

Escualamina, ¿tratamiento esperanzador de síntesis compleja!

José Rafael Sánchez Reyes

Egresado de la Facultad de Ciencias Químicas, UdeC

Yadira Aguilar Gutiérrez

Jefa de carrera de la Facultad de Ciencias Químicas, UdeC

Felipe Aguilar Sollano

Instituto Nacional de Salud Pública

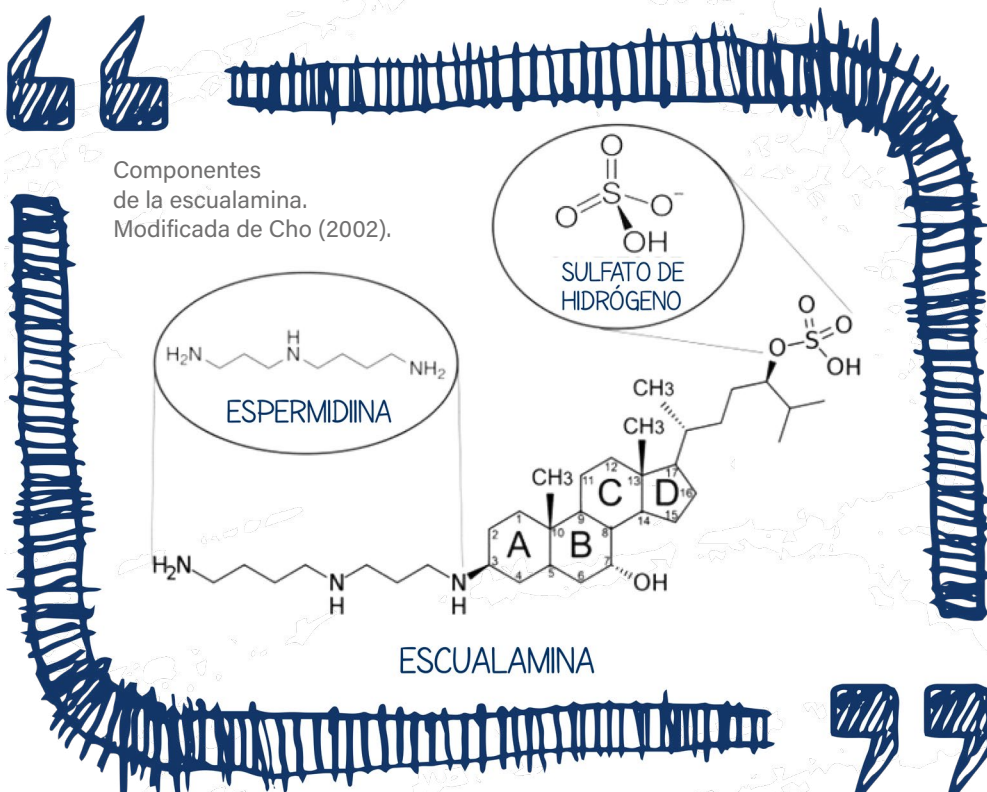
16

La escualamina es una molécula esteroidea encontrada por primera vez en el tiburón *squalus acanthias*, también conocido como tiburón mielga. Dicha molécula se compone por un anillo esteroideo que conforma la base de su estructura, con un extremo sulfatado adherido al colestano y un monómero de espermidina, el cual se une al carbono 3 de la cadena principal.

De acuerdo con algunos estudios, esta molécula confiere inmunidad innata al tiburón, protegiéndolo frente a una amplia gama de enfermedades, incluyendo el cáncer; por lo que, desde la década de los noventa ha sido objeto de estudio. Una serie de ensayos clínicos con escualamina mostró la presencia de actividad anti-angiogénica; asimismo, fueron estudiadas sus propiedades antibióticas, antivirales y antifúngicas.

Las bondades de la escualamina como agente antimicrobiano se centran en su estructura molecular. El anillo esteroideo, que conforma su estructura principal, le otorga propiedades desinflamatorias, capaces de reducir las conexiones de tejido conectivo, por lo que puede tener efectos benéficos en procesos neoplásicos. El sulfato de hidrógeno también juega un papel importante en sus mecanismos de acción, debido a que el extremo sulfatado permite modificar la tensión superficial del medio, proporcionándole propiedades detergentes para disgregar la membrana celular, principalmente en hongos como *Candida albicans* o *Cryptococcus neoformans*.

La parte más importante de la escualamina, funcionalmente hablando, es la fracción de espermidina que se encuentra adherida al carbono 3 del anillo esteroideo, esta estructura confiere una carga neta positiva a la molécula, facilitando su unión a grupos fosfato, quienes tienen carga negativa y se encuentran unidos a las membranas lipídicas de microorganismos patógenos como *Staphylococcus aureus* o *Pseudomona aeruginosa*; este mecanismo, permite disgregar la membrana celular y liberar el material intracelular



a medio extracelular. De la misma forma, esta fracción de espermidina permite modular la formación de NADPH y el transporte de calmodulina, participando en la regulación de procesos inflamatorios en sitios localizados y facilitando la respuesta inmunológica.

Hasta la fecha, la escualamina ha mostrado ser una molécula con un amplio rango de acción farmacológica frente a bacterias, virus y hongos. Incluso ha mostrado efectos inhibitorios frente a microorganismos farmacoresistentes como es *S. aureus*, resistente a meticilina, o *E. faecium*, resistente a la vancomicina. Por otra parte, en ensayos clínicos de tipo I y II ha mostrado tener efectos terapéuticos durante el tratamiento de diferentes enfermedades como el edema macular y el cáncer, en donde se ha manifestado que su uso ha inhibido e incluso reducido diferentes tipos de tumores sólidos. De la misma manera, ha mostrado efectos terapéuticos positivos en pacientes con enfermedad de Parkinson, en quienes mejora la motilidad intestinal después de su administración y se sospecha que puede reducir los síntomas más marcados de dicha enfermedad, por su capacidad de unirse a receptores de la α -sinucleína, proteína neurotóxica que agrava los síntomas del Parkinson.

Los distintos ensayos clínicos realizados con escualamina muestran que tiene alta eficacia en el tratamiento de diferentes enfermedades, además de existir una gran tolerancia a altas dosis administradas por diferentes vías; siendo equivalente o superiores a los tratamientos convencionales, ya sea en terapia individual o en terapia combinada, es decir, al ser administrada con otros fármacos, por lo que, también, muestra efecto sinérgico.

Si bien la escualamina es una molécula poco difundida al día de hoy, es importante rescatar sus múltiples características y propiedades que la hacen una alternativa terapéutica viable para el tratamiento de diversas enfermedades, por el particular mecanismo de acción que posee. Sin embargo, es pertinente mencionar que uno de los principales retos para las

investigaciones con escualamina es su obtención o síntesis, la molécula cuenta con 11 carbonos quirales, lo que da un total de 1,024 isómeros posibles a sintetizar, por lo que, a la fecha, los experimentos de síntesis de escualamina presentan rendimientos menores al 20%. Al ser tan escasa, los ensayos clínicos no han tenido grandes avances, quedándose en ensayos clínicos de fase II.

Una alternativa viable para la obtención de escualamina es a partir de cultivos celulares con hepatocitos de tiburón. Teóricamente, en condiciones adecuadas de enriquecimiento y en ambientes de alta oxigenación, la síntesis de escualamina podría verse altamente favorecida, sin embargo, esta posibilidad nunca se ha llevado a la práctica por parte de la comunidad científica.

Referencias

- Alhanout, K., Brunel, J. M., Raoult, D. y Rolain, J. M. (2009). In vitro antibacterial activity of aminosterols against multidrug-resistant bacteria from patients with cystic fibrosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 64(4), 810-814. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp281>
- Alhanout, K., M. Rolain, J., & M. Brunel, J. (2010). Squalamine as an Example of a New Potent Antimicrobial Agents Class: A Critical Review. *Current Medicinal Chemistry*, 17(32), 3909-3917. <https://doi.org/10.2174/092986710793205417>
- Bruce, I. (2011). Shark compound bites back against viruses. *Future Medicinal Chemistry*, 3(15), 1859. <https://doi.org/10.4155/fmc.11.147>
- Brunel, J. Salmi, C. Loncle, C. Vidal, N. y Letourneux, Y. (2005) Squalamine: A Polyvalent Drug of the Future?. *Current Cancer Drug Targets*. No. 4, Vol. 5 Págs. 267-272. DOI: 10.2174/1568009054064642. Marsella, Francia.
- Cho, J. J. y Kim, Y. T. (2002). Sharks: A potential source of antiangiogenic factors and tumor treatments. *Marine Biotechnology*, 4(6), 521-525. <https://doi.org/10.1007/s10126-002-0064-3>
- Djoughri-Bouktab, L., Alhanout, K., Andrieu, V., Raoult, D., Rolain, J. M. y Brunel, J. M. (2011). Squalamine ointment for *Staphylococcus aureus* skin decolonization in a mouse model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(6), 1306- 1310. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKR114>