

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Organismos Marinhos Como Fonte De Novos Fármacos

Tetyana Gudz

Monografia orientada pela Professora Doutora Generosa Maria Manso Teixeira
Xavier, Categoria Professora Auxiliar.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021/2022

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Organismos Marinhos Como Fonte De Novos Fármacos

Tetyana Gudz

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Generosa Maria Manso Teixeira
Xavier, Categoria Professora Auxiliar.

2021/2022

Resumo

As patologias estão a mudar os padrões e novas doenças estão a surgir devido a alterações ambientais. Os recursos disponíveis para produtos farmacêuticos já estão no seu limite devido ao rápido aumento da população global. Os produtores farmacêuticos estão constantemente à procura de novas fontes para fornecer medicamentos eficientes e seguros. A água cobre cerca de 75% da superfície da Terra, mas pouco se sabe sobre a farmacologia dos organismos marinhos, e grande parte ainda é desconhecida. O ecossistema marinho oferece uma fonte ilimitada e diversificada para o desenvolvimento de novos medicamentos para tratar patologias graves como o cancro ou malária. Além disso, fornece um recurso ecológico composto por muitas plantas aquáticas e animais. As actividades antibacteriana, imunomoduladora, antifúngica, anti-inflamatória, anticancerígena, antimicrobiana, neuroprotectora, analgésica e antimalárica destas espécies aquáticas são investigadas. Em todo o mundo, os produtos naturais marinhos são fortemente utilizados no desenvolvimento de novos fármacos. A investigação sobre estes fármacos de origem marinha é possível graças à farmacologia marinha.

Este trabalho visa focar algumas dessas áreas, como a actividade antimicrobiana, anticancerígena, anti-inflamatória e antioxidante, falar de alguns dos compostos comercializados, em estudo e em ensaios clínicos, assim como nas perspectivas futuras na investigação de novos fármacos de origem marinha.

Palavras-chave: Biodiversidade marinha; Fármacos de origem marinha; Bioactividades de compostos de origem marinha; Ensaios clínicos

Abstract

Disease ailments are changing patterns, and new diseases are emerging due to changing environments. The resources already available for pharmaceuticals are already at capacity due to the rapid increase in the global population. Pharma producers are constantly searching for new sources to provide efficient and secure medications. Water covers 75% of the earth's surface, but little is known about the pharmacology of marine organisms, and much of it is still unknown. The marine ecosystem offers a limitless and diversified source for developing new medications to treat serious illnesses like cancer or malaria. Additionally, it provides an ecological resource made up of many water plants and animals. The antibacterial, immunomodulator, antifungal, anti-inflammatory, anti-cancer, anti-microbial, neuroprotective, analgesic, and antimalarial capabilities of these aquatic species are screened. Across the world, they are heavily utilized in the development of novel drugs. Research on these medications of marine origin is possible thanks to marine pharmacology.

This work aims to focus on some of these areas, such as antimicrobial, anticancer, anti-inflammatory and antioxidant activity, to talk about some of the compounds commercialized, under study and in clinical trials, as well as on future perspectives in the investigation of new drugs of marine origin.

Keywords: Marine biodiversity; Pharmaceuticals of marine origin; Bioactivities of compounds of marine origin; Clinical trials

Agradecimentos

Na realização da presente Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas contei com apoio de múltiplas pessoas às quais estou profundamente grata, especialmente:

- À Professora Doutora Generosa Teixeira, pela sua orientação, total apoio, disponibilidade, pelo saber que transmitiu e total colaboração no solucionar de dúvidas que foram surgindo ao longo da realização deste trabalho.
- À minha família e amigos, pelo todo o apoio e força que me transmitiram.

Abreviaturas

ADN – ácido desoxirribonucleico

ADP – difosfato de adenosina

AL – amiloidose de cadeia leve

ATP – trifosfato de adenosina

CAFs – conjugados anticorpo-fármaco

CFP – conjugado fármaco-procorpo

CR – resistente à cloroquina

CSVDs – canais de sódio de voltagem- dependentes

EC – metade da concentração efetiva máxima

ED₅₀ – metade da dose efetiva

EPSs – exopolissacarídeos

ESBL – beta-lactamases de largo espectro

EUA – Estados Unidos da América

EU – União Europeia

GI₅₀ – concentração para 50% da inibição máxima da proliferação celular

H₂O₂ – peróxido de hidrogénio

IC₅₀ – concentração inibitória média

IZD – Diâmetros da zona de inibição

KB – carcinoma epidermóide humano

LC₅₀ – concentração letal média

LOVO – adenocarcinoma colorretal humano

MIC – concentração mínima inibitória

MIC₉₀ - concentração inibitória máxima de um antimicrobiano, na qual 90% dos isolados são inibidos

MM – mieloma múltiplo

MMAE – monometil auristatina E

MMAF – monometil aurostatina F

MRR – resistente a múltiplos medicamentos

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

MRSE – *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina

OMS – Organização Mundial de Saúde

PDB – *Potato Dextrose Broth*

PKC – indutor da proteína quinase C

PNM – produtos naturais marinhos

SC – sulfato de condroitina

SNC – sistema nervoso central

TNF- α – factor de necrose tumoral alfa

TPA – 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato

VR – resistente à vancomicina

Índice

Resumo.....	3
Abstract	4
Agradecimentos.....	5
Abreviaturas	6
Índice.....	8
Índice de Figuras	10
Índice de Tabelas.....	12
1. Introdução.....	13
2. Metodologia	14
3. Diversidade de organismos marinhos	15
4. Compostos de origem marinha com actividade antimicrobiana	17
4.1. Compostos marinhos antimicrobianos derivados de invertebrados	19
4.2. Compostos marinhos antimicrobianos derivados de algas.....	20
4.3. Compostos marinhos antimicrobianos derivados de fungos	21
4.3.1. Fungos associados a invertebrados	21
4.3.2. Fungos marinhos associados a plantas marinhas	22
4.4. Compostos antimicrobianos marinhos derivados de bactérias.....	25
4.4.1. Bactérias associadas a invertebrados.....	25
4.4.2. Bactérias associadas a algas marinhas	26
4.4.3. Bactérias de sedimentos marinhos	27
5. Compostos anticancerígenos de origem marinha.....	29
5.1. Macroalgas	31
5.2. Cianobactérias	32
5.3. Bactérias	33
5.4. Actinomicetos.....	35
5.5. Fungos	36
5.6. Compostos anticancerígenos de invertebrados marinhos.....	36
5.6.1. Esponjas marinhas	38
5.6.2. Corais Moles	39

6. Antioxidantes de origem marinha	39
6.1. Invertebrados marinhos	40
6.2. Pepinos-do-mar	41
6.3. Peixes	42
6.4. Macroalgas	42
6.5. Fungos	43
6.6. Bactérias	43
6.7. Microalgas	44
7. Anti-inflamatórios de origem marinha	44
8. Medicamentos de origem marinha, ensaios clínicos e perspectivas futuras	47
8.1. Medicamentos marinhos em comercialização.....	47
8.2. Novos medicamentos marinhos em ensaios clínicos	50
8.2.1. Compostos Marinhos em Fase I.....	51
8.2.2. Compostos marinhos em Fase II	53
8.2.3. Compostos marinhos em Fase III.....	55
9. Conclusão	56
Referências Bibliográficas	59

Índice de Figuras

Figura 1 – Fluxograma da diversidade marinha.....	16
Figura 2 – Estrutura química do composto 2-(20,40-dibromofenoxi)-3,4,5-tribromofenol. ..	20
Figura 3 – Estrutura química dos compostos penicipirrodietil A e pirrospirona J.....	22
Figura 4 – Estruturas químicas de Physcion (ou parietina), Dihidroauroglaucina e Isodihidroauroglaucina.....	22
Figura 5 – Estrutura química de alguns compostos com actividade antimicrobiana derivados de fungos marinhos associados a plantas marinhas.	23
Figura 6 – Estrutura química de alguns compostos com actividade antimicrobiana derivados de fungos de sedimentos marinhos.....	24
Figura 7 – Estrutura química de alguns compostos com actividade antimicrobiana derivados de bactérias associadas a invertebrados.	26
Figura 8 – Estrutura química de alguns compostos com actividade antimicrobiana derivados de bactérias de sedimentos marinhos.	28
Figura 9 – Estrutura química de alguns compostos com actividade anticancerígena derivados de macroalgas.....	31
Figura 10 – Estrutura química de alguns compostos com actividade anticancerígena derivados de microalgas.....	32
Figura 11 – Estrutura química de alguns compostos com actividade anticancerígena derivados de bactérias.....	34
Figura 12 – Estrutura química de alguns compostos com actividade anticancerígena derivados de actinomicetos.....	35
Figura 13 – Estrutura química de alguns compostos com actividade anticancerígena derivados de invertebrados marinhos.	41
Figura 14 – Algumas estruturas químicas dos fármacos com actividade anti-inflamatória. ..	46
Figura 15 – Estruturas químicas de fármacos marinhos aprovados ou em ensaios clínicos...	49
Figura 16 – Estruturas químicas de fármacos marinhos aprovados ou em ensaios clínicos...	49
Figura 17 – Estruturas químicas de fármacos marinhos em ensaios clínicos de fase I.....	51
Figura 18 – Estruturas químicas de fármacos marinhos em ensaios clínicos de fase I.....	52
Figura 19 – Estruturas químicas da taltobulina e GTS-21 que se encontram em ensaios clínicos de fase I	53

Figura 20 – Estruturas químicas da plocabulina e briostatina que se encontram em ensaios clínicos de fase II	54
Figura 21 – Estruturas químicas da plinabulina e plitidepsina que se encontram em ensaios clínicos de fase III.	55

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Alguns dos mais recentes PNM com actividade antimicrobiana.	17
Tabela 2 – Lista de produtos marinhos anticancerígenos promissores da flora marinha.	29
Tabela 3 – Lista de produtos marinhos anticancerígenos promissores de invertebrados marinhos.	37
Tabela 4 – Compostos marinhos com actividade antioxidante.	40
Tabela 5 – Espécies de algas com reconhecidas propriedades anti-inflamatórias	45
Tabela 6 – Medicamentos autorizados pela EMA e/ou FDA.	48
Tabela 7 – Medicamentos marinhos em ensaios clínicos subdivididos nas três fases de investigação clínica.	50

1. Introdução

A diversidade de habitats no nosso planeta leva a que todos os seres vivos se adaptem para sobreviver. Essa adaptação passa pela síntese de uma grande diversidade de compostos. O ambiente aquático marinho é um bom exemplo disso. A biodiversidade dos ecossistemas marinhos é extremamente rica e é considerada uma fonte praticamente ilimitada de compostos bioativos [1], [2]. Os ecossistemas marinhos são formados por uma comunidade complexa de organismos que interagem entre si, incluindo bactérias, protozoários, algas, chromistas, plantas, fungos e animais. Estes organismos vivem confinados num ambiente aquático salino que cobre cerca de 71% da superfície da Terra e é responsável por 90% da biosfera terrestre [2], [3].

Além disso, o ambiente marinho é caracterizado por ser extremamente severo e exposto a condições de risco de vida, como falta de luz, falta de nutrientes, pH e pressão extremos, condições climáticas altamente variáveis e ataques de predadores [2]; por exemplo, a temperatura varia de $-1,5^{\circ}\text{C}$ nos mares congelados de ambos os polos até 350°C nos ecossistemas hidrotermais encontrados no fundo do oceano. Esta é uma das razões para a enorme biodiversidade, reflectindo também uma grande quimiodiversidade, muitas vezes bem diferente da encontrada no habitat terrestre [3], [4]. Por esta razão, os organismos marinhos desenvolveram mecanismos adaptativos e interacções simbióticas, entre outros, que se traduzem em vias bioquímicas inesperadas que levam a uma gama surpreendentemente ampla de compostos, metabólitos secundários e toxinas [2], [5]. A pesquisa em produtos naturais marinhos resultou no isolamento e identificação de numerosos compostos químicos com potencial terapêutico. Alguns destes compostos são quimicamente muito distintos, como alcaloides, lactonas, fenóis, quinonas, taninos, terpenos, glicosídeos, halogenados, xantonas, macrociclos, peptídeos e ácidos gordos [3], [4], [6]. Todos estes são voltados para a descoberta e isolamento de compostos únicos com potencial terapêutico.

O desenvolvimento da resistência farmacológica às terapêuticas tradicionais e as dificuldades no tratamento de muitas doenças ampliaram o horizonte da pesquisa farmacológica considerando compostos biologicamente activos derivados de organismos marinhos. Isso também foi possível graças ao desenvolvimento de tecnologias avançadas para a exploração de ambientes subaquáticos que permitiram o acesso a organismos antes inalcançáveis, às técnicas de aquicultura e também a uma nova abordagem, a Política da Economia Azul sustentando a expansão do Crescimento Azul. Um papel fundamental também foi desempenhado por novas

metodologias laboratoriais, como métodos de espectroscopia analítica e técnicas de sequenciamento do genoma [3], [7], [8].

Embora isoladas em organismos superiores, muitas moléculas bioativas são de origem microbiana, sintetizadas por bactérias ou cianobactérias, vivendo em simbiose [3], [9]. O primeiro composto marinho a ser utilizado na terapêutica para o refluxo gastroesofágico foi o alginato, um polissacarídeo, descoberto em 1881 a partir de algas castanhas [10]. A maior pesquisa sobre compostos marinhos começou apenas na década de 1940, quando as esponginas foram extraídas das esponjas *Tethya crypta* (syn: *Cryptotethya crypta*) [3]. No final dessa década, em 1948, a descoberta da cefalosporina C, sintetizada pelo fungo *Acremonium chrysogenum*, isolada em amostras de água do mar na Sardenha (Itália), foi o ponto de partida para o desenvolvimento da classe de antibióticos, as cefalosporinas [3], [11]. Esta “riqueza marinha” em compostos atraiu diferentes tipos de indústrias, incluindo empresas farmacêuticas, cosméticas, nutracêuticas e agroquímicas [12], [13]. Tem crescido o interesse na exploração do meio marinho por parte da indústria farmacêutica, impulsionado pela ampla gama de bioatividades que os compostos oriundos do ecossistema marinho oferecem, como anticancerígeno, anti-inflamatório, antibacteriano, antiviral, antifúngico, anti-incrustante, antiprotozoário, actividades anticoagulantes, imunossupressoras e neuroprotetoras [2].

Este trabalho visa focar algumas dessas áreas, como a actividade antimicrobiana, anticancerígena, anti-inflamatória e antioxidante, falar de alguns dos compostos comercializados, em estudo e em ensaios clínicos, assim como nas perspectivas futuras na investigação de novos fármacos de origem marinha.

2. Metodologia

Pesquisas sistemáticas da literatura foram realizadas no *National Centre for Biotechnology Information* (via *Pubmed*), *Elsevier ScienceDirect*, *Google Academic*, *MEDLINE* e *Web of Science*. Foram encontrados mais de 40.000 artigos científicos, dos quais cerca de 200 artigos foram selecionados de acordo com sua relevância científica e data de publicação. O idioma de publicação foi restrito ao inglês. Estudos clínicos controlados e não controlados, estudos pré-clínicos, artigos de periódicos, livros e revisões foram elegíveis para inclusão na pesquisa bibliográfica.

3. Diversidade de organismos marinhos

A vida marinha decorre em condições ambientais muito diversas de zona para zona e um elevado número de seres marinhos permanece desconhecido. As relações ecológicas e o sucesso de muitos animais sésseis são baseados em moléculas tóxicas derivadas do metabolismo secundário utilizadas para fins predatórios, de forma a paralisar presas de alta mobilidade ou para se defender de predadores ou inibir o crescimento de outras espécies concorrentes. Os habitats marinhos em que esses animais evoluíram são, de facto, caracterizados por alta competição em pequenos espaços de vida.

A fauna marinha engloba organismos vivos desde o zooplâncton microscópico até as baleias azuis, e certas espécies funcionam como um tesouro para a síntese de novos compostos bioactivos [14]. É o caso dos Invertebrados que atualmente são a principal fonte de produtos naturais provenientes deste ambiente. Um dos invertebrados multicelulares mais antigos do mundo é a esponja (filo *Porifera*). Mais de 5.000 compostos distintos foram identificados e descritos estruturalmente até hoje. Com compostos como alcalóides, terpenóides, peptídeos, policetídeos, esteróides e macrólidos, os produtos derivados de esponjas têm um alto nível de diversidade química. Estes compostos integram uma variedade de actividades biológicas, que incluem propriedades antibacterianas, anticancerígenas, antifúngicas, anti-HIV, anti-inflamatórias e antimaláricas [15]. Os corais (filo *Cnidaria*) estão entre as espécies marinhas que têm chamado bastante atenção por terem potencial para produzir produtos químicos bioactivos. As substâncias naturais bioactivas que os corais produzem têm uma ampla gama de características estruturais. Foi demonstrado que as bactérias, em particular, povoam a cavidade gastrovascular, a camada de muco e o esqueleto dos tecidos dos corais, e desempenham um papel na formação, saúde e tolerância ao stresse dos corais. Além disso, pesquisas anteriores demonstram que o microbioma do coral defende os hospedeiros de corais gerando compostos antimicrobianos, inibindo enzimas metabólicas patogénicas, impedindo os mecanismos de comunicação célula a célula e erradicando activamente os patogénicos das superfícies das células hospedeiras. Com 23% de todas as espécies marinhas, os moluscos são o maior filo marinho (filo *Mollusca*). Embora se pense que os moluscos com conchas tenham níveis modestos de metabolitos secundários, eles podem sintetizar venenos peptídicos tanto para defesa quanto para predação. Mesmo sem conchas, os metabolitos secundários protegem os moluscos. A investigação estrutural abrangente de alguns metabolitos secundários demonstrou que são as bactérias simbióticas, e não os moluscos, que são responsáveis pela produção desses compostos químicos [14]. A trabectedina e a aplidina, dois fármacos de origem marinha, são

derivadas de tunicados (filos *Echinodermata*, *Chordata*). Ascídias (ascídias, tulipas marinhas), taliáceos e apendiculares, que abundam em mais de 3.000 espécies, são as três classes em que os tunicados podem ser subdivididos. A didemnina B, um fármaco anticancerígeno derivado do tunicado *Trididemnum solidum*, foi o primeiro produto químico de uma fonte marinha a chegar a ensaios clínicos em 1980. A didemnina B não teve sucesso devido à sua toxicidade, mas esta descoberta abriu a porta para a identificação de outros novos metabolitos marinhos com características anticancerígenas. Os tunicados criam metabólitos estruturalmente diversos e, a cada ano, são descobertas cerca de 40 novas moléculas, incluindo macrólidos, terpenos, alcalóides e aromáticos bromados [9].

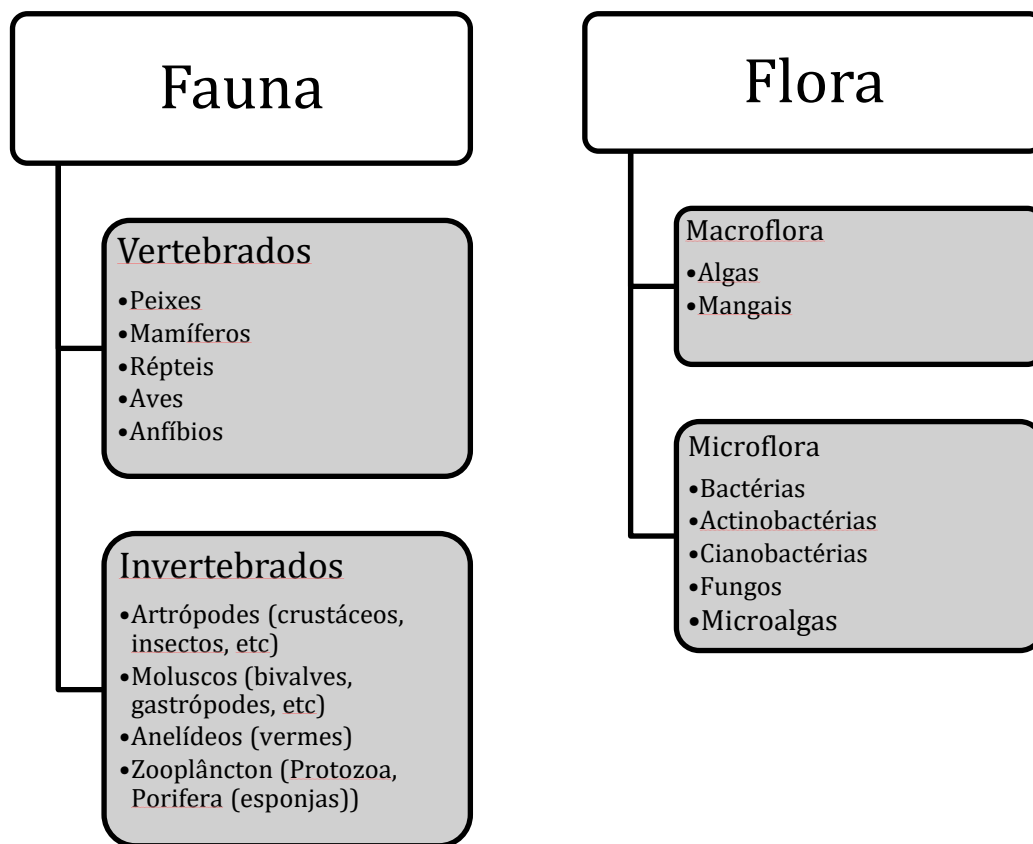


Figura 1 – Fluxograma da diversidade marinha.

A flora marinha microscópica, também conhecida como microflora, engloba bactérias, actinobactérias, cianobactérias, fungos e microalgas. As macroalgas e as plantas dos mangais que vivem temporariamente no ambiente marinho, constituem a macroflora. De notar que a microflora representa mais de 90% da biomassa oceânica [2]. Por exemplo, a flora marinha é considerada uma das mais ricas fontes de candidatos a fármacos antitumorais na Terra. No entanto, devido à falta de foco por parte da medicina clínica e tecnologias de extração eficientes, o real impacto que a flora marinha pode ter para o desenvolvimento de fármacos anticancerígenos é relativamente desconhecido em comparação com da flora terrestre [16]. No

entanto, vários estudos relataram propriedades antitumorais de substâncias químicas extraídas desse grupo de organismos.

4. Compostos de origem marinha com actividade antimicrobiana

Segundo as estimativas, os microrganismos marinhos produzem cerca de 23.000 metabólitos secundários bioactivos. Entre os diferentes microrganismos marinhos, destacam-se as bactérias marinhas com potencial antimicrobiano [17]. Os seis filos de bactérias marinhas (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Cyanobacteria*, *Firmicutes*, *Planctomycetes* e *Proteobacteria*) parecem ser as principais fontes primárias de compostos antimicrobianos entre os vários filos investigados até agora [14], [18]–[23].

Patogénicos resistentes a agentes antimicrobianos são cada vez mais comuns e estamos a ficar sem opções para o seu combate. Isto levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a divulgar em 2017 uma lista com os “patogénicos prioritários” resistentes a antibióticos que representam globalmente a maior ameaça à saúde humana [6].

O objectivo de publicar esta lista é de orientar e promover a pesquisa e o desenvolvimento de novos antibióticos. A lista é composta por um catálogo de 12 famílias de bactérias que a OMS dividiu em três categorias de acordo com a urgência da necessidade de novos antibióticos: prioridade crítica, alta e média [6]. Não foram incluídos na lista de prioridades outros patogénicos resistentes a medicamentos como: *Mycobacterium tuberculosis* resistente a múltiplos medicamentos (MRR), *Plasmodium falciparum* extensivamente resistente a medicamentos para malária, espécies de *Candida* MRR (resistente a fluconazol, equinocandina e anfotericina B), etc. Isso ocorre porque alguns desses patogénicos já são uma prioridade globalmente estabelecida [24].

Na última década a farmacologia pré-clínica foi realizada em mais de 300 compostos marinhos que estão atualmente em vários estágios de investigações clínicas [25]. Na tabela 1 poderemos ver alguns dos produtos naturais marinhos (PNM) que têm actividade antimicrobiana.

Tabela 1 – Alguns dos mais recentes PNM com actividade antimicrobiana (adaptado de [6]).

Patogénico multi resistente	Actividade do composto	Classe	Origem
MRSA DSM 18827	Engyodontochone A (2), B (4), C (5), D (6), E (7), and F (8) (0.17–6.74 ± 0.02–0.30 µM)	Policétido	Derivado de esponja <i>Engyodontium album</i> estirpe LF069
MRSA SK1	AMA11, AMA12 e AMA21 (0.5–4 µg/mL), AMA11 CE 6(quinoxaline-2-carboxamide) (32 µg/mL), AMA11 CE 7 (3-nitro-1,2 ácido benzenedicarboxílico e quinoxalina-2-carboxamida) (0.25 µg/mL)	Quinona	Derivado de sedimento de mangal <i>Streptomyces</i> spp.

MRSA e MRSE	Acemolina C, ciclo-(L-Trp-L-Fel) (2), 4-hidroxifenil ácido acético, (7S)-(+)-ácido hidroxifidónico e (7S, 11S)-(+)-12-ácido hidroxisidónico (32, 1 > 128, 1, e 1 µg/mL) e (16, 0.5, >128, 0.5, e 0.5 µg/mL)	Alcalóide	<i>Aspergillus sydowii</i> SP-1 do sedimento marinho antártico (50 cm)
MRSE, MRSA, VR <i>E. faecium</i> ATCC 700221 and VR <i>E. faecalis</i> ATCC 51299	Quinomicina G e dipéptido, ciclo-(L-Pro-4-OH-L-Leu) (16–32 µg/mL) e Equinomicina (0.25–0.5 µg/mL)	Dipéptido cíclico	Esponja (<i>Gelliodes carnosa</i>) <i>Streptomyces</i> sp. LS298
CR- Dd2 estirpe da <i>P. falciparum</i>	Ácido smenotrónico acid, ilimaquinona e pelorol (3.51, 2.11 e 0.8 µM)	Sesquiterpeno quinona	Esponja marinha, <i>Hyrtios erectus</i>
MDR <i>E. faecalis</i> CCARM 5172, <i>E. faecium</i> CCARM 5203, <i>E. coli</i> CCARM 1009, <i>S. typhimurium</i> CCARM 8250, <i>S. aureus</i> CCARM 3090	Grincamicina L (3.12–≥50 µg/mL) e derivados da anguciclina (3.12–≥50 µg/mL)	Policétido	Derivado do sedimento do fundo do mar <i>S. lusitanus</i>
<i>S. aureus</i> WC 25 V 880854, <i>E. coli</i> (ESBL 4345), ESBL <i>K. pneumoniae</i> ATCC70063, <i>A. baumannii</i> MDR 4414 e <i>E. faecium</i> VRETC 773	3-metilpiridazina, ácido n-hexadecanóico, indazol-4-um, ácido octadecanóico e 3a-metil-6-((4-etilfenil) sul (6.25–100 µg/mL)	Alcalóides	<i>Streptomyces</i> sp. Al-Dhabi-90 de amostras marinhas
MRSA ATCC 43300, VR <i>E. faecalis</i> ATCC 51213	Salinaftoquinonas B and D (16–125 µg/mL); A, C, e E (>125 µg/mL)	Quinona	<i>Salinispora arenicola</i> de sedimentos marinhos
<i>M. tuberculosis</i> MDR-1 ATCC 14595 e MDR-2 14615, MDR <i>C. urealyticum</i> 1492, VR <i>E. faecalis</i> ATCC (NJ3) 51299 e MRSA ATCC 43300	Desertomicina G (16, 16, <0.25, 8, e 4 µg/mL)	Macrociclos	<i>S. althoticus</i> MSM3 do intertidal marinho macroalgas (<i>Ulva</i> sp.)
<i>C. albicans</i> 10231	(2S,2''S)-6-lavandulil-7,40-dimetoxi-5,20-dihidroxilo flavanona, (2S,2''S)-6-lavandulil-5,7,20,40-tetra hidroxilflavanona, e (2''S)-50-lavandulil-20-metoxi-2,4,40,60-tetrahidroxilchalcona (1–32 µg/mL)	Flavonóide Lavandulilado	<i>Streptomyces</i> sp. G248 de esponja marinha (<i>Halichondria panicea</i>)
ESBL <i>E. coli</i> ATCC 35218, ESBL <i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	Diterpenóides tipo-dolabelano e atranonas (≥100 µg/mL)	Dolabelanos e Atranonas	Fungo marinho, <i>Stachybotrys chartarum</i> TJ403-SS6 de coral (<i>Sarcophyton subviride</i>)
MRSA Monza-PFI, fluoroquinolona-resistente <i>S. aureus</i> Monza-FD1, e a macrólido-resistente <i>S. pneumoniae</i> Monza-82	Echinulia, Neoechinulina A (>128 µg/mL), Parietina (16–>32 µg/mL), Dihidroauroglaucina (8–>128 µg/mL), Flavoglaucina (>32 µg/mL), Isodihidroauroglaucina (4–64 µg/mL), Neoechinulina, Asperflavina, Cinaluteína e Ciclo-L-Trp-L-Ala (32–≥128 µg/mL)	Péptidos	<i>Eurotium chevalieri</i> MUT 2316 de esponja marinha (<i>Grantia compressa</i>)

MDR - <i>H. pylori</i>	TM1: (i) 1, 3-diona-5, 5-dimetil-ciclo-hexano (17,18 ± 1,25 µg/mL), (ii) 2-enona-3hidroxi-5,5-dimetilciclo-hex e TM2 4H-1,3 - dioxin-4-ona-2,3,6-trimetil (14,67 ± 0,15 µg/mL)	<i>Trichoderma atroviride</i> estirpe KNUP001 de sedimentos de zonas húmidas costeiras
------------------------	---	---

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina; MRSE: *Staphylococcus epidermidis* resistente à metilina; VR: resistente à vancomicina; ESBL: beta-lactamases de largo espectro, CR: resistente à cloroquina.

4.1. Compostos marinhos antimicrobianos derivados de invertebrados

Compostos com potentes actividades antibacterianas foram purificados a partir de uma porção comestível de *Arca inflata* existente no mar da China. Foi identificado um composto como um novo metabólito sarcoplasmático de ligação ao cálcio, denominado proteína (J2-C4), que tem actividade inibitória moderada contra MRSA (concentração mínima inibitória (MIC) = 750 µg/mL) [26].

Duas esponjas marinhas, *Dysidea granulosa* e *Dysidea* spp. (Estados Unidos), sintetizaram éteres difenólicos polibromados potentes anti-MRSA, como o 2-(20,40-dibromofenoxi)-3,4,5-tribromofenol (Figura 2), e os restantes compostos exibiram igualmente uma actividade de amplo espectro contra bactérias Gram⁻ e Gram⁺, incluindo MRSA no valor de MIC de 0,1 mg/mL. Isto sugere que estes compostos podem ser úteis no desenvolvimento de fármacos no futuro [27].

A fracção do extracto da esponja marinha do Mar Vermelho, *Hemimycale arabica*, levou ao isolamento e identificação de novos alcalóides hidantoína bioactivos, hemimicalinas A e B, juntamente com outro composto conhecido (Z)-5-(4-hidroxi benzilideno)imidazolidina-2,4-diona. As hemimicalinas A e B são as primeiras hidantoínas N-alquiladas naturais da esponja marinha *Hemimycale arabica*. Estes metabolitos bioactivos não apenas apresentaram uma actividade antiproliferativa moderada, como também demonstraram actividade inibitória contra a *C. albicans* ATCC 14053 RMM (IZD 14–22 mm) [28].

Os relatos sobre as macromoléculas antibacterianas de tunicados são relativamente poucos, o que levou ao isolamento e identificação de metabolitos butenólídeos de *Pseudodistoma antinboja* (Mar do Sul, Coreia). Estas classes de cadiolídeos, cadiolídeos J-M e cadiolídeo H exibiram uma considerável actividade antimicrobiana comparável aos fármacos comerciais (como vancomicina e linezolida) contra diferentes patogénicos, incluindo quatro estirpes de MRSA (1–8 µg/mL) [29].

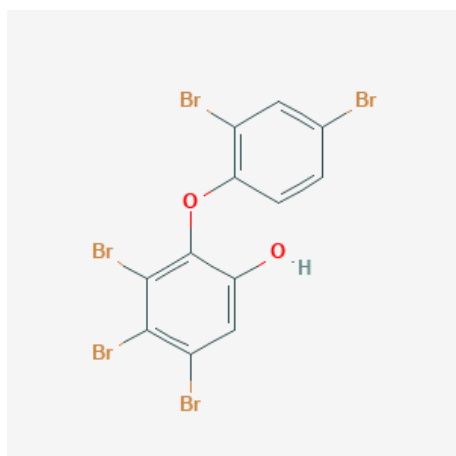


Figura 2 – Estrutura química do composto 2-(2,4-dibromofenoxy)-3,4,5-tribromofenol [30].

Foi acionado o isolamento e identificação de um novo N-hidroxi-1, 2, 3, 4-tetrahydro- β -carbolina, juntamente com o primeiro exemplo de um lípido 1-amino-2-álcool acetileno, daminolina A da ascídia, *Pseudodistoma opacum*. Os compostos demonstraram ter uma actividade moderada contra patogénicos e um deles apresentou actividade antimalárica contra uma estirpe resistente à cloroquina (CR) (FcB1) de *P. falciparum* (IC_{50} $3.82 \pm 0.2 \mu M$) [29]. Outra estirpe Dd2 de *P. falciparum* CR foi muito susceptível a sesquiterpenóides antimaláricos conhecidos (Tabela 1) produzidos pela esponja marinha *Hyrtios erectus* [31].

4.2. Compostos marinhos antimicrobianos derivados de algas

O extracto metanólico de microalgas, dinoflagelados, *Amphidinium carterae* levou ao isolamento de um policetídeo bioactivo, o novo anfidinol (anfidinol 22) e outros dois anfidinóis conhecidos, com propriedades citotóxicas e antifúngicas. Inibiu moderadamente o fungo, *C. albicans* ATCC 64124, menos que o anfidinol A ($19 \mu g/mL$) e não teve actividade contra outros patogénicos resistentes a fármacos, como *K. pneumoniae* ATCC 700603 e MRSA MB5393 [32].

Uma cianobactéria marinha tropical, *Okeania hirsuta* (República do Panamá), sintetizou um potente polihidroximacrólido, bastimolídeo A. Este macrólido com um anel de 40 membros tem um 1,3-diol, um 1,3,5-triol, seis 1,5-dióis e um grupo terc-butila. A forma pura deste composto mostrou ter um efeito citotóxico moderado e uma potente actividade antimalárica contra estirpes MRR de *P. falciparum* ($IC_{50} = 80-270$ nM) [33].

Um glicosídeo diterpeno incomum (com um núcleo de ciclopropano éstericamente carregado), peyssonosídeos A-B, foi produzido por *Peyssonnelia* sp. recolhido nas Ilhas Salomão, Geórgia, EUA. O composto não mostrou efeito citotóxico e exibiu actividade antimicrobiana

contra os patogénicos em teste, incluindo MRSA com um MIC₉₀ de 16.7 ± 0.3 e >50 µg/mL, respectivamente [34].

A alga castanha do Mar Báltico, *Fucus vesiculosus*, tem vindo a ser investigada de forma a verificar a relação entre o seu potencial e o perfil de bioactividade. Cerca de 44 compostos foram supostamente identificados, incluindo florotaninos, fosfatidilcolina, lípidos de betaína e seus derivados lisos, clorofilas e carotenóides. O extracto exibiu outras actividades biológicas e não teve actividade antimicrobiana contra alguns fungos e o painel ESKAPE de patogénicos bacterianos humanos, excepto MRSA (100 µg/mL) [35]. Além das actividades antiproliferativas e neuroprotectoras da kappa-carragenina extraída da alga marinha, *Hypnea musciformis* (Brasil), esta exibiu actividade antimicrobiana contra MRR *C. albicans* 10231 no valor de IC₅₀ de 147.3 µg/mL [36].

4.3. Compostos marinhos antimicrobianos derivados de fungos

4.3.1. Fungos associados a invertebrados

Um caranguejo selvagem, *Pachygrapsus crassipes*, associado a *Penicillium* sp. ZZ380 produziu penicipirrodietér A (Figura 3) em meio PDB e pirrospirona J (Figura 3) em meio BMPM e outros compostos conhecidos. Além de outras actividades biológicas, o penicipirrodietér A, que é um produto de aciclo-condensação do análogo de GKK1032 através da adição de um anel de éter de cinco membros, mostrou actividade inibitória no valor de MIC de 5.0 µg/mL contra MRSA ATCC 43300 e teve actividade anti-proliferativa contra glioma [37], enquanto a pirrospirona J inibiu MRSA em um valor de MIC de 1.7µg/mL [38].

A co-cultura de um fungo de gorgônia (coral), *Rhinocladiella similis* 35, de recifes de franja Luhuitou e um actinomiceto, *S. rochei* MB037 (Mar do sul da China) resultou no isolamento e identificação de novos ácidos gordos com um grupo nitrilo raro, um novo derivado de cromona, e outros dois macrólidos conhecidos de 18 membros (Tabela 2). Apenas o composto 1 exibiu actividade anti-MRSA contra MRSA com um valor de MIC de 0.195µg/mL [39].

O fungo *Grantia compressa* associado à esponja do Atlântico, *Eurotium chevalieri* MUT 2316 (Costa Oeste da Irlanda), produziu 10 metabolitos com actividades antibacterianas promissoras (Tabela 1, Figura 4), bem como actividades antivirais [40]. Este estudo demonstrou e reafirmou que “Uma estirpe, muitos compostos” (OSMAC) é um método poderoso para estimular e aumentar a produção de uma incrível variedade de novos metabolitos secundários.

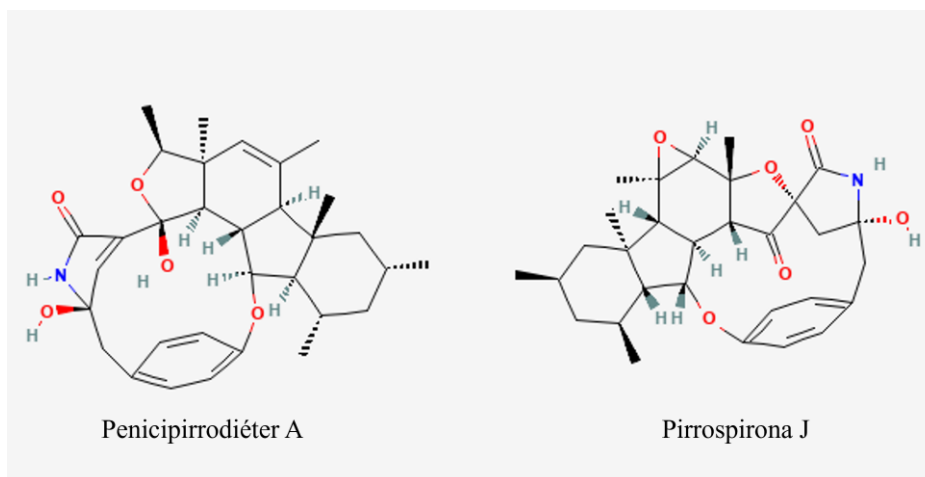


Figura 3 – Estrutura química dos compostos penicipirrodiet A e pirrospirona J [30].

Um fungo produtor de policetídeos, *Engyodontium albumstrain* LF069, associado a uma esponja marinha, *Cacospinga scalaris* (Croácia) sintetizou compostos denominados engyodontochones, incluindo outros dois compostos conhecidos. Os compostos apresentaram actividade anti-MRSA contra um isolado clínico de MRSA (DSM 18827), que foi até dez vezes mais forte que o antibiótico de referência cloranfenicol (Tabela 2) [41].

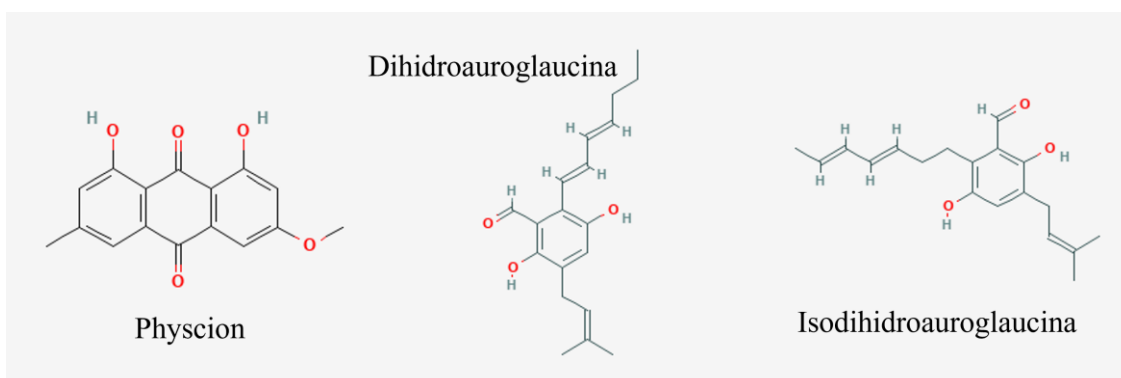


Figura 4 – Estruturas químicas de Physcion (ou parietina), Dihidroauroglaucaína e Isodihidroauroglaucaína [30].

4.3.2. Fungos marinhos associados a plantas marinhas

A *Taeniola* sp. BCC31839 é um isolado de uma gramínea da família das Poaceae que vive numa floresta de mangal em Bangkok, Tailândia. A partir do seu cromona foram isolados dois derivados enantioméricos desconhecidos e outros 6 compostos conhecidos. Esses dois novos compostos (R)- e (S)-taeniolina não exibiram actividade inibitória contra MRR *P. falciparum*, mas a lateropirona inibiu o mesmo parasita da malária com um valor de MIC de 9.75µ/mL [42]. Um fungo, *Pestalotia* sp., associado à planta de mangal, *Heritiera fomes* (Bangladesh), exibiu actividades antimicrobianas contra patogénicos, incluindo estirpes de MRSA (32–128 µg/ml). O estudo das fracções do extracto bruto revelou a presença de xilitol (Figura 5) no extracto de acetato de etilo, e oxisporona (Figura 5) no extracto de metanol [43].

O solo que está sob a influência das raízes de mangal (rizosfera) tem sido uma região dinâmica governada por interações complexas entre microrganismos e plantas. O padrão e a composição dos exsudatos radiculares afectaram a actividade microbiana e inferiram a densidade populacional. Foi isolado um fungo derivado do solo da rizosfera de mangal, *Penicillium janthinellum* HK1-6 (Ilha de Hainan, China), que produziu novas azafilonas, penicilonas A-D (Figura 5), a partir dos quais outros compostos (azafilonas parentais, E e F) foram derivados através de esterhídrolise da penicilona B e penicilona D. Como anti-MRSA, MRSA ATCC 43300, MRSA ATCC 33591 e VR *E. faecalis* ATCC 51299 foram inibidos pelas penicilona B e D numa faixa de valores de MIC de 3.13 a 6.25 µg/mL [44].

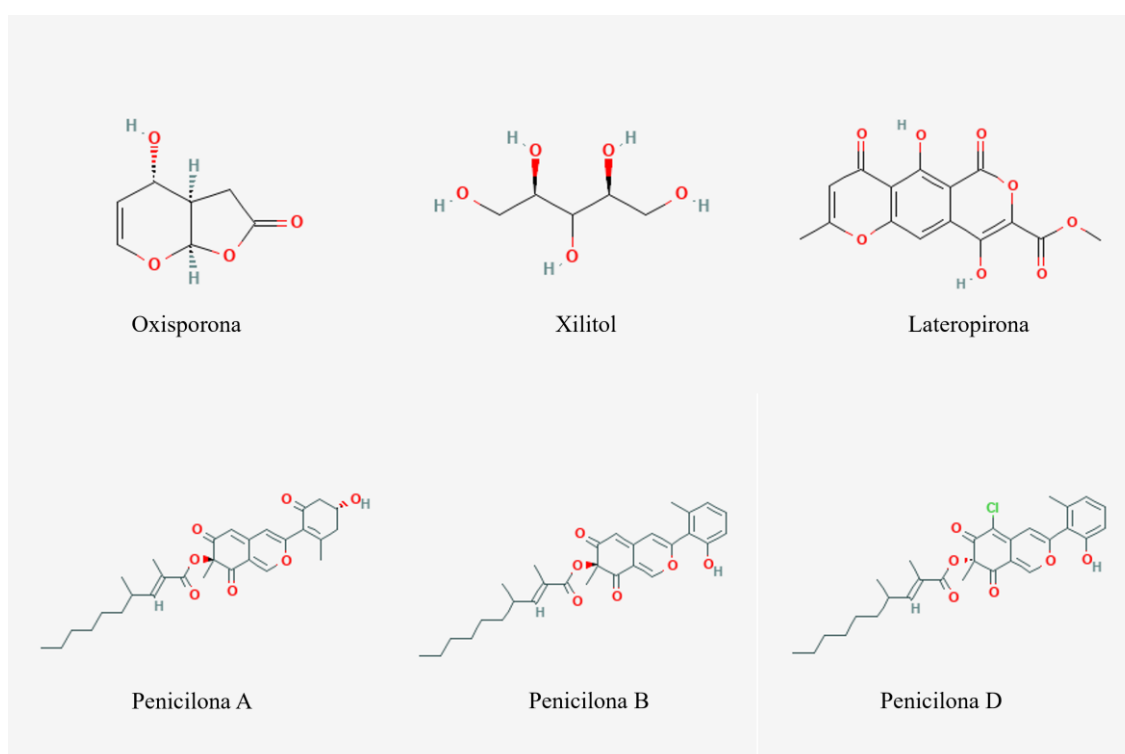


Figura 5 – Estrutura química de alguns compostos com actividade antimicrobiana derivados de fungos marinhos associados a plantas marinhas [30].

A alga verde do Mar Mediterrâneo, *Flabellia petiolata*, recolhida na Ilha de Elba, abrigava duas linhagens de fungos, incluindo *Microascacea* sp. estirpe MUT 4861 e *Beauveria bassiana* estirpe MUT 4865. Estes investigadores identificaram que os componentes dos extractos brutos dessas estirpes fúngicas são constituídos por várias bases de esfingosina, que podem ser responsáveis por seu amplo espectro de actividade antibacteriana contra patogénicos MRR [44]. Recentemente, num fungo, *Penicillium* sp. ArCSPf, do Mar Árabe oriental (transecção de Kochi, 500 m de profundidade) foi isolado um composto terapêuticamente activo, (Z)-Octadec-9-enamida (oleamida) (Figura 6), que exibiu um efeito inibitório contra MRSA (MIC = 125µg/mL) e outros patogénicos testados [45].

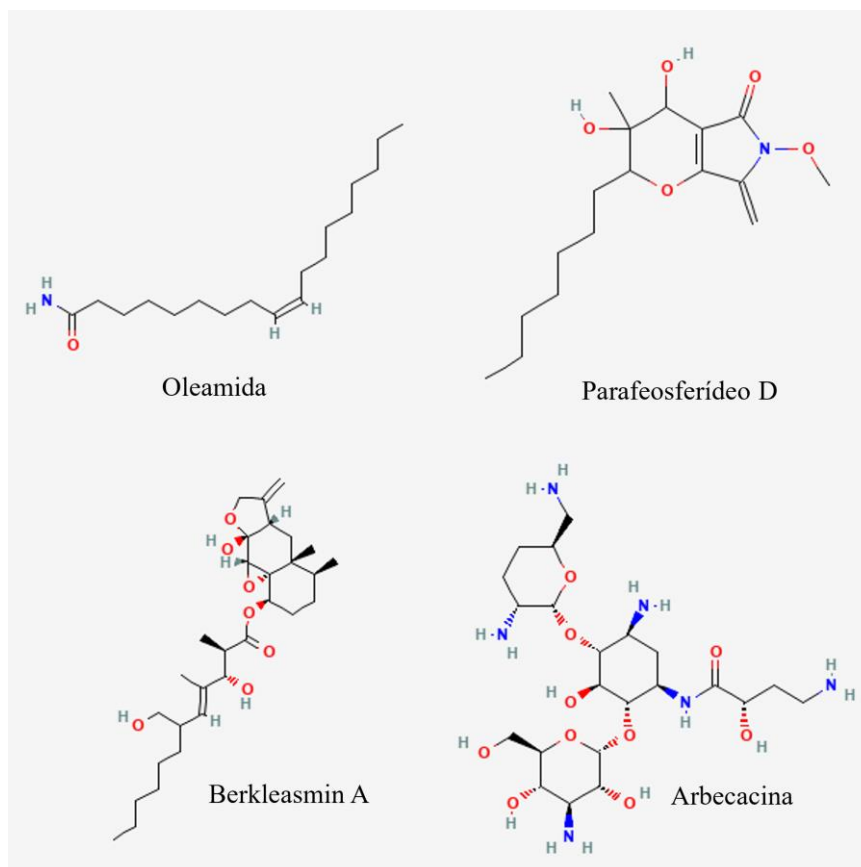


Figura 6 – Estrutura química de alguns compostos com actividade antimicrobiana derivados de fungos de sedimentos marinhos [30].

Num outro estudo de foi isolado um fungo de águas profundas (4050 m), *Chaetomium* sp. estirpe NA-S01-R1 (Oeste do Oceano Pacífico), que produziu novos policetídeos de azafilona clorados que tiveram actividade antibacteriana contra estirpes de MRSA [46]. Um novo fungo produtor de alcalóides, *A. sydowii* SP-1 do sedimento marinho da Antártida, produziu um novo alcalóide denominado acremolina C, que exibiu alguma actividade inibitória em baixa concentração (Tabela 1) [47]. Uma estirpe fúngica, *Emericellopsis minimastrain* A11, que produziu um antibiótico chamado emerimicina IV, foi isolada da Baía de Talcahuano (Chile). O metabolito fúngico apresentou actividade moderada contra isolados clínicos de estirpes MRR de *E. faecalis* resistentes à vancomicina (MIC = 12,5µg/mL) e MRSA (100 µg/mL) [48].

Foram isolados dois novos derivados de benzoato, um novo derivado de fenilacetato e outro composto conhecido de *Engyodontium album* (a 2530 m no Oceano Pacífico). Apenas o composto etil 3,5-dimetoxi-2-propionilfenilacetato teve um efeito inibitório sobre MRSA ATCC 43300 com um valor de MIC de 7,8 µg/mL [49].

Outros novos compostos com actividade anti-MRSA, parafeosferídeo D, berkleasmin A (Figura 6) e berkleasmin F, foram isolados de um fungo de sedimento de lagoa artificial pertencente à família *Didymosphaeriaceae*, *Paraphaeosphaeria* sp. TR-022 (cidade de Machida, Tóquio)

com o objectivo de contornar a resistência à arbecacina. Estes três compostos apresentaram uma atividade anti-MRSA acrescida comparada aos outros compostos fúngicos previamente isolados (biverlactonas, aranorosina e aogacilinas).

Tanto a parafeosferídeo D, a berkleasmin A como a berkleasmin F não apenas aumentaram a actividade anti-MRSA da arbecacina (Figura 6), mas também inibiram o crescimento de MRSA TH-1466 resistente à arbecacina e outras 26 estirpes clínicas de MRSA resistentes à arbecacina num intervalo de MIC de 15,7–256 µg/ml [50].

4.4. Compostos antimicrobianos marinhos derivados de bactérias

4.4.1. Bactérias associadas a invertebrados

As bactérias associadas a invertebrados são muito promissoras na investigação de novos compostos antimicrobianos. Os extractos brutos de acetato de etilo da fermentação líquida de bactéria marinha Gram⁻ associada a tunicados, *Pseudoalteromonas rubra* TKJD 22 (Indonésia) exibiram actividade anti-MRR contra alguns patogénicos, incluindo MRR *E. coli* e MRR-ESBL *E. coli*. O composto activo na fracção foi identificado como um sólido cristalino vermelho-alaranjado, isatina (Figura 7) [51]. A estirpe de *Streptomyces* sp. O G248 extraída da esponja marinha (*Halichondria panicea*) (mar do leste do Vietname) produziu novos flavonóides antimicrobianos lavandulilados e outros compostos conhecidos. Apenas os novos compostos lavandulilados inibiram o crescimento de MRR *C. albicans* 10231 (Tabela 1) e outros microrganismos testados [52].

O metabólito sobrenadante da cultura (proteína CAP-1) de uma bactéria simbiótica de alforreca (*Cyanea capillata*), *Pseudomonas* sp. CMF-2, exibiu actividade contra *C. albicans* ATCC 10231 com um MIC de 272 µg/mL [53]. A estirpe de *Streptomyces* sp. ZZ338 (Mar da China Oriental) produziu compostos anti-MRSA, actinomicinas (Tabela 1) [54]. A estirpe *Streptomyces* sp. XY-FW47 obtida a partir de um verme chato (*Paraplanocera* sp.), que produziu compostos que exibiram uma potente actividade anti-MRSA ATCC 43300 e identificados como uma série de geldanamicinas (4,5-dihidro-17-O-desmetil geldanamicina 1, 2, 3 e 4) [55].

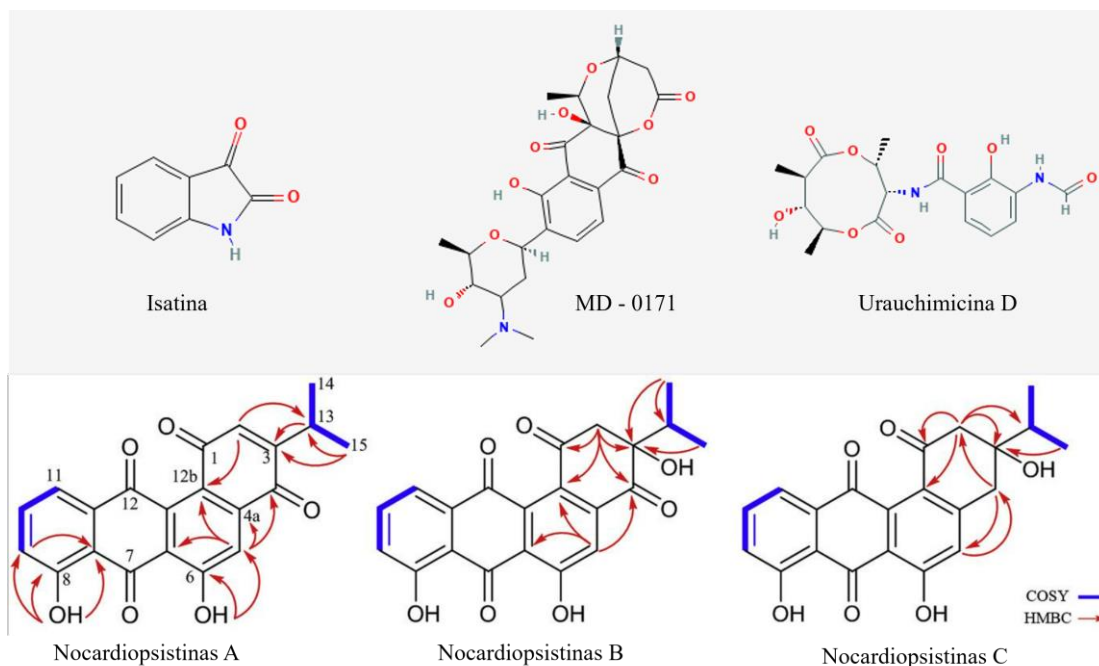


Figura 7 - Estrutura química de alguns compostos com actividade antimicrobiana derivados de bactérias associadas a invertebrados [30], [56].

A estirpe *S. albolongus* CA-186053, associada a uma esponja não identificada (Bata, Guiné Equatorial), produziu um novo derivado de medermicina, denominado MDN-0171 (Figura 7), bem como outros dois compostos conhecidos estruturalmente semelhantes, medermicina e o antibiótico G15- F. Os dois últimos compostos inibiram o crescimento de MRSA MB5393 em uma faixa de valores de MIC de 2–4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [57]. A esponja marinha (*Callyspongia diffusa*) (costa sudoeste da Índia) tinha um *Bacillus tequilensis* MS145 associado, que produzia um metabolito bioactivo (pirrolo[1,2-a] pirazina-1,4-diona, hexahidro) activo contra MRR *S. aureus* (15 ± 0.172 mg/L) e outros patogénicos testados [58]. Diferentes investigadores em 2018 isolaram independentemente compostos bioactivos anti-MRSA de duas diferentes actinobactérias associadas a esponjas do fundo do mar (WG1-60-61) [59] e a esponja (*Theonella* sp.) associada a *Nocardiosis* sp. HB-J378 [56]. Os caldos de fermentação purificados dessas bactérias levaram à identificação desses compostos, urauchimicina D e nocardiosistinas A-C (Figura 7), que inibiram respectivamente o crescimento de MRSA ATCC 700787 numa MIC de 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e 3.12–12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$,

4.4.2. Bactérias associadas a algas marinhas

Recentemente, uma potente produtora de antibióticos, a estirpe de actinomiceto, *S. althioticus* MSM3 isolada de macroalgas marinhas intertidais (*Ulva* sp.) (Mar Cantábrico em Pedreña, Cantábria) levou ao isolamento de desertomicina G, um antibiótico que possui ambas

actividades antimicrobianas e citotóxicas. Inibiu o crescimento de microrganismos MRR em baixa concentração, conforme mostrado na Tabela 1. Com essas propriedades relatadas, a desertomicina G será uma boa candidata para novas pesquisas, especialmente contra *M. tuberculosis* resistente a fármacos [60].

O extracto de uma bactéria associada à alga vermelha, *Streptomyces* sp. MC025 (Kosrae, Micronésia), inibiu a formação de biofilme em estirpes de *S. aureus*, incluindo MRSA ATCC 33591. Uma série de biperidinas foram isoladas por meio de método guiado por bioatividade, dentre as quais a colismicina C, foi o inibidor mais eficaz (>90%) de formação de biofilme (50 µg/mL) [50]. Outra bactéria, *Streptomyces* sp. HZP-2216E associado a uma alga verde-marinha fresca, *Ulva pertusa* (Shanwei City, Guangdong, China), que produziu compostos bioativos que inibiram o crescimento de patogénicos em teste, incluindo MRSA ATCC 43300. Análises químicas extensivas levaram ao isolamento do alcalóide indolizínio, estreptoptusacina A, D e bafilomicina D (MIC 40, 12.5 e 12.5 µg/mL) [2] e macrólidos do tipo bafilomicina (MIC 7.4–33.1 µM) [61].

4.4.3. Bactérias de sedimentos marinhos

Em 2018, novas naftoquinonas do tipo medermicina estrepopexinmicinas A–D foram identificadas a partir de *Streptomyces* sp. XMA39, que em baixas concentrações exibiram actividade contra fungos e bactérias, incluindo MRSA ATCC 43300 (0.25–15 µg/mL) [62]. Um grupo de investigação isolou *Streptomyces* sp. ZZ741 (China) que produziu novas estreptoglutarimidias A–J, bem como uma conhecida estreptovitacina A (Figura 8). Alguns desses compostos apresentaram propriedades antiproliferativas e actividade antimicrobiana contra os patogénicos testados que incluem a MRSA (MIC = 8–12 µg/mL) [63].

Um isolado actinobacteriano raro, *Nocardiosis* sp. estirpe SCA21 (Ilha Havelock, Ilhas Andaman e Nicobar, Índia), produziu compostos bioativos, que exibiram actividade inibitória de amplo espectro contra estirpes de MRSA, conforme demonstrado na Tabela 1 [64].

Recentemente, foi isolado um actinomiceto marinho, *Salinispora arenicola* (Oceano Atlântico brasileiro), e do caldo de fermentação da bactéria identificaram ftoquinonas salinas, algumas das quais tinham actividade inibitória contra patogénicos resistentes a fármacos (Tabela 1) [65]. A fracção do caldo de fermentação de *Streptomyces* sp. SCA 29 (Índia) apresentou propriedades antibacterianas contra os microorganismos testados, incluindo MRSA ATCC NR-46171, como outras propriedades tal como o potencial inibitório enzimático e citotóxico. As análises espectrais levaram à identificação de um derivado de acetamida, 4-metoxiacetanilida (Figura 8), como composto bioactivo [64]. Uma outra investigação de levou à descoberta de novos

antibióticos contra patogênicos multirresistentes e ao isolamento de *S. lusitanus* OUCT16-27 do Oceano Índico (4495 m de profundidade), que produziu uma nova anguciclina, grincamicina L e outros compostos. Apenas dois desses compostos exibiram inibições moderadas de crescimento contra os patogênicos MRR testados (Tabela 1) [66]. O potencial anti-MRR e anti-ESBL tem sido demonstrado pelos compostos produzidos por *Streptomyces* sp. Al-Dhabi-90 (Dammam, Arábia Saudita), que teve um efeito inibitório contra alguns patogênicos e a análise química do caldo revelou a presença de alguns compostos (Tabela 1) [66].

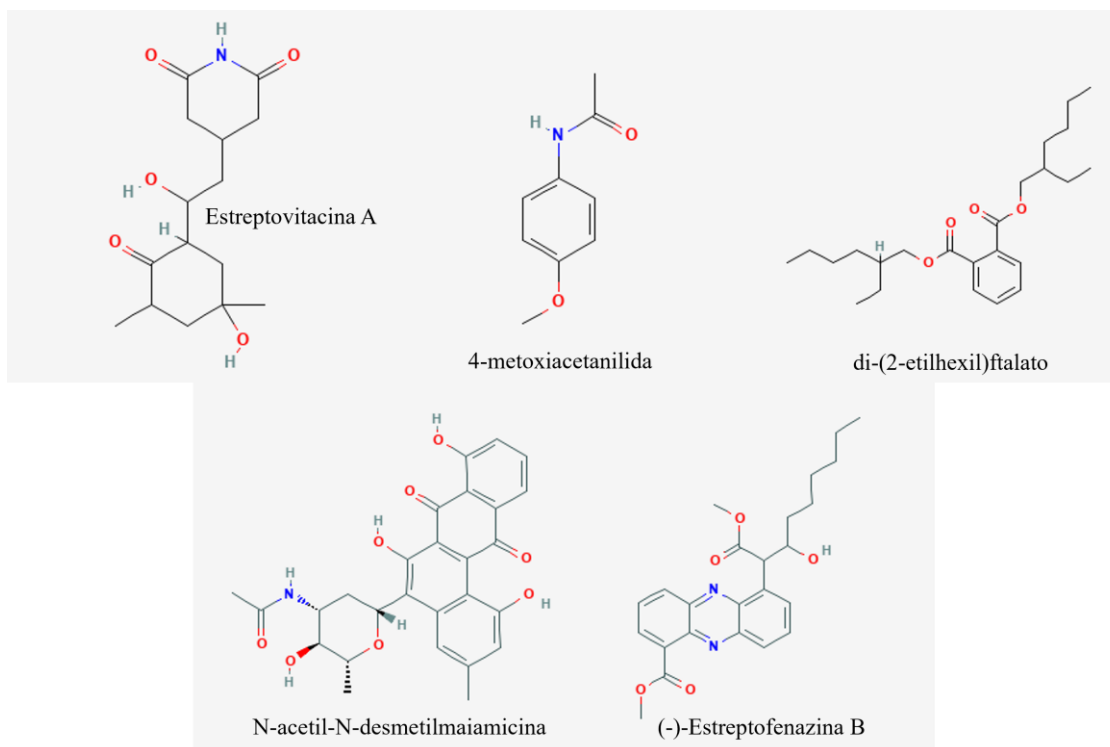


Figura 8 – Estrutura química de alguns compostos com actividade antimicrobiana derivados de bactérias de sedimentos marinhos [30].

Um composto terapêutico promissor, di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP; derivado de ftalato; (Figura 8)) produzido por *B. subtilis* AD35 (baía de Alexandria, Egipto) mostrou actividade antimicrobiana contra muitos patogênicos, incluindo MRSA ATCC 43300 (25–32 mg/ mL), mas não teve actividade na estirpe de *C. albicans* ATCC 10231 na concentração utilizada [67]. Novos análogos de bagremicina F e G da bactéria derivada da lama costeira, *Streptomyces* sp. ZZ745, tiveram uma actividade antimicrobiana contra a MRSA ATCC 43300 (116.2–176.5 μ M) [68].

Uma estirpe de *S. rochei* PM49 (Índia) produziu um metabolito (composto do tipo sulfanil cislabdano) que teve um efeito inibitório contra estirpes ATCC MRR e produtoras de ESBL [69]. Enquanto outro isolado bacteriano indiano, *Streptomyces* sp. estirpe SMS_SU21 (7.5–30 cm de profundidade), apresentou actividade antifúngica contra *C. albicans* ATCC 10231 (0.5–

5 mg/mL). A análise por GC-MS do extracto bruto dos isolados mostrou a presença de cerca de dezasseis compostos reportados anteriormente [70].

Um antimalárico fosfotriésteres bicíclicos de cadeia longa (Salinipostinas A-K) foi produzido por um actinomiceto, *Salinospora* sp. (NOS). Apenas a salinipostina A demonstrou uma potente actividade antimalárica pela inibição da estirpe W2 de *P. falciparum* CR em EC₅₀ = 50 nM [71]. Antraquinonas policíclicas (N-acetil-N-desmetilmaiamicina) e uma nova fenazina ((-)-Estreptofenazina B) (Figura 8) foram produzidas por *Streptomyces* sp. estirpe 182SMLY (mar do este da China), que além de outras potencialidades, teve um efeito anti-MRSA contra a MRSA ATCC 43300 numa MIC de 20.0 µM e 4.2 µg/mL [72], respectivamente.

5. Compostos anticancerígenos de origem marinha

Como referimos, os organismos que vivem no mar sintetizam uma grande variedade de produtos químicos usados como mecanismos de defesa próprios. Desses compostos, os mais promissores foram investigados como agentes anticancerígenos, em modelos de cancro e/ou testados em doentes. Com base nesses ensaios, alguns foram posteriormente aprovados ou estão ainda em fase de validação em ensaios clínicos.

Devido à elevada necessidade de compostos com este tipo de actividade, são necessárias novas metodologias que garantam o seu fornecimento sustentável. A optimização de bioactivos marinhos é um passo importante para o seu sucesso no cenário clínico. Tal optimização envolve modificações químicas nas moléculas para melhorar o tempo de semi-vida em circulação, potência e selectividade tumoral. Descrevemos o actual estado de desenvolvimento de alguns compostos marinhos anticancerígenos e as suas limitações terapêuticas, bem como as diferentes estratégias utilizadas para superar essas limitações.

A investigação por novos agentes anticancerígenos marinhos juntamente com novas abordagens de identificação e engenharia química abrem as portas para novos agentes terapêuticos mais específicos e eficientes para o tratamento do cancro.

Na tabela 2 estão resumidos alguns dos compostos em estudo com origem na flora marinha.

Tabela 2 – Lista de produtos marinhos anticancerígenos promissores da flora marinha (adaptada de [2], [73], [74]).

Composto	Organismo	Espécie	Tipo de cancro	IC ₅₀
Fucoïdan	Macroalgas	<i>Ascophyllum nodosum</i>	Cancro colorectal	Inibe a proliferação de células musculares lisas arteriais na concentração. de 80 a 100 µg/mL

			Linhas celulares de carcinoma de mama humano 4T1 e MDA-MB-231, e xenoenxerto 4T1	>120 µ/mL
			Linha celular de carcinoma de pulmão murino de Lewis LLC1 e aloenxerto LLC1	<6.25 µg/mL
Lingbiabelina B	Bactéria	<i>Lyngbya majuscula</i>	Cancro do linfoma de Burkitt	0.02 µM
Sansalvamida A	Fungo marinho	<i>Fusarium</i> sp.	Cancro do pâncreas, cólon, mama e próstata	Inibe a formação de complexos protéicos
Floroglucinol	Algas castanhas	Algas castanhas	Cancro colorectal	Induz danos no DNA e morte celular a 300 µM
Heparina	Alga	<i>Dictyopteria delicatula</i>	Cancro colorectal	Inibe a proliferação de células musculares lisas arteriais em 80 a 100 µg/mL
Pirroloformamida	Actinobactéria	<i>Streptomyces</i> sp.	Linha celular de cancro de próstata humano PC-3M	1.67 nM
Coibamida-A	Cianobactéria	<i>Leptolyngbya</i> sp.	Linha celular de cancro de pulmão humano NCI-H460 e células neuro-2a de murganho	< 23 nM
Lucentamicinas A	Bactéria	<i>Nocardiaopsis lucentensis</i>	Linha celular de carcinoma de cólon humano HCT-116	0.20 µM
DAEB	Macroalgas	<i>Enteromorpha intestinalis</i>	Células S180 de sarcoma murino e aloenxerto S180	5,6% de morte celular: 800 µg/mL
SargA	Macroalgas	<i>Sargassum stenophyllum</i>	Aloenxerto da linha celular de melanoma murino B16F10 e B16F10	<200 µg/poço
Tagalsina C	Planta superior	<i>Ceriops tagal</i>	Linhas celulares de leucemia de células T humanas Jurkat, SupT1 e Molt-4	<2.5 µM
			Linhas celulares de mieloma humano U-266 e PRMI-8266	<2.5 µM
			Linhas celulares de linfoma humano L1236 e KM-H2	<2.5 µM
			Células T de doentes com leucemia mieloide aguda	>0.5 µM
			Linha de leucemia de células T humanas CEM e xenoenxerto CEM	< 0.5 µM
Simplostatina 1	Cianobactéria	<i>Symploca hydnoidea</i>	Linha celular de adenocarcinoma do cólon humano LoVo	0.34–0.50 nM
			Linha celular derivada de HeLa KB	0.15–0.20 nM
			Adenocarcinoma de cólon em estágio inicial # 38	NR
			Adenocarcinoma mamário em estágio inicial 16/C	NR

			Linha celular de cancro de mama humano MDA-MB-435	0.15 nM
			Linha celular de cancro de ovário humano SK-OV-3	0.09 nM
			Linha celular de ovário humano multirresistente NCI/ADR	2.9 nM
Urukthapelstatina A	Actinobactéria	<i>Mechercharimyces asporophorigenens</i>	Linhas de cancro do pulmão humano A549, DMS114 e NCIH460	A519: 12 nM
			Linhas celulares de cancro do ovário humano OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8 e SK-OV3	0.828–0.846 nM
			Linha celular de cancro da mama humano MCF-7	

NR – não reportado

5.1. Macroalgas

Um extracto alcoólico da alga vermelha *Acanthophora spicifer* foi suplementado em murganhos tratados com células de carcinoma de ascite de Ehrlich, e apresentou actividade antitumoral numa dose oral de 100 e 200 mg/kg [75]. Da mesma forma, um extracto da alga castanha *Sargassum thunbergii* apresentou actividade antitumoral contra tumores transplantados, como sarcoma 180 e carcinoma sólido de Ehrlich (*in vivo*) [74]. Foram atribuídos à caulerpenina (Figura 9) da alga verde *Caulerpa* sp. efeitos anticancerígenos e antiproliferativos contra a linhagem celular de neuroblastoma através da indução da proliferação de inibição de células com um IC₅₀ de 10 µM [76].

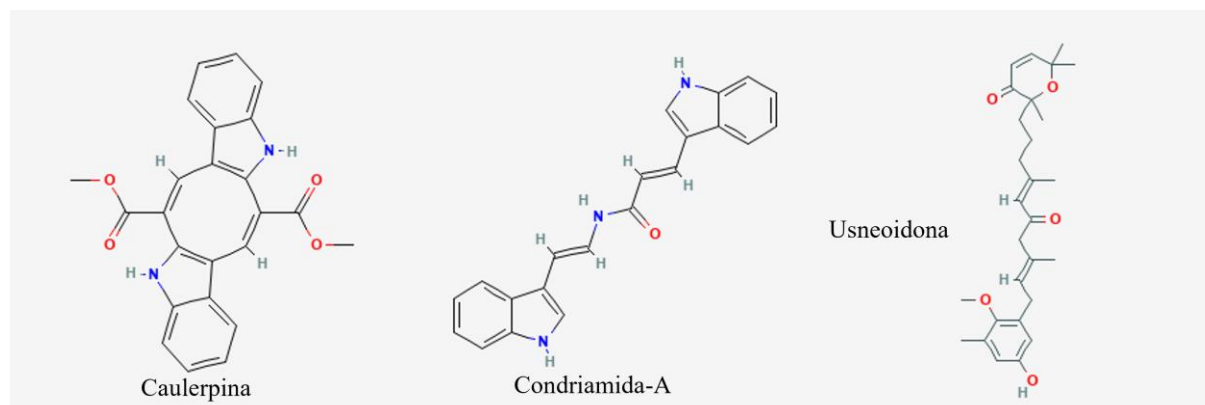


Figura 9 – Estrutura química de alguns compostos com actividade anticancerígena derivados de macroalgas [30].

A condriamida-A (Figura 9), isolada da alga vermelha *Chondria* sp., apresentou um efeito citotóxico na dose de 0.5 µg/mL contra células KB e 5µg/mL contra células LOVO (cancro de cólon) [77]. O efeito antiproliferativo do fucoidan, isolado da alga castanha *Ascophyllum nodosum* foi demonstrado contra células de adenocarcinoma de cólon sigmóide (COLO320

DM), em comparação com fibroblastos (fibroblasto de rim de hamster CCL39) [74]. Dois compostos isolados da alga castanha *Cystophora* sp., nomeadamente, meroterpeno e usneoidona (Figura 9), demonstraram propriedades antitumorais. Polissacarídeos sulfatados purificados da alga castanha *Eclonia cava* suprimiram selectivamente e dose-dependente a proliferação de linhas celulares de carcinoma de cólon murino (CT-26) e linfoma de monócitos leucémicos humanos (U-937) [78].

5.2. Cianobactérias

As cianobactérias, também conhecidas como algas verde-azuladas, são a fonte de mais de 400 novos metabólitos biologicamente activos, peptídeos e policetídeos [79], eficazes em induzir a morte apoptótica ou em afectar a sinalização celular, via activação da família da proteína quinase c [16]. Aproximadamente metade das 41 estirpes de cianobactérias rastreadas exibiram a capacidade de causar a morte de células cancerígenas [80]. Dois agentes antimicrotúbulos derivados de cianobactérias, ou seja, dolastatina 10 e curacina A (Figura 10), foram clinicamente avaliados para o tratamento do cancro e para servir como estruturas líder para a síntese de vários análogos/derivados sintéticos [81].

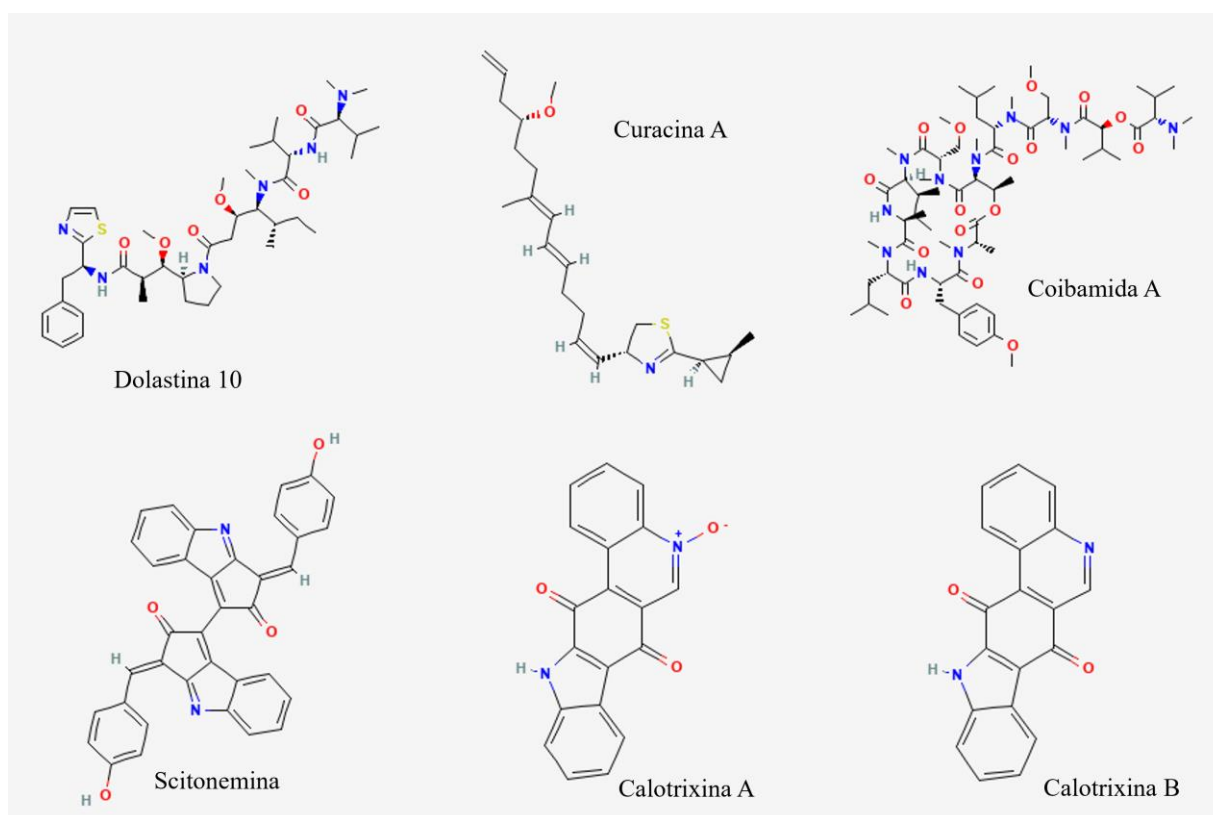


Figura 10 – Estrutura química de alguns compostos com actividade anticancerígena derivados de microalgas [30].

A coibamida A (Figura 10), um agente anticancerígeno promissor com um novo mecanismo de acção potencial, derivado de uma cianobactéria *Leptolyngbya*, exibiu uma citotoxicidade significativa contra células neuro-2a de pulmão e murganhos NCIH460 ($LC_{50} < 23$ nM) [82]. As cianobactérias produzem uma família de agentes antitumorais conhecidos como criptoficinas, que interferem na montagem da tubulina [83]. A scitonemina (Figura 10), é uma proteína serina/treonina quinase inibidora do ciclo de divisão celular 25C (*cdc25C*) de uma forma dose-dependente com um IC_{50} de $2.3\mu\text{M}$ onde uma significativa inibição foi observada em concentrações tão baixas quanto 300 nM [84]. A scitonemina está presente nas bainhas extracelulares de diferentes géneros cianobactérias aquáticas e terrestres. Este composto regula a formação do fuso mitótico, bem como as enzimas quinases envolvidas no controlo do ciclo celular, e também inibe a proliferação de fibroblastos humanos e células endoteliais [85]. A curacina A, isolada dos extractos orgânicos das colecções de Curaçao de uma cianobactéria filamentosa, *Lyngbya majuscula*, é um agente antiproliferativo excepcionalmente potente que inibiu a polimerização da tubulina e também exibiu actividade inibitória selectiva contra linhas celulares de leucemia e linfoma de Burkitt ($IC_{50} = 9$ nM e 200 nM) [74].

Com base em pesquisas recentes, as cianobactérias bentónicas cultivadas de ambientes marinhos temperados fornecem uma fonte promissora e pouco explorada de novos medicamentos contra a leucemia [86]. No entanto, existem alguns compostos isolados de fontes marinhas, ainda não aplicados em ensaios clínicos como calotrixinas A, B (Figura 10), ulitiaciclâmica, patelâmica, boroficina, largazol, etc [74]. Todos estes compostos mostram actividade anticancerígena contra vários tipos de células cancerígenas com mecanismos diferentes, portanto, será necessário uma investigação mais aprofundada das suas potenciais actividades biológicas e usos clínicos.

5.3. Bactérias

São diversas as substâncias bioactivas derivadas de pseudomonas marinhas e incluem pirroles, pseudo-peptídeos, pirrolidinediona (Figura 11), floroglucinol (Figura 11), fenazina (Figura 11), benzaldeído (Figura 11), quinolina (Figura 11), quinolona, fenantreno (Figura 11), ftalato (Figura 11), andrimida (Figura 11), moiramidas, zafrina (Figura 11) e bushrina [87]. Alguns destes compostos bioactivos são agentes antimicrobianos, enquanto o dibutil ftalato e o di-(2-etilhexil)ftalato (Figura 8) foram relatados como inibidores da catepsina B, uma família de proteases [88].

Discodermolida, briostatinas, sarcodictina e eleuterobina estão entre os fármacos anticancerígenos mais eficazes produzidos principalmente por bactérias marinhas [89].

Bactérias probióticas, como lactobacilos e bifidobactérias, produzem substâncias anticancerígenas [90]. Foi demonstrado que a estipe GWS-BW-H8hM derivada de *Halomonas* spp., bactérias halófitas, inibiu o crescimento de linhas celulares HM02 (Adenocarcinoma gástrico), HepG2 (carcinoma hepatocelular) e na linha celular MCF7 induziu a apoptose via da paragem do ciclo celular em comparação com a actinomicina D [91].

Polímeros altamente heterogêneos, ou seja, exopolissacarídeos (EPSs) e EPSs sulfatados isolados de *H. stenophila*, que habitam num ambiente hipersalino, também demonstraram os seus efeitos pró-apoptóticos nas células T-leucémicas. Apenas as células tumorais foram consideradas susceptíveis à apoptose induzida pelo EPS sulfatado (B100S), enquanto as células T primárias foram resistentes [92]. Os dois extractos mais activos foram obtidos através de isolados de *Sulfitobacter pontiacus* (P1-17B (1E)) e *Halomonas axialensis* (P5-16B (5E)), que inibiram o crescimento em 50-70% de células HeLa e DU145. A actividade citotóxica observada nos isolados P1-37B e P3-37A (*Halomonas*) pode ser atribuída aos compostos citotóxicos dos extratos preparados de *Halomonas* spp. e *Chromohalobacter salexigens* (P3-86A, K-30, P3-86B (2)), *H. meridian* (P3-37B), *Idiomarina loihiensis* (P3-37C) e *C. israelensis* (K-18) que demonstraram ser os mais activos na indução da apoptose em células HeLa [91].

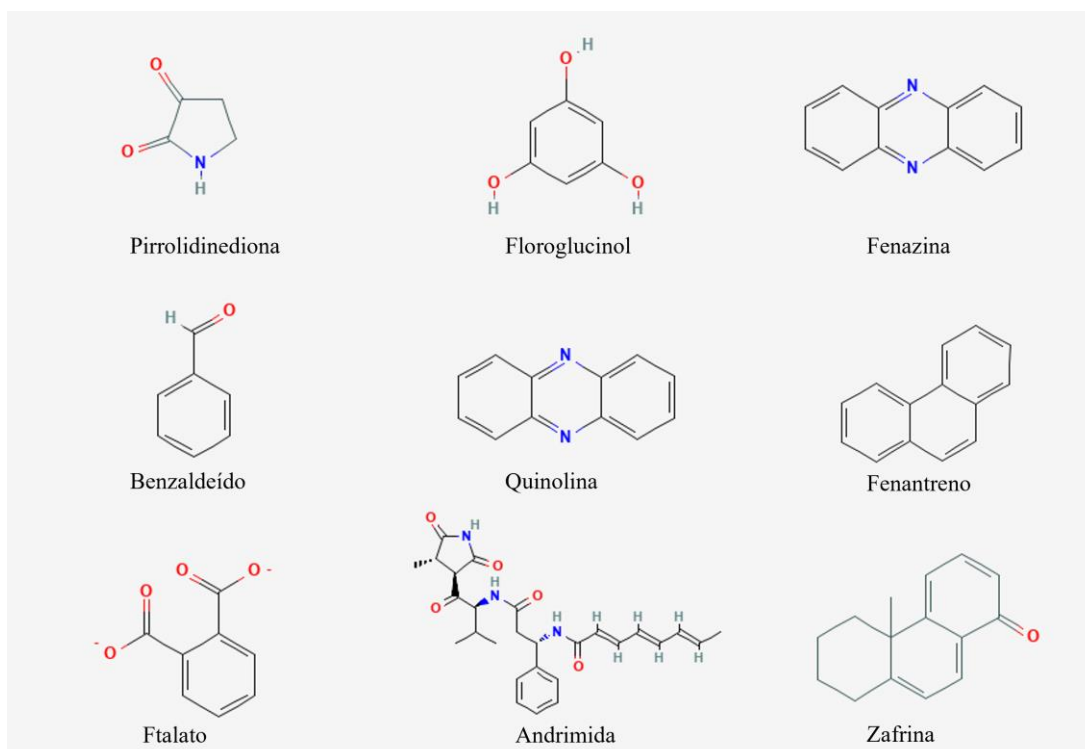


Figura 11 – Estrutura química de alguns compostos com actividade anticancerígena derivados de bactérias [30].

5.4. Actinomicetos

Os actinomicetos, são um filo de bactérias Gram⁺, com organização filamentosa. Incluem membros dos géneros *Dietzia*, *Rhodococcus* [93], *Streptomyces*, *Salinispora* e *Marinispora* [94]. Os actinomicetos são, sem dúvida, os maiores produtores de metabolitos secundários entre os microrganismos marinhos [95]. Os metabolitos secundários isolados são responsáveis por cerca de 45% (~10 000 compostos) do total de metabolitos antimicrobianos conhecidos. Destes compostos, 75% foram derivados de *Streptomyces* enquanto 25% foram derivados de actinomicetos considerados raros [96].

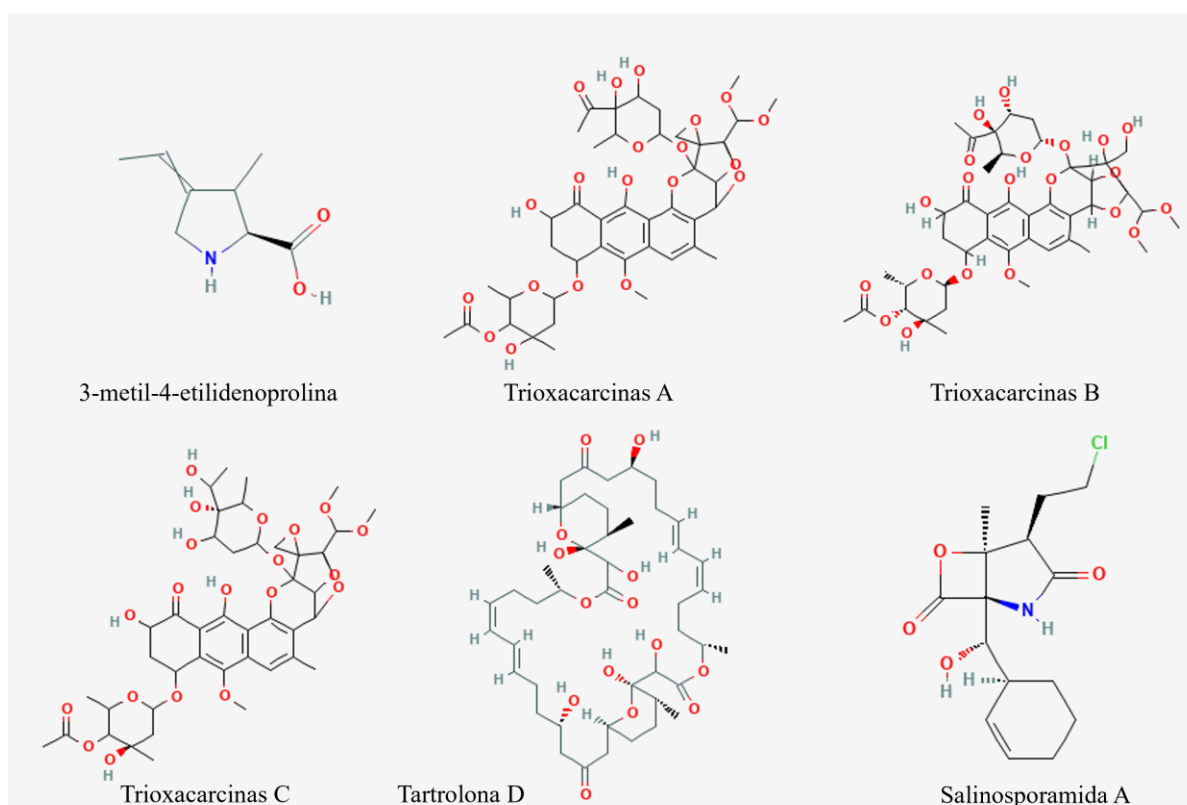


Figura 12 – Estrutura química de alguns compostos com actividade anticancerígena derivados de actinomicetos [30].

Os actinomicetos, *Streptomyces* e exemplares da família *Micromonosporaceae* são bons candidatos para o isolamento de compostos inibidores de crescimento e novos agentes antitumorais [74], [97]. Na exploração de actinomicetos de origem marinha como fontes de compostos antitumorais, as lucentamicinas A-D, que são peptídeos contendo 3-metil-4-etilidenoprolina (Figura 12), foram isoladas a partir de *Nocardioopsis lucentensis* (estirpe CNR-712). As lucentamicinas A e B exibiram uma citotoxicidade *in vitro* significativa contra a linha celular HCT-116 (cancro do colón), utilizando o ensaio MTS com IC₅₀ = 0.20 e 11 µM, respectivamente [98].

As trioxacarcinas A-C (Figura 12) extraídas de espécies de *Streptomyces* apresentaram alta actividade antitumoral contra linhas celulares pulmonares com um IC₅₀ variável de 0.1, 6.0, 0.003 a 0.26 ng/mL, respectivamente [99]. O macrólido tartrolona D (Figura 12), extraído de *Streptomyces* sp. MDG-04-17-069, exibiu uma forte actividade citotóxica contra três linhas de células tumorais humanas, cancro de pulmão (A549), cólon (HT29) e mama (MDA-MB-231) (GI₅₀ = 0.16, 0.31 e 0.79 μM) em comparação com a doxorubicina [100]. A salinosporamida A (Figura 12), outro composto isolado de um actinomiceto marinho, é um inibidor irreversível altamente potente do proteossoma 20S que exibiu efeito citotóxico selectivo contra as linhas celulares A-549, HL-60, BEL-7402 e P388 com um IC₅₀ = 0.13, 0.28, 7.5, 35.0 μM, respectivamente, e foi testado em ensaios clínicos como agente anticancerígeno [101].

5.5. Fungos

Os fungos derivados do mar representam uma fonte rica e promissora de novos agentes anticancerígenos [102]. O inibidor de topo I isomerase (+)-3,3,7,7,8,8-hexahidroxi-5,5-dimetilbiantraquinona, isolado de *Aspergillus candidus* e *A. terreus*, demonstrou efeitos citotóxicos e anticancerígenos *in vitro* [103]. A aspergiolida A, um isolado do fungo filamentosso marinho *A. glaucus*, contribuiu para a citotoxicidade contra as linhas celulares A-549, HL-60, BEL-7402 e P388 [104], enquanto os alcalóides isolados de *Penicillium* spp. derivados de sedimentos oceânicos profundos apresentaram actividades antitumorais. Dois novos alcalóides análogos da meleagrina, meleagrina D e E, e duas novas dicetopiperazinas, roquefortina H e I, mostraram actividade citotóxica para com as células A-549 e HL-60 através da via da apoptose e interromperam o ciclo celular na fase G2/M [105]. Foi reportada a actividade anticancerígena de 14 derivados da antracenediona, derivada de metabolitos secundários do fungo endofítico de mangal *Halorosellinia* spp. e *Guignardia* spp. [106]. Verificou-se que os 14 derivados de antracenediona funcionam através da indução da apoptose [103].

5.6. Compostos anticancerígenos de invertebrados marinhos

Surpreendentemente, mais de 50% dos medicamentos aprovados pela FDA entre os anos de 1980 e 1990 são derivados da vida marinha, onde se incluem esponjas, tunicados, moluscos e briozoários. Oito em cada dez fármacos aprovados para o tratamento do cancro foram isolados em invertebrados marinhos [107].

Os invertebrados marinhos são actualmente a principal fonte de fármacos anticancerígenos [2]. Na tabela 3 estão resumidos alguns dos compostos em estudo com origem em invertebrados marinhos.

Tabela 3 – Lista de produtos marinhos anticancerígenos promissores de invertebrados marinhos (adaptada de [2], [73], [74]).

Composto	Organismo	Espécie	Tipo de cancro	IC ₅₀
Halicondrina B	Esponja	<i>Halichondria okadaï</i>	Linha celular de melanoma murino B16 e Alografo B16	0.093 ng/mL
			Linhas celulares de leucemia murina P338 e L-1210 e aloenxertos P338 e L-1210	NR
ER-076349 e ER-086526	Esponja	sintetizado sinteticamente a partir de Halicondrina B	Linha celular de leucemia promielocítica humana HL-60	0.41 nM
			Linha celular de linfoma histiocítico humano U937	0.22 nM
			Linha celular de cancro da próstata humano LNCaP	0.25 nM
			Linha celular de cancro da próstata humano DU 145	0.70 nM
			Linha celular de cancro do cólon humano DLD-1	0.75 nM
			Linha celular de cancro da mama humano MDA-MB-435 e xenoenxerto	0.14 nM
			Linha celular de cancro do cólon humano COLO205 e COLO205 xenoenxerto	0.41 nM
			Linha celular de melanoma humano LOX e LOX xenoenxerto	0.76 nM
Escalarano sesterterpeno 1	Esponja	<i>Hyrtilos erecta</i>	Linhas celulares de cancro de ovário humano NIH:OVCAR-3 e NIH:OVCAR-3 xenoenxerto	NR
			Linha celular de leucemia linfática murina P338 e aloenxerto P338	14.5 ng/mL
			Linha celular de cancro gástrico humano MKN-1	57.7 ng/mL
B6. Derivado de Aldisina	Esponja	<i>Polymistia sp.</i>	Linhas celulares de cancro gástrico humano MKN-7 e MKN-74	56 e 36.8 ng/mL
			Linha celular de carcinoma de nasofaringe humana CNE	17.18 µg/mL
			Linha celular de carcinoma de mama humano MCF-7	11.30 µg/mL
			Linha celular de carcinoma hepático humano HepG2	15.30 µg/mL
			Linha celular de carcinoma do cólon humano Lovo	3.83 µg/mL
			Linha celular de hepatocarcinoma humano BEL-7402	10.98 µg/mL
			Linha celular de carcinoma epitelial cervical humano HeLa	5.46 µg/mL
Plocabulina ou PM060184	Esponja	<i>Lithoplocamia lithistoides</i>	Sarcoma murino S180 e hepatocarcinoma H22 aloenxertos	NR
			Linhas celulares de cancro de ovário humano IGROV-1 e IGROV-1/ET	0.4 e 4 nM

Rizocalinina	Eponja	<i>Rhizochalina incrustata</i>	Linhas celulares de câncer de próstata humano DU145, LNCaP e VCaP	DU145, LNCaP: <1.5µM, VCaP: <0.5 µM
			Xenoenxertos de células de cancro da próstata humano PC-3 e PC-3 e 22Rv1	<1.5 µM
Didemmina B	Tunicado	<i>Trididemnum sp</i>	Linhas de células humanas transformadas permanentes HL-60, Daudi, Namalwa	1 µM: 94%, 3,4%, 19,2% de apoptose, respectivamente
			Linhas celulares humanas transformadas permanentes BL-29, Naliaka, PDC-P1	1 µM: 14,4%, 6,7%, 7,9%
			Linhas celulares transformadas permanentes humanas Molt-4, Jurkat, MM96 e PBMC quiescente	1 µM: 18%, 3,3%, 90%, 2% de apoptose, respectivamente
Desidrodidina B	Tunicado	<i>Aplidium albicans</i>	Células de carcinoma mamário ascítico murino de Ehrlich e modo murganho	<10 nM
Vitilevuamida	Tunicado	<i>Didemnum cuculiferum</i>	Linha celular de cancro de cólon humano HCT-116	6 nM
			Linha celular A549 de adenocarcinoma de pulmão humano	124 nM
			Linha celular de melanoma humano SK-MEL-5	311 nM
			Linha celular de cancro de rim humano A498	311 nM
			Células de ovário de hamster chinês	3.1 µM
			Aloenxerto de leucemia murina P338	NR
Eudistomina	Tunicado	<i>Eudistoma olivaceum</i>	Linha celular de leucemia murina L1210 e aloenxerto de leucemia murina P388	0.015–0.26µg/mL
Dolastatina 15	Molusco	<i>Dolabella auricularia</i>	Linhas celulares de mieloma múltiplo humano RPMI8226, U266 e IM9	0.5–1 nM
Briostatina 1	Briozoário	<i>Bugula neritina</i>	Linha celular de leucemia murina P388	0.25 nM
Briostatinae 5 e 8	Briozoário	<i>Bugula neritina</i>	Aloenxerto de melanoma murino K1735-M2	NR

NR – não reportado; NE – não especificado

5.6.1. Esponjas marinhas

Cerca de 30% dos produtos de origem natural descobertos até hoje provêm destes organismos [108]. As primeiras descobertas de esponjas marinhas trouxeram a convicção de que não demoraria muito tempo para que os fármacos de origem marinha fossem uma realidade. Um exemplo foi o isolamento e identificação de espongotimidina e espongouridina, obtidas da esponja caribenha *Tethya crypta*. Estes compostos demonstraram possuir uma actividade antiviral, e estudos de análogos sintéticos levaram ao desenvolvimento da citosina arabinosídea (AraC), um agente anticancerígeno utilizado clinicamente [109].

5.6.2. Corais Moles

Sarcophyton é um género de coral mole amplamente distribuído nos oceanos tropicais e subtropicais. Tem cerca de 30 espécies identificadas e testadas quanto à presença de metabolitos secundários bioactivos, como ácidos gordos (ácidos araquidónicos, eicosapentaenóicos, docosaheptaenóicos), que mostraram actividade citotóxica contra a artémia de uma forma dose-dependente (LC₅₀ de 96.7 ppm) [110]. Entre os componentes mais importantes dos corais moles estão os cembranóides, presentes em altas concentrações (até 5% do peso seco). Os cembranóides têm impacto em várias actividades biológicas, como actividade ictiotóxica, citotóxica, anti-inflamatória e antagonista. Estudos de citotoxicidade *in vitro* mostraram que furano cembranóides e decariol, isolados de *Nephthea* spp. e *Sarcophyton chebonnieria*, são eficazes contra várias linhas celulares tumorais (epitélio gástrico, mama e fígado) (com valores de GI₅₀ variando de 0.15 a 8.6 µg mL⁻¹) por meio da interrupção do ciclo celular na fase G2/M. Além disso, o crassumolide C isolado pela primeira vez do coral mole *Lobophytum crissum*, inibe o acumular das proteínas pró-inflamatórias iNOS e COX-2 a 10 µM, além de ter um efeito citotóxico para células cancerígenas Ca9-22 com IC₅₀ de 1.7 µg mL⁻¹ em comparação com a doxorubicina [74].

6. Antioxidantes de origem marinha

A identificação de fontes marinhas de antioxidantes naturais inclui a preparação de extractos brutos totais ou sequenciais da biota marinha e a avaliação da sua actividade antioxidante como primeiro passo. Uma segunda etapa é o isolamento, purificação e identificação de compostos naturais com actividade antioxidante. Em alguns casos, segue-se uma terceira etapa, que é a cópia de compostos antioxidantes naturais por síntese química. Muitos organismos marinhos que fornecem antioxidantes já são conhecidos e muitos continuam a ser identificados. Uma tendência para transformar resíduos e subprodutos da biota marinha em recursos tem sido observada ultimamente [111], [112].

É evidente que substâncias com actividade antioxidante podem ser derivadas de uma vasta gama de macro- (algas marinhas, pepinos, peixes e invertebrados – esponjas, corais moles, e crustáceos) e microrganismos marinhos (microalgas, bactérias e fungos). Alguns dos compostos com actividade antioxidante encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4 – Compostos marinhos com actividade antioxidante (adaptada de [113]).

Composto	Classe	Fonte	EC ₅₀
Aspercalasina I	Alcalóides do citocalasano		77.8 µM
2-metoxicarbonil-4,5,6-trihidroxi-3-metil-benzaldeído	Heterocíclico	Fungo <i>Mycosphaerella</i> sp. SYSU-DZG0 associado a manguezais	85.8 µM
1,3-di-hidro-5-metoxi-7-metilisobenzofurano	Heterocíclico		59.1 µM
Epicocolídeo	Heterocíclico		16.3 µM
Hexaricinas F	Policetido tipo pradimicina	<i>Streptosporangium</i> sp. CGMCC 4.7309	(DPPH•): 2.9 µM; (•OH): 619 µM; (•OH): 83 µM
Hexaricinas G		derivado de sedimentos marinhos	(DPPH•): 2.7 µM; (•OH): 519 µM; (•OH): 139 µM

6.1. Invertebrados marinhos

Os corais moles marinhos contêm uma variedade de metabolitos secundários com diversas actividades biológicas, incluindo antioxidantes, citotóxicas e outras. Foi descoberto que os extractos de maceração de metanol-acetato de etilo (1:1) evaporados de *Menella* branca sp. (com valores de IC₅₀ de 0.056 µg/mL), apresentou a maior actividade antioxidante entre vários corais moles, nomeadamente *Junceella juncea*, *Cavernularia* sp., *Menella* branca sp., *Menella* castanha sp., *Virgularia* sp., *Sinularia compressa*, *Sinularia variabilis* e *Sinularia polydactyla*, recolhidas no Golfo Pérsico [114].

Ao comparar o potencial antioxidante e o efeito antiproliferativo para células cancerígenas de duas substâncias desconhecidas, a sinularina (Figura 13) e a dihidrosinularina (Figura 13), derivada de corais moles concluiu-se ambas reagem prontamente com os radicais DPPH, ABTS e hidroxilo, demonstrando uma actividade geral de eliminação de radicais. Tanto a sinularina quanto a dihidrosinularina também mostram a indução da redução do Fe⁺³ e da capacidade quelante do Fe⁺², que fortalecem as suas actividades antioxidantes. A sinularina apresenta uma maior capacidade antioxidante do que a dihidrosinularina. O ensaio de trifosfato de adenosina (ATP) indicou um efeito antiproliferativo mais forte com a sinularina do que com a dihidrosinularina em células de cancro da mama, pulmão e fígado [115].

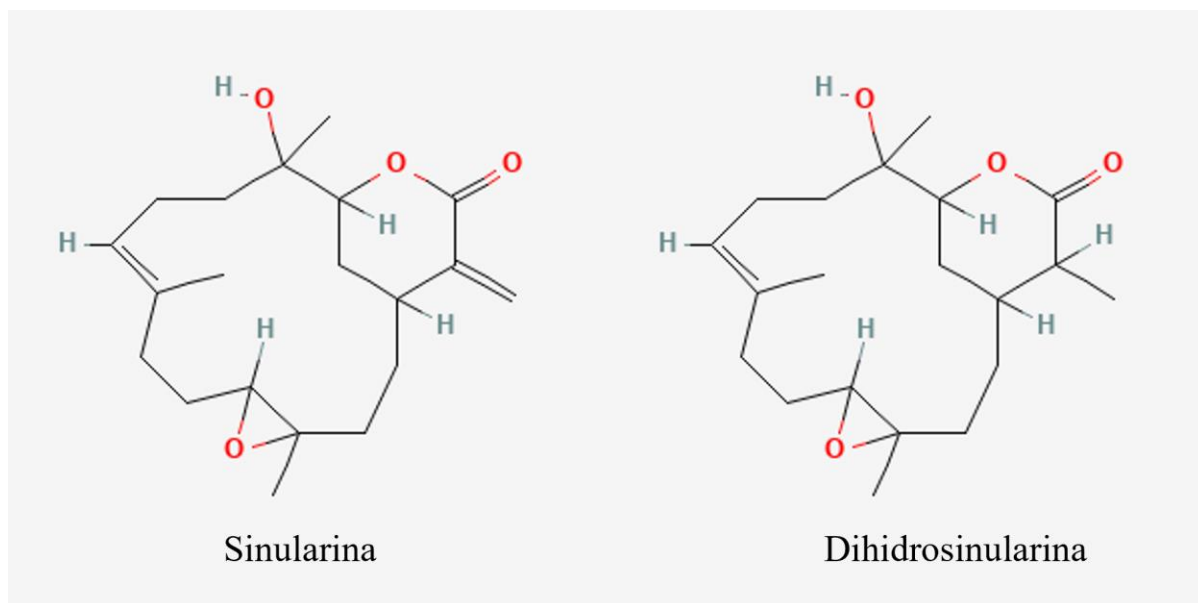


Figura 13 – Estrutura química de alguns compostos com actividade anticancerígena derivados de invertebrados marinhos [30].

As esponjas marinhas são algumas das principais fontes de substâncias antioxidantes. Esponjas marinhas do género *Suberea* (*Aplysinellidae*) são reconhecidas como produtoras de derivados da bromotirosina, que apresenta uma diversidade estrutural, variando de moléculas monoméricas simples a esqueletos moleculares mais complexos com vários potenciais biológicos e farmacológicos [111], [116]. Foi demonstrado experimentalmente que a *Streptomyces* sp. estirpe NMF6 associada à esponja marinha *Diacarnus ardoukoba*, pode produzir metabolitos secundários com várias actividades, nomeadamente, antioxidante (comprovada por ensaios de DPPH, FRAP e fósforo-molibdênio), antimicrobiana, anticancerígena e antiviral [117].

Os caranguejos também são reportados como fontes de substâncias antioxidantes. Os hidrolisados de alcalase do caranguejo *Grapsus albolinea* contêm peptídeos bioactivos com potentes actividades antioxidantes e antibacterianas que são afectadas pelo nível de hidrólise [118]. A bioacumulação de antioxidantes, metais pesados e enzimas metabólicas no caranguejo *Scylla serrata*, de três regiões diferentes de Tuticorin na costa sudeste da Índia também foi estudada [119].

6.2. Pepinos-do-mar

Pepinos-do-mar de diferentes locais do mundo são apresentados em vários estudos como uma fonte económica de antioxidantes. Foi descoberto num estudo [120] que o *Holothuria leucospilotato* é a melhor fonte de compostos antioxidantes, pois os seus extractos metanólicos

apresentam a maior actividade antioxidante ($IC_{50} = 9.66 \pm 0.15 \text{ mg mL}^{-1}$) dentre os 16 pepinos-do-mar indonésios dos géneros *Actinopyga*, *Bohadscia*, *Holothuria*, *Pseudocolochirus* e *Sticopus*. A maior actividade antioxidante foi encontrada na espécie *Holothuria atra* ($IC_{50} = 14.22 \pm 0.87 \text{ } \mu\text{g } \mu\text{L}^{-1}$) entre os 21 pepinos-do-mar indonésios avaliados [121]. Os hidrolisados de pepino-do-mar, *S. japonicas*, preparados por enzimas de grau alimentício (alcalase, α -quimotripsina, flavoenzima, kojizima, neutrase, papaína, pepsina, protamex e tripsina), demonstraram uma forte actividade antioxidante *in vitro* e *in vivo* contra o ensaio indutor de stress oxidativo através do H_2O_2 [122].

Os extractos altamente concentrados de acetonitrilo/trifluoroacético, metanol e água/metanol de um dos pepinos-do-mar mais recolhidos na Turquia, *Holothuria tubulosa* Gmelin 1791, demonstraram actividade antioxidante próxima à dos agentes antioxidantes de referência [123]. Altas actividades antioxidantes, avaliadas por ensaios ABTS e DPPH, TAC e FRAP, foram encontradas no extracto de tegumento de *Holothuria tubulosa* (lagoa Bizerta no norte da Tunísia) [124]. Foram reportadas por Ding *et al* [124], as actividades antioxidante e anti-melanogénica de um extracto ultrassónico de pepino-do-mar vermelho *Stichopus japonicas* (*S. japonicas*).

6.3. Peixes

Foi demonstrado que a cartilagem de *Raja porosa* fornece um polissacarídeo relativamente uniforme, sulfato de condroitina (SC). Este SC exhibe uma eliminação de radicais livres mais eficaz do que o SC de tubarão. Isso indica o potencial do polissacarídeo para promover resistência ao stress oxidativo e actuar como agente antioxidante [125]. Em outro estudo utilizaram o peixe, *Sardina pilchardus roe*, como fonte lipídica para produzir lipossomas como carregadores com bioactividades antioxidantes e anti-inflamatórias. Os ensaios de eliminação de radicais demonstram que os roessomas do peixe neutralizam eficientemente os radicais de peróxido, hidroxilo e óxido nítrico [126].

6.4. Macroalgas

A maior actividade antioxidante de extractos de algas castanhas, seguidas de vermelhas e verdes, é demonstrada em vários estudos [111], [124], [125]. Um outro estudo confirma isso através de uma análise complexa de cinco algas marinhas verdes, castanhas e vermelhas, raramente investigadas e mais amplamente distribuídas (*Ulva rigida*, *Chaetomorpha linum*, *Gelidium crinale*, *Cystoseira barbata* e *Cystoseira crinite*), as quais relacionadas à sua

utilização como matéria-prima para as indústrias alimentícia, farmacêutica e cosmética [127]. Também foi reportada elevada actividade antioxidante de extractos de acetato de etilo e diclorometano de *Libertia chilensis*, recolhidas na costa chilena [128]. As maiores actividades antioxidantes encontradas em metanol e extractos aquosos de 15 macroalgas marinhas castanhas, seguidas pelas vermelhas e verdes, da costa brasileira são outra confirmação [129].

6.5. Fungos

Os mangais são apresentados como um paraíso fúngico. Vários fungos marinhos isolados de algas castanhas, vermelhas e verdes, assim como de corais moles e esponjas vermelhas, azuis e pretas, são apresentados como tendo um potencial medicinal. Metabolitos fúngicos, derivados de *Penicillium flavigenum*, isolados em água hipersalina, demonstraram ter actividades antioxidantes e antiproliferativas [130].

Um estudo reportou que os fungos endofíticos associados a esponjas menos exploradas são excelentes fontes de moléculas bioactivas. Avaliados com bioensaios, 19 fungos endofíticos, isolados de três esponjas marinhas (utilizando o meio de Sabouraud Dextrose Agar), *Tedania anhelans*, *Myxilla arenaria* e *Callyspongia fibrosa*, recolhidas ao longo das costas leste e oeste da Índia, demonstram propriedades antioxidantes, anticancerígenas, e/ou actividades anti-inflamatórias [131].

Parece existir o efeito protector *in vitro* do extracto do fungo marinho *Aspergillus puulaauensis* TM124-S4 em fibroblastos humanos primários stress-induzidos por H₂O₂. A alteração na transcrição de genes revela que o extracto de *A. puulaauensis* TM124-S4 exhibe propriedades de protecção da pele mediando a proliferação celular, a resposta antioxidante, a hidratação da pele e a reparação do ADN. Os extractos também modulam a expressão de genes envolvidos na pigmentação e envelhecimento da pele [132].

6.6. Bactérias

As actividades antioxidantes e antibacterianas promissoras de uma nova estirpe de actinobactéria marinha Gram⁺ (Alang, Golfo de Khambhat, Gujarat), foram apresentadas por Dholakiya *et al* [133]. Alguns autores verificaram que, entre as bactérias isoladas em extractos de sedimentos marinhos, as de *Streptomyces* sp. SCS525 mostraram uma forte actividade antioxidante. O fracionamento guiado por bioensaios e análises de dados espectroscópicos levaram à identificação de dois compostos antioxidantes, gramicidina A e gramicidina B, que são conhecidos por inibir a proteína GCS relacionada à via do policetídeo tipo III e a

germinação de esporos. Os resultados experimentais sugerem que antioxidantes seguros e de baixo custo podem ser produzidos a partir de bactérias marinhas em larga escala [134].

6.7. Microalgas

É explorada a geração de antioxidantes de microalgas, bem como sua capacidade de eliminar radicais livres, com ênfase nos esteróis, vitaminas e compostos fenólicos que as microalgas criam [135]. O potencial antioxidante de extractos metanólicos das microalgas *Dunaliella salina*, *Tetraselmis chuii* e *Isochrysis galbana*, clone Tahiti, parece depender do teor de fenol total medido pelo ensaio DPPH [136]. Os extractos da microalga *Nannochloropsis oculata* apresentaram actividade antioxidante, antibacteriana e anticancerígena *in vitro*, fornecendo terpenóides juntamente com carotenóides, polifenóis e ácidos gordos [137]. Noutro estudo foram demonstrados os benefícios antioxidantes e anti-inflamatórios da microalga *Nannochloropsis gaditana* na diabetes mellitus induzido por estreptozotocina em ratos Wistar [138]. De acordo com algumas fontes várias microalgas, incluindo *Galdieria sulphuraria*, *Ettlia carotinoso*, *Neochloris texensis*, *Chlorella minutissima*, *Stichococcus bacillaris*, *Schizochytrium limacinum*, *Cryptocodinium cohnii* e *Chlorella vulgaris*, mostraram alta eliminação de radicais e boa actividade citotóxica em extractos brutos [139]. [139]

7. Anti-inflamatórios de origem marinha

A inflamação é a resposta inespecífica do organismo a estímulos nocivos que têm potencial para danificar os tecidos e causar doenças no corpo humano. O reconhecimento dessa resposta activa o sistema imunológico que resulta na libertação de reguladores anti-inflamatórios [140]. A inflamação é um dos principais problemas na sociedade devido ao aumento da poluição ambiental e exposição a substâncias químicas nocivas. Esta pode ser tratada conhecendo a sua causa, eliminando as células mortas e também reparando os tecidos danificados. Às vezes, o processo de renovação tecidual não ocorre devido à presença de patogénicos que resultam em danos persistentes no local e levam a graves problemas de saúde [141]. Portanto, os anti-inflamatórios são fundamentais para a evolução da história humana. Com a extracção de componentes notáveis de espécies marinhas vivas, uma melhoria emergente foi alcançada no departamento de desenvolvimento de novos fármacos e sintéticos com um potencial anti-inflamatório [142]. O detalhe da actividade anti-inflamatória é mostrado na Tabela 5.

Tabela 5 – Espécies de algas com reconhecidas propriedades anti-inflamatórias (adaptada de [143], [144])

Composto	Tipo	Fonte	Aplicação
1,1-diphenil-2-picrilhidrazil	Extracto aquoso	<i>G. tenuistipitata</i>	Estabilizador de radicais livres, anti-inflamatório
Ácido algínico	Polissacárido aniônico	<i>S. wightii</i>	Anti-inflamatório
3-bromo-4,5-dihidroxibenzaldeído	Bromofenol natural	Algas vermelhas	Antioxidante, anticancerígeno e anti-inflamatório
Vidalols A e B	Composto fenólico isolado	<i>Vidalia obtusaloba</i>	Anti-inflamatório
Fucoxantina	Extracto bruto de alga marinha	<i>S. vestitum</i> e <i>H. pseudospicata</i>	Antioxidante, anticancerígeno e anti-inflamatório
Polissacarídeos Sulfatados	Polissacarídeo	<i>Porphyra haitanensis</i>	Redução de 34.2% no nível de IgE no modelo de alergia de murganhos induzida por tropomiosina
Polissacarídeo	Polissacarídeo	<i>Digenea simplex</i>	87.5% de redução do volume de edema nas patas de murganhos activados por carragenina a 60 mg/kg
Polissacarídeos Sulfatados	Polissacarídeo	<i>Caulerpa mexicana</i>	redução de 43 e 53% do volume de edema e infiltração neutrofilica em patas de rato activadas por carragenina a 20 mg/kg, respectivamente; 44 e 37% de redução do volume de edema em patas de rato activadas por dextrano e histamina a 20 mg/kg, respectivamente
Polissacarídeos Sulfatados	Polissacarídeo	<i>Caulerpa racemosa</i>	redução de 33.96 e 53.78% na contagem de neutrófilos na cavidade peritoneal e nas patas de ratos activados por carragenina a 1 mg/kg, respectivamente; 79.3 e 47.36% de redução do volume de edema em patas de murganhos activados por carragenina e dextrano a 1 mg/kg, respectivamente
Neoechinulina B	Alcalóide	<i>Eurotium</i> sp. SF-5989	60% de inibição da produção de NO em células amiloide-β 1–42 activadas por BV-2 a 100 μM
Chaetoglobosina Fex	Alcalóide	<i>Chaetomium globosum</i> QEN-14	56.7 e 50.1% de inibição da produção de TNF-α e IL-6 em macrófagos RAW 264.7 activados por LPS a 2 μg/ml, respectivamente
Lectina	Proteína	<i>Caulerpa cupressoides</i>	Redução de 98.5 e 98% das contagens de leucócitos e atividade da mieloperóxidase no líquido de lavagem sinovial da articulação temporomandibular de ratos, em ratos activados com <i>zymozan</i> a 10 mg/kg, respectivamente
Lectina	Proteína	<i>Holothuria grisea</i>	68% de inibição da migração de neutrófilos para a cavidade peritoneal em ratos activados por carragenina a 1 mg/kg; Redução de 81.6% da atividade da mieloperóxidase em ratos ativados por carragenina a 10 mg/kg
Derivados xantonas 3	de Outros	<i>Stachybotrys</i> sp. HH1 ZSDS1F1-2	IC ₅₀ da atividade da COX-2 foi de 10,6 μM
Derivados xantonas 4	de Outros	<i>Stachybotrys</i> sp. HH1 ZSDS1F1-2	IC ₅₀ da atividade da COX-2 foi de 8,9 μM
Derivados xantonas 11	de Outros	<i>Stachybotrys</i> sp. HH1 ZSDS1F1-2	IC ₅₀ da atividade COX-2 foi de 34.3 μM

Dois compostos bioativos, avarol e avarone (Figura 14), isolados de esponjas marinhas mostraram actividade anti-inflamatória contra diferentes tipos de doenças dermatológicas como infiltração leucocitária e inflamação da derme e epiderme [145]. Derivados de 6-bromoindol separados da esponja marinha *Geodia barretti* apresentaram uma resposta anti-inflamatória [146].

Uma hidroquinona (cimopol, Figura 14) foi isolada de *Cymopolia barbata* para a inibição da produção da síndrome derivada do veneno de abelha PGA 2 [147]. O floridosido (Figura 14), isolado de *Laurencia undulata* (uma alga vermelha comestível) foi utilizado como agente inibidor da actividade oxidativa desencadeada por radicais livres [148]. Os florotaninos são derivados fenólicos, separados de algas castanhas, utilizados como inflamatórios inibidores de células de microalgas contra TNF- α e IL-6 [149]. O ácido araquidónico (Figura 14) é utilizado como pioneiro de reguladores inflamatórios como os leucotrienos [150].

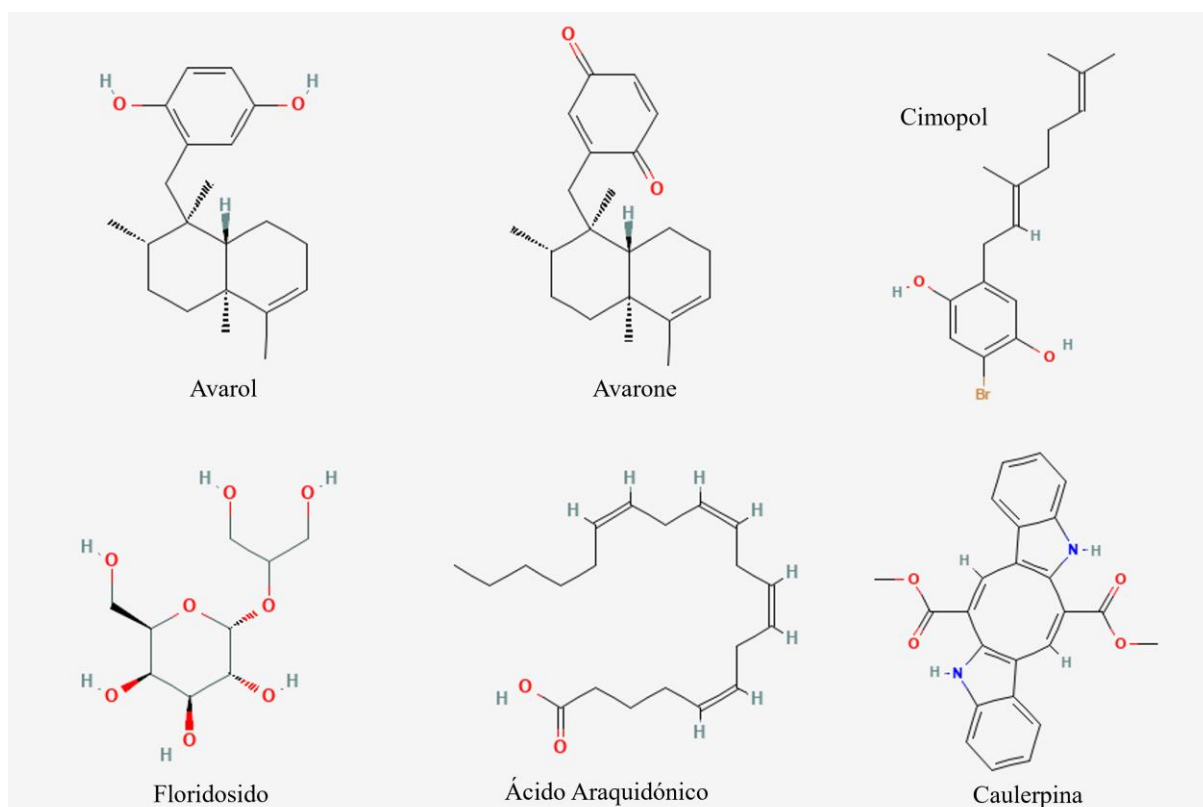


Figura 14 – Algumas estruturas químicas dos fármacos com actividade anti-inflamatória [30].

Os metabolitos secundários de algas marinhas apresentam uma complexidade estrutural e funcional maior do que os equivalentes terrestres [151]. Uma grande variedade de compostos anti-inflamatórios foi isolada de algas marinhas durante as últimas décadas. As propriedades desses bioativos são de maior consideração porque fornecem uma proteção necessária contra patogénicos inflamatórios. O ácido algínico foi extraído do *Sargassum wightii* e é utilizado

como agente inibitório para o tratamento de artrite, edema da pata e redução de enzimas em ratos [151]. Cermak *et al* [152], relataram que a produção de um tipo específico de ácidos gordos na espécie de alga *Planktochlorella nurekisto* funciona como inibidores eficazes, com concentração variável entre 0.75-6 mg/mL, contra uma variedade de estirpes bacterianas, incluindo *E. coli*, *Salmonella enterica*, *Salmonella enterica*, *Lactobacillus johnsonii* e *Campylobacter jejuni*.

A caulerpina (Figura 14) extraída de algas caulerpa verde, composta por dois grupos indol, exibiu actividade anti-inflamatória [153]. O extracto aquoso de *G. textorii*, quando aplicado para teste na concentração de 100 µg/mL, não se observa a prevenção da agregação plaquetária causada pelo ADP e colagénio. Várias espécies do gênero *Gracilaria* são compostas por PGE2 que actuam fisiologicamente em diferentes partes do corpo e causam temperatura alta, pressão arterial baixa, dilatação muscular e inibição de secreções gástricas [144].

Existem muitos outros compostos que foram isolados de diferentes algas (p. ex., licopeno) mostraram actividades anti-inflamatórias promissoras. A maioria das espécies de esponjas com inúmeras características estruturais e propriedades terapêuticas distintas produzem moléculas potencialmente activas com resposta anti-inflamatória [144].

8. Medicamentos de origem marinha, ensaios clínicos e perspectivas futuras

Nas últimas décadas a política de Crescimento Azul em países europeus e não europeus produziu um grande impulso nas ciências marinhas aplicadas, abrangendo a pesquisa de novas moléculas bioativas em organismos marinhos. A maioria dos compostos marinhos em uso e em ensaios clínicos são medicamentos para o tratamento do cancro, e muitos deles são conjugados ao anticorpo para formar conjugados anticorpo-fármaco (CAFs). Dor intensa, infecções virais, hipertrigliceridémia, obesidade, Alzheimer e outras doenças do SNC são outras condições-alvo para esses fármacos. Este capítulo resume os medicamentos marinhos de última geração com foco nos resultados mais bem-sucedidos no campo da farmacologia marinha.

8.1. Medicamentos marinhos em comercialização

Actualmente, são quinze os medicamentos isolados em organismos marinhos que chegaram ao mercado farmacêutico da UE e/ou dos EUA (Tabela 6) dos quais quatro receberam aprovação nos últimos três anos [3]. São principalmente agentes anticancerígenos (doze em quinze); no

entanto, dor crónica, hipertrigliceridemia e infecções virais também são áreas com fármacos aprovados. Algumas estruturas químicas dos fármacos de origem marinha comercializados estão apresentadas nas figuras 15 e 16.

Tabela 6 – Medicamentos autorizados pela EMA e/ou FDA (adaptada de [2], [3]).

Princípio Activo	Nome comercial	Data de introdução no mercado	Fonte natural	Classe química	Utilização clínica
Citarabina (Ara-C)	Cytosar-U® Aracytin®	1969 (FDA)	Esponja	Nucleósido	Leucemia
Vidarabina	C.- Hospira Vira-A	1976 (FDA)	Esponja	Nucleósido	Antivírico
Fludarabina	Fludara®	1992 (FDA) 1994 (EMA)	Esponja	Nucleósido	Leucemia
Ziconotida	Prialt®	2004 (FDA) 2005 (EMA)	Molusco	Péptido	Dor crónica
Ésteres etílicos de ácido ômega-3	Lovaza® (US) Eskim® (EU) e outros Arranon®	2004 (FDA) 2005 (EMA)	Peixe	Ácidos gordos polinsaturados	Hipertrigliceridémia
Nelarabina (506U78)	(US) Atriance® (EU)	2005 (FDA) 2007 (EMA)	Esponja	Nucleósido	Leucemia
Trabectedina (ET-743)	Yondelis®	2007 (EMA) 2015 (FDA)	Tunicado	Alcalóide	Cancro de ovário, sarcoma de tecidos moles
Eribulina (E7389)	Halaven®	2010 (FDA) 2011 (EMA)	Esponja	Macrólido	Cancro da mama
Brentuximab vedotina (SGN-35)	Adcetris®	2011 (FDA) 2012 (EMA)	Esponja/ cianobactéria	CAF	Linfomas
Lurbinectedina	Zepzelca®	2020 (FDA)	Tunicado/ molusco	Alcalóide	Cancro do ovário
Polatuzumab vedotina (DCDS-4501A)	Polivy®	2019 (FDA) 2020 (EMA)	Molusco/ cianobactéria	CAF	Cancro da mama
Enfortumab vedotina (ASG-22ME)	Padcev®	2019 (FDA) 2021 (EMA)	Molusco/ cianobactéria	CAF	Cancro urotelial
Belantamab mafodotina	Blenrep®	2020 (FDA) 2020 (EMA)	Molusco/ cianobactéria	CAF	Mieloma múltiplo
Tetrodotoxina	Tectin®	Canadá Comercialização <i>off label</i> [154]	Peixe Baiacu	Alcalóide	Dor crónica
Plitidepsina	Aplidin®	2018 ATGA	Tunicado	Depsi-peptídeo cíclico	Mieloma múltiplo, linfoma de células T, leucemia

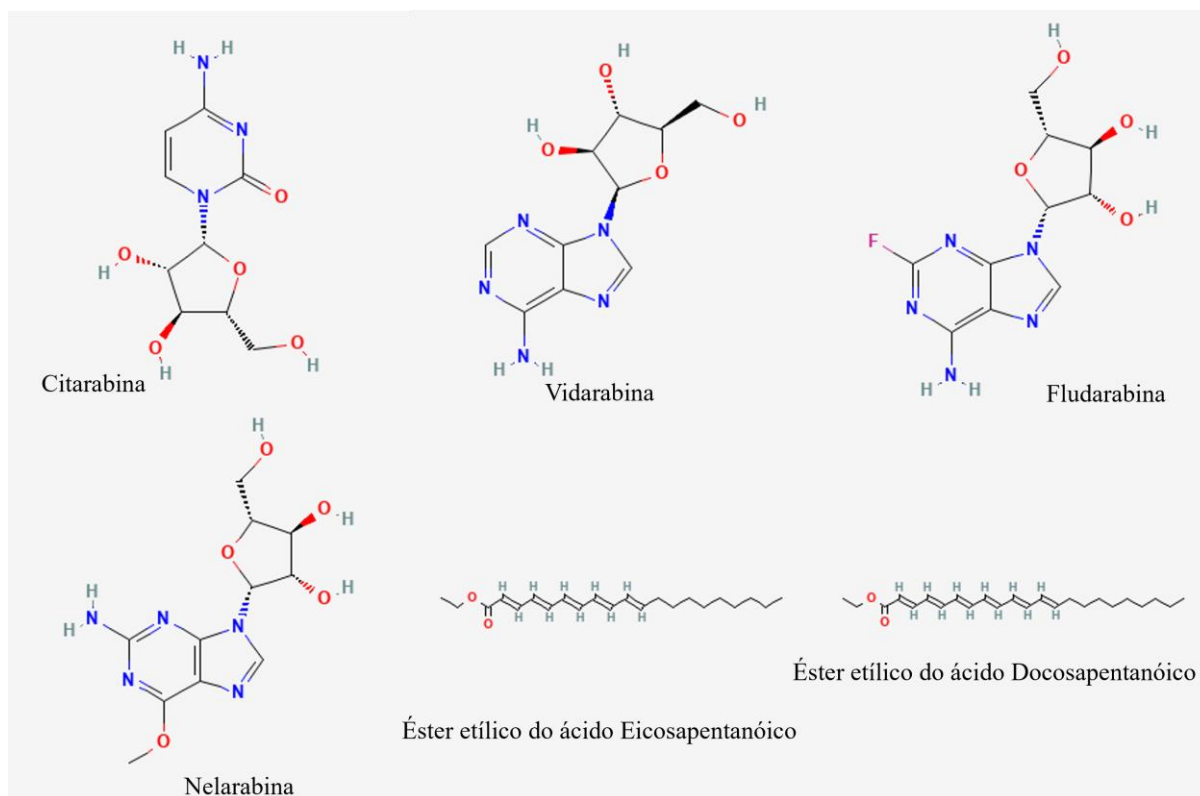


Figura 15 – Estruturas químicas de fármacos marinhos aprovados ou em ensaios clínicos [30].

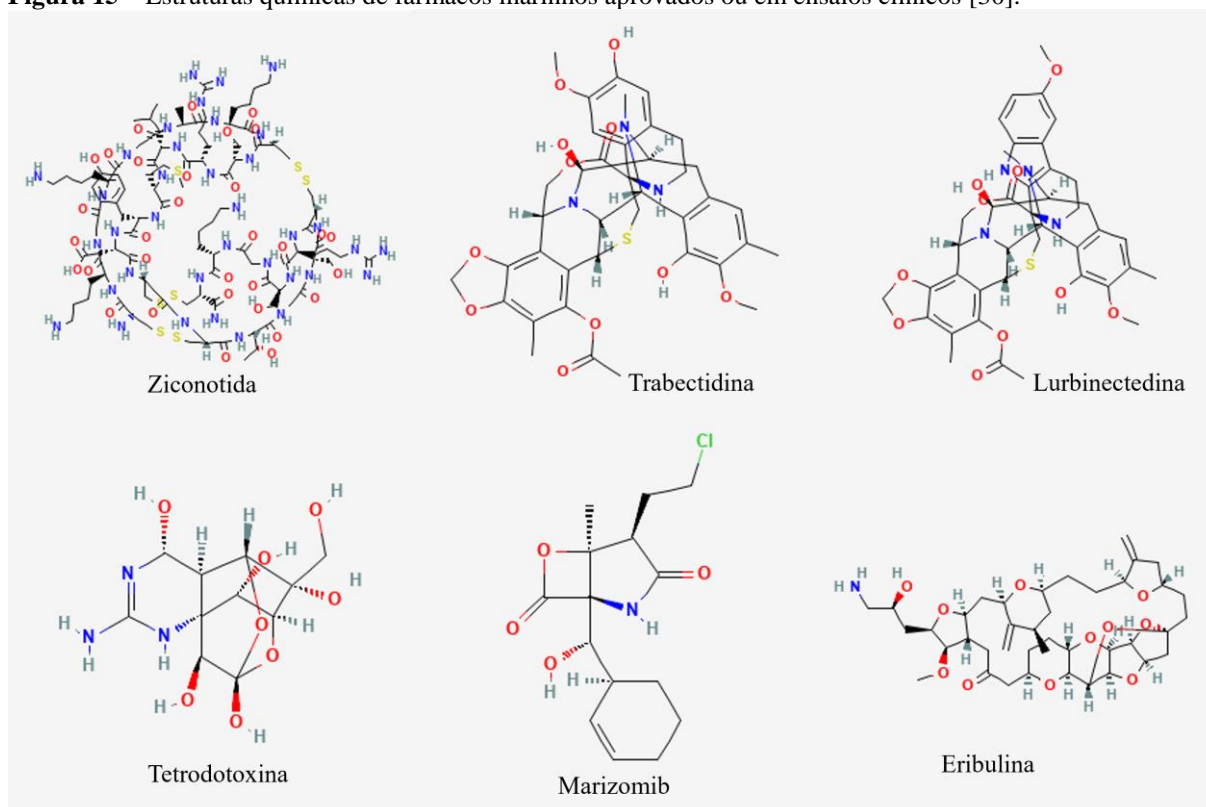


Figura 16 – Estruturas químicas de fármacos marinhos aprovados ou em ensaios clínicos [30].

8.2. Novos medicamentos marinhos em ensaios clínicos

Entre os medicamentos ainda não comercializados na UE ou nos EUA, há nove medicamentos em fase III de ensaios clínicos de origem marinha, ou com um componente marinho, enquanto nove estão na Fase II e dezanove na Fase I (Tabela 7).

Tabela 7 – Medicamentos marinhos em ensaios clínicos subdivididos nas três fases de investigação clínica [18].

Princípio Activo	Fonte natural	Classe química	Utilização clínica
Fase I			
GTS-21 (DMXBA)	Verme	Alcalóide	Obesidade
Samrotamab vedotina	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
Sirtratumab vedotina (ASG-15ME)	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
SGN-CD48A	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
ALT-P7	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
ARX788	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
Upifitamab rilsodotina (XMT-1536)	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
AGS62P1	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
Cofetuzumab pelidotina (ABBV-647)	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
ZW-49	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
MRG003	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
STRO-002	Esponja	FACs	Cancro
MORAb-202	Esponja	FACs	Cancro
RC-88	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
SGN-B6A	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
SGN-CD228A	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
FOR-46	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
A-166	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
STI-6129	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Amiloidose
Fase II			
Briostatina	Briozoário	Macrólido lactona	Alzheimer
Plocabulina (PM060184)	Esponja	Policétideo	Cancro
Tisotumab vedotina	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
Ladiratumab vedotina (SGN-LIV1A)	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
Telisotuzumab vedotina	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
CAB-ROR2 (BA-3021)	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
CX-2029	Molusco/ Cianobactéria	CFP	Cancro
W0101	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro
K-001	Microorganismo	Peptidoglicano	Cancro
Fase III			
Tetrodotoxina	Baiacu	Alcalóide	Dor crónica
Plinabulina (NPI-2358)	Fungo	Dicetopiperazina	Cancro
Marizomib (salinosporamide A)	Actinomicetos	γ -lactam- β -lactone	Cancro
Plitidepsina	Tunicado	Depsipéptido	COVID-19
K-001	Microorganismo	Peptidoglicano	Cancro
Lurbinedina (PM01183)	Forma sintética de tunicado	Alcalóide	Cancro de pulmão de células pequenas; Cancro do ovário
Depatuzumab mafodotina (ABT-414)	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Glioblastoma multiforme
Enfortumab vedotina (ASG-22ME)	Molusco/ Cianobactéria	FACs	Cancro urotelial
Marizomib (NPI-0052)	Bactéria	Beta-lactona	Glioblastoma

8.2.1. Compostos Marinhos em Fase I

Um ensaio clínico de fase I avalia a eficácia, segurança, efeitos adversos, dose ideal e tempo de duração de um novo tratamento. Também pode avaliar o método de administração apropriado para uma nova terapia (por exemplo, administração oral, infusão intravenosa ou injeção), bem como a forma como a terapia interage com o corpo. Para encontrar a dose mais alta que não tenha efeitos secundários negativos, a dose geralmente é aumentada um pouco de cada vez. Raramente, os doentes que não tiveram resposta farmacológica a outros tratamentos participam nos ensaios clínicos de fase I. Estes ensaios ocasionalmente utilizam entre 20 a 100 voluntários saudáveis [155] e têm a duração de meses [156].

Cerca de dezanove medicamentos marinhos estão em investigação clínica, nomeadamente na Fase I (Tabela 7) e dezassete deles são FACs feitos com derivados da dolastatina, ou seja, MMAE, MMAF, auristatina 0101, auristatina F hidroxipropilamida (AF-HPA, XMT-1267), amberstatina (A5269), a variante MMAF AGL-01250 e duostatina 3 (Figura 17 e 18).

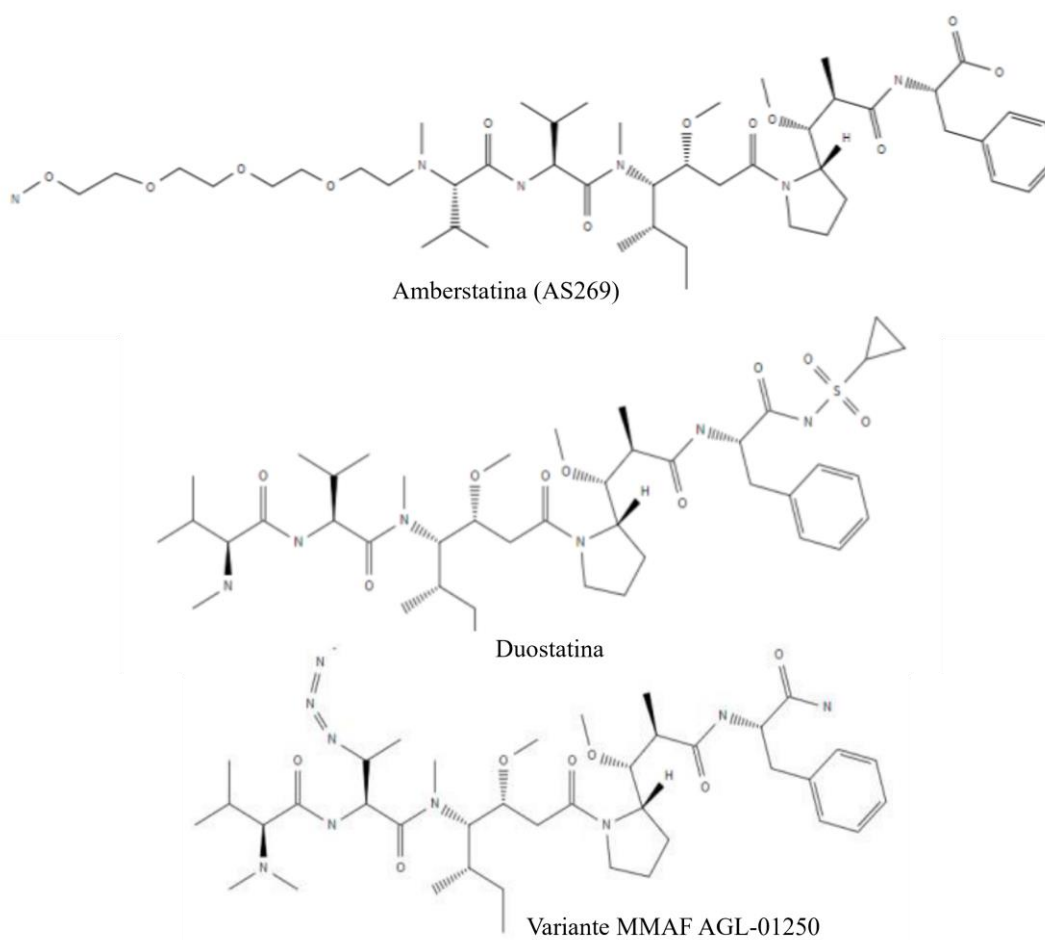


Figura 17 – Estruturas químicas de fármacos marinhos em ensaios clínicos de fase I (adaptada de [3]).

Entre esses FACs, somente o STI-6129 é estudado para uma terapêutica diferente do cancro, ou seja, a doença rara amiloidose de cadeia leve (AL), que na verdade tem semelhança com o mieloma múltiplo e às vezes está associada a esse cancro. Um outro FACs, MORAb-202, é constituído pelo composto marinho eribulina já comercializado como fármaco não conjugado, enquanto neste caso conjugado através de um ligante clivável por catepsina ao Mab humanizado farletuzumab, reconhecendo o antifolato receptor (FR)- α , super-expresso no cancro de ovário resistente à platina e outros cancros sólidos. Os resultados do primeiro estudo de fase I em 22 pacientes com cancro sólido avançado positivo para FR- α foram publicados recentemente, sugerindo a necessidade de investigação adicional para estabelecer claramente a dosagem apropriada e a utilidade clínica deste FACs [3], [157].

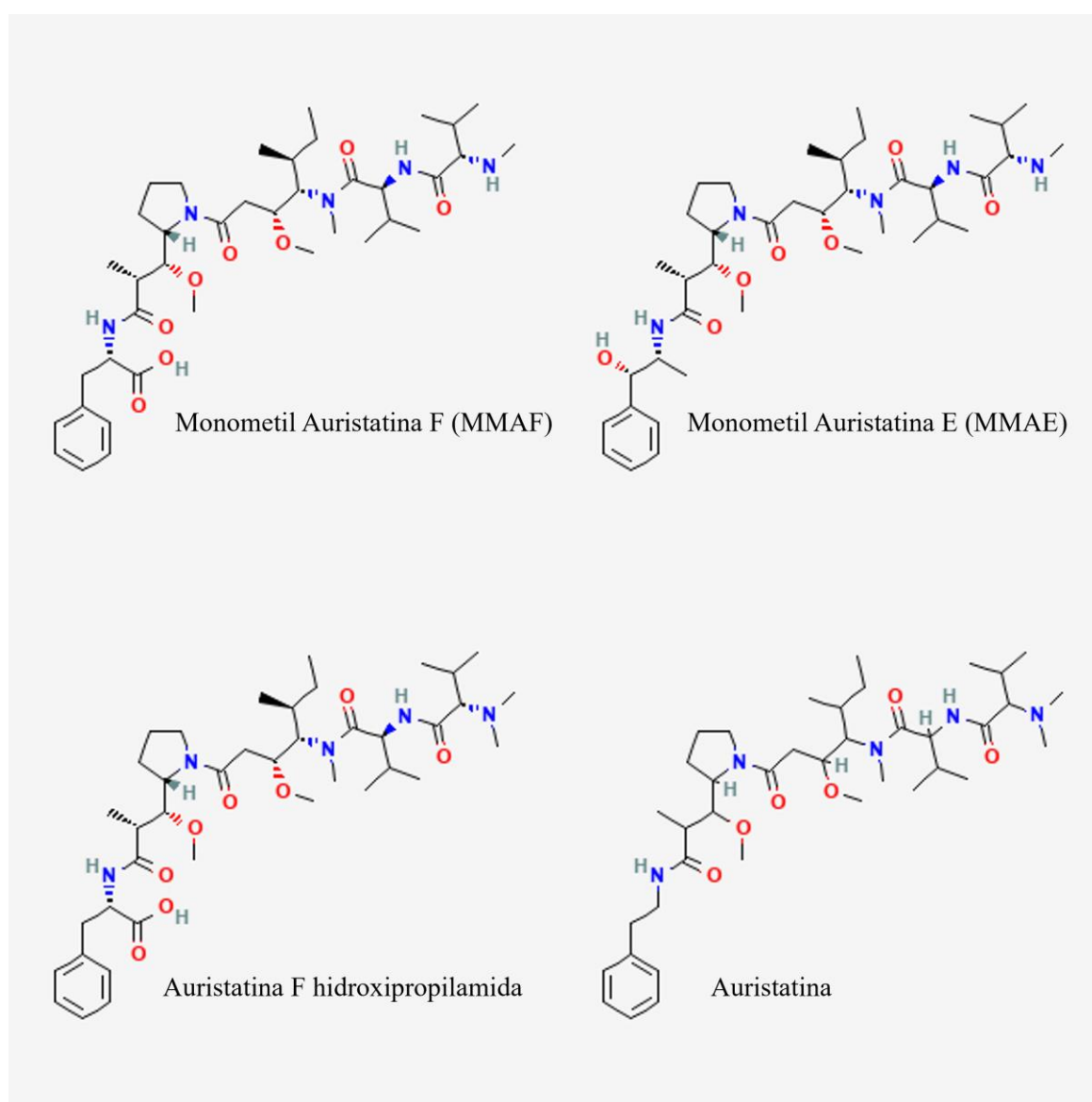


Figura 18 – Estruturas químicas de fármacos marinhos em ensaios clínicos de fase I [30].

O STRO-002 é outro FACS que não contém um derivado da dolastatina. Ele contém o composto antimitótico de ligação à tubulina, taltobulina (SC209, HI286) (Figura 19), um análogo sintético (derivado 3-aminofenil) do tripeptídeo hemiasterlina derivado da esponja *Hemiasterella minor*, conjugado com um outro Mab anti-FR- α (Mab humano SP8166) [158].

O GTS-21 (Figura 19) é outro fármaco que se encontra em fase I para uma doença não cancerígena. É uma molécula sintética derivada do alcalóide anabaseína, isolado do verme marinho intertidal *Amphiporus lactifloreus*. A sua actividade como agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$ (AChRs $\alpha 7$) pode ser também benéfica para a obesidade, para a qual está na fase I. Anteriormente foi avaliado como medicamento para a doença de Alzheimer em fase II [159].

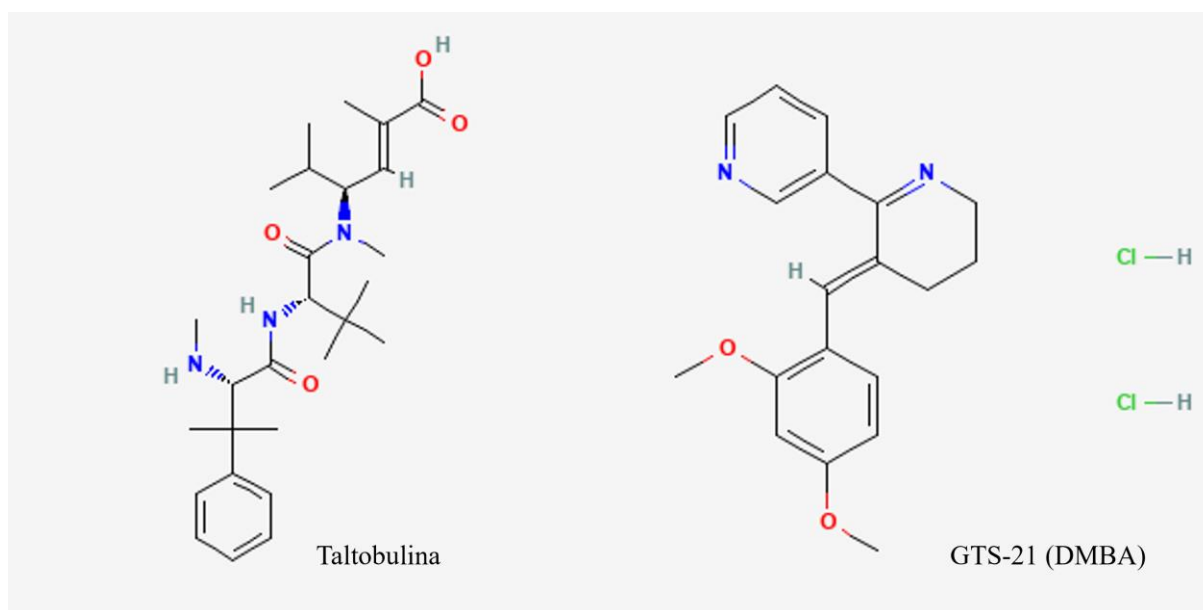


Figura 19 – Estruturas químicas da taltobulina e GTS-21 que se encontram em ensaios clínicos de fase I [30].

8.2.2. Compostos marinhos em Fase II

Os ensaios clínicos de fase II testam se um novo tratamento funciona para um certo tipo de cancro ou outra doença (por exemplo, se reduz um tumor ou melhora os resultados das análises e exames clínicos). Os ensaios clínicos de fase II também podem fornecer mais informações sobre a segurança do novo tratamento e como ele afecta o corpo (farmacocinética e farmacodinâmica) [155]. Estes ensaios podem ser realizados com várias centenas de pessoas com a doença/condição e têm uma duração de vários meses até 2 anos [156].

Neste momento cerca de nove medicamentos de origem marinha estão em ensaios clínicos de fase II (Tabela 7) e oito deles estão a ser investigados como agentes anticancerígenos. Dentre estes últimos, cinco são FACS, contendo anticorpos que reconhecem diferentes alvos antigénicos, ligados a moléculas citotóxicas marinho-derivadas. A toxina marinha é o análogo da dolastatina MMAE em cinco dos FACS (tisotumab vedotina, ladiratuzumab vedotina,

telisotuzumab vedotina, CAB-ROR2 e CX2029) e um derivado MMAE (auristatina 0101) (Figura 18) no medicamento W0101. O CAB-ROR2 foi produzido com uma nova tecnologia patenteada, denominada CAB (condicionalmente activos biológicos), em que a proteína seleccionada (neste caso o Mab) tem uma função, neste caso a ligação ao antigénio, que depende do ambiente tecidual. Outra tecnologia interessante foi utilizada para o CX-2029, que é um FACs específico; é de facto um conjugado de fármaco procorpo (PDC) onde o MMAE é desmascarado por proteases associadas ao tumor [160].

Ao contrário dos fármacos anticancerígenos de fase II supra citados, a plocabulina (PM060184) (Figura 20) não é um FACs, mas sim um policetídeo derivado da esponja *Lithoplocamia litistoides* que actua como um agente antimitótico muito potente, ligando-se a um sítio específico de β -tubulina com a possível actividade em tumores resistentes a outros inibidores da tubulina [3].

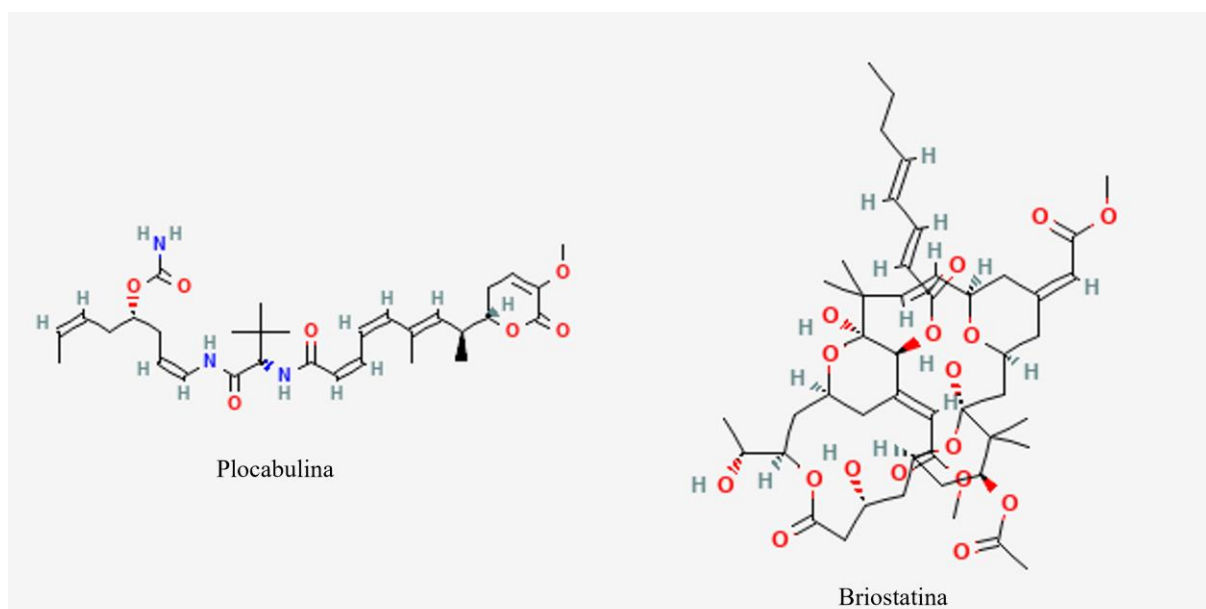


Figura 20 – Estruturas químicas da plocabulina e briostatina que se encontram em ensaios clínicos de fase II [30].

O último fármaco em fase II é a briostatina, um policetídeo macrocíclico (Figura 20) derivado de *Bugula neritina bryozoa* e que actua como potente indutor da proteína quinase C (PKC). Foi avaliado no passado como agente anticancerígeno, mas actualmente é avaliado apenas para Alzheimer. A possível utilidade terapêutica na doença neurodegenerativa deve-se ao facto de a ativação de PKC induz a síntese de proteínas úteis para neuroprotecção e processos de consolidação da memória de longo prazo [2], [161].

8.2.3. Compostos marinhos em Fase III

Os ensaios clínicos de fase III testam a segurança e comparam um novo tratamento em relação a um tratamento padrão. Estes ensaios podem avaliar qual o grupo de doentes com melhores taxas de sobrevivência ou menores efeitos secundários. Na maioria dos casos, os tratamentos passam para os ensaios clínicos de fase III somente após atingirem as metas dos ensaios clínicos de fase I e fase II [155]. Os ensaios clínicos de fase III podem incluir cerca de 300 a 3.000 voluntários que têm a doença ou condição, e poderão ter uma duração de 1 a 4 anos [156].

Dos nove fármacos marinhos que se encontram em ensaio clínico de fase III (Tabela 7), sete são agentes anticancerígenos. A plinabulina (NPI-2358) (Figura 21), é um composto da dicetopiperazina, análogo do composto natural fenilhistidina (também chamado de hamilida), derivado do fungo *Aspergillus ustus*, bloqueia a polimerização dos microtúbulos através do domínio de ligação à colchicina da β -tubulina [162], mas também exerce efeitos imunoestimuladores [163]; na verdade, está sob investigação em um estudo de fase III activo sem recrutamento combinado com o docetaxel para a terapêutica de fosforilase de cancro de pulmão de células não pequenas [3].

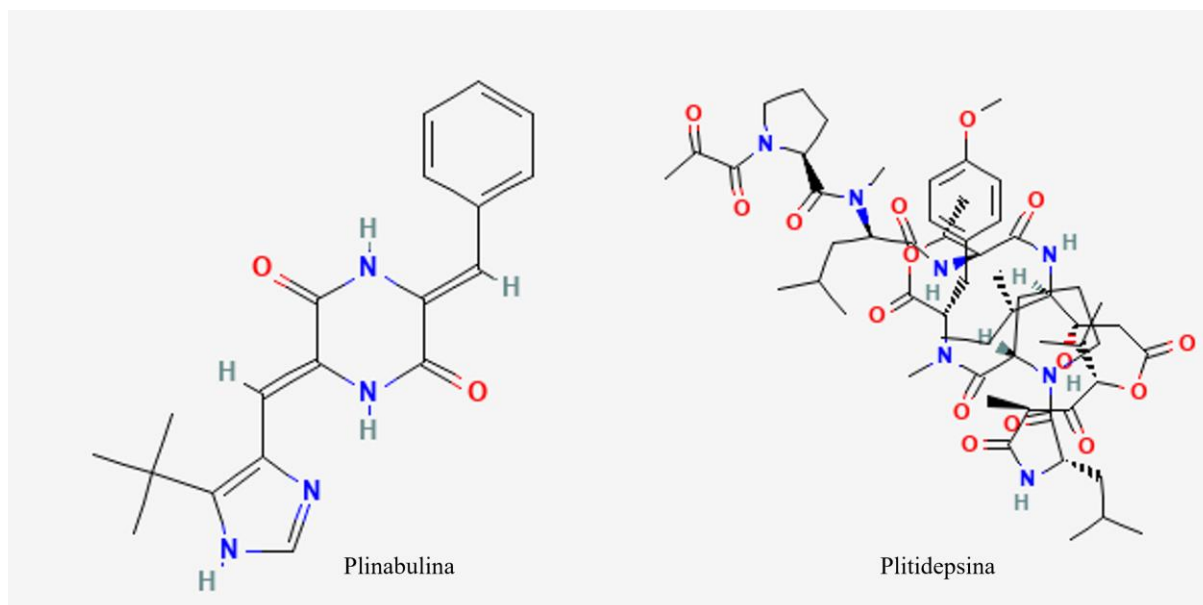


Figura 21 – Estruturas químicas da plinabulina e plitidepsina que se encontram em ensaios clínicos de fase III [30].

O fármaco marizomib (NPI-0052, salinosporamida A) (Figura 16), um β -lactona- γ -lactâmico, isolado no actinomiceto marinho *Salinispora tropica*, inibe a via ubiquitina-proteassoma [163], e está em avaliação para o tratamento de diferentes tipos de cancro, sólidos e não sólidos.

A tetrodotoxina (Figura 16) e a plitidepsina (Figura 21) são outros dois fármacos em estudo em ensaios clínicos de fase III. A plitidepsina é um depsipeptídeo cíclico descoberto num tunicado

marinho *Aplidium albicans*, e já é comercializado como Aplidin® (PharmaMar, Colmenar Viejo, Espanha) na Austrália para o tratamento do mieloma múltiplo (MM), mas está sob investigação em ensaios clínicos de fase III como agente anti-COVID 19, devido à sua potente inibição do factor de alongamento de tradução eucariótico eEF1A que determina a inibição da replicação viral [164]. A tetrodotoxina é um alcalóide muito tóxico, isolado do baiacu, peixe-porco espinho, que é investigado pelas suas propriedades analgésicas na dor moderada a severa, uma vez que bloqueia os canais de sódio de voltagem-dependentes (CSVDs) [154].

9. Conclusão

O maior e mais diversificado ecossistema da Terra é encontrado no ambiente marinho, mas a investigação sobre a farmacologia de organismos marinhos é limitada e a maior parte ainda permanece inexplorada. Desde a década de 1950, os PNM tornaram-se reconhecidos como recursos prospectivos e sustentáveis para substâncias farmacologicamente e cosmeticamente activas. Mais de 32.000 metabolitos derivados de fonte marinha foram identificados. Estas substâncias de ocorrência natural possuem uma ampla gama de potencialidades biológicas e modos de acção inovadores, tornando-as uma plataforma atrativa para a bioprospecção de produção farmacêutica, que visa encontrar novas moléculas com usos terapêuticos específicos. No momento, mais vinte potenciais candidatos estão em várias fases de ensaios clínicos, e cerca de oito terapêuticas eficazes de base marinha foram aprovadas para o gerenciamento de uma variedade de problemas médicos. Isso sugere o notável envolvimento das PNM no potencial da indústria farmacêutica e incentiva a busca de novas descobertas e o trabalho produtivo em equipa entre investigadores de várias áreas, a fim de garantir o desenvolvimento de futuras entidades terapêuticas que possam avançar significativamente no tratamento de uma ampla gama de doenças humanas [113].

Nos últimos dez anos, o número de medicamentos marinhos no mercado farmacêutico ocidental, da UE e/ou dos EUA, duplicou. Além disso, houve um grande aumento, cerca de 85%, do número de fármacos de origem marinha em ensaios clínicos nas duas primeiras fases. Espongosinas, ecteinascidinas, alicondrinas e dolastatinas são toxinas marinhas com actividade antiproliferativa muito potente. Elas pertencem a diferentes estruturas químicas, sugerindo que a quimiodiversidade marinha é muito diversificada para a descoberta de novos fármacos [2], [3].

A maioria das moléculas marinhas tanto em uso clínico quanto em teste são para a terapêutica anticancerígena e a maioria delas são moléculas marinhas FACs. Curiosamente, enquanto no

meio terrestre o reino vegetal é a principal fonte de moléculas modelo farmacologicamente activas, no meio marinho os animais actualmente são a fonte predominante de medicamentos comercializados. Normalmente, são invertebrados heterotróficos com pouca ou nenhuma mobilidade e que vivem em simbiose com microrganismos, que muitas vezes são os verdadeiros produtores de metabólitos secundários com relevância na descoberta de novos fármacos [3].

Actualmente, a construção de conjugados na forma de FACs é a principal estratégia adoptada para conseguir fármacos de origem marinha. Outras estratégias emergentes que poderão ser relevantes no futuro para a farmacologia marinha, passam pela conjugação com pequenas moléculas para obtenção dos chamados conjugados de pequena molécula-fármaco (CPMFs) ou o encapsulamento em nanopartículas [2], [3], [154], [165], [166].

As propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, particularmente úteis no tratamento de doenças neurológicas, estão entre as muitas actividades farmacológicas. Os carotenóides fucoxantina e astaxantina são um exemplo, os quais estão a ser utilizados como suplementos alimentares e terapias farmacêuticas prospectivas para Parkinson e Alzheimer. A investigação farmacêutica utiliza os princípios activos obtidos, além da utilização directa de moléculas criadas por diversas espécies marinhas para produzir e/ou sintetizar fármacos mais especializados do que a molécula original. Um destes exemplos é a 9-metilfascalisina, que foi criada a partir da fascalisina e destina-se a ocupar o sítio activo da acetilcolinesterase. O oligomanato de sódio (GV-971), um oligossacarídeo extraído de uma alga marinha castanha e o primeiro a ser autorizado como tratamento para Alzheimer na China, é outro exemplo significativo de design molecular de produtos químicos marinhos. Com base nisso, parece que os PNM podem representar uma “biblioteca” promissora de compostos naturais para o desenvolvimento de novas terapias como adjuvantes de terapias padrão, aumentando a eficácia de medicamentos convencionais e exercendo efeitos positivos sinérgicos ou aditivos para doenças neurodegenerativas [167].

Os estudos da actividade antimicrobiana deixam claro que os PNM são numerosos, diversos e claramente têm o potencial de tratar infecções bacterianas, fúngicas e parasitárias resistentes a medicamentos, bem como desenvolver biomedicamentos inovadores. Mais ainda, a actividade antiviral de PNM contra o vírus da dengue, vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), vírus da leucemia de células T humana tipo 1 (HTLV-1), vírus do herpes simplex humano (HSV), vírus da gripe, vírus da hepatite C, e o vírus da diarreia epidémica suína foi objecto de estudo em 18 artigos publicados entre 2016 e 2017 [20].

A eficácia dos PNM como pistas terapêuticas também depende de estratégias de desenvolvimento, como recursos de amostragem, ressonância magnética nuclear em nanoescala

para interpretação do esqueleto químico, síntese química geral, biossíntese, engenharia genética, etc. Os projectos de investigação e desenvolvimento em curso mostram inequivocamente que os PNM são uma fonte muito promissora para o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos.

Em conclusão, esperam-se muitos sucessos futuros na exploração da diversidade marinha e do uso de estratégias biotecnológicas e nanotecnológicas capazes de melhorar a eficácia e/ou segurança dos medicamentos.

Referências Bibliográficas

- [1] S.-K. Lin, “Marine Nutraceuticals: Prospects and Perspectives.,” *Mar. Drugs*, vol. 11, no. 12, pp. 1300–1303, 2013, doi: 10.3390/md11041300.
- [2] E. Wang, M. A. Sorolla, P. D. G. Krishnan, and A. Sorolla, “From seabed to bedside: A review on promising marine anticancer compounds,” *Biomolecules*, vol. 10, no. 2, 2020, doi: 10.3390/biom10020248.
- [3] E. Cappello and P. Nieri, “From Life in the Sea to the Clinic: The Marine Drugs Approved and under Clinical Trial,” *Life*, vol. 11, no. 12, pp. 1–19, 2021, doi: 10.3390/life11121390.
- [4] K. H. Altmann, “Drugs from the oceans: Marine natural products as leads for drug discovery,” *Chimia (Aarau).*, vol. 71, no. 10, pp. 646–651, 2017, doi: 10.2533/chimia.2017.646.
- [5] R. Montaser and H. Luesch, “Marine natural products: a new wave of drugs?,” *Future Med. Chem.*, vol. 3, no. 12, pp. 1475–1489, 2011, doi: 10.4155/fmc.11.118.
- [6] J. A. Nweze *et al.*, “Antibiotics development and the potentials of marine-derived compounds to stem the tide of multidrug-resistant pathogenic bacteria, fungi, and protozoa,” *Marine Drugs*, vol. 18, no. 3. MDPI AG, 2020, doi: 10.3390/md18030145.
- [7] D. J. Newman and G. M. Cragg, “Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010.,” *J. Nat. Prod.*, vol. 75, pp. 311–335, 2012.
- [8] G. M. Cragg and D. J. Newman, “Natural products: A continuing source of novel drug leads,” *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.*, vol. 1830, no. 6, pp. 3670–3695, 2013, doi: 10.1016/j.bbagen.2013.02.008.
- [9] P. Kiuru, M. Valeria D’Auria, C. D. Muller, P. Tammela, H. Vuorela, and J. Yli-Kauhaluoma, “Exploring marine resources for bioactive compounds,” *Planta Med.*, vol. 80, no. 14, pp. 1234–1246, 2014, doi: 10.1055/s-0034-1383001.
- [10] D. A. Leiman *et al.*, “Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: A systematic review and meta-analysis,” *Dis. Esophagus*, vol. 30, no. 5, pp. 1–9, 2017, doi: 10.1093/dote/dow020.
- [11] G. Bo, “Giuseppe Brotzu and the discovery of cephalosporins,” *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 6, no. S3, pp. 6–8, 2000, doi: 10.1111/j.1469-0691.2000.tb02032.x.
- [12] H. A. R. Suleria, S. Osborne, P. Masci, and G. Gobe, “Marine-based nutraceuticals: An innovative trend in the food and supplement industries,” *Mar. Drugs*, vol. 13, no. 10, pp.

- 6336–6351, 2015, doi: 10.3390/md13106336.
- [13] J. Peng *et al.*, “Marine natural products as prototype agrochemical agents,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 51, no. 8, pp. 2246–2252, 2003, doi: 10.1021/jf0207880.
- [14] R. Srinivasan, A. Kannappan, C. Shi, and X. Lin, “Marine bacterial secondary metabolites: A treasure house for structurally unique and effective antimicrobial compounds,” *Marine Drugs*, vol. 19, no. 10. MDPI, Oct. 01, 2021, doi: 10.3390/md19100530.
- [15] B.-N. Han *et al.*, “Natural Products from Sponges BT - Symbiotic Microbiomes of Coral Reefs Sponges and Corals,” Z. Li, Ed. Dordrecht: Springer Netherlands, 2019, pp. 329–463.
- [16] N. S. Boopathy and K. Kathiresan, “Anticancer drugs from marine flora: An overview,” *J. Oncol.*, vol. 2010, 2010, doi: 10.1155/2010/214186.
- [17] P. Stincone and A. Brandelli, “Marine bacteria as source of antimicrobial compounds,” *Crit. Rev. Biotechnol.*, vol. 40, no. 3, pp. 306–319, 2020, doi: 10.1080/07388551.2019.1710457.
- [18] U.S. National Library of Medicine, “Clinical Trials,” 2022. <https://www.clinicaltrials.gov/> (accessed Jul. 02, 2022).
- [19] W. Y. Lu, H. J. Li, Q. Y. Li, and Y. C. Wu, “Application of marine natural products in drug research,” *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 35, no. February, p. 116058, 2021, doi: 10.1016/j.bmc.2021.116058.
- [20] A. M. S. Mayer, A. J. Guerrero, A. D. Rodríguez, O. Taglialatela-Scafati, F. Nakamura, and N. Fusetani, “Marine Pharmacology in 2016-2017: 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,” *Marine drugs*, vol. 19, no. 2. NLM (Medline), Jan. 21, 2021, doi: 10.3390/md19020049.
- [21] M. Yasir, “Analysis of bacterial communities and characterization of antimicrobial strains from cave microbiota,” *Brazilian J. Microbiol.*, vol. 49, no. 2, pp. 248–257, 2018, doi: 10.1016/j.bjm.2017.08.005.
- [22] K. Núñez-Montero and L. Barrientos, “Advances in antarctic research for antimicrobial discovery: A comprehensive narrative review of bacteria from antarctic environments as potential sources of novel antibiotic compounds against human pathogens and microorganisms of industrial importance,” *Antibiotics*, vol. 7, no. 4, 2018, doi: 10.3390/antibiotics7040090.

- [23] J. Kuo, Y. T. Yang, M. C. Lu, T. Y. Wong, P. J. Sung, and Y. Sen Huang, "Antimicrobial activity and diversity of bacteria associated with Taiwanese marine sponge *Theonella swinhoei*," *Ann. Microbiol.*, vol. 69, no. 3, pp. 253–265, 2019, doi: 10.1007/s13213-018-1414-3.
- [24] L. J. Bessa *et al.*, "Neofiscalin A and fiscalin C are potential novel indole alkaloid alternatives for the treatment of multidrugresistant Gram-positive bacterial infections," *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 363, no. 15, pp. 5–9, 2016, doi: 10.1093/femsle/fnw150.
- [25] A. Choudhary, L. M. Naughton, I. Montánchez, A. D. W. Dobson, and D. K. Rai, "Current status and future prospects of Marine Natural Products (MNPs) as antimicrobials," *Marine Drugs*, vol. 15, no. 9. MDPI AG, Sep. 01, 2017, doi: 10.3390/md15090272.
- [26] W. Wang, H. Shi, J. Zhu, C. Li, L. Song, and R. Yu, "Purification and structural characterization of a novel antioxidant and antibacterial protein from *Arca inflata*," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 116, pp. 289–298, 2018, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.05.008.
- [27] S. Sun *et al.*, "Polybrominated diphenyl ethers with potent and broad spectrum antimicrobial activity from the marine sponge *Dysidea*," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 25, no. 10, pp. 2181–2183, 2015, doi: 10.1016/j.bmcl.2015.03.057.
- [28] D. T. A. Youssef, L. A. Shaala, and K. Z. Alshali, "Bioactive hydantoin alkaloids from the Red Sea marine sponge *Hemimycale arabica*," *Mar. Drugs*, vol. 13, no. 11, pp. 6609–6619, 2015, doi: 10.3390/md13116609.
- [29] W. Wang *et al.*, "Cadiolides J–M, antibacterial polyphenyl butenolides from the Korean tunicate *Pseudodistoma antinboja*," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 27, no. 3, pp. 574–577, 2017, doi: 10.1016/j.bmcl.2016.12.016.
- [30] National Library of Medicine, "PubChem." <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- [31] E. Ju *et al.*, "Antimalarial activity of the isolates from the marine sponge *Hyrtios erectus* against the chloroquine-resistant Dd2 strain of *Plasmodium falciparum*," *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. C J. Biosci.*, vol. 73, no. 9–10, pp. 397–400, 2018, doi: 10.1515/znc-2018-0025.
- [32] K. A. Martinez *et al.*, "Amphidinol from the Dinoflagellate *Amphidinium carterae*," *Mar. Drugs*, vol. 17, p. 385, 2019, [Online]. Available: www.mdpi.com/journal/marinedrugs.
- [33] C.-L. Shao *et al.*, "Bastimolide A, a Potent Antimalarial Polyhydroxy Macrolide from the Marine Cyanobacterium *Okeania hirsuta*," *J. Org. Chem.*, vol. 80, no. 16, pp. 7849–7855, Aug. 2015, doi: 10.1021/acs.joc.5b01264.

- [34] B. Khatri Chhetri *et al.*, “Peyssonosides A–B, Unusual Diterpene Glycosides with a Sterically Encumbered Cyclopropane Motif: Structure Elucidation Using an Integrated Spectroscopic and Computational Workflow,” *J. Org. Chem.*, vol. 84, no. 13, pp. 8531–8541, Jul. 2019, doi: 10.1021/acs.joc.9b00884.
- [35] E. Heavisides *et al.*, “Seasonal variations in the metabolome and bioactivity profile of fucus vesiculosus extracted by an optimised, pressurised liquid extraction protocol,” *Mar. Drugs*, vol. 16, no. 12, pp. 1–28, 2018, doi: 10.3390/md16120503.
- [36] R. B. Souza *et al.*, “In vitro activities of kappa-carrageenan isolated from red marine alga *Hypnea musciformis*: Antimicrobial, anticancer and neuroprotective potential,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 112, pp. 1248–1256, 2018, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.02.029.
- [37] T. Song *et al.*, “Bioactive Penicypyrrodiether A, an Adduct of GKK1032 Analogue and Phenol A Derivative, from a Marine-Sourced Fungus *Penicillium* sp. ZZ380,” *J. Org. Chem.*, vol. 83, no. 21, pp. 13395–13401, 2018, doi: 10.1021/acs.joc.8b02172.
- [38] T. Song, M. Tang, H. Ge, M. Chen, X. Lian, and Z. Zhang, “Novel Bioactive Penicypyrroether A and Pyrrospirone J from the Marine-Derived *Penicillium* sp. ZZ380,” *Mar. Drugs*, vol. 17, no. 292, 2019, [Online]. Available: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3210699&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- [39] M. Yu *et al.*, “New metabolites from the Co-culture of marine-derived actinomycete *streptomyces rochei* MB037 and fungus *rhinocladiella similis*35,” *Front. Microbiol.*, vol. 10, no. MAY, pp. 1–11, 2019, doi: 10.3389/fmicb.2019.00915.
- [40] E. Bovio *et al.*, “Marine Fungi from the sponge *grantia compressa*: Biodiversity, chemodiversity, and biotechnological potential,” *Mar. Drugs*, vol. 17, no. 4, 2019, doi: 10.3390/md17040220.
- [41] B. Wu, J. Wiese, A. Wenzel-Storjohann, S. Malien, R. Schmaljohann, and J. F. Imhoff, “Engyodontochones, Antibiotic Polyketides from the Marine Fungus *Engyodontium album* Strain LF069,” *Chem. - A Eur. J.*, vol. 22, no. 22, pp. 7452–7462, 2016, doi: 10.1002/chem.201600430.
- [42] C. Intaradom *et al.*, “Chromone derivatives, R- and S- taeniolin, from the marine-derived fungus *Taeniolella* sp. BCC31839,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 35, no. 3, pp. 392–398, 2021, doi: 10.1080/14786419.2019.1634710.
- [43] T. R. Nurunnabi *et al.*, “Anti-MRSA activity of oxysporone and xylitol from the endophytic fungus *Pestalotia* sp. growing on the Sundarbans mangrove plant *Heritiera fomes*,” *Phyther. Res.*, vol. 32, no. 2, pp. 348–354, 2018, doi: 10.1002/ptr.5983.

- [44] G. Gnani *et al.*, “The antimicrobial potential of algicolous marine fungi for counteracting multidrug-resistant bacteria: phylogenetic diversity and chemical profiling,” *Res. Microbiol.*, vol. 167, no. 6, pp. 492–500, 2016, doi: 10.1016/j.resmic.2016.04.009.
- [45] A. K. Farha and A. M. Hatha, “Bioprospecting potential and secondary metabolite profile of a novel sediment-derived fungus *Penicillium* sp. ArCSPf from continental slope of Eastern Arabian Sea,” *Mycology*, vol. 10, no. 2, pp. 109–117, 2019, doi: 10.1080/21501203.2019.1572034.
- [46] W. Wang *et al.*, “Chlorinated azaphilone pigments with antimicrobial and cytotoxic activities isolated from the deep sea derived fungus *Chaetomium* sp. NA-S01-R1,” *Mar. Drugs*, vol. 16, no. 2, pp. 1–11, 2018, doi: 10.3390/md16020061.
- [47] W. ting Li *et al.*, “Antibacterial constituents from Antarctic fungus, *Aspergillus sydowii* SP-1,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 32, no. 6, pp. 662–667, 2018, doi: 10.1080/14786419.2017.1335730.
- [48] A. Inostroza *et al.*, “Antibiotic activity of Emerimicin IV isolated from *Emericellopsis minima* from Talcahuano Bay, Chile,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 32, no. 11, pp. 1361–1364, 2018, doi: 10.1080/14786419.2017.1344655.
- [49] W. Wang, R. Chen, Z. Luo, W. Wang, and J. Chen, “Two new benzoate derivatives and one new phenylacetate derivative from a marine-derived fungus *Engyodontium album*,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 31, no. 7, pp. 758–764, 2017, doi: 10.1080/14786419.2016.1242002.
- [50] T. Suga *et al.*, “Paraphaeosphaeride D and berklesmin F, new circumventors of arbekacin resistance in MRSA, produced by *Paraphaeosphaeria* sp. TR-022,” *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 69, no. 8, pp. 605–610, 2016, doi: 10.1038/ja.2016.70.
- [51] D. Ayuningrum *et al.*, “Tunicate-associated bacteria show a great potential for the discovery of antimicrobial compounds,” *PLoS One*, vol. 14, no. 3, pp. 1–14, 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0213797.
- [52] D. D. Cao *et al.*, “Antimicrobial lavandulylated flavonoids from a sponge-derived actinomycete,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 34, no. 3, pp. 413–420, 2020, doi: 10.1080/14786419.2018.1538219.
- [53] M. Yin *et al.*, “A specific antimicrobial protein CAP-1 from *Pseudomonas* sp. isolated from the jellyfish *Cyanea capillata*,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 82, pp. 488–496, 2016, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.10.056.
- [54] X. Zhang, X. Ye, W. Chai, X. Y. Lian, and Z. Zhang, “New metabolites and bioactive actinomycins from marine-derived *Streptomyces* sp. ZZ338,” *Mar. Drugs*, vol. 14, no.

- 10, pp. 1–9, 2016, doi: 10.3390/md14100181.
- [55] H. N. Lin, K. L. Wang, Z. H. Wu, R. M. Tian, G. Z. Liu, and Y. Xu, “Biological and chemical diversity of bacteria associated with a marine flatworm,” *Mar. Drugs*, vol. 15, no. 9, pp. 1–14, 2017, doi: 10.3390/md15090281.
- [56] D. Xu *et al.*, “Nocardiopsistins A-C: New angucyclines with anti-MRSA activity isolated from a marine sponge-derived *Nocardiopsis* sp. HB-J378,” *Synth. Syst. Biotechnol.*, vol. 3, no. 4, pp. 246–251, 2018, doi: 10.1016/j.synbio.2018.10.008.
- [57] R. Lacret *et al.*, “MDN-0171, a new medermycin analogue from *Streptomyces albolongus* CA-186053,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 33, no. 1, pp. 66–73, 2019, doi: 10.1080/14786419.2018.1434636.
- [58] G. S. Kiran, S. Priyadharsini, A. Sajayan, A. Ravindran, and J. Selvin, “An antibiotic agent pyrrolo[1,2-: A] pyrazine-1,4-dione,hexahydro isolated from a marine bacteria *Bacillus tequilensis* MSI45 effectively controls multi-drug resistant *Staphylococcus aureus*,” *RSC Adv.*, vol. 8, no. 32, pp. 17837–17846, 2018, doi: 10.1039/c8ra00820e.
- [59] D. Xu *et al.*, “Bioprospecting deep-sea actinobacteria for novel anti-infective natural products,” *Front. Microbiol.*, vol. 9, no. APR, pp. 1–9, 2018, doi: 10.3389/fmicb.2018.00787.
- [60] A. F. Braña *et al.*, “Desertomycin G, a new antibiotic with activity against mycobacterium tuberculosis and human breast tumor cell lines produced by *streptomyces althioticus* MSM3, isolated from the cantabrian sea intertidal macroalgae *ulva* sp.,” *Mar. Drugs*, vol. 17, no. 2, 2019, doi: 10.3390/md17020114.
- [61] Z. Zhang *et al.*, “Bioactive Bafilomycins and a New N -Arylpyrazinone Derivative from Marine-derived *Streptomyces* spHZP-2216E,” *Planta Med.*, vol. 83, no. 18, pp. 1405–1411, 2017, doi: 10.1055/s-0043-111897.
- [62] Y. J. Jiang *et al.*, “Medermycin-Type Naphthoquinones from the Marine-Derived *Streptomyces* sp. XMA39,” *J. Nat. Prod.*, vol. 81, no. 9, pp. 2120–2124, 2018, doi: 10.1021/acs.jnatprod.8b00544.
- [63] D. Zhang, W. Yi, H. Ge, Z. Zhang, and B. Wu, “Bioactive Streptoglutarimides A-J from the Marine-Derived *Streptomyces* sp. ZZ741,” *J. Nat. Prod.*, vol. 82, no. 10, pp. 2800–2808, 2019, doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b00481.
- [64] S. Siddharth and R. Rai V, “Isolation and characterization of bioactive compounds with antibacterial, antioxidant and enzyme inhibitory activities from marine-derived rare actinobacteria, *Nocardiopsis* sp. SCA21,” *Microb. Pathog.*, vol. 137, p. 103775, 2019, doi: 10.1016/j.micpath.2019.103775.

- [65] A. B. Da Silva *et al.*, “Antibacterial Salinaphthoquinones from a Strain of the Bacterium *Salinispora arenicola* Recovered from the Marine Sediments of St. Peter and St. Paul Archipelago, Brazil,” *J. Nat. Prod.*, vol. 82, no. 7, pp. 1831–1838, 2019, doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b00062.
- [66] L. Yang, L. Hou, H. Li, and W. Li, “Antibiotic angucycline derivatives from the deepsea-derived *Streptomyces lusitanus*,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 34, no. 24, pp. 3444–3450, 2020, doi: 10.1080/14786419.2019.1577835.
- [67] W. A. Lotfy, S. W. Mostafa, A. A. Adel, and K. M. Ghanem, “Production of di-(2-ethylhexyl) phthalate by *Bacillus subtilis* AD35: Isolation, purification, characterization and biological activities,” *Microb. Pathog.*, vol. 124, pp. 89–100, 2018, doi: 10.1016/j.micpath.2018.08.014.
- [68] D. Zhang, C. Shu, X. Lian, and Z. Zhang, “New antibacterial bagremycins F and G from the marine-derived streptomyces sp. ZZ745,” *Mar. Drugs*, vol. 16, no. 9, pp. 4–10, 2018, doi: 10.3390/md16090330.
- [69] J. Shanthi, A. Senthil, V. Gopikrishnan, and R. Balagurunathan, “Characterization of a Potential β -Lactamase Inhibitory Metabolite from a Marine *Streptomyces* sp. PM49 Active Against Multidrug-Resistant Pathogens,” *Appl. Biochem. Biotechnol.*, vol. 175, no. 8, pp. 3696–3708, 2015, doi: 10.1007/s12010-015-1538-x.
- [70] S. Sengupta, A. Pramanik, A. Ghosh, and M. Bhattacharyya, “Antimicrobial activities of actinomycetes isolated from unexplored regions of Sundarbans mangrove ecosystem,” *BMC Microbiol.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–16, 2015, doi: 10.1186/s12866-015-0495-4.
- [71] C. J. Schulze, G. Navarro, D. Ebert, J. DeRisi, and R. G. Linington, “Salinipostins A–K, Long-Chain Bicyclic Phosphotriesters as a Potent and Selective Antimalarial Chemotype,” *J. Org. Chem.*, vol. 80, no. 3, pp. 1312–1320, Feb. 2015, doi: 10.1021/jo5024409.
- [72] Y. Liang *et al.*, “Bioactive Polycyclic Quinones from Marine *Streptomyces* sp. 182SMLY,” *Mar. Drugs*, vol. 14, no. 1, pp. 1–11, 2016, doi: 10.3390/md14010010.
- [73] C. Sansone *et al.*, “Natural compounds of marine origin as inducers of immunogenic cell death (ICD): Potential role for cancer interception and therapy,” *Cells*, vol. 10, no. 2, MDPI, pp. 1–20, Feb. 01, 2021, doi: 10.3390/cells10020231.
- [74] S. A. M. Khalifa *et al.*, “Marine natural products: A source of novel anticancer drugs,” *Mar. Drugs*, vol. 17, no. 9, 2019, doi: 10.3390/md17090491.
- [75] V. Lavakumar, K. N. Ahamed, and V. Ravichandiran, “Anti cancer and Antioxidant Effect of *Acanthophora spicifera* against EAC induced carcinoma in mice,” *J. Pharm.*

- Res.*, vol. 5, no. 3, pp. 1503–1507, 2012, [Online]. Available: <https://www.academia.edu/download/41795630/59.pdf>.
- [76] P. Barbier *et al.*, “Caulerpenyne from *Caulerpa taxifolia* has an antiproliferative activity on tumor cell line SK-N-SH and modifies the microtubule network,” *Life Sci.*, vol. 70, no. 4, pp. 415–429, 2001, doi: 10.1016/S0024-3205(01)01396-0.
- [77] J. A. Palermo, P. B. Flower, and A. M. Seldes, “Chondriamides A and B, new indolic metabolites from the red alga *Chondria* sp.,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 33, no. 22, pp. 3097–3100, 1992, doi: 10.1016/S0040-4039(00)79823-6.
- [78] Y. Athukorala, W. K. Jung, T. Vasanthan, and Y. J. Jeon, “An anticoagulative polysaccharide from an enzymatic hydrolysate of *Ecklonia cava*,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 66, no. 2, pp. 184–191, 2006, doi: 10.1016/j.carbpol.2006.03.002.
- [79] T. Encarnação, A. A. C. C. Pais, M. G. Campos, and H. D. Burrows, “Cyanobacteria and microalgae: A renewable source of bioactive compounds and other chemicals,” *Sci. Prog.*, vol. 98, no. 2, pp. 145–168, 2015, doi: 10.3184/003685015X14298590596266.
- [80] T. R. Bachvaroff, J. E. Adolf, A. H. Squier, H. R. Harvey, and A. R. Place, “Characterization and quantification of karlotoxins by liquid chromatography-mass spectrometry,” *Harmful Algae*, vol. 7, no. 4, pp. 473–484, 2008, doi: 10.1016/j.hal.2007.10.003.
- [81] L. T. Tan, “Bioactive natural products from marine cyanobacteria for drug discovery,” *Phytochemistry*, vol. 68, no. 7, pp. 954–979, 2007, doi: 10.1016/j.phytochem.2007.01.012.
- [82] R. A. Medina *et al.*, “Coibamide A, a potent antiproliferative cyclic depsipeptide from the panamanian marine cyanobacterium *Leptolyngbya* sp.,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 130, no. 20, pp. 6324–6325, 2008, doi: 10.1021/ja801383f.
- [83] I. Bhatnagar and S. K. Kim, “Immense essence of excellence: Marine microbial bioactive compounds,” *Mar. Drugs*, vol. 8, no. 10, pp. 2673–2701, 2010, doi: 10.3390/md8102673.
- [84] C. S. Stevenson *et al.*, “Scytonemin - A marine natural product inhibitor of kinases key in hyperproliferative inflammatory diseases,” *Inflamm. Res.*, vol. 51, no. 2, pp. 112–114, 2002, doi: 10.1007/BF02684014.
- [85] C. S. Stevenson *et al.*, “The identification and characterization of the marine natural product scytonemin as a novel antiproliferative pharmacophore,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 303, no. 2, pp. 858–866, 2002, doi: 10.1124/jpet.102.036350.
- [86] J. Peng, A. R. Place, W. Yoshida, C. Anklin, and M. T. Hamann, “Structure and absolute

- configuration of karlotoxin-2, an ichthyotoxin from the marine dinoflagellate *karlodinium veneficum*,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, no. 10, pp. 3277–3279, 2010, doi: 10.1021/ja9091853.
- [87] L. A. Romanenko, M. Uchino, N. I. Kalinovskaya, and V. V. Mikhailov, “Isolation, phylogenetic analysis and screening of marine mollusc-associated bacteria for antimicrobial, hemolytic and surface activities,” *Microbiol. Res.*, vol. 163, no. 6, pp. 633–644, 2008, doi: 10.1016/j.micres.2006.10.001.
- [88] A. Isnansetyo and Y. Kamei, “Bioactive substances produced by marine isolates of *Pseudomonas*,” *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 36, no. 10, pp. 1239–1248, 2009, doi: 10.1007/s10295-009-0611-2.
- [89] A. Malaker and S. A. I. Ahmad, “Therapeutic potency of anticancer peptides derived from marine organism,” *Int. J. Eng. Appl. Sci.*, vol. 2, no. 4, pp. 53–65, 2013, [Online]. Available: <https://pdfs.semanticscholar.org/f632/cbf72916a4f3baeb4539de66f29b1b3d06c3.pdf>.
- [90] I. Wollowski, G. Rechkemmer, and B. L. Pool-Zobel, “Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 73, no. 2 SUPPL., 2001, doi: 10.1093/ajcn/73.2.451s.
- [91] S. Sagar *et al.*, “Induction of apoptosis in cancer cell lines by the Red Sea brine pool bacterial extracts,” *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 13, pp. 1–12, 2013, doi: 10.1186/1472-6882-13-344.
- [92] C. Ruiz-Ruiz *et al.*, “An exopolysaccharide produced by the novel halophilic bacterium *Halomonas stenophila* strain B100 selectively induces apoptosis in human T leukaemia cells,” *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 89, no. 2, pp. 345–355, 2011, doi: 10.1007/s00253-010-2886-7.
- [93] S. C. Heald, P. F. B. Brandão, R. Hardicre, and A. T. Bull, “Physiology, biochemistry and taxonomy of deep-sea nitrile metabolising *Rhodoccus* strains,” *Antonie van Leeuwenhoek, Int. J. Gen. Mol. Microbiol.*, vol. 80, no. 2, pp. 169–183, 2001, doi: 10.1023/A:1012227302373.
- [94] P. R. Jensen, T. J. Mincer, P. G. Williams, and W. Fenical, “Marine actinomycete diversity and natural product discovery,” *Antonie van Leeuwenhoek, Int. J. Gen. Mol. Microbiol.*, vol. 87, no. 1, pp. 43–48, 2005, doi: 10.1007/s10482-004-6540-1.
- [95] O. Genilloud, “Actinomycetes: Still a source of novel antibiotics,” *Nat. Prod. Rep.*, vol. 34, no. 10, pp. 1203–1232, 2017, doi: 10.1039/c7np00026j.
- [96] C. Olano, C. Méndez, and J. A. Salas, “Antitumor compounds from marine

- actinomycetes,” *Mar. Drugs*, vol. 7, no. 2, pp. 210–248, 2009, doi: 10.3390/md7020210.
- [97] F. Javed, M. I. Qadir, K. H. Janbaz, and M. Ali, “Novel drugs from marine microorganisms,” *Crit. Rev. Microbiol.*, vol. 37, no. 3, pp. 245–249, 2011, doi: 10.3109/1040841X.2011.576234.
- [98] Y. C. Ji, P. G. Williams, C. K. Hak, P. R. Jensen, and W. Fenical, “Lucentamycins A-D, cytotoxic peptides from the marine-derived actinomycete *Nocardiopsis lucentensis*,” *J. Nat. Prod.*, vol. 70, no. 8, pp. 1321–1328, 2007, doi: 10.1021/np070101b.
- [99] R. P. Maskey *et al.*, “Anti-cancer and antibacterial trioxacarcins with high anti-malaria activity from a marine streptomycete and their absolute stereochemistry,” *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 57, no. 12, pp. 771–779, 2004, doi: 10.7164/antibiotics.57.771.
- [100] M. Pérez, C. Crespo, C. Schleissner, P. Rodríguez, P. Zúñiga, and F. Reyes, “Tartrolon D, a cytotoxic macrodiolide from the marine-derived actinomycete *Streptomyces* sp. MDG-04-17-069,” *J. Nat. Prod.*, vol. 72, no. 12, pp. 2192–2194, 2009, doi: 10.1021/np9006603.
- [101] W. Fenical, P. R. Jensen, M. A. Palladino, K. S. Lam, G. K. Lloyd, and B. C. Potts, “Discovery and development of the anticancer agent salinosporamide A (NPI-0052),” *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 17, no. 6, pp. 2175–2180, 2009, doi: 10.1016/j.bmc.2008.10.075.
- [102] D. J. Newman and R. T. Hill, “New drugs from marine microbes: The tide is turning,” *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 33, no. 7, pp. 539–544, 2006, doi: 10.1007/s10295-006-0115-2.
- [103] M. Suja, S. Vasuki, and N. Sajitha, “Anticancer Activity of Compounds Isolated From Marine Endophytic Fungus *Aspergillus Terreus*,” *World J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 3, no. 6, pp. 661–672, 2014, [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=5901cea648954c200d3fd126&assetKey=AS%3A487710541520899%401493290662181>.
- [104] L. Du, T. Zhu, Y. Fang, H. Liu, Q. Gu, and W. Zhu, “Aspergiolide A, a novel anthraquinone derivative with naphtho[1,2,3-de]chromene-2,7-dione skeleton isolated from a marine-derived fungus *Aspergillus glaucus*,” *Tetrahedron*, vol. 63, no. 5, pp. 1085–1088, 2007, doi: 10.1016/j.tet.2006.11.074.
- [105] L. Du *et al.*, “Alkaloids from a deep ocean sediment-derived fungus *Penicillium* sp. and their antitumor activities,” *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 63, no. 4, pp. 165–170, 2010, doi: 10.1038/ja.2010.11.
- [106] J. Y. Zhang *et al.*, “Anthracenedione derivatives as anticancer agents isolated from

- secondary metabolites of the mangrove endophytic fungi,” *Mar. Drugs*, vol. 8, no. 4, pp. 1469–1481, 2010, doi: 10.3390/md8041469.
- [107] F. Pereira, “Have marine natural product drug discovery efforts been productive and how can we improve their efficiency?,” *Expert Opin. Drug Discov.*, vol. 14, no. 8, pp. 717–722, 2019, doi: 10.1080/17460441.2019.1604675.
- [108] Z. Li, Ed., *Symbiotic Microbiomes of Coral Reefs Sponges and Corals*. Springer Netherlands, 2019.
- [109] D. J. Newman, G. M. Cragg, and K. M. Snader, “The influence of natural products upon drug discovery,” *Nat. Prod. Rep.*, vol. 17, no. 3, pp. 215–234, 2000, doi: 10.1039/a902202c.
- [110] M. N. Gomaa *et al.*, “Antibacterial effect of the red sea soft coral *Sarcophyton trocheliophorum*,” *Nat. Prod. Res.*, vol. 30, no. 6, pp. 729–734, 2016, doi: 10.1080/14786419.2015.1040991.
- [111] T. Vladkova, N. Georgieva, A. Staneva, and D. Gospodinova, “Recent Progress in Antioxidant Active Substances from Marine Biota,” *Antioxidants*, vol. 11, no. 3. MDPI, Mar. 01, 2022, doi: 10.3390/antiox11030439.
- [112] J. Zamora-Sillero, A. Gharsallaoui, and C. Prentice, “Peptides from Fish By-product Protein Hydrolysates and Its Functional Properties: an Overview,” *Mar. Biotechnol.*, vol. 20, no. 2, pp. 118–130, 2018, doi: 10.1007/s10126-018-9799-3.
- [113] M. A. Ghareeb, M. A. Tammam, A. El-Demerdash, and A. G. Atanasov, “Insights about clinically approved and Preclinically investigated marine natural products,” *Current Research in Biotechnology*, vol. 2. Elsevier B.V., pp. 88–102, Nov. 01, 2020, doi: 10.1016/j.crbiot.2020.09.001.
- [114] A. Yegdaneh, E. Mohammadi, N. Mehdinezhad, L. Shabani, and P. M. Pour, “Evaluation of cytotoxic and antioxidant activity and total phenolic content of some soft corals from the persian gulf,” *Iran. J. Pharm. Sci.*, vol. 16, no. 3, pp. 1–10, 2020.
- [115] S. C. Wang *et al.*, “Comparison of antioxidant and anticancer properties of soft coral-derived sinularin and dihydrosinularin,” *Molecules*, vol. 26, no. 13, pp. 1–9, 2021, doi: 10.3390/molecules26133853.
- [116] A. El-Demerdash *et al.*, “Chemical diversity and biological activities of marine sponges of the genus *Suberea*: A systematic review,” *Mar. Drugs*, vol. 17, no. 2, 2019, doi: 10.3390/md17020115.
- [117] N. M. Fahmy and A. M. Abdel-Tawab, “Isolation and characterization of marine sponge-associated *Streptomyces* sp. NMF6 strain producing secondary metabolite(s)

- possessing antimicrobial, antioxidant, anticancer, and antiviral activities,” *J. Genet. Eng. Biotechnol.*, vol. 19, no. 1, 2021, doi: 10.1186/s43141-021-00203-5.
- [118] M. E. Shaibani, B. Heidari, S. Khodabandeh, S. Shahangian, S. Mirdamadi, and M. Mirzaei, “Antioxidant and antibacterial properties of protein hydrolysate from rocky shore crab, *grapsus albolineatus*, as affected by progress of hydrolysis,” *Int. J. Aquat. Biol.*, vol. 8, no. 3, pp. 184–193, 2020.
- [119] A. Yogeshwaran *et al.*, “Bioaccumulation of heavy metals, antioxidants, and metabolic enzymes in the crab *Scylla serrata* from different regions of Tuticorin, Southeast Coast of India,” *Mar. Pollut. Bull.*, vol. 158, no. July, p. 111443, 2020, doi: 10.1016/j.marpolbul.2020.111443.
- [120] A. Ardiansyah, A. Nugroho, A. Rasyid, and M. Y. Putra, “Screening of Antioxidant and Anti-Acne Activities in 16 Sea Cucumber in Indonesia,” *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.*, vol. 695, no. 1, 2021, doi: 10.1088/1755-1315/695/1/012048.
- [121] A. Nugroho *et al.*, “Antioxidant and antibacterial activities in 21 species of Indonesian sea cucumbers,” *J. Food Sci. Technol.*, vol. 59, no. 1, pp. 239–248, 2022, doi: 10.1007/s13197-021-05007-6.
- [122] H. G. Lee *et al.*, “Potential antioxidant properties of enzymatic hydrolysates from *stichopus japonicus* against hydrogen peroxide-induced oxidative stress,” *Antioxidants*, vol. 10, no. 1, pp. 1–15, 2021, doi: 10.3390/antiox10010110.
- [123] İ. E. Künili and F. A. Çolakoğlu, “Antioxidant and Antimicrobial Activity of Sea Cucumber (*Holothuria tubulosa* , Gmelin 1791) Extracts,” vol. 1, no. 2, pp. 66–71, 2018.
- [124] N. Zmemlia *et al.*, “Biochemical composition and antioxidant potential of the edible Mediterranean sea cucumber *Holothuria tubulosa*,” *Grasas y Aceites*, vol. 71, no. 3, 2020, doi: 10.3989/GYA.0452191.
- [125] C. Zhou, S. Mi, J. Li, J. Gao, X. Wang, and Y. Sang, “Purification, characterisation and antioxidant activities of chondroitin sulphate extracted from *Raja porosa* cartilage,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 241, no. April, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116306.
- [126] M. Guedes, S. F. Vieira, R. L. Reis, H. Ferreira, and N. M. Neves, “Fishroosomes as carriers with antioxidant and anti-inflammatory bioactivities,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 140, no. April, p. 111680, 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111680.
- [127] V. Panayotova, “Determination of Biologically Active Substances in Black Sea Algae.,” Medical University of Varna, 2014.

- [128] A. Miranda-Delgado *et al.*, “Antioxidant and anti-cancer activities of brown and red seaweed extracts from Chilean coasts,” *Lat. Am. J. Aquat. Res.*, vol. 46, no. 2, pp. 301–313, 2018, doi: 10.3856/vol46-issue2-fulltext-6.
- [129] T. B. Harb, M. S. Pereira, M. I. L. G. Cavalcanti, M. T. Fujii, and F. Chow, “Antioxidant activity and related chemical composition of extracts from Brazilian beach-cast marine algae: opportunities of turning a waste into a resource,” *J. Appl. Phycol.*, vol. 33, no. 5, pp. 3383–3395, 2021, doi: 10.1007/s10811-021-02446-8.
- [130] K. Saravanakumar, N. Rajendren, K. Kathiresan, and M. Wang, “Medicinal Drug-related Bioactive Agents from Marine Fungi,” in *Encyclopedia of Marine Biotechnology*, 2020, pp. 2173–2190.
- [131] N. Lekshmi, M. Umar, M. Dhaneesha, J. Rojin, Ravinesh, and T. Sajeevan, “Endophytic fungi from marine sponge as a source of potential bioactive compounds,” *J. Aquat. Biol. Fish.*, vol. 8, pp. 1–9, 2020.
- [132] S. Letsiou *et al.*, “In vitro protective effects of marine-derived *Aspergillus puulaauensis* TM124-S4 extract on H₂O₂-stressed primary human fibroblasts,” *Toxicol. Vitro.*, vol. 66, no. February, 2020, doi: 10.1016/j.tiv.2020.104869.
- [133] R. N. Dholakiya, R. Kumar, A. Mishra, K. H. Mody, and B. Jha, “Antibacterial and antioxidant activities of novel actinobacteria strain isolated from Gulf of Khambhat, Gujarat,” *Front. Microbiol.*, vol. 8, no. DEC, pp. 1–16, 2017, doi: 10.3389/fmicb.2017.02420.
- [134] E. Choe and D. B. Min, “Mechanisms of Antioxidants in the Oxidation of Foods,” *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, vol. 8, no. 4, pp. 345–358, Oct. 2009, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2009.00085.x>.
- [135] C. Sansone and C. Brunet, “Promises and challenges of microalgal antioxidant production,” *Antioxidants*, vol. 8, no. 7, 2019, doi: 10.3390/antiox8070199.
- [136] I. Widowati *et al.*, “Antioxidant activity of three microalgae *Dunaliella salina*, *Tetraselmis chuii* and *Isochrysis galbana* clone Tahiti,” *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 55, no. 1, 2017, doi: 10.1088/1742-6596/755/1/011001.
- [137] A. F. Wali *et al.*, “Lc-ms phytochemical screening, in vitro antioxidant, antimicrobial and anticancer activity of microalgae *Nannochloropsis oculata* extract,” *Separations*, vol. 7, no. 4, pp. 1–11, 2020, doi: 10.3390/separations7040054.
- [138] W. Nacer, F. Z. Baba Ahmed, H. Merzouk, O. Benyagoub, and S. Bouanane, “Evaluation of the anti-inflammatory and antioxidant effects of the microalgae *Nannochloropsis gaditana* in streptozotocin-induced diabetic rats,” *J. Diabetes Metab. Disord.*, vol. 19,

- no. 2, pp. 1483–1490, 2020, doi: 10.1007/s40200-020-00681-3.
- [139] C. Gürlek *et al.*, “Screening of antioxidant and cytotoxic activities of several microalgal extracts with pharmaceutical potential,” *Health Technol. (Berl.)*, vol. 10, no. 1, pp. 111–117, 2020, doi: 10.1007/s12553-019-00388-3.
- [140] W. A. J. P. Wijesinghe and Y. J. Jeon, “Biological activities and potential industrial applications of fucose rich sulfated polysaccharides and fucoidans isolated from brown seaweeds: A review,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 88, no. 1, pp. 13–20, 2012, doi: 10.1016/j.carbpol.2011.12.029.
- [141] Maya E. Kotas and R. Medzhitov, “Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility,” *Physiol. Behav.*, vol. 160, no. 5, pp. 816–827, 2015, doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010.Homeostasis.
- [142] S. Jaroch, “Anti-Inflammatory Drug Discovery,” in *ChemMedChem*, vol. 8, no. 3, J. I. Levin and S. Laufer, Eds. John Wiley & Sons, Ltd, 2013, pp. 528–529.
- [143] R. C. F. Cheung, T. B. Ng, J. H. Wong, Y. Chen, and W. Y. Chan, “Marine natural products with anti-inflammatory activity,” *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 100, no. 4. Springer Verlag, pp. 1645–1666, Feb. 01, 2016, doi: 10.1007/s00253-015-7244-3.
- [144] S. A. R. Naqvi, T. A. Sherazi, S. U. Hassan, S. A. Shahzad, and Z. Faheem, “Anti-inflammatory, anti-infectious and anti-cancer potential of marine algae and sponge: A review,” *European Journal of Inflammation*, vol. 20. SAGE Publications Inc., Feb. 12, 2022, doi: 10.1177/20587392221075514.
- [145] G. Tommonaro, I. National, C. Iodice, I. National, and G. Guerriero, “The Mediterranean Sponge *Dysidea avara* as a 40 Year Inspiration of Marine Biodiversity & Endangered Species The Mediterranean Sponge *Dysidea avara* as a 40 Year Inspiration of Marine Natural Product Chemists,” no. January, 2014, doi: 10.4172/2167-1206.S1-001.
- [146] X. Di *et al.*, “6-Bromoindole Derivatives from the Icelandic Marine Sponge *Geodia barretti*: Isolation and Anti-Inflammatory Activity,” pp. 1–17, 2018, doi: 10.3390/md16110437.
- [147] T. S. Vo, D. H. Ngo, and S. K. Kim, “Potential targets for anti-inflammatory and anti-allergic activities of marine algae: An overview,” *Inflamm. Allergy - Drug Targets*, vol. 11, no. 2, pp. 90–101, 2012, doi: 10.2174/187152812800392797.
- [148] A. L. Lane *et al.*, “NIH Public Access,” vol. 74, no. 7, pp. 2736–2742, 2010, doi: 10.1021/jo900008w.Antimalarial.
- [149] M. Kimura, T. Wakimoto, Y. Egami, K. C. Tan, Y. Ise, and I. Abe, “Calyxamides A and

- B, Cytotoxic Cyclic Peptides from the Marine Sponge *Discodermia calyx*,” no. 75, pp. 290–294, 2012, doi: 10.1021/np2009187.
- [150] I. P. S. Fernando, J. Nah, and Y. Jeon, “Potential anti-inflammatory natural products from marine algae,” *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 48, pp. 22–30, 2016, doi: 10.1016/j.etap.2016.09.023.
- [151] C. H. Sarithakumari, G. L. Renju, and G. M. Kurup, “Anti-inflammatory and antioxidant potential of alginic acid isolated from the marine algae, *Sargassum wightii* on adjuvant-induced arthritic rats,” *Inflammopharmacology*, vol. 21, no. 3, pp. 261–268, 2013, doi: 10.1007/s10787-012-0159-z.
- [152] L. Čermák, Š. Pražáková, M. Marounek, M. Skřivan, and E. Skřivanová, “Effect of green alga *Planktochlorella nurekis* on selected bacteria revealed antibacterial activity in vitro,” vol. 2015, no. 20142014, pp. 427–435, 2015, doi: 10.17221/8522-CJAS.
- [153] E. M. Balboa, E. Conde, A. Moure, E. Falqué, and H. Domínguez, “In vitro antioxidant properties of crude extracts and compounds from brown algae,” *Food Chem.*, vol. 138, no. 2–3, pp. 1764–1785, 2013, doi: 10.1016/j.foodchem.2012.11.026.
- [154] P. Katikou, C. Gokbulut, A. R. Kosker, M. Campàs, and F. Ozogul, “An Updated Review of Tetrodotoxin and Its Peculiarities,” *Mar. Drugs*, vol. 20, no. 1, pp. 1–48, 2022, doi: 10.3390/md20010047.
- [155] National Cancer Institute, “Phase I clinical trial,” 2022. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/phase-i-clinical-trial> (accessed Sep. 01, 2022).
- [156] Food and Drugs Agency, “Clinical Trials,” 2022, [Online]. Available: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>.
- [157] T. Shimizu *et al.*, “First-in-Human Phase 1 Study of MORAb-202, an Antibody–Drug Conjugate Comprising Farletuzumab Linked to Eribulin Mesylate, in Patients with Folate Receptor- α –Positive Advanced Solid Tumors,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 27, no. 14, pp. 3905–3915, Jul. 2021, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4740.
- [158] S. J. Walsh *et al.*, “Site-selective modification strategies in antibody-drug conjugates,” *Chem. Soc. Rev.*, vol. 50, no. 2, pp. 1305–1353, 2021, doi: 10.1039/d0cs00310g.
- [159] P. Zawieja, J.-M. Kornprobst, and P. Métais, “3-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-anabaseine: A promising candidate drug for Alzheimer’s disease?,” *Geriatr. Gerontol. Int.*, vol. 12, no. 3, pp. 365–371, Jul. 2012, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2011.00827.x>.
- [160] M. Johnson *et al.*, “Phase I, first-in-human study of the Probody therapeutic CX-2029 in

- adults with advanced solid tumor malignancies,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 27, no. 16, pp. 4521–4530, 2021, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0194.
- [161] J. Hongpaisan, M. K. Sun, and D. L. Alkon, “PKC ϵ activation prevents synaptic loss, A β elevation, and cognitive deficits in alzheimer’s disease transgenic mice,” *J. Neurosci.*, vol. 31, no. 2, pp. 630–643, 2011, doi: 10.1523/JNEUROSCI.5209-10.2011.
- [162] N. G. M. Gomes, F. Lefranc, A. Kijjoo, and R. Kiss, “Can some marine-derived fungal metabolites become actual anticancer agents?,” *Mar. Drugs*, vol. 13, no. 6, pp. 3950–3991, 2015, doi: 10.3390/md13063950.
- [163] R. H. Feling *et al.*, “Salinosporamide A: A Highly Cytotoxic Proteasome Inhibitor from a Novel Microbial Source, a Marine Bacterium of the New Genus *Salinospora*,” *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 43, no. 3, pp. 355–357, 2003.
- [164] K. M. White *et al.*, “Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A,” *Science (80-.)*, vol. 371, no. 6532, pp. 926–931, 2021, doi: 10.1126/science.abf4058.
- [165] Y. Huang *et al.*, “Induction of apoptosis and proliferation inhibition of hepatocellular carcinoma by 6-chloro-2-methoxy-N-(phenylmethyl)-9-acridinamine (BA): In vitro and vivo studies,” *Cancer Cell Int.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–13, 2017, doi: 10.1186/s12935-017-0435-5.
- [166] S. Shrestha, A. Sorolla, J. Fromont, P. Blancafort, and G. R. Flematti, “Crambescidin 800, isolated from the marine sponge *monanchora viridis*, induces cell cycle arrest and apoptosis in triple-negative breast cancer cells,” *Mar. Drugs*, vol. 16, no. 2, 2018, doi: 10.3390/md16020053.
- [167] M. Catanesi, G. Caioni, V. Castelli, E. Benedetti, M. d’Angelo, and A. Cimini, “Benefits under the Sea: The Role of Marine Compounds in Neurodegenerative Disorders,” *Mar. Drugs*, vol. 19, no. 1, 2021, doi: 10.3390/md19010024.