

MARINE NATURAL PRODUCTS AS ANTI-CANCER MEDICINES

Borjanka Veselinova

Goce Delchev University – Stip, Republic of North Macedonia, borjanka.veselinova@ugd.edu.mk

Abstract: Cancer is the most common cause of death in most developed countries where the scientific community and health authorities are making great efforts and investing financial resources in developing a variety of treatments that will help deal with the disease. The development of these treatments aims to help in the treatment, i.e. removal of cancer as a disease. As one of the most specific diseases that occurs in humans, cancer is interesting for the science that has the task of discovering new antitumor agents from products of natural origin. Cytotoxic drugs are used as a systemic therapy that is the basis of many treatments with positive results in various types of cancer. But the reaction of the tumor to different chemotherapies varies. Thus side effects and phenomena can be common as a result of drug resistance.

Some species of marine flora and fauna are used to make anti-cancer drugs. Specifically, they contain the necessary components for such drugs. Marine flora and fauna are increasingly used in primary health care. They in some parts of the world have a long tradition of use for the treatment of diseases and today of course by applying special techniques for malignant diseases. Research into the use of marine flora and fauna as natural products with antitumor properties has generally resulted in the discovery of effective antitumor agents. There are potentially more marine plants and animals that possess cytotoxic activity but so far the following have been actively used: algae, sea sponges, cyanobacteria, sea snails, sharks and others.

In the last decade, the number of preclinical anticancer compounds of different marine species has been drastically increased to be applied or introduced in clinical trials. This is important and useful because in this way the field of natural seafood can be developed in the treatment of various types of cancer, obtaining effective carcinogens from molecules found in seafood, finding new mechanisms to fight cancer as well as improving existing ones.

Pharmaceutical companies, along with other scientific research factors in the field of medicine, are continuously developing skills for testing and detecting new anti-cancer compounds derived from seafood. Further research efforts to this goal will help to increase the production of compounds that are more effective in acting against cancer cells. Essential knowledge of various proliferation control mechanisms will affect a number of therapies developed on the basis of antitumor activity. The fact that some antitumor drugs are derived from marine natural products and their synthetic derivatives only confirms the importance of marine animals and plants in the prevention and treatment of cancer.

Keywords: cancer, natural marine products, medicine, medicine.

МОРСКИ ПРИРОДНИ ПРОИЗВОДИ КАКО АНТИКАНЦЕРОГЕНИ ЛЕКОВИ

Борјанка Веселинова

Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, Република Северна Македонија,
borjanka.veselinova@ugd.edu.mk

Резиме: Ракот претставува најчеста причина за смрт во повеќето развиени земји каде научната фела и здравствените авторитети вложуваат големи напори и финансиски средства за развој на повеќе видови третмани кои ќе помогнат во справувањето со оваа болест. Развојот на овие третмани има за цел да помогне во лекувањето т.е. отстранувањето на ракот како болест. Како една од најспецифичните болести што се појавува кај луѓето, ракот е интересен за науката која има задача да открие нови антитуморски агенси од производи со природно потекло. Цитотоксичните лекови се користат како систематска терапија која претставува основа на повеќе третмани со позитивни резултати кај разновидни типови на канцер. Но реакцијата на туморот при примена на разни хемотерапевтици се разликува. Така несаканите ефекти и појави знаат да бидат чести како резултат на резистенцијата кон медикаментите.

Некои видови на морска флора и фауна се користат за производство на лекови против канцер. Поточно тие ги содржат потребните компоненти за ваквите лекови. Морската флора и фауна се почесто се употребува во примарната здравствена заштита. Тие во некои делови од светот имаат долгогодишна традиција на користење за лекување на болести а денес секако со примена на посебни техники и за малигни заболувања. Генерално истражувањата за употреба на морската флора и фауна како природни производи кои имаат антитуморски својства резултираат со откривање на ефикасни антитуморски агенси. Потенцијално постојат

повеќе морски растенија и животни кои поседуваат цитотоксична активност но досега активно се користат следните: алги, морски сунгери, цијанобактерии, морски полжави, ајкула и други.

Во последната деценија драстично се зголемува бројот на преклинички антиканцерогени соединенија од различни морски видови да се применуваат односно да се внесуваат во клиничките испитувања. Ова е важно и корисно бидејќи на овој начин може да се направи развој на поле на природни морски производи во третман на разни видови на канцер, добивање на ефективни канцерогени материи од молекули кои се наоѓаат во морските производи, наоѓање на нови механизми за борба против ракот како и подобрување на веќе постоечките.

Фармацевтските компании заедно со останатите научно-истражувачки фактори од областа на медицината континуирано развиваат начини за испитување и откривање на нови соединенија против канцер добиени од морските производи. Понатамошните истражувачки напори за оваа цел ќе придонесат да се зголеми создавањето на соединенија кои имаат поголема ефикасност во дејствувањето против канцерогените клетки. Суштинското познавање на разни механизми за контрола на пролиферацијата ќе влијае на голем број средства за лекување создадени на база на антитуморски активности. Со тоа што некои антитуморски лекови се добиени од морски природни производи и нивни синтетички деривати само ја потврдува важноста на морските животни и растенија во спречувањето и лекувањето на канцерот.

Клучни зборови: рак, морски природни производи, лек, медицина.

1. ВОВЕД

Трошејќи големи суми на парични средства, развиените земји се во постојан обид да развијат третман за помош на заболените од рак. Оваа болест која е причинител на голем број смртни случаи во овие земји, само со соодветно справување со истата ќе се придонесе за подобрување во лекувањето на пациентите засегнати од истата. Затоа голем е интересот за откривање на разни антитуморски агенски меѓу кои и оние од природни производи.

Како доста ефикасна претставува системската терапија со цитотоксични лекови кај повеќе видови на канцер. Но разбирливо е дека разните хемотерапевтици имаат различни реакции кај туморите. А тука се и оние несакани ефекти поради што и многу лекови стануваат резистентни.

Користењето на морските природни производи имаат значаен и ефикасен удел во здравствената заштита. Овие видови на природни производи се употребуваат во лекувањето на малигните заболувања. При разни истражувања е откриено дека тие поседуваат антитуморски својства со што се откриени агенци со ефикасни антитуморски својства. Морски природни производи кои имаат цитотоксична активност се: алги, морски сунгери, цијанобактерии, морски полжави, ајкула и други.

2. МОМЕНТАЛЕН СТАТУС НА МОРСКИТЕ ПРИРОДНИ ПРОИЗВОДИ ВО АНТИКАНЦЕР ПРЕКЛИНИЧКИТЕ И КЛИНИЧКИТЕ ИСПИТУВАЊА

Интензивната концентрација на видовите кои коегзистираат во овие живеалишта ги прави висококонкурентни и сложени. Неподвижни макроскопски организми како што се алги, корали, сунгери како и други различни безрбетници се во постојана битка за соодветен одговарачки простор. Уникатно за морската средина е релативно честа употреба на ковалентно врзани халогени атоми во секундарни метаболити, главно хлор и бром и ова веројатно се должи на нивната достапност во морската вода.

Во изминатата деценија драматично се зголемува бројот на преклинички антитуморски соединенија од различни морски видови да се применуваат т.е. да се внесуваат во клиничките испитувања. Ова е корисно бидејќи на овој начин може да се направи развој на поле на природни морски производи во третман на разни видови тумори. Морските микроалги, цијанобактерии и хетеротрофни бактерии кои живеат во заедница со безрбетниците (сунгери, меки корали) се идентификувани и се смета дека се вистински извор на многу биоактивни и корисни состојки.

2.1. Алги

Неколку години наназад вниманието на дел од научниците е свртено кон проучувањето на алгите и нивната антиканцер активност.¹ Интересот за нивно проучување се става во корелација со податокот кој произлегува

¹ Usoltseva, R.V., Anastyuk, S.D., Ishina, I., Isakov, V.V., Zvyagintseva, T.N., Thinh, P.D., Zadorozhny, P.A., Dmitrenok, P.S. & Ermakova, S.P. (2018) "Structural characteristics and anticancer activity in vitro of fucoidan from brown alga *Padina boryana*", Carbohydr. Polym. 184, 260–268.

од научните согледувања дека жените од Јапонија поточно оние кои што во исхраната користеле алги имаат најниска инциденца од појава на рак.²

Јодот е проучен за својата заштитна корист против ракот на дојка. Очигледно јод-дефицит, естрадиол-третираните глумци имаат цистична промена, перидуктална фиброза, лобуларна хиперплазија и други симптоми слични на оние кои се гледаат во бенигни болести на дојката. Овие патолошки промени поврзани со зголемен ризик на рак на дојка биле реверзибилни кога јодот е повторно воведен во исхраната на глумците. Три до шест милиграми воден јод може да ги редуцира симптомите и да ги редуцира или елиминира фиброзите кај жените со фиброцистични промени на градите.

Намалено конзумирање на јод корелира со зголемена инциденца на тумор на дојки, ендометриум и овариуми. Ниска содржина на јод може да индуцира покачено ниво на гонадотропини (лутеинизирачки хормон и фоликулостимулирачки хормон).

2.2. Псамаплини од морски сунѓери

Почетната изолација на бромтирозин метаболит псамаплин А од различни сунѓери (пр. *Psammoplysilla* sp.) кои поседуваат оксими утврдено е дека имаат потентна цитотоксичност на Р388 клетките и се јавуваат со димерен метаболит бипрасин.³ Од нив се изолирани дополнителни псамаплин соединенија вклучувајќи различни сулфатидни деривати и нивни деградациони цистеиндимерни препсамаплини А.⁴ Некои од нив имаат антибактериска активност. Фактот дека псамаплините биле изолирани од разни видови морски сунѓери и дека бромираните ароматични аминокиселински деривати се вообичаени во морските бактерии ни сугерира дека овие метаболити може да потекнуваат од биосинтетските патеки на морски организми кои живеат во асоцијација со сунѓери.

- Псамаплини од морскиот сунѓер *pseudoceratina purpurea*:

- Инхибиција на двете хистонски деацетилаза и DNA метилтрансфераза

Четири типа на бисулфидни бромтирозин деривати псамаплин Е, F, G и H и два нови бромтирозин деривати I и J се изолирани од сунѓерот *pseudoceratina purpurea* заедно со познатите псамаплин А, В, С и D и бисапрасин.⁵ Структурата на псамаплин Е и F кој секој од нив содржи оксалил група ретко се среќаваат во морските организми.⁶ Соединенијата псамаплин А, бисапрасин и псамаплин F се потентни хистон деацетилаза инхибитори и покажуваат блага цитотоксичност. А соединението псамаплин А, псамаплин Е и бисапрасин се потентни DNA метилтрансфераза инхибитори.

Псамаплин А ја инхибираа топоизомераза II и аминоксептидаза со *in vitro* ангиогенеза потиснување. Притоа изолирана е аналогна супстанција поради физиолошката нестабилност на псамаплин А, NVP-LAQ824 која се користи во фаза I клинички испитувања кај пациенти со цврсти тумори или леукемија. Во преклиничките студии NVP-LAQ824 како и некои други синтетски аналози покажале потентна *in vitro* антитуморска активност, висока максимална толерантна доза (>200mg/kg како монолактат) и ниска токсичност во НСТ116 дебело црево и А549 во белите дробови. Со употребата НСТ116 канцер клетките на дебелото црево А549 канцер клетките во белите дробови и нормални дермални фибробластни клетки покажале дека NVP-LAQ824 предизвикува апоптоза на туморските клетки во концентрации кои предизвикуваат раст во нормални кожни хумани фибробластни клетки.

2.3. Дидемнин Б од различни цијанобактериски симбиози

Дидемнин Б, цикличен антипролиферативен депсипептид бил првиот природен морски производ за влез во клиничките испитувања како антитуморски агенс. На основа на блиската структурна сличност на дидемнин познат цијанобактериски метаболит се претпоставува дека овие потентни цитотоксини потекнуваат од симбиозата помеѓу цијанобактериите кои живеат на морската површина. Притоа се покажала

² Teas, J. (1981). "The consumption of seaweed as a protective factor in the etiology of breast cancer", *Med. Hypotheses* 7, 601 – 613.

³ Rodriguez, A.D., Akee, R. & Scheuer, P. (1987). "Two bromotyrosine-cysteine derived metabolites from a sponge", *Tetrahedron Lett*, 89–92.

⁴ Quiñoа, E. & Crews, P. (1987). "Phenolic constituents of psammoplysilla". *Tet Lett*, 29–32.

⁵ Pina, I., Gautschi, J. & Wang, G. (2003). "Psammoplyns from the sponge *Pseudoceratina purpurea*: inhibition of both histone deacetylase and DNA methyltransferase", *J Org Chem*, 66–73.

⁶ Alves, C., Silva, J., Pinteus, S., Helena Gaspar, H., Alpoim, M.C., Botana, L.M. and Pedrosa, R. (2018). "From Marine Origin to Therapeutics: The Antitumor Potential of Marine Algae-Derived Compounds", *Front. Pharmacol.*

анти туморската активност (против различни видови тумори) во фаза II клинички испитувања за лекување на тумори на градите, јајници, матка, миелом, глиом и белите дробови.⁷

Дидемнин Б ја инхибира синтезата на RNK и DNK и протеините и го врзува некомпетентниот палмитоил протеин тиоестераза. Покрај тоа рапамицин спречува дидемнин индуцирана апоптоза на хуманите HL60 клетки што укажува на активирање на FK-506 апоптоза. Дидемнин Б можеби модулира на активноста на FK-506 протеините како дел од нејзиниот имуномодулаторен процес и на тој начин доведува до смрт на клетките преку апоптоза.

И покрај различни протоколи на лечење и тестирање против различни типови на канцер препаратот е премногу токсичен за употреба што довело до прекин на испитувањето. Искуствата од овие истражувања довело до синтеза на сродни молекули како што е аплидин. Слично на дидемнин Б аплидин влијае на синтезата на DNA и протеините и индуцира затварање на клеточниот циклус.⁸ Аплидин поседува единствен и диференцијален механизам на цитотоксичност кој вклучува инхибиција на орнитин декарбоксилаза (ензим кој е критичен) во процесот на раст на туморот и ангиогенезата. За разлика од дидемнин Б, аплидин ја блокира синтезата на протеините во фаза на елонгација. Оваа цитотоксичност е индуцирана независно од повеќекратната отпорност на лековите или p53 протеинот и покажа антиангиогеничен ефект од намалување на секрецијата на васкуларниот ендотелен фактор на раст (VEGF) и намалување на VEGF-R1 рецепторот.

Во преклиничките испитувања аплидин се покажал како поактивен од дидемнин Б и пројавил значителна активност против различни видови тумори вклучувајќи ги и туморите кои треба да бидат резистентни на дидемнин Б. Врз основа на неговата преклиничка активност влегува во фаза I од клиничките испитувања кај пациенти со цврсти тумори и лимфоми. Третманот со аплидин генерално добро се поднесува со најчести несакани ефекти астенија, гадење, повраќање, реакции на хиперсензитивност. Не предизвикува алопеција и мукозит. Со селективна биопсија на афективни мускули е откриена мускулна атрофија и губење на дебели миозински нишки. Интересно е да се спомене дека коадминистрација на L-карнитин се врши за да се спречи токсичноста на мускулите. Apladin е заштитно име на аплидин. Апладино е повеќе селективен спрема леукемија и лимфома клетките отколку кај нормалните клетки, поради тоа активноста на апладино е пронајдена независно од останатите анти туморски лекови кои се користат во терапија на леукемија и лимфома со тоа што се сугерира да апладино биде ефикасен во случај кога други лекови не покажуваат активност.

2.4. Халихордин Б, комплекс полиетер од различни сунѓери

Халихордин е за првпат изолиран од јапонскиот сунѓер *Halichondria okadae*. Халихордин Б и некои природни аналози од различни сунѓери вклучувајќи *Lyssodendoryx* sp. *Phakellia carteri* и *Axinella* sp.⁹ Халихордините се потентни тубулин инхибитори во овој случај некомпетативни врзувања на Vinca врзувачките места и предизвикување на карактеристични затварања на G2-M клеточниот циклус со истовремено прекинување на митотското вретено.

- E7389

E7389 е синтетски аналог на халихордин Б кој што има многу голема антиканцер активност *in vitro* и *in vivo*. E7389 претставува потенцијално нова терапија во третманот на ракот на дојката. Доминантен сериозен несакан ефект кој се јавуваат со примена на E7389 е неутропениа. Другите несакани ефекти се благи до умерени и опфаќаат мачнина, повраќање, дехидратација, диспнеја и неуропатија.

⁷Vivek, B., Shruti, S., Sung-Min, K., Seung Kyu, H., Xinjie, S., Yun Suk, H., & Young-Kyu, H. (2018). "Developments of Cyanobacteria for Nano-Marine Drugs: Relevance of Nanoformulations in Cancer Therapies", *Mar Dugs* v.16 (6), 179.

⁸Jimenez, P., Wilike, D., Brannco, P., Bauermeister, A., Rezende-Teixeira, P., Gaudencio, S. & Costa-Lotufu, L. (2019). Enriching cancer pharmacology with drugs of marine origin, *British Journal of Pharmacology* v.177, 3-27.

⁹Hirata, Y. & Uemura, D. (1986). "Halichondrins - antitumor polyether macrolides from a marine sponge", *Pure Appl. Chem.* 58 (5), 701–710.

E7389 се појавува за да ја спечи продукцијата на нови канцер клетки и резултира со програмирана смрт на постоечките канцер клетки процес познат како апоптоза.¹⁰

2.5. Доластатини

Доластатините се фамилија на пептиди кои се изолирани од морскиот полжав *Dolabella auricularia*. Доластатините се антипролиферативни агенси кои го инхибираат растот и репродукцијата на таргет клетките и индуцираат апоптоза во разни мали малигни клетки.¹¹ Механизмот на делување се базира на интеракција со тубулин, важна структурна и организациона клеточна компонента. Како резултат на оваа интеракција нормалната функција на микротубулите е прекината при што и делбата на митотското вретено е прекината. Постојат два природни доластатини, доластатин 10 и доластатин 15 кои се користат поради својата антипролиферативна биоактивност.

- Доластатин 10

Доластатин 10 природен цитотоксичен пептид со дејство на микротубулна инхибиција и апоптоза. Покажал *in vitro* и *in vivo* ефикасност на DU-145 линија на канцер клетки кај канцер на простата. Фаза I клиничките испитувања се извршени кај пациенти со хормон рефракторен рак на простата.

TZT-1027 (*Soblidotin*, *Auristatin.PE*) е дизајниран со цел за одржување на потентната антитуморска активност со истовремено намалување на токсичноста на родителското соединение. TZT-1027 се разликува од доластатин 10 само по отсуството на тиазолниот прстен од оригиналниот долафенилски остаток. Интравенска администрација на TZT-1027 кај глумци резултирала со инхибиција на растот на P388 леукемија клетките и со намалување на три линии туморски клетки (дебело црево 26 аденокарцином, B16 меланом и M5076 сарком). Покрај тоа TZT-1027 бил ефикасен и кај два човечки ксенографски модела MX-1 карцином на дојката и LX-1 карцином на бели дробови.

- Доластатин 15

ILX – 651 (*Synthadotin*) е синтетски активен орален аналог на Доластатин 15 кој поседува терцбутил врска (во однос на оригинален *Dolapyrolidone*). ILX – 651 се наоѓа во фаза II од клиничките испитувања за пациенти со локални напреднати и метастазирани малигни клетки кај рак на бели дробови и кај пациенти со хормон-рефракторен канцер на простата, претходно третиран со *Docetaxel*. Резултатите од фаза II од клиничките испитувања каде ILX – 651 се дава секојдневно на 5 последователни дена на три недели кај пациенти со локално напреднат метастатски меланом укажуваат дека е сигурен и дека добро се поднесува овој третман за напреднат метастатски меланом.

2.6. Неовастат (*Neovastat*®) AE-941

Неовастат е стандардизиран течен екстракт којшто е добиен од р'скавицата на ајкула.¹² За разлика од сива сушена р'скавица на ајкула за која антитуморските тумори се неосновани и сеуште се базираат на резултатите од употребата од луѓето, AE-941 е дефиниран стандарден екстракт со значајни позитивни клинички докази за неговата ефикасност.

AE-941 се наоѓа во фаза III од клиничките испитувања за третман на карцином на бубрег и бели дробови, а и како можен третман против метастази при канцер на простата и рак на дојка. Анти-ангиогеничниот механизам на дејство го сугерира како потенцијална терапија против болести на крвта како што е леукемијата.

3. ЗАКЛУЧОК

¹⁰ Yamamoto, N., Sato, J., Koyama, T., Iwasa, S., Shimomura, A., Kondo, S., Kitano, S., Yonemori, K., Fujiwara, Y., Tamura, K., Suzuki, T., Takase, T., Nishiwaki, Y., Nakai, K. & Shimizu, T. (2019). "Phase 1 study of liposomal formulation of eribulin (E7389-LF) in patients (pts) with advanced solid tumors: primary results of dose-escalation part", *Annals of Oncology* 30 (suppl_5), 104-142; Bischoff, J., Barinoff, J., Mundhenke, C., Bauerschlag, D.O., Costa, S.D., Herr, D., Lübke, K., Marmé, F., Maass, N., Von Minckwitz, G., Grischke, E.M., Müller, V., Schmidt, M., Gerber, B., Kümmel, S., Schumacher, C., Krabisch, P., Seiler, S., Thill, M., Nekljudova, V. & Loibl S. (2019) "A randomized phase II study to determine the efficacy and tolerability of two doses of eribulin plus lapatinib in trastuzumab-pretreated patients with HER-2-positive metastatic breast cancer (E-VITA)", *Anticancer Drugs* 30(4), 394-401.

¹¹ Amador, M.L., Jimeno, J., Paz-Ares, L., Cortes-Funes, H. & M. Hidalgo. (2003) "Progress in the development and acquisition of anticancer agents from marine sources", *Annals of Oncology* 14, 1607-1615; Kijjoo, A. & Sawangwong, P. (2004) "Drugs and cosmetics from the sea", *Mar. Drugs*, 73-82.

¹² Gonzalez, R.P., Leyva, A. & Moraes, M.O. (2001). "Shark cartilage as source of antiangiogenic compounds: from basic to clinical research", *Biological Pharm Bull.* 24, 1097-1101.

Балансот помеѓу новите канцер клетки и јачината на имунолошкиот систем на човекот придонесува за намалување на ризикот од заболување од рак. И покрај тоа што сите луѓе се потенцијални носители на канцер клетки, токму поради споменатиот баланс повеќето од нив и не знаат дека имаат вакви клетки.

Природните производи кои се користат во лекувањето на заболениите од канцер се сметаат како дополнителен начин на дејствување против ваквите болести. Ваквиот третман овозможува безбедно ослободување од канцер клетките и нивно уништување, зајакнување на имунолошкиот систем и подобрување на “внатрешниот терен” на телото за отстранување на канцерогените клетки.

Сите овие работи претставуваат релативно нови достигнувања во делот на создавањето нови антиканцерогени соединенија од морски организми кои при спој со нови структури и механизми на делување се создаваат методи кои ќе го третираат соодветно ракот со единствена цел за добивање на позитивни резултати. Со развојот на стратегии за скрининг и откривање на антиканцер соединенија од морските води кои се актуелни во последно време се придонесе за поголема ефикасност во справувањето со ракот. Разбирливо е дека останува потреба за усовршување на овие стратегии за да се развијат што помалку токсични терапии кои се користат против канцерот. Суштинското познавање на механизмите за контрола и пролиферација помогна во донесувањето на повеќе структури кои се базираат на анти туморска активност. Тоа што некои анти туморски лекови потекнуваат од некои видови на морска флора и фауна само ја истакнува нивната важност и корист во справувањето со ракот.

КОРИСТЕНИ ИЗВОРИ

- [Alves, C.](#), [Silva, J.](#), [Pinteus, S.](#), [Helena Gaspar, H.](#), [Alpoim, M.C.](#), [Botana, L.M.](#) & [Pedrosa, R.](#) (2018). “From Marine Origin to Therapeutics: The Antitumor Potential of Marine Algae-Derived Compounds”, *Front. Pharmacol*
- [Amador, M.L.](#), [Jimeno, J.](#), [Paz-Ares, L.](#), [Cortes-Funes, H.](#) & [Hidalgo, M.](#) (2003). “Progress in the development and acquisition of anticancer agents from marine sources”, *Annals of Oncology* 14.
- [Bischoff, J.](#), [Barinoff, J.](#), [Mundhenke, C.](#), [Bauerschlag, D.O.](#), [Costa, S.D.](#), [Herr, D.](#), [Lübbe, K.](#), [Marmé, F.](#), [Maass, N.](#), [Von Minckwitz, G.](#), [Grischke, E.M.](#), [Müller, V.](#), [Schmidt, M.](#), [Gerber, B.](#), [Kümmel, S.](#), [Schumacher, C.](#), [Krabisch, P.](#), [Seiler, S.](#), [Thill, M.](#), [Nekljudova, V.](#) & [Loibl, S.](#) (2019). “A randomized phase II study to determine the efficacy and tolerability of two doses of eribulin plus lapatinib in trastuzumab-pretreated patients with HER-2-positive metastatic breast cancer (E-VITA)”, *Anticancer Drugs* 30(4).
- [Gonzalez, R.P.](#), [Leyva, A.](#) & [Moraes, M.O.](#) (2001). “Shark cartilage as source of antiangiogenic compounds: from basic to clinical research”, *Biological Pharm Bull.* 24.
- [Hirata, Y.](#) & [Uemura, D.](#) (1986). “Halichondrins - antitumor polyether macrolides from a marine sponge”, *Pure Appl. Chem.* 58 (5).
- [Jimenez, P.](#), [Wilike, D.](#), [Brannco, P.](#), [Bauermeister, A.](#), [Rezende-Teixeira, P.](#), [Gaudencio, S.](#) & [Costa-Lotufo, L.](#) (2019). Enriching cancer pharmacology with drugs of marine origin, *British Journal of Pharmacology* v.177.
- [Kijjoo, A.](#) & [Sawangwong, P.](#) (2004). “Drugs and cosmetics from the sea”, *Mar. Drugs*.
- [Pina, I.](#), [Gautschi, J.](#) & [Wang, G.](#) (2003). “Psammaplins from the sponge *Pseudoceratina purpurea*: inhibition of both histone deacetylase and DNA methyltransferase”, *J Org Chem.*
- [Quiñoà, E.](#) & [Crews, P.](#) (1987). “Phenolic constituents of psammaplysilla”. *Tet Lett.*
- [Rodriguez, A.D.](#), [Akee, R.](#) & [Scheuer, P.](#) (1987). “Two bromotyrosine-cysteine derived metabolites from a sponge”, *Tetrahedron Lett.*
- [Teas, J.](#) (1981). “The consumption of seaweed as a protective factor in the etiology of breast cancer”, *Med. Hypotheses* 7.
- [Usoltseva, R.V.](#), [Anastyuk, S.D.](#), [Ishina, I.](#), [Isakov, V.V.](#), [Zvyagintseva, T.N.](#), [Thin, P.D.](#), [Zadorozhny, P.A.](#), [Dmitrenok, P.S.](#) & [Ermakova, S.P.](#) (2018) “Structural characteristics and anticancer activity in vitro of fucoidan from brown alga *Padina boryana*”, *Carbohydr. Polym.*
- [Vivek, B.](#), [Shruti, S.](#), [Sung-Min, K.](#), [Seung Kyu, H.](#), [Xinjie, S.](#), [Yun Suk, H.](#), & [Young-Kyu, H.](#) (2018). “Developments of Cyanobacteria for Nano-Marine Drugs: Relevance of Nanoformulations in Cancer Therapies”, *Mar Dugs* v.16 (6).
- [Yamamoto, N.](#), [Sato, J.](#), [Koyama, T.](#), [Iwasa, S.](#), [Shimomura, A.](#), [Kondo, S.](#), [Kitano, S.](#), [Yonemori, K.](#), [Fujiwara, Y.](#), [Tamura, K.](#), [Suzuki, T.](#), [Takase, T.](#), [Nishiwaki, Y.](#), [Nakai, K.](#) & [Shimizu, T.](#) (2019). “Phase 1 study of liposomal formulation of eribulin (E7389-LF) in patients (pts) with advanced solid tumors: primary results of dose-escalation part”, *Annals of Oncology* 30 (suppl_5).