

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE FARMACIA



Título de la investigación:

Actividad citotóxica *in vitro* del compuesto activo Ácido pentadecanoico, extraído de la esponja marina *Xestospongia testudinaria*, sobre células de cáncer de mama MCF-7 y su examinación *in silico*, desde septiembre de 2024 a abril de 2025

Nombre de la estudiante:

Katherine Zhen Feng

Tutora:

Dra. Clemencia Cruz Dyachkov

2025

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia

I. Resumen

En esta investigación, como parte del primer objetivo, se buscó demostrar o sintetizar, por medio de revisión bibliográfica, la actividad citotóxica reportada en ensayos realizados de manera *in vitro*, del compuesto ácido pentadecanoico proveniente de la esponja marina denominada científicamente como *Xestospongia testudinaria*, y sobre la línea celular de cáncer de mama MCF-7. De este primer punto, se pudo demostrar el impacto que tiene el ácido pentadecanoico en cuanto a la detención a procesos de migración de células, proliferación del cáncer de mama, así también como la viabilidad celular. Además, se observó que el ácido pentadecanoico funciona de manera eficaz en combinación con otros fármacos como el tamoxifeno de manera sinérgica.

Como segundo punto abordado en la presente investigación, se identificó a la diana farmacológica sobre la cual actúa el ácido pentadecanoico, en este caso se ve involucrada la vía de señalización JAK2/STAT3, la cual es crucial para la proliferación células y la supervivencia de las células cancerígenas de mama, ya que su activación favorece el crecimiento tumoral y la resistencia a tratamientos como el tamoxifeno. Por lo que la inhibición de esta vía de señalización disminuye la proliferación y promueve la apoptosis, lo que le atribuye al ácido pentadecanoico ser un candidato prometedor para limitar la progresión del cáncer. Estos hallazgos refuerzan el potencial del ácido pentadecanoico como una molécula que ayuda a obtener nuevas terapias y reduce las resistencias a los fármacos convencionales.

Por último, se buscó demostrar la manera en la que el ácido pentadecanoico actúa sobre su diana, específicamente la tirosina 221 y esto se realizó mediante un análisis de modelo *in silico* para complementar los hallazgos teóricos y permitir la visualización de la interacción del ligando ácido pentadecanoico y su aminoácido diana. Además, se analizaron sus propiedades fisicoquímicas, química medicinales y toxicológicas para predecir su efectividad y seguridad. Se determinó que el ácido pentadecanoico modula un sitio alostérico en la quinasa JAK2, lo que afecta su actividad reduciendo la activación de STAT3, lo que bloquea la proliferación de las células en el cáncer de mama.

II. Agradecimientos

Primeramente, agradecer a mis padres por su apoyo, por darme la oportunidad de recibir una buena educación y siempre pensando en lo mejor para mí y mi futuro, por ser mis ejemplos a seguir, por inculcarme valores y ser la persona que soy hoy en día y por sus consejos.

A mi tutora por su disponibilidad de tiempo, por sus conocimientos y apoyo y por orientarme durante todo el proceso de esta investigación.

A los profesores de la facultad de farmacia de la universidad, por ser parte de mi formación académica y por compartir sus conocimientos en cada clase durante mi etapa universitaria.

Por último, agradezco a todas las personas que conocí durante el camino, por hacer esta etapa de aprendizaje más enriquecedora, por cada trabajo en grupo y por cada momento.

III. Dedicatoria

Dedico este proyecto a mis padres por ser mi mayor apoyo durante cada etapa de mi vida y por hacer posible esta meta.

I. Tabla de contenidos

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN	12
1. Introducción.....	13
1.1. Planteamiento del problema.....	15
1.2. Objetivos	17
1.2.1. Objetivo general	17
1.2.2. Objetivos específicos.....	17
1.3. Justificación	18
1.4. Antecedentes	21
1.4.1 Antecedentes históricos	21
1.4.2. Antecedentes internacionales	24
1.4.3. Antecedentes nacionales.....	33
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	35
2. Marco teórico.....	36
2.1. Cáncer de mama.....	36
2.1.1. Historia	37
2.1.2. Generalidades sobre los tipos de cáncer de mama	39
2.2. Biología de la esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i>	44
2.2.1. Características generales de la esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i>	44
2.2.2. Rol ecológico.....	45
2.2.3. Distribución geográfica	46
2.3. Metabolitos bioactivos	48
2.3.1. Metabolitos presentes en la esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i>	48
2.3.2. Ácidos grasos	52
2.4. Ácido pentadecanoico.....	52

2.4.1. Actividad citotóxica	54
2.4.2. Actividad farmacológica	55
2.5. Vía de señalización JAK/STAT	57
2.5.1. Familia JAK	62
2.5.2. Familia STAT	64
2.5.3. Activadores de la vía de señalización JAK/STAT	66
2.6. Acoplamiento molecular a nivel computacional.....	70
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO	73
3. Marco metodológico.....	74
3.1. Enfoque metodológico	74
3.2. Tipo de investigación.....	75
3.3. Fuentes de información.....	75
3.4. Criterios de búsqueda.....	76
3.5. Criterios de inclusión y exclusión.....	77
3.6. Etapas de la investigación por objetivos	79
3.6.1. Etapa de investigación para el objetivo 1	79
3.6.2. Etapa de investigación para el objetivo 2.....	79
3.6.3. Etapa de investigación para el objetivo 3	80
3.7. Tratamiento de la información.....	80
3.8. Categorías de análisis.....	81
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS	83
4. Análisis de resultados	84
4.1. Análisis de la capacidad citotóxica reportada en modelos <i>in vitro</i> sobre líneas celulares MCF-7 del ácido pentadecanoico presente en la esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i>	84

4.2. Diana farmacológica sobre la cual sería efectivo el mecanismo citotóxico del ácido pentadecanoico en células de cáncer de mama.	98
4.3. Ilustración de la actividad citotóxica del ácido pentadecanoico presente en la esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i> en modelos <i>in silico</i> s de anclaje molecular.	106
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	131
5. Conclusiones.....	132
6. Recomendaciones	133

II. Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación del cáncer de mama	40
Tabla 2. Metabolitos bioactivos presentes en la esponja marina Xestospongia testudinaria	49
Tabla 3. Papel de la vía de señalización JAK2/STAT3 en la tumorigénesis.....	60
Tabla 4. Criterios de búsqueda	76
Tabla 5. Criterios inclusión y exclusión	77
Tabla 6. Categorías de análisis	81
Tabla 7. Ensayos in vitro sobre la actividad anticancerígena del ácido pentadecanoico en líneas celulares MCF-7 de cáncer de mama	85
Tabla 8. Perfil de propiedades físico-químicas del ácido pentadecanoico	107
Tabla 9. Perfil de propiedades de química medicinal del ácido pentadecanoico	110
Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos ADME del ácido pentadecanoico.....	112
Tabla 11. Perfil de toxicidad del ácido pentadecanoico	116

III. Índice de figuras

Figura 1. Células de cáncer de mama MCF-7	43
Figura 2. Esponja marina Xestospongia testudinaria	45
Figura 3. Localización de Xestospongia sp. en el sudeste asiático	47
Figura 4. Estructuras químicas de los ácidos grasos de cadena larga de Xestospongia testudinaria.....	51
Figura 5. Estructura química en 2D del ácido pentadecanoico	53
Figura 6. Vía de señalización JAK/STAT	58
Figura 7. Estructura esquemática de JAK	63
Figura 8. Estructura esquemática de STAT	65
Figura 9. Vía de señalización de la leptina.....	66
Figura 10. Vía de señalización JAK2/STAT3	101
Figura 11. Representación esquemática de receptores unidos a JAK2	121
Figura 12. Identificación de la Tirosina 221 en JAK2	123
Figura 13. Área de docking para el ácido pentadecanoico	125
Figura 14. Acoplamiento molecular entre la tirosina 221 como diana y el ácido pentadecanoico como compuesto activo	127
Figura 15. Reacción de fosforilación del residuo de tirosina	129

Lista de abreviaturas

MCF-7	Fundación de Cáncer de Michigan -7
JAK	Quinasa Janus
STAT	Transductor de Señales y Activador de la Transcripción
PDB	Banco de Datos de Proteínas
BCL	B-cell lymphoma 2
Mcl1	Proteína de leucemia mieloide celular 1.
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.
bFGF	Factor de Crecimiento de Fibroblastos Básico.
HGF	Factor de Crecimiento Hepatocitario.
HIF1 α	Factor Inducible por Hipoxia 1 Alfa.
MMP2	Metaloproteinasa de Matriz 2.
MMP9	Metaloproteinasa de Matriz 9.
CD133	Cluster de Diferenciación 133.
CD44	Cluster de Diferenciación 44.
Oct3/4	Factor de Transcripción Octámero 3/4.
CD22	Cluster de Diferenciación 22.
TYR	Tirosina
NK	Células asesinas naturales
QED	Quantitative Estimate of Drug-likeness
PPB	Plasma Protein Binding
P _{app}	Permeabilidad aparente
F 20%	Biodisponibilidad 20%
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney
MTT	bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
ADME	absorción, distribución, metabolismo y excreción
EPO	Eritropoyetina
IC50	Concentración inhibitoria 50

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1. Introducción

El cáncer de mama ha sido la causa de muerte más común en mujeres a nivel mundial y junto a su complejidad y diversidad, esta sigue siendo uno de los desafíos más significativos para las investigaciones en la medicina. Estadísticamente representa aproximadamente el 25% de todos los casos de cáncer en mujeres, cada año más de 2.3 millones de mujeres son diagnosticadas con esta patología y 680,000 fallecen por esta misma causa. El cáncer de mama es causado por el crecimiento y desarrollo anormal de células, estas células pueden propagarse a otras partes, y si las terapias disponibles no son las adecuadas y suficientemente efectivas, puede provocar la muerte^{1,21}.

Se ha reportado resistencia hacia ciertas terapias disponibles, lo que incita a los investigadores a explorar nuevos compuestos con potencial citotóxico para tratar el cáncer de mama. Este enfoque ayuda a abrir nuevas estrategias para el desarrollo de nuevas terapias más efectivas, duraderas y menos tóxicas para pacientes oncológicos.

La búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer de mama, utilizando enfoques *in silico* ha sido una estrategia clave e importante en la identificación y caracterización de compuesto biológicos, esta metodología a nivel computacional como lo es el docking o el acoplamiento molecular realizados por medio de distintos softwares permite predecir la interacción entre las moléculas de diana y ligando y obtener mayor entendimiento del acoplamiento molecular. Además, permite obtener información sobre la farmacocinética del compuesto activo, también de su química medicinal, propiedades físico-químicas y de su toxicidad.

Por su parte, los productos naturales son una fuente con gran potencial para el descubrimiento de nuevos fármacos. Las esponjas marinas se consideran como uno de los animales más antiguos, estos crecen en los océanos y tienen capacidades de resistir temperaturas extremas. Estos organismos cumplen funciones como filtradores que, por medio de sus poros y canales, permiten que circule el agua. En adición, estos son conocidos por producción de metabolitos secundarios que les permite defenderse de depredadores.

Existe una gran variedad de especies de esponjas marinas, su exploración organismos inició desde en la década de 1970, incluyendo los metabolitos secundarios provenientes de la clase *Xestospongia* o esponja barril¹.

De esta esponja marina se han reconocido fuentes abundantes de diferentes compuestos activos como los alcaloides de piridoacridina, quinonas, esteroides, ácidos poliacetilenos bromados, ésteres, entre otros. Este género marino presenta gran biactividad significativa sobre sus metabolitos, dentro de estos se incluye actividades como antiinflamatorias, antioxidantes, citotóxicos, antimicrobianos, insecticidas, cardiotónicos, entre otros¹.

El ácido pentadecanoico, es un compuesto de origen marino que ha demostrado en varios ensayos *in vitro*, propiedades citotóxicas prometedoras, además mediante los estudios *in silico*, se permite visualizar su afinidad con la diana clave, implicada en la proliferación de las células cancerígenas.

El propósito de esta investigación es analizar la actividad citotóxica *in vitro* del compuesto activo ácido pentadecanoico, extraído de la esponja marina *Xestospongia testudinaria*, sobre células de cáncer de mama MCF-7 y examinar de manera *in silico* los detalles referentes a su actividad. Esto ayudará a futuras investigaciones a complementar los estudios previos que se han realizado de manera *in vitro* y dar una base sólida del mecanismo de acción y propuesta de nuevas terapias oncológicas.

Para abordar de manera más específica esta investigación, se tiene como objetivos específicos analizar la capacidad citotóxica reportada en modelos *in vitro* sobre líneas celulares MCF-7 del ácido pentadecanoico presente en la esponja marina *Xestospongia testudinaria*, distinguir la diana farmacológica sobre la cual sería efectivo el mecanismo citotóxico del ácido pentadecanoico en células de cáncer de mama e ilustrar la actividad citotóxica del ácido pentadecanoico presente en la esponja marina *Xestospongia testudinaria* en modelos *in silico* de anclaje molecular.

1.1. Planteamiento del problema

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres y la causa más común de muerte en mujeres a nivel mundial, la carga de enfermedad que representa el cáncer de mama es desproporcionadamente mayor en los países en vías de desarrollo, en donde la mayoría de las muertes son en mujeres menores de 70 años. La Organización Mundial de la Salud dicta que a nivel mundial 2.3 millones aproximadamente de los casos de cáncer de mama se presentaron en el año 2020²¹.

En el año 2040, se estima que, aproximadamente, los casos de muerte relacionadas con el cáncer de mama sean de 16,3 millones y aproximadamente 27,5 millones de casos nuevos a nivel mundial. La quimioterapia es uno de los tratamientos más frecuentemente utilizados para tratar el cáncer, en conjunto con otros procedimientos como las cirugías, la radiación, entre otros³.

Retomando lo mencionado anteriormente y con respecto a su tratamiento, la quimioterapia es un método clínico indispensable para combatirla. Sin embargo, la aparición de resistencia a múltiples fármacos durante el tratamiento ha dificultado en gran medida la eficacia terapéutica de los fármacos quimioterapéuticos. Los principales mecanismos de resistencia a múltiples fármacos se resumen en una alta expresión de proteínas transportadoras de fármacos, activación de la defensa antiapoptótica celular y la reducción de la actividad de la topoisomerasa. Algunos estudios han demostrado que la resistencia a múltiples fármacos podría facilitar la metástasis tumoral y recurrencia. Por lo que se requieren lo más pronto posible estrategias efectivas para superar la resistencia a múltiples fármacos⁹.

El interés por la creación o desarrollo de medicamentos nuevos contra el cáncer de mama ha generado gran importancia, esto debido a que actualmente los tratamientos que existen actualmente son de costo elevado o en caso de medicamentos algunos ya presentan resistencia a medicamentos de quimioterapia; la búsqueda de nuevos productos

anticancerígenos se puede ver beneficiado en fuentes naturales incluyendo los organismos marinos³.

Entre las estrategias para generar nuevas terapias, en esta investigación se busca estudiar el Ácido pentadecanoico como un compuesto bioactivo derivado de organismo marinos como lo es la esponja marina *Xestospongia testudinaria*, la cual ha demostrado en varios estudios sobre su gran potencial como terapia oncológica. Sin embargo, al ser un enfoque no suficientemente estudiado deja un vacío significativo sobre su potencial actualmente en la investigación científica.

Basado en lo explicado anteriormente, se genera la siguiente pregunta de investigación de este estudio: ¿Existe actividad citotóxica sobre las células de cáncer de mama MCF-7, por parte del ácido pentadecanoico extraído de la esponja marina *Xestospongia testudinaria* y podrá este compuesto ser una fuente prometedora de tratamiento contra el cáncer de mama?

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Exponer la actividad citotóxica *in vitro* del compuesto activo ácido pentadecanoico, extraído de la esponja marina *Xestospongia testudinaria*, sobre células de cáncer de mama MCF-7 y su examinación *in silico*.

1.2.2. Objetivos específicos

1. Analizar la capacidad citotóxica reportada en modelos *in vitro* sobre líneas celulares MCF-7 del ácido pentadecanoico presente en la esponja marina *Xestospongia testudinaria*.
2. Distinguir la diana farmacológica sobre la cual sería efectivo el mecanismo citotóxico del ácido pentadecanoico en células de cáncer de mama.
3. Ilustrar la actividad citotóxica del ácido pentadecanoico presente en la esponja marina *Xestospongia testudinaria* en modelos *in silico* de anclaje molecular.

1.3. Justificación

El cáncer de mama representa uno de los tipos de cáncer más frecuentes y la causa de muerte más común en las mujeres a nivel mundial, en los países en vías de desarrollo es desproporcionadamente mayor en cuanto a la carga de enfermedad que representa el cáncer de mama, en donde gran parte de las defunciones por cáncer de mama ocurre de manera temprana en mujeres menores de 70 años.

La proporción de mujeres menores de 50 años afectadas por la enfermedad en América Latina y el Caribe es mayor que en América del Norte. El pronóstico después del cáncer de mama ha mejorado en países de alto ingreso, reportando una disminución del 40% de mortalidad entre los años 1980 y 2020, debido a la implementación de programas de detección temprana y protocolos de tratamiento estandarizados²¹.

En países con recursos limitados, la detección precoz y el acceso a tratamientos efectivos continúan siendo un desafío para estos países. Lo anterior, resalta la necesidad de investigar nuevas alternativas terapéuticas que puedan ofrecer soluciones para pacientes oncológicos²¹.

Uno de los desafíos y razones por la cual es importante desarrollar esta investigación es la aparición de la resistencia a quimioterapia, esto no solo limita la efectividad del tratamiento, sino que también existe progreso negativo de la patología, por lo tanto, es fundamental promover la investigación y búsqueda de nuevos compuestos que puedan ofrecer mecanismos de acción distintos y ser efectivos ante la resistencia de la patología hacia las terapias oncológicas⁹. La heterogeneidad de esta patología ha dificultado el desarrollo de tratamientos duraderos y efectivos, a pesar de disponer de avances significativos del tratamiento, se ha presentado resistencia a los mismos, por lo que sigue siendo un obstáculo de obtener un terapia realmente efectiva y duradera para el tratamiento de la patología²².

Retomando lo anterior, la quimioresistencia hace referencia a la resistencia que puede generar cualquier organismo patógeno a ciertos fármacos que frecuentemente se han utilizado para una patología en específico, éste es un proceso biológico de carácter genético y heredable ante los miembros de la misma especie²⁶.

La tasa de morbilidad y mortalidad por los tumores malignos son datos de aumento continuo a nivel mundial, la prevención sanitaria contra las sustancias cancerígenas, tal como lo son la detección y el tratamiento precoz de tumores han conseguido han resultado muy limitados. Con respecto a las terapias utilizadas como rescate, como la quimioterapia alternante, la intensificación de las dosis o la quimioterapia regional no han demostrado los resultados esperados. Por lo que surge la necesidad del descubrimiento de nuevas alternativas terapéuticas²⁶.

Los productos naturales marinos se han demostrado en estudios ser una fuente prometedora para obtener compuestos potenciales y desarrollar medicamentos para el tratamiento del cáncer, uno de los principales productores de compuestos citotóxicos son las esponjas marinas. Sin embargo, se dispone de pocas revisiones relacionadas con la relación entre la estructura de los compuestos aislados con su actividad citotóxica²⁵.

Las esponjas marinas son organismos que presentan metabolitos secundarios con propiedades farmacológicas favorables, entre las esponjas marinas se encuentra la *Xestospongia testudinaria*, la cual se caracteriza por presentar compuestos bioactivos con distintas funciones y que ha sido de gran interés para la investigación del desarrollo de nuevas terapias. Uno de los compuestos bioactivos en específico y de interés para esta investigación es el ácido pentadecanoico, el cual ha demostrado en ensayos *in vitro* su potencial significativo como agente citotóxico, sin embargo, no se conoce con claridad su mecanismo de acción, al ser un compuesto de interés nuevo en la terapia oncológica⁵.

La valoración del ácido pentadecanoico derivado de la esponja *Xestospongia testudinaria*, podría aportar nuevos tratamientos que sean más efectivos e innovadores para el estudio de este compuesto se pretende utilizar la línea celular MCF-7, la cual es ampliamente utilizada en estudios del cáncer de mama por sus capacidades para representar aspectos clínicos del tumor²³.

Con respecto a lo mencionado anteriormente, el compuesto de interés para la investigación es el ácido pentadecanoico, un ácido graso saturado que demuestra efecto citotóxico selectivo en células MCF-7 en comparación con otros ácidos grasos como los insaturados. Se ha realizado un estudio de la actividad anticancerígena de los ácidos grasos saturados e insaturados y se demostró que éstos últimos exhibieron una citotoxicidad relativamente menor en las células MCF-7 en comparación con ácidos grasos saturados como lo es el ácido pentadecanoico, por lo que es un compuesto de gran interés en el desarrollo de nuevas terapias⁵.

Al realizar la investigación de manera *in silico*, permitirá modelar interacciones del ácido pentadecanoico junto con posibles dianas de modo computacional, lo que ayuda a proporcionar predicciones sobre su afinidad y especificidad del anclaje. Esto ayudará a complementar estudios previos realizados de modo *in vitro*, y además ayuda a optimizar el diseño de su posible mecanismo de acción para futuros analistas²⁶.

Además, demostrar la interacción de manera *in silico*, permite dar visión de cómo y dónde ocurre la interacción del ligando con su diana, podría ayudar incluso a minimizar estudios que se podrían realizar de manera *in vitro* o *in vivo*; sin embargo, no se descarta la importancia de estas dos últimas. En adición, el estudio computacional permite proporcionar información estructural clave para perfeccionar moléculas en investigaciones futuras.

A nivel de la investigación en general para futuros estudios, esta investigación podría contribuir en ideas o el desarrollo de nuevas terapias estratégicas para combatir el cáncer de mama, ya que al enfocar o buscar nuevas fuentes de tratamiento, podría ayudar a tener más opciones de tratamiento, además con respecto a la resistencia que ya tiene algunas terapias,

este compuesto activo de origen marino podría ser un objetivo interesante para contribuir a terapias eficaces.

En el ámbito costarricense, esta investigación sobre la actividad citotóxica del ácido pentadecanoico de la esponja marina *Xestospongia testudinaria*, tendrá impacto a nivel de investigación en los campos de oncología y fármacos, proporcionando información útil sobre su actividad citotóxica, al realizar de *in silico* la investigación complementará a estudios *in vitro* y dará bases a futuras investigaciones relacionadas al tema. Además, resalta la importancia de la exploración de la biodiversidad como una fuente rica en metabolitos potenciales, como lo son las esponjas marinas.

1.4. Antecedentes

1.4.1 Antecedentes históricos

En una investigación realizada por Marotta, *et al.* en el año 2011 en Estados Unidos, titulado “La vía de señalización JAK2/STAT3 es necesaria para el crecimiento de células de cáncer de mama similares a células madre CD44 + CD24 en tumores humanos”, se buscó identificar y reconocer las vías de señalización celular que son fundamentales para la viabilidad de las células de cáncer de mama CD44+ CD24-, las cuales son las responsables de la heterogeneidad tumoral y su resistencia a los tratamientos para dicho tipo de cáncer⁶.

Se utilizó una metodología computacional para realizar cribado de shRNA para identificar genes requeridos para la supervivencia y proliferación de las células CD44 + CD24-. Del estudio se concluye que la inhibición de genes específicos como JAK2 reduce la actividad de STAT3 por lo que detiene el crecimiento de estas células tumorales⁶.

Esta investigación permite conocer que se puede presentar la heterogeneidad intratumoral en los tumores de mama, específicamente en cáncer de mama CD44 + y CD24-, lo cual es un factor que contribuye a la resistencia a terapias y por lo tanto avanza la enfermedad⁶.

En el estudio realizado por los investigadores Zhou, *et al.* (2010) en China y cuyo título es “Aspectos químicos y biológicos de las esponjas marinas del género *Xestospongia*”, se propuso como propósito de la investigación explorar la diversidad de metabolitos secundarios presentes en la esponja *Xestospongia testudinaria* y resumir los avances químicos y biológicos de los compuestos aislados de la esponja⁷.

La metodología empleada para efectuar el estudio fue por medio de revisión sistemática de estudios previos sobre los metabolitos presentes en la esponja del género *Xestospongia*. Se concluye del estudio que estos metabolitos presentan actividad significativa en la inhibición de enzimas así también como propiedades antimicrobianas, entre otras, por lo que son candidatos para el desarrollo de nuevas terapias⁷.

La relevancia de este estudio para la investigación, se basa en tener un resumen generalizado de los distintos tipos de esponjas que existen de este género *Xestospongia*, además de evidenciar la existencia de estudios previos en donde se han recolectado distintos metabolitos presentes en este tipo de esponjas⁷.

En un estudio sobre “Nepheliosyne A, nuevo ácido acetilénico C47 de la esponja marina de Okinawa *Xestospongia* sp.” realizado por los investigadores Kobayashi, *et al.* (1994) en Japón, se buscó aislar y caracterizar un nuevo ácido acetilénico proveniente de la esponja *Xestospongia* de Okinawa¹⁰.

La metodología de la investigación fue de modo experimental y de esta se concluye que nefeliosina A es un ácido carboxílico poliacetileno con un alto peso molecular con una actividad citotóxica baja¹⁰.

Este estudio resalta la presencia de un nuevo ácido acetilénico el cual es el nefeliosina A, siendo éste un agente citotóxico débil¹⁰.

En una investigación realizada por Dai, *et al.* (2010) sobre “Xestosaprols de la esponja marina de Indonesia *Xestospongia* sp.” en Hawai, se evaluaron nuevos compuestos con potencial actividad biológica derivados de organismos marinos¹².

La metodología utilizada es modo experimental en donde se analiza el extracto de la esponja por medio extracción con metanol y el uso de técnicas analíticas. Del estudio se concluye que existen compuestos capaces de inhibir la proteasa aspártica BACE1, por lo que promete ser un agente para generar fármacos para tratar los trastornos neurodegenerativos¹².

Del estudio se destaca la importancia de agentes potenciales para la generación de nuevas vías de terapia, además del cáncer de mama, se ha estudiado para trastornos neurodegenerativos¹².

Además, se realizó otro estudio, cuyo título es “Nuevos aminoácidos de esponjas marinas, 10. xestoaminos de *Xestospongia* sp.” por Jiménez, *et al.* en el año 1990 en California, en donde se identificaron y caracterizaron nuevos metabolitos antihelmínticos derivados de la esponja¹³.

Para efectuar la investigación, se recolectaron muestras de esponjas para posteriormente aislar los xestoaminos, por lo que su metodología es experimental. De este estudio se concluye que los compuestos xestoaminos poseen potencial significativo en el tratamiento para infecciones parasitarias¹³.

Su relevancia se basa en dar a conocer nuevas propiedades de la esponja del género *Xestospongia*¹³.

1.4.2. Antecedentes internacionales

Swantara, *et al.* (2019) en Indonesia realizaron una investigación titulada “Actividades anticancerígenas de un aislado tóxico de la esponja *Xestospongia testudinaria*”, en la cual tuvieron como propósito determinar la actividad anticancerígena de la esponja *Xestospongia testudinaria* aislando e identificando los compuestos responsables de esta actividad¹.

La metodología empleada en esta investigación es experimental por medio de ensayos de laboratorio en el cual realizaron pruebas anticancerígenas, preparación de muestras y extracción, pruebas de toxicidad, purificación, entre otros ensayos. En esta investigación se concluye que se con la identificación 21 compuestos en los cuales incluyen ésteres, terpenoides e hidrocarburos¹.

Este estudio permite identificar que la esponja *Xestospongia testudinaria* presenta compuestos que contienen actividad anticancerígena, lo que justifica su uso para la investigación, además de ser una especie de gran interés por sus metabolitos con una gama de potenciales biológicos¹.

El-Gamal, *et al.* (2016) en Arabia Saudita, en donde realizaron una investigación sobre “Compuestos citotóxicos de la esponja del Mar Rojo Saudita *Xestospongia testudinaria*”, en donde tienen como propósito identificar posibles compuestos bioactivos de origen marino para el tratamiento de enfermedades contemporáneas como el cáncer y las enfermedades infecciosas².

La metodología que se utilizó en esta investigación es científico experimental en donde se emplearon técnicas de química analítica como espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear y se concluye de este estudio con el logro de la obtención de 13 compuestos el cual se logró mediante el análisis de los datos obtenido en los ensayos analíticos de los compuestos y comparándolos con lo dicho en la literatura, los cuales demostraron actividad citotóxica en 3 líneas celulares cancerosas².

El aporte de esta investigación al trabajo de grado radica en la necesidad de demostrar la presencia de los distintos compuestos activos que contiene la esponja y su capacidad citotóxica frente a tres distintas líneas celulares cancerosas².

En un estudio realizado en el 2023 por Alkhilawi, *et al.* en Arabia Saudita sobre “Evaluación de la citotoxicidad del extracto metanólico de la esponja marina del Mar Rojo *Xestospongia testudinaria* y sus compuestos relacionados contra las células de cáncer de mama humano MCF-7”, se estableció como propósito conocer el potencial anticancerígeno del extracto de la esponja marina *Xestospongia testudinaria*, específicamente su capacidad para inhibir la proliferación y migración de la línea celular MCF-7, asociada al cáncer de mama³.

La metodología empleada en esta investigación incluyó el cultivo de células MCF-7 tratadas con diferentes concentraciones del extracto de *Xestospongia testudinaria* para evaluar su efecto sobre estas, evaluando la morfología celular su proliferación, la metodología es tipo experimental de laboratorio³.

Este artículo aporta evidencia sobre la eficacia del extracto de *Xestospongia testudinaria* sobre las células MCF-7. Además, contextualiza el mecanismo por el cual funciona el extracto como lo es la detención del ciclo celular G1/G0 y una posible inhibición de las enzimas encargadas de que las células cancerosas migren a otros tejidos³.

En una revisión realizada por los investigadores Akmal, *et al.* sobre “Metabolitos y bioactividad de las esponjas marinas *Xestospongia* (Porifera, Demospongiae, Haplosclerida) de las aguas del sudeste asiático” en Malasia en el año 2023, se tuvo como objetivo mostrar la bioactividad de los metabolitos de *Xestospongia* y su potencial para su uso en el sector farmacéutico⁴.

Para llevarse a cabo esta revisión, se realizó de manera experimental con la recolección de muestras de *Xestospongia testudinaria* y su extracción de los metabolitos, se realizaron pruebas de actividad biológica *in vitro* y métodos fitoquímicos para cuantificar metabolitos

presentes. De esta revisión, se concluye que uno de los metabolitos de interés de la esponja presenta actividad anticancerígena significativa, el cual se trata del ácido pentadecanoico⁴.

Este estudio permite contextualizar sobre los tipos de esponjas de esta clase y más en específico, la especie testudinaria. Además, se muestran estudios en donde evidencian los metabolitos secundarios potenciales presentes en la esponja, los presentan otras actividades biológicas además de ser anticancerígenas son antivirales, antiinflamatorias y antimicrobianas⁴.

Bao, et al. realizaron una investigación titulada “El ácido pentadecanoico, un ácido graso de cadena impar, suprime la pluripotencialidad de las células madre de cáncer de mama humano MCF-7/SC a través de la señalización JAK2/STAT3” en Corea en el año 2020, en donde plantearon como objetivo general evaluar los efectos anticancerígenos del ácido pentadecanoico en células de carcinoma de mama humano MCF-7/stem-like, una línea celular con mayor movilidad, invasividad y propiedades de célula madre cancerosa en comparación con las células MCF-7 parentales⁵.

Para efectuar dicha investigación, se empleó una metodología experimental en donde se realizaron ensayos de laboratorio como los son la citometría de flujo, un ensayo de formación de mamíferas, un ensayo de actividad de aldehído deshidrogenasa y experimentos de transferencia Western para analizar la expresión de marcadores de células madre cancerosas y marcadores de transición epitelial-mesenquimal. De esta investigación se concluye que el ácido pentadecanoico al suprimir la pluripotencia de MCF-7/Stem-like y promover la apoptosis a través de la inhibición de la vía de señalización JAK2/STAT3, podría este ser un agente importante para la terapia del cáncer de mama⁵.

El estudio permite contextualizar el mecanismo de acción o funcionamiento del compuesto activo de interés para desarrollar la siguiente investigación⁵.

En un estudio titulado “Efecto neuroprotector del extracto de *Xestospongia testudinaria* de esponja marina del Mar Rojo utilizando modelos de neuropatía diabética periférica *in vitro* e *in vivo*”, que fue realizado por los investigadores Magadmi, *et al.* (2022) en Arabia Saudita, se tuvo como objetivo principal investigar el efecto neuroprotector del extracto de esponja *Xestospongia testudinaria* en modelos *in vitro* e *in vivo* de DPN¹¹.

La metodología fue experimental en donde probaron con ratones con altos niveles de glucosa y con extractos obtenidos de *Xestospongia testudinaria*. De este estudio se concluye que el extracto de *Xestospongia testudinaria* mejoró la viabilidad neuronal de las neuritas, la hiperlagia y la histología, lo que presenta un efecto neuroprotector debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias¹¹.

Este estudio permite evidenciar las diversas propiedades/agentes potenciales que presenta la esponja de la investigación, además que es una esponja de gran interés para los investigadores debido a su poder terapéutico¹¹.

En una investigación realizada por Bayona, *et al.* en el año 2020 en Países Bajos, se abordó el tema cuyo título es “La influencia de la localización geográfica en la producción metabólica de las esponjas barril gigantes (*Xestospongia* sp.) revelada mediante herramientas metabolómicas” en donde se investigó la relación entre el metaboloma y la ubicación geográfica de las esponjas dentro del género *Xestospongia* sp.⁸.

La metodología que se utilizó fue experimental en donde se utilizaron técnicas analíticas como resonancia magnética nuclear y cromatografía líquida, espectrometría de masas para analizar 139 especímenes recolectados en zonas como Taiwán, Tanzania, entre otros. Del estudio se concluye que la función de los metabolitos se ve influenciada por la localización geográfica, provocando variaciones en la composición química de los metabolitos producidos⁸.

Este estudio ayuda a entender la importancia de optimizar las condiciones de cultivo para maximizar la producción de los compuestos activos, además permite comprender que los factores ambientales influyen en la variabilidad de los metabolitos de la esponja⁸.

En un estudio realizado cuyo título es “Nanopartículas dirigidas al ácido fólico a base de poliéster estelar para la administración conjunta de doxorubicina y curcumina para combatir el cáncer de mama resistente a múltiples fármacos” realizado por Guo Fangyuan, Nan Yu, Yunlong Jiao, Wei Yong Hong, Kang Zhou, Xugang Ji, Yuan Huixing, Rey Haiying, Aiqin Lido, Rey Guopingd y Gensheng Yang (2021) en China, se investigó terapias combinadas como doxorubicina y curcumina con cáncer de mama⁹.

La metodología utilizada se basó en experimentos *in vitro* e *in vivo* para evaluar la liberación de fármacos, la captación celular y la eficacia anticancerígena. Del estudio se concluye que al administrarse las nanopartículas de doxorubicina y curcumina se logró una significativa focalización tumoral, aumento de la muerte celular, por lo que se recomienda dicha combinación para la terapia de cáncer de mama cuando ésta es resistente a ciertos fármacos⁹.

Este estudio permite contextualizar y dar a entender que el cáncer de mama presenta resistencia a fármacos, por lo que impulsa a realizar investigaciones y poder descubrir nuevas fuentes terapéuticas más efectivas y menos tóxicas para tratar el cáncer de mama⁹.

En una investigación realizada por Elliz Joseph, sobre “Un barril de esponjas: un complejo de la especie *Xestospongia testudinaria* en el paso de la isla verde, Filipinas” en California (2020), se tuvo como propósito analizar la genética y geográfica de los organismos marinos, especialmente de las esponjas de la región Indo-pacífico¹⁴.

La metodología de esta investigación es modo experimental, la cual se basó en la recolección de esponjas marinas en buceo para analizar su genético en el laboratorio. Del estudio se concluye que la genética de las esponjas marinas de esta región es alta¹⁴.

Esta investigación aporta información sobre la biodiversidad genética y morfología de las esponjas marinas de esta región, esto permite comprender procesos evolutivos y ecológicos¹⁴.

En un estudio, cuyo título es “Examinación del complejo de especies de esponjas barril gigantes: diferenciación molecular y microbiana de *Xestospongia testudinaria* en Singapur” realizado por los investigadores Lindsey K. Deignan, Raiyan Dansson, Aaron An Rong Loh y Keay Hoon Pwa (2023) en Singapur, en el cual se analizó el impacto de las esponjas en los ciclos de nitrógeno, carbono, fósforo y azufre dentro de los ecosistemas de los arrecifes de coral¹⁵.

La metodología utilizada es modo experimental y de este estudio se concluye que no se observaron diferencias significativas en la composición del microbiana entre los lugares, pero sí existió una diferenciación en función de la genética del hospedero¹⁵.

Esta investigación permite entender que las esponjas marinas como la *Xestospongia testudinaria* puede presentar variaciones asociadas a haplotipo genéticos, de este también se destaca conocer la biodiversidad y las interacciones ecológicas en los ecosistemas de arrecifes¹⁵.

En una investigación sobre “Xestospongiene VN1, un nuevo lípido poliinsaturado bromado de la esponja marina *Xestospongia testudinaria* (Lamarck, 1815)” realizada por los investigadores Bui Huu Tai, Dan Thi Thuy Hang, Cong Thung, Haz Thi Trang, Pham Hai Yen, Duong Thi Hai Yen, Phan Thi Thanh Huong, estiércol de duong thi, Ngo Cao Cuong, Haz Thi Thao, Nguyen Xuan Nhiem, Phan Van Kiem (2022) en Vietnam, se identificaron nuevos compuestos químico de la esponja para evaluar su actividad biológica¹⁶.

La metodología utilizada es modo experimental y cualitativa con la recolección de muestras de la esponja y métodos analíticos en laboratorio. De esta investigación se concluye el aislamiento de 10 lípidos poliinsaturados bromados y la confirmación de actividad citotóxica en un nuevo ácido¹⁶.

Se destaca de esta investigación la evidencia del descubrimiento de compuestos bioactivos en la esponja marina, lo cual permite a la esponja ser un producto natural de interés para investigaciones y aplicaciones en la biomedicina¹⁶.

En una investigación realizada por los investigadores Murtihapsari Murtihapsari, Supriatno Salam, Dikdik Kurnia, Darwati Darwati, Kadarusman Kadarusman, Fajar Fauzi Abdullah, Tati Herlina, Muhammad Hafiz Husna, Khalijah Awang, Yoshihito Shiono, Mohamad Nurul Azmi & Unang Supratman (2019) sobre “Un nuevo esterol antiplasmodial de la esponja marina de Indonesia, *Xestospongia* sp.” en Vietnam, donde se buscó aislar y analizar la actividad antiplasmodial de nuevos compuestos esteroides presentes en las esponjas marinas¹⁷.

La metodología de esta investigación es experimental y cuantitativa en donde se realiza extracción y separación del extracto n-hexánico de la esponja mediante técnicas analíticas como la cromatografía, aislando compuestos también compuestos como el Kaimanol y el Saringosterol, estos compuestos son analizados con técnicas como espectroscopia de masas para determinar las estructuras. Del Estudio se concluye con la confirmación de la actividad antiplasmodial de los dos compuestos mencionados¹⁷.

Este antecedente es crucial para la investigación actual, ya que permite demostrar los estudios previos que se han realizado con la esponja de interés y que este además de presentar actividad anticancerígena, neuroprotector, antiinflamatorio, entre otros, también es capaz de combatir las cepas de *Plasmodium falciparum*¹⁷.

En un estudio realizado por Min Yang, Lin-Fu Liang, Li-Gong Yao, Hai-Li Liu & Yue-Wei Guo (2019) sobre “Un nuevo poliacetileno bromado a partir de la esponja marina china *Xestospongia testudinaria*” en China, se establece como propósito identificar y caracterizar nuevos compuestos naturales de origen marina¹⁸.

La metodología consistió en la extracción del extracto de la esponja con acetona, separación de los compuestos mediante cromatografía en columna de sílice y HPLC y a través de un análisis espectroscópico detallado, se logró identificar compuestos con actividad biológica. se logró identificar un nuevo poliacetileno bromado, xestonariene J y dos análogos, el compuesto Xestonariene J es un nuevo tipo de estructura en este grupo de compuestos¹⁸.

Esta investigación aporta a la investigación actual el conocimiento de un nuevo compuesto de este grupo de poliacetilenos bromados, como lo es el compuesto de xestonariene J, como un compuesto que puede abrir nuevas investigaciones a futuro, además evidencia la presencia de compuestos potenciales en la esponja de interés¹⁸.

En una investigación sobre “Variación metabólica en esponjas barril gigantes del Caribe: influencia de la edad y la profundidad del mar” por los investigadores Lina M. Bayona a, Min Sun Kim b, Thomas Swierts c, Geum- Sook Hwang, Nicole J. de Voogd es, Young Hae Choi (2021) en Corea del Sur, en donde se buscó identificar las diferencias en la composición metabólica des estas esponjas relacionado a factores como la edad y la profundidad del mar¹⁹.

La metodología utilizada es experimental y de tipo cualitativa, incluyó la recolección de muestras de esponjas a diferentes profundidades, luego se realizó un análisis metabolómico con cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas. De este estudio se concluye que los factores como la edad y el grupo genérico están influyendo en la variación del metaboloma de las esponjas, sin embargo, el factor de profundidad no mostró influencia¹⁹.

Este estudio le aporta a la investigación actual conocer algún factor que le podría afectar a las esponjas de este tipo, como lo es la edad, el cual podría afectar en la variación del metaboloma de la esponja¹⁹.

En un estudio sobre “Caracterización preclínica de la 22-(4'-piridinacarbonil) jorunnamicina A contra la invasión de células de cáncer de pulmón y la angiogénesis *a través de* la señalización AKT/mTOR” realizado por Iksen Iksen, Suthasinee Seephan, Vudhiporn Limprasutr, Suwimon Sinsook, Koonchira Buaban, Supakarn Chamni y Varisa Pongrakhananon (2023) en Tailandia, se buscó evaluar el impacto de 22-(4'-piridinacarbonil) jorunnamicina A contra la invasión de células de cáncer²⁰.

La metodología utilizada es cuantitativa e incluye procesos *in vivo* e *in silico* para evaluar los efectos del impuesto sobre la invasión celular y la angiogénesis. De este estudio se concluye que el compuesto puede inhibir efectivamente la invasión de las células tumorales²⁰.

Este estudio permite identificar otros compuestos presentes en la esponja y que presentan actividad potencial para el organismo, así como su actividad antimetastásico²⁰.

En un estudio realizado por Stephanie Venn-Watson, Michael D. Moffatt, John H. Kim, Margaret A. K. Ryan, David L. Wood y Robert K. Naviaux, en Estados Unidos en el año 2023, cuyo título es “El ácido pentadecanoico (C15:0), un ácido graso esencial, comparte actividades celulares clínicamente relevantes con los principales compuestos que mejoran la longevidad” se tuvo como objetivo evaluar las actividades biológicas del ácido pentadecanoico en comparación con compuestos reconocidos por su capacidad para promover la longevidad, utilizando modelos celulares³⁹.

Para llevar a cabo esta investigación, los investigadores realizaron una serie de ensayos *in vitro* para analizar los efectos del ácido pentadecanoico en diferentes aspectos celulares, dentro de los métodos utilizados se incluye la viabilidad células, procesos inflamatorios, fibrosis y metabolismo mitocondrial, y se compararon los efectos con compuestos conocidos por sus propiedades de longevidad, como lo son la metformina y rapamicina. De este estudio se concluye, con que el ácido pentadecanoico presenta actividades biológicas similares a compuestos que promueven la longevidad como la metformina y rapamicina, lo que sugiere que este compuesto es beneficioso para regular procesos biológicos esenciales³⁹.

Este estudio es relevante en la presente investigación, por exponer propiedades bioactivas del ácido pentadecanoico, además de tener beneficios en cáncer de mama, puede tener influencia en enfermedades crónicas como la diabetes³⁹.

En un estudio realizado por Ngoc Bao To, Vi Nguyen-Phuong Truong, Meran Keshawa Ediriweera y Somi Kim Cho en Malasia en el año 2022, sobre el título “Efectos del tratamiento combinado con ácido pentadecanoico y tamoxifeno sobre la resistencia al tamoxifeno en células de cáncer de mama MCF-7/SC” se buscó determinar si el ácido pentadecanoico puede mejorar la efectividad del tamoxifeno en casos de resistencia a este último⁷⁵.

La metodología utilizada fueron ensayos de citotoxicidad para evaluar la proliferación de las células, la apoptosis y las proteínas involucradas en la resistencia, lo que resultó en que la combinación de ambos compuestos incremento la eficacia de la terapia de una manera sinérgica. De este se concluye con que el ácido pentadecanoico mejorar la respuesta del tamoxifeno en células resistentes, lo que sugiere que este compuesto tiene gran potencia para tratamientos utilizados en cáncer de mama⁷⁵.

Este estudio resulta ser relevantes, debido a que expone el uso del ácido pentadecanoico en cáncer de mama, relacionándose con la presente investigación sobre la actividad citotóxica y su impacto en la vía clave como la JAK2/STAT3⁷⁵.

1.4.3. Antecedentes nacionales

En un estudio realizado por Javier Mora Rodríguez, en el año 2024 en Costa Rica, su objetivo de la investigación fue proponer cómo una molécula podría ser capaz de frenar el cáncer de mama, por medio de la neutralización de ésta (interleucina-38)⁷⁷.

La metodología utilizada para su investigación fue de manera experimental en donde se generaron anticuerpos neutralizantes contra la interleucina-38 para bloquear la función

inhibitoria sobre el sistema inmune en presencia de tumores, por lo que se reactiva el sistema inmunológico. Del estudio se concluye, que la neutralización de la interleucina-38 permitió reactivar el sistema inmune y activar las células las que son responsables de eliminar directamente a las células tumorales⁷⁷.

Su relevancia se basa en aportar información sobre la regulación de las respuestas inmunes y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer de mama, permitiendo entender que la importancia de los mecanismos inmunológicos en el microambiente tumoral⁷⁷.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2. Marco teórico

Esta sección de la investigación tiene como objetivo contextualizarla, en cuanto a conceptos relacionados con la investigación y aspectos importantes para el mejor entendimiento de dicho trabajo, específicamente se abarcaran aspectos con respecto al cáncer de mama y sus generalidades, sobre ácidos grasos en general, actividad citotóxica de compuestos marinos, específicamente del ácido pentadecanoico, también de los procesos involucrados en su posible mecanismo de acción y contextualizar aspectos relevantes sobre los ensayos *in silico* para esta investigación.

2.1. Cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad en la que las células de la mama alteradas se multiplican desordenadamente formando tumores. Las células cancerosas comienzan a desarrollarse en el interior de los conductos galactóforos o de los lobulillos donde producen leche materna. El cáncer *in situ* no es potencialmente letal y es detectable en fases tempranas, estas células cancerosas se pueden propagar al tejido mamario cercano lo que se conoce como invasión produciendo nódulos o engrosamiento. Las células tienen la capacidad de migrar hacia otras partes del organismo, lo que se conoce como invasión, produciendo nódulos o el engrosamiento²⁷.

Por otro lado, el cáncer invasivo puede propagarse a los ganglios linfáticos más cercanos o incluso hacia otros órganos, lo que se conoce como metástasis, estas resultan ser letales. Normalmente, el tratamiento para este tipo de patologías se basa, de manera dependiente de las necesidades del paciente oncológico, sin embargo, suelen ser tratamientos como la radioterapia, por medio de medicación o con la combinación de cirugía²⁷.

Muchos de los pacientes no expresan ningún síntoma en fase temprana, sin embargo, en fase avanzada pueden presentar una serie de síntomas como, por ejemplo: pueden observar

un engrosamiento en el seno que a menudo es sin dolor, cambio en el tamaño, forma o algún aspecto distinto en el seno, presencia de hoyuelos, enrojecimiento, grietas o cambios en la piel, cambios en la zona del pezón y/o secreción de líquido anómalo o sangre por el pezón²⁷.

Conforme avanza el cáncer, las células cancerosas pueden migrar e invadir otras zonas del cuerpo, por ejemplo, a los pulmones, hígado, cerebro y a los huesos. De esta manera, se generarán nuevos síntomas relacionados al tipo de cáncer o a la que zona que se haya alcanzado, síntomas tal como dolor ósea o cefaleas²⁷.

2.1.1. Historia

Este representa en la actualidad uno de los problemas de salud pública más grandes en el mundo, siendo ésta la primera causa de muerte por neoplasia en mujeres mayores de 25 años de edad. Los primeros registros estadísticos oficiales a nivel mundial corresponden a 1926. Sin embargo, existen registros de civilizaciones antiguas que denotan su existencia durante milenios. Los primeros indicios del cáncer de mama ocurrieron en la antigua civilización egipcia, donde se documentaron por primera vez el caso y el procedimiento contra tumores en la mama en el papiro ahora nombrado Edwin Smith Surgical Papyrus. Este fue escrito en la denominada “era de las pirámides” alrededor del 3000 al 2500 a.C. y podría ser una copia de un manuscrito de tratados quirúrgicos producido en la antigüedad²⁸.

Existieron varias teorías sobre el cáncer de mama, las cuales evolucionaron significativamente, Hipócrates formuló su teoría de los cuatro componentes, en la cual postula que los seres vivo están formados por sangre, bilis amarilla, bilis negra y flema, aseguró que la salud dependía de un equilibrio entre estos cuatro, también creía que un aumento de la bilis negra era la causa de los tumores mamarios y de no ser tratada podría ocasionar la ruptura de este tumor, lo cual se liberaría la bilis en todo en cuerpo²⁸.

En cuanto pasaba los años, el médico griego Caludis Galenus, realizó una descripción sobre los tumores mamarios y los definió como crecimientos anormales de la mama, lo cual era más común notarse en mujeres que en hombres, con más razón en aquellas mujeres cuyo

periodo menstrual era irregular o nulo, además añadió que el cáncer no era específico de la mama, sino que también podría aparecer en otra parte del cuerpo²⁸.

Durante el primer siglo, los médicos romanos trataban los tumores extrayendo el músculo pectoral completo, este método se hacía en un cauterio caliente y sin anestesia alguna, luego Galenus propuso un tipo de lumpectomía, en el cual se realizaba más específico al tumor, extrayendo únicamente esa parte y no en su totalidad del músculo; sin embargo, los médicos rechazaron su propuesta y se continuó realizando de la misma manera²⁸.

El Renacimiento y la Edad moderna, René Descartes propuso la teoría de la linfa, de la cual decía que la linfa era el más importante entre la sangre y los fluidos, luego Stahl y Hoffman propusieron que el cáncer se compone de linfa fermentada y degenerada en su acidez o alcalinidad. Meses después el médico francés Claude Deshais-Gendron describió los tumores cancerígenos como una masa fría formada por glándulas y nervios endurecidos, el cual se fijaba y Grecia en los tejidos circundantes. Con el avance al siglo XIX, Johannes Müller teorizó que las células cancerígenas provenían del crecimiento no células no diferenciadas y no del sistema linfático como lo creía²⁸.

Con respecto al desarrollo de fármacos contra el cáncer de mama, durante la segunda guerra mundial, la US Army realizó investigaciones iniciadas sobre el gas mostaza identificando su toxicidad contra los linfomas, esto marcó su inicio de las investigaciones agentes químicos capaces de combatir las células cancerígenas al dañar su ADN. Después de años de investigación en el área de quimioterapia, el primer caso de cáncer metastásico fue curado al utilizar el metotrexato, este acontecimiento marcó la historia del uso de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama²⁸.

Tiempo después, el grupo de investigación de ICI Pharmaceuticals ahora conocido como AstraZeneca identifica el compuesto llamado Tamoxifeno. En 1972 se probó este compuesto en diversas aplicaciones que iban desde el tratamiento del cáncer de mama, hasta la inducción de la ovulación; sin embargo, tuvieron que pasar por aceptación por parte de la

FDA como tratamiento contra el cáncer de mama metastásico en los casos de tumores positivos a receptores de estrógenos²⁸.

2.1.2. Generalidades sobre los tipos de cáncer de mama

Existen distintos tipos de cáncer de mama, dentro de estos se encuentran los invasivos y no invasivos, según el comportamiento de estos. Con respecto al cáncer invasivo, esto, significa que se ha extendido a los tejidos mamarios cercanos, los dos tipos más frecuentes se definen en función de la ubicación donde comienzan a desarrollarse, los cuales son el carcinoma ductal invasivo, el cual es un tipo de cáncer que comienza en los conductos lácteos que conecta con el pezón, es el más frecuente de los casos. Como segundo tipo más frecuente, se encuentra el carcinoma lobular invasivo, el cual es un tipo de cáncer que comienza en las glándulas productoras de leche materna, llamada lobulillos³².

Por otro lado, existen algunos tipos de cáncer de mama cuyas características afectan su desarrollo y tratamiento, dentro de estos tipos se encuentra el cáncer de mama triple negativo, el cual es una forma de cáncer que da resultados negativos para receptores de estrógenos, progesterona y no tiene proteínas HER2. Por otra parte, el cáncer de mama triple positivo, es el que da positivo en receptores de estrógenos y receptores de progesteronas y tiene en gran cantidad proteínas HER2. Otro tipo de cáncer de mama como lo es el inflamatorio, el cual es una forma de cáncer de mama invasivo poco frecuente y agresivo, a diferencia de otros, este no forma tumores, sino que se disemina hacia los vasos linfáticos de la piel, provocando inflamación en la zona³².

El cáncer de mama metastásico, también llamado cáncer de mama en estadio IV, es un tipo de cáncer de mama invasivo que se ha extendido, es decir que ha hecho metástasis más allá de la mama hasta llegar a otras partes del cuerpo, como los huesos, el hígado, los pulmones o el cerebro. El cáncer de mama puede volver en otra parte del cuerpo meses o incluso años después del tratamiento original, también conocido como recurrencia metastásica, pero algunas personas reciben un diagnóstico inicial de enfermedad metastásica,

el cual se denomina como cáncer de mama metastásico “de novo”. Otro tipo de cáncer como el cáncer de mama recurrente que es el cáncer de mama invasivo que vuelve a aparecer meses o años después del tratamiento. El cáncer de mama puede volver a aparecer en la misma mama. lo que se conoce como recurrencia local, cerca de los ganglios linfáticos de la axila o la clavícula (recurrencia regional) o en otra parte del cuerpo (recurrencia metastásica o distante)³².

La ocurrencia del cáncer de mama en hombres es poco frecuente, en comparación con la frecuencia en mujeres. Menos del 1 % aproximadamente de todos los casos de cáncer de mama se diagnostican en hombres. La mayoría de los casos de cáncer de mama en hombres son carcinomas ductales invasivos y la enfermedad de Paget en la mama es una forma poco frecuente de cáncer de mama en la que se acumulan células cancerosas en el pezón o a su alrededor³².

Por otra parte, se encuentra el cáncer mama no invasivo, este se clasifica en dos tipos principales, los cuales son el carcinoma ductal in situ y el carcinoma lobular in situ, este perímetro es un tipo de cáncer de mama no invasivo que no se extiende fuera del lugar de origen, en los conductos lácteos. Este cáncer no es potencialmente mortal, sin embargo, se considera un precursor del cáncer de mama invasivo y se aumenta el riesgo de presentar esta patología más adelante. Este segundo tipo de cáncer no invasivo, es un tipo de cáncer el cual se caracteriza por no entenderse más del lugar de origen, en los lobulillos³².

Tabla 1. Clasificación del cáncer de mama

Clasificación de subtipos de moleculares	Análisis basado en inmunohistoquímica
Luminal-A	ER+, PR ≥ 20%, HER2–

Luminal-B	ER+, PR < 20%, HER2+
Enriquecido con HER2	ER-, PR-, HER2+
De tipo basal	ER-, PR-, HER2

Fuente: elaboración propia con base a la referencia⁵⁰

La línea celular MCF-7 se caracteriza por presentar receptores hormonales positivos de estrógenos y progesteronas y por receptor de HER2 negativo. El subtipo de cáncer de mama luminal A es específicamente uno de los tipos de cáncer de mama de la línea celular MCF-7. Este subtipo de cáncer de mama, se asocia con tumores que expresan receptores de estrógeno y progesterona y receptores HER2 negativos, por lo que los tratamientos son de tipo hormonales; sin embargo, existen tratamientos alternativos en donde algunos compuestos influyen en la proliferación, la apoptosis de MCF-7 a través de otras vías, como lo es la vía de señalización JAK/STAT⁵⁶.

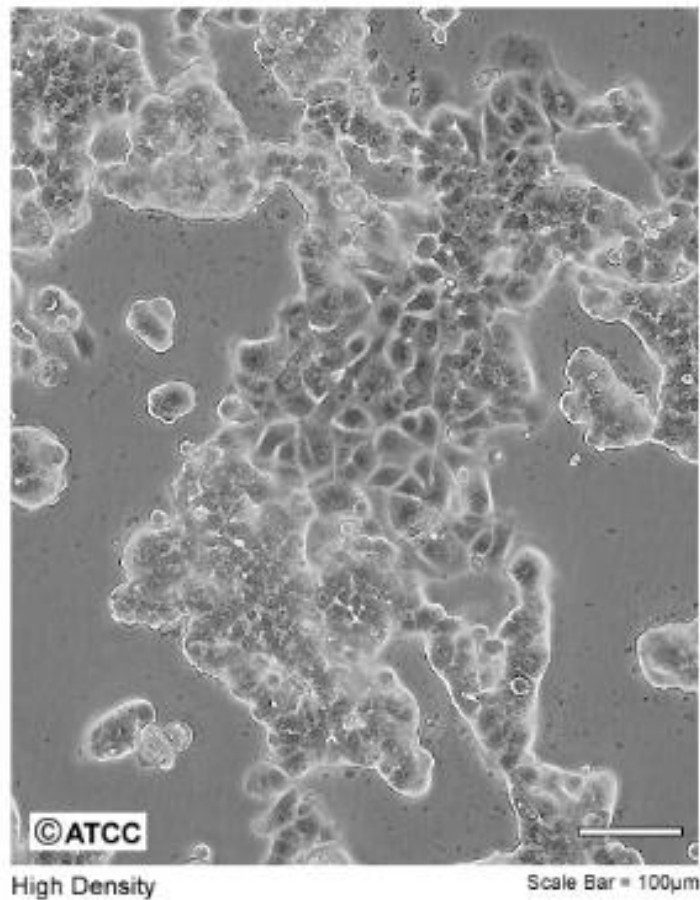
Los receptores de estrógenos y de progesterona son marcadores pronósticos de la terapia hormonal en tumores de mama. La terapia endocrina se ha centrado en bloquear la actividad de los receptores de estrógenos o impedir la conversión de los andrógenos en estrógenos medidas por la aromatasa. Por otra parte, se ha reportado resistencia intrínseca a algunas terapias con hormonas en pacientes con patología metastásica y también en etapa temprana. La resistencia puede adquirirse también después de un tratamiento adecuado, seguido de respuestas breves a terapias hormonales seriadas hasta que el tumor se vuelve

refractario. Además, el uso de estrategias terapéuticas como las combinaciones han demostrado un beneficio limitado debido al desarrollo intrínseco de la resistencia. Por esta razón, se identifican cascadas de señalización alternativas asociadas al cáncer, como la vía STAT y la JAK como nuevos objetivos para el tratamiento del cáncer de mama⁵⁰.

La vía de señalización JAK/STAT está implicada en varios tipos de cáncer de mama, esta vía está relacionada con el crecimiento celular, la supervivencia, resistencia a apoptosis y angiogénesis. Algunos de los cánceres de mama que se relacionan con esta vía de señalización son: el cáncer de mama triple negativo, este subtipo de cáncer de mama, el cual no expresa estrógenos, ni progesterona ni HER2, es particularmente agresivo y es recurrente. Esta vía de señalización está frecuentemente activada en este tipo de cáncer, permitiendo que este se prolifere y genere resistencia a los tratamientos.

Otro cáncer de mama como el HER2+, la vía JAK/STAT se encuentra también activada cuando existe resistencia a tratamientos dirigidos a HER2, además su activación puede favorecer la progresión tumoral; otro cáncer de mama como el luminal A y B, la vía JAK/STAT activada proporciona agresividad del tumor y propagación y por el último el cáncer de mama de tipo basal, este comparte características con el triple negativo, la vía JAK/STAT está activa en muchos casos, lo que le confiere agresividad del tumor y la capacidad para evadir tratamientos convencionales^{50,56}.

Figura 1. Células de cáncer de mama MCF-7



Fuente: imagen tomada de la referencia⁸⁰

La línea celular de cáncer de mama MCF-7 es utilizada en investigaciones sobre la capacidad de migración de las células cancerígenas y transición epitelial-mesenquimal, también es utilizada para evaluarse en procesos donde existe progresión y metástasis del cáncer. Por ejemplo, en un estudio *in vitro* se observó como la prolactina incrementa la migración de las células MCF-7. Así como también es utilizada para ensayos en donde prueban la capacidad de propiedades sinérgicas de fármacos convencionales utilizados para el cáncer de mama y que han reportado resistencia por parte de estas células cancerígenas, dentro de esos fármacos se incluye el tamoxifeno evaluado con el ácido pentadecanoico^{75,79}.

Con respecto a los ensayos *in vitro* que se realizan sobre esta línea celular de cáncer de mama para evaluar citotoxicidad específicamente, se emplean ensayos como análisis de migración e invasión de células, así también como formación de mamosferas, Western blot y citometría de flujo. Cada uno de estos ensayos tratan sobre la evaluación de procesos biológicos como la metástasis mediante la monitorización del movimiento de células en un entorno controlado, por otro lado, el ensayo de formación de mamosferas que evalúa la actividad de células madres cancerosas, midiendo la capacidad que tienen para autorrenovarse y propagar en tumores primarios y metástasis⁴⁵.

2.2. Biología de la esponja marina *Xestospongia testudinaria*

La presente investigación se basa en la actividad citotóxica del compuesto activo denominado Ácido pentadecanoico, el cual se encuentra en la esponja marina *Xestospongia testudinaria*, esta esponja se clasifica de la siguiente manera, filo: Porifera, reino: Animalia, clase: Demospongiae, orden: Haplosclerida, familia: Xestospongiidae, género: Xestospongia. Existen aproximadamente 30 especies de Xestospongia, la especie de interés para dicha investigación es la especie denominada testudinaria⁴.

2.2.1. Características generales de la esponja marina *Xestospongia testudinaria*

Esta esponja marina se puede encontrar en una variedad de hábitats en la región del sudeste asiático, comúnmente en arrecifes de corales tropicales poco profundos; sin embargo, puede encontrarse en aguas más profundas. Frecuentemente se encuentran adheridos a arena, rocas, corales u otros sustratos bentónicos⁴.

Las esponjas, animales acuáticos del filo Porífera, se alimentan por filtración y son conocidas por su diversidad de especies únicas y por su complejidad morfológica. Las

especies de esponjas suman más de 8000 y se encuentran en regiones templadas, tropicales y polares, habitando una amplia gama de hábitats de agua dulce y marinos. Son una fuente importante de metabolitos. Se conocen más de 5300 metabolitos distintos producidos por esponjas y los microbios que las acompañan y cada año se informan más de 200 metabolitos nuevos de esponjas⁴.

Figura 2. Esponja marina *Xestospongia testudinaria*



Fuente: imagen tomada de la referencia²⁹

2.2.2. Rol ecológico

La esponja marina *Xestospongia testudinaria* juega un papel clave en el ecosistema de arrecifes de coral, Se alimentan por filtración, esto significa que filtran el agua por medio de sus cuerpos para obtener partículas de alimento. Su enorme tamaño es crucial debido a que está conectado mecánicamente al bombeo y al ciclo de nutrición, este proceso ayuda a eliminar el exceso de nutrientes y sedimentos del agua, lo que ayuda a mantener la

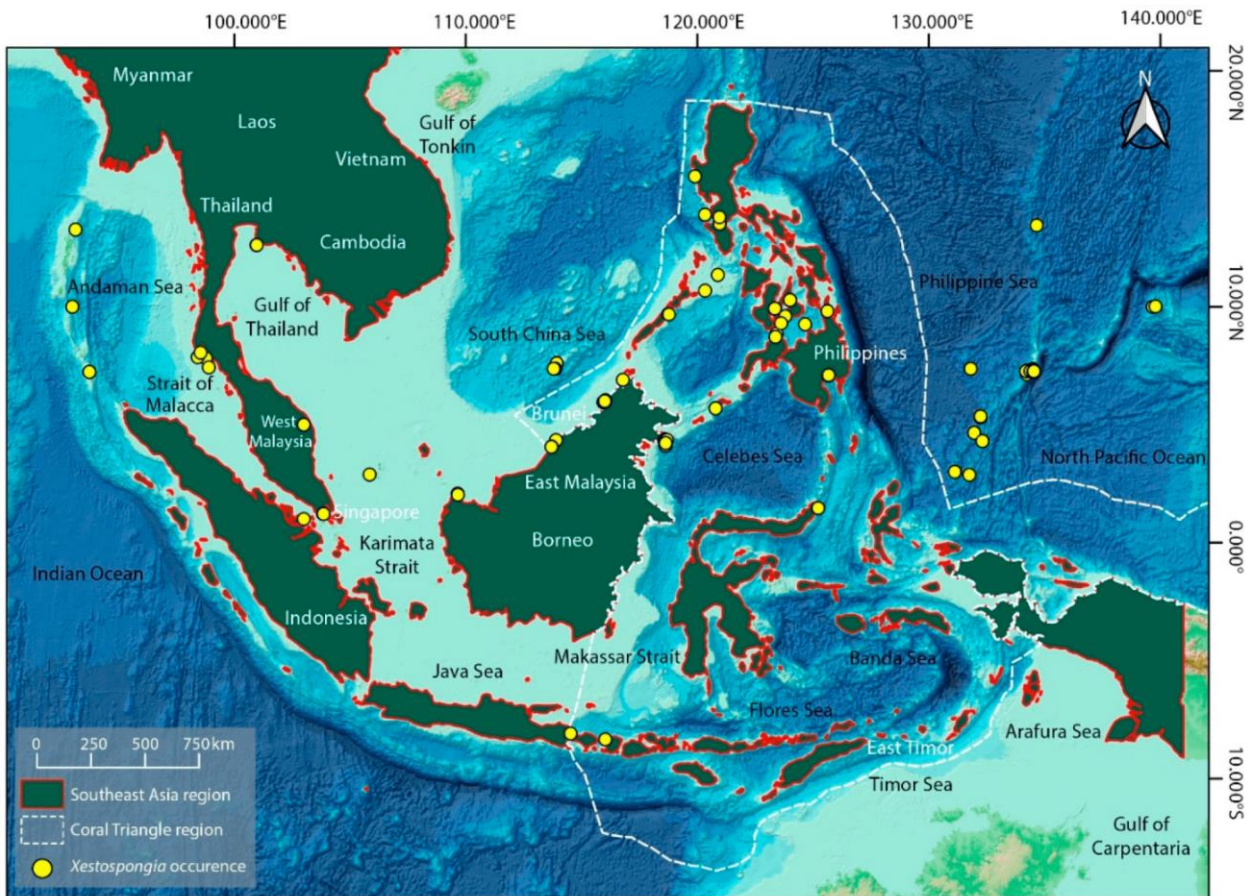
condición de salud general del ecosistema de arrecifes de coral. Además, proporcionan hábitats importantes para otros organismos, como algas, bacterias, peces, crustáceos y otros invertebrados, que utilizan las esponjas como un lugar para esconderse, reproducirse y buscar alimento⁴.

La morfología externa de las esponjas de barril gigantes puede exhibir superficies lisas a muy digitadas o laminadas. El color de la esponja en vida es marrón caramelo a marrón granate externamente, con una Interior beige. Presenta una coloración granate a veces es irregular y puede deberse a la presencia de simbiontes cianobacterianos (género: *Synechococcus*) en las partes de la superficie de la esponja expuestas a la luz solar. A diferencia de las células de otros animales, las células de las esponjas no forman diversos órganos, como riñones, hígado o nervios. Las esponjas son eficientes filtradores del océano, filtrando partículas de alimento del tamaño de bacterias y luego expulsando el agua filtrada a través de su ósculo. Una esponja barril individual puede filtrar hasta 50.000 veces su propia agua³¹.

2.2.3. Distribución geográfica

La especie de *Xestospongia testudinaria*, que se encuentran en las aguas del sudeste asiático, son una fuente rica de metabolitos secundarios con potencial de aplicación en diversas industrias, como la farmacéutica, la biotecnología y la agricultura⁴.

Figura 3. Localización de *Xestospongia* sp. en el sudeste asiático



Fuente: imagen tomada de la referencia ⁴

Las especies de *Xestospongia* se encuentran en aguas tropicales y subtropicales en el sudeste asiático, se han localizado en varios lugares de Indonesia, la isla de Sabang, el norte de Sulawesi y Bandung. Se visualiza a menudo en aguas profundas o no tan profundas, en lagunas y arrecifes de coral. Se observa *Xestospongia* sp. en Filipinas en varios lugares, incluido el canal de Manila frente a la isla de Mindoro. Se encuentran en Malasia en varios lugares, incluidas las islas Sepanggar y Gaya, Sabah, la isla Mentigi, Johor, la isla Bidong, Terengganu y Langkawi. En Tailandia, se encuentran en las provincias de Chon Buri y Rayong, mientras que, en Vietnam, se encuentran en la bahía de Ha Long y Khanh Hoa⁴.

En las aguas del sudeste asiático, se ha descubierto que *Xestospongia* sp. produce una variedad de metabolitos secundarios de diversa naturaleza, incluidos alcaloides, esteroides, ácidos grasos, quinona, etc. Se ha demostrado que estos compuestos tienen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antiparasitarias, antitumorales y antimicrobianas⁴.

2.3. Metabolitos bioactivos

Los metabolitos bioactivos con sustancias químicas que se encuentran en plantas, alimentos tales como frutas, nueces, aceites, entre otros. Estos compuestos cumplen funciones en el cuerpo que pueden promover calidad en la salud. Parte de estos han sido estudiados para terapias de cáncer, patologías cardíacas, neurológicas, entre otras⁴³.

Las esponjas marinas y sus simbioses utilizan mecanismos de defensa química con la producción de compuestos biológicamente activos para defensa de posibles depredadores. Los metabolitos bioactivos presentes en las esponjas marinas pueden ser utilizados por la esponja para cumplir diversas funciones, entre ellas incluye defenderse de los agentes patógenos, así como los virus, hongos, bacterias o parásitos, esto con el fin de evitar ser dañados por sus depredadores y también protegerse contra las radiaciones⁴⁴.

2.3.1. Metabolitos presentes en la esponja marina *Xestospongia testudinaria*

Los alcaloides, ácidos grasos, esteroides, terpenoides, policetonas, macrólidos, quininas, glucósidos y péptidos son algunos ejemplos de metabolitos que se han identificado en esponjas marinas. Existen tres clases principales de esponjas: Hexactinellidae, Demospongiae y Calcarea. La clase Demospongiae es la más dominante y comprende más del 90% de las especies de esponjas. El género *Xestospongia* es ampliamente estudiado

debido a sus diversos metabolitos primarios y secundarios con diversos potenciales biológicos. También se conocen como "esponjas barril gigantes" y tienen una apariencia grande, y en forma de barril con variaciones en altura, diámetro y complejidad de superficie entre distintas especies⁴.

En las aguas del sudeste asiático, se ha descubierto que *Xestospongia* sp. produce una variedad de metabolitos secundarios de diversa naturaleza, incluidos alcaloides, esteroides, ácidos grasos, quinona, etc. Se ha demostrado que estos compuestos tienen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antiparasitarias, antitumorales y antimicrobianas⁴.

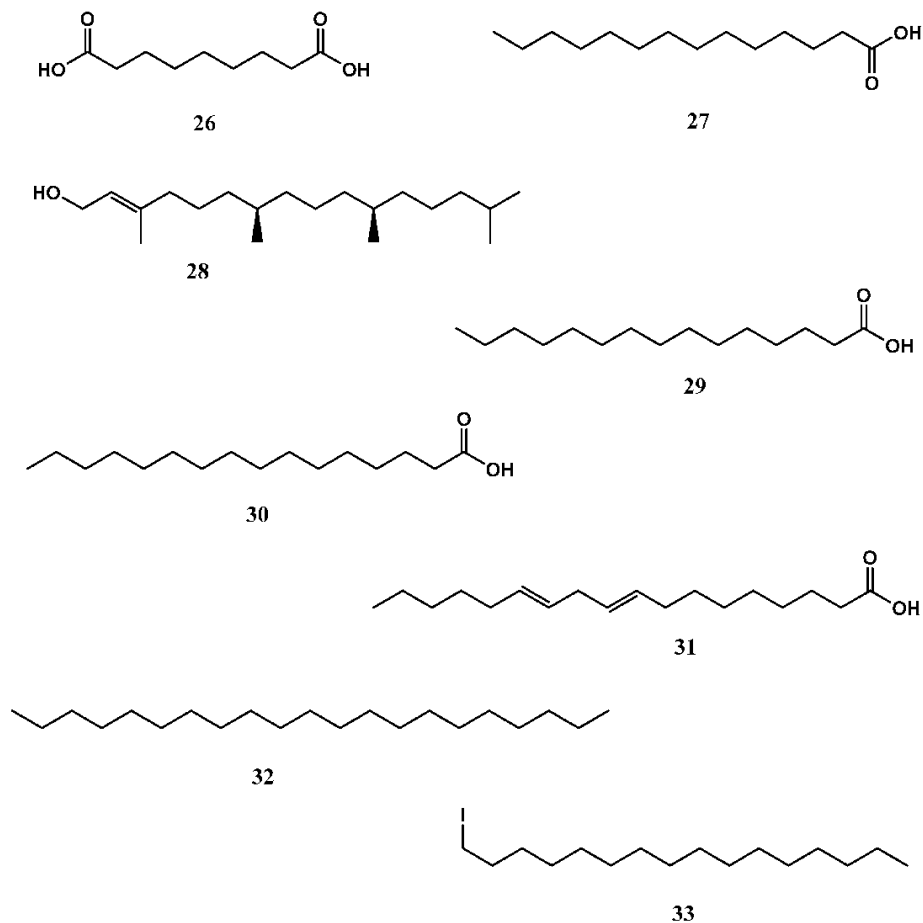
Tabla 2. Metabolitos bioactivos presentes en la esponja marina *Xestospongia testudinaria*

Especie	Metabolito	Clase	Fórmula molecular	Bioactividad
<i>Xestospongia testudinaria</i>	Ácido nonanoico	Ácido graso	C ₉ H ₁₆ O ₄	Antibacteriano y antiinflamatorio
	Ácido tetradecanoico	Ácido graso	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	Larvicida
	Trans-Fitol	Ácido graso	C ₂₀ H ₄₀ O	Inhibidor de la aromataasa, antioxidante

	Ácido pentadecanoico	Ácido graso	$C_{15}H_{30}O_2$	Anticáncer
	Ácido palmítico	Ácido graso	$C_{16}H_{32}O_2$	Antiviral, anticancerígeno
	Ácido 9,12-octadecadienoico	Ácido graso	$C_{19}H_{34}O_2$	Antibacteriano
	Heneicosano	Alcano	$C_{21}H_{44}$	Antimicrobiano
	Yodohexadecano	Alcano	$C_{16}H_{34}$	Antiinflamatorio

Fuente: elaboración propia con base a la referencia⁴

Figura 4. Estructuras químicas de los ácidos grasos de cadena larga de *Xestospongia testudinaria*



Fuente: imagen tomada de la referencia⁴

En la tabla 2 y figura 4 se observan algunos de los metabolitos activos que están presentes en la marina *Xestospongia testudinaria*, la mayoría se trata de ácidos grasos y otros son de clase alcanos. Estos metabolitos tienen acción antibacteriana, anticancerígena, antiviral, larvicida, antiinflamatoria, antimicrobiana, entre otras, lo que hace a esta esponja marina llamativa para investigaciones de nuevas fuentes para el desarrollo de nuevas terapias.

2.3.2. Ácidos grasos

Los ácidos grasos son nutrientes esenciales que junto a las proteínas, carbohidratos y minerales constituyen la base de la dieta humana. Estos ácidos son los constituyentes principales de las grasas y aceites. Estos compuestos forman los lípidos, moléculas de estructura variable de naturaleza apolar que forman parte de las membranas biológicas, además constituyen las reservas energéticas del organismo y tienen importantes funciones de señalización dentro de la célula⁴².

Los ácidos grasos se clasifican de acuerdo con su estructura química. Al no presentar dobles enlaces se les denominan ácidos grasos saturados, si tienen un solo doble enlace se denominan ácidos grasos monoinsaturados, de la misma manera si tiene más de uno se denominan poliinsaturados⁴².

2.4. Ácido pentadecanoico

De los metabolitos presentes en la esponja marina *Xestospongia testudinaria*, se encuentra el compuesto activo, ácido graso, conocido como ácido pentadecanoico. Los ácidos grasos son moléculas hidrocarbonadas presentes en los lípidos, en cuyo extremo hay un grupo ácido carboxílico. Estos se clasifican en subtipos con base en su número de carbonos, longitud, grado de insaturación, la posición y la configuración del doble enlace³³.

Basado en la presencia o no de enlaces dobles, estos pueden ser insaturados o saturados, los saturados tienen una estructura lineal, no tienen ningún doble enlace, hacen parte de los triglicéridos y generalmente tienen un número par de átomos carbonos y en menor medida un número impar de estos átomos³³.

En este caso, el ácido pentadecanoico es un ácido de cadena lineal, es decir un ácido graso saturado. Los ácidos grasos se pueden clasificar según su saturación, los ácidos grasos saturados se pueden clasificar como cadena par e impar. Los ácidos grasos de cadena par se

encuentran de manera abundante en plasma humano y una pequeña cantidad de ácidos grasos de cadena impar en el plasma humano⁵.

En ensayos previos se han confirmado los efectos del ácido pentadecanoico en la migración e invasión de MCF-7/SC mediante ensayos de cicatrización de heridas e invasión trans-pocillo. Se ha observado que el ácido pentadecanoico podría suprimir significativamente la migración de MCF-7/SC e invasión en comparación con las células no tratadas⁵.

MCF-7/SC se trata de una línea celular con mayor movilidad, invasividad y propiedades propias de células madre cancerosas, derivada de MCF-7. Esta línea celular es ampliamente utilizada en investigaciones del cáncer de mama por su capacidad de tener características del epitelio mamario diferenciado, además se relaciona con resistencia a fármacos⁵.

Figura 5. Estructura química en 2D del ácido pentadecanoico



Fuente: imagen tomada de la referencia³⁰

El ácido pentadecanoico, ácido graso saturado de cadena lineal, contiene 15 átomos de carbono. Ejerce un papel como metabolito vegetal, componente alimentario, metabolito del suero sanguíneo humano y metabolito de las algas. Es un ácido graso de cadena larga y un ácido graso de cadena lineal impar⁵.

Los ácidos grasos saturados se encuentran en tejidos animales y vegetales, estos son importantes como sustratos para la energía metabólica, la biogénesis de membranas y los componentes de señalización. Sin embargo, normalmente, los animales no sintetizan el ácido pentadecílico, pero se encuentra en cantidades mínimas en los productos lácteos^{5,30}.

Generalmente, los ácidos grasos saturados son esenciales en la biogénesis de las membranas de las células, son responsables del almacenamiento de la energía y la señalización células, desempeñando un papel crucial en distintas funciones del cuerpo, no obstante, este compuesto activo, es un ácido graso que los mamíferos no sintetizan de manera natural. La presencia del ácido pentadecanoico en el cuerpo humano resulta ser beneficioso, se relacionan con procesos esenciales, así como la regulación de los niveles de lípidos y el control de procesos inflamatorios, por otro lado, ha expresado resultados citotóxicos en ensayos realizados. Además, modulan diversas vías señalización celular⁷⁸.

2.4.1. Actividad citotóxica

Denominar a un compuesto citotóxico, es decir que dicho compuesto tiene la capacidad de eliminar células, como las cancerosas. Estos compuestos pueden impedir que las células cancerosas se dividan y crezcan, además pueden disminuir el tamaño de los tumores⁴³.

Con respecto a la actividad citotóxica del ácido pentadecanoico, dice que este compuesto podría tener capacidad citotóxica contra células madre MCF-7 de cáncer de mama. Así también como la reducción de la señalización de la vía JAK2/STAT3 inducida por la interleucina-6. En poblaciones de células madre CD44+/CD24 derivadas de células de cáncer de mama humano, la señalización JAK2/STAT3 podría ser esencial para su desarrollo, por lo que podría considerarse un enfoque terapéutico viable para inducir la muerte celular en cuanto al cáncer de mama⁴.

2.4.2. Actividad farmacológica

El ácido pentadecanoico se ha identificado como un ácido esencial con diversas actividades o funciones farmacológicas, entre las principales funciones incluye la actividad antiinflamatoria, antifibróticas y anticancerígenas. También son consistentes en estudios epidemiológicos que vinculan concentraciones circulantes más altas del ácido pentadecanoico con niveles más bajos de colesterol, triglicéridos, enzimas hepáticas, proteína C reactiva, índice de masa corporal y una mejor respuesta de la insulina y las funciones beta en el organismo³⁹.

Para el análisis de la capacidad citotóxica reportada en modelos *in vitro* sobre líneas celulares MCF-7 del ácido pentadecanoico presente en la esponja marina *Xestospongia testudinaria*, se utilizan algunos métodos o ensayos como el análisis de la migración e invasión celular, ensayo de formación de mamíferas, análisis Western Blot, citometría de flujo⁴⁵.

Con respecto a lo mencionado anteriormente sobre las técnicas analíticas que se emplean en los ensayos *in vitro* para el análisis del ácido pentadecanoico, se emplea el análisis de migración e invasión de celular, este ensayo consiste en la demostración de mecanismos de diferentes actividades biológicas, así como la curación de heridas o la metástasis de las células cancerosas. Estos ensayos se pueden realizar en un entorno controlado mediante adquisición de imágenes de lapso de tiempo en células vivas, en donde se crea una herida en una monocapa de células cultivadas en una placa, se monitoriza la proliferación, migración y expansión de las células mediante fluorescencia. Estos ensayos se pueden utilizar para medir o evaluar la capacidad de algún compuesto con efecto inhibitor o estimulador en cuanto a la migración celular⁴⁵.

El ensayo de formación de mamíferas se utiliza comúnmente para probar la actividad de las células madre en tejidos, tumores y líneas celulares. Las mamíferas se crean a partir de pequeñas poblaciones de células. Este ensayo de mamíferas fue desarrollado como un método para propagar células madre epiteliales mamarias *in vitro* por Dontu y otros.

Este ensayo se ha utilizado para reportar la actividad de las células madres en la glándula mamaria y la actividad de células madres cancerosas. La capacidad de mamosferas está relacionada con la capacidad de autorrenovación de las células madre que dan lugar a estas estructuras de células. Este ensayo es útil para la selección de propagación de células de cáncer de mama desde tumores primarios y metástasis⁴⁶.

Otra técnica utilizada en estudios *in vitro* es el método de Western blot, la cual es una técnica de laboratorio utilizada para detectar una proteína específica es una muestra biológica, ya sea de sangre o tejido. Este método utiliza electroforesis en gel para separar la muestra. Estas proteínas separadas se transfieren del gel a la superficie de una membrana, dicha membrana se expone a un anticuerpo específico contra la proteína en estudio. Para detectar la unión del anticuerpo se utiliza un marcador radioactivo o químico⁴⁷.

La citometría de flujo es otra de las técnicas utilizadas, es un método analítico que permite la medición de ciertas características tanto físicas como químicas de células o partículas suspendidas en líquido que producen una señal de forma individual al interferir con una fuente de luz, se utiliza para muestras de sangre, médula ósea o algún otro tejido. Además, tiene función en la indicación de marcadores tumorales, como antígenos en la superficie celular. Esta técnica tiene la capacidad de medir múltiples parámetros celulares, tal como el tamaño, forma y complejidad y cualquier otro componente celular. Esta técnica tiene aplicaciones relevantes en la práctica médica, se realizan con la hematología e inmunología clínica, además es empleada en el conteo de subpoblaciones de linfocitos, en la caracterización de leucemias agudas, entre otros padecimientos^{43,48}.

Algunos de los parámetros que pueden analizar son los nucleares, los parámetros basados en ADN, parámetros de estructuras de la superficie celular, parámetros citoplasmáticos y extracelulares. Sus aplicaciones en la investigación clínica van desde el campo de la microbiología, hematología, inmunología, biología celular y molecular. Esta técnica ha sido utilizada en el monitoreo del conteo de ADN, expresión fenotípica, transporte de drogas, flujo de calcio, proliferación y apoptosis⁴⁸.

Se ha demostrado que el ácido oleico, un ácido graso insaturado, ejerce efectos anticancerígenos en células de cáncer de esófago, mama y lengua. Además, se ha demostrado que el ácido linoleico, otro ejemplo de ácido graso insaturado, suprime la proliferación de células de cáncer colorrectal. Teniendo en cuenta los informes sobre los efectos anticancerígenos de los ácidos grasos insaturados, se incluye el ácido oleico y el ácido linoleico en ensayos de citotoxicidad junto con los ácidos grasos de cadena impar como lo es el ácido pentadecanoico. Se determinó de los ensayos realizados en las investigaciones que los ácidos grasos insaturados como el ácido oleico y el ácido linoleico presentaron una citotoxicidad relativamente menor en las células MCF-7/SC y MCF-7 en comparación con los ácidos grasos saturados, como el ácido pentadecanoico y el ácido heptadecanoico⁵.

2.5. Vía de señalización JAK/STAT

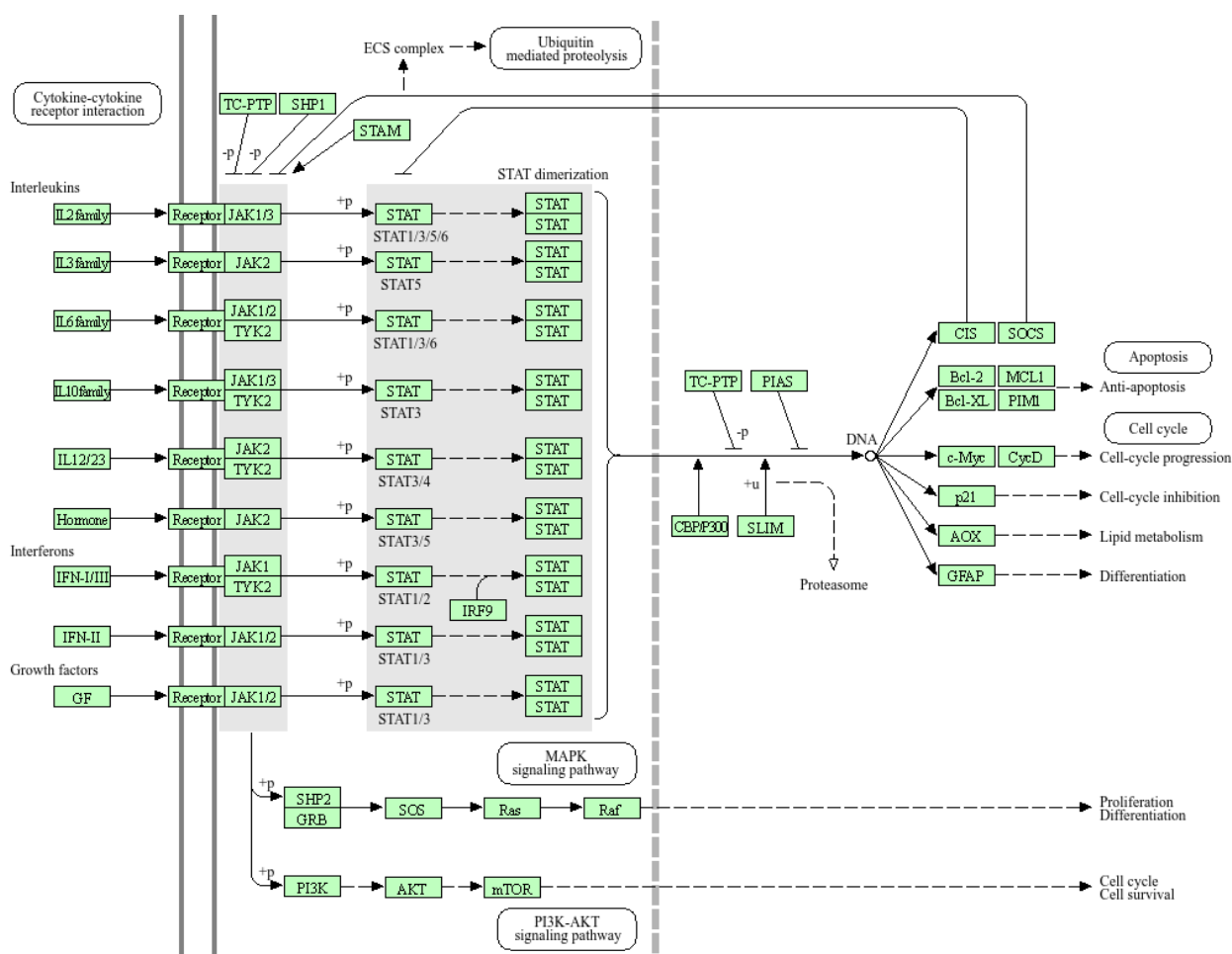
Entre el año 1989 y 1994 se conoce la vía de señalización JAK/STAT, las funciones de esta vía están relacionada con procesos biológicos de proliferación, diferenciación y apoptosis de las células, también está relacionada con la regulación inmune y la hematopoyesis. Varias patologías tienen relación con alteraciones de esta vía de señalización como lo son las mutaciones que favorecen el papel de JAK2, estas mutaciones están involucradas en la trombocitosis esencial y la mielofibrosis⁴⁹.

La FDA, en el año 2011, aprobó el uso del medicamento denominado “Ruxolitinib”, este medicamento fue el primer inhibidor de JAK para el tratamiento de la patología mielofibrosis. Luego, surgieron nuevos inhibidores de JAK con aplicaciones en patologías como artritis reumatoide, también tratamiento para la dermatitis atópica y la alopecia areata⁴⁹.

La vía de señalización JAK-STAT está compuesta por tres partes fundamentales, las cuales son: el receptor de citoquinas, las proteínas de STAT y JAK. La señal JAK/STAT se activa posterior a que los ligandos se unen a los receptores. De manera no covalente, las JAK se unen a los dominios intracelulares del receptor. Posterior a la unión del ligando, se activa la actividad de las JAK, fosforilan los residuos de tirosina de las regiones receptoras citoplasmáticas. Una vez fosforilados los receptores de JAK, se forman sitios de

acoplamiento para el reclutamiento de STAT a través de sus dominios SH2, una vez que STAT se haya unido al sitio, se fosforila en residuos de tirosina, esto permite la formación de homo y heterodímeros. Estos dímeros de STAT se trasladan al núcleo para activar el proceso de transcripción del ADN^{49, 50}.

Figura 6. Vía de señalización JAK/STAT



Fuente: imagen tomada de la referencia⁵¹

Mediante la vía JAK/STAT se transcribe señales de gran cantidad de citoquinas y hormonas, tales como IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21, IL-23,

INF- α e INF- β , prolactina y hormona del crecimiento, entre otras. Estas tienen receptores específicos para cada una. En cuanto a la quinasa JAK, ésta tiene cuatro tipos, las cuales son JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. En STAT se encuentran 7 variedades, las cuales son STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B y STAT6⁴⁹.

La activación de la vía de señalización JAK/STAT, como se muestra en la figura 6, está mediada por citocinas, interferones, hormonas y factores de crecimiento, estos compuestos se unen a receptores específicos que están acoplados a JAK, la activación de esta proteína que es mediante la fosforilación, posteriormente activa de la misma manera por fosforilación la proteína STAT. Una vez activada la proteína transductora de señales y activadora de la transcripción, se forman dímeros que son translocados al núcleo en donde se unen al ADN y regulan la expresión de genes relacionados a los procesos de proliferación, de apoptosis, de diferenciación y metabolismo lipídico⁵¹.

La regulación de la transcripción genética se da por ciertos genes presentes en la vía de señalización JAK/STAT, dentro de estos genes se incluyen el grupo de Bcl-2, Bcl-XL, MCL1 y PIM1; estos genes promueven la supervivencia celular, es decir son parte del proceso de Anti-apoptosis. Por otro lado, se encuentran los genes c-Myc y CycD que forman parte de la progresión del ciclo celular; el gen p21 forma parte del proceso de inhibición del ciclo celular; Acox forma parte del metabolismo de los lípidos y el gen GFAP se encarga de la diferenciación celular⁵¹.

La vía de señalización JAK/STAT está relacionada o conectada con otras vías de señalización, dentro de estas se encuentra la vía de señalización MAPK y la vía PI3K-AKT, estas vías están implicadas en la proliferación y diferenciación celular, y en la regulación del ciclo celular y supervivencia celular respectivamente⁵¹.

Las vías de señalización JAK/STAT, MAPK/ERK y PI3K/AKT son cruciales para regular el balance de energía, la adiposidad y la carcinogénesis. La vía JAK/STAT, que es activada por citoquinas, incluye interacciones específicas donde JAK2 se une y activa STAT3 y otros STATs, desempeñando un papel importante en la progresión del cáncer de mama³⁴.

El cáncer de mama con receptores hormonales positivos se ha asociado tradicionalmente con la activación mediada por ER α de las cascadas PI3K-AKT y Ras-MAPK. Sin embargo, cada vez hay más pruebas que demuestran que también se pueden activar otras vías de señalización y que pueden participar en la concesión de ventajas crecientes a las células tumorales. Una cascada de señalización alternativa relevante en el cáncer de mama con receptores hormonales positivos es la vía JAK-STAT, que se asocia con el aumento de la proliferación celular y la adquisición de resistencia al tratamiento. Se ha descubierto que STAT3 se activa de forma constitutiva en una alta proporción de todos los subtipos de cáncer de mama⁵⁰.

Tabla 3. Papel de la vía de señalización JAK2/STAT3 en la tumorigénesis

Tipo de cáncer	Mecanismos moleculares de la tumorigénesis
Páncreas	Tumorigénesis impulsada por KRAS, mutación de la expresión de p53, sobreactivación de STAT3
Mama	Activación de la señalización STAT3/VEGF mediada por ROS, estimulación de IL-6/JAK2/STAT3, fosforilación de JAK2 y STAT3
Colorrectal	Activación de JAK2/STAT3 mediada por GP130; regulación de la señalización ascendente de la expresión de PIM1; señalización de miR-34c 5p/SIRT6/JAK2/STAT3; JAK2/STAT3/CCND2
Ovario	Regulación positiva de Bcl-xL mediada por JAK2/STAT3
Células escamosas del esófago	Estimulación B7-H4/STAT3/IL-6

Pulmón	Vía miR-26a-5p-JAK2/STAT3; señalización JAK2/STAT3 mediada por VEGF y bFGF
Gástrico	Inducción de COX-2 dependiente de JAK2/STAT3/PI3K/Akt mediada por CCK2R, disminución de la expresión de SIRT6
Cuello uterino	Actividad sostenida de JAK2/STAT3
Hepatocelular	Carcinogénesis mediada por IL-6/JAK2/STAT3
Colangiocarcinoma	Señalización IL-6/JAK2/STAT3; HGF/c-Met/STAT3; prolactina/JAK2/STAT3
Próstata	Señalización aberrante IL-6/JAK2/STAT3
Melanoma	Aumento de la activación de JAK2/STAT3 por sobreexpresión de JAK2 y STAT3
Vejiga	Expresión de JAK2/STAT3 mediada por Msi2; expresión de Bcl-xL mediada por STAT3

Fuente: elaboración propia con base a la referencia⁵²

La activación de la JAK2/STAT3 es un proceso clave en la tumorigénesis de varios tipos de cáncer; promueve la proliferación celular, la resistencia a la apoptosis, la angiogénesis e invasión. Existen distintos mecanismos moleculares que pueden conducir a la activación de esta vía; sin embargo, todos los tipos de cáncer se relacionan con algún segmento de esta vía de señalización. Esto resulta ser relevante, en el sentido de que la persistente activación de esta vía está vinculada con el mantenimiento de células malignas y su resistencia a terapias convencionales, lo cual es una clave para nuevos diseños de fármacos o terapias. Además, con esto se puede evidenciar que el compuesto activo “ácido pentadecanoico” tiene un amplio espectro como agente citotóxico.

2.5.1. Familia JAK

Las quinasas Janus son una familia de quinasas de tirosina no receptoras de múltiples dominios responsables de efectos reguladores pleiotrópicos sobre el crecimiento, desarrollo, señalización inmune y hematopoyética. Las JAK están unidas constitutivamente a los dominios intracelulares y se activan después de que la dimerización mediada por citocinas de estos receptores establece un complejo de señalización de receptores productivo⁶³.

Como se había mencionado anteriormente, JAK está conformada por cuatro tipos: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. De manera estructural, las JAK comparten un dominio quinasa carboxiterminal, un dominio pseudo quinasa, un dominio SH2 y un dominio FERM, éstos participan juntos en la unión de JAK en los receptores. La unión de las JAK es de forma no covalente a los dominios intracelulares del receptor⁵⁰.

JAK1 está presente en células de mamíferos, la activación de esta proteína está mediada por muchos receptores en las células del sistema inmunológico. Los receptores IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-11, IL-15, IFN α , IFN β , IFN γ y del factor inhibidor de la leucemia inician la activación inducida por JAK1 de una cascada de señalización que regula las respuestas inmunológicas⁵⁰.

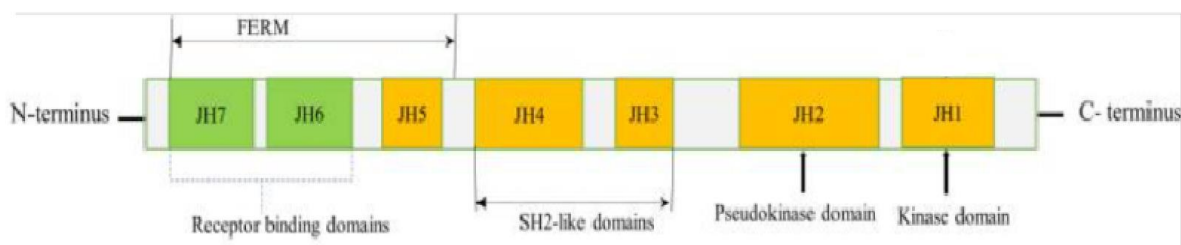
JAK2 puede activar señales posteriores a los receptores de IFN α , IFN β , IFN γ , LIF, IL-3, IL-5, IL-6, IL-11 y del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. JAK2 está asociada con el receptor de eritropoyetina, el receptor de trombopoyetina, el receptor de la hormona del crecimiento y el receptor de prolactina, lo que indica que JAK2 está implicado en una amplia gama de funciones celulares. JAK2 es un miembro de la familia Janus de tirosina quinasas no receptoras y desempeña un papel clave en la transducción de señales de muchos receptores de citocinas, incluidos los receptores de citocinas hematopoyéticas. Tras la estimulación de citocinas, JAK2 autofosforila su bucle de activación en el dominio de la quinasa y se activa. La JAK2 activada posteriormente fosforila los dominios citoplasmáticos de los receptores cognados y también las proteínas de señalización como el transductor de

señales y activador de la transcripción 3 para activar las vías de señalización descendentes, lo que conduce a la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas^{50, 65}.

JAK3 participa en la activación de señales que son mediadas por receptores de citocinas con la subunidad del receptor γ , como lo son los receptores IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21⁵⁰.

TYK2 está implicado en la regulación del equilibrio Th1/Th2 durante las reacciones alérgicas al activar señales de los receptores IL-6, IL-10, IL-12, IL-13 e IL-23, también en la regulación de la respuesta inmune y la inflamación⁵⁰.

Figura 7. Estructura esquemática de JAK



Fuente: imagen tomada de la referencia⁵²

Las JAK están formadas de un dominio FERM, este dominio lo conforma aproximadamente 400 residuos de aminoácidos, y se asocia con receptores; otro dominio denominado SH2, conformado por 100 residuos de aminoácidos, que se une a residuos de tirosina fosforilados; otro dominio quinasa, JH1, que está conformado por al menos 250 residuos de aminoácidos y también consta de un dominio de pseudo quinasa, JH2, conformado por 300 residuos de aminoácidos. Al igual que en los dominios FERM como en JH1 quinasa se encuentran los sitios de fosforilación que son los residuos de tirosina, estos son necesarios para la activación de JAK⁵².

2.5.2. Familia STAT

Este grupo está conformado por siete distintas proteínas, las cuales son STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B y STAT6. En cuanto a su conformación estructural, está compuesta por un dominio N-terminal, un dominio de bobina enrollada (CCD), un dominio de unión al ADN (DBD), un dominio SH2 y un dominio de activación de la transcripción (TAD). Tras la activación de esta proteína por medio de la fosforilación por JAK, se forman los dímeros de STAT, se forman estructuras diméricas paralelas, las cuales se translocan al núcleo, donde se reconocen y se unen a la secuencia palindrómica, generando de esta manera la transcripción⁵⁰.

Con respecto a la actividad de cada proteína que conforma esta familia, la STAT1 se activa como respuesta a citoquinas, como los son la IFN, IL-2, IL-6, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento epidérmico, el de hepatocitos, el factor de necrosis tumoral y la angiotensina II⁵⁰.

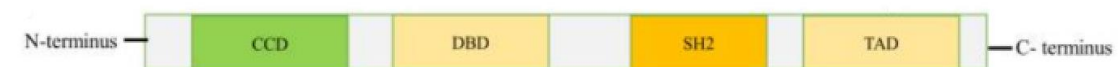
Por otro lado, STAT2 está involucrada en la regulación de las respuestas inmunes inducidas por IFN α e IFN β , reacciones antivirales y la generación de células de memoria. STAT3 para ser activado necesita de varios factores que tienen relación con el sistema inmunitario, así también como interleucinas como la IL-6, IL-11, IL-31 y LIF, también IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 e IL-26, el factor estimulante de colonias de granulocitos y los interferones⁵⁰.

Cabe resaltar que se ha evidenciado la actividad del STAT3 como factor de transcripción protumoral. La activación constitutiva de STAT3 es un hecho común a diferentes modelos de cáncer de mama asociados a la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico, cuya función es la multiplicación y la diferenciación de células. Por lo tanto, la activación de STAT3 parece ser un acontecimiento central en el proceso de transformación del epitelio mamario inducida por diferentes estímulos⁵⁰.

Por otro lado, la actividad de STAT4 es estimulada por IFN α , IFN β IL-12 e IL-23 para procesos de diferenciación de células, maduración de linfocitos y participa en las respuestas humorales, las cuales son respuestas del sistema inmunitario para combatir infecciones. También, se encuentra dentro de esta familia, la STAT5A y STAT5B, las cuales en su composición ambas comparten casi que la mayor parte los residuos de aminoácidos. STAT5A y STAT5B son activadas por citocinas como la IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 y la IL-15. Además, estas proteínas pueden ser activadas o estimuladas por factores de crecimiento como la eritropoyetina, el factor de crecimiento epidérmico, por el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos⁵⁰.

STAT6 puede ser activada por citocinas como IL-2, la IL-4 e IL-13, la actividad de STAT6 está relacionada con la respuesta inflamatoria, el control de la fibrosis, favorece la proliferación celular y la angiogénesis; al inhibir la acción de alguna quinasa, como consecuencia se podría reducir la inflamación, frenar la proliferación celular y angiogénesis. STAT6 también forma parte de la producción de IgE, lo que regula procesos alérgicos e inflamatorios⁵⁰.

Figura 8. Estructura esquemática de STAT



Fuente: imagen tomada de la referencia⁵²

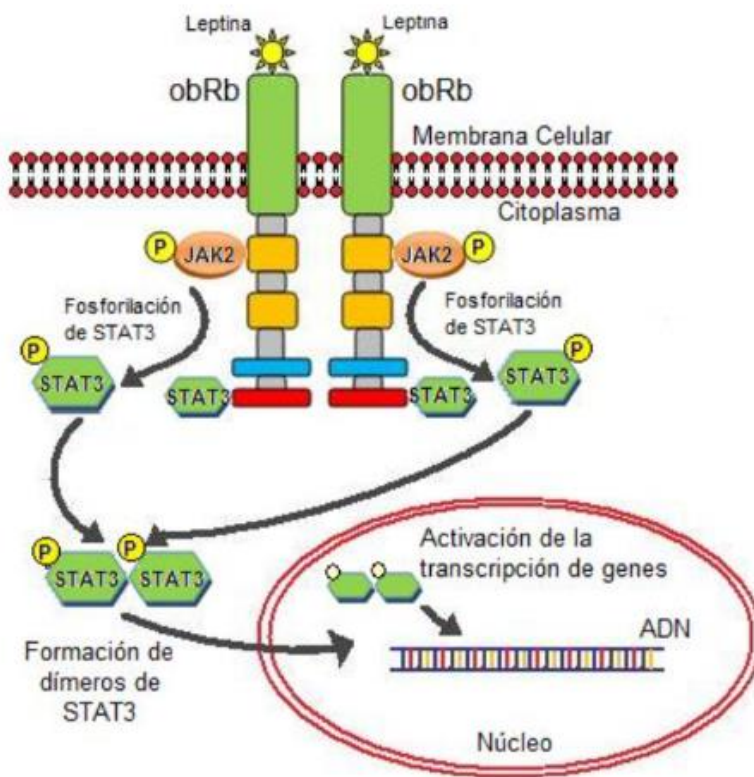
De manera estructural de las STAT, éstas la conforman un dominio de bobina superenrollada para la futura dimerización de STAT, además, contiene también un dominio de unión al ADN, un dominio SH2 y un dominio de activación transcripcional para la activación transcripcional de genes diana. En el dominio de activación transcripcional se indica el residuo de tirosina conservado que se requiere fosforilar para la activación de la

proteína STAT. En los extremos se observan las terminales de la estructura STAT, donde N-terminus y C-terminus es un amino y carboxiterminal respectivamente⁵².

2.5.3. Activadores de la vía de señalización JAK/STAT

Las isoformas del receptor de leptina que contienen dominios intracelulares cortos pueden reclutar efectores que inhiben la vía de señalización JAK2/STAT3, a pesar de su expresión en diversos tejidos. Por otro lado, la isoforma soluble obRe actúa como un regulador de los niveles de leptina en suero al secuestrar la leptina, evitando la activación de sus receptores³⁴.

Figura 9. Vía de señalización de la leptina



Fuente: imagen tomada de la referencia³⁴

El mecanismo de señalización por activación con la leptina comienza cuando la leptina se ancla a su receptor, dicho anclaje cambia la conformación tridimensional del receptor el cual afecta la subestructura FERM en la proteína JAK2 anclada al receptor del lado intracelular, este cambio en FERM permite la activación de JAK2. Cabe mencionar que el receptor de leptina no posee actividad enzimática por lo que necesita de otras proteínas para activar diversas vías de señalización citoplasmática³⁴.

La fosforilación de JAK2 provee de un sitio de anclaje para la proteína STAT3 que es reclutada a través de su dominio SH2. Ya unidas las proteínas STAT3 con el receptor, son fosforiladas por JAK2. Como se encuentra formado un complejo con varios receptores de leptina, esto permite el anclaje de más proteínas STAT3 que son activadas por más JAK2 de la misma manera. Estas fosforilaciones provocan que las STAT3 se dimerizan a través de sus residuos de tirosina fosforilados y sus dominios SH2, estos dímeros se liberan del sitio de anclaje en el receptor y con ello permiten su translocación al núcleo donde modulan la transcripción de diversos los genes³⁴.

Los receptores de leptina han sido identificados en células malignas de pulmón, estómago, glándula mamaria, colon y en células leucémicas. En estudios *in vitro* se ha encontrado este receptor en líneas celulares de cáncer de pulmón escamoso y de cáncer de colon. Específicamente, son diversos los estudios que por inmunohistoquímica han revelado la sobreexpresión de receptores de leptina obR en muestras de tejido de cáncer de mama de diferente estadio, desde primario hasta metastásico. Con lo antes expuesto se puede decir que la leptina ejerce su efecto biológico en las células neoplásicas a través de los receptores obR presentes en dichas células³⁴.

Con respecto a los factores de riesgo, los niveles elevados de leptina presentes en pacientes con obesidad, representa la causa por la que esta enfermedad sea un factor de riesgo muy importante en el desarrollo de cáncer de mama, así como su progresión. Sobre los receptores de leptina en las células neoplásicas del tejido mamario, se ha demostrado que en

dichas células están sobreexpresados estos receptores, principalmente obRa y obRb en comparación a las células normales. Cabe mencionar que las otras isoformas cumplen diferentes funciones cuyos efectos convergen en la estimulación del desarrollo del cáncer de mama, pero dichas funciones aún continúan bajo estudio. La presencia del receptor obRb permite a la leptina activar la vía de señalización JAK2/STAT3, que induce fenómenos de inmortalidad lo que se conoce como inhibición de la apoptosis, proliferación e invasión celular reflejándose en la inducción de la transformación y progresión de las células neoplásicas³⁴.

La sobreexpresión tanto de leptina como de sus receptores ha sido demostrada utilizando inmunohistoquímica y técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real en células de cáncer primario y metastásico de mama. En estudios previos se ha encontrado una sobreexpresión de leptina en la línea celular MCF-7, además se demostró que la exposición de estas células a leptina induce la expresión de ARNm tanto de leptina como de sus receptores. Esto indica la capacidad de la leptina de autorregular la amplificación de su actividad en las células mediante el aumento de la expresión de los componentes necesarios para su señalización celular³⁴.

En relación al género, los niveles de leptina son mayores en mujeres que en hombres. Debido a la diferente regulación de leptina por las hormonas sexuales, como los estrógenos que inducen incremento en la secreción de leptina y la testosterona que disminuye los niveles de esta, se infiere un aumento a la susceptibilidad de desarrollar cáncer mamario en las mujeres. Además, se ha visto que la leptina aumenta la actividad productora de estrógenos en el tejido adiposo en mujeres post-menopáusicas, y dado la existencia de diversos tipos de cáncer de mama sensibles a estrógenos, un factor más por el cual la obesidad contribuye a la carcinogénesis mamaria³⁴.

Otra hormona relacionada a la vía de señalización JAK-STAT y que puede activarla, es la prolactina. La prolactina es una hormona producida por la glándula pituitaria o hipófisis, la cual es una glándula pequeña situada en la base del cerebro, al igual que otras hormonas,

esta hormona cumple función de mensajera química en el torrente sanguíneo que controla acciones de ciertas células u órganos⁵⁴.

Dentro de las funciones de la prolactina, la principal es indicar al tejido mamario que crezca durante el embarazo y producir leche materna para amamantar después del parto, por esta razón los niveles de prolactina en mujeres embarazadas y primerizas son normalmente elevados. Los niveles más altos de lo normal, es decir una hiperprolactinemia, puede afectar al cuerpo de distintas maneras, dentro de estas se incluye el mal funcionamiento de los ovarios, problemas menstruales e infertilidad, en hombres puede afectar el funcionamiento de los testículos y causar un menor deseo sexual y disfunción eréctil⁵⁴.

Por otro lado, la prolactina ha sido asociada positivamente con el riesgo de cáncer de mama, el papel de la prolactina en el desarrollo de cáncer de mama se ha asociado con el aumento de la proliferación celular, la vascularización del tumor y la motilidad celular, que son importantes para promover la carcinogénesis en etapa tardía y la metástasis. Los niveles elevados de prolactina circulante pueden estar asociados con fenotipos de cáncer más agresivos⁵⁵.

Otros ligandos por los cuales se puede activar la quinasa JAK es por la acción de las citocinas como las interleucinas, interferones, los factores de necrosis tumoral, factor de crecimiento, entre otros. La unión de una citocina a su receptor en la superficie de la célula diana produce su efecto biológico mediante la fosforilación de proteínas celulares. Estas proteínas fosforiladas activan factores de transcripción generando la transcripción de determinados genes cuyos productos proteicos son los que van a ejercer el efecto biológico correspondiente⁵⁷.

Generalmente, la activación celular incrementa el número de receptores por célula. Muchos de los receptores de citocinas son complejos multicatenarios compuestos de una cadena que se une específicamente a la citocina y de una cadena que transduce las señales al interior de la célula y que es compartida por otros receptores de citocinas⁵⁷.

En el contexto del cáncer de mama, la sobreactividad de la vía de señalización JAK2/STAT3 está asociada con el crecimiento anormal de las células tumorales, también está relacionada a resistencia a terapias y la promoción de un microambiente tumoral favorable para la proliferación. Dado a que esta vía de señalización es objetivo clave de la búsqueda de nuevos tratamientos, el diseño de nuevos utilizando herramientas computacionales se ha convertido es una estrategia beneficiosa. Mediante el acoplamiento molecular es posible predecir la afinidad e interacción de nuevos compuestos con sus dianas terapéuticas.

2.6. Acoplamiento molecular a nivel computacional

Los estudios *in silico* forman parte de la rama de la biología computacional, el cual tiene objetivo explorar y experimentar con procesos biológicos por medio de simulaciones realizadas de modo computacional. Esta metodología ha permitido visualizar las estructuras tridimensionales de números compuestos, también ha permitido observar el rol y función de diferentes moléculas, proteínas o células⁵⁸.

Por otro lado, esta metodología de predicción a nivel computacional tiene como propósito permitir visualizar el comportamiento molecular, estimar propiedades físico-químicas, químicas medicinales, farmacocinéticas e información relevante sobre la toxicidad de algún compuesto.

El acoplamiento molecular o también conocido como docking es un método empleado a nivel computacional, el cual tiene como objetivo unir ligandos potenciales, es decir un fármaco o algún compuesto activo, con su blanco macromolecular, éste normalmente son células, proteínas o procesos químicos, cuya estructura es conocida experimentalmente. Este método, comúnmente, se aplica para encontrar la orientación y posición de un ligando en el sitio activo de su diana macromolecular, es decir la conformación tridimensional de la unión ligando-receptor⁵⁹.

Este proceso simplifica la predicción computacional de la posición, orientación y conformación preferida de un ligando dentro del sitio de unión de una biomacromolécula objetivo, de esta manera se facilita el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos y reduce los costos experimentales⁵⁹.

El objetivo de la técnica se basa en encontrar la unión más probable entre el ligando y el receptor o diana, se puede decir que la que requiere menor energía, así como el sitio idóneo de unión molecular. Esto es ventajoso o útil para investigadores que posteriormente llevarán sus resultados *in silico* a *in vivo* para corroborarlos. Esta manera de trabajo experimental ha sido de gran validez para entender de qué forma los fármacos utilizados hasta la actualidad han alcanzado su objetivo dentro del organismo, esto facilita, de cierta manera, el desarrollo de nuevos fármacos con características bien definidas o con objetivos seleccionados previamente⁵⁹.

Dentro de los programas computacionales utilizados, se incluye el SwissDock, la cual es una herramienta computacional creada en el 2011, utilizada para preparar automáticamente el ligando y el objetivo para el acoplamiento o el docking. Los resultados del docking se muestran en una página web que demuestra una descripción general de las posiciones del ligando con la diana de modo tridimensional⁶⁰.

Por otro lado, AutoDock Vina produce predicciones de acoplamiento de buena precisión con tiempos de ejecución rápidos, en cambio AutoDock Attracting Cavities proporciona predicciones con tiempos de cálculo más largos; éstas son actualizaciones adquiridas para la herramienta SwissDock. En esta nueva versión del programa, se puede importar en distintas opciones de formato, dentro de esto se incluyen la notación SMILES, los archivos en Mol2, así como dibujar y poder observarse en 2D, las dianas se pueden obtener de PDB, ya sea directamente o por medio del ID de PDB⁶⁰.

La farmacocinética y la toxicidad indeseada son unas de las razones por las cuales existe fracaso en el desarrollo de nuevos fármacos, por esta razón existe un laboratorio virtual enfocado en la predicción de parámetro farmacocinéticos como la absorción, distribución,

metabolismo y excreción, y sobre toxicidad; ADMETlab es un módulo con funciones para la evaluación sistemática de las propiedades ADMET, así como también sobre algunas propiedades fisicoquímicas y la compatibilidad con la química medicinal⁴¹.

El módulo de función de evaluación ADMET está conformado por una serie de modelos de predicción de alta calidad especializados por un marco de atención de gráficos multitarea, permite obtener información sobre cálculos y la predicción de 17 propiedades fisicoquímicas, 13 parámetros de química medicinal, 23 parámetros sobre el ADME y 27 sobre toxicidad⁴¹.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

3. Marco metodológico

En este capítulo de la investigación, se presenta el marco metodológico, según Montaña, *et al.* se define este capítulo como:

una herramienta valiosa para el desarrollo de las actividades académicas y científicas, porque establece el rumbo correcto de una investigación; propicia el análisis reflexivo y crítico de los conceptos teóricos que se van a desarrollar en una investigación; orienta a la utilización de pasos y procedimientos para la resolución de problemas, y propicia el desarrollo de la capacidad crítica en la toma de decisiones³⁵ (p. 16).

3.1. Enfoque metodológico

En esta investigación, el enfoque metodológico se basa en el objetivo de evaluar la actividad citotóxica *in vitro* del ácido pentadecanoico, compuesto presente en la esponja marina *Xestospongia testudinaria*, sobre las células de cáncer de mama MCF-7. Además, se realizará un anclaje molecular de manera computacional para observar su comportamiento molecular utilizando distintos softwares.

Para realizar dicha investigación, se analizarán, mediante revisión bibliográfica, algunos ensayos previos relacionados a la actividad citotóxica del ácido pentadecanoico sobre células del cáncer de mama. Por otro lado, de manera *in silico*, se realizará una simulación de anclaje molecular para identificar posibles dianas farmacológicas del ácido pentadecanoico. Se identificará una diana clave de señalización celular como la vía de señalización JAK2/STAT3 y se visualizará de manera computacional cómo se comporta el acoplamiento molecular utilizando softwares especializados.

3.2. Tipo de investigación

El tipo de investigación por el cual se lleva a cabo dicha tesis es revisión bibliográfica cuantitativa, en esta investigación se buscará analizar y sintetizar resultados y datos relevantes en ensayos previos relacionados con la actividad citotóxica del ácido pentadecanoico sobre las células de cáncer de mama. Se recopilará información relevante de los estudios, lo que cual proporcionará mayor entendimiento de la capacidad citotóxica del compuesto activo de la esponja marina *Xestospongia testudinaria*.

También, se recopilará información de artículos científicos, ensayos o estudios experimentales de base de datos académicos con el objetivo de proporcionar una evaluación objetiva y basada en evidencia sobre el impacto del ácido pentadecanoico a nivel celular y computacional para la terapia del cáncer de mama.

3.3. Fuentes de información

Las fuentes de información que se utilizarán para llevar a cabo dicha tesis son revistas científicas y ensayos/estudios experimentales en relacionado al tema de investigación. Este apartado, se define como “la indagación a través de documentos diversos, como pueden ser, por ejemplo, textos, revistas, grabaciones de audio y de video, prensa, etc.”³⁶ (p. 536).

Se realizará la búsqueda de información en revistas, artículos y ensayos en bases de datos confiables como Google académico, PubChem, Redalyc, Elsevier, Clinical Key, Pub Med, Scielo, entre otras. Para buscar información más específica con respecto al tema de investigación, se utilizarán términos claves como cáncer de mama, actividad citotóxica, ácido pentadecanoico, células de cáncer de mama, vía de señalización JAK/STAT, esponja marina, *Xestospongia testudinaria*, anticancerígeno, entre otras.

3.4. Criterios de búsqueda

Tabla 4. Criterios de búsqueda

Objetivos	Descriptores	Motores de búsqueda	Temporalidad	Idioma	Nivel de evidencia
<p>Analizar la capacidad citotóxica reportada en modelos <i>in vitro</i> sobre líneas celulares MCF-7 del ácido pentadecanoico presente en la esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i>.</p>	<p>Citotoxicidad del ácido pentadecanoico de la esponja marina contra las células de cáncer de mama humano MCF-7.</p> <p>Ensayos <i>in vitro</i></p> <p>Línea celular MCF-7</p>	<p>PubMed, Scielo, Google académico</p>	<p>2014-2024</p>	<p>Inglés/español</p>	<p>Artículos desde el nivel 1 hasta el 5, según David Sackett</p>
<p>Distinguir la diana farmacológica sobre la cual sería efectivo el mecanismo citotóxico del ácido pentadecanoico en células de cáncer de mama.</p>	<p>Función del ácido pentadecanoico en cáncer de mama.</p> <p>Vía de señalización</p> <p>JAK/STAT</p> <p>Actividad citotóxica del compuesto activo</p>	<p>PubMed, Scielo, Google académico</p>	<p>2014-2024</p>	<p>Inglés/español</p>	<p>Artículos desde el nivel 1 hasta el 5, según David Sackett</p>

	en ciclo celular del cáncer de mama. Señalización celular				
Ilustrar la actividad citotóxica del ácido pentadecanoico presente en la esponja marina <i>Xestospongia</i> <i>testudinaria</i> en modelos <i>in silico</i> de anclaje molecular.	Anclaje molecular JAK2 Ácido pentadecanoico	Researchgate, PubMed, Protein Data Bank (PDB)	2014-2024	Inglés/español	Artículos desde el nivel 1 hasta el 5, según David Sackett

Fuente: Elaboración propia, 2024

3.5. Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 5. Criterios inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos en inglés y español	Artículos de otros idiomas que no sean en español e inglés
Artículos que analicen cierta actividad citotóxica del ácido pentadecanoico sobre células de cáncer de mama, en la línea	Artículos sobre distintos tipos de cáncer en específico o no sobre el cáncer de mama

celular MCF-7	
Estudios científicos donde reporten resultados experimentales de la actividad citotóxica del compuesto activo	Estudios en donde no reportan resultados numéricos experimentales ni información de tipo cualitativa sobre la actividad citotóxica del compuesto activo
Estudios en donde utilicen modelos <i>in vitro</i> o <i>in silico</i> relacionado a la actividad citotóxica del compuesto activo	Investigaciones que no se evidencie la actividad citotóxica del ácido pentadecanoico
Artículos en donde se explica mecanismo de acción o dianas farmacológicas del compuesto activo en células de cáncer de mama	Artículos en donde no identifican ninguna posible diana farmacológica para el compuesto activo
Estudios sobre el cáncer de mama	Estudios sobre cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de piel u otro estudio que no incluya cáncer de mama
Estudios que investiguen sobre la bioactividad del ácido pentadecanoico para generar análisis de los resultados de la investigación	Estudios que no investiguen la bioactividad del ácido pentadecanoico
Artículos sobre los métodos analíticos utilizados de manera <i>in vitro</i> en los ensayos previos sobre el la actividad citotóxica ácido pentadecanoico	Artículos que no exponen sobre ensayos de la actividad citotóxica ácido pentadecanoico para desarrollar el primer objetivo de la investigación

Fuente: Elaboración propia, 2024

3.6. Etapas de la investigación por objetivos

3.6.1. Etapa de investigación para el objetivo 1

1. Primeramente, se realizará revisión bibliográfica, en donde se recopila datos que se encuentra en revistas científicas y estudios que reporten ensayos *in vitro* sobre la actividad citotóxica del ácido pentadecanoico y/o extractos de la esponja marina *Xestospongia testudinaria* sobre la línea celular MCF-7.
2. Posteriormente, se clasifica el tipo de ensayo *in vitro* de cada estudio encontrado, en donde se resalta el compuesto a utilizar, el cual se trata del ácido pentadecanoico, además se especifica el tipo de ensayo (migración e invasión, viabilidad celular, interacciones, entre otros).
3. Se realiza una extracción y análisis de la información de datos relevantes, tales como los valores de IC50, alteraciones celulares, concentraciones, entre otros.
4. Finalmente, se ordena la información en tabla para mayor orden y entendimiento, en donde se interpreta los hallazgos, se discute la efectividad del ácido pentadecanoico como agente citotóxico y su importancia en la proliferación del cáncer, además como la sinergia con otros medicamentos.

3.6.2. Etapa de investigación para el objetivo 2

1. Se realiza revisión de la literatura existente, en donde se explique o mencione posibles dianas moleculares para el ácido pentadecanoico, y que involucren la vía de señalización JAK2/STAT3.
2. Se analiza la vía JAK2/STAT3, en donde se estudia la manera en la que esta vía influye en el mantenimiento, supervivencia y proliferación del cáncer de mama, lo que resalta la importancia de la inhibición de esta vía.

3. Se hace una integración del posible mecanismo del compuesto ácido pentadecanoico sobre la vía de señalización JAK2/STAT3 como posible agente citotóxico.

3.6.3. Etapa de investigación para el objetivo 3

1. Se selecciona la proteína diana del ácido pentadecanoico, la cual es la JAK2 en la vía de señalización, específicamente la tirosina 221.
2. Se prepara el ligando y la proteína utilizando softwares como Discovery Studio. En la preparación, se elimina moléculas de agua, ligandos que previamente presentaban, entre otros.
3. Se realiza el acoplamiento molecular utilizando Swissdock acoplado con AutoDock Vina, y utilizando las coordenadas correctas de la tirosina diana.
4. Finalmente, se realiza el análisis de las posibles interacciones con aminoácidos cercanos y se identifican los tipos de enlaces que se formarán.

3.7. Tratamiento de la información

Para el tratamiento de la información, este se basó en un enfoque revisión bibliográfica cuantitativa, complementado con análisis *in silico*, lo cual permite visualizar lo que se dice en la literatura sobre la actividad citotóxica del ácido pentadecanoico en artículos teóricos y experimentales.

La información una vez recolectada fue organizada y analizada de tal manera que correspondan con los objetivos planteados para dicha investigación. Esto permite estructurar los datos de manera sistemática y por lo que facilitará la comparación entre cada estudio y por ende definir una conclusión de la actividad biológica según lo que expone en cada ensayo.

Además, la información se estructura en tablas analizando criterios como el tipo de ensayo, los resultados obtenidos en los ensayos *in vitro*, también se analizarán las

interacciones que se obtendrán en el docking, así como también el perfil toxicológico, farmacocinético, etc.

3.8. Categorías de análisis

Los aspectos o categorías de análisis que se incluirán en esta investigación se observan en la siguiente tabla:

Tabla 6. Categorías de análisis

Objetivo específico	Categoría	Subcategoría	Definición conceptual	Definición procedimental
Analizar la capacidad citotóxica reportada en modelos <i>in vitro</i> sobre líneas celulares MCF-7 del ácido pentadecanoico presente en la esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i> .	Capacidad citotóxica reportada en ensayos <i>in vitro</i>	Ensayo de viabilidad, apoptosis, migración e invasión.	Técnicas utilizadas para medir la actividad biológica del compuesto sobre células tumorales.	Extraer información relevante que respalde la actividad biológica descrita en la literatura sobre la actividad citotóxica del ácido pentadecanoico.
Distinguir la diana farmacológica sobre la cual sería efectivo el mecanismo citotóxico del ácido pentadecanoico en células de cáncer de mama.	Diana farmacológica sobre la cual actúa el ácido pentadecanoico	JAK2/STAT3 Tyr 221	Vía de señalización sobre la cual actuaría, específicamente sobre la tirosina 221.	Analizar las interacciones que se generan, la manera en la que inhibe o disminuye la función de la tyr 221 y cómo esta influye en la función de la vía de señalización JAK2/STAT3.
Ilustrar la actividad citotóxica del ácido	Actividad citotóxica del	Tyr 221, interacciones	Diana molecular en la cual se une	Analizar el acoplamiento molecular para identificar

<p>pentadecanoico presente en la esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i> en modelos <i>in silico</i> de anclaje molecular.</p>	<p>ácido pentadecanoico en modelo <i>in silico</i></p>	<p>moleculares, puentes de hidrógeno, interacción Van der Waals, etc.</p>	<p>el ácido pentadecanoico para ejercer su función. Interacciones generadas con otros aminoácidos cercanos al sitio de unión.</p>	<p>enlaces formados y la unión del ácido pentadecanoico junto con la tyr 221.</p>
--	--	---	---	---

Fuente: elaboración propia, 2025

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

4. Análisis de resultados

Este capítulo de la investigación, se basará en el análisis de los resultados obtenidos según objetivos o enfoque de la investigación. Específicamente, se analizará la capacidad citotóxica del ácido pentadecanoico reportada en ensayos que se han realizado de manera *in vitro* sobre líneas celulares de cáncer de mama MCF-7, así como la metodología utilizada y las conclusiones que se obtuvieron en cada estudio. Además, se explicará la diana sobre la cual tiene efecto el ácido pentadecanoico según el mecanismo citotóxico de éste, así como la importancia de esta vía en el desarrollo o la proliferación del cáncer de mama, la cual se trata de la vía de señalización JAK2/STAT3. Finalmente, se demostrará de manera *in silico* anclaje molecular del ácido pentadecanoico con su diana, la cual es la JAK2, y las implicaciones de esta interacción. Se explicará el perfil farmacocinético, el perfil de toxicidad y la química medicinal de este compuesto activo.

4.1. Análisis de la capacidad citotóxica reportada en modelos *in vitro* sobre líneas celulares MCF-7 del ácido pentadecanoico presente en la esponja marina *Xestospongia testudinaria*.

Para este primer apartado de resultados para el primer objetivo de la investigación, se sintetiza información de aspectos importantes, tales como la metodología utilizada en el ensayo *in vitro*, las conclusiones que obtuvieron en el estudio así también como el tipo de ensayo del cual se trata. La inclusión de ensayos *in vitro* en la investigación aporta valor científico fundamental, lo que permite comprender y visualizar los efectos de un compuesto sobre cierta línea células en condiciones específicas, además proporciona datos concretos que respaldan la hipótesis planteada sobre la citotoxicidad que se ha observado en la literatura. En la siguiente tabla, la tabla 7, se puede observar síntesis de varios estudios *in vitro* sobre el ácido pentadecanoico sobre la línea celular MCF-7 de cáncer de mama.

Tabla 7. Ensayos *in vitro* sobre la actividad anticancerígena del ácido pentadecanoico en líneas celulares MCF-7 de cáncer de mama

Tipo de ensayo	Año de publicación	Metodología	Conclusión	Referencia
<p>1) Evaluación de los efectos anticancerígenos del ácido pentadecanoico en células de carcinoma de mama humano MCF-7 células madre una línea celular con mayor movilidad, invasividad y propiedades de células madre</p>	<p>2020</p>	<p>Se seleccionó la línea celular MCF-7 para el estudio de los efectos anticancerígenos del ácido pentadecanoico. En este estudio se emplearon distintas técnicas para analizar estos efectos, así como lo es el ensayo de migración e invasión celular, en donde se prepararon placas celulares con y sin ácido pentadecanoico y se incubaron 48 horas, luego de ese tiempo, se tiñeron las células y se observó el movimiento celular.</p>	<p>El ácido pentadecanoico ejerció efectos citotóxicos selectivos en MCF7-/SC y suprime la capacidad migratoria e invasiva de MCF-7/SC. Además, este compuesto suprime la señalización JAK2/STAT3 inducida por la interleucina-6, indujo el arresto del ciclo celular en la fase sub-G1 y favorece la apoptosis. En este ensayo, se obtuvo valores de IC50 para el ácido pentadecanoico de $155,5 \pm 9,55 \mu\text{M}$ a las 24 horas y $119 \pm$</p>	<p>To NB, Nguyen YT-K, Moon JY, Ediriweera MK, Cho SK. Pentadecanoic acid, an odd-chain fatty acid, suppresses the stemness of MCF-7/SC human breast cancer stem-like cells through JAK2/STAT3 signaling. <i>Nutrients</i> [Internet]. 2020 [citado el 17 de febrero de 2025];12(6):1663. Disponible en: https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1663</p>

<p>cancerosas en comparación con las células MCF-7 parentales.</p>		<p>Se realizó la evaluación del crecimiento de mamíferas, para esto se cultivaron las células en placas de ultra-baja adhesión con un medio y se midió la formación de esfera. Posteriormente se realizó un análisis, por medio de Western blot, de la vía JAK2/STAT3, se evaluó la respuesta de la vía tras la estimulación con IL-6 y cómo actúa el ácido pentadecanoico en esta vía. Finalmente se realizó un análisis del ciclo celular por medio de citometría de flujo.</p>	<p>5,21 μM a las 48 horas.</p>	
<p>2) Ensayo del potencial citotóxico de <i>Xestospongia testudinaria</i> realizado mediante el ensayo de</p>	<p>2023</p>	<p>Para llevar a cabo este ensayo, primeramente, se recolectaron muestras de la esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i> específicamente del Mar Rojo, posteriormente, se preparó el</p>	<p>De este estudio se concluye que, el extracto de <i>Xestospongia testudinaria</i> tuvo efecto inhibitor sobre la proliferación e invasión de células de cáncer de mama y que tiene la capacidad</p>	<p>Alkhalaiwi F, Fadil S, Aljoud F, Yonbawi A, Ashi A, Hareeri R, et al. Evaluación de la citotoxicidad del extracto metanólico de la esponja marina del Mar Rojo <i>Xestospongia testudinaria</i> y sus compuestos relacionados contra células</p>

<p>bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio y alteraciones morfológicas en la línea celular MCF-7.</p>		<p>extracto. Se seca la muestra, se pulveriza antes de someterla a una extracción con el compuesto metanol.</p> <p>Para este ensayo, se va a ocupar la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7, la cual es una línea celular utilizada para investigaciones oncológicas. Para evaluar la citotoxicidad del extracto, se utiliza el ensayo con MTT. En placas de 96 pozos se cultivaron las células MCF-7 para luego añadirles distintas concentraciones del extracto. Luego de 24 horas, se realiza el ensayo con solución MTT para permitir la formación de formazán. Además, se evaluó la morfología celular MCF-7, tratadas con el extracto, para determinar si hubo signos de</p>	<p>de inducir apoptosis, por lo tanto, se considera a esta especie de esponja marina, una fuente rica y prometedoras para posible tratamiento contra el cáncer de mama. Se observó una disminución significativa de la viabilidad celular de MCF-7 con un valor de IC50 de 39,8 µg/ml.</p>	<p>de cáncer de mama humano MCF-7. Cáncer de mama (Dove Med Press) [Internet]. 2023 [citado el 27 de febrero de 2025];15:879–90. Disponible en: https://www.dovepress.com/evaluaci%C3%B3n-de-citotoxicidad-del-extracto-de-esponja-marina-para-tratamiento-del-c%C3%A1ncer-de-mama-peer-reviewed-fulltext-article-BCTT</p>
---	--	--	--	---

		apoptosis. Posteriormente, se cuantificó la apoptosis, tiñendo las células con anexina V y yoduro de propidio, y finalmente, se realizó un ensayo de migración celular por medio de cicatrización de una herida.		
--	--	--	--	--

<p>3) Ensayo sobre el efecto de la terapia combinada de tamoxifeno y ácido pentadecanoico en las células de cáncer de mama con subexpresión de ER-α MCF-7.</p>	<p>2022</p>	<p>Para este estudio, se utilizó la línea celular MCF-7 y de células madre del cáncer de mama, para ensayos de resistencia del tamoxifeno en ambos tipos de células. Se cultivaron células tratadas con diferentes concentraciones de ácido pentadecanoico y tamoxifeno, realizando ensayos de viabilidad celular (MTT), apoptosis (citometría de flujo con anexina V/PI), y expresión génica (qRT-PCR) para analizar la regulación de genes clave en la resistencia a fármacos.</p>	<p>Se observaron efectos sinérgicos en cuanto a la combinación de tamoxifeno y el ácido pentadecanoico sobre las células cancerígenas, en donde promovieron la apoptosis y detención en la fase sub G1 del ciclo celular, además, favoreció la reexpresión de receptores de estrógenos alfa y bloqueo la transición epitelial-mesenquimal. Se concluye con que la acción del tamoxifeno solo no logra un efecto mejor a comparación de cuando se utiliza en combinación con el ácido pentadecanoico. Además, con respecto a los valores de índice de combinaciones, el tamoxifeno y el ácido pentadecanoico se observó sinergia, obteniendo valores de</p>	<p>To NB, Truong VN-P, Ediriweera MK, Cho SK. Effects of combined pentadecanoic acid and tamoxifen treatment on tamoxifen resistance in MCF-7/SC breast cancer cells. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 [citado el 27 de febrero de 2025];23(19):11340. Disponible en: https://www.mdpi.com/1422-0067/23/19/11340</p>
--	-------------	--	--	---

			0.77, 0.76 y 0.40 con concentraciones de ácido pentadecanoico se 50, 75 y 100 μ M respectivamente.	
--	--	--	--	--

<p>4) Ensayo sobre la actividad anticancerígena del ácido pentadecanoico sobre células HeLa y MCF-7</p>	<p>2019</p>	<p>Los metabolitos se extrajeron mediante maceración con metanol a temperatura ambiente. La separación y purificación de los metabolitos se realizó mediante fraccionamiento y cromatografía en columna. La toxicidad se examinó mediante el ensayo de letalidad de la artemia, y se analizó la actividad anticancerígena de los aislados tóxicos contra células HeLa. Se utilizó cromatografía de gases-espectrometría de masas para identificar los compuestos presentes en el aislado.</p>	<p>La actividad anticancerígena de los aislados tóxicos de esponjas de <i>X. testudinaria</i> se correlacionó positivamente con la inhibición del crecimiento de células cancerosas. En total, se identificaron 21 compuestos en el aislado tóxico; se identificaron tres grupos de compuestos: ácidos grasos, dentro y ésteres, terpenoides e hidrocarburos, y dentro de los ácidos grasos se incluye el ácido pentadecanoico como parte de los compuestos anticancerígenos que se aislaron.</p>	<p>Swantara MD, Rita WS, Suartha N, Agustina KK. Actividades anticancerígenas del aislado tóxico de la esponja <i>Xestospongia testudinaria</i>. Mundo veterinario [Internet]. 2019 [citado el 13 de marzo de 2025];12(9):1434–40. Disponible en: http://dx.doi.org/10.14202/vetworld.2019.1434-1440</p>
---	-------------	---	---	---

<p>5) Ensayo de viabilidad celular para evaluar los efectos de ácido pentadecanoico en diversas líneas celulares</p>	<p>2023</p>	<p>La metodología del estudio consistió en ensayos de viabilidad celular para evaluar los efectos del ácido pentadecanoico (C15:0) en diversas líneas celulares. Se realizaron análisis bioquímicos para examinar su influencia en la función mitocondrial, la regulación de la inflamación y otros procesos celulares claves relacionados con la longevidad. Estos experimentos ayudaron a comparar las actividades del ácido pentadecanoico con otros compuestos conocidos por sus efectos en la longevidad.</p>	<p>El ácido pentadecanoico mostró una capacidad para modificar la actividad de varias rutas celulares claves involucradas en la longevidad. La mejora de la función mitocondrial es especialmente relevante, ya que se asocia con la reducción de los efectos del envejecimiento celular y con el mantenimiento de la homeostasis celular. Estos resultados refuerzan la idea de que este ácido graso esencial podría desempeñar un papel importante en la prevención de enfermedades metabólicas y en la promoción de la salud en la vejez.</p>	<p>Venn-Watson S, Schork NJ. Pentadecanoic acid (C15:0), an essential fatty acid, shares clinically relevant cell-based activities with leading longevity-enhancing compounds. <i>Nutrients</i> [Internet]. 2023 [citado el 13 de marzo de 2025];15(21):4607. Disponible en: https://www.mdpi.com/2072-6643/15/21/4607</p>
--	-------------	--	--	--

<p>6) Ensayo de viabilidad celular enfocado en evaluación de actividad biológica de ácidos grasos como el ácido pentadecanoico y ensayos de migración de las células</p>	<p>2021</p>	<p>Para este estudio, se utilizaron ensayos de viabilidad celular y análisis bioquímicos para evaluar el efecto de los ácidos grasos de cadena impar en la actividad de histona desacetilasa 6 en diversas líneas celulares, incluyendo MCF-7. Estos ensayos permitieron determinar la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de histona desacetilasa 6 y su impacto en la regulación de la expresión génica relacionada con procesos de metástasis en células de cáncer de mama.</p>	<p>Los resultados indican que los ácidos grasos de cadena impar, como el C15:0, actúan como inhibidores selectivos de histona desacetilasa 6, afectando la migración y la invasión celular en líneas celulares MCF-7. Estos hallazgos sugieren que el ácido pentadecanoico podría tener aplicaciones terapéuticas en el tratamiento del cáncer de mama al modular la actividad de histona desacetilasa 6 y los procesos asociados de metástasis.</p>	<p>Ediriweera MK, To NB, Lim Y, Cho SK. Odd-chain fatty acids as novel histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitors. Biochimie [Internet]. 2021 [citado el 15 de marzo de 2025];186:147–56. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2021.04.011</p>
--	-------------	--	--	--

Fuente: Elaboración propia, 2025

La información de la tabla 7 incluye estudios que aplican distintas técnicas de ensayos en donde se evalúa la viabilidad celular, ensayos de migración e invasión, apoptosis y combinación con otros medicamentos oncológicos. También, se recolectaron datos de concentración mínima inhibitoria, análisis de la vía de señalización molecular, entre otros aspectos.

Estos datos recopilados en la tabla anterior, aporta evidencia solida sobre la eficacia y los efectos biológicos del compuesto activo anticancerígeno, además la presencia de resultados consistentes en distintos estudios enriquece la hipótesis de su actividad citotóxica, tal como la capacidad para reducir la viabilidad celular, inducir apoptosis, inhibir la migración e invasión de las células cancerosas hacia otras zonas.

Otro aspecto relevante de los ensayos, es el valor de IC50 lo que brinda una idea de las concentraciones que son capaces de generar efecto al menos al 50% de células inhibidas. Además, la inclusión de estudios de terapia combinada como lo es el tamoxifeno con el ácido pentadecanoico, amplía el espectro terapéutico del compuesto activo, lo que sugiere nuevas estrategias para el tratamiento contra el cáncer utilizando medicamentos que ya existen y que han fallado por presencia de resistencia.

Con respecto al primer ensayo *in vitro* sobre la actividad anticancerígena del ácido pentadecanoico de la tabla 7, se demostró que el ácido pentadecanoico ejerció efecto citotóxico en las células cancerosas de la línea celular MCF-7/SC así también en MCF-7, aunque en menor efectividad y a pesar de ser un estudio dirigido a MCF-7/SC, se pudo visualizar que el ácido pentadecanoico también tuvo efecto anticancerígeno en MCF-7 por la comparación de ambas líneas, siendo la línea de células madres una derivada de la línea celular de cáncer de mama MCF-7. Se logró visualizar como el ácido pentadecanoico ejerce efectos citotóxicos dependientes del tiempo y la concentración en micromolar del ácido pentadecanoico⁵.

El ácido pentadecanoico mostró efectos anticancerígenos contra células madre/MCF-7 de carcinoma de mama humano. Además, redujo la señalización JAK2/STAT3 inducida

por interleucina-6. En poblaciones de células madre CD44 +/CD24- derivadas de células de cáncer de mama humano, la señalización JAK2/STAT3 es esencial para el mantenimiento. Por lo tanto, apuntar a la señalización JAK2/STAT3 se considera un enfoque terapéutico viable. Además, causó un arresto del ciclo celular en la fase sub-G1 en células MCF-7/SC⁵.

Con respecto al estudio de Alkhalaiwi, *et al.*, el IC50 a las 48 horas en células MCF-7 fue de un valor de 39,8 µg/mL, este dato indica la concentración del extracto de la esponja marina necesaria para reducir la viabilidad de las células en un 50%; considerando el criterio de IC50 establecido por el Instituto Nacional del Cáncer, un valor menor a 50 µg/mL indica tener buena actividad citotóxica; un valor menor a 30 µg/mL indica que es muy potente, por lo que no requiere tanta concentración para llegar a un 50% con respecto a la viabilidad de las células. Además, no se mostró toxicidad significativa en células normales, lo que sugiere tener capacidad de ser selectiva con las células tumorales^{3,53}.

Las células MCF-7 mostraron una disminución dependiente de la dosis en su proliferación, se visualizaron cambios morfológicos como el encogimiento de las células, fragmentación, alteraciones en la membrana plasmática y reducción de la cantidad de células, con esto se puede confirmar la capacidad de la esponja como anticancerígeno³.

Además, en cuanto a la capacidad para inducción de la apoptosis, el extracto aumentó la apoptosis en 3,7 veces en comparación con el control, esto confirma que la reducción de viabilidad de las células se da por el mecanismo de muerte celular programa y que el extracto podría inducir el proceso de manera eficaz. En adición, se visualizó un bloqueo en la fase G1/G0 en las células tratadas con el extracto, esto indica que podría, también ser capaz de impedir la progresión del ciclo celular, deteniendo la proliferación³.

Existió una reducción significativa en la migración celular a las 24 horas y 48 horas ($p < 0,001$), indicando que la movilidad de las células fue reducida por el efecto anti-metastásico. Además, la disminución de la expresión de MMP-2 y MMP-9, las cuales son enzimas que degradan la matriz extracelular y hacen posible la invasión y el proceso de metástasis del cáncer; el extracto mostró que es capaz de reducir la expresión de ambas enzimas, confiriendo al extracto la capacidad de ser un potencial anti-metastásico³.

En el estudio realizado por Ngoc Bao To, *et. al.*, sobre el efecto de la terapia combinada de tamoxifeno y ácido pentadecanoico en las células de cáncer de mama con subexpresión de ER- α MCF-7, esta combinación de compuestos, de manera sinérgica, provocaron la apoptosis y la acumulación de células sub-G1, y suprimió la transición epitelial-mesenquimal. La exposición a esta combinación induce la reexpresión de ER- α a nivel transcripcional y proteico, junto con la supresión de vías de señalización críticas para la supervivencia, como MAPK, EGFR y mTOR. En conjunto, la disminución de la expresión de ER- α se restableció mediante el tratamiento con ácido pentadecanoico, lo que resultó en la reversión de la resistencia al tamoxifeno. En general, el ácido pentadecanoico muestra el potencial de mejorar la eficacia de la terapia endocrina en el tratamiento de células de cáncer de mama con subexpresión de ER alfa⁷⁵.

En el estudio por Swantara, *et al.*, con respecto a los resultados que mostraron los extracto de *Xestospongia testudinaria* presentaron actividad anticancerígena significativa con un IC50 de 2.273ppm, lo que le confiere la capacidad potencial terapéutico como tratamiento para el cáncer de mama, siendo el ácido pentadecanoico uno de los principales compuestos identificados, además fue un factor clave de esta actividad, debido a su capacidad de inhibición sobre la proliferación de las células cancerígenas¹.

En el estudio, el ácido pentadecanoico demostró actividades relevantes en diversas líneas celulares, incluida la línea celular MCF-7, que es un modelo de cáncer de mama. El ácido pentadecanoico mostró efectos significativos en la inhibición de la proliferación celular y en la regulación de biomarcadores asociados con la inflamación y el cáncer, similares a los efectos observados con la rapamicina. Estos resultados respaldan el potencial terapéutico del ácido pentadecanoico, sugiriendo su utilidad en tratamientos anticancerígenos y en la mejora de la longevidad³⁹.

En el ensayo realizado por Ediriweera, *et al.*, mostró que el ácido pentadecanoico tiene un impacto importante en cuanto a la inhibición de la migración e invasión de las células, los cuales son dos procesos claves en la metástasis. En el ensayo de migración celular

se evidenció que el ácido pentadecanoico tiene la capacidad de reducir significativamente la migración de las células MCF-7 a través de una matriz extracelular, lo que indica un potencial inhibidor sobre la motilidad celular. Por otro lado, la inhibición de histona desacetilasa 6 por el ácido pentadecanoico parece ser un mecanismo clave, debido a que la desacetilación de proteínas asociadas con la dinámica de los microtúbulos afecta de manera negativa la movilidad celular, por medio del bloqueo de la formación de estructuras necesarias para la invasión celular. Estos resultados sugieren que el ácido pentadecanoico podría tener un efecto terapéutico en la reducción de la metástasis del cáncer de mama, al interferir con procesos fundamentales⁷⁶.

Finalmente, de modo general, se pudo observar y entender mediante resultados obtenidos de los ensayos *in vitro* sobre la actividad anticancerígena del ácido pentadecanoico sobre la línea celular MCF-7 muestra un impacto de manera significativa en cuanto a la detención a procesos de migración de células, proliferación del cáncer de mama, así también como la viabilidad celular. Este compuesto demostró, además, ser capaz de provocar la apoptosis celular del cáncer de mama, bloqueando la producción de éstas. Por otro lado, el ácido pentadecanoico podría funcionar de manera eficaz en combinación con otros fármacos como lo es el tamoxifeno de una manera sinérgica induciendo la apoptosis en la reversión de resistencia al tamoxifeno.

Con respecto a lo anterior, se obtuvieron valores de concentraciones inhibitorias del 50% o bien, conocido por sus siglas IC50, estos valores de IC50 para el ácido pentadecanoico en células MCF-7 mostraron una actividad significativa al aumentar su efecto citotóxico con el tiempo, en donde a las 24 horas transcurridas, el valor de IC50 fue de $155,5 \pm 9,55 \mu\text{M}$, por otro lado, a las 48 horas transcurridas, su valor de IC50 obtenido fue de $119 \pm 5,21 \mu\text{M}$. Estos resultados indican que el efecto citotóxico del ácido pentadecanoico es dependiente del tiempo, esto sugiere que, al tener mayor contacto con este compuesto activo, mejor capacidad inhibitoria tendrá sobre la proliferación celular.

Por otro lado, también se obtuvo el valor de IC50 del extracto de la esponja marina *Xestospongia testudinaria*, el cual fue de $39,8 \mu\text{g/ml}$ en células MCF-7, este resultado sugiere

que el ácido pentadecanoico podría tener mayor efecto citotóxico al estar en conjunto con otros compuestos por las interacciones sinérgicas con estos compuestos que también podrían presentar capacidades anticancerígenas.

En cuanto al efecto combinado del tamoxifeno con el ácido pentadecanoico en el crecimiento celular MCF-7, se calcularon los valores de índice de combinación, en donde se utilizaron concentraciones de ácido pentadecanoico de 50, 75 y 100 μM con tamoxifeno de 10 μM ; se obtuvieron valores de índice de combinación de 0.77, 0.76 y 0.40 respectivamente con las concentraciones de ácido pentadecanoico. Teniendo en cuenta que hay sinergia cuando el índice de combinación es menor a 1, con respecto a los resultados obtenidos, estos indican que existe sinergia entre estos dos compuestos, sugiriendo que el ácido pentadecanoico resensibilizó eficazmente las células MCF-7 al tamoxifeno.

4.2. Diana farmacológica sobre la cual sería efectivo el mecanismo citotóxico del ácido pentadecanoico en células de cáncer de mama.

En el contexto de la patología, cáncer de mama, estas células utilizan varias vías de señalización para mantener y/o aumentar la proliferación descontrolada, migración e invasión y también como defensa para adquirir resistencia a los tratamientos. Dentro de las vías involucradas, se encuentra la vía MAPK, P13K-AKT, como se muestra en la figura 6, la vía de señalización MAPK está involucrada en procesos de proliferación y diferenciación celular, mientras que la vía de señalización P13K-AKT está involucrada en el crecimiento y supervivencia de las células cancerosas. Otra vía de señalización, JAK2/STAT3, la cual es una vía muy estudiada como diana farmacológica, ya que cumple funciones esenciales en la regulación de procesos celulares como el crecimiento, la diferenciación celular y la apoptosis⁵¹.

La vía JAK2/STAT3 es una alternativa relevante en el cáncer de mama con receptores hormonales positivos, que se asocia con el aumento de la proliferación celular y la adquisición de resistencia al tratamiento. Se ha descubierto que STAT3 se activa de forma constitutiva en una alta proporción de todos los subtipos de cáncer de mama. Como se detalla anteriormente, la señalización JAK-STAT puede ser activada por una serie de receptores⁵⁰.

Esta vía de señalización desempeña un papel clave en la supervivencia y progresión del cáncer de mama. La inhibición de esta vía reduce la viabilidad celular, la invasión y la migración, y también induce la apoptosis celular en el cáncer de mama. El mecanismo molecular por el cual la cascada de señalización JAK2/STAT3 regula en última instancia la apoptosis y el crecimiento del tumor de mama se ha demostrado por la señalización STAT3 anormal en células malignas⁵².

La activación de la vía de JAK2/STAT3 es común encontrarse en muchos tumores sólidos humanos y desempeña funciones biológicas esenciales en cuanto al desarrollo de neoplasias malignas, esta vía de señalización desempeña funciones importantes en muchos tumores sólidos. Su activación persistente y los efectos de la vía JAK2/STAT3 son los encargados de la presencia de supervivencia, proliferación, angiogénesis, la evasión inmunitaria del organismo, sus capacidades de resistir a la apoptosis, la carcinogénesis y la metástasis en células humanas⁵².

Como se comenta anteriormente, la inhibición de esta vía podría reducir la proliferación del cáncer de mama. Esta señalización oncogénica se le confiere a la interrupción de la señalización JAK2/STAT3 regulada en la neoplasia, tal como la secreción de ligandos por las células oncogénicas y también por las células del microambiente tumoral, esto permite a la vía la capacidad de activarse de forma persistente⁵².

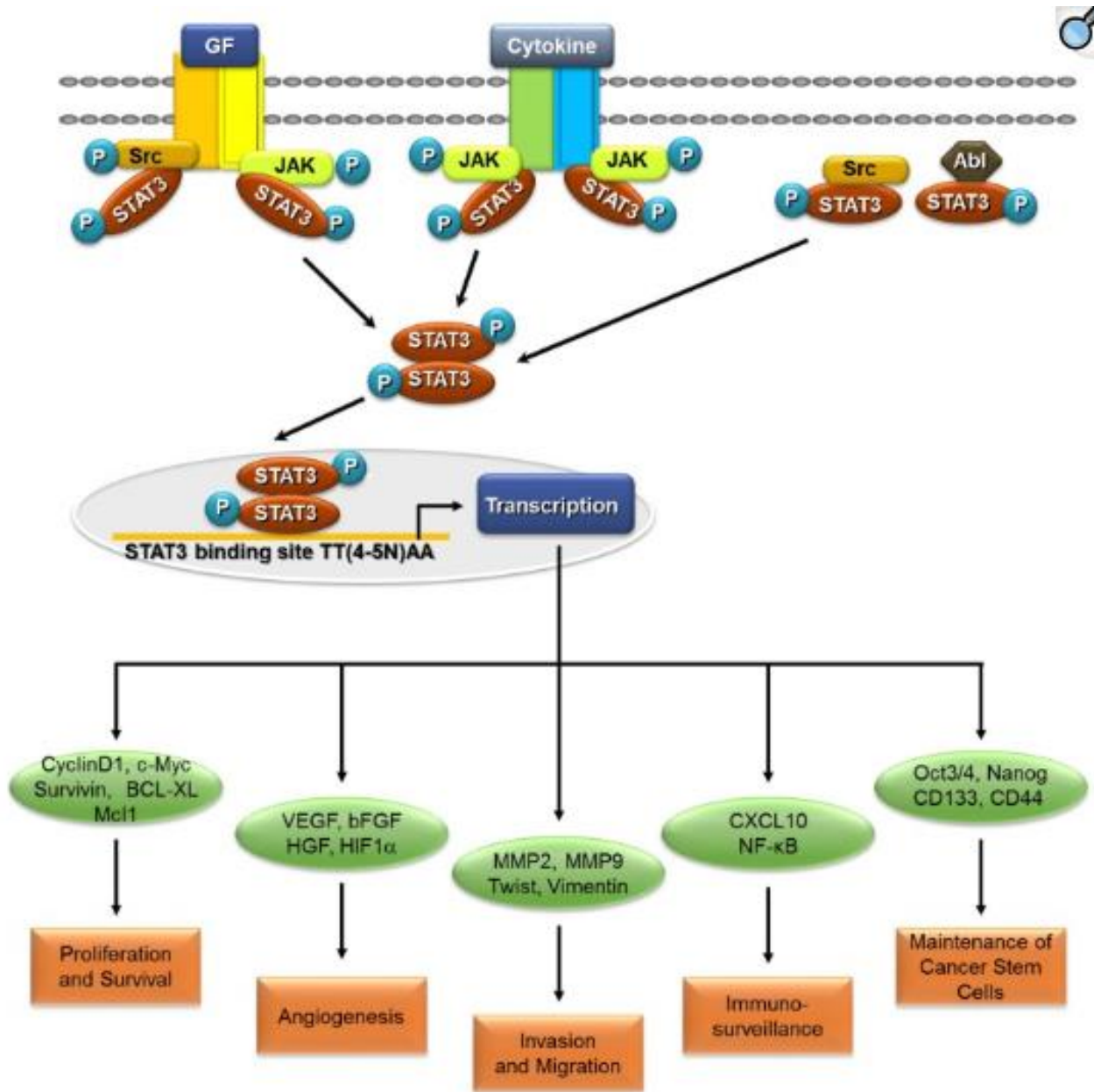
En el cáncer de mama, el mecanismo molecular de la tumorigénesis puede ser por la activación de la señalización STAT3/VEGF mediada por ROS, estimulación de IL-6/JAK2/STAT3, fosforilación de JAK2 y STAT3, por lo tanto, en los posibles mecanismos

de acción de los tratamientos se incluye, por medio de la inhibición de JAK2, supresión de la expresión de c-Myc, ciclina D1, Bcl-xL, survivina y VEGF⁵².

Se ha evidenciado el papel oncológico potencial de la transductora de señales y activadora de la transcripción, el cual está constitutivamente activado en varias líneas celulares de tumores, en estos se incluye, además del cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de piel y cáncer de próstata⁵².

La activación de la vía JAK2/STAT3 se lleva a cabo de la siguiente manera, la JAK quinasa Janus inactiva sufre cambios conformacionales una vez activa por medio de fosforilación, iniciada por alguna citocina, y se convierte en JAK activa o p-JAK, de esta manera queda fosforilada los receptores de residuos de JAK en el citoplasma, lo que lleva al reclutamiento de sitios de unión de STAT3, STAT3 se transloca al núcleo y cumple funciones importantes de transcripción de genes. Esta vía está relacionada con la expresión de genes, el crecimiento de células, también en la apoptosis. Por otro lado, esta vía de señalización es el inicio por donde da progresión enfermedades como el cáncer, las afecciones neurológicas e inmunoinflamatorias⁶¹.

Figura 10. Vía de señalización JAK2/STAT3



Fuente: imagen tomada de la referencia⁶²

Para esta investigación, se define como diana general, la vía de señalización JAK2/STAT3. Como se observa en la figura 10, donde se muestra procesos claves para la progresión del cáncer de mama; esta vía comienza cuando factores como los de crecimiento o citocinas como las interleucinas, interferones incluso la prolactina; se une a los receptores en la membrana celular, esta unión provoca la activación de la quinasa Janus, una vez activada JAK, crea sitios de unión en el receptor, es este caso se une a proteínas de señalización intracelular, específicamente a STAT3. Una vez que estos dos compuestos se unen, STAT3 es fosforilado en un residuo de tirosina, específicamente Tyr 705, este paso clave permite a STAT3 dimerizarse con otra molécula de STAT3 mediante fosfotirosina y el dominio SH2. El dímero formado se transloca al núcleo, sitio en el cual actúa como factor de transcripción sobre secuencias de ADN⁶².

En condiciones normales, la activación de JAK2/STAT3 está estrictamente regulada y es transitoria. Sin embargo, la activación persistente de la señalización de JAK2/STAT3 se encuentra en muchos tumores sólidos humanos y cumplen funciones biológicas importantes en el desarrollo de neoplasias malignas. El cáncer humano es caracterizado por el crecimiento descontrolado de las células y anormal en el cuerpo. Debido a esto, ya que la vía JAK2/STAT3 puede permitir la expresión de genes involucrados en la división celular, la sobreexpresión de la señalización JAK2/STAT3 puede generar el crecimiento o aparición de cáncer⁵².

Al existir una sobreexpresión de la vía JAK2/STAT3, ésta puede promover la tumorigénesis, el crecimiento tumoral, la supervivencia de las células cancerosas y la metástasis de tumores sólidos. Por lo tanto, estos hallazgos sugieren que apuntar a la vía anormal JAK2/STAT3 en el carcinoma puede tener un gran potencial como un nuevo objetivo terapéutico para la terapia del cáncer⁵².

STAT3 estando en el núcleo, va a cumplir diversas funciones, como la modulación de la expresión de diversos genes que regulan el comportamiento de las células. Con respecto a las funciones que se observan en la figura 10 de cada gen, se incluye, la Ciclina D1, c-Myc, BCL-XL y McI1, estos genes son los encargados de promover la supervivencia y

proliferación celular al inhibir la apoptosis y favorecer el ciclo celular. VEGF, bFGF, HGF y HIF1 α , las cuales son genes claves en la angiogénesis, van a encargarse del proceso mediante el cual los tumores generan nuevos vasos sanguíneos para recibir oxígeno y nutrientes. MMP2, MMP9, Twist y Vimentina facilitan la invasión y migración de las células tumorales al degradar la matriz extracelular y promover características mesenquimales⁶².

Los genes CXCL10 y NF- κ B están implicados en la evasión del sistema inmunológico, permitiendo que las células cancerosas eviten la detección y destrucción por el sistema inmune. Oct3/4, Nanog, CD133 y CD44, genes que favorecen el mantenimiento de las células madre cancerosas, un subgrupo de células tumorales altamente resistentes a los tratamientos convencionales y responsables de la recaída y metástasis⁶².

Por lo tanto, se considera a STAT3 fundamental para el proceso de transducción de las señales de las tirosinas quinasas, como los factores transcripcionales que regulan la expresión de varios genes que contribuyen a la progresión tumoral, la vía de señalización STAT3 se desencadena por señales por parte de las quinasas en este caso de JAK2, y participa en procesos de fosforilación, homodimerización, translocación al núcleo y por lo tanto, unión al ADN, todo esto lleva a la proliferación de células tumorales y metástasis⁶².

El activador transcripcional STAT3 regula varios oncogenes en una variedad de cánceres humanos. Se ha demostrado el papel de la señalización JAK2/STAT3 en la proliferación y supervivencia de células madre cancerosas. Se ha visto que la activación de esta vía está involucrada en la progresión, proliferación, apoptosis, metástasis y quimioresistencia de células madre cancerosas. El ácido pentadecanoico en la pluripotencialidad de MCF-7/SC, reduce la expresión de formas totales y fosforiladas de JAK2 y STAT3 de una manera dependiente de la dosis y el tiempo. Sin embargo, en comparación de ambos, se observó una reducción drástica en las formas fosforiladas de JAK2 y STAT3 en MCF-7/SC, lo que sugiere que el ácido pentadecanoico puede atenuar la vía de señalización JAK2/STAT3 en MCF-7⁵.

La activación constitutiva de STAT3 se debe específicamente a la sobreactivación de la tirosina quinasa Janus del receptor de citocinas como interleucinas, interferones y también el factor de crecimiento. STAT3. La activación de este transductor de señales también resulta necesaria para los procesos de cicatrización de heridas y la migración de células; sin embargo, en presencia de células cancerosas, resulta ser una estrategia atractiva para frenar la invasión y migración de estas células⁶².

Por otro lado, STAT3 regula las células madres cancerosas, promoviendo autorrenovación y confiriéndole la heterogeneidad tumoral, lo que lleva a la resistencia a fármacos, esto debido a la activación de STAT3 por medio de IL-6 o sustancias reactivas de oxígeno, por lo que el bloqueo de esta vía de señalización puede eliminar células con capacidad de autorrenovarse y que además adquieran resistencia a los fármacos⁶².

Retomando el proceso de activación de la vía de señalización JAK2/STAT3, se define como diana específica de la vía a la quinasa Janus 2. JAK2 está unida constitutivamente a los dominios intracelulares de sus receptores de señalización de citocinas y éstas se activan posterior de que el reordenamiento mediado por las citocinas de los receptores establezca un complejo de señalización de receptores. La vía de señalización directa de la quinasa inicia con la fosforilación de los dominios intracelulares, seguida de esto, el reclutamiento y el proceso de fosforilación de transcripción del transductor de señales y el paso de los dímeros de éste al núcleo para iniciar el proceso de transcripción de los genes⁶³.

Las proteínas quinasa Janus comparten estructuras de dominios en donde cada dominio cumple funciones distintas para el buen funcionamiento de JAK2. Dentro de esta estructura JAK2, se encuentran dos terminales fundamentales, se trata del extremo N-terminal y C-terminal. El dominio N-terminal, está conformado por dominios secuenciales de FERM y SH2, las cuales son responsables de distintas interacciones con los receptores, el dominio FERM lo conforman tres pequeños dominios, la ubiquitina, un dominio similar a la proteína de unión a acil CoA y un pliegue similar a la homología de plextrina. Este dominio está en relación con el dominio del medio que es el dominio SH2, y estos dos dominios forman un holodominio de unión al receptor. Dentro de las estructuras FERM-SH2 se han

identificado varios sitios de unión de péptidos del receptor, incluido un sitio de unión box1 en el subdominio FERM F2 y un segundo sitio de unión box2 en el dominio SH2⁶³.

La quinasa Janus es el miembro representativo de la familia, la cual cumple funciones esenciales de señalización para las citocinas e interferones involucrados en el crecimiento y la homeostasis energética, también en la hematopoyesis, la inmunidad y alergia y en las respuestas antivirales, éstos son algunas de las funciones esenciales que cumple la JAK2 en el organismo ⁶³. Por lo que una alteración o inhibición de la proteína en la vía de señalización JAK2/STAT3 también podría ser perjudicial y presentar algunos efectos adversos⁶⁴.

Dentro de los posibles efectos adversos que podrían presentarse, se incluyen la supresión de la respuesta inmune innata, esto se debe a que la inhibición de JAK2/STAT3 reduce la actividad de células NK y macrófagos, los cuales son agentes claves para combatir patógenos. Por otro lado, los macrófagos, cumplen funciones antiinflamatorias y trepadoras, son dependientes de STAT3 para su diferenciación celular, por lo que su inhibición puede alterar el equilibrio entre los macrófagos M1 y M2, lo que puede provocar daños a nivel tisular⁶⁴.

Por otro lado, la inhibición de la vía de señalización JAK2/STAT3, STAT3 juega un papel fundamental en la diferenciación de linfocitos T, especialmente en la generación de células T reguladoras y células Th17. Al inhibir este transductor de señales se puede generar un desequilibrio entre Th1 y Treg, por lo que se contribuye a respuestas inflamatorias exacerbadas. Las células Treg son las encargadas de suprimir las respuestas autoinmunes y evitan la inflamación de manera excesiva, por lo que la inhibición de STAT3 y, por lo tanto, la disminución de las células Treg aumenta el riesgo de enfermedades autoinmunes. Por otro lado, la reducción de Th17, afecta la defensa contra patógenos extracelulares y en la inflamación. Al inhibir puede disminuir la producción de IL-17, debilitando la respuesta contra infecciones fúngicas y bacterianas⁶⁴.

Además, la inhibición de STAT3 disminuye la producción de IL-22, una citocina importante para la integridad de las mucosas en el tracto respiratorio y a nivel intestinal, se

ha observado en pacientes con tratamiento de inhibidores de JAK2/STAT3 que presentan incidencias de alteraciones del microbiota intestinal, problemas de neumonía e infecciones fúngicas, por lo que la inhibición de la vía afecta de cierta manera el organismo incrementando la susceptibilidad a infecciones⁶⁴.

La vía de señalización JAK/STAT se caracteriza por su especificidad y rapidez en la transducción de señales desde la membrana celular hasta la translocación hacia el núcleo. Además, esta vía desempeña funciones esenciales en la regulación de las células madre cancerosas, las cuales son fundamentales en la iniciación y progresión del tumor, así también como la resistencia a terapias convencionales. Cabe destacar que, en el contexto del cáncer de mama, la activación de JAK/STAT, especialmente mediante STAT3, ha sido implicada en la progresión de la malignidad del cáncer, aumentando la proliferación, migración e invasión de sus células^{81,82}.

En comparación con otras vías involucradas como MAPK, P13K-AKT, que también están relacionadas en la regulación de la proliferación, supervivencia y diferenciación de las células en el cáncer de mama. La vía JAK2/STAT3 se distingue de las otras vías por presentar especificidad funcional, y no ser redundante en el sentido de que, si se inhibe la vía, tiene menor probabilidad de activación de rutas compensatorias.

4.3. Ilustración de la actividad citotóxica del ácido pentadecanoico presente en la esponja marina *Xestospongia testudinaria* en modelos *in silico* de anclaje molecular.

Para que una molécula tenga buena biodisponibilidad, se debe considerar su capacidad para traspasar membranas biológicas y dentro de los factores que lo influyen se encuentran las propiedades físico-químicas. Las moléculas óptimas deben ser transportadas a través de membranas biológicas y además deben cumplir con valores óptimos de propiedades como el peso molecular, liposolubilidad, el coeficiente de partición, el coeficiente de distribución, el área polar superficial topológica, entre otros. Además, es fundamental en el desarrollo de nuevas terapias, el estudio de las propiedades

farmacocinéticas, y la toxicidad del compuesto activo, para poder predecir las características que apoyan la biodisponibilidad y seguridad del ácido pentadecanoico⁴¹.

Tabla 8. Perfil de propiedades físico-químicas del ácido pentadecanoico

Propiedad	Resultado	Valor optimo
Fórmula molecular	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	No aplica
Peso molecular (g/mol)	242.220 g/mol	100-600 g/mol
logP	6.283 mol/L	0-3 mol/L
logD (pH=7,4)	3.135 mol/L	1-3 mol/L
Área Polar Superficial Topológica (TPSA)	37.3 Å ²	0-140 Å ²
Aceptores de hidrógeno	2	0-12
Donadores de hidrogeno	1	0-7
Enlaces rotables	13	0-11
Centro estéreo	0	≤ 2
Número de anillo	0	0-6

Fuente: elaboración propia con base a la referencia⁴¹

En la tabla 8 se proporciona información del perfil físico-químico del ácido pentadecanoico para mejor entendimiento y contexto del comportamiento del compuesto para ejercer su acción citotóxica. El peso molecular, según la regla blanda similar a los fármacos, entre 100 a 600 g/mol se considera aceptable u óptimo⁴¹. El peso molecular está relacionado con el tamaño de la molécula, conforme ésta aumenta, debe formarse una cavidad mucho más grande para solubilizarse. Además, esto puede afectar la biodisponibilidad y difusión en medio biológicos, también al ser elevado puede disminuir la capacidad de la molécula para atravesar moléculas celulares por difusión; un mayor peso molecular está relacionado con mayor hidrofobicidad, debido a esto, se puede ver afectada la interacción

con proteínas dianas y la estabilidad del entorno a nivel biológico, y si es un peso molecular bastante bajo, menor a 100 g/mol, puede excretarse rápidamente del organismo, disminuyendo el tiempo de exposición en el organismo para que cumpla su función. Según el rango recomendado, el ácido pentadecanoico se encuentra dentro de éste con un valor de peso molecular de 242.220 g/mol, por lo que se considera óptimo.

El logaritmo del coeficiente de distribución de n-octanol/agua o log P ocupa una posición importante con un impacto considerable tanto como en la permeabilidad de la membrana como en la unión hidrofóbica a las macromoléculas, incluyendo el receptor objetivo, así como también otras proteínas como proteínas plasmáticas, transportadores o enzimas metabolizadoras. El valor de logP de un compuesto se expresa como el logaritmo de la concentración molar, es decir log mol/L. Los compuestos dentro del rango de 0 a 3 log mol/L se consideran apropiados⁴¹.

Un valor alto de logP indica hidrofobicidad, presenta baja solubilidad en agua, por lo que es bastante lipofílico, tendrá alta permeabilidad de membrana, al ser de este carácter podría atravesar membranas celulares con facilidad, lo cual es beneficioso ya que la diana se encuentra en el citoplasma de la célula.

Además, debido a su alta hidrofobicidad, el ácido pentadecanoico puede tener fuerte afinidad por las regiones hidrofóbicas de JAK2 favoreciendo de esta manera su interacción, por lo que el ácido pentadecanoico al tener la capacidad de bloquear un residuo clave de tirosina para la activación, esto podría impedir la correcta activación de JAK2 y por ende la fosforilación de STAT3⁶⁶.

Por otro lado, para ejercer un efecto terapéutico, un fármaco debe ingresar en la circulación sanguínea y luego alcanzar el sitio de acción, por lo tanto, un fármaco elegible generalmente necesita mantener un equilibrio entre lipofilia e hidrofilia para disolverse en el fluido corporal y penetrar la biomembrana de manera efectiva. Por lo tanto, es importante estimar los coeficientes de distribución de n-octanol/agua a valores de pH fisiológico para compuestos candidatos en la etapa temprana del descubrimiento de fármacos. El log D a pH

7,4 de un compuesto se expresa como el logaritmo de la concentración molar. Los compuestos que se encuentran dentro del rango de 1 a 3 log mol/L se consideran apropiados⁴¹.

El valor obtenido de logD del ácido pentadecanoico es de 3.135, lo que indica que está levemente elevado con respecto al límite superior, esto sugiere que el ácido pentadecanoico es más lipofílico de lo óptimo; sin embargo, sigue siendo compatible con la absorción biológica. Un valor levemente elevado favorece la difusión a través de membranas celulares, lo que permite tener una mejor absorción en entornos abundantes de lípidos como lo es la membrana plasmática. El compuesto activo “ácido pentadecanoico” al ser moderadamente lipofílico, le permite dar paso a la membrana celular y llegar a su objetivo JAK2, la cual se sitúa en el citoplasma junto a los receptores de citocinas, permitiendo la interacción con su diana en el dominio FERM de JAK2.

El área polar superficial topológica hace referencia al área de la superficie polar de una molécula accesible a los solventes, la cual se determina a partir de los átomos con grupos funcionales polares, tal como el oxígeno, nitrógeno o grupos hidroxilos. Esto ayuda a comprender de mejor manera las interacciones con superficies polares como proteínas. Según la regla de Veber, un valor de TPSA óptimo es el que se encuentra dentro del rango de 0 a 140, considerándose a este como un compuesto con buenas características de absorción y permeabilidad. En el caso del ácido pentadecanoico, se obtuvo como resultado un valor de 37.5 Å², el cual se encuentra dentro del rango óptimo, por lo que sugiere que el ácido pentadecanoico tiene un perfil ideal en términos de permeabilidad celular. Además, este valor óptimo sugiere que el compuesto activo es capaz de unirse a proteínas de membrana y atravesar membranas celulares sin disminuir su eficacia⁴¹.

El ácido pentadecanoico presenta 2 aceptores de hidrogeno y 1 un donador, esto favorece la formación de enlaces estables con JAK2, mejorando su interacción. Además, el compuesto tiene 13 enlaces rotables lo que le confiere flexibilidad estructural, permitiendo adaptarse a los sitios de unión y facilitar su acción. La ausencia de anillos y centros esteros les

confiere mayor adaptabilidad a las conformaciones de la diana, lo cual es esencial para inducir cambios que interfieran la activación de JAK2 y, por ende, su interacción con STAT3.

Tabla 9. Perfil de propiedades de química medicinal del ácido pentadecanoico

Filtro	Resultado
Regla de Lipinski	Aceptado
Triángulo dorado	Aceptado
Regla de Pfizer y GSK	Rechazado
QED	0.453

Fuente: elaboración propia con base a la referencia⁴¹

En la tabla 9 sobre las propiedades químicas medicinales del ácido pentadecanoico, se evalúa su cumplimiento con distintas reglas que se utilizan para el diseño de los fármacos, estas reglas permiten predecir la posibilidad del compuesto para ser candidato terapéutico. Dentro de estas reglas para la evaluación del diseño de fármacos, se incluye, la Regla de Lipinski que evalúa la absorción y la permeabilidad, para esto debe cumplir con ciertas condiciones y teniendo como máximo 2 incumplimientos para ser aceptado, si se presenta más de 2 es rechazado, la regla consta de cinco rangos de parámetros, los cuales son: peso molecular ≤ 500 , número de enlaces donadores de hidrógeno ≤ 5 , número de enlaces aceptores de hidrógeno ≤ 10 , lipofilicidad (Log P) ≤ 5 . Con respecto a lo anterior, el ácido pentadecanoico presenta un peso molecular de 242.22 g/mol, número de encales donadores de hidrogeno 1, número de enlaces aceptores de hidrogeno 2, logP 6.283; el ácido pentadecanoico cumple con los parámetros, excepto que incumple con un solo parámetro, el valor de logP, sin alcanzar las 2 faltas, por ende, se declara aceptado^{41, 67}

Por otro lado, el Triángulo Dorado que optimiza el equilibrio entre lipofilia y solubilidad. Los compuestos que satisfacen la regla del Triángulo Áureo pueden tener un perfil ADMET más favorable. Dentro de sus rangos de los parámetros a cumplir, se incluyen

los siguientes: $200 \leq \text{peso molecular} \leq 500$, $-2 \leq \log D \leq 5$, y el ácido pentadecanoico tiene un peso molecular de 242,22 g/mol y un valor de $\log D$ de 3.135 mol/L, por lo tanto, el ácido pentadecanoico cumple con la teoría del Triángulo Dorado⁴¹.

En cuanto al parámetro QED, éste es una medida de la similitud con un fármaco basada en el concepto de deseabilidad, es decir, se utiliza para evaluar si un compuesto tiene propiedades favorables para ser un fármaco, en base a sus características físicoquímicas y estructurales. Para determinar el valor de QED, se integran los resultados de las funciones de deseabilidad basadas en ocho propiedades relacionadas con la similitud con un fármaco, que incluyen el peso molecular, coeficiente de partición octanol/agua, el número de aceptores de puentes de hidrógeno, así también como el número de donadores de puentes de hidrógeno, la superficie polar topológica, el número de enlaces rotables, el número de anillos aromáticos y el número de alertas para grupos funcionales indeseables. El valor de QED obtenido es de 0.453, lo que significa es que se trata de un compuesto que presenta propiedades favorables; sin embargo, para ser óptimo, se requieren modificaciones estructurales para mejorar el perfil⁴¹.

Con respecto a la regla de Pfizer y GSK, estos indican que los compuestos con un $\log P$ mayor a 3 y un TPSA más bajo que 75 podrían ser tóxicos, y en la regla GSK indica que la masa molecular recomendada es igual o menor a 400 g/mol y un valor de $\log P$ igual o menor a 4, si estos cumplen; indican que podrían tener un perfil de ADMET más favorable. Sin embargo, realizando una evaluación específicamente del perfil de toxicidad este compuesto no resulta ser realmente toxico, excepto por el contacto directo con la piel, ojos e inhalación⁴¹.

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos ADME del ácido pentadecanoico

Parámetro	Valor
Absorción	
Permeabilidad Caco-2	- 4.996 log cm/s
Permeabilidad MDCK	27 x 10 ⁻⁶ cm/s
Biodisponibilidad ≥20%	50% - 70%
Distribución	
Unión a proteínas plasmáticas	98.652%
Fracción libre	1.117%
Volumen de distribución	0.514 L/kg
Metabolismo	
Sustrato de CYP2C9	0.9 - 1.0
Inhibición de CYP	No
Excreción	
Aclaramiento	2.343 ml/min/kg
Vida media	0.679 horas

Fuente: elaboración propia con base a la referencia⁴¹

En términos de absorción, para que un fármaco oral llegue a la circulación sistémica, antes debe atravesar las membranas celulares intestinales mediante difusión pasiva, captación mediada por transportadores o procesos de transporte activo. Las líneas celulares de adenocarcinoma de colon humano, se han utilizado comúnmente para estimar la permeabilidad de fármacos *in vivo* debido a sus similitudes morfológicas y funcionales. Por esta razón, la permeabilidad de las células de adenocarcinoma de colon humano también ha sido un índice importante para un compuesto candidato a fármaco elegible⁴¹.

Para el ácido pentadecanoico, se obtuvo un valor de permeabilidad de Caco-2 de -4.996, siendo un valor adecuado para este parámetro, ya que se considera un compuesto con permeabilidad adecuada si el valor es de $> -5.15 \log \text{ cm/s}$, lo que sugiere que el compuesto ácido pentadecanoico es adecuado para ser administrado por vía oral⁴¹.

MDCK se ha desarrollado como un modelo *in vitro* para la detección de la permeabilidad. Su coeficiente de permeabilidad aparente, P_{app} , se considera ampliamente como el estándar de oro *in vitro* para evaluar la eficiencia de absorción de sustancias químicas en el cuerpo. Los valores de P_{app} de las líneas celulares MDCK también se utilizan para estimar el efecto de la barrera hematoencefálica⁴¹.

Se considera que un compuesto tiene una permeabilidad MDCK pasiva alta para una $P_{\text{app}} > 20 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$, una permeabilidad media para $2-20 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ y una permeabilidad baja para $< 2 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$. Dado que el valor obtenido para el ácido pentadecanoico es de $27 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$, el cual es mayor a $20 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$, por lo que se considera que el ácido pentadecanoico es capaz de atravesar de manera eficaz las membranas celulares, lo que favorece la absorción y distribución en el organismo⁴¹.

La biodisponibilidad oral humana es del 20%, para un fármaco que es administrado por vía oral, su biodisponibilidad oral es sin duda uno de los parámetros farmacocinéticos más importantes ya que es el indicador de la eficiencia de la entrega del fármaco a la circulación sistémica. Los compuestos con una biodisponibilidad $\geq 20\%$ se clasificaron como F 20% -, por otro lado, los compuestos con una biodisponibilidad $< 20\%$ se clasificaron como F 20% +. El ácido pentadecanoico presentó una biodisponibilidad 20% media, por lo que puede ser absorbido, aunque no de manera eficiente por lo que esta información se debe contemplar en el cálculo de la dosis por administrar⁴¹.

En términos de distribución, la unión a proteínas plasmáticas es uno de los principales mecanismos de captación y distribución de fármacos, por lo que la unión de un fármaco a las proteínas plasmáticas tiene una fuerte influencia en su comportamiento farmacodinámico. La

PPB puede influir directamente en la biodisponibilidad oral porque la concentración libre del fármaco está en juego cuando un fármaco se une a las proteínas séricas en este proceso. El ácido pentadecanoico presentó un valor de PPB de 98%, un compuesto se considera que tiene un PPB adecuado si su valor obtenido es menor o igual al 90%, si se obtiene un valor mayor al 90%, como en el caso del ácido pentadecanoico, esto significa que tiene una alta unión a proteínas, lo que podría disminuir la biodisponibilidad del compuesto al disminuir la fracción libre⁴¹.

Con respecto a lo anterior sobre el PPB, la fracción libre de fármaco hace referencia a la porción no unida a proteínas plasmáticas, un compuesto se clasifica como alta en fracción libre cuando es mayor a 20%, se considera media cuando se encuentra entre 5 y 20% y baja cuando su fracción libre es menor a 5%, en este caso la fracción libre del ácido pentadecanoico se considera baja, ya que es menor a 5%⁴¹.

Por otro lado, el volumen de distribución está en relación con la dosis administrada con la concentración inicial real presente en la circulación y es un parámetro fundamental para evaluar la distribución *in vivo* de los fármacos. En la práctica, se puede predecir sobre las características de distribución de un compuesto desconocido tomando en cuenta su valor de distribución de volumen, como su estado de unión a las proteínas plasmáticas, su cantidad de distribución en el fluido corporal y su cantidad de absorción en los tejidos. En el caso del ácido pentadecanoico, éste es óptimo, debido a que se encuentra dentro del rango 0.04 - 20 L/kg, con un valor de 0.514 L/kg⁴¹.

En términos de metabolismo, de acuerdo a la naturaleza química del metabolismo, el proceso de reacciones metabólicas de los fármacos se puede dividir en dos fases: fase I en donde ocurren las reacciones oxidativas y fase II en donde ocurren las reacciones conjugativas. La familia del citocromo P450 humano (enzimas de fase I) contiene 57 isoenzimas y estas isoenzimas metabolizan aproximadamente dos tercios de los fármacos conocidos en humanos; el 80% de este porcentaje corresponde a cinco isoenzimas: 1A2, 3A4, 2C9, 2C19 y 2D6. La mayoría de estos CYP responsables de las reacciones de fase I se concentran en el hígado⁴¹.

En el caso del ácido pentadecanoico, éste se metaboliza principalmente por la acción de la enzima hepática CYP2C9, lo que puede hacerlo susceptible a interacciones con otros fármacos que se metabolizan por la misma enzima hepática. Además, se conoce que el ácido pentadecanoico no inhibe las enzimas del citocromo P450 o CYP, esto es importante ya que no afectará el metabolismo de otros fármacos que dependen de estas enzimas CYP, por lo que no causarán que fármacos que se metabolizan por enzimas CYP se acumulen en el organismo y, por ende, reduce el riesgo de efectos adversos⁴¹.

En términos de excreción, el aclaramiento de un fármaco es otro parámetro farmacocinético que es fundamental, ya que, junto con el volumen de distribución y la semivida, definen la frecuencia con la que se dosifica un fármaco. Para la interpretación / clasificación del aclaramiento de un compuesto, se incluyen estos rangos, mayor a 15 ml/min/kg, se considera un aclaramiento alto; un aclaramiento entre 5 a 15 ml/min/kg, se considera como un aclaramiento moderado; un aclaramiento inferior a 5 ml/min/kg se clasifica como aclaramiento bajo⁴¹.

En el caso del ácido pentadecanoico se obtuvo un valor de 2.343 ml/min/kg, lo que considera un aclaramiento bajo; sin embargo, esto puede deberse a que el ácido pentadecanoico tiene un volumen de distribución bajo-moderado, a pesar de estar dentro del rango óptimo, por lo que el compuesto al tener un volumen de distribución bajo, como consecuencia su eliminación ocurre de manera rápida, resultando de esta manera una vida media corta. Además, el ácido pentadecanoico tiene un gran porcentaje de unión a proteínas plasmáticas, por lo que tiene menor fracción libre de fármacos, menor eliminación y por ende tendrá un aclaramiento bajo. Sin embargo, la fracción libre se metaboliza de manera rápida, por lo la concentración disminuye rápidamente y por esta razón tiene una vida media corta.

La vida media de un fármaco va a depender del aclaramiento y el volumen de distribución, las moléculas con una vida media mayor 3 horas se van a clasificar como vida media larga, por lo que las moléculas con una vida media inferior a 3 horas van a clasificarse como vida media corta⁴¹.

En el caso del ácido pentadecanoico, este se clasifica como vida media corta, ya que su tiempo obtenido fue de 0.679 horas, lo cual está por debajo de 3 horas. Sin embargo, al tener un volumen de distribución bajo, gran parte de la fracción del compuesto va a encontrarse en plasma y no distribuyéndose en el los tejidos, lo que limita la cantidad de fármaco disponible para atravesar membrana celular.

Finalmente, dado que el ácido pentadecanoico es poco soluble en agua y bastante lipofílico, una de las estrategias para mejorar estas propiedades es implementar estudios o sistemas basados en nanopartículas lipídicas, lo cual ayudará a mejorar su absorción y su biodisponibilidad cuando se administre vía oral u otra vía de administración. Las nanopartículas lipídicas sólidas o los transportadores lípidos nanoestructurados pueden ayudar a mejorar estas propiedades al aumentar la solubilidad y dispersión de compuestos en medios acuosos, para mejorar la absorción a nivel del tracto digestivo, también evitando la acumulación en el tejido en el tejido adiposo y permitir una liberación más controlada, al proteger el compuesto de derogación metabólica, lo que permite mejorar la vida media del ácido pentadecanoico, además, al facilitar el transporte del compuesto y la distribución en el cuerpo permitirá mejor interacción con la diana terapéutica⁶⁸.

Tabla 11. Perfil de toxicidad del ácido pentadecanoico

Parámetro	Resultado	Interpretación
Toxicidad AMES	0-0.1	No mutagénico
Carcinogenicidad	0-0.1	No carcinógeno
Receptor PPAR- γ	0-9-1.0	El valor obtenido sugiere que el ácido pentadecanoico puede tener un efecto dual favoreciendo la inhibición del crecimiento celular cancerígeno.
Receptor nuclear de	0,1-0,3	Su actividad de activar los

estrógenos		receptores de estrógenos es baja, en la escala de 0 a 1
Receptor nuclear aromatasa	0-0.1	Su probabilidad de interactuar con receptor de aromatasa es baja
Sensibilidad en la piel	0.7-0.9	Puede causar reacciones alérgicas cutáneas
Toxicidad respiratoria	0.7-0.9	Puede causar efectos adversos a nivel respiratorio
Corrosión o irritación ocular	0.9-1.0	Puede causar irritación ocular al tener contacto con el compuesto

Fuente: elaboración propia con base a la referencia⁴¹

La toxicología es otro de los parámetros fundamentales a evaluar, ya que, en el desarrollo de nuevos fármacos, se busca, además de cumplir con los efectos terapéuticos y optimizar la molécula, se evalúa y se trata de asegurar el bienestar o seguridad de los usuarios, por lo que la toxicología en las industrias farmacéuticas y el control farmacológica de medicamentos ayudan al desarrollo de medicamentos seguros y eficaces. Esta disciplina científica se va a dedicar al estudio de los efectos adversos de sustancias bioactivas en los organismos, por lo que su papel es fundamental⁶⁹.

Con respecto a los parámetros que se encuentran en la tabla 11 sobre el perfil de toxicidad del ácido pentadecanoico, como primer parámetro toxicológico, se evalúa la toxicidad AMES, prueba utilizada para evaluar la mutagenicidad. El efecto mutagénico tiene una estrecha relación con la carcinogenicidad, por lo que es un ensayo comúnmente utilizado para evaluar la mutagenicidad de los compuestos. Para la clasificación del compuesto, ésta se va a interpretar utilizando el rango de 0 a 1 como la probabilidad de ser tóxico en términos de mutagenicidad, en este caso, para el ácido pentadecanoico, éste presentó una probabilidad bastante baja, por lo que es un compuesto seguro que no causará efectos mutagénicos⁴¹.

Entre otros parámetros toxicológicos del compuesto, la carcinogenicidad puede deberse a su capacidad de alterar el genoma o procesos metabólicos de las células. A pesar de que la investigación se enfoca en la capacidad citotóxica del compuesto activo “ácido pentadecanoico”, cabe destacar que el compuesto no presenta probabilidad de ser cancerígeno, de 0 a 1, su probabilidad es entre 0 - 0.1⁴¹.

Por otro lado, sobre los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) se ha reportado que tiene un papel potencial como supresor tumoral, tiene la capacidad de suprimir o inhibir el crecimiento tumoral en el cáncer de mama. La activación de estos receptores, en ensayos de manera *in vitro* e *in vivo*, ha demostrado beneficios sobre la inhibición del crecimiento del cáncer de mama. La capacidad del ácido pentadecanoico de activar estos receptores es bastante alta (0-9-1.0), por lo que se sugiere que el ácido pentadecanoico podría tener una vía adicional para tratar de controlar el cáncer de mama^{41,70}.

La interacción del ácido pentadecanoico con los receptores de estrógenos, indica ser baja, siendo la probabilidad de 0 a 1, 0.1 - 0.3 de probabilidad, dentro de la interpretación de este parámetro, éste se clasifica como excelente, lo que sugiere que el ácido pentadecanoico no es un disruptor endocrino significativo. En término de oncología, la activación de los receptores de estrógenos puede contribuir al crecimiento tumoral en subtipos de receptores de estrógenos positivos. Además, este resultado sugiere que el ácido pentadecanoico no interacciona con los receptores de estrógenos como inhibir de estas hormonas para frenar el crecimiento de células cancerígenas, sino que utiliza vías alternativas de inhibición como lo es la vía de señalización JAK2/STAT3⁴¹.

Otro parámetro en el cual el ácido pentadecanoico no tiene probabilidad de interactuar es con los receptores de aromatasa como inhibidor de la enzima. Los disruptores endocrinos interfieren en la biosíntesis y las funciones normales de las hormonas esteroides, incluidos el estrógeno y el andrógeno, en el cuerpo. La aromatasa cataliza la conversión de andrógenos en estrógenos y desempeña un papel clave en el mantenimiento del equilibrio de andrógenos y estrógenos en muchos de los órganos sensibles a los

disruptores endocrinos. Este análisis sugiere y afirma que el ácido pentadecanoico actúa en vías alternativas de crecimiento de células cancerígenas como JAK2/STAT3⁴¹.

En cuanto a la toxicidad por contacto en piel, el resultado obtenido (0.7 - 0.9) indica una moderada-alta de que el ácido pentadecanoico sea capaz de causar irritación en piel o reacciones alérgicas. Por otro lado, el ácido pentadecanoico presentó la misma probabilidad de riesgo de toxicidad respiratoria y una probabilidad mayor con respecto a la irritación ocular (0.9-1.0)⁴¹.

Si bien el ácido pentadecanoico ha demostrado efecto potencial terapéutico en la inhibición de la vía JAK2/STAT3 en el cáncer de mama, es necesario garantizar, también, la seguridad de los pacientes oncológicos, minimizando los posibles efectos adversos, ya sea modificaciones en la formulación del medicamento, monitoreo constante del estado del paciente.

Normalmente, la activación de JAK2/STAT3 está estrictamente regulada y es transitoria. Sin embargo, la activación persistente de la vía de señalización JAK2/STAT3 se relaciona con muchos tumores sólidos humanos y desempeñan papeles biológicos esenciales en el desarrollo de neoplasias malignas⁵².

El cáncer humano, como el cáncer de mama, se caracteriza por un crecimiento celular anormal y descontrolado en el organismo, Por lo tanto, dado que la vía JAK2/STAT3 puede permitir la expresión de genes involucrados en la división celular, la sobreexpresión de la señalización JAK2/STAT3 puede dar como resultado la formación de cáncer. Se ha demostrado que la vía JAK2/STAT3 con sobreactividad favorece la tumorigénesis, el crecimiento tumoral, la supervivencia de las células cancerosas y la metástasis de tumores sólidos. Por esta razón, estos hallazgos sugieren que dirigirse a la vía anormal JAK2/STAT3 en el carcinoma puede tener un gran potencial como un nuevo objetivo terapéutico para la terapia del cáncer⁵².

Si bien se conoce que las tirosinas quinasas como la JAK2, desempeñan un papel fundamental en la activación de la vía de señalización JAK2/STAT3 para diversos procesos, incluyendo la proliferación celular en el cáncer de mama, por lo que la inhibición de esta vía puede ser clave para detener el desarrollo del cáncer. El ácido pentadecanoico, el cual es un ácido graso de cadena impar, ha demostrado propiedades bioactivas en investigaciones previas, dentro de sus propiedades bioactivas, se incluye la capacidad de modular la vía de señalización celular. Este compuesto es capaz de inhibir la activación de la vía de señalización JAK2/STAT3 en distintos tipos de cáncer, incluyendo la MCF-7, la cual es dependiente de estrógenos; sin embargo, vía alternativa del crecimiento celular cancerígenas es esta vía de señalización.

La inhibición de JAK2 por el ácido pentadecanoico es una alternativa eficaz para controlar la proliferación de células cancerígenas, especialmente en cáncer de mama, donde esta vía de señalización al estar sobreactivada se asocia con mayor agresividad y resistencia a terapias actuales; bloqueando esta vía de señalización, el ácido pentadecanoico podría contribuir a establecer el equilibrio celular, disminuir la inflamación tumoral, y mejorar la eficacia de otras terapias.

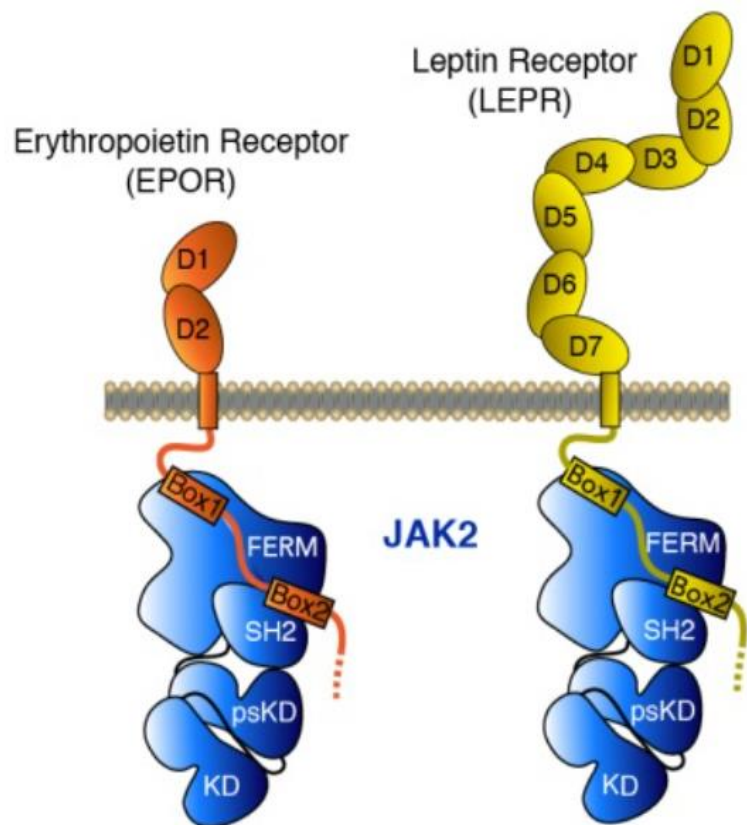
JAK2 contiene un dominio de tirosina quinasa C-terminal (JH1), seguido un dominio pseudoquinasa (JH2) y un segmento N-terminal, que se comprende desde el dominio JH3 al dominio JH7. El segmento N-terminal de las JAK, que consiste en un dominio FERM y un dominio SH2, este segmento N-terminal media la asociación con la región proximal a la membrana de los receptores de citocinas.

Para JAK2, esta asociación también regula la expresión de los receptores de citocinas en la membrana plasmática. Se ha evidenciado que el segmento N-terminal también regula la actividad de la quinasa JAK, por ejemplo, la mutación de Tyr 221 en el dominio FERM disminuyó la actividad catalítica de JAK2. El dominio FERM es fundamental para la interacción de JAK2 con los receptores de citocinas, en este caso STAT3, el buen funcionamiento de este dominio asegura la correcta localización en la membrana plasmática y su actividad⁵².

Cuando se une una citocina en su receptor, se produce un cambio conformacional en el receptor, lo que aproxima y activa a moléculas de JAK2. JAK2 se autofosforila en residuos que son claves de tirosina, esto va a potenciar la actividad catalítica y permite que otros residuos de tirosina se fosforilen para la activación de la vía de señalización JAK2/STAT3⁵².

JAK2 cumple un papel esencial de señalización para las citocinas e interferones involucrados en el crecimiento y la homeostasis energética (leptina), hematopoyesis (EPO), alergia y respuestas antivirales. En JAK2 se asocia con los receptores correspondientes de cada citocina o interferones para la activación de la vía y, por ende, la señalización intracelular⁵².

Figura 11. Representación esquemática de receptores unidos a JAK2

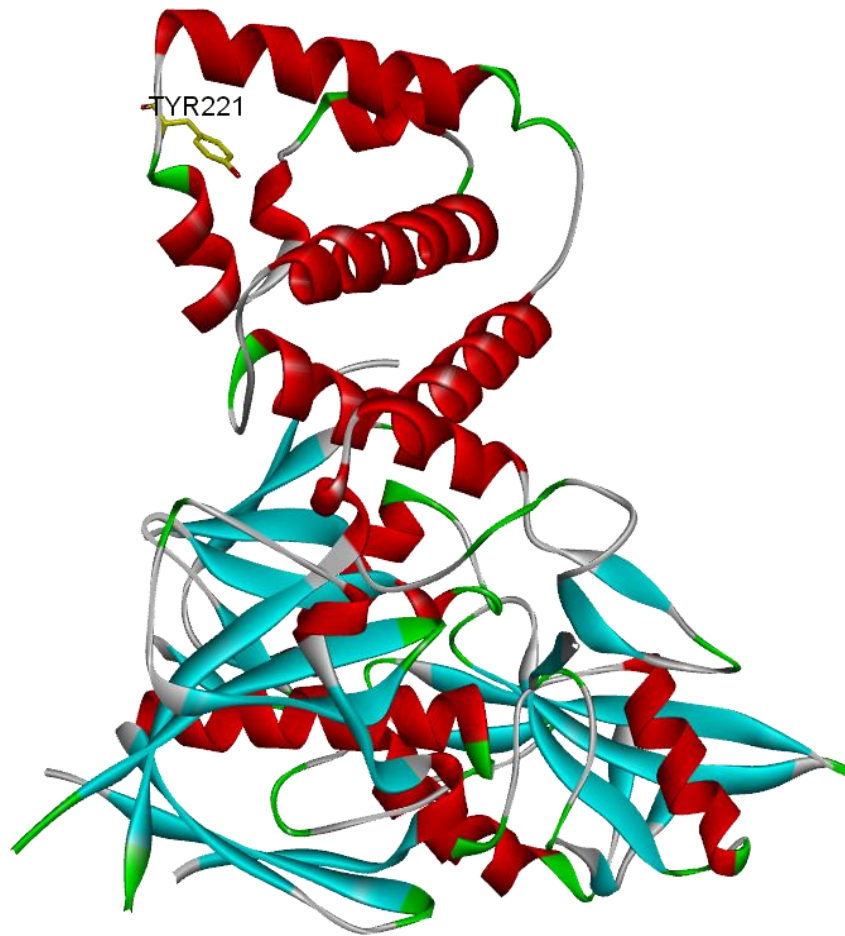


Fuente: imagen tomada de la referencia⁶³

En la figura 11 se demuestra la manera en la que JAK2 interactúa con los receptores de algunos activadores de la vía JAK2/STAT3 como lo son la eritropoyetina y la leptina por medio de los dominios FERM y SH2, también el papel que desempeña las estructuras Box1 y Box2. Los receptores de citocinas como la eritropoyetina y leptina, por ejemplo, son estructuras esenciales que median la señalización de la vía, estas estructuras poseen múltiples dominios extracelulares que permiten la unión de sus ligandos correspondientes para cada uno. Los dominios Box1 y Box2 son regiones intracelulares conservados en los receptores de las citocinas; la Box1 es una estructura abundante en prolina que interactúa con el dominio de FERM de la quinasa JAK2 y cumple un papel esencial en la activación de la vía de señalización JAK2/STAT3, mientras que la estructura Box2 es una región auxiliar que aporta a la estabilidad de la interacción JAK2 con su receptor⁶³.

Estas estructuras de Box1 y Box2 cumplen funciones fundamentales en la terminal N, donde se encuentra FERM. Cuando una citocina o interferón se une a su receptor correspondiente, estas estructuras de Box1 y Box2 permiten que la quinasa JAK2 se acople de manera adecuada al receptor y se active. Cuando ya JAK2 se encuentra anclada, se fosforilan residuos de tirosinas claves en el receptor, formando sitios de unión para proteínas posteriores en la vía como lo es STAT3, que es el responsable de la transcripción genética dada en el núcleo. En condiciones normales, si existen alteraciones en los dominios de Box1 y Box2, JAK2 no podría acoplarse de manera adecuada al receptor, lo que podría afectar la vía de señalización de citocinas y procesos como el crecimiento celular, hematopoyesis, entre otros⁶³.

Figura 12. Identificación de la Tirosina 221 en JAK2



Fuente: elaboración propia, 2025

El residuo de tirosina 221 es una estructura clave dentro de la JAK2, específicamente en el dominio FERM. La JAK2 es una proteína esencial en la señalización de las células, puntualmente en la activación de la vía JAK/STAT. Como se ha mencionado, esta vía es fundamental en procesos como el crecimiento celular, la respuesta inflamatoria y la hematopoyesis. Debido a su papel en diversas funciones celulares, la presencia de alguna alteración en JAK2 puede dar como consecuencia enfermedades, dentro de los cuales se incluye ciertos tipos de cáncer y desórdenes mieloproliferativos⁷¹.

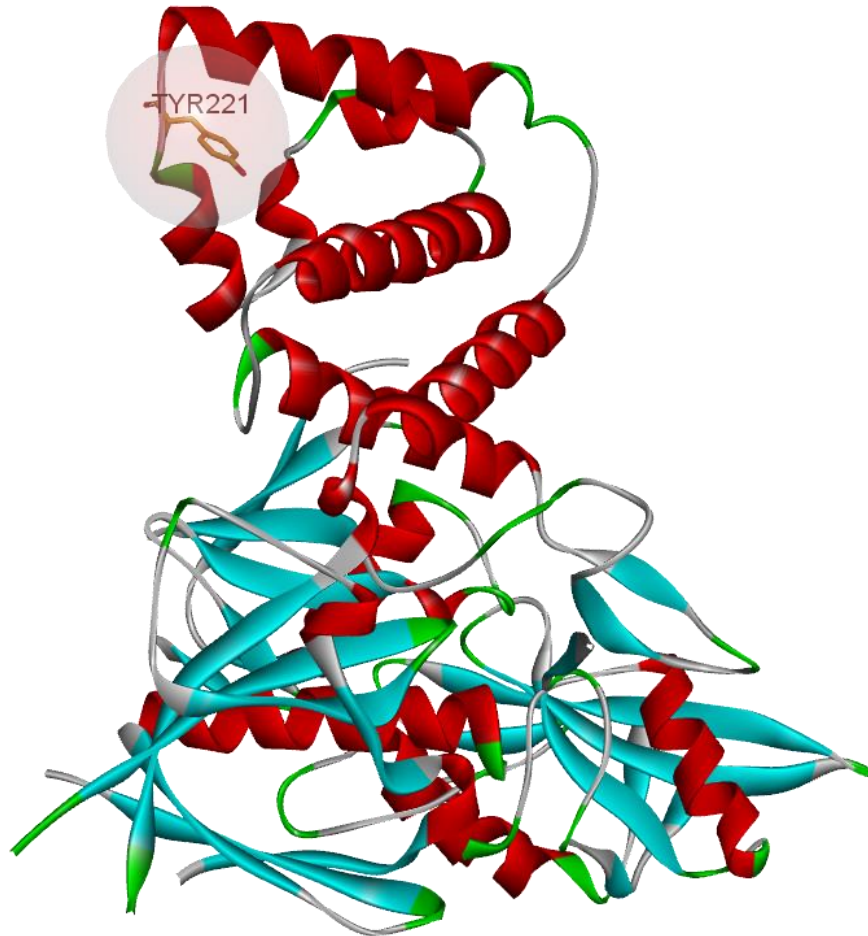
El dominio FERM es un fragmento esencial para la interacción de JAK2 con los receptores de citocinas. Su fosforilación juega un papel importante en la estabilidad estructural de la proteína y en su capacidad de activar señales intracelulares. Cuando la tirosina 221 se modifica, puede alterar la función de JAK2, afectando la correcta activación de la vía JAK2/STAT3⁷¹.

Se ha demostrado que una mutación en este residuo, disminuye la actividad de JAK2, dando a entender que la fosforilación de la tirosina 221 es crucial para su función. En algunos casos de cáncer como el cáncer de mama, se ha observado que JAK2 está hiperactivada, y se ha propuesto que la fosforilación descontrolada de la tirosina 221 puede contribuir a esta activación aberrante, favoreciendo la proliferación celular sin control alguno. La función del residuo de tirosina 221 en la actividad de JAK2, influye en la función de la quinasa y en la capacidad para activar la vía de señalización JAK2/STAT3⁷¹.

Además, otro estudio sobre la tirosina 221 reforzó la evidencia al demostrar que la fosforilación de este residuo de tirosina es necesaria para la activación de la vía y la adecuada estabilidad conformacional del dominio FERM para el acoplamiento correcto en los receptores de citocinas e interferones, por lo que esto refuerza su función en la actividad de la quinasa JAK2 y resalta la tirosina 221 como una diana terapéutica, debido a que su modulación puede ayudar a controlar la actividad de la quinasa JAK2 en patologías importantes como lo es el cáncer de mama⁷².

Por otro lado, la fosforilación del residuo de tirosina, tirosina 221, podría inducir cambios conformacionales en el dominio FERM, lo que afecta en la regulación alostérica, podría presentar implicaciones terapéuticas, debido a que compuestos con capacidad inhibitoria dirigidos a Tyr 221 como lo es el ácido pentadecanoico, éste podría evitar la activación descontrolada de la quinasa JAK2, además modificaciones en el residuo puede alterar la afinidad de la quinasa JAK2 por los receptores de citocinas, lo que le confiere a la tirosina 221 la capacidad de dar estabilidad a nivel estructural, selectividad y eficiencia en la señalización⁷².

Figura 13. Área de docking para el ácido pentadecanoico



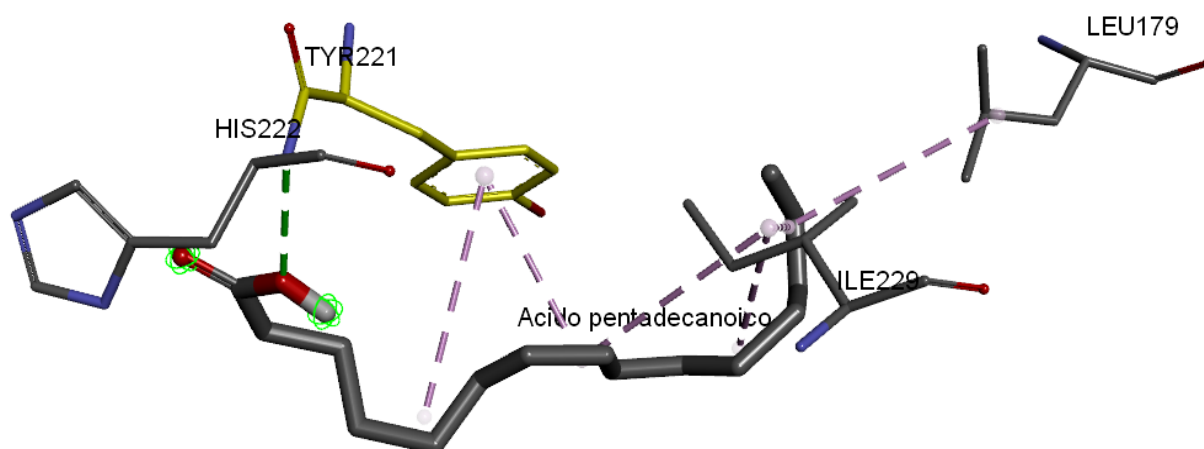
Fuente: elaboración propia, 2025

En la figura 13, se visualiza el área en donde ocurre el anclaje molecular entre la tyr 221 y el ácido pentadecanoico, se define dicha área en específico ya que, se ha observado en la literatura, que la inhibición de la función de esta tirosina, la tirosina 221, se puede lograr inhibir la actividad de la quinasa JAK2, por lo tanto, provoca la deficiencia de la vía de señalización JAK2/STAT3.

En un estudio de sobre la fosforilación de JAK2 en las tirosinas 221 y 570 y la regulación de su actividad, realizado por Argetsinger, *et al.*, se determinó que las tirosinas 221 y 570 son sitios de fosforilación que proporciona información esencial sobre la señalización de JAK2. Estos residuos de tirosinas son reguladores de JAK2; la fosforilación de la tirosina 221 aumenta la actividad quinasa en JAK2 y, por otro lado, la fosforilación de la tirosina 570 tiene un efecto inhibitor de la actividad de JAK2⁷¹.

Además, en el mismo estudio, se visualizó que la quinasa JAK2 se fosforila transitoriamente en las tirosinas 221 en respuesta de la hormona de crecimiento, adicionalmente de identifica otra tirosina, la tirosina 1007, la cual es otra tirosina que participa en la activación de la actividad de la quinasa JAK2, en el dominio quinasa C-terminal. Como se ha mencionado en varias ocasiones, la fosforilación de JAK específicamente en la tirosina 221 es un paso clave para la regulación de su actividad quinasa; sin embargo, para que JAK2 se una a los receptores de FERM, el cual es el responsable de mediar la interacción con la región intracelular de los receptores, no necesariamente la tirosina 221 debe estar fosforilada; la fosforilación de tyr 221 influye en la estabilidad de la estructura de la quinasa y en su capacidad de propagar la señal de activación⁷¹.

Figura 14. Acoplamiento molecular entre la tirosina 221 como diana y el ácido pentadecanoico como compuesto activo



Fuente: elaboración propia, 2025

En la figura 14, el acoplamiento molecular ocurre entre la diana, tirosina 221, y el compuesto activo, ácido pentadecanoico. La tirosina 221, es un residuo de tirosina crucial para el buen funcionamiento de la actividad de la quinasa JAK2, esta tirosina se encuentra en el dominio FERM. En este caso, el compuesto activo ácido pentadecanoico al unirse a la tirosina 221 por medio del enlace peptídico entre la histidina, induce modificación estructural en la proteína al interactuar con ésta, lo que afecta de manera indirecta la dinámica de la proteína y por ende su capacidad para cumplir sus funciones en la señalización. Esta interacción induce cambios conformacionales que afectan la estabilidad de la quinasa JAK2, por lo que como consecuencia afecta su capacidad para tomar una conformación activa de la proteína.

Una alteración en el sitio alostérico de unión de la proteína se transmite y se une funcionalmente al sitio activo a través de redes de aminoácidos acoplados. El sitio de unión al ATP ortostérico está altamente conservado, mientras que los sitios alostéricos están menos

conservados entre las quinasas, lo que refleja la variedad en los mecanismos de regulación enzimática. La alteración del sitio alostérico puede ocurrir de varias maneras, incluidas las interacciones del dominio regulador, como en este caso con el ácido pentadecanoico, también puede ocurrir en la dimerización de proteínas, las interacciones proteína-proteína, las modificaciones postraduccionales y la unión de ligandos. Los aminoácidos acoplados transmiten estas alteraciones al sitio ortostérico, donde producen cambios en la acción enzimática, la afinidad por los sustratos de las quinasas o incluso movimientos de dominio más amplios que alteran dinámicamente la población de quinasas en estado activo o inactivo⁷³.

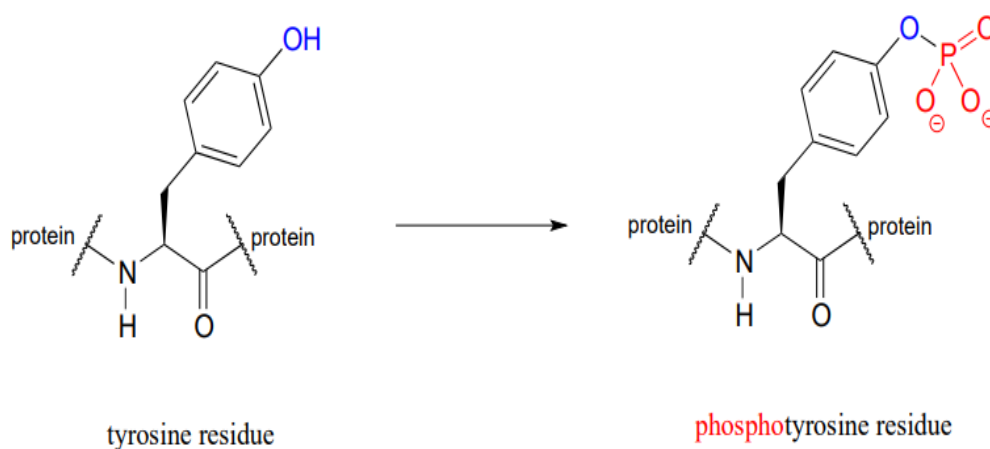
En el acoplamiento molecular obtenido, se observa que el ácido pentadecanoico se une al enlace peptídico que forma parte de la tirosina 221 en JAK2, la cual es un sitio de la molécula relevante para la estabilidad de la proteína en su conformación inhibitoria. La inhibición generada trata de una interacción en un sitio alostérico, en un sitio distinto al sitio catalítico⁷³.

El análisis de acoplamiento molecular arrojó que el ácido pentadecanoico presenta una afinidad de unión de -4.706 kcal/mol sobre JAK2, este resultado indica que la interacción es moderadamente fuerte, lo que indica que puede unirse establemente a la proteína, sin embargo, resulta tener menos afinidad si se comparara con otros inhibidores. Además, la afinidad obtenida indica que puede existir modificaciones en el ácido pentadecanoico a nivel estructural para optimizar su potencial inhibitorio, incrementa especificidad y estabilidad en el sitio de unión, considerando su flexibilidad.

La interacción entre el ácido pentadecanoico y la proteína JAK2 presenta distintos tipos de enlaces, los cuales influyen en la estabilidad del complejo formado y su fuerza. Uno de los enlaces, son los enlaces de hidrógeno como se observa en la línea verde el cual se trata del ácido pentadecanoico y el residuo de la proteína. Además, tiene interacciones hidrofóbicas, esto se da con los grupos apolares de la estructura, el ácido pentadecanoico podría estar facilitando el acoplamiento con la cavidad de la proteína, brindándole estabilidad a la unión a la proteína. También existen interacciones de Van der Waals, como se observan

en las líneas moradas, estas le permiten al compuesto acomodarse en el “bolsillo” específico de JAK2 para unirse.

Figura 15. Reacción de fosforilación del residuo de tirosina



Fuente: imagen tomada de la referencia⁷⁴

En la figura 15, se muestra como el residuo de tirosina consta de un grupo hidroxilo y una amina, la fosforilación, se da en el grupo hidroxilo del residuo de tirosina, es decir el grupo fosfato se une al grupo -OH en el anillo aromático, este proceso ocurre para posteriormente activarse la vía cuando la quinasa JAK2 se haya unido a su receptor STAT3. No obstante, a pesar de que la fosforilación pueda darse, en condiciones normales, una modificación o cambio conformacional del grupo tirosina 221 y por ende una modificación en el dominio FERM, el cual es el responsable de la unión de JAK2 con los receptores de citocinas, interferones, entre otros, podría afectar su estabilidad a nivel estructural y por ende, su actividad.

Con respecto a las interacciones que se observan en el entorno de la interacción principal, la histidina 222 cumple un papel fundamental en la estabilidad de la unión entre el ligando y la tirosina 221, por medio de puentes de hidrógeno para mantener la estructura del

complejo, por lo que la histidina es un residuo importante para la unión efectiva del ácido pentadecanoico y la diana. Por otro lado, los residuos Leu 179 e Ile 223, las cuales forman parte de la región apolar de la molécula, muestran interacciones de tipo hidrofóbicas con el compuesto activo, estas interacciones cumplen funciones de estabilizadoras de la unión en la cavidad de interacción del complejo. Aunque, estas interacciones con estos residuos no ocurren de manera directa o fuerte como la modulación de la tirosina 221, en conjunto estabilizan la unión y formación del complejo de unión.

El perfil farmacocinético y farmacodinámico del ácido pentadecanoico sugiere que este compuesto presenta una absorción y permeabilidad moderada, tiene alta unión a proteína plasmática y un metabolismo compatible con la estabilidad en el organismo, además tiene una moderada biodisponibilidad y capacidad de difusión a través de membranas que favorecen la llegada al citoplasma en donde interacciona con la proteína JAK2. Su lipofilia le ayuda a unirse a las regiones hidrofóbicas de la diana, para esta brindar estabilidad y contribuir a la inhibición de la vía JAK2/STAT3.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5. Conclusiones

Se concluye que el compuesto “ácido pentadecanoico” que es extraído de la esponja marina *Xestospongia testudinaria* presenta actividad citotóxica sobre las células MCF-7, afectando la vía de señalización JAK2/STAT3, por ende, inhibe el crecimiento y la proliferación celular aberrante. Esta inhibición es prometedora en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, específicamente del cáncer de mama para esta investigación, lo que la convierte en un área de investigación prometedora para el desarrollo de terapias dirigidas con posibles aplicaciones clínicas.

Se logró conocer que el ácido pentadecanoico tiene la capacidad de inhibir la vía de señalización JAK2/STAT3, la cual es se ve involucrada en la resistencia, supervivencia y proliferación de células cancerígenas de mama, mediante la acción sobre el dominio FERM de la JAK2, por lo que su acción inhibitoria sobre esa vía resalta su potencial para evitar la progresión tumoral y la resistencia a las terapias existentes.

Los resultados del docking molecular demostraron la capacidad del ácido pentadecanoico de actuar sobre la proteína quinasa JAK2, afectando la actividad de la tirosina 221, la cual es esencial para la regulación de la actividad de la quinasa y la estabilidad estructural para su fosforilación efectiva.

6. Recomendaciones

Se les recomienda a las futuras investigaciones del tema, incluir estudios *in vitro* en otras líneas celulares de cáncer para evaluar de manera más amplia su efecto terapéutico y además estudios *in vitro* sobre otras combinaciones con tratamientos convencionales para evaluar si se puede revertir la resistencia que ya tiene el fármaco convencional.

Se sugiere la exploración de vías de regulación involucradas en la progresión tumoral, tales como MAPK y P13K-AKT, en la que se evalúa la manera en la que el ácido pentadecanoico podría interactuar con estos blancos moleculares, lo que brindaría una visión más amplia del potencial terapéutico del compuesto.

Por otro lado, se sugiere estudios que incorporen simulaciones de dinámica moléculas *in silico* en donde se estudie el modo en el que el ácido pentadecanoico, JAK2 y STAT3 se comportan a lo largo del tiempo, en donde se observe cambios conformacionales, evaluar estabilidad, simulando diferentes condiciones fisiológicas y además la exploración de mutaciones en JAK2 y STAT3 que pueden existir en distintos tipos de cáncer para evaluar efectividad y la interacción en estos casos.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swantara MD, Rita WS, Suartha N, Agustina KK. Actividades anticancerígenas del aislado tóxico de la esponja *Xestospongia testudinaria*. *Mundo veterinario* [Internet]. 2019 [citado el 22 de septiembre de 2024];12(9):1434–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14202/vetworld.2019.1434-1440>
2. El-Gamal A, Al-Massarani S, Shaala L, Alahdald A, Al-Said M, Ashour A, et al. Cytotoxic Compounds from the Saudi Red Sea Sponge *Xestospongia testudinaria*. *Mar Drugs* [Internet]. 2016 [citado el 22 de septiembre de 2024];14(5):82. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-3397/14/5/82>
3. Alkhilawi F, Fadil S, Aljoud F, Yonbawi A, Ashi A, Hareeri R, et al. Evaluación de la citotoxicidad del extracto metanólico de la esponja marina del Mar Rojo *Xestospongia testudinaria* y sus compuestos relacionados contra células de cáncer de mama humano MCF-7. *Cáncer de mama* (Dove Med Press) [Internet]. 2023 [citado el 22 de septiembre de 2024];15:879–90. Disponible en: <https://www.dovepress.com/evaluaci%C3%B3n-of-citotoxicidad-of-the-metanollic-extract-of-red-sea-marine-peer-reviewed-fulltext-article-BCTT>
4. Khodzori FA, Mazlan NB, Chong WS, Ong KH, Palaniveloo K, Shah MD. Metabolites and bioactivity of the marine *Xestospongia* sponges (Porifera, Demospongiae, Haplosclerida) of Southeast Asian waters. *Biomolecules* [Internet]. 2023 [citado el 23 de septiembre de 2024];13(3):484. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/13/3/484>
5. To NB, Nguyen YT-K, Moon JY, Ediriweera MK, Cho SK. Pentadecanoic acid, an odd-chain fatty acid, suppresses the stemness of MCF-7/SC human breast cancer stem-like cells through JAK2/STAT3 signaling. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado el 23 de septiembre de 2024];12(6):1663. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1663>
6. Marotta LLC, Almendro V, Marusyk A, Shipitsin M, Schemme J, Walker SR, et al. The JAK2/STAT3 signaling pathway is required for growth of CD44+CD24– stem cell–like breast cancer cells in human tumors. *J Clin Invest* [Internet]. [citado el 23 de septiembre de 2024];2011;121(7):2723–35. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/44745>

7. Zhou X, Xu T, Yang X-W, Huang R, Yang B, Tang L, et al. Chemical and biological aspects of marine sponges of the genus *Xestospongia*. *Chem Biodivers* [Internet]. [citado el 23 de septiembre de 2024];2010;7(9):2201–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.201000024>
8. Bayona LM, van Leeuwen G, Erol Ö, Swierts T, van der Ent E, de Voogd NJ, et al. Influence of geographical location on the metabolic production of giant barrel sponges (*Xestospongia* spp.) revealed by metabolomics tools. *ACS Omega* [Internet]. [citado el 23 de septiembre de 2024];2020;5(21):12398–408. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.0c01151>
9. Guo F, Yu N, Jiao Y, Hong W, Zhou K, Ji X, et al. Star polyester-based folate acid-targeting nanoparticles for doxorubicin and curcumin co-delivery to combat multidrug-resistant breast cancer. *Drug Deliv* [Internet]. [citado el 23 de septiembre de 2024];2021;28(1):1709–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10717544.2021.1960926>
10. Kobayashi J, Naitoh K, Ishida K, Shigemori H, Ishibashi M. Nepheliosyne A, new C47 acetylenic acid from the Okinawan marine sponge *Xestospongia* sp. *J Nat Prod* [Internet]. [citado el 25 de septiembre de 2024];1994;57(9):1300–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/np50111a021>
11. Magadmi R, Borouk K, Youssef DTA, Shaala LA, Alrafiah AR, Shaik RA, et al. Neuroprotective effect of Red Sea marine sponge *Xestospongia testudinaria* extract using in vitro and in vivo diabetic peripheral neuropathy models. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. [citado el 25 de septiembre de 2024];2022;15(11). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ph15111309>
12. Dai J, Sorribas A, Yoshida WY, Kelly M, Williams PG. Xestosaprols from the Indonesian marine sponge *Xestospongia* sp. *J Nat Prod* [Internet]. [citado el 25 de septiembre de 2024];2010;73(6):1188–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/np100203x>
13. Jiménez C, Crews P. Novel marine sponge amino acids, 10. Xestoaminols from *Xestospongia* sp. *J Nat Prod* [Internet]. [citado el 25 de septiembre de 2024];1990;53(4):978–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/np50070a033>

14. Un barril de esponjas: un complejo de la especie *Xestospongia testudinaria* en el paso de la isla verde, Filipinas. Calstate.edu. [citado el 25 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://scholarworks.calstate.edu/downloads/3t945w438>
15. Deignan LK, Dansson R, Loh AAR, Pwa KH. Examining the giant barrel sponge species complex: molecular and microbial differentiation of *Xestospongia testudinaria* in Singapore. *Mar Biol* [Internet]. [citado el 26 de septiembre de 2024]; 2023;170(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00227-023-04313-1>
16. Tai BH, Hang DTT, Thung DC, Trang DT, Yen PH, Yen DTH, et al. Xestospongiene VN1, a new brominated polyunsaturated lipid from marine sponge *Xestospongia testudinaria* (Lamarck, 1815). *Vietnam Chem (Vietnam Acad Sci Technol)* [Internet]. [citado el 26 de septiembre de 2024]; 2022;60(4):540–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/vjch.202200009>
17. Murtihapsari M, Salam S, Kurnia D, Darwati D, Kadarusman K, Abdullah FF, et al. A new antiplasmodial sterol from Indonesian marine sponge, *Xestospongia* sp. *Natural Product Research* [Internet]. [citado el 26 de septiembre de 2024]; 2021;35(6):937–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14786419.2019.1611815>
18. Yang M, Liang L-F, Yao L-G, Liu H-L, Guo Y-W. A new brominated polyacetylene from Chinese marine sponge *Xestospongia testudinaria*. *J Asian Nat Prod Res* [Internet]. [citado el 26 de septiembre de 2024]; 2019;21(6):573–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10286020.2018.1548013>
19. Bayona LM, Kim M-S, Swierts T, Hwang G-S, de Voogd NJ, Choi YH. Metabolic variation in Caribbean giant barrel sponges: Influence of age and sea-depth. *Mar Environ Res* [Internet]. [citado el 26 de septiembre de 2024]; 2021;172(105503):105503. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141113621002592>
20. Iksen I, Seephan S, Limprasutr V, Sinsook S, Buaban K, Chamni S, et al. Preclinical characterization of 22-(4'-pyridinecarbonyl) jorunnamycin A against lung cancer cell invasion and angiogenesis via AKT/mTOR signaling. *ACS Pharmacol Transl Sci* [Internet]. [citado el 26 de septiembre de 2024]; 2023;6(8):1143–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acsptsci.3c00046>

21. Cáncer de mama [Internet]. Paho.org. [citado el 27 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>
22. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: A review. JAMA [Internet]. [citado el 27 de septiembre de 2024];2019;321(3):288–300. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.19323>
23. Booms A, Coetzee GA, Pierce SE. MCF-7 as a model for functional analysis of breast cancer risk variants. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2019 [citado el 27 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0066>
24. Sakshi Singh, Qanita Bani Baker, Dev Bukhsh Singh. Researchgate.net. Molecular docking and molecular dynamics simulation. [citado el 3 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/356189657_Molecular_docking_and_molecular_dynamics_simulation
25. Panggabean JA, Adiguna SP, Murniasih T, Rahmawati SI, Bayu A, Putra MY. Structure-activity relationship of cytotoxic natural products from Indonesian marine sponges. Rev Bras Farmacogn [Internet]. [citado el 3 de octubre de 2024]; 2022;32(1):12–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s43450-021-00195-w>
26. Astudillo-de la Vega H, Ruiz-García E, Martínez-Cedillo J, Ochoa-Carrillo FJ. El papel de la quimiorresistencia en los tumores sólidos. Gac Mex Oncol [Internet]. 2010 [citado el 4 de octubre de 2024];9(3):117–26. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-el-papel-quimiorresistencia-los-tumores-X1665920110543914>
27. Cáncer de mama [Internet]. Who.int. [citado el 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
28. Redalyc.org. [citado el 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/4577/457769373009/html/>
29. Wild Horizon. Giant barrel sponge , Curacao, Netherlands Antilles [Internet]. Getty Images. [citado el 15 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.gettyimages.it/detail/fotografie-di-cronaca/giant-barrel-sponge-curacao-netherlands-antilles-fotografie-di-cronaca/146141467?adppopup=true>

30. PubChem. Pentadecanoic Acid [Internet]. Nih.gov. [citado el 17 de octubre de 2024].
Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/13849>
31. Calstate.edu. [citado el 18 de octubre de 2024]. Disponible en:
<https://scholarworks.calstate.edu/downloads/3t945w438>
32. DePolo J. Tipos de cáncer de mama [Internet]. Breastcancer.org. Breastcancer.org; 2022 [citado el 24 de octubre de 2024]. Disponible en:
<https://www.breastcancer.org/es/tipos>
33. Melissa RC. Efecto de los ácidos grasos saturados de cadena impar pentadecanoico (c15: 0) y heptadecanoico (c17: 0) en la salud humana: revisión de literatura [Internet]. Edu.co. [citado el 24 de octubre de 2024]. Disponible en:
<https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/52061/Trabajo%20de%20grado.pdf?sequence=1>
34. QuimicaViva vol11 num2 [Internet]. Uba.ar. [citado el 27 de octubre de 2024].
Disponible en: <http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/v11n2/santillan.html>
35. Martínez Montaña M, Briones Rojas R, Cortés Riveroll JG. Metodología de la investigación para el área de la salud. 2ª ed. Puebla: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2013. [citado el 11 de noviembre de 2024]
36. Guía descriptiva para la elaboración de protocolos de investigación.Redalyc.org. [citado el 12 de noviembre de 2024]. Disponible en:
<https://www.redalyc.org/pdf/487/48712305.pdf>
37. Setiawan E, de Voogd NJ, Swierts T, Hooper JNA, Wörheide G, Erpenbeck D. [Internet].MtDNA diversity of the Indonesian giant barrel sponge *Xestospongia testudinaria*(Porifera: Haplosclerida) – implications from partial cytochrome oxidase 1 sequences. J Mar Biol Assoc U K; 2016. [citado el 17 de enero de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s0025315415001149>
38. Duarte RF, Frank DA. La vía JAK-STAT de señalización intracelular y su repercusión en oncogénesis, inmunomodulación y desarrollo. Med Clin (Barc) [Internet];2000.[citado el 17 de enero de 2025].Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775300712528>
39. Venn-Watson S, Schork NJ. Pentadecanoic acid (C15:0), an essential fatty acid, shares clinically relevant cell-based activities with leading longevity-enhancing

- compounds. *Nutrients* [Internet]. 2023 [citado el 18 de enero de 2025];15(21):4607. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/21/4607>
40. Kohal R, Bisht P, Gupta GD, Verma SK. Targeting JAK2/STAT3 for the treatment of cancer: A review on recent advancements in molecular development using structural analysis and SAR investigations. *Bioorg Chem* [Internet]. [citado el 18 de enero de 2025];2024;143(107095):107095. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.107095>
41. ADMETlab 2.0 [Internet]. Scbdd.com. [citado el 12 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://admetmesh.scbdd.com/service/evaluation/cal>
42. Vital Importancia en la Nutrición Humana [Internet]. Dinta.cl. [citado el 24 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.dinta.cl/wp-content/uploads/2013/10/epa-dha.pdf>
43. Diccionario de cancer del NCI [Internet]. Cáncer.gov. 2011 [citado el 24 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/citotoxico>
44. Kazanjian A, Fariñas M. Actividades biológicas del extracto acuoso de la esponja *Aplysina lacunosa* (Porifera: Aplysinidae). *Revista De Biología Tropical* [Internet]. 2006 [citado el 24 de febrero de 2025];54:189–200. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442006000600025
45. Ensayos de migración celular [Internet]. Dispositivos moleculares.com. [citado el 24 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://es.moleculardevices.com/applications/cell-imaging/cell-migration-assays>
46. Manuel Iglesias J, Beloqui I, Garcia-Garcia F, Leis O, Vazquez-Martin A, Eguiara A, et al. Mammosphere formation in breast carcinoma cell lines depends upon expression of E-cadherin. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado el 24 de febrero de 2025];8(10):e77281. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0077281>
47. Western Blot [Internet]. Genome.gov. [citado el 24 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Western-Blot>

48. Org.mx. Citometría de flujo: vínculo entre la investigación básica y la aplicación clínica [Internet]. [citado el 25 de febrero de 2025]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-75852004000100007&lng=es&tlng=es.
49. Pathway J-S, Inhibitors JAK. Vía JAK-STAT e inhibidores JAK [Internet]. Org.ar. [citado el 25 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/download/2324/1263/19074>
50. López-Mejía JA, Mantilla-Ollarves JC, Rocha-Zavaleta L. Modulation of JAK-STAT signaling by LNK: A forgotten oncogenic pathway in hormone receptor-positive breast cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 [citado el 25 de febrero de 2025];24(19):14777. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/19/14777>
51. JAK-STAT signaling pathway - Homo sapiens (human) [Internet]. Kegg.jp. [citado el 25 de febrero de 2025]. Disponible en: https://www.kegg.jp/kegg-bin/show_pathway?hsa04630
52. Mengie Ayele T, Tilahun Muche Z, Behaile Teklemariam A, Bogale A, Chekol Abebe E. Role of JAK2/STAT3 signaling pathway in the tumorigenesis, chemotherapy resistance, and treatment of solid tumors: A systemic review. *J Inflamm Res* [Internet]. 2022;15:1349–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/jir.s353489>
53. Canga I, Vita P, Oliveira AI, Castro MÁ, Pinho C. In vitro cytotoxic activity of African plants: A review. *Molecules* [Internet]. 2022;27(15):4989. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27154989>
54. Niveles de prolactina [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 4 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/niveles-de-prolactina/>
55. Tworoger SS, Eliassen AH, Zhang X, Qian J, Sluss PM, Rosner BA, et al. A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development. *Cancer Res* [Internet]. 2013;73(15):4810–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-0665>

56. Lee AV, Oesterreich S, Davidson NE. MCF-7 cells--changing the course of breast cancer research and care for 45 years. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2015;107(7):djv073–djv073. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djv073>
57. Peña J. 07.Citocinas y sus receptores [Internet]. *Inmunosalud.net*. [citado el 5 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.inmunosalud.net/index.php?option=com_content&view=article&id=74&catid=41&Itemid=497
58. Fuentes Condori R, Vargas Aguilar AA. Estudios In Silico, simulando vida en un entorno virtual: Estudios In Silico. *Gac médica boliv* [Internet]. 2021 [citado el 5 de marzo de 2025];44(2):278–9. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662021000200278
59. Redalyc.org. Los modelos in silico, una herramienta para el conocimiento farmacológico. [Internet]. [citado el 5 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/294/29406806.pdf>
60. SwissDock 2024: mejoras importantes para el acoplamiento de moléculas pequeñas con Attracting Cavities y AutoDock Vina. *Oup.com*. [Internet]. 2024 [citado el 5 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://academic.oup.com/nar/article/52/W1/W324/7660078?login=false>
61. Chen B, Ning K, Sun M-L, Zhang X-A. Regulation and therapy, the role of JAK2/STAT3 signaling pathway in OA: a systematic review. *Cell Commun Signal* [Internet]. 2023;21(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12964-023-01094-4>
62. Lee H, Jeong AJ, Ye S-K. Highlighted STAT3 as a potential drug target for cancer therapy. *BMB Rep* [Internet]. 2019;52(7):415–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5483/bmbrep.2019.52.7.152>
63. Ferrao RD, Wallweber HJA, Lupardus PJ. Receptor-mediated dimerization of JAK2 FERM domains is required for JAK2 activation. *Elife* [Internet]. 2018;7. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6078494/>

64. Groner B, von Manstein V. Jak Stat signaling and cancer: Opportunities, benefits and side effects of targeted inhibition. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2017;451:1–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2017.05.033>
65. Zhao L, Ma Y, Seemann J, Huang LJ-S. A regulating role of the JAK2 FERM domain in hyperactivation of JAK2(V617F). *Biochem J* [Internet]. 2010;426(1):91–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1042/bj20090615>
66. Morales CC, Santana HG. Mutación JAK2 V617F en las neoplasias mieloproliferativas clásicas Philadelphia negativas. *Rev Cuba Hematol Immunol Hemoter* [Internet]. 2024 [citado el 8 de marzo de 2025];40. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/2070>
67. Evaluación in silico del efecto de compuestos fenólicos de *Pleurotus ostreatus* sobre la enzima 5-lipoxigenasa (5- LOX). *Scielo*. [Internet]. 2021 [citado el 8 de marzo de 2025]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v40s1/1561-3011-ibi-40-s1-e678.pdf>
68. Villafuerte R. L, García F. B, Garzón SM D, Hernández L. A, , Vázquez RML Nanopartículas lipídicas sólidas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* [Internet]. 2008 [citado el 11 de marzo de 2025] Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57939107>
69. Toxicología en la industria farmacéutica [Internet]. *Netpharmalab*. 2024 [citado el 11 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://netpharmalab.es/blog/2024/08/06/toxicologia-en-la-industria-farmaceutica/>
70. Augimeri G, Giordano C, Gelsomino L, Plastina P, Barone I, Catalano S, et al. The role of PPAR γ ligands in breast cancer: From basic research to clinical studies. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 [citado el 11 de marzo de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12092623>
71. Argetsinger LS, Kouadio J-LK, Steen H, Stensballe A, Jensen ON, Carter-Su C. Autophosphorylation of JAK2 on tyrosines 221 and 570 regulates its activity. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2004 [citado el 12 de marzo de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.24.11.4955-4967.2004>
72. Feener EP, Rosario F, Dunn SL, Stancheva Z, Myers MG Jr. Tyrosine phosphorylation of Jak2 in the JH2 domain inhibits cytokine signaling. *Mol Cell Biol*

- [Internet]. 2004 [citado el 12 de marzo de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.24.11.4968-4978.2004>
73. Mingione VR, Paung Y, Outhwaite IR, Seeliger MA. Allosteric regulation and inhibition of protein kinases. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2023 [citado el 12 de marzo de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1042/BST20220940>
74. LibreTexts. Descripción general de los grupos fosfato [Internet]. LibreTexts Español. Libretexts; 2022 [citado el 15 de marzo de 2025]. Disponible en: https://espanol.libretexts.org/Quimica/Qu%C3%ADmica_Org%C3%A1nica/Qu%C3%ADmica_Org%C3%A1nica_con_%C3%89nfasis_Biol%C3%B3gico_%28Soderberg%29/09:_Reacciones_de_transferencia_de_fosfato/9.02:_Descripci%C3%B3n_general_de_los_grupos_fosfato
75. To NB, Truong VN-P, Ediriweera MK, Cho SK. Effects of combined pentadecanoic acid and tamoxifen treatment on tamoxifen resistance in MCF-7/SC breast cancer cells. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado el 15 de marzo de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms231911340>
76. Ediriweera MK, To NB, Lim Y, Cho SK. Odd-chain fatty acids as novel histone deacetylase 6 (HDAC6) inhibitors. *Biochimie* [Internet]. 2021 [citado el 15 de marzo de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2021.04.011>
77. Javier MR. Él es el tico que impulsó el descubrimiento internacional que aspira a frenar el cáncer de mama [Internet]. Web UCR. Publicado el 31 de octubre de 2024 [citado el 17 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.ucr.ac.cr/noticias/2024/10/31/el-es-el-tico-que-impulso-el-descubrimiento-internacional-que-aspira-a-frenar-el-cancer-de-mama.html>
78. Jenkins B, West JA, Koulman A. A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic Acid (c15:0) and heptadecanoic Acid (c17:0) in health and disease. *Molecules* [Internet]. 2015 [citado el 17 de marzo de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules20022425>
79. Lara-Reyes JA, Castillo-García ZH, Aranda-Abreu GE, Herrera-Covarrubias D, Sampieri-Ramírez CL, Aquino-Gálvez A, et al. Prolactin increases cell migration of MCF-7 cells without inducing an epithelium-mesenchyme transition. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2022;21(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24875/j.gamo.22000006>

80. ATCC: The global bioresource center [Internet]. Atcc.org. [citado el 19 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.atcc.org/>
81. Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2021;6(1):402. [citado el 19 de marzo de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
82. Ma J-H, Qin L, Li X. Role of STAT3 signaling pathway in breast cancer. *Cell Commun Signal* [Internet]. 2020;18(1):33. [citado el 19 de marzo de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12964-020-0527-z>
83. Heim MH. The Jak-STAT pathway: specific signal transduction from the cell membrane to the nucleus. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 1996;26(1):1–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2362.1996.103248.x>

ANEXO A

Autor/Revista/Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Made Dira Swantara, Wiwik Susanah Rita, Nyosan Suartha y Kadek Karang Agustina/Revista Mundo Veterinario/2019	1	Actividades anticancerígenas de un aislado tóxico de la esponja <i>Xestospongia testudinaria</i>	Estudio experimental	3	Esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i>	Se utiliza cromatografía de gases-espectrometría de masas para la extracción de metabolitos presentes en la esponja marina, para obtener el extracto se utilizó metanol y maceración a temperatura ambiente.	Un aislado de la esponja mostró actividad anticancerígena que inhibe el 50% del crecimiento de 2,273ppm. Además, se identificaron 21 compuestos. Los resultados del aislado de la esponja marina pueden utilizarse como anticancerígeno contra la célula Hela.
Faris A Alkhalawi, Sana A Fadil, Fadwa A Aljoud, Ahmed R. Yonbawi, Abrar	3	Evaluación de la citotoxicidad del extracto metanólico de la esponja marina	Estudio experimental	3	Extracto metanólico de la esponja marina del Mar	Para evaluar la actividad citotóxica, se utilizó el ensayo de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-	Existió disminución dependiente de la dosis en el porcentaje de viabilidad celular MCF-7. Además,

<p>Ashi, Rawan H. Hareeri, Sherin Bakhashab, Ahmad M. Alamri, Ahmed Y Albikairi, Lamiaa A Shaala, Ali A El Gamal y Día T Youssef/Revista de Cáncer de mama/2023</p>		<p>del Mar Rojo Xestospongia testudinaria y sus compuestos relacionados contra las células de cáncer de mama humano MCF-7</p>			<p>Rojo Xestospongia testudinaria</p>	<p>2,5-difeniltetrazolio y alteraciones morfológicas en la línea celular MCF-7. También se utilizó la citometría de flujo para evaluar la apoptosis e identificar modificaciones con respecto al ciclo celular.</p>	<p>se realizaron estudios en MCF-7 para demostrar que la esponja marina aumenta la muerte celular e induce la detención del crecimiento en la fase G1/G0 mientras inhibe la migración de celular. De esto se concluyó que el extracto obtenido de la esponja tiene efecto inhibidor sobre la proliferación y migración de células de cáncer de mama e induce la apoptosis.</p>
<p>Fikri Akmal Khodzori, Nurzafirah Binti Mazlan, Chong Wei Sheng, Kuan Hung</p>	<p>4</p>	<p>Metabolitos y bioactividad de las esponjas marinas Xestospongia (Porifera,</p>	<p>Estudio descriptivo</p>	<p>5</p>	<p>Esponja marina <i>Xestospongia</i> <i>testudinaria</i></p>	<p>Se recopiló información sobre las distintas especies de <i>Xestospongia</i> spp y se realizaron resúmenes de los metabolitos bioactivos</p>	<p>Las especies de <i>Xestospongia</i> encontradas en las aguas del sudeste asiático, son una fuente rica en metabolitos</p>

Ong, Kishneth Palaniveloo y Muhammad Dawood Shah7Revista Biomoléculas/2023		Demospongiae, Haplosclerida) de las aguas del sudeste asiático				presentes en cada una de las especies.	secundarios con potencial para la aplicación en áreas farmacéuticas, industriales, biotecnológicas, entre otras. Los compuestos mostraron propiedades anticancerígenas lo que podría ser útil en el desarrollo de terapias contra el cáncer.
Ngoc Bao To, Yen Thi-Kim Nguyen, Jeong Yong Moon, Meran Keshawa Ediriweera y Somi Kim Cho/Revista <i>Nutrients</i> /2020	5	El ácido pentadecanoico, un ácido graso de cadena impar, suprime la pluripotencialidad de las células madre de cáncer de mama humano MCF-7/SC a través de la	Estudio experimental	3	Células madre de cáncer de mama humano MCF-7/SC	Se evaluó el efecto del ácido pentadecanoico en las células MCF-7/SC utilizaron ensayos de viabilidad celular, análisis de ciclo celular, ensayos de apoptosis y estudios de señalización molecular, enfocándose en la vía	El ácido pentadecanoico ejerció efectos citotóxicos selectivos en MCF-7/SC en comparación con las células parentales. Además, el ácido pentadecanoico redujo la pluripotencialidad de MCF-7/SC y suprimió la capacidad migratoria e

		señalización JAK2/STAT3				JAK2/STAT3	invasiva de MCF-7/SC, también suprimió la señalización JAK2/STAT3 inducida por interleucina-6 (IL-6), indujo el arresto del ciclo celular en la fase sub-G1 y promovió la apoptosis dependiente de caspasa en MCF-7/SC. Del estudio se concluye que este compuesto puede funcionar como inhibidor de la señalización JAK2/STAT3 en las células del cáncer de mama por sus beneficios.
Lina M. Bayona, Gemma van Leeuwen, Özlem Erol, Thomas Swierts, Esther van	8	La influencia de la localización geográfica en la producción metabólica de las	Estudio experimental	3	139 especímenes de esponjas barril gigantes (Xestospongia	Se utilizó una metodología de metabolómica de multiplataforma, incluyendo espectroscopía de resonancia magnética	Se identificaron diferencias en la producción de esteroides y diversos ácidos grasos. También, se evaluó la

der Ent, Nicole J. de Voogd y Young Hae Choi/Revista ACS Omega/2020		esponjas barril gigantes (<i>Xestospongia</i> sp.) revelada mediante herramientas metabolómicas			spp.) recolectadas en cuatro ubicaciones: Martinica, Curazao, Taiwán y Tanzania.	nuclear (RMN) y cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS).	actividad antibacteriana contra <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> , encontrándose una correlación entre la actividad y la presencia de ácidos grasos bromados. La ubicación geográfica influye significativamente en el perfil metabólico y la bioactividad de las esponjas <i>Xestospongia</i> spp., lo cual es relevante para la búsqueda de productos naturales marinos con potencial terapéutico.
Fangyuan Guo, Nan Yu, Yunlong Jiao, Weiyong Hong, Kang Zhou, Xugang	9	Nanopartículas dirigidas al ácido fólico a base de poliéster estelar para	Estudio experimental	3	Células de cáncer de mama resistentes a	Se desarrollaron nanopartículas basadas en un poliéster de estructura estrellada modificado con	Las nanopartículas desarrolladoras demostraron una alta eficiencia de

<p>Ji, Huixing Yuan, Haiying Wang, Aiqin Li, Guoping Wang y Gensheng Yang/Revista <i>Drug Delivery</i>/2021.</p>		<p>la administración conjunta de doxorubicina y curcumina para combatir el cáncer de mama resistente a múltiples fármacos</p>			<p>múltiples fármacos</p>	<p>ácido fólico para la coadministración de doxorubicina (DOX) y curcumina (CUR). Se evaluaron las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas, su capacidad de liberación controlada de fármacos, la internalización celular, la inducción de apoptosis en células MCF-7/ADR y la eficacia antitumoral en modelos murinos.</p>	<p>encapsulación para doxorubicina y curcumina. De manera <i>in vitro</i>, las nanopartículas permitieron una liberación gradual de los fármacos y aumentaron la apoptosis y captación celular en células MCF-7/ADR. <i>in vivo</i> demostraron una notable selectividad tumoral y eficiencia antitumoral.</p>
<p>Jun'ichi Kobayashi, Kazushi Naitoh, Keisuke Ishida, Hideyuki Shigemori y Masami Ishibashi/Revista <i>Journal of Natural</i></p>	<p>10</p>	<p>Nepheliosyne A, nuevo ácido acetilénico C47 de la esponja marina <i>Xestospongia</i> sp. de Okinawa</p>	<p>Estudio experimental</p>	<p>3</p>	<p>Extractos de la esponja marina <i>Xestospongia</i> sp.</p>	<p>Se obtuvieron metabolitos acéticos de alto peso molecular como el Nepheliosyne A. Para identificar la estructura del compuesto se utilizó cromatografía de sílice gel</p>	<p>Se identificó actividad citotóxica débil, no demostró alta potencia biológica. Este compuesto aporta conocimiento sobre los metabolitos poliacetilénicos</p>

Products/1994						y espectroscopía avanzada.	producidos por esponjas marinas, con posibles aplicaciones futuras en la química de productos naturales.
Adrienne G. Waks y Eric P. Winer/Revista JAMA/2019	22	Tratamiento de cáncer de mama	Revista narrativa basada en evidencia	1	Pacientes con cáncer de mama	Se analizaron investigaciones previas que tuvieron relación con los subtipos de cáncer de mama, tratamientos locales y sistémicos.	La terapia del cáncer se determina por el subtipo, en el hormona-receptor positivo/ERBB2 negativo se utiliza terapia endocrina, y quimioterapia, ERBB2 positivo se utiliza terapia dirigida combinada con quimioterapia y en triple negativo principalmente quimioterapia.

<p>Murtihapsari Murtihapsari,Supriat no Salam,Dikdik Kurnia,Darwati Darwati,Kadariusma n Kadariusman,Fajar Fauzi Abdullah,Tati Herlina,Muhammad Hafiz Husna,Khalijah Awang,Yoshihito Shiono,Mohamad Nurul Azmi y Primer Supratma/Revista Natural Product Research/2019</p>	<p>17</p>	<p>Un nuevo esteroide antiplasmodial de la esponja marina de Indonesia, <i>Xestospongia</i> sp</p>	<p>Estudio experimental</p>	<p>3</p>	<p>Extractos de la esponja marina <i>Xestospongia</i> sp. recolectada en Indonesia</p>	<p>Se aislaron y caracterizaron compuestos esteroides de los extractos de la esponja utilizando técnicas espectroscópicas avanzadas. Posteriormente, se evaluó la actividad antiplasmodial de los compuestos aislados contra la cepa 3D7 de <i>Plasmodium falciparum</i>.</p>	<p>Se identificó un nuevo esteroide, denominado kaimanol, junto con un esteroide conocido, saringosterol. Ambos compuestos mostraron actividad antiplasmodial. El Saringosterol posee una actividad más potente. Estos hallazgos sugieren que los esteroides aislados de <i>Xestospongia</i> sp. podrían ser prometedores en el desarrollo de nuevos agentes antimaláricos.</p>
<p>Min Yang,Lin Fu Liang,Li Gong Yao,Hai-Li Liu y Guo Yue Wei/Revista Asian</p>	<p>18</p>	<p>Un nuevo poliacetileno bromado a partir de la esponja marina china <i>Xestospongia</i></p>	<p>Estudio experimental</p>	<p>3</p>	<p>Esponja marina <i>Xestospongia</i> <i>testudinaria</i></p>	<p>Se aisló un nuevo poliacetileno bromado, denominado xestonariene J. La estructura de este compuesto se determinó</p>	<p>Se identificó un nuevo poliacetileno bromado poco común en la molécula. Este hallazgo amplía el conocimiento</p>

Natural Products Research/2018		<i>testudinaria</i>				mediante análisis espectroscópicos detallados y comparación con datos de la literatura.	sobre la diversidad química de los poliacetilenos bromados en esponjas marinas.
Ali A El Gamal, Shaza M Al-Massarani, Lamiaa A Shaala, Abdulrahman M. Alahdald, Mansour S Al-Said, Abdelkader E Ashur, Ashok Kumar, Maged S. Abdel-Kader, Wael M. Abdel-Mageed, Día del Padre Youssef/Revista Marine Drugs/2016	2	Compuestos citotóxicos de la esponja del mar Rojo saudí <i>Xestospongia testudinaria</i>	Estudio experimental	3	Esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i>	El fraccionamiento guiado por bioensayo del extracto orgánico de la esponja del Mar Rojo <i>Xestospongia testudinaria</i> condujo al aislamiento de 13 compuestos. Las estructuras químicas de los compuestos aislados se lograron utilizando RMN unidimensional y bidimensional, espectroscopia de masas de impacto electrónico de alta resolución e infrarrojo	Los extractos alcohólico total y de n-hexano mostraron una notable actividad citotóxica contra líneas celulares de cáncer humano, incluyendo cáncer cervical, carcinoma hepatocelular y meduloblastoma. Estos resultados demuestran que los compuestos aislados de la esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i> podrían ser prometedores para el desarrollo de

						y por comparación con los datos de los compuestos conocidos.	nuevos agentes anticancerígenos en la terapia contra el cáncer.
Rania Magadmi, Kariman Borouk, Día del Padre Youssef, Lamiaa A. Shaala, Aziza R. Alrafiah, Rasheed A. Shaik y Sameer E. Alharthi1/Revista <i>Pharmaceuticals</i> /2022	11	Efecto neuroprotector del extracto de esponja marina del Mar Rojo <i>Xestospongia testudinaria</i> utilizando modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de neuropatía periférica diabética	Estudio experimental	3	Animales de neuropatía periférica diabética (ratones)	Se evaluó el efecto neuroprotector del extracto de la esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i> en modelos de neuropatía periférica diabética. Se utilizaron cultivos de neuronas de ganglios de la raíz dorsal para los estudios <i>in vitro</i> y ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina para los estudios <i>in vivo</i> . Se midieron parámetros como la viabilidad neuronal, la longitud de las neuritas y la expresión	El extracto de <i>Xestospongia testudinaria</i> mostró efectos neuroprotectores significativos en ambos modelos de neuropatía periférica diabética. En cultivos de neuronas y ganglios de la raíz dorsal, el extracto mejoró la viabilidad celular y promovió el crecimiento de neuritas. En ratones diabéticos, el tratamiento con el extracto redujo los niveles de estrés oxidativo e inflamación en el tejido nervioso, mejorando la

						de marcadores de estrés oxidativo e inflamación.	función neurológica. Estos hallazgos sugieren que el extracto de <i>Xestospongia testudinaria</i> podría ser una fuente prometedora de compuestos neuroprotectores para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética.
Jingqiu Dai, Analia Sorribas, Wesley Y. Yoshida, Michelle Kelly y Philip G. Williams/Revista Natural Products/2010	12	Xestosaproles de la esponja marina de Indonesia <i>Xestospongia</i> sp	Investigación experimental	3	Esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i>	Se aislaron ocho compuestos pentacíclicos de una esponja marina perteneciente al género <i>Xestospongia</i> . Las estructuras de estos nuevos compuestos se determinaron sobre la base de análisis exhaustivos de experimentos de RMN y mediciones	Estos compuestos inhibieron la proteasa aspártica BACE1 a niveles moderados de manera dependiente de la dosis. Estos hallazgos sugieren que los compuestos aislados podrían servir como modelos para el desarrollo de nuevos

						espectrométricas de masas.	inhibidores de BACE1, una enzima implicada en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.
Carlos Jiménez y Phillip Crews/Revista Natural Products/1990	13	Nuevos aminoácidos de esponjas marinas, 10. Xestoaminoh de Xestospongia sp	Investigación experimental	3	Esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i>	Se aislaron aminoalcoholes a partir de extractos de la esponja marina <i>Xestospongia</i> sp. La determinación de estas estructuras se realizó mediante análisis de resonancia magnética nuclear y estudios moleculares. Además, se evaluó la actividad biológica de los compuestos aislados en	El xestoaminol A mostró una actividad significativa en ensayos contra parásitos, microbios y la enzima transcriptasa inversa, sugiriendo su potencial como agente terapéutico.

						ensayos contra parásitos y microbios.	
Lindsey K. Deignan, Raiyan Dansson, Aarón An Rong Loh y Keay Hoon Pwa/Revista Marine Biology/2023	15	Examen del complejo de especies de esponjas barril gigantes: diferenciación molecular y microbiana de <i>Xestospongia testudinaria</i> en Singapur	Estudio experimental	3	Esponjas de barril gigante recolectadas en arrecifes de Singapur	Se secuenciaron marcadores de ADN mitocondrial y nuclear para identificar haplotipos y determinar la relación de las esponjas con el complejo de especies de <i>Xestospongia</i> . Se realizó la secuenciación del gen 16S rRNA para caracterizar la composición microbiana asociada a las esponjas y evaluar diferencias según el sitio de arrecife y el haplotipo del hospedador.	Se identificaron seis haplotipos distintos que corresponden a cuatro de las especies propuestas dentro del complejo de esponjas barril gigantes. La composición del microbioma no mostró diferencias significativas según el sitio de arrecife, pero sí presentó diferenciación significativa según la genética del hospedador. Estos hallazgos sugieren una posible partición

							ecológica basada en el haplotipo genético, lo que podría contribuir a la especiación críptica dentro del complejo de especies de esponjas barril gigantes.
Bui Huu Tai, Dan Thi Thuy Hang, Do Cong Thung Do Thi Trang, Pham Hai Yen, Duong Thi Hai Yen, Phan Thi Thanh, Huong, Duong Thi Dung Ngo Cao Cuong, Do Thi Thao, Nguyen Xuan Nhiem	16	Xestospongiene VN1, un nuevo lípido poliinsaturado bromado de la esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i> (Lamarck, 1815)	Estudio experimental	3	Compuestos de la esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i> recolectados de Vietnam	Se realizó una extracción con metanol de la esponja, seguida de fraccionamiento y purificación para aislar compuestos bromados poliinsaturados. Las estructuras químicas de los compuestos aislados se determinaron mediante análisis espectroscópicos,	Se identificó un nuevo ácido bromado poliinsaturado, denominado xestospongiene VN1 Este es el primer informe de estos compuestos aislados de la esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i> en Vietnam, el cual amplía el conocimiento sobre la

y Phan Van Kiem/Revista <i>Vietnam Journal of Chemistry</i> /2022						incluyendo resonancia magnética nuclear 1D y 2D y espectrometría de masas de alta resolución.	diversidad química de esta especie.
Lina M. Bayona, Min-Sun Kim, Thomas Swierts, Geum-Sook Hwang, Nicole J. de Voogd y Young Hae Choi/Revista <i>Marine Environmental Research</i> /2021	19	Variación metabólica en esponjas barril gigantes del Caribe: Influencia de la edad y la profundidad del mar	Estudio experimental	3	Esponjas barril gigantes del Caribe recolectadas a diferentes profundidades y edades	Se recolectaron esponjas de diferentes edades y profundidades en el Caribe. Se empleó cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas y redes moleculares basadas en características para analizar el perfil metabólico de las esponjas.	Se identificaron diferencias en la composición metabólica de las esponjas relacionadas con su edad y la profundidad a la que se encontraban. Las esponjas de mayor profundidad mostraron perfiles metabólicos distintos, posiblemente debido a las diferencias en las condiciones ambientales, como la

							disponibilidad de luz y nutrientes. La edad y la profundidad influyen en el metabolismo de la <i>Xestospongia muta</i> , lo que podría afectar su adaptación al entorno y ecología.
Alix Booms, Gerhard A. Coetzee y Steven E. Pierce/Revista Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention/2019	23	MCF-7 como modelo para el análisis funcional de variantes de riesgo de cáncer de mama	Estudio experimental	3	Línea celular de cáncer de mama MCF-7	Identificación de elementos reguladores activos mediante acetilación de la histona H3K27 y la ocupación de CTCF. Además, se compararon estos resultados con datos publicados previamente y para otras líneas celulares, incluidas las células epiteliales mamarias humanas, y se	Los datos obtenidos mejoran las anotaciones previas del epigenoma de MCF-7 en términos de precisión y resolución. Se concluye que diez de los 142 loci de riesgo de cáncer de mama probablemente funcionan a través de enhancers activos en MCF-7, lo que hace que esta línea celular sea

						relacionaron estos datos con la expresión génica.	adecuada para manipulaciones dirigidas en estudios funcionales.
Sakshi Singh, Qanita Bani Baker y Dev Bukhsh Singh/Revista Bioinformatics: Methods and Applications /2021	24	Simulación de dinámica molecular y acoplamiento molecular	Revisión de literatura	5	No aplica	Se realiza una descripción del proceso de predicción de la orientación de un ligando en el sitio de acción de una molécula. Explicación del uso de la simulación para modelar cambios conformacionales de las biomoléculas.	El <i>docking</i> molecular es útil para predecir la orientación inicial y la afinidad de ligandos con proteínas. Además, la integración de estas técnicas ofrece un enfoque más robusto para comprender interacciones moleculares complejas y mejorar la selección de compuestos potenciales para el desarrollo de fármacos.
Horacio Astudillo-de la Vega, Erika Ruiz-	26	El papel de la quimiorresistencia en	Revisión de literatura	5	No aplica	Revisión de estudios que se han realizado con	Se definió la quimiorresistencia como la

<p>García, Jorge Martínez-Cedillo, Francisco Javier Ochoa-Carrillo/ Revista Gaceta Mexicana de Oncología/2010</p>		<p>los tumores sólidos</p>				<p>anterioridad y literatura científica.</p>	<p>capacidad de las células tumorales para resistir los efectos de los agentes quimioterapéuticos. En los mecanismos de resistencia se incluyen las alteraciones en las vías de señalización celular, mutaciones genéticas que modifican los objetivos de los fármacos. Se deben desarrollar nuevos fármacos que eviten los mecanismos de resistencia, combinaciones de terapias y la personalización de los tratamientos.</p>
<p>Carlos Alfredo Barrón-Gallardo, Luis Felipe Jave- Suárez y Adriana</p>	<p>28</p>	<p>Historia del cáncer de mama</p>	<p>Revisión histórica</p>	<p>5</p>	<p>No aplica</p>	<p>Revisión de fuentes históricas y literatura científica para trazar la evolución del</p>	<p>El cáncer de mama ha sido reconocido desde tiempos antiguos, con registros que datan de civilizaciones</p>

Aguilar-Lemarroy/ Revisita Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social/2020						conocimiento y tratamiento del cáncer de mama.	como la egipcia. A lo largo de la historia, las percepciones y tratamientos de esta enfermedad han evolucionado significativamente, influenciados por avances científicos y cambios socioculturales. Se destaca la importancia de la detección temprana y los avances en terapias que han mejorado las tasas de supervivencia en las últimas décadas
Zhou Xuefeng, Tunhai Xu, Xian Wen Yang, Huang Riming, Bin Yang, Lan Tang y	7	Aspectos químicos y biológicos de las esponjas marinas del género <i>Xestospongia</i>	Revisión narrativa	5	No aplica	Análisis y síntesis de la literatura científica existente sobre la química y biología de las esponjas <i>Xestospongia</i> , incluyendo	Las esponjas del género <i>Xestospongia</i> son una fuente rica de metabolitos secundarios diversos, como alcaloides,

<p>Yonghong Liu/ Revista <i>Chemistry & Biodiversity</i>/2010</p>						<p>la identificación de metabolitos secundarios y la evaluación de sus actividades biológicas.</p>	<p>terpenoides y esteroides. Estos compuestos exhiben una variedad de actividades biológicas, incluyendo propiedades anticancerígenas, antibacterianas y antiinflamatorias. La revisión destaca la importancia de estas esponjas en la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos y la necesidad de estudios adicionales para comprender plenamente su potencial biomédico.</p>
<p>Joseph Eliz B. Comendador/Tesis State</p>	<p>31</p>	<p>Un barril de esponjas: un complejo de especies de <i>Xestospongia</i></p>	<p>Investigación experimental</p>	<p>3</p>	<p>Muestras de esponjas barril gigantes recolectadas en</p>	<p>Se recolectaron muestras mediante buceo en 10 sitios de la isla. Se midieron las</p>	<p>Se identificaron cuatro haplotipos mitocondriales en el VIP, siendo el Haplotype 1 el más</p>

University/2020		<i>testudinaria</i> en el pasaje de la Isla Verde, Filipinas			el Verde Island Passage, Filipinas.	características morfológicas y se realizaron análisis de ADN mitocondrial.	abundante. El estudio sugiere que <i>Xestospongia testudinaria</i> en el VIP comparte características genéticas con <i>Xestospongia muta</i> del Caribe, indicando una posible continuidad genética entre especies del Indo-Pacífico y el Caribe.
Ramos Cetina M. /Tesis Pontificia Universidad Javeriana/2020	33	Efecto de los ácidos grasos saturados de cadena impar pentadecanoico (c15:0) y heptadecanoico (c17: 0) en la salud	Revisión de literatura científica	3	Ácidos grasos, ácido pentadecanoico y heptadecanoico	Revisión sistemática de literatura utilizando palabras clave relacionadas con los ácidos grasos C15:0 y C17:0, sus efectos en enfermedades y su	Se ha encontrado que las concentraciones circulantes más altas de ambos ácidos grasos se asocian de manera inversa con el riesgo de enfermedades,

		humana: revisión de literatura				metabolismo.	especialmente con la diabetes tipo 2 y con la enfermedad cardiovascular. Como conclusión se evidenció que C15:0 y C17:0 se relacionan de manera inversa con el riesgo de presentar diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y coronaria.
Santillán, J./Libro Química Viva/2005	34	La leptina con la carcinogénesis mamaria: vías de señalización	Revisión narrativa	5	No aplica	Se analizan publicaciones científicas y casos prácticos relacionados con el desarrollo y aplicación de la radioquímica.	La radioquímica es una disciplina clave en la medicina, industria, investigación, esta disciplina destaca la importancia de continuar futuras investigaciones para el desarrollo de

							terapias más seguras y eficientes.
Lauren LC Marotta, Vanessa Almendro, Andriy Marusyk, Michail Shipitsin, Janina Schemme, Sarah R. Walker, Noga Bloushtain-Qimron, Jessica J. Kim, Sibgat A. Choudhury, Reo Maruyama, Zhenhua Wu, Mithat Gönen, Laura A. Mulvey, Marina O. Bessarabova, Sung Jin Huh, Serena J. Silver, So Young Kim, So Yeon Park,	6	La vía de señalización JAK2/STAT3 es necesaria para el crecimiento de células de cáncer de mama similares a células madre CD44 + CD24 en tumores humanos	Estudio experimental	3	Células de cáncer de mama con fenotipo CD44+CD24-	Se evaluó la activación de la vía JAK2/STAT3 en células CD44+CD24- mediante técnicas de inmunofluorescencia y Western blot. Se utilizaron inhibidores específicos y ARN de interferencia (siRNA) para bloquear la señalización de JAK2/STAT3.	La vía IL-6/JAK2/STAT3 está preferentemente activa en células de cáncer de mama CD44+CD24- en comparación con otros tipos celulares tumorales.

Hee Eun Lee, Karen S. Anderson, Andrea L. Richardson, Tatiana Nikolskaya, Yuri Nikolsky, X. Shirley Liu, David E. Root, William C. Hahn, David A. Frank y Kornelia Polyak/Revista Journal of Clinical Investigation /2011							
Edwin Setiawan, Nicole J. de Voogd, Thomas Swierts, Juan N. A. Hooper ,Gert Wörheide y Dirk Erpenbeck/Revista de la Asociación de Biología Marina del	37	Diversidad del ADNmt de la esponja barril gigante indonesia Xestospongia testudinaria (Porifera: Haplosclerida) - implicaciones a partir	Investigación experimental	3	Esponja marina <i>Xestospongia testudinaria</i> recolectada de Indonesia	Recolección de más de 200 muestras de esponjas en diferentes sitios geográficos del Indo-Pacífico. Tamebien, se realizó un análisis genitivo del gen mitocondrial citocromo oxidasa subunidad I para	Se identificaron múltiples haplotipos en las poblaciones de <i>Xestospongia testudinaria</i> , lo que indica una alta diversidad genética dentro de la especie.

Reino Unido/2016		de secuencias parciales de la citocromo oxidasa 1				identificar haplotipos y estudiar diversidad genética.	
Rafael F. Duarte y David A. Frank/Revista Medicina Clínica/2000	38	La vía JAK-STAT de señalización intracelular y su repercusión en oncogénesis, inmunomodulación y desarrollo	Revisión narrativa	5	No aplica	Síntesis de estudios previos relacionados con la vía de señalización JAK-STAT, enfocándose en su papel en la oncogénesis, la inmunomodulación y el desarrollo.	La vía JAK-STAT es crucial en la regulación de respuestas inmunitarias, afectando la diferenciación y función de células inmunes. Participa en procesos de desarrollo celular y organogénesis, siendo esencial para la homeostasis y función normal de múltiples tejidos.
Stephanie Venn-Watson y Nicholas J. Schork/Revista Nutrients/2023	39	El ácido pentadecanoico (C15:0), un ácido graso esencial,	Estudio descriptivo	4	Células humanas	Se realizó un análisis celular para evaluar los efectos del ácido pentadecanoico sobre las	El ácido pentadecanoico activa la proteína AMPK, un regulador clave del metabolismo energético, e

		<p>comparte actividades celulares clínicamente relevantes con los principales compuestos que mejoran la longevidad</p>				<p>vías celulares, también se realizaron estudios para análisis de marcadores relacionados con metabolismo celular, inflamación y estrés oxidativo en modelos celulares para utilizar el compuesto activo ácido pentadecanoico.</p>	<p>inhibe la vía de mTOR, relacionada con la proliferación celular y la longevidad. Se concluye que es funcional para enfermedades relacionadas con la edad y el metabolismo, como la diabetes mellitus 2, enfermedades cardíacas y cáncer.</p>
<p>Rupali Kohal, Priya Bisht, Ghanshyam Guptab y Sant Kumar Verma/Revista Química bioorgánica/2024</p>	40	<p>Tratamiento del cáncer con JAK2/STAT3 como diana: una revisión de los avances recientes en el desarrollo molecular mediante análisis estructural e</p>	<p>Revisión narrativa</p>	5	No aplica	<p>Se realizó revisión de la literatura, en donde se recopiló información de estudios recientes que investigan la inhibición de las vías JAK2/STAT3 para el desarrollo de terapias para el cáncer. Además, se evaluaron los avances en el desarrollo</p>	<p>Se destacó la importancia de las vías de señalización JAK2/STAT3 como dianas terapéuticas para el desarrollo de terapias anticancerígenas.</p>

		investigaciones SAR				molecular de inhibidores de JAK2/STAT3.	
--	--	---------------------	--	--	--	---	--