

Φάρμακα από τη θάλασσα

Βασίλης Ρούσσης

*Αναπλ. Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής, Τομέας Φαρμακογνωσίας
& Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Πανεπιστημίου Αθηνών*

Από την αρχαιότητα ο άνθρωπος είχε αναγνωρίσει τη 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 τη βάση της σύγχρονης Φαρμακευτικής επιστήμης.

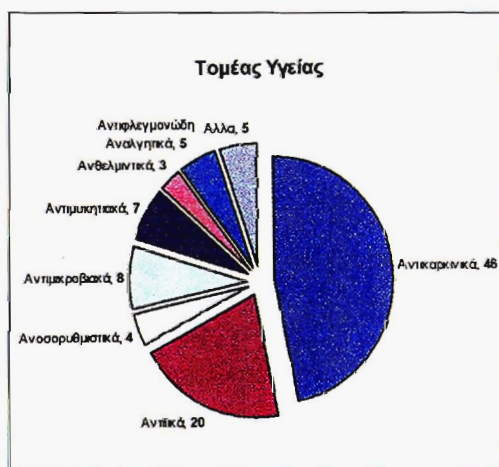
Σήμερα, το μεγαλύτερο ποσοστό των φαρμάκων και των φαρμακευτικών καλλυντικών που κυκλοφορούν στο εμπόριο χρησιμοποιεί ως δραστικά συστατικά ουσίες που είναι ή έχουν τις βάσεις τους στα φυσικά προϊόντα. Η ασπιρίνη, ένα από τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα παυσίπονα με κατανάλωση περίπου 25 εκατ. κιλά τον 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 η ρανιτιδίνη, η ερυθρομυκίνη, η κυκλοσπορίνη, η AZT και η ταξόλη, είναι επίσης αυτούσια φυσικά προϊόντα ή παράγωγά 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 τη 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.

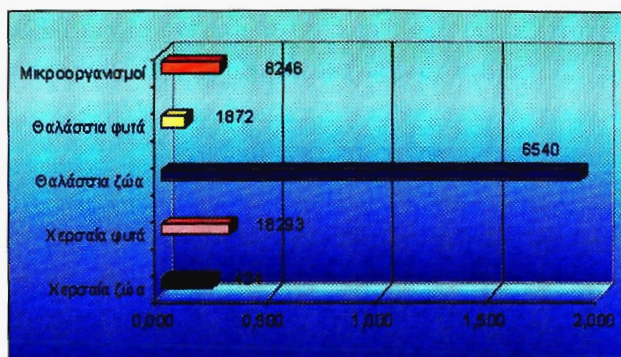
Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες περισσότερα από 6.000 συστατικά έχουν απομονωθεί από θαλάσσιους οργανισμούς. Εκατοντάδες από αυτά έχουν χρησιμοποιηθεί ως μόρια οδηγοί για τη σύνθεση χημικών ενώσεων με θεραπευτικές ιδιότητες, ενώ άλλα αποτελούν αυτούσια συστατικά φαρμακευτικών σκευασμάτων ή είναι υποψήφια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



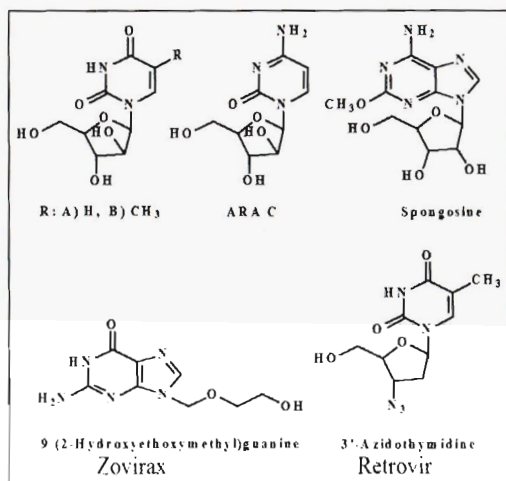
Οι εφαρμογές των θαλάσσιων μεταβολιτών εστιάζονται κυρίως στον τομέα της Υγείας, με την αντικαρκινική δράση να ξεχωρίζει σημαντικά στο φάσμα των βιολογικών δράσεων που επιδεικνύουν οι μεταβολίτες αυτοί.

Το μεγάλο ποσοστό των μεταβολιτών που παρουσιάζουν αντικαρκινική δράση είναι απόρροια της σημαντι-

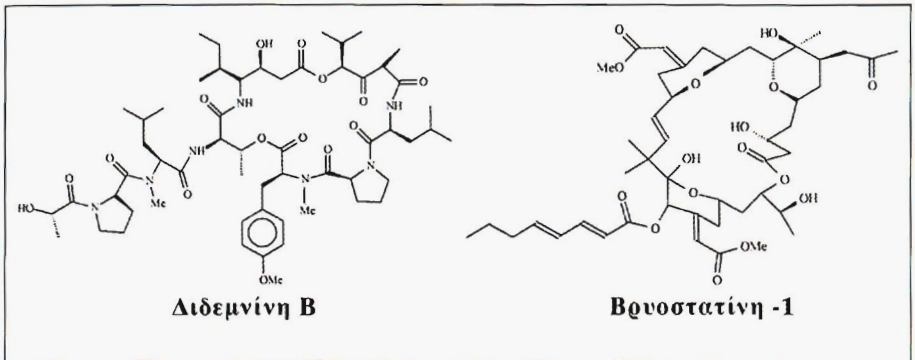
κής κυττοτοξικότητας που επιδεικνύουν τα εκχυλίσματα των θαλάσσιων οργανισμών σε σχέση με τα αντίστοιχα χερσαίων οργανισμών, σύμφωνα με στοιχεία που δημοσίευσε το NCI.



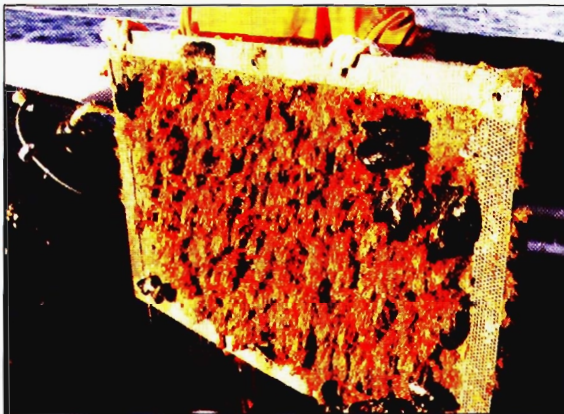
Από τους πρώτους βιοδραστικούς μεταβολίτες που απομονώθηκαν ήταν τα νουκλεοσιδικά παράγωγα σπογγουριδίνη [A] και σπογγοθυμιδίνη [B]) από τους σπόγγους *Tethya crypta* και *Tedania digitata*, που με τη δράση τους στα καρκινικά κύτταρα αλλά και σε διάφορους ιούς ενθουσίασαν τους επιστήμονες. Από τα νουκλεοσίδια αυτά προήλθαν τα συνθετικά προϊόντα ARA-A και ARA-C, που κυκλοφόρησαν ως σκευάσματα κατά διαφόρων ιώσεων και από μελέτες δομής-δράσης προήλθαν η 9-(2-υδροξυεθοξυμέθυλο γουανίνη και η 3'-αζιδοθυμιδίνη που είναι τα δραστικά συστατικά των Acyclovir (Milavir, Virolex, Zovirax) και Zidovudin (Retrovir, Apovir, Zidovir).



Από τους πρόσφατα απομονωμένους βιοδραστικούς μεταβολίτες, αντιπροσωπευτικά αναφέρονται μόνο η σειρά των δεσipeπτιδίων δι-δεμνινών από το ασκίδιο *Trididemnun solidum* και των μακρολιδίων βρουοστατινών από το βρυόζωο *Bugula neritina*, που βρίσκονται στο δεύτερο στάδιο των κλινικών μελετών ως αντικαρκινικά και αντιλευχαιμικά φάρμακα αντίστοιχα.

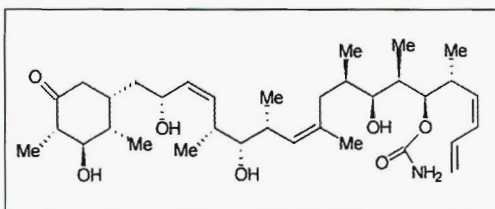


Το σημαντικότερο πρόβλημα στην εκμετάλλευση των θαλάσσιων μεταβολιτών είναι η εξασφάλιση επαρκών ποσοτήτων των βιοδραστικών παραγόντων, καθώς η καλλιέργεια της πλειονότητας των θαλάσ-



σιων οργανισμών είναι δύσκολο να επιτευχθεί. Στην περίπτωση του βρυοζώου *Bugula peritina* έχει αναπτυχθεί η σχετική τεχνολογία και υπολογίζεται ότι η αναμενόμενη ζήτηση των μεταβολιτών μπορεί να καλυφθεί με χαμηλό σχετικό κόστος.

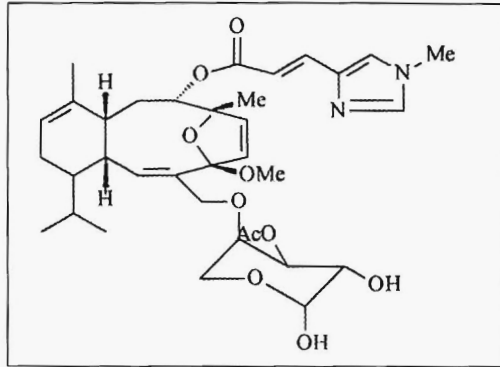
Ένα ακόμη σημαντικότερο μήνυμα αισιοδοξίας για τη θεραπεία του καρκίνου ήρθε πρόσφατα από το θαλάσσιο περιβάλλον, καθώς ανακαλύφθηκε το δισκοδερμαλίδιο, μεταβολίτης του σπόγγου *Discodermia*



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 καρ-

κίνου του πνεύμονα αλλά είναι εντυπωσιακό ότι παρουσιάζεται 80 φορές πιο δραστική από την ταξόλη στη θεραπεία της λευχαιμίας.

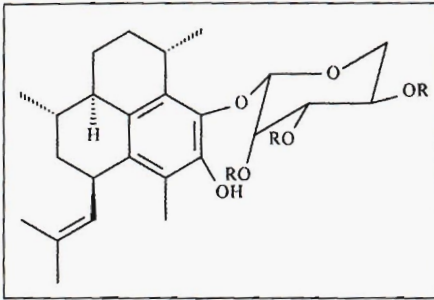
Η ελευθεροβίνη είναι από τους πλέον πρόσφατους βιοδραστικούς μεταβολίτες θαλάσσιας προέλευσης που απομονώθηκε από τα σπάνια μαλακά κοράλλια του γένους *Eleutherobia*. Η εντυπωσιακή αντικαρκινική δραστηριότητα, ο σπάνιος μηχανισμός δράσης που είναι όμοιος με αυτόν της



ταξόλης (που διακόπτει την αποδιοργάνωση των κυτταρικών μικροσωληνίσκων καθιστώντας αδύνατη την κυτταρική διαίρεση) αλλά και η ευκολία παρασκευής της ελευθεροβίνης την ανέδειξαν ως το πλέον ενδιαφέρον μόριο των τελευταίων χρόνων και το πιο ελπιδοφόρο στη θεραπεία του καρκίνου.

Ένας θαλάσσιος οργανισμός που παρουσιάζει επίσης ιδιαίτερο φαρμακολογικό ενδιαφέρον είναι το μαλακό κοράλλι της Καραϊβικής *Pseudopterogorgia elizabethae*. Από τον οργανισμό αυτό, 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 (Pseudopterogorgia E, LD 50 >300mg/Kg). Οι μεταβολίτες

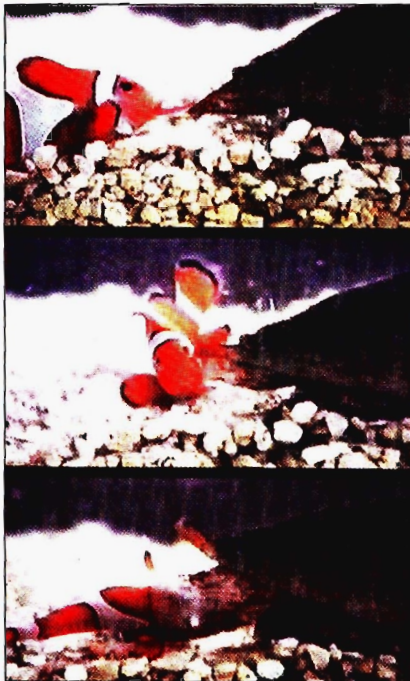




αυτοί επιδρούν ανταγωνιστικά στις λιποξυγενάσες ή άλλα ένζυμα πολύ νωρίς στην αλληλουχία του αραχιδονικού οξέος. Ο μηχανισμός με τον οποίο οι μεταβολίτες αυτοί σταματούν τη σύνθεση των λευκοτριενίων παρατηρείται για πρώτη φορά. Ένας από αυτούς

τους μεταβολίτες βρίσκεται στο στάδιο της αξιοποίησης, από μεγάλη αμερικανική φαρμακευτική εταιρεία ως φάρμακο για τη θεραπεία δύσκολων δερματικών παθήσεων.

Παρά το γεγονός ότι οι τοξίνες σπάνια μπορεί να έχουν θεραπευτικές εφαρμογές, η έρευνα απέδειξε ότι ακόμη και τα χημικά “όπλα” των οργανισμών με την εντυπωσιακή δομική ποικιλία που παρουσιάζουν μπορούν να οδηγήσουν στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων.

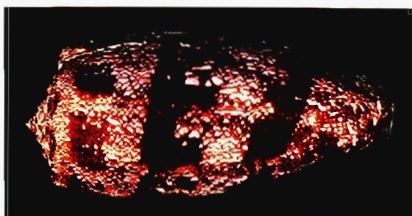


Από το δηλητήριο που χρησιμοποιούν τα γαστερόποδα του γένους *Conus* για να ακινητοποιήσουν τη λεία τους απομονώθηκαν πεπτίδια των 12 έως 30 αμινοξέων με αρκετά μεγάλο αριθμό δισουλφιδικών δεσμών, τα οποία δρουν αποκλείοντας τις νευρικές συνάψεις και διακρίνονται στις:

- ▷ α-κωνοτοξίνες που δρουν επί των νικοτινικών υποδοχέων
- ▷ δ-κωνοτοξίνες που δρουν επί των διαύλων Na^+
- ▷ κ-κωνοτοξίνες που δρουν επί των διαύλων K^+

▷ ω-κωνοτοξίνες που δρουν επί των διαύλων Ca^{2+}

Από αυτές ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ω-κωνοτοξίνες, που αποτελούν το δραστικό συστατικό του παρασκευάσματος SNX-

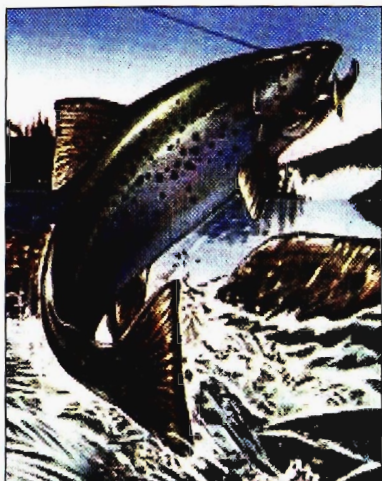


111, το οποίο έχει εγκριθεί από το FDA ως ισχυρό παυσίπονο. Το SNX-111 είναι πιο ισχυρό από τα οποιοειδή και δεν προκαλεί όπως αυτά αναπνευστική καταστολή. Έχει επίσης ευεργετική δράση και σε πόνους που προέρχονται από το ίδιο το νευρικό σύστημα και όχι από βλάβες άλλων ιστών. Ασθενείς που το χρησιμοποίησαν δεν εμφάνισαν ανθεκτικότητα ακόμη και μετά από ένα χρόνο θεραπείας.

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 Εταιρείας 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 των δισεκατομμυρίων δολαρίων κάθε χρόνο.

Εάν τα οιστρογόνα, που εφαρμόζονται ως θεραπεία στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν είναι ανεκτά τότε είναι απαραίτητη η χορήγηση της ορμόνης καλσιτονίνης, 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 και μάλιστα απομονώνεται από το σώμα του σε υψηλές αποδόσεις. Ήδη κυκλοφορούν πολλά θεραπευτικά σκευάσματα, κυρίως ενέσιμα, που περιέχουν καλσιτονίνη σολομού, όπως το Calcimar κ.ά.

Η καλσιτονίνη του σολομού παρουσιάζει στην αλληλουχία των αμινοξέων της πολύ μικρές διαφορές από εκείνη του ανθρώπου και εμφανίζεται κατά 20 περίπου φορές δραστικότερη. Μειονέκτημα αποτελεί η



εμφάνιση σε ορισμένες περιπτώσεις αλλεργικών φαινομένων.

▮ Calcitonin (ανθρώπινη) MB: 3417
 $C_{145}H_{240}N_{44}O_{48}S_2$

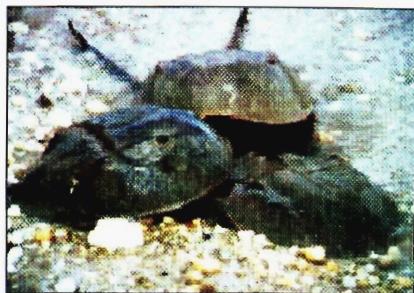
▮ Calcitonin (σολομού) MB: 3431
 $C_{145}H_{240}N_{44}O_{48}S_2$

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 τη 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 το 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 πρώτα 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 φαρμακευτικών σκευασμάτων 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 τη σημασία των δευτερογενών προϊόντων μεταβολισμού στη 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 τη χημεία φυσικών προϊόντων, τη βιοχημεία και τις μελέτες μηχανισμού δράσης των δευτερογενών μεταβολιτών, τη 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: χημική επικοινωνία, προσανατολισμός της νυμφικής εγκατάστασης, ορμονικές ρυθμίσεις, εδαφικός ανταγωνισμός και τέλος χημική προστασία από τα αρπακτικά, τα φυτοφάγα και τους παθογόνους μικροοργανισμούς. Πολλοί οργανισμοί οι οποίοι έχουν τη 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 επιβίωσή 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 εμφανές ότι η θάλασσα και οι θαλάσσιοι οργανισμοί εκτός από την ατέλειωτη ομορφιά και αρμονία σχημάτων και χρωμάτων κρύβουν μέσα τους τη μαγεία και το δυναμικό ενός ανεξερεύνητου θησαυρού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Avila, C. 1995. Natural products of opisthobranch molluscs: A biological review. *Oceanogr and Mar Biol Ann Rev* 33: 487-559.
- Barthand R.H., R.E. Broshears. "The invertebrate world", CBS College Publishing, New York, (1982)
- Borowitzka MA Microalgae as sources of pharmaceuticals and other biologically active compounds *J. Appl. Phycol.* 7 3-15 1995
- Cardellina J., Marine natural products as leads to new pharmaceutical and agrochemical agents, *Tertrahedron*, 365, 1986.
- Cartu BK: Marine natural products as a source of novel pharmacological agents. *Curr Opin Biotechnol* 1993, 4: 275-279
- Castro, P., Huber, M. E., Κούκουρας Θ., Βουλτσιάδου Ε., Θαλάσσια Βιολογία, Univ St. Press, Θεσσαλονίκη 1999.
- Faulkner J., Review of the published Marine metabolites, *Nat. Prod. Rep.*, 17, 7, 2000.
- Fautin D. G., "Biomedical Importance of Marine Organisms", California Academy of Sciences, San Francisco, (1988) Marine Natural Products Chemistry, *Chemical Reviews*, 93, (1993)
- Gunnar S., Κορδοπάτης Π., Φαρμακευτικά Προϊόντα Φυσικής Προέλευσης, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 1996
- Hall S. and G. Strichartz, *Marine Toxins*, ACS, 1990.
- Hand C., Uhlig KR. *Biol. Bull. Mar. Biol. Lab. Woods Hole*, **182**, 169 (1992).
- Harvey A., Strategies for discovering drugs from Previously unexplored natural products, *DDT*, 5, 294, 2000
- Kaul, P.N., Daftari, P. Anti-inflammatory activity of algae *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **26**, 117, (1986)
- Lembi C. and J.R. Waaland, *Algae and Human affairs*, Cambridge University Press, 1990

- 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)
- 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)
- Pietra F Secondary metabolites from marine microorganisms bacteria, protozoa, algae and fungi - achievements and prospects *Nat. Prod. Rep.* 14 453-464, 1997.
- Reisch M. S., Natural products, Chemical and Engineering News, Mar 20, 15, 2000.
- Rosie Mestel, Drugs from the Sea, DISCOVER Vol. 20 No. 3 (March 1999)
- Rouhi A. M., Supply Issues Complicate Trek of Chemicals from Sea to Market. *Chemical and Engineering News*, 42 (1995)
- Rouhi A. M., Supply Issues Complicate Trek of Chemicals from Sea to Market. *Chemical and Engineering News*, 42 (1995)
- Shimizu Y: Microalgal metabolites. *Chem Rev* 1993, 93: 1685–1698.
- Thayer A.M., Biopharmaceuticals go global. Chemical and Engineering News, Aug18, 14, 1997.
- Thayer A.M., Pharmaceuticals: Redesigning R&D. Chemical and Engineering News, Feb23, 25, 1998.
- Tringali C., Bioactive metabolites from marine algae: Recent results, Current Organic Chemistry, 1, 375, 1997. E. Ragelis, *Seafood Toxins*, ACS, 1984.
- Volkman J., Australian research on marine natural products: Chemistry, bioactivity and ecology, Mar Freshwater Res50, 761, 1999.