química o de fermentación adecuadas para garantizar su disponibilidad en el futuro.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por el Comité para el Desarrollo de la Investigación, CODI de la Universidad de Antioquia, Proyecto 01591 y el Programa de Sostenibilidad del Grupo Inmunovirología 2013-2014.

LITERATURA CITADA

- Aiello A, M D'Esposito, E Fattorusso, M Menna & W Müller. 2006.** Novel bioactive bromopyrrole alkaloids from the Mediterranean sponge *Axinella verrucosa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14(1): 17-24.
- Andjelic C, V Planelles & L Barrows. 2008.** Characterizing the Anti-HIV Activity of Papuamide A. *Marine Drugs* 6: 528-549.
- Aswell JF, GP Allen, AT Jamieson, DE Campbell & GA Gentry. 1977.** Antiviral activity of arabinosylthymine in herpesviral replication: mechanism of action *in vivo* and *in vitro*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 12: 243-254.
- Belarbi E & C Gómez. 2003.** Producing drugs from marine sponges. *Biotechnology Advances* 21: 585-598.
- Bergmann W & DC Burke. 1955.** Contributions to the study of marine products. XXXIX. The nucleosides of sponges. III. Spongthymidine and spongouridine. *The Journal of Organic Chemistry* 20: 1501-1507.
- Bergmann W & RJ Feeney. 1950.** The isolation of a new thymine pentoside from sponges. *Journal of the American Chemical Society* 72: 2809-2810.
- Bergmann W & RJ Feeney. 1951.** Contributions to the study of marine products, XXXII: the nucleosides of sponges, I. *The Journal of Organic Chemistry* 16(6): 981-987.
- Bickmeyer U, C Drechsler, M Köck & M Assmann. 2004.** Brominated pyrrole alkaloids from marine *Agelas* sponges reduce depolarization-induced cellular calcium elevation. *Toxicon* 44(1): 45-51.
- Buchanan MS, AR Carroll, GA Fechner, A Boyle, M Simpson, R Addepalli, VM Avery, JNA Hooper, T Cheung, H Chen & RJ Quinn. 2008.** Aplysamine 6, an alkaloidal inhibitor of isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase from the sponge *Pseudoceratina* sp. *Journal of Natural Products* 71(6): 1066-1067.

- Bula-Meyer G. 1989.** Micro y macroalgas marinas alelopáticas: Biología, toxinas y significado ecofisiológico. *Revista Ingeniería Pesquera* 9(1/2): 110.
- Chang L, NF Whittaker & CA Bewley. 2003.** Crambesidin 826 and dehydrocrambine A: a new polycyclic guanidine alkaloids from the marine sponge *Monanchora* sp. that inhibit HIV-1 fusion. *Journal of Natural Products* 66: 1490-1494.
- Chill L, A Rudi, M Aknin, S Loya, A Hizi & Y Kashman. 2004.** New sesterterpenes from Madagascan *Lendenfeldia* sponges. *Tetrahedron* 60: 10619-10626.
- Cimino P, G Bifulco, A Casapullo, I Bruno, L Gomez-Paloma & R Riccio. 2001.** Isolation and NMR characterization of rosacelose, a novel sulfated polysaccharide from the sponge *Mixylla rosacea*. *Carbohydrate Research* 334(1): 39-47.
- Compagnone R, R Avila, A Suarez, O Abrams, H Rangel & F Arvelo. 1999.** 11-Deoxyfistularin-3, a new cytotoxic metabolite from the Caribbean sponge *Aplysinafistularis insularis*. *Journal of Natural Products* 62: 1443-1444.
- Corredor JE, CR Wilkinson, VP Vicente, JM Morrel & E Otero. 1988.** Nitrate release by Caribbean reef sponges. *Limnology and Oceanography* 33(1): 114-120.
- Coutinho AF, B Chanas, TMLE Souza, ICPPA Frugrulhetti & R Epifanio. 2002.** Anti HSV-1 alkaloids from a feeding deterrent marine sponge of the genus *Aaptos*. *Heterocycles* 57: 1265-1272.
- Cutignano A, G Bifulco, I Bruno, A Casapullo, L Gomez-Paloma & R Riccio. 2000.** Dragmacidin F: A new antiviral bromoindole alkaloid from the Mediterranean sponge *Halicortex* sp. *Tetrahedron* 56(23): 3743-3748.
- Da Silva AC, JM Kratz, FM Farias, AT Henriques, J Dos Santos, RM Leonel, C Lerner, B Mothes, CR Barardi & CM Simões. 2006.** *In vitro* antiviral activity of marine sponges collected off Brazilian coast. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 29: 135-140.
- Fan G, Z Li, S Shen, Y Zeng, Y Yang, M Xu, T Bruhn, H Bruhn, J Morschhäuser, G Bringmann & W Lin. 2010.** Baculiferins A-O, O-sulfated pyrrole alkaloids with anti-HIV-1 activity, from the Chinese marine sponge *Iotrochota baculifera*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 18(15): 5466-5474.
- Faulkner DJ. 2002.** Marine natural products. *Journal of Natural Products* 19: 1-48.
- Ford PW, KR Gustafson, TC McKee, N Shigematsu, LK Maurizi, LK Pannell, DE Williams, ED De Silva, P Lassota, TM Alien, R Van Soest, RJ Anderson & MR Boyd. 1999.** Papuamides A-D, HIV-inhibitory and cytotoxic depsipeptides from the sponges *Theonella mirabilis* and *Theonella swinhoei* collected in Papua New Guinea. *Journal of the American Chemical Society* 121: 5899-5909.
- Galeano E & A Martínez. 2007.** Antimicrobial activity of marine sponges from Urabá Gulf, Colombian Caribbean region. *Journal de Mycologie Médicale* 17(1): 21-24.
- Gerwick WH & BS Moore. 2012.** Lessons from the past and charting the future of marine nature products drug discovery and chemical biology. *Chemistry & Biology* 19(1): 85-98.
- Goud TV, NS Reddy, NR Swamy, TS Ram & Y Venkateswarlu. 2003.** Anti-HIV active petrosins from the marine sponge *Petrosia similes*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 51: 990-993.
- Gul W & M Hamann. 2005.** Indole alkaloid marine natural products: An established source of cancer drug leads with considerable promise for the control of parasitic, neurological and other diseases. *Life Sciences* 78(5): 442-453.
- Gurel G, G Blaha, T Steitz & P Moore. 2009.** The structures of Triacetyloleandomycin and Mycalamide A bound to the large ribosomal subunit of *Haloarcula marismortui*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53: 5010-5014.
- Ichiba T, J Corgiat, P Scheuer & M Kelly-Borges. 1994.** 8-Hydroxymanzamine A, a beta-carboline alkaloid from a sponge, *Pachypellina* sp. *Journal of Natural Products* 57: 168-170.
- Kashman Y, S Hirsh, OJ McConnell, I Ohtani, T Kusumi & H Kakisawa. 1989.** Ptilomycalin A: a novel polycyclic guanidine alkaloid of marine origin. *Journal of the American Chemical Society* 111(24): 8925-8926.
- Kong F & RJ Andersen. 1996.** Polymastiamides B-F, novel steroid/amino acid conjugates isolated from the Norwegian marine sponge *Polymastia boletiformis*. *Journal of Natural Products* 59(4): 379-385.
- Langlois M, JP Allard, F Nugier & M Aymard. 1986.** A rapid and automated colorimetric assay for evaluating the sensitivity of herpes simplex strains to antiviral drugs. *Journal of Biological Standardization* 14(3): 201-211.
- Loya S & A Hizi. 1993.** The interaction of illimaquinone, a selective inhibitor of the RNase H activity, with the reverse transcriptases of human immunodeficiency and murine leukemia retroviruses. *Journal of Biological Chemistry* 268: 9323-9328.
- Loya S, A Rudi, Y Kashman & A Hizi. 2002.** Mode of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by polyacetylenetriol, a novel inhibitor of RNA- and DNA-directed DNA polymerases. *Biochemical Journal* 362: 685-692.
- Lu Z, RM Van Wagoner, MK Harper, HL Baker, JNA Hooper & CA Bewley. 2011.** Mirabamides E-H, HIV-inhibitory depsipeptides from the sponge *Stelletta clavosa*. *Journal of Natural Products* 74: 185-193.
- Márquez DM, E Galeano & A Martínez. 2003.** Productos naturales con actividad antimicrobiana. Parte I. *Vitae* 10(2): 61-71.

- Márquez DM, E Galeano & A Martínez. 2004.** Productos naturales con actividad antimicrobiana. Parte II. *Vitae* 11(1): 35-41.
- Mayer A, AD Rodríguez, RGS Berlinck & N Fusetani. 2011.** Marine pharmacology in 2007-8: Marine compounds with antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the immune and nervous system, and other miscellaneous mechanisms of action. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 153(2): 191-222.
- Mayer AMS, KB Glaser, C Cuevas, RS Jacobs, W Kem, RD Little, JM McIntosh, DJ Newman, BC Potts & DE Shuster. 2010.** The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective. *Trends in Pharmacological Sciences* 31: 255-265.
- Miller RL, JP Iltis & F Rapp. 1977.** Differential effect of arabino furanosyl thymine of the replication of human herpes viruses. *Journal of Virology* 23: 679-684.
- Muller WEG & HC Schroder. 1991.** Cell biological aspects of HIV-1 infection: effects of the anti-HIV-1 agent avarol. *International Journal of Sports Medicine* 12: S43-S49.
- Muller WEG, A Maidhof, RK Zahn, HC Schroder, MJ Gasic, D Heidemann, A Bernd, B Kurelec, E Eich & HC Seibert. 1985.** Influence of the antileukemic activity of the novel cytostatic agent avarone and its analogues *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Research* 45: 4822-4826.
- Muller WEG, C Sobel, B Diehl-Seifert, A Maidhof & HC Schroder. 1987.** Influence of the antileukemic and anti-human immunodeficiency virus agent avarol on selected immune responses *in vitro* and *in vivo*. *Biochemical Pharmacology* 36: 1489-1494.
- Murakamia N, M Kawanishia, H Mostaqul, J Li, S Itagaki, T Horiib & M Kobayashi. 2003.** New antimalarial peroxides with *in vivo* potency derived from spongean metabolites. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13(22): 4081-4084.
- Nakao Y, K Takada, S Matsunaga & N Fusetani. 2001.** Calyceramides A-C: neuraminidase inhibitory sulfated ceramides from the marine sponge *Discodermia calyx*. *Tetrahedron* 57: 3013-3017.
- Narsinh L & E Werner. 2004.** Biotechnological potential of marine sponges. *Current Science* 86(11): 1506-1512.
- O'Keefe BR, T Erim, JA Beutler, JH Cardellina II, RJ Gulakowski, BL Krepps, JB McMahon, RC Sowder II, DG Johnson, RW Buckheit Jr, S Halliday & MR Boyd. 1998.** Isolation and characterization of adociavirin, a novel HIV-inhibitory protein from the sponge *Adocia* sp. *Federation of European Biochemical Societies Letters* 431(1): 85-90.
- Oku N, KR Gustafson, LK Cartner, JA Wilson, N Shigematsu, S Hess, LK Pannell, MR Boyd & JB McMahon. 2004.** Neamphamide A, a new HIV-inhibitory depsipeptide from the Papua New Guinea marine sponge *Neamphius huxleyi*. *Journal of Natural Products* 67: 1407-1411.
- Peng J, J Jiao, J Li, W Wang, Q Gu, T Zhu & D Li. 2012.** Pyronepolyene C-glucosides with NF- κ B inhibitory and anti-influenza A viral (H1N1) activities from the sponge-associated fungus *Epicoccum* sp. JJY40. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 22: 3188-3190.
- Pérez-López P, E TERNONB, S González-García, G Genta-Jouveb, G Feijooa, OP Thomas & MT Moreira. 2014.** Environmental solutions for the sustainable production of bioactive natural products from the marine sponge *Crambe crambe*. *Science of the Total Environment* 475: 71-82.
- Perry N, J Blunt, M Munro & L Pannell. 1988.** Mycalamide A, an antiviral compound from a New Zealand sponge of the genus *Mycale*. *Journal of the American Chemical Society* 110: 4850-4851.
- Perry NB, JW Blunt, MHG Munro & AM Thompson. 1990.** Antiviral and antitumor agents from a New Zealand sponge, *Mycale* sp. 2. Structures and solution conformations of mycalamides A and B. *The Journal of Organic Chemistry* 55: 223-227.
- Piñol M & J Palazón. 1993.** Fisiología y bioquímica vegetal, 582 pp. McGraw-Hill, Madrid.
- Plaza A, G Bifulco, JL Keffer, JR Lloyd, HL Baker & CA Bewley. 2009.** Celebesides A-C and theopapuamides B-D, depsipeptides from an Indonesian sponge that inhibit HIV-1 entry. *The Journal of Organic Chemistry* 74: 504-512.
- Plaza A, G Bifulco, M Masullo, JR Lloyd, JL Keffer & PL Colin. 2010.** Mutremdamide A and koshikamides C-H, peptide inhibitors of HIV-1 entry from different *Thennella* species. *The Journal of Organic Chemistry* 75: 4344-4355.
- Privat de Garilhe M. 1964.** Effect of 2 arbinose nucleosides on the multiplication of herpes virus and vaccine in cell culture. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences* 259: 2725-2728.
- Qureshi A & DJ Faulkner. 1999.** Haplosamates A and B: new steroidal sulfamate esters from two haploclerid sponges. *Tetrahedron* 55: 8323-8330.
- Rashid MA, KR Gustafson, LK Cartner, N Shigematsu, LK Pannell & MR Boyd. 2001.** Microspinosamide, a new HIV-inhibitory cyclic depsipeptide from the marine sponge *Sidonops microspinososa*. *Journal of Natural Products* 64: 117-121.
- Rashid ZM, E Lahaye & D Defer. 2009.** Isolation of a sulphated polysaccharide from a recently discovered sponge species (*Celtodoryxgirardae*) and determination of its anti-herpetic activity. *International Journal of Biological Macromolecules* 44(3): 286-293.

- Rudi A, T Yosief, S Loya, A Hizi, M Schleyer & Y Kashman. 2001.** Clathsterol, a novel anti-HIV-1 RT sulfated sterol from the sponge *Clathria* species. *Journal of Natural Products* 64: 1451-1453.
- Rützler K & C Feller. 1987.** Mangrove swamp communities. *Oceanus* 30(4): 16-24.
- Schröder H, M Bégin, R Klöcking, E Matthes, A Sarma, M Gašič & W Müller. 1991.** Avarol restores the altered prostaglandin and leukotriene metabolism in monocytes infected with human immunodeficiency virus type 1. *Virus Research* 21: 213-223.
- Schwartz PM, C Shipman Jr & JC Drach. 1976.** Antiviral activity of arabinosyladenine and arabinosylhypoxanthine in herpes simplex virus infected KB cells: selective inhibition of viral deoxyribonucleic acid synthesis in the presence of an adenosine deaminase inhibitor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 10: 64-74.
- Sipkema D, MC Franssen, R Osinga, J Tramper & RH Wijffels. 2005.** Marine sponges as pharmacy. *Marine Biotechnology* 7: 142-162.
- Soares DC, CG Pereira, MAA Meireles & EM Saraiva. 2007.** Leishmanicidal activity of a supercritical fluid fraction obtained from *Tabernaemontana catharinensis*. *Parasitology International* 56(2): 135-139
- Souza T, J Abrantes, R de A Epifanio, C Fontes & I Frugulhetti. 2007.** The Alkaloid 4-Methylaaptamine isolated from the sponge *Aaptos aaptos* impairs herpes simplex virus type 1 penetration and immediate-early protein synthesis. *Planta Medica* 73: 200-205.
- Sun HH, SS Cross, M Gunasekera & FE Koehn. 1991.** Weinbersteroldisulfates A and B, antiviral steroid sulfates from the sponge *Petrosia weinbergi*. *Tetrahedron* 47: 1185-1190.
- Takada K, Y Nakao, S Matsunaga, RWM van Soest & N Fusetani. 2002.** Nobiloside, a new neuraminidase inhibitory triterpenoidal saponin from the marine sponge *Erylus nobilis*. *Journal of Natural Products* 65: 411-413.
- Tziveleka LA, C Vagias & V Roussis. 2003.** Natural products with anti-HIV activity from marine organisms. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 3: 1512-1535.
- Utagawa T, H Morisawa, T Miyoshi, F Yoshinaga, A Yamazaki & K Mitsugi. 1980.** A novel and simple method for the preparation of adenine arabinoside by bacterial transglycosylation reaction. *Federation of European Biochemical Societies Letters* 109: 261-263.
- Wellington KD, RC Cambie, PS Rutledge & PR Bergquist. 2000.** Chemistry of sponges, 19: novel bioactive metabolites from *Hamigera tarangaensis*. *Journal of Natural Products* 63: 79-85.
- Xie W, D Ding, W Zi, G Li & D Ma. 2008.** Total synthesis and structure assignment of papuamide B, a potent marine cyclodepsipeptide with anti-HIV properties. *Angewandte Chemie International Edition* 47: 2844-2848.
- Yang C, Y Bao, P Liang, J Ye, Ai-E Wang & P Huang. 2011.** A new approach to the C28 fatty acid chain of the marine natural products schulzeines B and C: a concise diastereoselective total synthesis of(-)-schulzeine B. *Tetrahedron* 67(34): 6281-6288.
- Yasuhara-Bell J & Y Lu. 2010.** Marine compounds and their antiviral activities. Review Article. *Antiviral Research* 86(3): 231-240.
- Zampella A, V Sepe, P Luciano, F Bellotta, MC Monti & MV D'Auria. 2008.** Homophymine A, an anti-HIV cyclodepsipeptide from the sponge *Homophymia* sp. *The Journal of Organic Chemistry* 73: 5319-5327.
- Zea SE. 1998.** Estado actual del conocimiento en sistemática de esponjas marinas (Porifera) del Caribe colombiano. *Boletín Ecotrópica: Ecosistemas Tropicales* 33: 43-59.
- Zhang W, S Xuea, Q Zhaoa, X Zhanga, M Jina, X Yua & Q Yuana. 2003.** Biopotentials of marine sponges from China oceans: past and future. *Biomolecular Engineering* 20(4-6): 413-419.

Recibido el 13 de febrero de 2014 y aceptado el 12 de agosto de 2014

Editor: Claudia Bustos D.