

Σύγχρονα αναλγητικά φάρμακα από την θάλασσα

Κωνσταντίνος Βάγιας & Βασίλης Ρούσσης

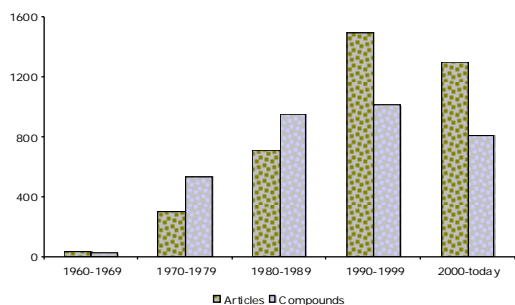
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Φαρμακευτικής, Τομέας Φαρμακογνωσίας και Χημείας
Φυσικών Προϊόντων Πανεπιστημιούπολη Ζωγράφου, Αθήνα 15771

Η χημεία θαλάσσιων φυσικών προϊόντων άρχισε να αποτελεί το αντικείμενο ερευνών τη δεκαετία του 1970, αναπτύχθηκε ραγδαία κατά τη δεκαετία του 1980 και ωρίμασε τη τελευταία δεκαετία του προηγούμενου αιώνα (Faulkner, 2000).

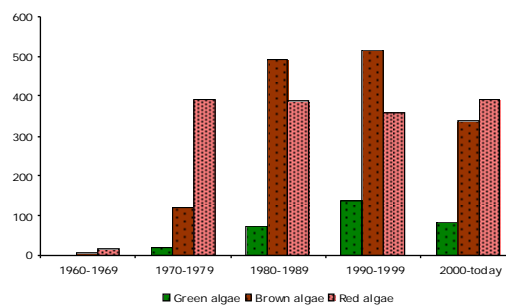
Γενικά, οι χημικές δομές των θαλάσσιων φυσικών προϊόντων έχουν αποδειχθεί σε μεγάλο βαθμό πολυπλοκότερες και σημαντικά διαφοροποιημένες από τις αντίστοιχες των χερσαίων οργανισμών, με βιολογικές δράσεις εντονότερες και συχνά υψηλότερης ειδικεύσης. Μάλιστα είναι σύνθετες, δευτερογενείς μεταβολίτες που απομονώνονται από το θαλάσσιο περιβάλλον να έχουν χημικούς σκελετούς ή δραστικές ομάδες σπάνιες ή και άγνωστες στους χερσαίους οργανισμούς. Αυτό είναι αποτέλεσμα κυρίως τριών παραγόντων: (i) το υδάτινο στοιχείο αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 95% της βιόσφαιρας, (ii) η ποικιλομορφία των οργανισμών που απαντώνται στη θάλασσα είναι ιδιαίτερα μεγάλη (μεγάλος αριθμός αθροισμάτων και φύλων για τα θαλάσσια φυτά και ζώα αντίστοιχα), και (iii) η ζωή πρωτοεμφανίστηκε στους ωκεανούς, γεγονός που σε συνδυασμό με τη μεγαλύτερη σταθερότητα του θαλάσσιου περιβάλλοντος σε σύγκριση με το χερσαίο (δυνατότητα ρύθμισης pH, θερμοκρασίας και αλατότητας), επέτρεψε στους θαλάσσιους οργανισμούς να διαθέσουν περισσότερο χρόνο και μεγαλύτερα ποσά ενέργειας για την εξέλιξη και την προσαρμογή τους (Ρούσσης και Βάγιας, 1997).

Δύο χαρακτηριστικά τα οποία διαφοροποιούν τους δευτερογενείς μεταβολίτες που προέρχονται από θαλάσσιους οργανισμούς έναντι αυτών από τους οργανισμούς του χερσαίου περιβάλλοντος είναι, αφενός η σπανιότητα αζωτούχων δομών και αφετέρου η ύπαρξη αλογονωμένων μεταβολιτών με μεγάλη ποικιλία δομών (από τα χλωριωμένα παράγωγα μεθανίου μέχρι τα πλέον πολύπλοκα αλογονωμένα τερπενοειδή και ακετογενή). Αυτό οφείλεται στις σχετικά μικρές συγκεντρώσεις διαθέσιμων αζωτούχων αλάτων και στις υψηλές συγκεντρώσεις αλογόνων στο θαλάσσιο περιβάλλον.

Η χημεία θαλάσσιων φυσικών προϊόντων, ήδη από το 1975, εστιάζει το ενδιαφέρον της σε τρεις τομείς: (i) στην απομόνωση και ταυτοποίηση των θαλάσσιων τοξινών, (ii) στην απομόνωση και μελέτη νέων μεταβολιτών με βιολογική δράση, και (iii) στη μελέτη της χημικής οικολογίας θαλάσσιων οργανισμών.

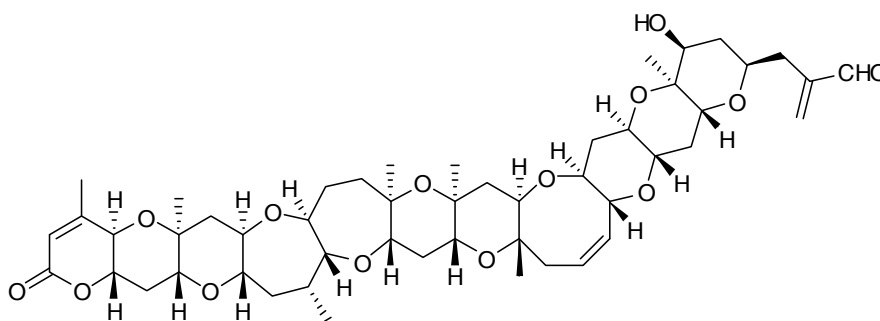


Επιστημονικές δημοσιεύσεις που αφορούν μεταβολίτες από φύκη για την περίοδο 1960 – 2007.



Αριθμός μεταβολιτών από φύκη για την περίοδο 1960 – 2007.

Οι θαλάσσιες τοξίνες (βιοτοξίνες) τράβηξαν πολύ σύντομα τη προσοχή των ερευνητών λόγω των επιπτώσεων που έχουν στο θαλάσσιο οικοσύστημα αλλά και στην υγεία του ανθρώπου. Το 1981 αποδόθηκε η δομή της μπρεβετοξίνης Β, ενός πολυαιθερικού μορίου που απομονώθηκε από το δινομαστιγωτό *Gymnodinium breve* (Lin *et al.*, 1981).

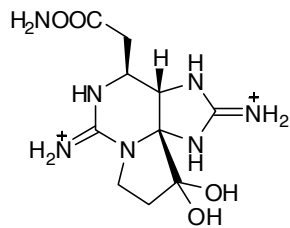


Μπρεβετοξίνη Β

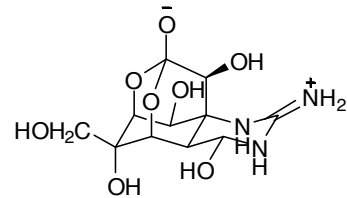
Η σιγκουατοξίνη, η κύρια τοξίνη υπεύθυνη για τις δηλητηριάσεις τύπου Ciguatera, απομονώθηκε το 1989 από το χέλι *Gymnothorax javanicus* (Murata *et al.*, 1989), ενώ λιγότερο πολικά ανάλογά της απομονώθηκαν από το δινομαστιγωτό *Gambierdiscus toxicus* (Murata *et al.*, 1990), γεγονός που κατέστησε εμφανή τη σημασία της τροφικής αλυσίδας σε φαινόμενα δηλητηρίασης οστρακόδερμων.

Η σαξιτοξίνη και η τετροδοτοξίνη, δύο ισχυρές τοξίνες που δρουν επί του κεντρικού νευρικού συστήματος και επιφέρουν τον θάνατο, απομονώθηκαν αρχικά από το μαστιγοφόρο *Gonyaulax catenella* και από είδη ψαριών της οικογένειας Tetradontidae αντίστοιχα, αλλά αργότερα βρέθηκε ότι η πραγματική πηγή παραγωγής τους είναι πιθανότατα κάποια θαλάσσια βακτήρια (Scheuer, 1996). Μπορεί οι δύο αυτές ουσίες να

μην βρίσκουν θεραπευτική εφαρμογή εξαιτίας της εξαιρετικά υψηλής τοξικότητάς τους, όμως η υψηλή εξειδίκευση που παρουσιάζουν στον αποκλεισμό των διαύλων Na^+ που βρίσκονται στην επιφάνεια των νευρικών κυττάρων συνέβαλε καθοριστικά στη μελέτη της φυσιολογίας του νευρικού συστήματος (Ρούσσης και Βάγιας, 1997).



σαξιτοξίνη

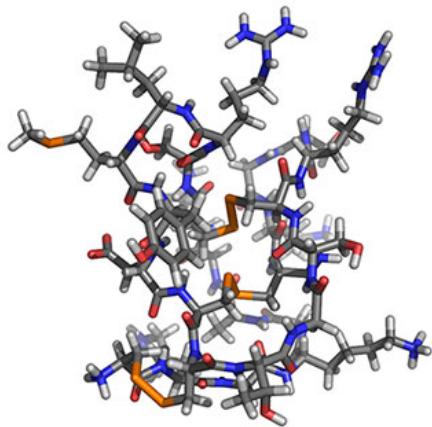


τετροδοτοξίνη

Το πρώτα φυσικά προϊόντα προερχόμενα από θαλάσσιους οργανισμούς που αποτελούν τη δραστική ουσία κάποιου φαρμακευτικού σκευάσματος είναι πλέον γεγονός.

Συγκεκριμένα, το ζικονοτίδιο αποτελεί τη δραστική ουσία του φαρμάκου Prialt που κυκλοφορεί στην αγορά από τη φαρμακευτική εταιρεία Elan Pharmaceuticals από τον Δεκέμβριο του 2004 στις Η.Π.Α. και από τον Φεβρουάριο του 2005 στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Το ζικονοτίδιο, το οποίο ανήκει στις ω -κωνοτοξίνες (πολυπεπίδια) και απομονώθηκε από το γαστερόποδο *Conus magus* στις αρχές τις δεκαετίας του 1980 (McIntosh, *et al.*, 1982), χορηγείται σε ασθενείς με πολύ έντονους, χρόνιους πόνους, οι οποίοι παρουσιάζουν δυσανεξία σε άλλα ισχυρά αναλγητικά (π.χ. μορφίνη).

Το Prialt χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του σοβαρού, χρόνιου πόνου σε ενήλικες που πρέπει να λαμβάνουν αναλγητικά με ενδορραχιαία ένεση (ένεση στον χώρο που περιβάλλει τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο). Δεδομένου του μικρού αριθμού ασθενών με χρόνια πόνο, για τον οποίο απαιτείται απευθείας έγχυση των αναλγητικών φαρμάκων στη σπονδυλική στήλη, και, άρα, της σπανιότητας της ασθένειας, το Prialt χαρακτηρίστηκε «ορφανό φάρμακο» (φάρμακο που χρησιμοποιείται σε σπάνιες ασθένειες) στις 9 Ιουλίου 2001.



Ζικονοτίδιο $C_{102} H_{172} N_{36} O_{32} S_7$

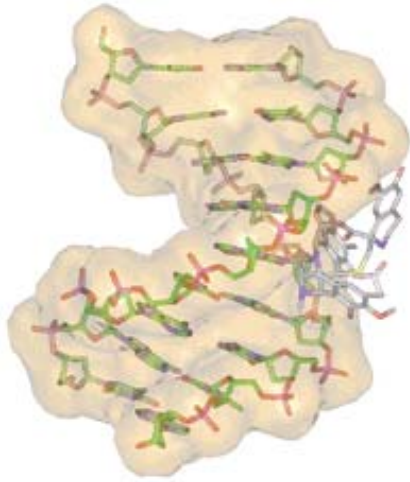


Conus magus

Ακόμη, από τον Σεπτέμβριο του 2007, η τραμπεκτιδίνη, γνωστή και ως εκτεινασιδίνη 743 που απομονώθηκε από το ασκίδιο *Ecteinascidia turbinata* (Rinehart *et al.*, 1990), αποτελεί τη δραστική ουσία του φαρμάκου Yondelis που κυκλοφορεί στην αγορά από τις φαρμακευτικές εταιρείες Zeltia και Johnson and Johnson. Είναι εγκεκριμένο για χρήση στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, στη Ρωσία και στη Νότιο Κορέα για τη θεραπεία σαρκώματος μαλακών ιστών, ενώ βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο κλινικών δοκιμών για τη θεραπεία καρκίνου του μαστού και του προστάτη.

Επιπλέον, λόγω των ιδιαίτερων μηχανισμών δράσης τους η βρυοστατίνη 1 από το βρυόζωο *Bugula neritina* (Pettit *et al.*, 1982), η δολαστατίνη 10 από το γυμνοβράγχιο *Dolabella auricularia* (Pettit *et al.*, 1987) και το καχαλαλίδιο F από το μαλάκιο *Elysia rufescens* και το χλωροφύκος *Bryopsis* sp. (Hamann and Scheuer, 1993) βρίσκονται ήδη στο δεύτερο στάδιο κλινικών δοκιμών ως αντικαρκινικά φάρμακα.

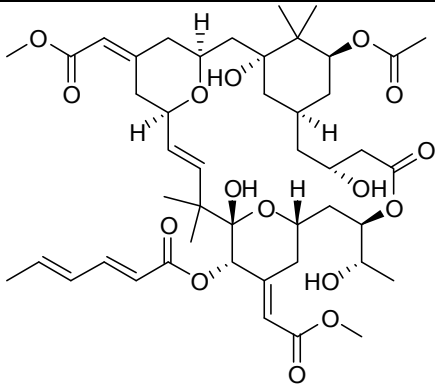
Η ψευδοπεροσίνη E από το μαλακό κοράλλι *Pseudopterogorgia elizabethae* (Roussis *et al.*, 1990) και η τοψεντίνη από τον σπόγγο *Topsentia genitrix* (Bartik *et al.*, 1987) λόγω της ισχυρής αντιφλεγμονώδους δράσης που παρουσιάζουν μελετώνται εντατικά. Μάλιστα, ένα μερικώς εξευγενισμένο εκχύλισμα του οργανισμού *P. elizabethae* χρησιμοποιείται ως προσθετικό σε καλλυντικά σκευάσματα (Faulkner, 2000).



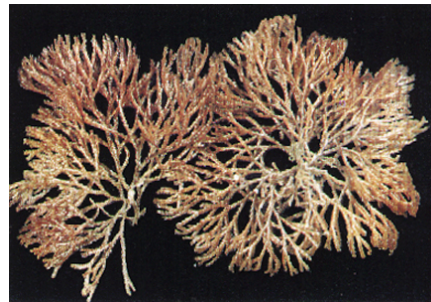
Εκτεινασιδίνη 743



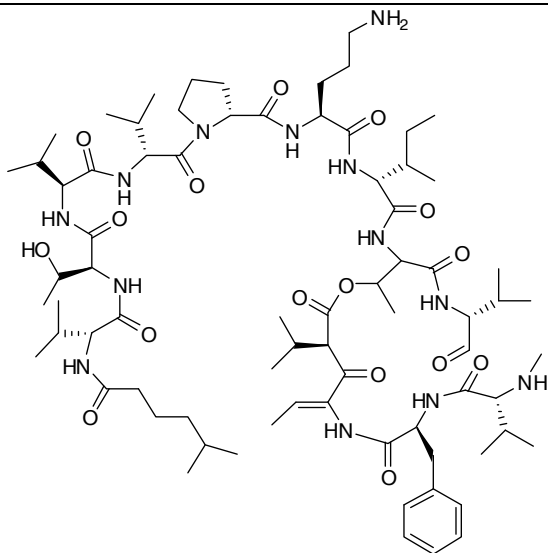
Ecteinascidia turbinata



Βρυοστατίνη 1



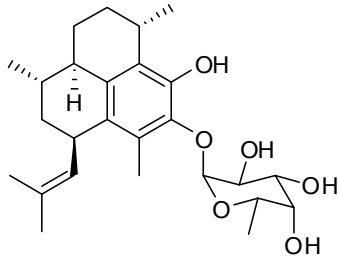
Bugula neritina



Καχαλαλίδιο F



Elysia rufescens



Ψευδοπτεροσίνη Ε

Pseudopterogorgia elizabethae

Η καλσιτονίνη είναι ένα πεπτίδιο αποτελούμενο από 32 αμινοξέα που απομονώθηκε από τον σολομό *Oncorhynchus* sp. και χορηγείται για την θεραπεία της οστεοπόρωσης σε περίπτωση που η θεραπεία με οιστρογόνα δεν είναι ανεκτή. Κυκλοφορεί με την μορφή σκευασμάτων υπό την ονομασία Calcimar (εταιρία Rhone-Poulenc Rorer/Aventis, 1975) και Myacalcin (εταιρία Novartis, 1995).

Η σκουαλαμίνη, μια αμινοστερόλη που απομονώθηκε από το ήπαρ του καρχαρία *Squalus acanthias*, προκαλεί αναστολή ανάπτυξης των αγγείων, παίζοντας καθοριστικό ρόλο στην εξάπλωση των συμπαγών όγκων και βρίσκεται στο δεύτερο στάδιο κλινικών δοκιμών (Bhargava *et al.*, 2001, Sridhar and Shepherd, 2003). Το εκχύλισμα νεοβαστάτη από χόνδρους καρχαριών της οικογένειας Squalidae, βρίσκεται στο τρίτο στάδιο κλινικών δοκιμών ως αντιαγγειογενετικό, για την θεραπεία καρκίνου του πνεύμονα (Escudier *et al.*, 2003). Στο εκχύλισμα εμπεριέχεται μεταξύ των ενεργών συστατικών του η αμινοστερόλη σκουαλαμίνη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bartik K., Braekman J.-C., Dalozé D., Stoller C., Huysecom J., Vandevyver G. & Ottinger R. Topsentins, new toxic bis-indole alkaloids from the marine sponge *Topsentia genitrix*. *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, 2118-2121.
2. Bhargava P., Marshall J.L., Dahut W., Rizvi N., Trocky N., Williams J.I., Hait H., Song S., Holroyd K.J., Hawkins M.J. A phase I and pharmacokinetic study of squalamine, a novel

antiangiogenic agent, in patients with advanced cancers. *Clin. Cancer Res.*, **2001**, 7, 3912-3919.

3. Escudier B., Venner P., Bukowski R., Szczylik C., Oudard S., Champagne P., Hariton C., Dupont É. Phase III trial of **neovastat** in metastatic renal cell carcinoma patients refractory to immunotherapy. *Proc. Am. Soc. Oncol.*, **2003**, 22, 211.

4. Faulkner D.J. Highlights of marine natural products chemistry (1972-1999). *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, 17, 1-6.

5. Hamann M.T. & Scheuer P.J. Kahalalide F: a bioactive depsipeptide from the sacoglossum mollusk *Elysia rufescens* and the green alga *Bryopsis* sp.. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 5825-5826.

6. Lin Y.-Y., Risk M., Ray S.M., Van Engen D, Clardy J., Golik J., James J.C. & Nakanishi K. Isolation and structure of brevetoxin B from the "red tide" dinoflagellate *Ptychodiscus brevis* (*Gymnodinium breve*). *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 6773-6775.

7. McIntosh M., Cruz L. J., Hunkapillar M. W., Gray W. R., Olivera B. M. Isolation and structure of a peptide toxin from the marine snail *Conus magus*. *Arch. Biochem. Biophys.*, **1982**, 218, 329-334.

8. Murata M., Legrand A.M., Ishibashi Y., Fukui M., Yasumoto T. Structures and configurations of ciguatoxin from the morey eel *Gymnothorax javanicus* and its likely precursor from the dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus*. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 4380-4386.

9. Murata M., Legrand A.M., Ishibashi Y., Yasumoto T. Structures of ciguatoxin and its congener. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8927-8931.

10. Pettit G.R., Herald C.L., Doubek D.L., Herald D.L., Arnold E., Clardy J. Isolation and structure of bryostatin 1. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 6846-6848.

11. Pettit G.R., Kamano Y., Herald C.L., Tuinman A.A., Boettner F.E., Kizu H., Schmidt J.M., Baczynskyj L., Tomer K.B., Bontems R. The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: dolastatin 10. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 6883-6885.

12. Rinehart K.L., Holt T.G., Fregeau N.L., Stroh J.G., Kiefer P.A., Sun F., Li L.H. & Martin D.G. Ecteinascidins 729, 743, 745, 759A, 759B, and 770: potent antitumor agents from the Caribbean tunicate *Ecteinascidia turbinata*. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4512-4515.

13. Roussis V., Wu Z., Fenical W., Strobel S.A., Van Duyne G.D., Clardy J. New anti-inflammatory pseudopterosins from the marine octocoral *Pseudopterogorgia elisabethae*. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4916-4922.

14. Scheuer P.J. Marine toxin research – an historical overview. *J. Nat. Toxins*, **1996**, 5, 181-189.
15. Sridhar S.S., Shepherd F.A. Targeting angiogenesis: a review of angiogenesis inhibitors in the treatment of lung cancer. *Lung Cancer*, **2003**, 42, 81-91.
16. Ρούσσης Β., Βάγιας Κ. Χημική Οικολογία – Θαλάσσια Φαρμακογνωσία. 1997. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Αθήνα.