

Deniz Kaynaklı Etkili Maddeler

Secondary Metabolites from Marine Sources: Review

Belma KONUKLUGİL^a

^aEczacılık Meslek Bilimleri Bölümü,
Farmakognozi AD,
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 12.02.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 11.07.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Belma KONUKLUGİL
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü,
Farmakognozi AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
belma.konuklugil@gmail.com

ÖZET Deniz canlıları, çok farklı kimyasal yapıları olan ve önemli biyoaktivitelere sahip sekonder metabolitleri üretmektedir. Yıllardır devam eden çalışmalar da bu sekonder metabolitlerin farklı farmakolojik etkileri incelenmiş ve 18.000 farklı sekonder metabolit izole edilmiştir. Günümüzde 10 etkili maddenin Faz I, Faz II ve Faz III klinik çalışmaları devam etmektedir. Daha çok kanser, ağrı ve inflamatuvar hastalıklarda etkili olanlar araştırılmaktadır. Piyasada bulunan deniz kaynaklı sekonder metabolitlere örnek olarak; tunicattan izole edilen, Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanan ve kanser tedavisinde kullanılan Ecteinascidin 743, malarya paraziti olan *Plasmodium berghei*'e in vivo ve in vitro olarak etki eden β -karbolin alkaloidi Manzamine A, 25 amino peptidten oluşan deniz yılanı *Conus magus*'tan elde edilen analjezik etkili zikonotid (*PRIALT*)'i verebiliriz. Zikonotid hem Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi hem de Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanmıştır. Böylece deniz kaynaklarından elde edilen ve çok farklı kimyasal yapılar taşıyan sekonder metabolitler sağlık alanında yeni ilaç keşiflerinde olduğu kadar, kozmetik açısından da önemini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Porifera; ürokordata; biyolojik ajanlar

ABSTRACT Marine sources are known to produce structurally unique pharmaceutically potent secondary metabolites. In recent years, a large number of studies have been conducted by searching the bioactivity of marine secondary products. Reports showed that more than 18,000 different marine natural products have been isolated and 10 different marine secondary compounds currently in clinical trials, mostly in the areas of cancer, pain or inflammatory diseases. There are some important examples of secondary metabolites in markets, Ecteinascidin 743, isolated from a tunicate, is accepted promising marine metabolites for cancer which is approved by European Medicines Agency. Secondly, Manzamine A, a β -carboline alkaloid, has capability to inhibit the growth of the rodent malaria parasite *Plasmodium berghei* in both in vitro and in vivo. Ziconotide (*PRIALT*), a 25 amino acid peptide from snail *Conus magus*, is analgesic drug. This drug is approved by both American Food and Drug Administration and European Medicines Agency. Therefore, marine natural products are considered a rich source of chemical diversity and health benefits for developing drug candidates and cosmetics.

Key Words: Porifera; urochordata; biological agents

Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2016;5(2):110-7

Günümüzde hastalıkların tedavisinde %87 oranında doğal etkili maddeler veya bunlardan hazırlanan sentetik/yarı sentetik maddeler kullanılmaktadır.¹

Bitkiler, biyoaktif maddelerin elde edilmesinde ilk kaynaktır. Birçok etkili madde bitkilerden elde edilmiştir. İlk doğal kaynaklı ilaç hammaddesi, 1805 yılında Friedrich Wilhelm Sertürner tarafından *Papaver somni-*

ferum'dan izole edilen morfindir. Fransız araştırmacılar Caventu ve Pelletier de sıtma tedavisinde kullanılan kinin alkaloidlerini *Cinchona* sp. kabuklarından elde etmişlerdir. Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan paklitaksel (Taxol®) *Taxus brevifolia*'dan, podofilotoksin (etopozit/tenipozit) *Podophyllum peltatum*'dan, vinblastin ve vinkristin, *Vinca rosea*'dan elde edilmektedir. Devam eden çalışmalarla yeni sekonder metabolitlerin sayısı artmaktadır.^{2,3}

DENİZ CANLILARI VE BUNLARDAN ELDE EDİLEN SEKONDER METABOLİTLER VE BİYOAKTİVİTELERİ

Son 50 yıldır araştırmacılar, bitkilerin dışında yeni kaynaklar aramışlar ve okyanuslardaki zengin çeşitlilik dikkatlerini çekmiştir. Okyanusların ekolojik, kimyasal ve biyolojik çeşitliliğe sahip olması, ek olarak deniz canlılarının yaşam ortamlarının zorlu şartları onların değişik yapılar ve çok çeşitli aktiviteler gösteren kimyasal maddeler üretmelerini sağlamaktadır.⁴ Bu farklı kimyasal içeriğe sahip sekonder metabolitler bilim insanlarının dikkatini çekerek; günümüze kadar sünger, tunikat, mercan, gömlekliler, bryozoa'lar ve diğer deniz kaynaklarından 18.000'den fazla etkili madde izole edilmiş ve 300 patent alınmıştır. Günümüzde gelişen dalış tekniklerinin önemli katkısı ile araştırmalar devam etmektedir.⁴⁻⁹

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda izole edilen sekonder metabolitlerin biyoaktivitelerine bakıldığında; antikanser etki %56 (2,225 etkili madde) ile en başta yer almaktadır. Bunu %13 (521 etkili madde) ile antibakteriyel etki, %5 anti fungal etki, %3 antivirüs etki, %1 kardiyovasküler sisteme etki, %1 nörotoksisite ve %18 de diğer etkiler izlemektedir. Bu sekonder metabolitlerin yapılarına göre dağılımı şu şekildedir, %23,66 alkaloidler, %22,46 terpenler, %11,89 eter ve ketaller, %8,80 peptitler, %9,68 lakton ve %6,75 diğerleri.^{10,11}

Yeryüzünün %70'ini okyanuslar kaplamaktadır ve bu oran yeryüzünün %97'lik su kaynağını sağlar. Bu ince kara-deniz kesişim noktası, gezegen üzerinde üretkenliğin ve çeşitliliğin en fazla olduğu çevredir. Derin okyanus bölgelerinde bazı limitli

alanlar olsa da bu alanlardaki komyiniteler de bir başka biyoçeşitlilik ve üretkenlik alanlarıdır. Deniz bilimcilerin öngörülerine göre, mercan kayalıkları ya da derin deniz tabanı gibi mutlak ekosistemlerdeki biyoçeşitlilik tropikal yağmur ormanlarındaki çeşitlilikten çok daha fazladır.¹¹ Deniz canlılarının kısıtlı alanlarda birlikte ve yoğun olarak yaşamaları, onların yaşamlarını bir hayli karmaşık ve rekabetçi yapmıştır. Mercan, sünger, tunikatların yanı sıra ve çeşitli diğer omurgasızlar gibi sesil makroskobik organizmalar sürekli kaldıkları yaşam alanlarında savaşmak durumundadırlar. Bu şiddetli rekabetin sonucu olarak türlerin büyük bir bölümü, predatörlere karşı kendilerini korumak, rekabet içerisinde oldukları türlerin daha fazla büyümesini engellemek, hareketli avcı türlerini baskı altında tutup saldırıları önlemek için kimyasallar üretmektedirler. Bu savaş sonucu üretilen sekonder metabolitlerle insan sağlığı arasındaki ilişki şu şekilde yorumlanabilir: Sünger, mercan, tunikat gibi birçok sesil omurgasız deniz suyunu filtre ederek beslenmektedir. Deniz suyu çok yüksek konsantrasyonda bakteri içerdiğinden bu organizmalar mikroorganizmaların potansiyel zararlarına karşı kendilerini korumak için antibiyotikler üretmektedir. Bu da gösteriyor ki antibakteriyel bileşikler, filtre ederek beslenen canlılar tarafından da üretilmektedir.¹²

Deniz canlıları içinde en çok araştırılanlar süngerlerdir (%38), bunu mercanlar (%20) ve algler (%16) izlemektedir. Buna bağlı olarak da izole edilen etkili maddelerin dağılımının %37'si deniz kaynaklı sünger, %21'i sölenler, %18'i mikroorganizma kaynaklıdır. Bu temel kaynakları %9 ile ekinodermler, %6 ile tunikatlar, %2 ile yumuşakçalar ve %1 ile yosun hayvancıkları takip eder. Günümüze kadar 500 sünger türünden 5.000 farklı sekonder metabolit izole edilmiştir.¹³⁻¹⁵

Süngerler, savunma amaçlı olarak avcılarını uzaklaştırmak ve işgalci türlerle yaşam alanı için yarışabilmek, iletişim ve enfeksiyonlardan korunmak amacıyla toksik ve/veya koruyucu özelliklere sahip maddeler üretmektedir.^{16,17} Süngerlerden izole edilen bu sekonder metabolitler antioksidan, antiviral, antimikrobiyal, antikanser, antidiyabetik ve "anti-fouling" (kirliliğe/paslanmaya karşı) gibi

çeşitli aktivitelere sahiptirler. Bu önemli sekonder metabolitler terpenler, alkaloidler, steroller, peptitler, yağ asitleri ve amino asit deriveleri olarak sınıflandırılabilir. Son yıllarda deniz biyoaktif peptitlerinin antikanser etkilerinin bulunması bu etken maddelere olan ilginin daha da artmasını sağlamıştır.^{18,19}

Üzerinde araştırma yapılmış sünger türlerinin %10'dan fazlasının sitotoksik özellik göstermiş olması yeni ilaçların keşfi için araştırmacılara umut vermektedir.²⁰⁻²²

Süngerlerin coğrafi dağılımları da çok önemlidir. Yüksek biyoaktivite gösteren süngerler 61 farklı ülkeden toplanmıştır. 332 etkili madde ile Japonya ilk sırada olup bunu 235 ile Endonezya, 211 ile Kore, 187 ile Avustralya ile Çin ve 146 ile Bahama, Meksika, Papau, yeni Gine, Filipinler izlemektedir.^{23,24}

Antikanser ve diğer farmakolojik etkilerin yanı sıra deniz taşımacılığında ekonomik öneme sahip bir etki olan "antifouling" önemli bir yere sahiptir. Paslanma deniz taşımacılığında ve özellikle şileplerde hızı azaltıcı etkisi nedeni ile ekonomik açıdan önemlidir ve "anti-fouling" etki için yıllık harcamalar 15 milyar Amerikan Doları civarındadır. Şu anda kullanılan sentetik maddeler hem çevre hem de insan sağlığı için zararlıdır. O nedenle Uluslararası Denizcilik Örgütü [International Maritime Organization (IMO)] bu alanda kullanılacak çevre dostu doğal kaynaklı yeni maddelere acilen ihtiyaç olduğunu bildirmiştir. Deniz kaynaklı makro ve mikroorganizmaların bu alanda önemli bir kaynak olduğu düşünülmektedir.^{25,26}

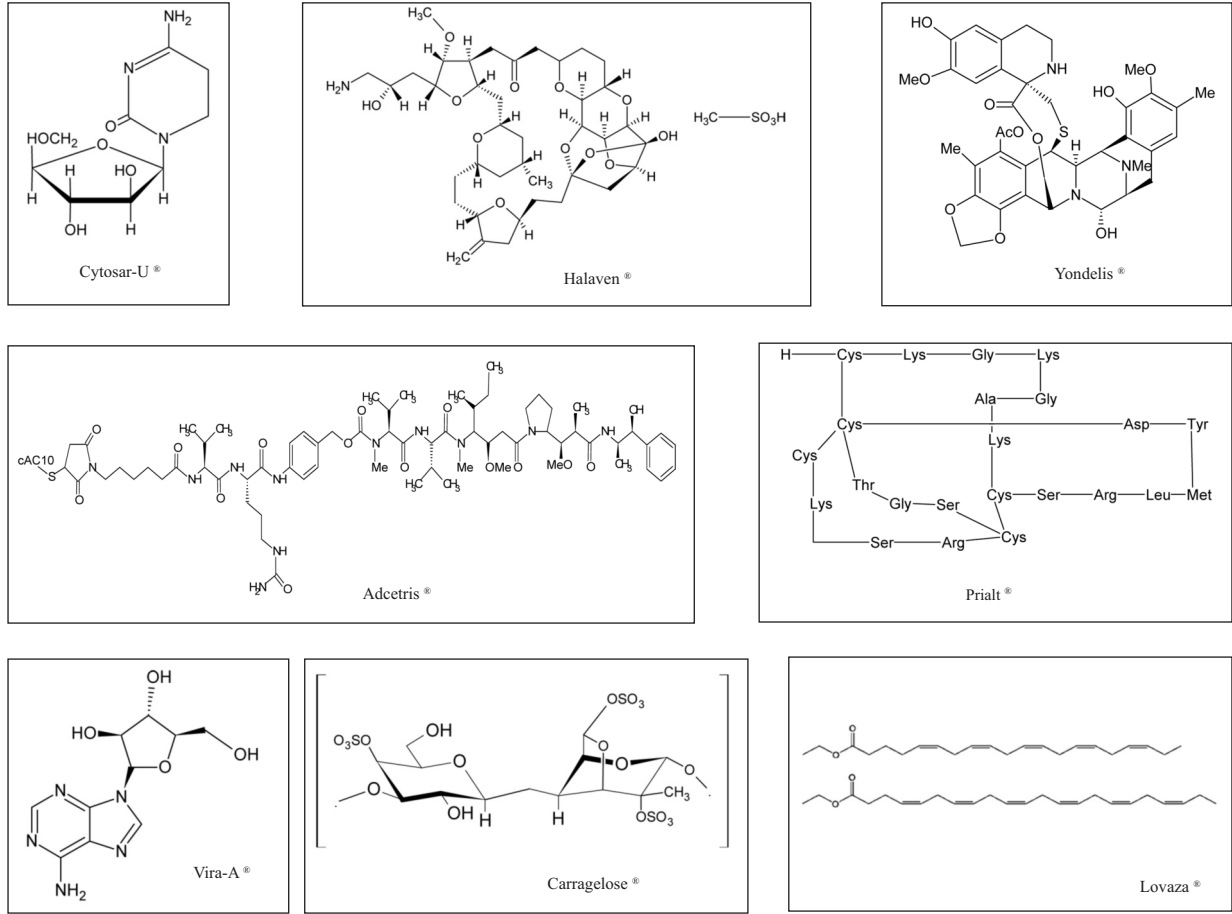
Deniz bilimcilerine göre günümüze kadar okyanusların sadece %5'i araştırılmıştır. Her ne kadar okyanusların derinliklerinde keşfedilememiş bölgeler olsa da okyanuslarda iki milyondan fazla deniz türünün mevcut olduğu tahmin edilmektedir.²⁷ Okyanuslarda ne kadar canlı türünün bulunduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Bunların içinde yer alan mikrobiyal türlerin sayısı yapılan çalışmalarla her gün artmakta olup, bu sayı bir-iki milyona yaklaşmıştır.²⁸ Deniz kaynaklarının içinde deniz omurgasızları da önemli bir yere sahiptir. Cnidaria (mercan) filumu 11.000 tür içermektedir. Bu filumdan son 10 yılda 3000'den fazla bileşik

izole edilerek yapıları aydınlatılmıştır.²⁹

Bergmann ve Feeney 1950'li yıllarda sünger *Cryptotethia crypta*'dan iki nükleozit (spongotimidin ve sprogouridin) izole etmiş olsalar da Karayipler'de bulunan kırmızı mercan *Plexaura homomalla*'dan prostaglandin türevlerinin izolasyonu deniz kimyasının başlangıç noktası olarak kabul edilir.² Daha sonra, Ara-A (vidarabin) gibi viral enfeksiyonların kemoterapisi için nükleozit ilaçlar geliştirilmiştir. Zikonotid (PRIALT; Elan Pharmaceuticals, İrlanda) deniz salyangozu *Conus magus*' tan elde edilen orijinal bir peptiddir. Ağrı tedavisi için kullanılan ilk deniz türevli bileşik olarak 2004 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanmıştır. 2007 yılında trabektedin (Yondelis; PharmaMar, İspanya) ilk deniz kaynaklı antikanser ilaç olarak Avrupa birliğinde onaylanmıştır.²⁹

Günümüzde "Food and Drug Administration (FDA)" ve "European Medicines Agency (EMA)" tarafından onay alan sekiz etken madde piyasada bulunmaktadır (Şekil 1). Diğer bazı maddelerin de klinik çalışmaları devam etmektedir (Tablo 1). Sadece, Yondelis®, PRIALT® ve Carragelose® orijinal doğal moleküllerinde bir değişiklik yapılmadan ilaç olarak piyasada bulunmaktadır. Bu sekiz etken maddeden Adcetris®, Cytosar-U®, Halaven® ve Yondelis® kanser, Lovaza® hiperglisemi, Prialt® nöropatik ağrı tedavisinde ve Vira-A® ile Carragelose® de antiviral olarak kullanılmaktadır.³⁰

Günümüze kadar 18.000'den fazla farklı deniz doğal ürünleri izole edilmiş olsa da karasal mikroorganizmalarla yapılan araştırmalarla kıyaslandığında, deniz kaynaklı türlerle yapılan araştırmalar oldukça azdır. Önemli bir antibiyotik olan sefalosporin C deniz kaynaklı olup 1940'lı yıllarda keşfedilmiş olmasına karşın deniz kaynaklı doğal ürünlerinde yeni keşifler 1990'lı yıllarda kadar nadirdir.³¹ Ancak, sonrasında denizde bulunan mikroorganizmaların (bakteri, mantar, mikroalg-siyano bakteriler ve diatomlar) biyoaktif sekonder metabolitler için keşfedilememiş yeni kaynaklar olduğu anlaşılmış ve deniz canlıları ve onlarla birlikte yaşayan endofitik canlıların ürettikleri çeşitli biyoaktiviteye sahip sekonder metabolitler önem kazanmıştır. Bu sekonder metabolitlerden kuvvetli antibakteriyel, antifungal etkileri olduğu saptanan-



ŞEKİL 1: "Food and Drug Administration (FDA)" ve "European Medicines Agency (EMA)" tarafından onaylanmış sekiz etkili madde.³⁰

lar antibiyotik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Böylece bu maddelerin ileride HIV gibi enfeksiyöz hastalıklarda etkili olabilecekleri, ayrıca gıda takviyesi olarak ve kozmetik alanında kullanılabilecekleri düşünülmektedir.³²⁻³⁶

Deniz kaynaklı etkili maddelerin diğer önemli kullanım alanları da kozmetiktir. Bu alanda en önemli örnek olan Resilience[®], kozmetik firması Estée Lauder tarafından üretilmektedir. Karayip-ler'de yetişen yumuşak mercan *Pseudoptero-gorgia elisabethae* (Gorgoniidae)' dan elde edilen ekstrede psödopterosinler olarak adlandırılan trisiklik diterpen glikozitler bulunur ve bunlar ürünün etkili maddeleridir. Deniz kaynaklı kozmetik bakım ürünleri arasında Elemis (The Steiner Group, London, Birleşik Krallık), La Prairie (Beiersdorf, Montreux, İsviçre), Crème de la Mer (Estée Lauder, New York, NY, ABD) ve Blue Therapy (Biotherm, Tours, Fransa) sayılabilir.³⁰

Toprak yüzeyinin %70'inden fazlasının okyanuslar tarafından kaplı olduğu gerçeği göz önünde bulundurulacak olursa biyoaktif bileşiklerin keşfi için denizler zengin biyoçeşitlilik açısından karasal ortama göre daha avantajlı görünmektedir.² İlginç olarak deniz ürünlerinin çoğu (süngerler, gömlek-liler, bryozoa'lar veya tunikatlar); bir başka deyişle, deniz sekonder metabolitleri klinik veya klinik öncesi çalışmalarda karasal çevrede türetilen bileşiklere göre daha çok yer almıştır.³⁰⁻³⁴

2004-2013 yılları arasında deniz kaynaklarından elde edilmiş etkili maddelerle yapılan klinik çalışmaların son durumu Tablo 1'de görülmektedir.

Deniz kaynaklı etkili maddelerle yapılan çalışmalarda karşılaşılan en önemli güçlük, klinik çalışmalar için yeterli miktarda sekonder metabolitin elde edilememesidir. Genellikle izole edilen maddelerin yapılarının karmaşık olması, bu maddeler-

TABLO 1: Deniz kaynaklı etken farmasötiklerin 2004-2013 yılları arasında klinik araştırmalardaki durumları.³⁰

| | Doğal ürünler veya türevi | Orijinal D/kaynak organizma | Şirket/Kurum (şehir, eyalet, ülke) | Terapötik (tedavi edici) alan | Durum 2004 | Durum 2009 | Durum 2013 |
|---|---------------------------|---|--|-------------------------------|----------------|----------------|-------------------|
| Sitarabin (Cytosar-U®; Depocyt®) | D türevi | Spongotimidin/sünger <i>Cryptotethya crypta</i> | Bedford (Bedford, OH, ABD); Enzon (Piscataway, NJ, ABD) | Kanser | FDA/EMA onaylı | Onaylı | Onaylı |
| Vidarabin (Vira-A®) | D türevi | Spongotimidin/sünger <i>Cryptotethya Crypta</i> | Kral Pharma (Tenafly, NJ, ABD) | Anti-viral | FDA/EMA onaylı | Onaylı | ABD'de durduruldu |
| Zikonotid (Prial®) | D | ω-konotoksin/deniz salyangozu <i>Conus magus</i> | Elan Corporation, (Dublin, İrlanda) | Nöropatik ağrı | FDA onaylı | FDA/EMA onaylı | Onaylı |
| Omega-3 asitli etil esterler (Lovaza®) | D türevi | Omega-3 yağ asitleri/balık | GlaxoSmithKline (Brentford, Birleşik Krallık) | Hipertrigliseridemi | FDA onaylı | FDA/EMA onaylı | Onaylı |
| Trabectedin (Yondelis®) | D | Ekteinassidin 743 /gömlü <i>Ecteinascidia turbinata</i> | PharmaMar (Colmenar Viejo, Madrid, İspanya) | Kanser | Faz II/III | EMA onaylı | EMA onaylı |
| Eribulin mesilat (Halaven®) | D türevi | Halichondrin B/sünger <i>Halichondria okadaï</i> | Eisai (Tokyo, Japonya) | Kanser | Faz I | Faz III | FDA/EMA onaylı |
| Brentuksimab vedotin (SGN-35) (Adcetris®) | D türevi | Dolastatin 10/ deniz tavşanı <i>Dolabella auricularia</i> | Seattle Genetik (Bothell, WA, ABD); Takeda GRDC (Osaka, Japonya) | Kanser | - | Faz II | FDA/EMA onaylı |
| İota-carrageen the (Carragelose®) | D | İota-carrageen Kırmızı alg <i>Eucluma/Cnondus</i> | Marinomed (Vienna, Avusturya); Boehringer Ingelheim (Ingelheim, Almanya) | Antiviralviral | - | - | (OTC) |
| Pliditepsin (Aplidin®) | D | Ascidian <i>Aplidium albicans</i> | PharmaMar (Colmenar Viejo, Madrid, İspanya) | Kanser | Faz II | Faz II | Faz II/III |
| PM00104 (Zalypsis®) | D türevi | Jorumycin/deniz sümüklü böceği <i>Joruna funebris</i> | PharmaMar (Colmenar Viejo, Madrid, İspanya) | Kanser | - | Faz II | Faz II |
| DMXBA (GTS-21) | D türevi | Anabeseine/Solucan <i>Paranemertes peregrina</i> | Comentis (San Francisco, CA, ABD) | Alzheimer | Faz I | Faz II | Faz II |
| Lurbinektedin (PM01183) | D türevi | Ekteinaskidinler/gömlü <i>Ecteinascidia turbinata</i> dan | PharmaMar (Colmenar Viejo, Madrid, İspanya) | Kanser | - | - | Faz II |
| CDX-011 | D türevi | Dolastatin 10/deniz tavşanı <i>Dolabella auricularia</i> | Seattle Genetik (Bothell, WA, ABD) | Kanser | - | Faz II | Faz II |
| SGN -75 | D türevi | Dolastatin 10/deniz tavşanı <i>Dolabella auricularia</i> | Seattle Genetik (Bothell, WA, ABD) | Kanser | - | Faz I | Faz I |
| PM060184 | D | Sünger <i>Lithoplocamia lithistoides</i> | PharmaMar (Colmenar Viejo, Madrid, İspanya) | Kanser | - | - | Faz I |
| Marizomib | D | Salinosporamid A/ deniz aktinomiset Tropik <i>Salinispora</i> | Nereus Farmasötik (San Diego, CA, ABD) | Kanser | - | Faz I | Faz I |
| ASG-5ME | D | Dolastatin 10/deniz tavşanı <i>Dolabella auricularia</i> | Astellas (Northbrook, IL, ABD) | Kanser | - | - | Faz I |
| Bryostatin I | D | Bryozoa <i>Bugula neritina</i> | NCI (Bethesda, MD, ABD) | Kanser Alzheimer | Faz I/II | Faz I/II Faz I | Faz I Faz II |
| Soblidotin | D | Dolastatin 10/ deniz tavşanı <i>Dolabella auricularia</i> | Aska İlaç (Tokyo, Japonya) | Kanser | Faz I | Faz III | Durdurulmuş |
| Synthadotin | D | Dolastatin 15/ deniz hare <i>Dolabella auricularia</i> | Genzyme Corporation (Cambridge, MA, ABD) | Kanser | Faz I/II | Faz II | Durdurulmuş |

Devamı →

EMA: "European Medicines Agency",
FDA: " Food and Drug Administration",
OTC: "Over the Counter".

TABLO 1: Devamı.

| | Doğal ürünler veya türevi | Orijinal D/kaynak organizma | Şirket/kurum (şehir, eyalet, ülke) | Terapötik (tedavi edici) alan | Durum 2004 | Durum 2009 | Durum 2013 |
|-------------------------|---------------------------|---|---|-------------------------------|------------|-------------|-------------|
| <i>Pseudopterosins</i> | D ve D Türevi | <i>Pseudopterosins/ yumuşak mercan Pseudoptergorgia elisabethae</i> | VimRx Pharmaceuticals* (Irvine, CA, ABD) | Yara iyileştirici | Faz I | Faz II | Durdurulmuş |
| Elisidepsin (Irvalec®) | D Türevi | Kahalides/ deniz sümüklü böceği <i>Elysia rufescens</i> | PharmaMar (Colmenar Viejo, Madrid, İspanya) | Kanser | - | Faz II | Durdurulmuş |
| Plinabulin (NPI-2358) | D Türevi | Halimide (NPI-2350)/ deniz mantarı <i>Aspergillus sp.</i> | Nereus Farmasötik (San Diego, CA, ABD) | Kanser | - | Faz II | Durdurulmuş |
| Tasidotin (ILX-651) | D Türevi | Dolastatin 15/ deniz tavşanı <i>Dolabella auricularia</i> | Genzyme Corporation (Cambridge, MA, ABD) | Kanser | - | Faz II | Durdurulmuş |
| Hemiasterlin | D | Sünger <i>Hemiasporella minör</i> | Eisai (Tokyo, Japonya) | Kanser | - | Faz I | Durdurulmuş |
| Kahalalid F | D | Deniz sümüklü böceği <i>Elysia rufescens</i> | PharmaMar (Colmenar Viejo, Madrid, İspanya); Hawaii Üniversitesi (Honolulu, Hawaii., ABD) | Kanser | Faz I/II | Durdurulmuş | - |
| Skualamin | D | Dogfish köpek balığı <i>Squalus acanthias</i> | Genaera * (Plymouth Meeting, PA, ABD) | Kanser | Faz I/II | Durdurulmuş | - |
| HTI-286 | D | Hemiasterlin/sünger <i>Hemiasporella minör</i> | Wyeth * (Philadelphia, PA, ABD) | Kanser | Faz I/II | Durdurulmuş | - |
| Diskodermodil | D | Sünger <i>Discodermia dissoluta</i> | Novartis (Basel, İsviçre); Harbor Branch (Fort Pierce, FL, ABD) | Kanser | Faz I | Durdurulmuş | - |
| E7389 | D Türevi | <i>Halichondria B/sünger Halichondria okadaï</i> | Eisai (Tokyo, Japonya) | Kanser | Faz I | Durdurulmuş | - |
| Spisulosin (ES-285) | D | Deniz istiridyesi <i>Spisula polynyma</i> | PharmaMar (Colmenar Viejo, Madrid, İspanya) | Kanser | Faz I | Durdurulmuş | - |
| KRN-7000 | D Türevi | Agelasphins/Sünger <i>Agelas mauritianus</i> | Vrije Universiteit Tıp Merkezi, (Amsterdam, Hollanda) | Kanser | Faz I | Durdurulmuş | - |
| Æ-941 (Neovastat®) | D karışım | Köpek balığı kıkırdağı | Æ tema (Kebek, Kebek, Kanada) | Kanser | Faz II/III | Durdurulmuş | - |
| NVP-LAQ824 | D Türevi | Psammoplins A/sünger <i>Aplysinella rhax</i> | Dana-Farber Kanser Enstitüsü (Boston, MA, ABD) | Kanser | Faz I | Durdurulmuş | - |
| Konotoksin G (CGX-1160) | D | Deniz salyangozu <i>Conus geographus</i> | Cognetix (Salt Lake City, UT, ABD) | Ağrı | Faz I | Durdurulmuş | - |
| IPL-576092 ve türevleri | D Türevleri | Contignasterol/sünger <i>Petrosia contignata</i> | Aventis * (Strazburg, Fransa) | Asthma | Faz II | Durdurulmuş | - |

*; Kapanan veya başkafirma tarafından satın alınan firmalar.

D: Doğal etkili madde.

rin sentez yoluyla eldesini zorlaştırmaktadır. Buna alternatif yol olarak su kültürü düşünülebilir. Ekonomik açıdan önemli sekonder metaboliti taşıyan deniz canlısının hem doğal hem de laboratuvar ortamında su kültürü yolu ile üretilerek yeterli madde elde edilebileceği düşünülmektedir.

DENİZ CANLILARINDA YAŞAYAN MANTARLAR VE BAKTERİLERİN SEKONDER METABOLİTLERİ

Günümüzde deniz canlılarında yaşayan mantarlar ve bakterilerin sekonder metabolitler için çok önemli bir kaynak olduğu bilinmektedir. 1995 yı-

ında başlayan bu çalışmalar aralıklarla günümüze kadar devam etmiştir.

1995-1999 yılları arasında sadece 56 madde izole edilmişken, bu sayı 2000-2005 yılları arasında 100 maddeye, 2006-2010 yılları arasında da 690 maddeye ulaşmıştır. İzole edilen sekonder metabolitlerin santral ve otonom sinir sistemi, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve kas-iskelet sistemi üzerinde etkileri olduğu saptanmıştır. Deniz kaynaklı mantarların, biyoaktivite gösteren poliketit türevi alkaloidler, terpenler, peptitler başta olmak üzere, farklı kimyasal gruplara ait sekonder metabolitler açısından önemli ve zengin bir kaynak olduğu saptanmıştır.

Son yıllarda, deniz canlıları üzerinde yaşayan endofitik canlıların ürettiği etkili maddelerin endüstriyel boyutta fermantasyon yoluyla çözümü ile ilgili çalışmalarda da büyük bir artış bulunmaktadır.³⁴⁻⁴⁵

SONUÇ

Bilim insanları, insan sağlığı açısından önemli olan birçok hastalığın tedavisi için yeni etkili madde/ler

araştırmaktadır. Bu alanda son 70 yıldır öne çıkan bir konu da denizlerde yaşayan canlılardır. Bu çalışmalar süngerler ile başlamış bunu mercanlar, tunikatlar ile yumuşakçalar, yosun hayvancıkları ve diğer canlılar takip etmiştir. Bu canlılardan elde edilen etken maddelerin yapılarının çok kompleks oluşu ve sentezlerinin kolay olmaması nedeni ile bu canlıların su kültürü ile eldesi araştırılmaktadır. Ayrıca, son yıllarda öne çıkan bir konu da deniz canlıları ve onlarla birlikte yaşayan endofitik canlıların ürettikleri çok sayıda biyoaktivite gösteren sekonder metabolitlerin araştırılmasıdır. Deniz kaynaklı organizmalarla birlikte yaşayan endofitik mantarlar intraselüler olarak büyümekte ve konağı çeşitli saldırılara karşı korumaktadır. Etkili maddenin istenilen oranda laboratuvar ortamında üretilmesi bu konudaki en önemli avantajdır. Zengin biyoçeşitliliği ve biyokimyasal içeriği son yıllarda anlaşılmaya başlanmış olan deniz kaynaklı mikroorganizmalar, günümüzde tedavisi oldukça zor olan AIDS, kanser ve Alzheimer gibi hastalıklar başta olmak üzere diğer hastalıkların tedavisinde yeni ilaçların keşfi için kaynak olacaktır.

KAYNAKLAR

- Marderosian AD. Marine pharmaceuticals. *J Pharm Sci* 1969;58(1):1-33
- Weinheimer AJ, Spraggins RL. The occurrence of two new prostaglandin derivatives (15-epi-PGA2 and its acetate, methyl ester) in the gorgonian *Plexaura homomalla* chemistry of coelenterates. *XV. Tetrahedron Lett* 1969;(59):5185-8.
- Balanus MJ, Kinghorn AD. Drug discovery from medicinal plants. *Life Sci* 2005;78(5):431-41.
- Faulkner DJ. Marine natural products. *Nat Prod Rep* 2000;17(1):7-55.
- Faulkner DJ. Marine natural products. *Nat Prod Rep* 2001;18(1):1-49.
- Faulkner DJ. Marine natural products. *Nat Prod Rep* 2001;19:1-48.
- Perdicaris T, Vlachogianni, Valavanidis A. Bioactive natural substances from marine sponges new developments and prospects for future pharmaceuticals. *Natural Products Chemistry & Research* 2013;1(3):1-8.
- Sipkema D, Franssen MCR, Osinga R, Tramper J, Wijffels RH. Marine sponges as pharmacy. *Mar Biotechnol (NY)* 2005;7(3):142-62.
- Thakur NL, Thakur AN, Müller WEG. Marine natural products in drug discovery. *Natural product radiance. Marine Biotechnology* 2005;4(6):471-7.
- Haefner B. Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates. *Drug Discovery Today* 2003;8(12):536-44.
- Hu Y, Chen J, Hu G, Yu J, Zhu X, Lin Y, et al. Statistical research on the bioactivity of new marine natural products discovered during the 28 years from 1985 to 2012. *Mar Drugs* 2015;13(1):202-21.
- Govinden-Soulange J, Marie D, Kauroo K, Beesoo R, Ramanjooloo A. Antibacterial properties of marine sponges from mauritius waters. *Trop J Pharm Res* 2014;13(2):249-54.
- Blunt JW, Copp BR, Keyzers RA, Munro MH, Prinsep MR. Marine natural products. *Nat Prod Rep* 2012;29(2):144-22.
- Laport MS, Santos OC, Muricy G. Marine sponges: potential of new antimicrobial drugs. *Curr Pharm Biotechnol* 2009;10(1):86-105.
- Sagar S, Kaur M, Minneman KP. Antiviral lead compounds from marine sponges. *Mar Drugs* 2010;8(10):2619-38.
- Perdicaris S, Vlachogianni T, Valavanidis A. Bioactive natural substances from marine sponges. *Nat Prod Chem Res* 2013;1:1-8.
- Paul VJ, Puglisi MP. Chemical mediation of interactions among marine organisms. *NatProd Rep* 2004;21(1):189-209.
- Suarez-Jimenez GM, Burgos-Hernandez A, Ezquerro-Brauer JM. Bioactive peptides and depsipeptides with anticancer potential: sources from marine animals. *Mar Drugs* 2012;10(5):963-86.
- Uriz M J, Turon X, Becerro MA, Galera J. Feeding deterrence in sponges. The role of toxicity, physical defenses, energetic contents, and life-history stage. *J Exp Mar Biol Ecol* 1996;205(1-2):187-204.
- Bergmann WFR. Contribution to the study of marine sponges. *J Org Chem* 1951;16(6):981-7.

21. Joseph B, Sujatha S. Pharmacologically important natural products from marine sponges. *J Nat Prod* 2011;4:5-12.
22. Van Soest RW, Boury-Esnault N, Vacelet J, Dohrmann M, Erpenbeck D, De Voogd NJ, et al. Global diversity of sponges (Porifera). *PLoS One* 2012;7(4):e35105.
23. Paul VJ, Puglisi MP, Ritson-Williams R. Marine chemical ecology. *Nat Prod Rep* 2006;23(2):153-80.
24. Futesani N. Bioluing and antifouling. *Nat Prod Rep* 2004;21:94-104.
25. Mayer AMS, Rodríguez AD, Tagliatella-Scafati O, Fusetani N. marine pharmacology in 2009-2011: marine compounds with antibacterial, antidiabetic, antifungal, anti-inflammatory, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action. *Mar Drugs* 2013;11(7):2510-73.
26. Hunt B, Vincent AC. Scale and sustainability of marine bioprospecting for pharmaceuticals. *Ambio* 2006;35(2):57-64.
27. Gullo VP, Mcalpine J, Lam KS, Baker D, Petersen F. Drug discovery from natural products. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2006;33:523-31.
28. Rocha J, Peixe L, Gomes NC, Calado R. Cnidarians as a source of new marine bioactive compounds-an overview of the last decade and future steps for bioprospecting. *Mar Drugs* 2011;9(10):1860-86.
29. Haefner B. Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates. *DDT* 2003;8(12):13-21.
30. Martins A, Vieira H, Gaspar H, Santos S. Marketed marine natural products in the pharmaceutical and cosmeceutical industries: tips for success. *Mar Drugs* 2014;12(2):1066-101.
31. Liu Y. Renaissance of marine natural product drug discovery and development. *J Marine Sci Res Development* 2012;2:e106.
32. Manimegalai K, Asha Devi NK, Padmavathy S. Marine fungi as a source of secondary metabolites of antibiotics. *International Journal of Biotechnology and Bioengineering* 2013;4(3):275-82.
33. Proksch P, Edrada RA, Ebel R. Drugs from the seas-current status and microbiological implication. *Appl Microbiol Biotechnol* 2002;59(2-3):125-34.
34. Govinden-Soulangue, Marie D, Kauroo K, Beesoo R, Ramanjooloo A. Antibacterial properties of marine sponges from mauritius waters. *Trop J Pharm Res* 2014;13(2):249-54.
35. Bhatnagar I, Kim SK. Immense essence of excellence: marine microbial bioactive compounds. *Mar Drugs* 2010;8(10):2673-701.
36. Rahman H, Austin B, Mitchell WJ, Morris PC, Jamieson AJ, Adams DR, et al. Novel anti-infective compounds from marine bacteria. *Mar Drugs* 2010;8(3):498-518.
37. Chakraborty S, Ghosh U. Oceans: a store of house of drugs-A review. *J Pharm Res* 2010;3(6):1293-6.
38. Jimeno J, Faircloth G, Soussa-Faro JF, Scheuer P, Rinehart K. New marine derived anticancer therapeutics-A journey from the sea to clinical trials. *Mar Drugs* 2004;2(1):14-29.
39. Simmons T, Andrianasolo E, McPhail K, Flatt P, Gerwick W. Marine natural products as anticancer drugs. *Mol Cancer Ther* 2005;4(2):33-42.
40. Andavan G, Lemmens-Gruber R. Cyclodepsipeptides from marine sponges: natural agents for drug research. *Mar Drugs* 2010;8(3):810-34.
41. SignR, Sharma M, Joshi P, Rawat S. [Drug development from marine natural products]. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8(1): 69-85.
42. Faulker DJ, Harpes MK, Haygood MG. Symbiotic bacteria in sponges: sources of bioactive substances. In: Fusetani N, ed. *Drugs from the Sea*. 1sted. Basel: Karger AG; 2000. p.107-19.
43. Blunt JW, Copp BR, Munso MH, Northcote PT, Prinsep MR. Marine natural products. *Nat Prod Rep* 2011;28:196-68.
44. Molinski TF, Dalisay DS, Lievens SL, Saludes JP. Drug development from marine natural products. *Anticancer Agents Med Chem* 2009;(1):69- 85.
45. Hasan H, Ansari MI, Ahmad A, Mishra M. Major bioactive metabolites from marine fungi: a review. *Bioinformation* 2015;11(4):176-81.