



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)



CONSULTORIA ACADÊMICA - DISCIPLINA: QUÍMICA FARMACÊUTICA
Bolsista: Carolaine Amaral de Andrade Melo - Graduada do 4º período
Orientada por: Prof. Dr. Damião Pergentino de Sousa

Organismos Marinhos na produção de novos fármacos

1. Introdução

Os organismos marinhos estão inseridos no maior *habitat* do planeta Terra, formado pelos mares e oceanos. Sabe-se que menos de 5% desse ambiente foi explorado pelo ser humano e desse percentual, apenas 0,01% das espécies foram estudadas detalhadamente. Estudos apontam que as espécies marinhas produzem variados metabólitos secundários (alcaloides, taninos, saponinas, flavonoides e esteroides) com considerável seletividade de alvos moleculares, o que torna esses compostos promissores para a farmacologia, indústria cosmética, aplicações no diagnóstico de doenças e em técnicas laboratoriais (MATHARASI et al., 2018; MACHADO, 2019).

Atualmente, cerca de 30.000 compostos de organismos marinhos foram identificados e em média 1.000 novas estruturas são descobertas por ano, o que indica o potencial inovador presente nos oceanos para o desenvolvimento de novos fármacos (LINDEQUIST, 2016). Tais metabólitos secundários demonstram atividade antioxidante, anti-inflamatória, analgésica, antimicrobiana, antitumoral, anti-hipertensiva, antitrombótica e imunomoduladora, além de poderem atuar como agonistas ou antagonistas opioides (MACHADO, 2019). No entanto, a principal linha

de pesquisa com esses compostos nos últimos anos tem sido com o intuito de subsidiar a produção de novos fármacos anticâncer.

2. Espécies marinhas empregadas na quimioterapia do câncer

Na década de 50, o isolamento do nucleosídeo espongouridina da esponja *Tethya crypta* (*Cryptotethya crypta*) foi um acontecimento histórico no desenvolvimento de fármacos marinhos com atividade anticâncer (KHALIFA *et al.*, 2019). Esse nucleosídeo natural bioativo inovou a terapêutica do câncer por apresentar um açúcar distinto da ribose e desoxirribose, o que permite a incorporação dessa substância ao DNA da célula cancerígena, durante a replicação, inibindo sua proliferação. A descoberta da espongouridina possibilitou a produção do análogo sintético citosina-arabinosídeo (ara-C) que deu origem ao medicamento **citarabina**, aprovado em 1968, utilizado no tratamento de algumas leucemias (COSTA-LOTUFO *et al.*, 2009).

Nos últimos 20 anos, o interesse pela pesquisa com as moléculas bioativas de origem marinha se intensificou, resultando na aprovação de mais 8 medicamentos, sendo mais da metade deles nos últimos 3 anos (DYSHLOVOY; HONECKER, 2020):

- **Mesilato de eribulina** (análogo sintético da halicondrina B, produzida pela **esponja marinha** *Halichondria okadai*) (PRABHU; PATRAVALE, 2020), aprovado pela primeira vez em 2010 para o tratamento do câncer de mama metastático;
- **Brentuximabe vedoti** (anticorpo anti-CD30 derivado da **lebre do mar** *Dolabella auricularia* e algumas cianobactérias) (PRABHU; PATRAVALE, 2020), aprovado pela primeira vez em 2011 para linfoma maligno anaplásico de células T e linfoma Hodgkin;
- **Trabectedina** (alcaloide tetra-hidroquinolínico produzido pela *Ecteinascidia turbinat*, uma espécie de **esguicho marinho**) (COSTA-LOTUFO *et al.*, 2009), aprovado pela primeira vez em 2015 para o tratamento de sarcoma de tecidos moles e câncer de ovário;
- **Plitidepsina** (depsipeptídeo cíclico, isolado do esguicho marinho *Aplidium albicans*) (BARRECA *et al.*, 2020), aprovado pela primeira vez em 2018 para o tratamento de mieloma múltiplo, leucemia e linfoma;

- **Polatuzumab vedotin** (análogo da toxina peptídica dolastatina 10, proveniente de cianobactérias marinhas simbióticas), aprovado pela primeira vez em 2019 para o tratamento de linfomas de células B, linfomas não Hodgkin e leucemia linfocítica crônica (DYSHLOVOY; HONECKER, 2020);
- **Enfortumab vedotin** (conjugado anticorpo-droga derivado de moluscos e cianobactérias) (BARRECA *et al.*, 2020), aprovado pela primeira vez em 2019 para o tratamento do câncer urotelial metastático;
- **Belantamab mafodotin** (anti-BCMA), aprovado pela primeira vez em 2020 para tratar mieloma múltiplo recidivante e refratário;
- **Lurbinectedina** (alcaloide sintético derivado do composto ET-736, isolado da *Ecteinascidia turbinat*) (BARRECA *et al.*, 2020), aprovado pela primeira vez em 2020 para o tratamento de câncer de pulmão.

3. Discussão atual e perspectivas futuras da utilização de organismos marinhos pela indústria farmacêutica

Atualmente, a maioria dos fármacos anticâncer derivados de organismos marinhos está na fase clínica dos estudos. No entanto, há dificuldades quanto a disponibilidade desses compostos, a qual envolve questões ecológicas e econômicas. A obtenção das moléculas de interesse interfere no ambiente marinho, por outro lado a síntese desses compostos em laboratório é uma opção, mas é dificultada pela complexidade das moléculas e demanda gastos extensivos para a indústria farmacêutica (HUNT; VINCENT, 2006; LIDEQUIST, 2016).

Uma parte dos metabólitos secundários bioativos de interesse são sintetizados por microrganismos do meio aquático que são interdependentes de outras espécies marinhas presentes no ambiente (hospedeiros) e produzem esses compostos frente a um estresse ambiental (presença de predadores, crescimento de outros organismos e competição pelo mesmo espaço). Esses requisitos ambientais dificultam o cultivo da comunidade de microrganismos em laboratório e inviabiliza a expressão de determinados genes *in vitro* (SAEED; SU; OUYANG, 2021).

Outro problema existente é em relação à sustentabilidade da produção industrial. A quantidade da substância bioativa sintetizada pelos organismos marinhos por vezes é insuficiente para subsidiar as pesquisas e a utilização em medicamentos.

São gramas a centenas de gramas para os estudos não clínicos, quilos para as fases clínicas e toneladas em escala industrial. Em alguns casos, é necessária a extração de tecidos dos animais invertebrados marinhos, o que configura outro obstáculo na exploração da vida marinha (MARTINS et al., 2014; SAEED; SU; OUYANG, 2021).

Por outro lado, algumas técnicas são empregadas para o fornecimento sustentável de matéria-prima, a saber a maricultura, aquacultura e a fermentação mista. A primeira é caracterizada por favorecer o crescimento desses organismos no mar, em sistemas integrados com outras espécies. Já a aquacultura, é o cultivo das espécies marinhas em condições artificiais. Em relação à fermentação mista, essa técnica tem sido empregada com microrganismos, caracteriza-se pelo co-cultivo de organismos distintos na tentativa de mimetizar as condições ambientais do oceano (GÖKALP et al., 2019; MACHADO, 2019).

Conclusão

Os oceanos dispõem de inúmeras espécies de organismos marinhos produtores de moléculas biologicamente ativas de interesse da comunidade científica e da indústria farmacêutica. Nos últimos anos, houve ampliação nas pesquisas com foco no desenvolvimento de novos fármacos anticâncer, fornecendo novas opções farmacoterapêuticas, ao passo que outras substâncias promissoras continuam a ser testadas. Em meio a esse contexto, alguns problemas como a disponibilidade desses compostos em grande quantidade e a sustentabilidade na produção industrial têm dificultado as pesquisas na área, contudo a utilização de organismos marinhos na produção de novos fármacos é promissora e será responsável pelo desenvolvimento de mais medicamentos para o mercado em um futuro próximo.

REFERÊNCIAS

BARRECA, M. et al. Marine anticancer agents: an overview with a particular focus on their chemical classes. **Marine Drugs**, v. 18, n. 12, p. 619, 2020.

COSTA-LOTUFO, L. V. et al. Organismos marinhos como fonte de novos fármacos: Histórico & perspectivas. **Química nova**, v. 32, n. 3, p. 703-716, 2009.

DYSHLOVOY, S. A.; HONECKER, F. Marine compounds and cancer: Updates 2020. **Marine Drugs**, v. 18, n. 12, p. 643, 2020.

GÖKALP, M. et al. Development of an integrated mariculture for the collagen-rich sponge *Chondrosia reniformis*. **Marine drugs**, v. 17, n. 1, p. 29, 2019.

HUNT, B.; VINCENT, A. C. J. Scale and sustainability of marine bioprospecting for pharmaceuticals. **AMBIO: A Journal of the Human Environment**, v. 35, n. 2, p. 57-64, 2006.

KHALIFA, S. A.M *et al.* Marine natural products: A source of novel anticancer drugs. **Marine drugs**, v. 17, n. 9, p. 491, 2019.

LINDEQUIST, U. Marine-derived pharmaceuticals - challenges and opportunities. **Biomol Ther**, v. 24, n. 6, p. 561-571, 2016.

MACHADO, M. A. V. **Organismos Marinhos como Fonte de Novos Fármacos**. 2019. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2019.

MARTINS, A. et al. Marketed marine natural products in the pharmaceutical and cosmeceutical industries: Tips for success. **Marine drugs**, v. 12, n. 2, p. 1066-1101, 2014.

MATHARASI, A. et al. Phytochemical screening and antimicrobial activity of marine microalgae *Tetraselmis* sp. **Int J Pharm Biol Sci**, v. 8, p. 85-90, 2018.

PRABHU, R. H.; PATRAVALE, V. B. Marine-derived Pharmaceuticals for Oncotherapy: Clinical Trial and FDA-approved Compounds. **Encyclopedia of Marine Biotechnology**, v. 4, p. 2607-2618, 2020

SAEED, A. F. U. H; SU, J.; OUYANG, S. Marine-derived drugs: Recent advances in cancer therapy and immune signaling. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 134, n.111091, p. 1-192021.

PET-Farmácia

UEPB