

ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΠΟ ΤΗ ΘΑΛΑΣΣΑ

Βασίλης Ρούσσης

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Τομέας Φαρμακογνωσίας & Χημείας Φυσικών Προϊόντων

Από την αρχαιότητα ο άνθρωπος είχε αναγνωρίσει την δυνατότητα των φυτικών αλλά και ζωικών οργανισμών να θεραπεύουν μεγάλο αριθμό ασθενειών. Εκατοντάδες βότανα και θεραπείες για ένα πλήθος ασθενειών ήταν ήδη καταγεγραμμένες στην Κίνα του 2000 π.Χ. Επόμενες συστηματικές καταγραφές "φαρμακευτικών υλικών" έρχονται από την αρχαία Αίγυπτο και την Αρχαία Ελλάδα. Ο Ιπποκράτης, ο Θεόφραστος, ο Διοσκουρίδης και ο Γαληνός στήριζαν την ιατρική που ασκούσαν στα υλικά που έβρισκαν στην φύση και αυτά αργότερα αποτέλεσαν την βάση της φαρμακευτικής επιστήμης.

Σήμερα το μεγαλύτερο ποσοστό των φαρμάκων και των φαρμακευτικών καλλυντικών που κυκλοφορούν στο εμπόριο χρησιμοποιεί σαν δραστικά συστατικά ουσίες που είναι ή έχουν τις βάσεις τους στα φυσικά προϊόντα. Η ασπιρίνη από τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα παυσίπονα με κατανάλωση περίπου 25 εκατομμύρια κιλά τον χρόνο προήλθε από μικρή συνθετική τροποποίηση φυσικού προϊόντος που βρίσκεται στα φύλλα της Ιτιάς. Ένα πλήθος από άλλα σύγχρονα φάρμακα με εντυπωσιακά θεραπευτικά αποτελέσματα, όπως είναι η ρανιτιδίνη, η ερυθρομυκίνη, η κυκλοσπορίνη, η AZT και η Ταξόλη είναι επίσης αυτούσια φυσικά προϊόντα ή παράγωγα τους .

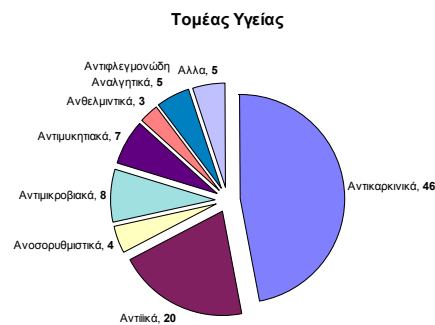
Παρά το γεγονός ότι το υδάτινο περιβάλλον καλύπτει περισσότερο από το 70% της συνολικής επιφάνειας του πλανήτη και φιλοξενεί το 95% των κύριων φύλλων του ζωικού βασιλείου μόνο πρόσφατα άρχισε η συστηματική μελέτη των μεταβολιτών που παράγονται από τους θαλάσσιους οργανισμούς.

Είναι δύσκολο να πιστέψει κανείς όταν παρατηρεί την μαγεία του βυθού μέσα από το γυαλί μιας μάσκας ότι οι πολύχρωμοι εύθραυστοι και απροστάτευτοι οργανισμοί που ξαφνικά παίρνουν μορφή μπροστά του, μπορεί να κρύβουν μέσα τους τις πιο τοξικές και επικίνδυνες για τον άνθρωπο ουσίες ή και το πλέον υποσχόμενο φάρμακο.

Το θαλάσσιο περιβάλλον συνδυάζει οργανισμούς και συνθήκες σοβαρά διαφοροποιημένες από τις αντίστοιχες του χερσαίου περιβάλλοντος, με αποτέλεσμα οι δευτερογενείς μεταβολίτες που απομονώνονται από αυτό να έχουν χημικούς σκελετούς ή δραστικές ομάδες σπάνιες ή άγνωστες στους χερσαίους οργανισμούς.

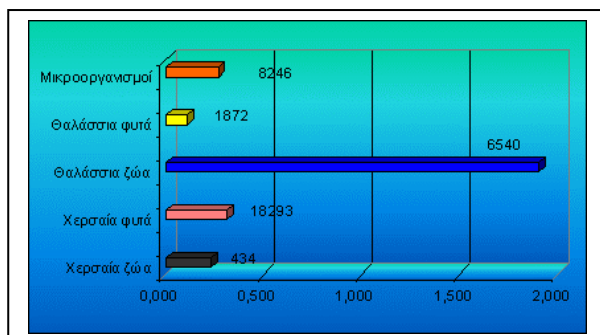
Τις τελευταίες 3 δεκαετίες περισσότερα από 6.000 συστατικά έχουν απομονωθεί από θαλάσσιους οργανισμούς. Εκατοντάδες από αυτά έχουν χρησιμοποιηθεί σαν μόρια οδηγία για την σύνθεση χημικών ενώσεων με θεραπευτικές ιδιότητες, ενώ άλλα αποτελούν αυτούσια συστατικά φαρμακευτικών σκευασμάτων ή είναι υποψήφια φάρμακα για την θεραπεία διαφόρων ασθενειών. Μιας και βρίσκονται σε διάφορα στάδια κλινικών μελετών. Πολλοί μεταβολίτες παρά την υψηλή τοξικότητα που μπορεί να επιδεικνύουν έχουν χρησιμεύσει σαν μοριακά εργαλεία για την μελέτη βιοχημικών μηχανισμών του ανθρώπινου οργανισμού.

Οι εφαρμογές των θαλάσσιων μεταβολιτών είναι κυρίως στον τομέα της Υγείας, με την αντικαρκινική δράση να ξεχωρίζει σημαντικά στο φάσμα των βιολογικών δράσεων που επιδεικνύουν οι μεταβολίτες αυτοί.

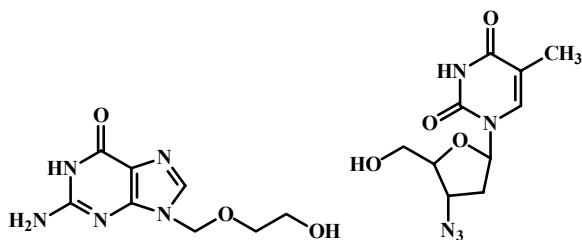
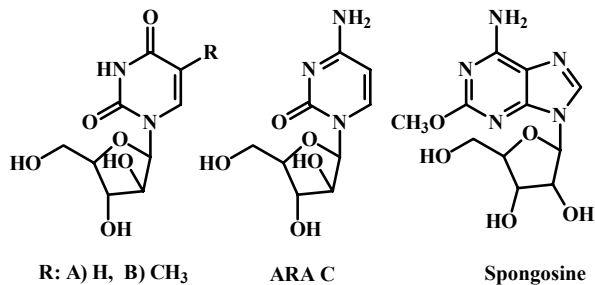


Το μεγάλο ποσοστό των μεταβολιτών που παρουσιάζουν αντικαρκινική

δράση είναι απόρροια της σημαντικής κυττοτοξικότητας που επιδεικνύουν τα εκχυλίσματα των θαλάσσιων οργανισμών σε σχέση με τα αντίστοιχα χερσαίων οργανισμών σύμφωνα με στοιχεία που δημοσίευσε το NCI



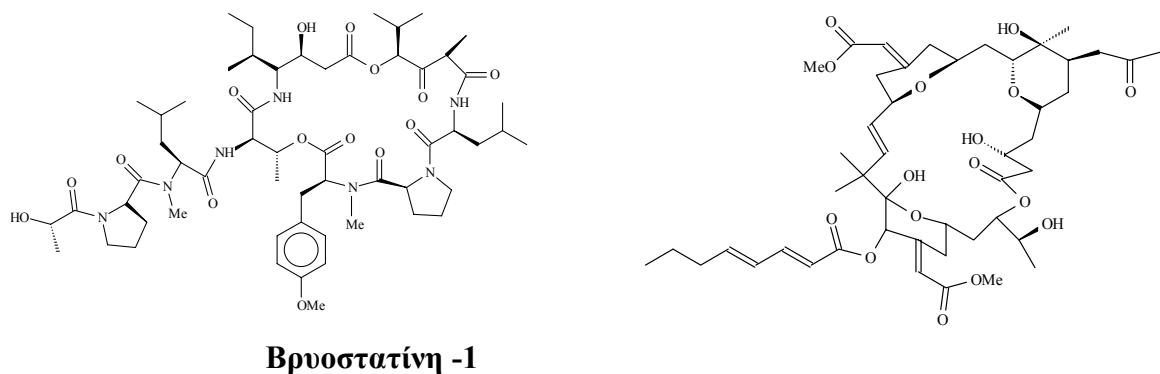
Από τους πρώτους βιοδραστικούς μεταβολίτες που απομονώθηκαν ήταν τα νουκλεοσιδικά παράγωγα Σπογγουριδίνη [A] και Σπογγοθυμιδίνη [B]) από τους σπόγγους *Tethya crypta* και *Tedania digitata*, που με την δράση τους στα καρκινικά κύτταρα αλλά και σε διάφορους ιούς προξενούν κύματα



δραστικά συστατικά των Acyclovir, (Milavir, Virolex, Zovirax), και Zidovudin,(Retrovir, Aponivir, Zidovir).

ενθουσιασμού. Από τα νουκλεοσίδια αυτά προήλθαν τα συνθετικά προϊόντα ARA-A και ARA-C, που κυκλοφόρησαν στο παρελθόν σαν σκευάσματα κατά διαφόρων ιώσεων και από μελέτες δομής-δράσης προήλθαν η 9-(2-υδροξύεθοξυμέθυλο γουανίνη και η 3'-αζιδοθυμιδίνη που είναι τα

Από τους πρόσφατα απομονωμένους βιοδραστικούς μεταβολίτες, αντιπροσωπευτικά αναφέρονται μόνο η σειρά των δεψιπεπτιδίων Διδεμνινών από το ασκίδιο *Trididemnum solidum* και των μακρολιδίων Βρυοστατινών από το βρυόζωο *Bugula neritina* που βρίσκονται στο δεύτερο στάδιο των κλινικών μελετών σαν αντικαρκινικά και αντιλευχαιμικά φάρμακα αντίστοιχα.



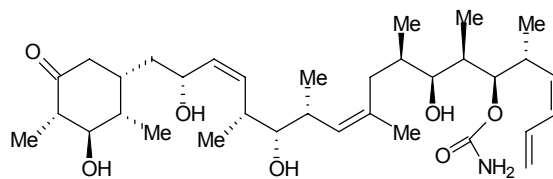
Το σημαντικότερο πρόβλημα στην εκμετάλλευση των θαλάσσιων



μεταβολιτών είναι η εξασφάλιση επαρκών ποσοτήτων των βιοδραστικών παραγόντων καθώς η καλλιέργεια της πλειονότητας των θαλάσσιων οργανισμών είναι δύσκολο να καλλιεργηθεί. Στην περίπτωση των βρούζου *Bugula*

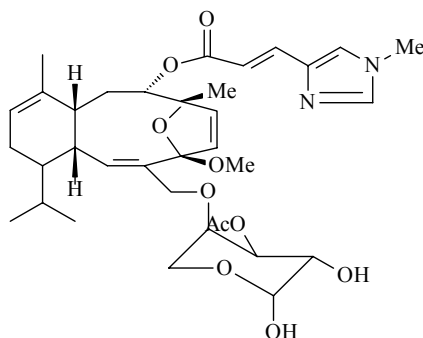
peritina έχει αναπτυχθεί η σχετική τεχνολογία και υπολογίζεται ότι η αναμενόμενη ζήτηση των μεταβολιτών μπορεί να καλυφθεί με χαμηλό σχετικό κόστος.

Ένα ακόμη σημαντικότερο μήνυμα αισιοδοξίας για την θεραπεία του καρκίνου ήρθε πρόσφατα από το θαλάσσιο περιβάλλον καθώς ανακαλύφθηκε το Δισκοδερμαλίδιο, μεταβολίτης του σπόγγου *Discodermia*



dissoluta. Το Δισκοδερμαλίδιο δρα με τον ίδιο μηχανισμό δράσης που δρα και η Ταξόλη, έχει τα ίδια εντυπωσιακά επίπεδα δράσης κατά του καρκίνου του μαστού και του καρκίνου του πνεύμονα αλλά το εντυπωσιακό είναι ότι παρουσιάζεται 80 φορές πιο δραστική από την Ταξόλη στην θεραπεία της λευχαιμίας.

Η Ελευθεροβίνη είναι από τους πλέον πρόσφατους βιοδραστικούς μεταβολίτες θαλάσσιας προέλευσης που απομονώθηκε από τα σπάνια

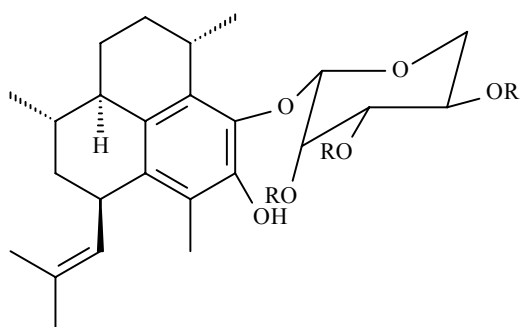


μαλακά κοράλλια του γένους *Eleutherobia*.

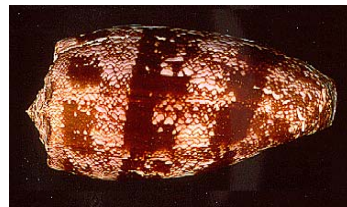
Η εντυπωσιακή αντικαρκινική δραστηριότητα, ο σπάνιος μηχανισμός δράσης που είναι όμοιος με αυτόν της Ταξόλης που (διακόπτει την αποδιοργάνωση των κυτταρικών μικροσωληνίσκων καθιστώντας αδύνατη την

κυτταρική διαίρεση) αλλά και η ευκολία παρασκευής της Ελευθεροβίνης την ανέδειξαν σαν το πλέον ενδιαφέρον μόριο των τελευταίων δεκαετιών και το πιο ελπιδοφόρο στην θεραπεία του καρκίνου.

Ένας θαλάσσιος οργανισμός που παρουσιάζει επίσης ιδιαίτερο φαρμακολογικό ενδιαφέρον είναι το μαλακό κοράλλι της Καραϊβικής *Pseudopterogorgia elizabethae*. Από τον οργανισμό αυτόν, που ανήκει στην τάξη των οκτοκοραλλίων, απομονώθηκαν εννέα νέοι διτερπενικοί γλυκοζίτες. Η φαρμακολογική αξιολόγηση των μεταβολιτών αυτών έδειξε ότι έχουν πολύ σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση συνδυαζόμενη με μηδενική σχεδόν τοξικότητα (Pseudopterosin E, $LD_{50} >300\text{mg/Kg}$). Οι μεταβολίτες αυτοί επιδρούν ανταγωνιστικά στις λιποξυγενάσες ή άλλα ένζυμα πολύ νωρίς στην αλληλουχία του αραχιδονικού οξέος. Ο μηχανισμός με τον οποίο οι μεταβολίτες αυτοί σταματούν την σύνθεση των λευκοτριενίων παρατηρείται για πρώτη φορά. Ένας από αυτούς τους μεταβολίτες βρίσκεται στο στάδιο της αξιοποίησης, από μεγάλη Αμερικάνικη φαρμακευτική εταιρεία σαν φάρμακο για την θεραπεία δύσκολων δερματικών παθήσεων.



Παρά το γεγονός ότι οι τοξίνες σπάνια μπορεί να έχουν θεραπευτικές εφαρμογές η έρευνα απέδειξε ότι ακόμη και τα



Conus geographus

χημικά «όπλα» των οργανισμών με την εντυπωσιακή δομική ποικιλία που

παρουσιάζουν μπορούν να

οδηγήσουν στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων.

Από το δηλητήριο που χρησιμοποιούν τα γαστερόποδα του γένους *Conus* για να ακινητοποιήσουν την λεία απομονώθηκαν πεπτιδία

των 12 έως 30 αμινοξέων με αρκετούς μεγάλο αριθμό δισουλφιδικών δεσμών τα οποία δρουν αποκλείοντας τις νευρικές συνάψεις και διακρίνονται στις:

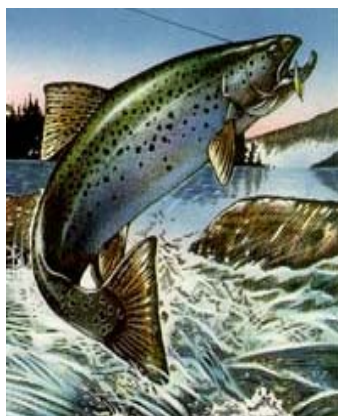
Μα-κωνοτοξίνες που δρουν επί των νικοτινικών υποδοχέων,

Μδ-κωνοτοξίνες που δρουν επί των διαύλων Na^+ ,

Μκ-κωνοτοξίνες που δρούν επί των διαύλων K^+ και

Μω-κωνοτοξίνες που δρουν επί των διαύλων Ca^{2+} .

Απ' αυτές ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ω-κωνοτοξίνες, που αποτελούν το δραστικό συστατικό του παρασκευάσματος SNX-111 που είναι εγκεκριμένο από το FDA σαν ισχυρό παυσίπονο. Το SNX-111 είναι πιο ισχυρό από τα οποιοειδή, και δεν προκαλεί όπως αυτά αναπνευστική καταστολή. Έχει επίσης ευεργετική δράση και σε πόνους που προέρχονται από το ίδιο το νευρικό σύστημα και όχι από βλάβες άλλων ιστών. Ασθενείς που το χρησιμοποίησαν δεν εμφάνισαν ανθεκτικότητα ακόμη και μετά ένα χρόνο θεραπείας με αυτό.



Σημαντικό πρόβλημα υγείας αποτελεί και η οστεοπόρωση. Ασθένεια που πλήττει πολύ συχνά άτομα μεγάλης ηλικίας και ιδίως γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Από στατιστικά στοιχεία της αμερικάνικης εταιρίας οστεοπόρωσης προκύπτει

ότι 25.000.000 αμερικανοί πάσχουν από οστεοπόρωση (90% γυναίκες) με όλα τα δυσάρεστα επακόλουθα. Η οικονομική επιβάρυνση του κράτους είναι της τάξης αρκετών δισεκατομμυρίων δολαρίων κάθε χρόνο.

Εάν τα οιστρογόνα, που εφαρμόζονται σαν θεραπεία επιλογής στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι ανεκτά τότε είναι απαραίτητη η χορήγηση της ορμόνης Καλσιτονίνης. Μια ορμόνη του ίδιου του οργανισμού που ρυθμίζει τα επίπεδα ασβεστίου εμποδίζοντας παράλληλα την απώλεια οστικής μάζας. Ευτυχώς την ορμόνη αυτή δεν βιοσυνθέτει μόνον ο άνθρωπος. Ο σολομός είναι από τις σημαντικότερες πηγές παραλαβής καλσιτονίνης, που απομονώνεται από το σώμα του σε υψηλές αποδόσεις. Ήδη κυκλοφορούν πολλά θεραπευτικά σκευάσματα κυρίως εναίσιμα που περιέχουν καλσιτονίνη σολομού, όπως το Calcimar κ.α.

Η Καλσιτονίνη του σολομού παρουσιάζει στην αλληλουχία των αμινοξέων της πολύ μικρές διαφορές με εκείνη του ανθρώπου και εμφανίζεται κατά 20 περίπου φορές δραστικότερη. Μειονέκτημα αποτελεί η εμφάνιση σε ορισμένες περιπτώσεις αλλεργικών φαινομένων.

• **Calcitonin (Ανθρώπινη)**

MB: 3417

$C_{151}H_{226}N_{40}O_{45}S_3$

• **Calcitonin (Σολομός)**

MB: 3431

$C_{145}H_{240}N_{44}O_{48}S_2$



Εκτός από το πλήθος των βιοδραστικών μεταβολιτών που βιοσυνθέτουν τα κοράλλια, ακόμη και ο σκληρός σκελετός τους έχει ιδιαίτερη αξία για την ανθρώπινη υγεία. Ο σκελετός των κοραλλιών αποτελείται κατά κύριο λόγο από υδροξυαπατίτη, που είναι άλας του ασβεστίου και η πορώδης δομή του μοιάζει πολύ με την δομή των ανθρώπινων οστών. Έτσι τα αιμοφόρα αγγεία και οι μυϊκές ίνες αναπτύσσονται ανεμπόδιστα με αποτέλεσμα ο υδροξυαπατίτης των κοραλλιών να αποτελεί ιδανικό υλικό σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης οστών. Υπάρχουν αρκετά παρασκευάσματα εγκεκριμένα από το FDA γι' αυτόν τον λόγο αλλά και για μοσχεύματα στην οδοντιατρική.

Όλα τα φαρμακευτικά παρασκευάσματα αλλά και οι συσκευές που εισέρχονται στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως σύριγγες, καθετήρες, βηματοδότες, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν εάν δεν ελεγχθούν για την παρουσία ενδοτοξινών. Οι ενδοτοξίνες είναι προϊόντα αποσύνθεσης -Gram βακτηρίων και η παρουσία τους εκτός του ότι υποδηλώνει την παρουσία τέτοιων παθογόνων μικροοργανισμών μπορεί να προκαλέσει εμπύρετες καταστάσεις, φλεγμονές, ακόμη και θάνατο. Οι συνήθεις έλεγχοι με

πειραματόζωα είναι συνήθως πολυδάπανοι και χρονοβόροι.



Στο αίμα όμως ενός περιέργου «καβουριού», του *Limulus polyphemus*, αρχαιότερου των δεινοσαύρων, εντοπίστηκε συστατικό πρωτεϊνικής φύσης που σε πολύ σύντομο

χρονικό διάστημα προκαλεί πήξη του αίματος όταν έρθει σε επαφή με ενδοτοξίνες. Έτσι η διαπίστωση επιμόλυνσης φαρμακευτικώνσκευασμάτων ή θεραπευτικών συσκευών είναι πλέον εύκολη υπόθεση. Η εκχύλιση και παραλαβή, η λυοφιλοποίηση, τυποποίηση και

η εμπορεία της συγκεκριμένης πρωτεΐνης αποτελεί σήμερα βιομηχανία πολλών εκατομμυρίων δολαρίων στις ΗΠΑ (**LAL (Limulus Amoebocyte Lysate Test)**).



Σημαντικές πληροφορίες για τον εντοπισμό των βιοδραστικών ουσιών παρέχει η χημική οικολογία ή οικολογική βιοχημεία που διερευνά την σημασία

των δευτερογενών προϊόντων μεταβολισμού στην συμπεριφορά και τις σχέσεις των οργανισμών. Εξ' ορισμού ο νέος αυτός διεπιστημονικός τομέας τροφοδοτείται αλλά και τροφοδοτεί με δεδομένα ένα αριθμό επιστημονικών κατευθύνσεων που περιλαμβάνουν την χημεία φυσικών προϊόντων, την βιοχημεία και τις μελέτες μηχανισμού δράσης των δευτερογενών μεταβολιτών, την συνθετική οργανική χημεία και τους κλάδους της Βιολογίας που ασχολούνται με μελέτες συμπεριφοράς, εξελικτικές αντιδράσεις στα χημικά σήματα και οικολογικές συνέπειες.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η συντριπτική πλειοψηφία των μορίων που προέρχονται από φυτικούς και ζωικούς οργανισμούς δεν είναι προϊόντα ατυχούς διαδικασίας ή τελικής απόρριψης, αλλά συντέθηκαν από τους οργανισμούς με σοβαρό ενεργειακό κόστος για να ικανοποιήσουν συγκεκριμένες, εξειδικευμένες ανάγκες. Οι σοβαρότεροι οικολογικοί ρόλοι που διαδραματίζουν τα φυσικά προϊόντα για τους οργανισμούς που τα συνθέτουν είναι αυτός της χημικής επικοινωνίας, ο προσανατολισμός της νυμφικής εγκατάστασης, ορμονικές ρυθμίσεις, ο εδαφικός ανταγωνισμός και τέλος η χημική προστασία από τα αρπακτικά, τα φυτοφάγα και τους παθογόνους



μικροοργανισμούς. Πολλοί οργανισμοί οι οποίοι έχουν την δυνατότητα μηχανικής προστασίας όπως οι αχινοί και τα δίθυρα ή την ικανότητα κάλυψης όπως τα κεφαλόποδα, έχει αποδειχθεί ότι διαθέτουν, επιπλέον, σημαντικές βιοδραστικές ουσίες για να εξασφαλίσουν την επιβίωση τους.

Η ραγδαία εξέλιξη της θαλάσσιας χημικής οικολογίας οδήγησε στην απομόνωση πλήθους βιοδραστικών μορίων με ευρύ φάσμα ιδιοτήτων που είναι υποψήφια για θεραπευτικές χρήσεις.

Συμπερασματικά, με βάση τα σύγχρονα επιτεύγματα της Χημείας Θαλάσσιων Φυσικών Προϊόντων αλλά και της Φαρμακολογίας είναι πλέον φανερό ότι η θάλασσα και οι θαλάσσιοι οργανισμοί εκτός από την ατέλειωτη ομορφιά και αρμονία των σχημάτων και χρωμάτων διατηρούν την μαγεία και το δυναμικό ενός ανεξερεύνητου θησαυρού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Avila, C. 1995. Natural products of opisthobranch molluscs: A biological review. *Oceanogr and Mar Biol Ann Rev* 33: 487-559.
2. Barthand R.H., R.E. Broshears. "The invertebrate world", CBS College Publishing, New York, (1982)
3. Borowitzka MA Microalgae as sources of pharmaceuticals and other biologically active compounds *J. Appl. Phycol.* 7 3-15 1995
4. Cardellina J., Marine natural products as leads to new pharmaceutical and agrochemical agents, *Tetrahedron*, 365, 1986.
5. Carté BK: Marine natural products as a source of novel pharmacological agents. *Curr Opin Biotechnol* 1993, 4: 275–279
6. Castro, P., Huber, M. E., Κουκουρας Θ., Βουλτσιάδου Ε., *Θαλάσσια Βιολογία*, Univ St. Press, Θεσσαλονίκη 1999.
7. Faulkner J., Review of the published Marine metabolites, *Nat. Prod. Rep.*, 17, 7, 2000.
8. Fautin D. G., "Biomedical Importance of Marine Organisms", California Academy of Sciences, San Francisco, (1988) *Marine Natural Products Chemistry, Chemical Reviews*, 93, (1993)
9. Gunnar S., Κορδοπάτης Π., *Φαρμακευτικά Προϊόντα Φυσικής Προέλευσης*, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 1996
10. Hall S. and G. Strichartz, *Marine Toxins*, ACS, 1990.
11. Hand C., Uhlig KR. *Biol. Bull. Mar. Biol. Lab. Woods Hole*, **182**, 169 (1992).
12. Harvey A., Strategies for discovering drugs from Previously unexplored natural products, *DDT*, 5, 294, 2000
13. Kaul, P.N., Daftari, P. Anti-inflammatory activity of algae *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **26**, 117, (1986)
14. Lembi C. and J.R. Waaland, *Algae and Human affairs*, Cambridge University Press, 1990
15. Munro M.H.G., R.T. Luibrand and J.W. Blunt, "The search for Antiviral and Anticancer Compounds from Marine Organisms", in *Bioorganic Marine J. Chemistry 1*, Springer-Verlag, Berlin, (1987)
16. Paya, M., Blasco, R., Boisset, F., Rios, J. L., Alcaraz, M.J. Anti-inflammatory screening of some Mediterranean marine species *Planta Med.* **56**, 660, (1990)
17. Pietra F Secondary metabolites from marine microorganisms bacteria, protozoa, algae and fungi - achievements and prospects *Nat. Prod. Rep.* 14 453-464, 1997.
18. Reisch M. S., Natural products, *Chemical and Engineering News*, Mar 20, 15, 2000.
19. Rosie Mestel, *Drugs from the Sea*, DISCOVER Vol. 20 No. 3 (March 1999)

20. Rouhi A. M., Supply Issues Complicate Trek of Chemicals from Sea to Market. *Chemical and Engineering News*, 42 (1995)
21. Rouhi A. M., Supply Issues Complicate Trek of Chemicals from Sea to Market. *Chemical and Engineering News*, 42 (1995)
22. Shimizu Y: Microalgal metabolites. *Chem Rev* 1993, 93: 1685–1698.
23. Thayer A.M., Biopharmaceuticals go global. *Chemical and Engineering News*, Aug18, 14, 1997.
24. Thayer A.M., Pharmaceuticals: Redesigning R&D. *Chemical and Engineering News*, Feb23, 25, 1998.
25. Tringali C., Bioactive metabolites from marine algae: Recent results, *Current Organic Chemistry*, 1, 375, 1997. E. Ragelis, *Seafood Toxins*, ACS, 1984.
26. Volkman J., Australian research on marine natural products: Chemistry, bioactivity and ecology, *Mar Freshwater Res* 50, 761, 1999.