دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هفدهم، شماره ۴، صفحه ۷۸۸ – ۷۴۸ (مهر و آبان ۱۳۹۳)

ISMJ 2014;17(4): 748-788

دریا، داروخانه آینده

غلامحسین محبی [۱*]، ایرج نبی‌پور [۱]، امیر وزیری‌زاده [۲]

[۱] بخش توکسینولوژی دریایی، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
[۲] گروه زیست‌شناسی دریا، مرکز مطالعات و پژوهش‌های خلیج‌فارس، دانشگاه خلیج‌فارس بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۳/۲/۲۰- پذیرش مقاله: ۹۳/۴/۴)

چکیده

زمینه: اقیانوس‌ها به‌عنوان مادر منشاء حیات "یک منبع منحصر به فردی هستندکه مجموعه‌های مختلفی از محصولات طبیعی را از اسفنج‌ها، تونیکات‌ها، بریوزوان‌ها، جلبک‌ها، نرم تنان و همچنین سیانو باکتری‌ها و دیگر موجودات دریایی را ارائه می‌نمایند. در طی چند دهه گذشته، تعداد قابل توجهی از محصولات طبیعی دریایی با خواص دارویی قوی از این موجودات کشف شده‌اند. در اینجا، به تاریخچه کشف و توسعه ترکیبات دارویی طبیعی دریایی، با چشم‌اندازی به آینده، پرداخته می‌شود.

مواد و روش‌ها: برای رسیدن به هدف، ما با جستجو در **pubmed**، در تاریخ (۲۰۱۴/۶/۲۶) **Marine Lit** و همچنین در آرشیو سایت مجله طب جنوب از طریق موتور جستجوی گوگل، داده‌ها را جمع‌آوری نمودیم. عبارات جستجو برای **Pubmed** " **marine venoms to drugs**" و "**marine bioactive compounds**" بودند که در مجموع ۶۹ مقاله یافت گردید که از بین آن‌ها، ۵۰ مقاله دارای ارتباط بیشتر با موضوع، انتخاب شدند. از جستجوی عبارات "**marine bioactive compounds to drugs**" و "**marine bioactive compounds**" به‌ترتیب ۶۷ و ۱۰۵ مقاله انگلیسی زبان به‌دست آمد که ۹۹ مورد انتخاب شدند. علاوه‌بر این جستجو در موتور جستجوی گوگل، برای عنوان"مواد فعال زیستی دریایی و **bpums** یا **ismj** "۱۱ مقاله به چاپ رسیده‌ی مرتبط، به دست آمد.

یافته‌ها: در حال حاضر، برخی از مواد فعال زیستی مانند سیتارابین، در بازار قابل دسترسی است. برخی از آن‌ها در حال حاضر در مراحل مختلف کارآزمایی‌های بالینی فازهای (I)، (II) و یا (III) آزمایش‌های بالینی، برخی در مراحل پیش بالینی بوده یا برخی هم انتظار می‌رود که به زودی تأیید شوند. بسیاری از محصولات دریایی برای سرطان، دردهای مزمن، بیماری‌های عفونی، سندروم نقص ایمنی اکتسابی (**AIDS**)، ورم مفاصل، التهاب و موارد درمانی دیگر مفید هستند.

نتیجه‌گیری: نویسندگان بر این باورند که دریا، می‌تواند سرچشمه کشف داروهای امیدوار کننده، برای بیمارانی که از منابع زمینی نا امید شده و از درمان دست کشیده‌اند، باشد. تاریخچه این ترکیبات نشان می‌دهد که تلاش‌های اولیه که موجب جداسازی ترکیبات فعال شده است، نقطه شروعی برای مرحله بعدی توسعه خود بوده است. بنابراین، هر گونه پژوهش با هدف خاص، هر چند به ظاهر کوچک، می‌تواند مقدمه‌ای برای کشف داروهای جدید باشد. با توجه به قدمت چند دهه‌ای علم داروسازی با استفاده از منابع دریایی نسبت به قدمت چند هزار ساله آن در خشکی، می توان حدس زد که سرعت رشد آن تا چه حد دارای شتاب روبه جلو بوده است.

واژگان کلیدی: محصولات طبیعی دریایی، داروهای دریایی، خصوصیات فارماکولوژیک

* بوشهر، بخش توکسینولوژی دریایی، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
Email: **mohebbihsn@yahoo.com**

مقدمه

موجودات زهرآگین گوناگونی در جهان وجود دارند که زهر آن‌ها دارای فعالیت‌های بیولوژیکی و شیمیایی شگفت‌انگیزی می‌باشد (۱).

بشر برای بیش از ۳۰۰۰ سال، ترکیبات فعال زیستی را از هر منبع ممکن، در روی زمین کشف و بهره‌وری نموده است (۲). جانوران زهرآگین نیز دارای سابقه طولانی به‌عنوان یک منبع داروی پزشکی بوده‌اند؛ به‌عنوان مثال زهر مار، در طب آیورودا از قرن ۷ پیش از میلاد، جهت افزایش طول عمر، درمان ورم مفاصل و بیماری‌های گوارشی استفاده می‌گردید (۳). زهرها عمدتاً مخلوط غنی از پپتیدها و پروتئین‌های تکامل یافته از طبیعت هستند که علاوه‌بر استفاده برای شکار، هضم طعمه و یا محافظت در برابر شکارچیان، منبع گسترده‌ای از مواد فعال زیستی قوی و انتخابی می‌باشند که می‌تواند به‌عنوان ابزاری دارویی، در تحقیق و صنعت زیست فناوری استفاده گردد (۴ و ۵).

بیش از ۷۰ درصد از سطح سیاره ما را اقیانوس‌ها پوشش داده (۶) و گفته می‌شود که "اقیانوس‌ها و دریاها مادر و منشأ حیات" بر روی زمین هستند(۶ و ۷).

محیط زیست دریایی ممکن است بیش از ۸۰ درصد منابع گیاهی و حیوانی جهان را شامل شوند (۸).

بیشتر مقالات ارائه شده در مورد اقیانوس‌ها بر اثرات مضر بهداشتی، حوادث اقیانوسی و مخاطرات زیست دریایی تمرکز یافته‌اند (۹)، در حالی‌که اقیانوس‌ها گنجینه محصولات طبیعی با ساختاری منحصر به فرد انباشته شده در موجودات زنده ساکن خود، می‌باشند. کارشناسان تخمین می‌زنند که تنوع زیستی در برخی از اکوسیستم‌های دریایی، مانند صخره‌های مرجانی و یا کف عمیق دریا، از جنگل‌های بارانی گرمسیری بیشتر است (۸).

بسیاری از این ارگانیسم‌های دریایی، بی‌تحرک بوده و سبک زندگی آن‌ها نیاز به وسیله‌ای شیمیایی جهت دفاع از خود دارند. بنابراین، آن‌ها در تولید ترکیبات زهری و یا به دست آوردن آن‌ها از میکروارگانیسم‌های دریایی توانایی کامل یافته‌اند (۴ و ۸).

در سال‌های اخیر، علاوه‌بر توکسین‌ها، بسیاری از مواد فعال زیستی از حیوانات مختلف دریایی مانند تونیکات‌ها، اسفنج‌ها، مرجان‌های نرم، خرگوش‌های دریایی، نودی برانچ‌ها (طناب رشته‌ای‌ها)، بریوزوان‌ها، راب‌ها و دیگر موجودات دریایی استخراج گردیده است (۱۰ و ۱۱). همچنین، برخی ریز جلبک‌های دریایی، سیانو باکتری‌ها، باکتری‌ها و میکروارگانیسم‌های مرتبط با این بی‌مهرگان، منابع واقعی بسیاری از ترکیبات فعال زیستی مفید هستند (۱۲).

فالکنر (Faulkner) در سال ۱۹۹۵، در مقاله ای بیان نموده است که محققان حدود ۷۰۰۰ محصول طبیعی دریایی که ۲۵ درصد آن جلبک‌ها، ۳۳ درصد اسفنج‌ها، ۱۸ درصد کوالنترات‌ها (coelenterates) (مانند شلاق دریایی (sea whips) و مرجان‌های نرم) و ۲۴ درصد باقیمانده، از شاخه‌های بی‌مهرگانی چون اسیدیان‌ها (تونیکات‌ها نیز نامیده می‌شوند)، نرم تنان حلزونی اوپیستوبرانچ (نظیر نودی برانچ‌ها (nudibranchs)، خرگوش‌های دریایی)، خارتنان (مانند ستاره‌ها و خیارهای دریایی) و بریوزوان‌ها جدا کرده‌اند. تجزیه و تحلیلی ساده داده‌های مطالعات گذشته، نشان می‌دهد که یک جستجو با عنوان "دارو از دریا"، پیشرفتی و افزایش ۱۰ درصدی در ترکیبات جدید، در هر سال صورت گرفته است (۱۳) و می توان حدس زد در حال حاضر، این رقم چقدر افزایش پیدا نموده است.

بنابراین به جرأت می‌توان گفت اقیانوس‌ها، کتابخانه عظیمی از ترکیبات و محصولات طبیعی منحصر به فرد

و مواد فعال زیستی امیدوار کننده و شگفت‌آور می‌باشند، که به هیچ وجه در محیط زیست زمینی یافت نمی‌گردند (۴، ۱۴ و ۱۵) و جانوران ساکن در آن‌ها صاحب یک شیمی غنی هستند که تا به حال پیش از این هرگز دیده نشده‌اند (۹).

تعدادی از این ترکیبات، فعالیت‌های دارویی داشته و کشف این مواد فعال زیستی، در درجه اول برای بیماری‌های مرگباری چون سرطان، سندرم نقص ایمنی (AIDS) (۱۵)، ورم مفاصل، و غیره، مفید واقع شده‌اند. برخی ترکیبات نیز به‌عنوان داروهای ضد درد و یا ضد التهابی توسعه یافته‌اند (۶)، برخی از آن‌ها منابع فوق العاده‌ای برای کشف داروهای ضد سرطان جدید هستند (۱۲، ۱۸-۱۶) و برخی از زهرها نیز حاوی نوروتوکسین‌هایی هستند که به تازگی به‌عنوان تعدیل کننده‌های بالقوه ایمنی، جهت استفاده‌های دارویی در بیماری‌های سیستم ایمنی پیشنهاد گردیده‌اند (۱ و ۱۵). همچنین توسعه ترکیبات دریایی، به طور خاص، به عنوان یک رشته مهم، در درمان مغز و اعصاب در حال ظهور هستند و چندین ترکیب مشتق دریایی، در مطالعات کارآزمایی بالینی بوده و یا به‌عنوان داروهای دردهای نوروپاتیک، اسکیزوفرنی و آلزایمر به‌کار گرفته شده‌اند (۱۹).

علیرغم اینکه تنوع زیستی در محیط زیست دریایی به مراتب بیش از محیط زیست زمینی است، تحقیقات در مورد استفاده از محصولات طبیعی دریایی به‌عنوان عوامل دارویی، هنوز در مراحل ابتدایی بوده (۶) و در حال حاضر اکثر این ترکیبات دریایی در حال انجام مطالعات پایه یا تحت ارزیابی در مراحل مختلف کارآزمایی‌های بالینی هستند (۲۰).

عقب ماندگی در این مقوله، نسبت به ترکیبات زمینی، شاید به دلیل عدم و یا نقصان وجود سابقه پزشکی قبیله‌ای و سنتی و یا مشکلات مربوط به محیط دریایی و عدم دسترسی به اعماق مختلف دریا بوده باشد (۲۱). واقعیت این است که درطول تاریخ، اقیانوس‌ها به‌ندرت به‌عنوان یک منبع داروهای طبیعی نسبت به ترکیبات زمینی، در نظر گرفته شده‌اند (۱۴).

با وجود بررسی حیات در اقیانوس‌ها، توسط زیست‌شناسان، در قرن ۱۸ و ۱۹ و حتی در دوران مدرن‌تر نیز، ارتباط پزشکی و دریایی هنوز آنچنان که باید و شاید پایه‌گذاری نشده است و صنایع داروسازی نیز تلاش کمی را به بررسی‌های حیات دریایی صرف نموده‌اند. این قابل درک است، چرا که اقیانوس‌ها تقریباً ناشناخته بوده و برای کشف، محیطی سخت و خطرناک هستند، در حالی که داروهای جدید از منشاء گیاهان و میکروارگانیسم‌های زمینی فراوان‌تر و سهل‌الوصول‌تر بوده‌اند (۹).

با همه این تفاسیر و علیرغم مشکلات در زمینه جمع‌آوری نمونه‌های دریایی، جداسازی و خالص‌سازی محصولات طبیعی دریایی با تکنیک‌های محدود موجود، از سال ۱۹۴۰ میلادی، زمینه شکوفایی و بلوغ روز به روز آن‌ها فراهم و تحقیقات مربوطه، روزافزون گردیده است؛ به‌طوری که تا سال ۱۹۹۷ از مجموع ۱۰۳۱۱ مقالات ثبت شده در MarinLit، یک پایگاه داده اختصاصی محصولات طبیعی دریایی، تعداد ۷۱۳ مقاله مربوط به محصولات طبیعی دریایی منتشر شده، وجود داشته است و تا اواسط سال ۱۹۹۸ نیز ۴۸۴ مقاله جدید به آن افزوده شده است (۲۲).

با توسعه تکنیک‌های غواصی جدید، ماشین آلات کنترل از راه دور و ممکن شدن جمع‌آوری نمونه‌های دریایی در طول دهه گذشته، بیش از ۵۰۰۰ ترکیب جدید، از آب‌های کم عمق تا عمق ۹۰۰ متر از سطح دریا جدا شده است (۸) و امروزه نیز، مطالعه بر روی این

مولکول‌های فعال زیستی دریایی با سرعت‌های پرشتاب دیدنی و جذابی پیش می‌رود (۲، ۹ و ۲۳).

به‌علاوه، فن‌آوری‌های ژنتیکی مولکولی نیز، یک گنجینه غنی کشف شده از منابع بزرگ دست نخورده در اقیانوس‌های جهان را جهت توسعه محصولات جدید دارویی، آرایشی و بهداشتی، مواد غذایی، صنعتی مواد شیمیایی و فرآیندهای جدید صنعتی و زیست محیطی فراهم آورده است (۹).

امروزه، بسیاری از شرکت‌های بزرگ داروسازی و تولید سموم گیاهی چون آسترا زنکا (Astra Zeneca)، الی لیلی، جانسون و مرک، تحقیقات و سرمای‌گذاری‌های کلانی برای برنامه‌های کشف دارو مبتنی بر توکسین‌ها و مولکول‌های مشتق شده از آن‌ها، انجام داده‌اند؛ از جمله شرکت‌هایی که بر داروهای مشتق از توکسین، متمرکز گردیده‌اند؛ شامل آیرمید (Airmid)، رسپتوفارم (ReceptoPharm) (یک شرکت تولیدات دارویی تابعه Nutra)، ترالفا (Theralpha)، ونوم تک (VenomeTech)، ونومیکس (Venomics) (شرکت تابعه QRxPharma) و زنوم Xenome می‌باشند (۳).

با توجه به مشکلات ناشی از مصرف، داروهای شیمیایی و سنتتیک، ناتوانی و یا شکست آن‌ها در درمان برخی بیماری‌ها و یا مقاومت‌های دارویی ایجاد شده علیه برخی بیماری‌ها و از طرفی بارقه امید در انجام تست‌های داروهای موجود در داروخانه دریا، بر روی بیماری‌های ناامید کننده، لذا استفاده از این ترکیبات به‌عنوان داروی درمان این بیماری‌ها، همچون گذشته نه چندان دور، نیاز به هر گونه مطالعه امکان‌پذیر، جهت تسریع و جبران عدم توسعه آن‌ها ضرورت می‌یابد. در همین راستا، در این مطالعه نیز برخی از تحقیقات انجام شده مربوط به شناسایی ترکیبات فعال زیستی حاصل از جانوران دریایی که با هدف استفاده به‌عنوان عوامل دارویی، انجام پذیرفته‌اند؛ مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

در تاریخ ۲۰۱۴/۶/۲۶ جستجوی عناوین مطالب "marine venoms to drugs" و "marine bioactive compounds" در Pubmed حدود ۶۹ مقاله به‌دست آمد که از آن ۵۰ مقاله با ارتباط بیشتر موضوع ما ارتباط داشت، انتخاب گردید. علاوه‌بر این، از پایگاه داده اختصاصی محصولات طبیعی دریایی MarinLit نیز از جستجوی عناوین "marine bioactive compounds" و "marine bioactive compounds to drugs" به‌ترتیب ۱۰۵ و ۶۷ مقاله یافت گردید که از بین آن‌ها، در بررسی‌های عمقی‌تر بعدی آن‌ها، جهت انتخاب موارد تخصصی‌تر مورد نیاز مرتبط با موضوع، ۹۹ مقاله انتخاب گردید. علاوه‌بر این جستجو در موتور جستجوی گوگل برای عنوان "مواد فعال زیستی دریایی و bpums یا ismj " تعداد ۱۱ به چاپ رسیده‌ی مرتبط، به دست آمد. سپس مقالات منتخب، از نقطه نظر ترکیبات فعال زیستی حاصل از جانوران دریایی، تاریخچه پیشرفت، داروهای با منشاء دریا در مراحل مختلف شامل شناسایی، مطالعات پایه و پیش بالینی و مراحل مختلف کارآزمایی بالینی و داروهای دارای مجوز با هدف استفاده دارویی، مورد بررسی قرار گرفتند و منتج به مطالعه حاضر گردید.

نگاهی به بیش از پنج دهه پیشرفت‌های اکتشافی

در مقابل مطالعاتی که بر روی ترکیبات طبیعی زمینی انجام گردیده‌اند؛ اولین کار جدی در مطالعه ترکیبات طبیعی دریایی، افزون بر۵۰ سال پیش با کار پیشگام آن یعنی برگمن(Bergman) آغاز گردید (۲۴).

داروهای کشف شده از محصولات طبیعی دریایی در چند سال گذشته موجب یک رنسانس جدیدی در این علم گشته است (۲۵). در چشم انداز آینده، بررسی و کشف ترکیبات طبیعی دریایی، به کمک اکتشاف‌های جدید، نوآوری‌های مرتبط با ترکیبات مشتق از دریا، ممکن است، وعده گسترش بیشتر داروها از دریاها را محقق سازد (۲۵).

گروه کوچکی از شیمیست‌های آلی در امریکا، اروپا و ژاپن از نیمه تا پایان دهه ۱۹۶۰ میلادی، منابع متنوع دریایی را کشف نمودند. در این خصوص، پیشکسوتانی چون پل اسکوئر (Paul Scheuer) و ریچارد مور (Richard Moore) در ایالات متحده، لیگی مایانال (Luigi Minale) و ارنستو فاتوروسو (Ernesto Fattorusso) در ایتالیا و گروه کوچکی نیز در ژاپن، شروع به کار بر روی اسفنج‌ها، جلبک‌های دریایی و دیگر فرم‌های ناشناخته‌تر زیست دریا نموده و به انواع ملکول‌های شگفت‌انگیز جدیدی، دست یافتند (۹ و ۲۶).

در طول دهه ۱۹۷۰ میلادی نیز گروه‌های کوچکی از شیمیست‌ها، به کشف شگفت‌انگیز مولکول‌های جدیدی از ارگانیسم‌های دریایی، نائل آمدند. هدف عمده آن‌ها، درک منابع این مولکول‌ها و اینکه این ترکیبات جدید تا چه حد، با موارد تولید شده توسط گیاهان خشکی و میکروارگانیسم‌ها متفاوتند. این ساختارهای شیمیایی یافت شده، پایه‌های بیوسنتز ترکیبات طبیعی را به‌طور کامل تغییر داد (۹).

نقش برجسته هالوژن‌های کلر، برم و ید (بجز فلوئور)، نه تنها به‌عنوان جایگزین در مولکول‌های پیچیده، بلکه به‌عنوان واکنش دهنده (در واکنش‌های هالوسیکلیزاسیون (halocyclization)) برای ایجاد گروه‌های کاملاً جدید ترپنوئیدها و دیگر ساختارهای مولکول‌های فعال زیستی، مشخص گردید. ظرف ده سال، بیوسنتز ترپنوئیدها دو برابر گردید و مولکول‌هایی نظیر دی کلریدهای کربن ایمیدی (Carbonimidic dichlorides) (۲۷) و یا مولکول‌های پیچیده‌ای چون توکسین پلی‌اتری بروتوکسین B (Brevetoxin-B) (۲۸)، جداسازی و شناسایی گردید (۲۹).

بودجه و حمایت مالی National Sea Grant Program جهت گسترش این اکتشافات کاملاً جدید، یک استثناء واضح بود؛ به‌طوری که کشف داروهای دریایی به بنیانگذاران این برنامه نسبت داده شد و برخی موفقیت‌های بزرگ که دانشمندان به دنبال آن بودند به دست آمد. متعاقب آن، بخش علوم شیمی و اقیانوسی در بنیاد ملی علوم آمریکا هم در باب این موضوع، اظهار علاقه نمود (۹).

در اوایل ۱۹۸۰، اکولوژی شیمیایی دریایی marine chemical ecology به عنوان جزء جدیدی از محیط زیست دریایی، توسط گروه کوچکی از دانشمندان، جهت استفاده از دانش شیمی برای شناسایی مولکول‌های فعال زیستی تولید شده توسط گیاهان (عمدتاً) و جانوران دریایی و اقیانوسی تأسیس گردید (۳۰).

اینکه این مولکول‌ها می‌توانند دارو باشند یا نه، موجب ارتباط صنعت و علم فارماکولوژی گردید. بسیاری از محققان، از اواسط تا اواخر ۱۹۸۰ در پی این بودند که ببینند چگونه شیمی پیچیده محیط زیست دریایی، می‌تواند مددرسان سلامت انسان گردد. محققان علمی ضمن پیوند با صنعت، با نزدیک شدن به موسسه ملی سلامت آمریکا (NIH)، به حمایت از این مطالعات در حال توسعه پرداختند (۹).

با کمک دانشمندان استی لادر (Estee Lauder)، محققان Sea Grant در کالیفرنیا، افزودنی جدید

مراقبت از پوست سودوپتروسین‌ها "pseudopterosins" از شلاق دریایی *Pseudopterogorgia elisabethae* کارائیبی را بنام Resilience® توسعه دادند (۳۱).

در نهایت، این تلاش‌های موفقیت‌آمیز، منتج به جداسازی ساختارهای گسترده متنوعی با بیش از ۵۰۰ مولکول در دهه ۹۰ گردید که توانایی مهار رشد سلول‌های سرطانی در غلظت‌های زیر میکرومولار را دارا بودند. این مولکول‌های بسیار فعال، به‌طور عمده از اسفنج‌ها، اسیدیان‌ها، بریوزوان‌ها و کلاس‌های دریایی بی‌مهرگان به‌عنوان مهم‌ترین جانوران نسبت به سایر گروه‌های جانوری دریایی، به‌دست آمده و به رسمیت شناخته شدند (۳۲).

در اواسط قرن ۲۰ میلادی، بسیاری از محصولات طبیعی به دارو توسعه یافتند و دشواری‌های انجام آن‌ها نیز به طرز چشمگیری تغییر یافتند. در قرن ۲۱، ما در جهانی زندگی می‌کنیم که در آن بیماری‌های پیچیده، جدید و مقاوم به درمان، گریبانگیر زندگی ما شده است، خواسته‌های قوی جامعه کنونی، موارد ایمنی و اثر بخشی بیشتر این داروهاست. با توجه به این واقعیت‌ها، می‌توان پیش‌بینی کرد که در دهه‌های آینده، بیوتکنولوژی دریایی، با همکاری نزدیک محققان دانشگاهی و دانشمندان صنعتی و کمک‌های مالی هوشمندانه مؤسساتی نظیر موسسات تحقیقات سرطان، که کار خود را به داروهای سرطان اختصاص داده‌اند و یا "گروه‌های تعاونی ملی کشف داروها "National Cooperative Drug Discovery Groups" فرصت تکامل را برای بهره‌برداری از ترکیبات زیستی دریایی متنوع به‌وجود آورده و پتانسیل زیست پزشکی اقیانوس‌ها را برای تولید بهترین داروها در انسان به خدمت گیرد (۹).

ترکیبات فعال در برخی از موجودات دریایی

در دهه گذشته پژوهش‌های پیش بالینی برای جداسازی و مکانیسم اثر ترکیبات دریایی رشد پرشتابی یافته‌اند. نبی‌پور و همکاران در یک مطالعه مروری در سال ۲۰۰۹ گزارش نمودند که، از تعداد ۶۱۱ گونه نرم‌تن خلیج‌فارس، ۱۷۲ جنس و یا گونه دارای ترکیبات فعال زیستی بوده که جداسازی و تلخیص مواد ضد سرطان و سیتوتوکسیک در ۸ جنس نرم‌تن خلیج‌فارس در منابع گزارش شده بودند (۱۶).

جلبک‌ها

در جلبک *P. Hornemannii* یک ترکیب جدید سیتوتوکسیک مونوترپن پنتا هالوژنه، بنام هالومون (halomon) یافت گردید، که از جنجالی‌ترین نمونه‌های دارای سمیت سلولی در غربالگری انجام شده توسط مؤسسه ملی سرطان (NCI) ایالات متحده آمریکا می‌باشد. به‌دلیل اینکه این ترکیب برای سلول‌های تومورهای مغز، کلیه و روده بزرگ سمیت نشان می‌دهد، برای توسعه بالینی انتخاب شده است (۳۳).

در مطالعات مرتبط، جلبک قرمز *Sphaerococcus coronopifolius* دارای فعالیت ضد باکتری می‌باشد (۱۰). جلبک سبز *Ulva lactuca* دارای یک ترکیب ضد التهابی بوده و یک ترکیب ضدسرطانی نیز از *Portieria hornemannii* جدا شده است (۳۴). در جلبک *Ulva fasciata* یک مشتق اسفنگوزین جدیدی یافت شده است که فعالیت ضد ویروسی را در شرایط *invivo* نشان داده است (۳۵).

از *Hypnea valitiae*، یک نوکلئوزید جدید یددار مهار کننده قوی و خاص آدنوزین کیناز، جدا شده است که از آن می‌توان در مطالعات گیرنده‌های آدنوزین در انواع

سیستم‌ها و در مطالعات متابولیسم نوکلئوتیدها استفاده نمود (۶). سبز جلبک *Codium iyengarii* جمع‌آوری شده در سواحل کراچی به‌عنوان یک منبع استروئید اینگادیون (iyengadione) و دو گلیکوزید استروئیدی جدید اینگاروزیدهای A و B معرفی گردیده است. اینگاروزید A فعالیت متوسطی را در برابر طیف وسیعی از باکتری‌ها نشان داده است (۳۶). جلبک *Sargassum carpophyllum* از دریای جنوب چین منبع از دو استرول جدید فعال زیستی است. این استرول، ناهنجاری‌های مورفولوژیکی گیاه را در قارچ بیماری‌زای *Pyricularia oryzae* القاء و فعالیت سیتوتوکسیک را در برابر کشت چند رده سلولی سرطان نیز به نمایش گذاشته است (۳۷). همچنین *Sargassum polycystum* جمع‌آوری شده در دریای شمال چین، حاوی استرول جدید استیگماست (stigmast) بوده است (۳۸).

جلبک قهوه‌ای *Stypopodium zonale* حاوی استیپوکینونیک اسید (stypoquinonic acid) می‌باشد که یک مهار کننده جدید خانواده SRC، پروتئین تیروزین کیناز تلقی می‌گردد (۳۹). متابولیت سیتوتوکسیک استیپولدیون (stypoldione) که با پلیمری شدن، موجب مهار میکروتوبول و در نتیجه منع شکل‌گیری دوک میتوزی می‌گردد، از جلبک قهوه‌ای استوایی، *Stypodium zonale* جدا شده است (۴۰).

عصاره جلبک دریایی قهوه‌ای *Padina boergesenii* و جلبک دریایی قرمز *Hypnea valentiae* در شرایط آزمایشگاهی به‌عنوان آنتی دوت ونوم *Naja nigricollis* استفاده گردید که یک کاهش قابل توجهی در میزان مرگ ومیر در موش‌های آلبینو بعد از تجویز داخل صفاقی (IP) به‌عنوان یک پارامتر سم زدایی نشان داد (۴۱).

مرجان‌ها

پالیتوکسین، یکی از قوی‌ترین توکسین‌های شناخته شده گونه‌های *Palythoa* از خانواده *Zoanthidae* (۲۸)، یک ابزار مفید برای کاوش فرآیندهای تشخیص سلول، تحریک متابولیسم اسید آراشیدونیک و کاهش تنظیم پاسخ به فاکتور رشد اپیدرمال با پمپ سدیم فعال در مسیر انتقال سیگنال با استفاده از سدیم به‌عنوان پیامبر ثانویه می‌باشد (۶).

تست عصاره جزء به جزء شده به دست آمده از مرجان نرم، *Lobophytum crassum*، نشان داد که جزء سرامیدها دارای یک اثر ضد باکتریایی در حد متوسط می‌باشند (۴۲). زنیتورین‌های (xenitorins A–F) نمونه‌های جدید ازسزکوئی‌ترپن‌های اسکلت کادیننی هستند که از *Xenia puerto-galerae* جدا شده‌اند. نشان داده شده است که زنیتورین A و E دارای سمیت سلولی علیه خط سلولی تومور P–۳۸۸ می‌باشد (۴۳).

لوفوتوکسین (Lophotoxin) از مرجان جنس *Lophogorgia* ترجیحاً به زیر واحد نیکوتینی گیرنده‌های استیل کولین متصل و موجب بلوک نمودن این گیرنده‌ها در یک مجموعه پیچیده‌ای از نورون‌ها می‌گردد (۴۴). سودوپتروسین E (Pseudopetrocin-E)، یک پنتوزید دی‌ترپن سه حلقه‌ای از گورگونیان‌های جنس *Pseudopterogorgia*، دارای فعالیت‌های ضد التهابی و ضد درد برابر با قدرت ایندومتاسین می‌باشد (۳۳).

مطالعه بر روی *Subergorgia suberosa* ترکیبات سزکویی ترپنی بنام سابروسول‌های A–D را به همراه داشت. مشخص گردیده است که هر چهار متابولیت سابروسول، دارای سمیت سلولی علیه خط سلولی لوسمی P–۳۸۸ موش می‌باشند، در حالی که

سابروسول‌های C و D در خطوط سلولی تومورهای A-۵۴۹ و HT-۲۹ دارای سیتوتوکسیسیتی می‌باشند (۴۵). مطالعه بر روی مرجان نرم *Lemnalia flava*، جمع‌آوری شده از مومباسا، کنیا، منتج به شناسایی ترکیب لمنافلاووزید و سه مشتق مونو استات آن گردید (۴۶).

ترکیب کلاووبیسیکلون (Clavubicyclone) از مرجان *Clavularia viridis* سمیت سلولی خفیفی را علیه خطوط سلولی تومور MCF-۷ و OVCAR-۳ به نمایش گذارده است (۴۷).

از مرجان نرم *Cespitularia hypotentaculata*، چهار دی‌ترپن سزپیتولارین A–D، یک نور دی ترپن سزپیتولارین E به‌علاوه سه دی‌ترپن دیگر، سزپیتولارین F–H، با یک اسکلت جدید به‌دست آمد. برای هر هشت ترکیب، فعالیت علیه خطوط سلولی تومور A-۵۴۹، HT-۲۹ و P-۳۸۸ با قدرت (potency) و سلکتیویتی‌های متفاوتی مشاهده گردید (۶).

اسفنج‌ها

اسفنج‌ها با ۱۰۷ جنس و بیش از ۱۵ هزار گونه از شگفت‌انگیزترین جانداران پرسلولی دریازی محسوب می‌شوند که بیش از ۵۰۰ میلیون سال از پیدایش آنان می‌گذرد. امروزه این جانداران منبعی بی‌همتا از فراورده‌های فعال زیستی را فراروی پژوهشگران و شیمیدان‌های دریایی گشوده‌اند. تاکنون هزاران ترکیب فعال شیمیایی از این جانداران استخراج شده است. جستار فهرست جامع جنس و گونه‌های اسفنج‌های شناسایی شده در پایگاه‌های مختلف داده‌های پزشکی، نمایانگر وجود فراورده‌های فعال زیستی و دارویی در ۵۵ جنس و ۲۸ گونه از اسفنج‌های خلیج‌فارس بوده است. از جمله فراورده‌های فعال زیستی اسفنج‌های خلیج‌فارس می‌توان به موارد مواد سیتوتوکسیک و ضدتومور (۳۵ جنس و ۲۰ گونه)، ضدالتهابی (۸ جنس و ۶ گونه)، ضدویروسی (۸ جنس و ۱ گونه)، ضدباکتری (۱۷ جنس و ۵ گونه)، ضدمالاریا (۲ جنس و ۴ گونه)، ضدقارچ (۹ جنس و ۵ گونه) اشاره نمود (۴۸).

مشخص شده است که متابولیت تیروزینی برمینه‌ی آئروپرلیسینین-۱ (Aeroplysinin-1) از اسفنج *Verongia aerophoba*، موجب مهار فعالیت تیروزین کیناز پروتئین از رسپتور فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) سلول‌های سرطان پستان در انسان (۴۹) و جلوگیری از گسترش سرطان و وادار نمودن آن به خود آپوپتوزی در غلظت‌های بالای نانومولار (۵۰) و همچنین سرکوب آنژیوژنز در داخل بدن می‌گردند (۵۱).

هیمنیالدیسین (Hymenialdisine) یک آلکالوئید اسفنجی است که از *Hymeniacidon aldis* به‌دست آمده است (۵۲). این ترکیب در *in vitro* موجب مهار فسفوریلاسیون پروتئین tau مرتبط با میکروتوبول انسانی که در پاتوژنز بیماری آلزایمر و در سلول‌های Sf9 بیان کننده پروتئین نقش دارد، می‌گردد (۵۳). علاوه‌بر این، این مولکول با کاهش تولید اینترلوکین ۸ (۵۴) و پروستاگلاندین E_2 در سلول‌های انسانی (۵۵)، ممکن است فعالیت‌های ضد التهابی داشته باشد (۵۳).

از اسفنج *Xestospongia exigua* اوکیناوایی، پلی‌کیتید Halenaquinone، جدا شده است که نشان داده شده است که با غلظت‌های پایین در محدوده میکرومولار موجب مهار فعالیت پروتئین تیروزین کیناز گیرنده EGF می‌گردند (۵۶).

مهارکننده‌های فسفولیپاز A_2 در انسان، به‌عنوان یک هدف امیدوار کننده برای توسعه داروهای ضد التهابی برای دیده می‌شود (۵۳). اولین مهار کننده PLA_2 طبیعی دریایی در انسان، ترکیب سزترپن مانولید با IC_{50}=۳/۹ میکرومولار (μM) از اسفنج پالائویی *Luffariella variabilis* جدا

شده بود که دارای اثر ضد دردی و ضد التهابی بود (۵۷). این ترکیب توسط شرکت آلرگان (Allergan) به کارآزمایی بالینی فاز I رسید، اما بعد، توسعه آن متوقف گردید (۵۳).

LAF۳۸۹ یک آنالوگ صناعی بنگامید (Bengamide B)، یک آمینواسید هتروسیکلیک آسان برای سنتز و محلول در آب مشتق از اسفنج *Jaspis digonoxea* مهار متیونین امینوپپتیداز و توقف چرخه سلولی را القاء می‌نماید (۵۳).

سزترپن واریبیلین (variabilin) از اسفنج دریایی *Ircinia variabilis* جدا شده است. واریبیلین ضمن دارا بودن اثر ضد التهابی، دارای اثر مهار کنندگی PLA_2 سینویال انسانی در غلظت ۶/۹ =IC_{50} میکرومولار (μM)، بدون تاثیر بر ۵-لیپو اکسیژناز یا ۱ و ۲-سیکلواکسیژناز هستند (۵۸).

ماکرولید یولاپوالید-A، یک مشتق جدا شده از اسفنج *Hexabranchus sanguineus* علاوه‌بر فعالیت سیتوتوکسیک در برابر خط سلولی لوکمی L ۱۲۱۰ در موش، دارای فعالیت ضد قارچی نیز می‌باشند که از لحاظ بالینی می‌تواند، اثر آمفوتریسین B را افزایش می‌دهد (۵۹). جدول ۱، اثرات ضد قارچی چند ترکیب مشتق از اسفنج‌ها و میزان فعالیت‌های MIC و دوز سمیت سلولی آن‌ها را نشان می‌دهد (۱۰).

جدول ۱) اثرات ضد قارچی چند ترکیب مشتق از اسفنج‌ها و میزان فعالیت‌های MIC و سیتوتوکسیسیتی و میزان دوز سمیت سلولی آن‌ها (۱۰)

ترکیب	نوع ترکیب	منبع	فعالیت MIC	سیتوتوکسیسیتی
آئورانتوزید B	پلی کیتید	*Siliquariaspongia japonica*	*Aspergillus fumigatus* 0·63 μg/ml	IC_{50} > μg/ml(P-388 murine leukaemia cells)
آئورانتوزید B	پلی کیتید	*Siliquariaspongia japonica*	*C albicans* 0·16 μg/ml	-
فوربوکسازول A	ماکرولید	*Phorbas sp*	*C albicans* 0·1 μg/disk	سیتواستاتیک
فوربوکسازول A	ماکرولید	*Phorbas sp*	*Saccharomyces carlsbergensis* 0·1 μg/disk	GI <0·8 × 10^{-3} μg/ml
هالیشیگامید A	ماکرولید	*Halichondria sp*	*Trichophyton mentagrophytes* 0·1 μg/ml	L1210, IC_{50} 0·0036 μg/ml
هالیشیگامید A	ماکرولید	*Halichondria sp*	*Trichophyton mentagrophytes* 0·1 μg/ml	سمیت قوی در موش سوری در دوز 1·4 mg/kg
فاسکاپلیسین	آلکالوئید بیس (ایندول)	*Fascaplysinopsis sp*	*S cerevisiae* 0·1 μg/disk (20 mm zone) *C albicans* at 1 μg/disk (11 mm zone)	L1210, IC_{50} 0·2 μg/ml
مریدین	آلکالوئید پلی سیکلیک	*Corticium sp*	*C albicans* 0·2 μg/mL *Cryptococcus neoformans* 0·8 μg/ml	-
بنگازول A	اکسازول حاوی استر اسیدچرب	*Jaspis* sp	*C albicans* 0·5 μg/disk	-
پتیلومایکالین A	آلکالوئید پلی سیکلیک گوانیدین	*Ptilocaulis spiculifer*	*C albicans* 0·8 μg/ml, HSV 0·2 μg/ml	P388, IC_{50} 0·1 μg/ml

جداسازی‌های اولیه متابولیت بروموتیروزین دی‌سولفیده پساماپلین A (Psammaplin A) از اسفنج *Verongid psammaplin* در سال ۱۹۸۷جدا شده است. اثرات سمیت سلولی قوی با ۰/۳=IC_{50} میکروگرم بر میلی‌لیتر برای سلول P-۳۸۸ برای این ترکیب دیده شده است (۱۲). ترکیبات دیگری از پساماپلین، از جمله نمک‌های مختلف سولفات و مشتقات آن‌ها (psammaplins B-L)، از اسفنج‌های متعدد، جدا شده است که موجب تخریب دایمر سیستئین می‌گردند. علاوه‌بر این، فعالیت ضد میکروبی قوی نیز در آن‌ها پیدا

شد. اخیراً متابولیت پساماپلین به‌عنوان مهار کننده‌های DNA متیل ترانسفراز و هیستون داستیلاز به‌عنوان مدیفایرهای اپی‌ژنتیک فعالیت ژن سرکوب کننده تومور گزارش شده است.

شایان ذکر است که پساماپلین F، مهار کننده انتخابی هیستون داستیلاز و پساماپلین G و مهار کننده انتخابی متیل ترانسفراز DNA است (۶۰). بی‌ثباتی فیزیولوژیک گروه پساماپلین، تاکنون مانع توسعه بالینی مستقیم آن‌ها گردیده است. با این حال، این تلاش‌های اولیه، توسعه ترکیب آنالوگ، NVP-LAQ۸۲۴ که یک سینامیل هیدروکسامات ایندولی است، اخیراً وارد فاز I مطالعات کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به تومورهای جامد یا لوکمیا گردیده است. در مطالعات پیش بالینی، NVP-LAQ۸۲۴ و چند آنالوگ‌های سنتزی دیگر در *in vitro* با حداکثر دوز قابل تحمل بالاتر از ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، فعالیت ضدتوموری قوی نشان داده است و دوزهای پایین، دارای سمیت کمتری در HCT۱۱۶ کولون و A۵۹۴ زنوگرافت‌های ریه انسان بودند. بررسی خطوط سلولی HCT۱۱۶ کولون، A۵۹۴ ریه و سلول فیبروبلاست پوستی نرمال انسانی نشان داد که NVP-LAQ۸۲۴ باعث آپوپتوز در خطوط سلولی تومور در غلظت‌های القاء کننده توقف رشد سلول فیبروبلاست پوستی نرمال انسانی را القاء می‌نماید. ارزیابی سمیت در موش‌های صحرایی نشان داد که سیستم‌های خون‌ساز و لنفاوی به‌عنوان اندام هدف اصلی با کاهش دوز وابسته برگشت‌پذیر، در شمارش RBC و WBC و آتروفی لنفاوی هستند. این نتایج نشان داد که NVP-LAQ۸۲۴ در دوزهای بالا سمیت ممکن است شبیه به دیگر عوامل سایتوتوکسیک باشند. با این حال، انتظار می‌رود که می‌توان آن‌را با برنامه‌ریزی مناسب کنترل نمود. با توجه به این یافته‌ها، NVP-LAQ ۸۲۴ در بیماران مبتلا به تومورهای جامد و لوکمیا، وارد فاز I مطالعات کارآزمایی بالینی گردیده است (۱۲).

گزارشی‌هایی مبنی بر اثر مهار کنندگی توپوایزومراز II توسط کیم (Kim) و همکاران در سال ۱۹۹۹ (۶۱) و نیز اثر مهاری بر آمینوپپتیداز N و سرکوب رگزایی در شرایط *in vitro* برای ترکیب فنولی پساماپلین توسط شیم (Shim) و همکاران در سال ۲۰۰۴ در دسترس هستند (۶۲).

در مورد اثرات ضد ویروسی اسفنج‌ها نیز به مطالعات گوناگونی موجودند که مواردی از آن‌ها در جدول ۲ آورده شده است.

جدول ۲) اثرات ضد ویروسی چند ترکیب مشتق از اسفنج‌ها (۱۰).

نوع ترکیب	فعالیت علیه ویروس	منبع اسفنج	ترکیب فعال
دپسی پپتیدهای حلقوی	HIV-1_{RF}, IC_{50} 0·004μ g/ml	*T swinhoei* و *Theonella mirabilis*	پاپوامیدهایA
سزکویی ترپن هیدروکینون	HIV-1, 0·1–1·0 μg/ml	*Dysidea avara*	آوارون
دپسی پپتید حلقوی	HIV-1, EC_{50} 0·2μg/ml	*Sidonops microspinosa*	میکرواسپینوسامید
آلکالوئید حاوی اکسازول	HSV1, IC_{50} 0·6 μg/ml	*Polyfibrospongia* sp	هنوکسازولA
فورانو دی ترپن تتراسیکلیک	HSV1,0·5 μg/disk	*Spongia* sp آبهای عمیق	اسپونجیادیول

HSV1=herpes simplex virus 1, VSV=vesicular stomatitis virus.

شقایق دریایی

درک و شناخت تنوع زیاد کانال‌ها و توزیع گسترده آن‌ها در بسیاری از بافت‌های بدن، توسط توکسین‌های جانوری امکان‌پذیر است. در طول چند دهه گذشته، انواع مختلفی از سموم شقایق‌های دریایی با سه گروه ساختاری عمده پپتیدهای کوتاه (۳۷–۳۵ اسید آمینه)، متوسط (۴۳–۴۲ اسید آمینه) و پپتیدهای طولانی (۵۹–۵۸ اسید آمینه) شناخته شده‌اند که تأثیر آن‌ها بر

کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ و اخیراً نیز کانال‌های پتاسیم مشخص گردیده‌اند. اثرات مسدود کنندگی کانال‌های Kv۱ در شقایق‌های دریایی، آن‌ها را به‌عنوان یک منبع غنی از ابزار دارویی برای تشخیص و درمان بیماری‌های خود ایمنی مطرح نموده است (۶۳).

زهر برخی از این شقایق‌های دریایی، حاوی نوروتوکسین‌هایی بوده که به تازگی به‌عنوان یک تعدیل کننده بالقوه ایمنی بر شمرده می‌شوند و برای استفاده‌های دارویی در بیماری‌های سیستم ایمنی پیشنهاد گشته‌اند (۱).

بسمانس (Bosmans) و همکاران در سال ۲۰۰۲ سموم کانال سدیمی قوی BG II و BG III، را از شقایق دریایی *Bunodosoma granulifera* جدا نمودند (۶۴).

یاماگوچی (Yamaguchi) و همکاران با مطالعه بر روی تأثیر توکسین‌های ۲۱ جنس شقایق دریایی بر روی کانال‌های پتاسیم Kv۱ توسط مهار رقابتی پیوند I-α-dendrotoxin (۱۲۵) بر غشای سیناپتوزوم موش صحرایی، نتیجه گرفتند که از این میان، ۱۱ جنس (دو جنس *Actiniidae*، یک جنس *Hormathiidae*، پنج جنس *Stichodactylidae* و سه جنس *Thalassianthidae* دارای تأثیر بر روی این کانال‌ها بودند (۶۵).

بریوزوان‌های دریایی

بریوزوان دریایی *Amathia convolute* جمع‌آوری شده از سواحل شرق تاسمانی منبع آلکالوئیدهای تری برم‌دار convolutamine-H و convolutindole-A بود. این ترکیبات فعالیت قوی و انتخابی را در برابر *Haemonchus contortus*، انگل نماتود نشخوارکنندگان از خود نشان دادند (۶۶). جیونگ (Jeong) و همکاران در سال ۲۰۰۲ در جزیره تسوتسومی ژاپن، در بریوزوان دریایی *Watersipora subtorquata* (d'Orbigny، ۱۸۵۲) یک منبع غنی از بریوآنتراتیوفن (Bryoanthrathiophene) یافتند که یک ترکیب آنتی‌آنژیوژن قوی در پرولیفراسیون سلول‌های اندوتلیال آئورت بوین (BAEC) می‌باشد (۶۷).

پرینسپ (Prinsep) و همکاران در سال ۱۹۹۱نشان دادند که آلکالوئید بتا- کاربولین (β-carboline) از بریوزوان دریایی *Cribricellina cribraria* دارای اثرات سیتوتوکسیک، ضد باکتری، ضد قارچ و ضد ویروسی هستند (۶۸).

حلزون‌های دریایی

از جمله جذاب‌ترین حیوانات توکسیک، حلزون‌های دریایی هستند که مجموعه‌ای منحصر به فرد از اجزای فعال دارویی را برای هدف قرار دادن گیرنده‌ها و کانال‌های یونی متنوع به‌وجود می‌آورند. پیشرفت‌های اخیر برای نشان دادن پتانسیل بالای آثار نوروفارماکولوژیکی آن‌ها هنوز هم ادامه دارد. این پیشرفت‌ها نتایج امیدوار کننده‌ای را برای کشف مولکول‌های جدید دارویی را به‌وجود آورده است (۶۹).

کونوتوکسین‌ها (Conotoxins) عمدتاً یک آرایه متنوعی از پپتیدهای کوچک با پل دی سولفیدی متعدد هستند که از حلزون مخروطی برای شکار طعمه به آن‌ها تزریق می‌گردد (۷۴-۷۰). آن‌ها پروب‌های با ارزشی در مطالعات فیزیولوژیکی و دارویی هستند. کونوتوکسین، نه تنها درد را مهار می‌کند بلکه ۱۰،۰۰۰ بار قوی‌تر از مورفین بوده و تسریع بهبود عصب مصدوم می‌گردند (۶).

۴۷۰۰ گونه حلزون مخروطی وجود دارد که هر کدام با خود مجموعه‌ای از سموم پپتیدی کونوپپتیدها را داراست که مجموعاً تشکیل یک کتابخانه بزرگ پپتیدهای فعال زیستی می‌دهند. معمولاً با استفاده از سنتز شیمیایی

آنالوگ‌هایی از کونوتوکسین‌های طبیعی، تولید گشته‌اند (۷۴). از چند خانواده کونوتوکسین، آلفا کونوتوکسین‌های حلزون‌های دریایی، آنتاگونیست رقابتی انتخابی و قوی گیرنده استیل کولینی نیکوتینیک هستند (۶، ۷۶ و ۷۷).

پپتیدهای α–کونوتوکسین‌ها، ابزار ارزشمندی برای تمییز بین انواع مختلف گیرنده‌های نیکوتین استیل کولین (nAChRs) می‌باشند (۳، ۷۶ و ۷۸).

σ–کونوتوکسین‌ها، مهار کننده گیرنده سروتونین (۵–HT3)، کونوپرسین‌ها (conopressins) آگونیست‌های گیرنده‌های هورمون ضد ادراری، ω–کونوتوکسین‌ها مسدود کننده کانال کلسیمی، κ–کونوتوکسین‌ها، مسدود کننده کانال‌های پتاسیمی و همچنین μ–کونوتوکسین‌ها مسدود کننده‌های کانال‌های سدیمی هستند. قدرت و توانایی این سموم بالا بوده و ممکن است برای انسان بالقوه کشنده باشند (۵۳).

کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ از نوع N (VGCC) در اعمال سلولی، تنظیم هموستاز کلسیم و در پردازش اطلاعات درد، نقش مهمی را بازی می‌کند و مهار کننده‌های VGCC نوع N یا تعدیل کننده‌های آن را می‌توان برای درمان دردهای نوروپاتیک استفاده نمود.

مهار قوی و انتخابی VGCCs نوع N توسط کونوتوکسین، انجام می‌گیرد. از این کونوتوکسین‌ها، ω–کونوتوکسین‌ها، آنتاگونیست انتخابی VGCC نوع N است که ترجیحاً از درد در مدل‌های التهابی درد و آلودینیا و یا درد در مدل درد نوروپاتی جلوگیری می‌کند (۷۹). α– کونوتوکسین، علاوه‌بر آنتاگونیست رقابتی گیرنده استیل کولین نیکوتین (nAChR)، می‌تواند جریان‌های VGCC نوع N در سلول DRG حسی جوندگان را مهار نماید (۸۰).

گیرنده نیکوتینیک استیل کولین α_6، β_2 (nAChRs) اهداف بالقوه دارویی برای درمان چند بیماری عصبی روانی، از جمله اعتیاد و بیماری پارکینسون می‌باشد (۸۱). همچنین به تازگی مشخص گردیده است که کونوتوکسین‌های حلزون مخروطی دریایی به‌صورت انتخابی با انواع گیرنده‌های آدرنرژیک نیز تداخل می‌کنند (۸۲).

لوپز–ورا (López-Vera) و همکاران در سال ۲۰۰۷، دو توکسین جدید SrIA و SrIB و یک آنالوگ سنتتیک آن‌ها یعنی SrIB [gamma15E] را از حلزون مخروطی spurious جمع‌آوری شده در کانال یوکاتان مکزیک به‌دست آوردند و در گیرنده استیل کولین نیکوتینی سلول‌های پستانداران آلفا (۱) بتا (۱)، گاما و دلتا، آلفا (۴) بتا (۲) و آلفا (۳) بتا (۴) مورد بررسی قرار دادند. در غلظت بالا (۱۰ میکرون)، پپتید SrIA، SrIB و SrIB [gamma15E] اثر مهار کنندگی ضعیفی را در آلفا (۴) بتا (۲) و آلفا (۱) بتا (۱) و انواع گاما و دلتا نشان دادند، EI به شدت گیرنده‌های آلفا (۳) بتا (۴) را مسدود و موجب افزایش ذاتی پاسخ کولینرژیک گردیدند (۷۷).

Cono Server یک پایگاه داده جدید ویژه کونوپپتیدها است که شامل نام‌های استاندارد و طبقه‌بندی ژنتیکی و ساختاری و ارائه اطلاعات از Swiss Prot، بانک اطلاعات پروتئینی و دیگر ویژگی‌های تخصصی مانند صفحه نمایش گرافیکی از تغییرات پس از ترجمه که به‌طور گسترده در کونوپپتیدها روی می‌دهد؛ می‌باشد. در حال حاضر، Cono Server تعداد ۱۲۱۴ توالی نوکلئیک از ۵۴ گونه مخروط و ۲۲۵۸ توالی پروتئیک از ۶۶ گونه مخروط و ۹۹ ساختار ۳ D را مدیریت می‌کند (۷۵).

جدول ۳) برخی از مهم‌ترین مطالعات انجام شده بر مربوط به دهه گذشته بر روی سنیداریاها و فعالیت‌های فارماکولوژیک، و ساختارهای شیمیایی آن‌ها (۸۸)

خانواده و گونه و جنس سنیداریا		فعالیت دارویی	ترکیب	شیمی
	Klyxum simplex	ضد التهابی	سیمپلکسین E	دی ترپنویید
Alcyoniidae	*Klyxum simplex*	ضد سرطان	کلیسیمپلکسین B و H	دی ترپنویید
	Lobophytum sp.	ضد سرطان	لوبوفیتن	دی ترپنویید
	Lobophytum sp.	انتی-HIV	لوبوهدلیولید	دی ترپنویید
	Lobophytum sp.	انتی-HIV	(7Z)-لوبوهدلیولید	دی ترپنویید
	Lobophytum sp.	انتی-HIV	۱۷-دی متیل امینو لوبوهدلیولید	دی ترپنویید
	Lobophytum crasssum	ضد التهابی	کراسومولیدهای A و C	ترپنویید
	Lobophytum cristagalli	ضد سرطان	کامبرانولید دی ترپن	دی ترپنویید
	Lobophytum durum	ضد التهابی	دورومولیدهای A–C	ترپنویید
	Lobophytum durum	ضد التهابی	دوروم همی کتالولید A–C	سمبرانوئید
	Sarcophyton crassocaule	ضد سرطان	کراسوکولیدهای H–M	سمبرانوئید
	Sinularia sp.	زخم معده	سینولید	اسپرمین
	Sinularia sp.	انتی میکروبی	لیپید	پلی کیتید
	Sinularia flexibilis	ضد سرطان	فلکسیلارین D	سمبرانوئید
	Sinularia flexibilis	انتی فولانت	۱۱-اپی سینولاریولید	دی ترپنویید
	Sinularia gibberosa	ضد التهابی	جیبرو کتوسترول	استروئید
	Sinularia querciformis	ضد التهابی	کورسیفورمولید C	ترپنویید
Clavulariidae	*Clavularia sp.*	سستم عصبی	استولو نیدول	دی ترپنویید
	Clavularia koellikeri	ضد سرطان	دی ترپنویید نوع سمبران	دی ترپنویید
	Clavularia viridis	ضد سرطان	کلاویریدیک اسید	پروستانوئید
	Clavularia viridis	ضد سرطان	کلاوولونها	پروستانوئید
	Clavularia viridis	ضد سرطان	پروستانوئیدهای هالوژنه	پروستانوئید
	Clavularia viridis	ضد سرطان	کلاویریدنون	پروستانوئید
	Clavularia viridis	ضد سرطان	بروموولون III	پروستانوئید
	Clavularia viridis	ضد سرطان	یونارااسترولها	استروئید
	Clavularia viridis	ضد سرطان	استولونیفرون E	استروئید
	Telesto riisei	ضد سرطان	پوناگلندینها	پروستاگلندین
Nephtheidae	*Dendronephthya sp.*	انتی فولانت	ایزوگوسترونهای A–D	استروئید
	Dendronephthya rubeola	ضد سرطان	کاپنل-۹ (۱۲)-ان-۸ بتا، ۱۰ الفا-دیول	سزکویی ترپن
	Nephthea chabroli	ضد سرطان	چابرانول	ترپنویید
	Nephthea Ergostanoid	ضد التهابی	ارگوستانوئیدهای ۱ و ۳	ارگوستانوئید
Xeniidae	*Asterospicularia laurae*	ضد سرطان	استرولورین A	دی ترپنویید
	Cespitularia hypotentaculata	ضد سرطان	سزپیتولارین C	دی ترپنویید
	Xenia novaebritanniae	انتی باکتریال	زنولید I	دی ترپنویید
	Xenia plicata	ضد سرطان	بلومیولید C	دی ترپنویید
Briareidae	*Briareum excavate*	ضد التهابی	بریا اکسکاواتین E	دی ترپنویید
	Briareum excavate	ضد سرطان	بریا اکسکاواتولیدهای L و P	دی ترپنویید
	Briareum asbestinum	انتی مالاریا	بریارلین D، K و L	دی ترپنویید
Ellisellidae	*Junceella fragilis*	ضد التهابی	فراژنولیدهای B و C	ترپنویید
	Junceella juncea	انتی فولانت	جونسین ZII	دی ترپنویید
Gorgoniidae	*Leptogorgia setacea* و *Leptogorgia virgulata*	آنتی فولانت	هومارین	پیریدین
	Leptogorgia virgulata	انتی فولانت	پوکالید	دی ترپنویید
	Leptogorgia virgulata	انتی فولانت	اپوکسیپوکالید	دی ترپنویید
	Pseudopterogorgia sp.	ضد سرطان، ضد التهابی	سکوسترولها	استرول
	Pseudopterogorgia acerosa	ضد سرطان	بیس(سودوپتران) امین	دی الکیل امین
	Pseudopterogorgia bipinnata	ضد سل	بیپیناپترولید B	ترپنوئید
	Pseudopterogorgia bipinnata	آنتی مالاریا	کوکانولید A و D	دی ترپنویید
	Pseudopterogorgia elisabethae	آنتی میکروبی	سودو پتروسین X	دی ترپنویید
	Pseudopterogorgia elisabethae	ضد سل	ایلیابتوکسازول	دی ترپنویید
	Pseudopterogorgia elisabethae	ضد سل	هومو پزودو پتروکسازول	دی ترپنویید
	Pseudopterogorgia elisabethae	ضد سل	کاریبنولهای A و B	ترپنویید
	Pseudopterogorgia elisabethae	ضد سل	الیزاساپتروسین B	دی ترپنویید
	Pseudopterogorgia elisabethae	آنتی مالاریا	آبرارون	دی ترپنویید
	Pseudopterogorgia kallos	انتی مالاریا، ضد سرطان	بیلشوویسکین	دی ترپنویید
	Pseudopterogorgia rígida	انتی میکروبی	کورسوفنول	ترپنوئید
Isididae	*Isis hippuris*	ضد سرطان	سوبروسنول B	ترپنوئید
	Isis hippuris	ضد سرطان	استروئیدهای پلی اکسیژنه	استروئید
	Isis hippuris	ضد سرطان	A-نور-هیپوریستانول	استروئید
	Isis hippuris	ضد سرطان	ایزیشیپوریک اسید B	استروئید
Plexauridae	*Eunicea sp. Antimalarial*	ضد مالاریا	سزکویی ترپنوئیدها	سزکویی ترپنوئید
	Eunicea fusca	ضد التهابی	فوسکیسیدها	دی ترپنوئیدی
	Euplexaura flava	ضد التهابی	بوتنولید	لیپید

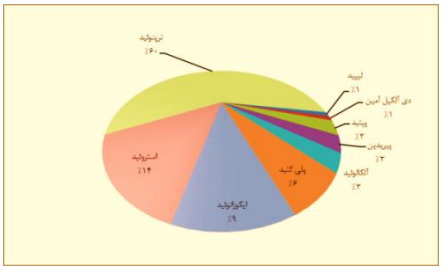
خرگوش دریایی

زندی و همکاران در دانشگاه علوم پزشکی بوشهر در ایران به شناسائی، استخراج و تخلیص پروتئین ۶۰ کیلو دالتونی ماده بنفش رنگ مترشحه از خرگوش دریایی خلیج‌فارس *Aplysia dactylomela* با اثرات ضدسرطانی پرداختند. پروتئین خالص شده ۶۰ کیلودالتونی باغلظتی معادل ۱/۵–۰/۵ میکروگرم درمیلی‌لیتر از رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی، به‌ویژه رده سلولی NB4 جلوگیری نمود (۸۳).

راجا گاناپاتی (Rajaganapathi) در مرکز مطالعات بیولوژی دریایی دانشگاه Annamalai هند، یک پروتئین ۶۰ کیلو دالتونی بنام Bursatellanin-P از جوهر بنفش خرگوش دریایی *Bursatella leachii* خالص نمودند که اثرات ضد HIV. را در حداقل غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر از خود نشان داده است (۸۴).

شاخه سنیداریا (Cnidaria)

شاخه سنیداریا یک گروه باستانی از حیوانات زهراگین، متخصص در تولید و تزریق توکسین هستند. بسیاری از پپتیدهای زهر آن‌ها بر کانال‌های یونی عمل می‌کنند. این پپتیدها دارای اثرات دارویی اعصاب و کاردیو توکسیک هستند (۱۸، ۸۷–۸۵). با توجه به جدول ۳ می‌توان نتیجه گرفت که سهم هر ترکیب فعال زیستی دریایی در مجموع این مطالعات چه اندازه است. نمودار ۱ سهم هر ترکیب را در این مطالعات به درصد نشان می‌دهد (۸۸).



نمودار ۱) سهم هر ترکیب فعال زیستی دریایی، حاصل مطالعات موجود در جدول ۳ متن (۸۸).

تونیکات‌ها یا اسیدیان‌ها (Ascidian)

فوجیتا (Fujita) و همکاران در سال ۲۰۰۲، از آنالیز اسیدیان‌هایی (ascidian) از خانواده *Polyclinidae* که در غرب ژاپن جمع‌آوری نموده بودند، ترکیبی را به نام سدیم ۱–(۱۲– هیدروکسی) اکتادکانیل سولفات به‌دست آوردند که دارای اثری مهار کنندگی بر متالوپروتئاز (MMP_2) بود (۸۹). تورس (Torres) و همکاران از تونیکات‌های *Cystodytes dellechiajei* جمع‌اوری شده از سواحل برزیل، متابولیت‌های فعال زیستی پیریدواکریدینی تحت عنوان سباستیانین‌های A و B جدا نمودند که فعالیت‌های سیتوتوکسیک را در سلول‌های سرطانی کولون اعمال می‌نمایند (۹۰).

جانگ (Jang) و همکاران در سال ۲۰۰۲، پپتیدی با نام هالوسیدین (Halocidin) را از هموسیت‌های تونیکات‌های منزوی *Halocynthia aurantium* جدا نمودند که دارای اثر ضد میکروبی بود (۹۱).

اکتیناسیدین (Ecteinascidin) جدا شده از تونیکات‌های *Ectenascidia turbinata* (۶) و آلکالوئید دیمریک دی سولفیدی پلی کارپین دی هیدروکلرید (polycarpine) جدا شده از تونیکات‌های *Polycarpa clavata*، ترکیباتی هستند که که فعالیت قوی را در برابر انواع سلول‌های تومور در موش در شرایط in-vivo را از خود نشان می‌دهند (۹۲).

برخی از انواع ماهی‌ها

تترودوتوکسین (TTX) که در ابتدا نام خود را از خانواده *Tetraodontidae*، به‌عنوان یک توکسین منحصر به فرد ماهی بادکنکی (puffer fish) گرفت، مهار کننده کانال سدیمی می‌باشد و اکنون به یک ابزار مفید برای تحقیق کانال سدیم دریچه‌ای ولتاژ تبدیل

شده است و نقش مهمی در بسیاری از آزمایش‌های بیولوژیکی بازی می‌کنند (۲۸ و ۹۳).

گروه جدیدی از آنتی بیوتیک‌های وسیع‌الطیف آمینواسترولی محلول در آب، بنام اسکوالامین، از عصاره معده کوسه سگ ماهی‌های *Squalus acanthias* توسط مور (Moore) و همکاران جدا شده است (۹۴).

ربانی و بارگاهی به بررسی تأثیر ضد رگزایی پروتئین‌های استخراج شده از غضروف کوسه ماهی *Carcharhinus sorrah* آب‌های سواحل بوشهر بر غشاء کوریوآلانتوئیک جنین جوجه چرداختند که نمونه در مقایسه با گروه شاهد از فعالیت ضد رگزایی بیشتری برخوردار بود و نتیجه گرفتند که غضروف کوسه ماهی یک منبع غنی و قوی از فاکتورهای ضدرگزا از جمله ترکیبات پروتئینی با وزن مولکولی کم می‌باشند (۹۵).

زهر سنگ ماهیان جنس *Synanceia* ترکیبی از پروتئین‌ها و آنزیم‌هایی مانند هیالورونیداز است که می‌تواند اثرات سیتولیتیک، نوروتوکسیک و کاهندگی فشار خون را از خود نشان دهد (۹۶).

در یک مطالعه در سنگ ماهی گونه *S. horrida* اثر زهر با دو حلال یکی با پایه آبی و دیگری با پایه متانول بر روی ۵ پاتوژن باکتریایی شامل استافیلوکوکوس اورئوس، ویبریو کلرا، ایشرشیاکلی، سودوموناس و ویبریو پاراهمولیتیکوس بررسی شده است که نتایج فعالیت ضد میکروبی بسیار ضعیفی را نشان داده‌اند. زهر با پایه آبی، از رشد ویبریوکلرا و زهر با پایه متانول از رشد سودوموناس جلوگیری نموده است (۹۷).

از مارهای دریایی متعلق به خانواده *Hydrophiidae* در چین یک ترکیب ضد سرطانی بنام "Fu-anntai"، که اثرات دارای آنتی‌بلاستیک در سرطان‌های گردن رحم، معده، رینوکارسینوما و لوکمیا بودند، استخراج شده است (۶). مطالعات انجام شده توسط دانشمندان در مؤسسه اقیانوس شناسی اسکریپس (Scripps) نشان می‌دهد که باکتری‌های دریایی قادر به تولید ترکیبات فعال زیستی غیر معمولی هستند که در منابع زمینی مشاهده نشده است (۶).

مولکول‌های فراوان و جدید دیگر تولید شده توسط ارگانیسم‌های میکروبی دریایی، اسفنج‌ها، تونیکات‌ها، بریوزوان‌ها و دیگر نرم تنان دریایی، ماهی‌ها و کوسه‌ها، شناسایی گردیده‌اند که هر مورد به نوبه خود می‌تواند موضوع یک بررسی باشد و موارد ذکر گردیده فوق، فقط نشان‌دهنده قسمتی از همت محققان در این زمینه بوده است.

در سال‌های اخیر بسیاری از محصولات طبیعی دریایی نامزد کشف داروهای جدید شده‌اند (۵) و یا هنوز در اوایل توسعه کارآزمایی بالینی هستند یا برخی از آن‌ها، مانند ویدارابین و سیتارابین در حال حاضر در بازار موجود هستند و یا دیگر اینکه مانند ET-۷۴۳ (Yondelis®) پیش‌بینی می‌شود که به زودی تصویب گردند (۵۳).

ترکیبات دارویی در قفسه داروخانه‌ها و یا درحال ارزیابی‌های بالینی

در سال ۱۹۶۷، نشست کوچکی در رود آیلند ایالات متحده آمریکا با عنوان بلند پروازانه "داروها از دریای ۱" برگزار شد، در لحن و موضوع نشست، ذکر "دریا" در متن عنوان تا حدودی همراه با شک و تردید بود که این موضوع بر روی کاغذ باقی بماند (۲۵).

اگر چه ۱۷ سال قبل از این، اولین داروی دریایی به رسمیت شناخته شده، در ۱۹۵۰، توسط ورنر برگمن

(Bergman) یک پیشگام در شیمی استرول دریایی، جدا شد که در حال حاضر منجر به چند محصول در قفسه داروخانه‌ها شده و الهام‌بخش توسعه داروهای ضد ویروسی مرتبط گردید (۲۴). برگمن(Bergman) و همکاران چندنوکلئوزید را از اسفنج *Tethya crypta* (تدیلیده) کارائیبی جدا کردند که شامل اسپونجوتیمیدین و اسپونجویوریدین دارای قند نادر آرابینوز به جای ریبوز می باشند، این کشف باعث شد محققان به سنتز آنالوگ‌های Ara-A (Vidarabine®) و Ara-C (Vidarabin Thilo®، Udicil®، Alexan®، Cytarabine)، که فعالیت‌های ضد ویروسی داشتند، دست یابند (۵).

برخی داروهای دارای مجوز مصرف

سیتارابین (Cytarabine)

سیتارابین یک نوکلئوزید پیریمیدینی سنتتیک توسعه یافته از اسپونجوتیمیدین، یک عامل سیتوتوکسیک آنتی‌متابولیت خاص S- شکل جدا شده از اسفنج کارائیبی *Tethya crypta* است (۹۸)، که هنگامی که درون سلولی به سیتوزین آرابینوزید تری فسفات تبدیل می‌شود به رقابت با سوبسترای فیزیولوژیک تری فسفات دی اکسی سیتیدین می‌پردازد، در نتیجه موجب مهار DNA پلی‌مراز و سنتز DNA می‌گردد.

سیتارابین در حال حاضر به‌صورت سیتارابین معمولی (Cytosar-U®) و فرمولاسیون لیپوزومی (Depocyt®) در دسترس بوده و تأییدیه FDA را در سال ۱۹۶۹ دریافت کرد. FDA برای سیتارابین معمولی، درمان‌های لوکمی لنفوتیک حاد، لوسمی میلوسیتیک حاد و در فاز بحرانی لوسمی میلوئیدی مزمن و لوسمی منتژی را بر چسب‌گذاری نموده است (۹۹).

سیتارابین لیپوزومی به‌صورت داخل نخاعی برای درمان لنفاتوس منتژیتی به‌کار می‌رود. انواع معمولی و لیپوزومی آن به‌ترتیب توسط آزمایشگاه‌های شرکت‌های دارویی بدفورد (Bedford) (http: //www/ bedfordlabs.com.) و انزون (Enzon)، (http://www.enzon.com/) به بازار عرضه شده‌اند (۱۰۰).

ویدارابین (Vidarabin)

یک نوکلئوزید پورینی سنتتیک از اسپونجویوریدین است که از اسفنج *Tethya crypta* کارائیبی جدا شده است (۹۸). هر چند که این ترکیب، اخیراً از *Streptomyces antibioticus* نیز به‌دست آمده است. (۱۰۰). با توجه به اهمیت این آنالوگ نوکلئوزیدی در درمان‌های ضد ویروس و ضد سرطان، کشف اولیه برگمان را می‌توان به‌عنوان یکی از پراهمیت ترین اکتشاف در این زمینه نام برد (۵).

آدنین آرابینوزید به‌سرعت به آدنین آرابینوزید تری‌فسفات تبدیل می‌شود که موجب مهار DNA پلی‌مراز ویروسی و مهار سنتز DNA ویروس‌های هرپس، واکسینا (vaccinia) و *varicella zoster* می‌گردند (۱۰۱).

ویدارابین (Vira-A®) تأییدیه خود را از FDA در سال ۱۹۷۶ دریافت کرد. موارد تأییدیه درمان ویدارابین از FDA شامل درمان‌های کراتوکنژانکتیویته حاد (پماد چشمی ۳ درصد)، کراتیت اپی تلیال عود شونده ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ و ۲ و همچنین کراتیت سطحی ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس است که به ایدوکسویوریدین موضعی پاسخ نداده است. این دارو که قبلا پادشاه داروسازی لقب گرفته بود، در ژوئن سال ۲۰۰۱ توسط یک

تصمیم اجرایی، احتمالاً به دلیل پایین بودن پنجره درمانی (TW) آن‌ها قطع شد (۱۰۰).

زیکونوتید (Ziconitide)

زهر حلزون‌های مخروطی یک منبع غنی از پپتیدهای فعال دارویی مؤثر بر روی انواع گیرنده و کانال‌های یونی است (۲). زیکونوتید، معادل صناعی یک پپتید ۲۵ آمینواسیدی از زهر ω-کونوتوکسین MVIIV حلزون دریایی مخروطی *Conus magnus* است (۲، ۷۲ و ۱۰۲).

انواع مختلفی از کانال کلسیمی ولتاژ دریچه‌ای در سیستم عصبی شناخته شده است (۱۰۰). کانال کلسیمی از نوع N حساس به ولتاژ، نقش مهمی را در انتقال محرک درد بازی می‌کند و همچنین در آزاد شدن انتقال دهنده‌های عصبی، در انتقال درد دارای اهمیت هستند. این دارو که قبلاً نیز تحت عنوان SNX-۱۱۱ شناخته می‌شد (۲). موجب بلوک برگشت‌پذیر کانال کلسیمی پیش سیناپسی نوع N واقع در اعصاب آوران درد اولیه در لایه‌های سطحی شاخ پشتی نخاع می‌گردد (۲ و ۱۰۰) و اتصال آن به کانال‌های کلسیمی نوع N پیش سیناپسی، موجب کاهش انتشار ناقل عصبی از پایانه‌های عصب آوران اولیه می‌گردد (۱۰۳). بنابراین، می‌توان آن را یک کلاس جدید مسدود کننده‌های کانال کلسیمی نوع N تلقی نمود. مطالعات اولیه نشان دادند که زیکونوتید دارای مشخصات ضد درد حاد قوی قابل توجهی در مدل‌های حیوانی، درد مداوم و نوروپاتیک پس از تجویز داخل نخاعی می‌باشند (۲).

این ترکیب به‌عنوان یک داروی ضد درد قوی غیراپیوئیدی با مکانیسم کاملاً جدید، برای دردهای مزمن معرفی و در بیماران مبتلا به سرطان مقاوم به داروها استفاده می‌شود (۱۰۴).

این فعالیت ضد درد امیدوار کننده در مطالعات حیوانی، زیکونوتید را در ایالات متحده و در اروپا وارد آزمایش‌های کارآزمایی بالینی برای درد مزمن شدید نمود (۲).

حق نام تجاری Prialt® برای زیکونوتید برای شرکت داروسازی ELAN محفوظ است (۵)، زیرا در نهایت این شرکت داروسازی إلان بود که در ۲۲ دسامبر ۲۰۰۴، تأییدیه FDA را برای زیکونوتید (فرمول تزریقی داخل نخاعی) تحت این نام تجاری اخذ نمود. دو ماه بعد کمیسیون اروپا نیز تصویب زیکونوتید را برای دردهای شدید مزمن در بیمارانی که نیاز به آنالژزی داخل نخاعی دارند را به انجام رساند (۲، ۲۵، ۷۲ و ۱۰۵).

دیگر بازیکنان اصلی در زمینه تجاری این ترکیب، شرکت‌های کوگنتیکس (Cognetix)، (Neurex)، امارد (AMRAD) و زنوم (Xenome) می‌باشند. زیکونوتید داخل نخاعی برای توسعه درد مزمن توسط شرکت نروکس ارائه گردیده است (۵۳).

بلوک ایمپالس‌های عصبی در یک منطقه کلیدی از طناب نخاعی در جایگاه اتصال فیبرهای درد با سلول‌های عصبی که درد را به مغز می‌رسانند، توسط Prialt، موجب گشته است که ۵۰ برابر قوی‌تر از مورفین باشد و ضمن توقف پیام درد، اجازه می‌دهد عملکرد سیستم عصبی نرمال باقی بماند (۵) و عوارض جانبی مخدرها نظیر تحمل، یبوست یا سرکوب تنفسی را ایجاد نکند (۵۳ و ۱۰۶).

باید متذکر شد که زیکونوتید نیاز به تجویز داخل نخاعی دارد و نوروتوکسیسیتی قابل توجهی ایجاد می‌کند (۲).

یک ω- کونوتوکسین دیگر یعنی،AM ۳۳۶، در شرکت AMRAD برای دردهای شدید مقاوم به مرفین در توسعه بالینی است که مولکول آن نسبت به زیکونوتید، ۱۰۰ برابر قدرت انتخابی بیشتری را به کانال کلسیمی نوع N با حداقل عوارض عصبی، نشان می‌دهد (۵۳).

اکتیناسیدین ۷۴۳ (Ecteinascidin-743) یا ترابکتدین (Trabectedin (ET-743)

آلکالوئیدهای با ساختار ملکولی پیچیده‌ی اکتیناسیدین‌های ۷۲۹، ۷۴۵، ۷۵۹A، ۷۵۹B و ۷۷۰ اولین بار از تونیکات *Ecteinascidia turbinata* استخراج شدند (۱۰۷). علاوه‌بر این، اکتیناسیدین-۷۴۳ نیز یک آلکالوئید تترا هیدرو ایزوکینولینی است که از تونیکات‌های دریایی *Ecteinascidia turbinata* دریاهای کارائیب و مدیترانه به‌دست آمد. این متابولیت عمده اکتیناسیدین‌ها، از همان آغاز، فعالیت‌های بسیار قوی را علیه طیف گسترده‌ای از انواع تومور در مدل‌های حیوانی نشان داد (۱۲، ۲۵ و ۱۰۸). توسعه ET-۷۴۳ بهره زیادی را برای جامعه پزشکی به‌عنوان یک ترکیب فعال ضد توموری در بیماران مبتلا به مراحل پیشرفته سرطان‌های سینه، تخمدان و سرطان ریه، ملانوما، مزوتلیوما به دنبال داشت (۵).

اکتیناسیدین ۷۴۳ یا ترابستیدین (trabectedin)، تقریباً ۴۰ سال پس از کشف و ۱۷ سال پس از انتشار ساختار آن، به‌عنوان داروی مشتق دریایی ضد سرطان روانه بازار گردید (۲۵).

تحقیقات اخیر نیز نشان می‌دهند که ET-۷۴۳ ممکن است قادر به مهار برخی تومورهای مقاوم در برابر دارو باشد. ET-۷۴۳، مانع از شکل‌گیری P-گلیکوپروتئین‌ها، که یک پروتئین مرتبط با مقاومت به چند داروی سرطانی است، می‌گردند. P- گلیکوپروتئین، یک پروتئین غشایی است که ناقل مواد سمی از جمله عوامل شیمی درمانی از بین برنده تومور بوده و آن‌ها را به خارج از سلول‌های سرطانی انتقال می دهد (۱۰۹).

هنگامی که تومور در معرض عوامل شیمی درمانی قرار گیرد، به سرعت موجب افزایش فعالیت ژن MDR1 که مسئول تشکیل P-گلیکوپروتئین است، می‌گردند. اکتیناسیدین-۷۴۳، با تداخل در فرآیند منع شکل‌گیری P-گلیکوپروتئین‌ها، ممکن است سلول‌های تومور را به شیمی درمانی، آسیب‌پذیر بدارد. حتی اگر ET-۷۴۳ به خودی خود مؤثر نباشد، ممکن است به یک عنصر کلیدی در شیمی درمانی به‌صورت "کوکتل"، برای جلوگیری از مقاومت تومورها نسبت به داروهای شیمی درمانی، تبدیل گردد (۵). اولین سنتز کل مولکول اکتیناسیدین-۷۴۳ در سال ۱۹۹۶ به‌دست آمد (۱۱۰).

در سال ۱۹۹۸ فاز I کار آزمایی بالینی برای این ترکیب، با هدف تعیین حداکثر دوز قابل تحمل (MTD) و مطالعه NOAEL تکمیل و مطالعات، دوز قابل تحمل ایمن را شناسایی و امکان استفاده از آن در دوره‌های مختلف نشان داده شد. نتایج مطالعات اولیه کار آزمایی برای ET-۷۴۳، فعالیت‌های امیدوار کننده‌ای را در درمان سارکومای پیشرفته بافت نرم (STS)، استئوسارکوما و سرطان پستان متاستاتیک، نشان می‌داد و اثر آنتی‌توموری را در تمام مراحل و برنامه‌های فاز I بر روی بیماران مراحل پیشرفته سرطان‌های پستان، کولون، تخمدان، ریه، ملانوما، مزواندوتلیوما و چندین نوع سارکوما القاء می‌نمود (۵).

به‌طور کلی، آزمایش‌های کارآزمایی مرحله I نشان دادند که تومورهای پیشرفته تخمدان، پستان و مزانشیمال به ET-۷۴۳ نسبت به پلاتین یا تاکسان با شدت بیشتری پاسخ می‌دهند (۱۲).

مطالعات فاز II برای ET-۷۴۳ در ۱۳ مرکز مختلف در فرانسه، بلژیک، هلند، انگلستان و ایالات متحده، با همکاری گروه‌هایی چون سازمان تحقیقات و درمان سرطان اروپا (EORTC) انجام پذیرفت (۵).

ترابکتدین موجب مهار طولانی مدت چرخه سلولی در G2/M و مهار رونویسی چند ژن از جمله HSP۷۰ و P۲۱ می‌گردند (۱۱۱). مرگ سلول‌های بافت نرم

سلول‌های سارکوما به‌طور خاص و همچنین مهار تومورهای پستان، کلیه، ریه، تخمدان و پروستات و گلیوبلاستوم و ملانوما توسط این دارو دیده شدند (۱۱۲). در سال ۲۰۰۱، مجموعه (PharmaMar/NCI/Ortho Biotech) اعلام کرد که موافقت نامه صدور مجوز Zeltia® به منظور توسعه مراحل بعدی و سپس ارائه به بازار را اخذ نموده است (۱۱۳). نتایج امیدوار کننده‌ای در مطالعات کارآزمایی بالینی فاز II برای سرطان پستان و آندومتر و سرطان سلول‌های کوچک ریه به‌دست آمده و تا به امروز، بیش از ۱۶۰۰ نفر تحت درمان با ET-۷۴۳ قرار گرفتند (۵۳).

البته باید متذکر نمود که در آغاز برنامه فاز II، اکتیناسیدین در تجویز طولانی مدت، عوارض شدید تهدید کننده حیات ناشی از سمیت آن نظیر پان سیتوپنی، رابدومیولیز، نارسایی کلیوی و کبدی مشاهده شد. بنابراین عملکرد صفراوی و افزایش در بیلی‌روبین و یا فسفاتاز قلیایی در شروع مطالعه به‌عنوان یک متغیر مرجع برای واجد شرایط بودن بیماران برای دریافت دوز کامل ET-۷۴۳ در نظر گرفته شد (۱۲).

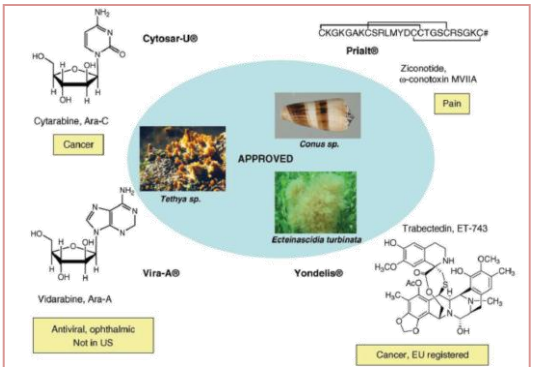
علاوه‌بر این، نتایج فاز II برای ET-۷۴۳ برای سارکومای اوینگ (Ewing) و سارکومای بافت نرم، سرطان روده بزرگ، سرطان تخمدان و دیگر سرطان‌ها، آشکار شده است. مطالعات فاز II در برابر سرطان پروستات پیشرفته نیز در حال انجام می‌باشد.

خلاصه نتایج مطالعات فاز I و II نشان می‌دهند که ET-۷۴۳ فعالیت آنتی‌توموری قابل توجهی در برابر تومورهای جامد، به ویژه سرطان پستان و سرطان کلیه و سارکومای بافت نرم (مزوتلیوما، لیومیوسارکوم) داشتند (۲۵). با توجه به قدرت فوق‌العاده آن، برای مهار رشد تومور حساس در رده‌های سلولی انسان، استخراج دارو با یک استراتژی مناسبی برای دست آوردن مقدار کافی برای آزمایش‌های بالینی، انجام گرفت. دستیابی به موفقیت از طرف شرکت PharmaMar، پس از اخذ مجوز ET-۷۴۳ طبیعی، توسعه زیادی را در مقیاس نیمه صناعی آن از سیانوسافراسین B (cyanosafracin B) که به‌صورت عمده از طریق تخمیر باکتری‌های دریایی سودوموناس فلورسنس به‌دست می‌آمد، موجب گردید (۱۲ و ۲۵).

ترابکتدین، تحت نام تجاری Yondelis ® برای درمان سارکومای بافت نرم مقاوم داروها توسط کمیسیون اروپا در ژوئیه ۲۰۰۷ مورد تأیید قرار گرفت (۲۵).

آنالوگی با ساختاری ساده‌تر، با سنتز آسان‌تر و با ثبات‌تر از ET-۷۴۳ به نام فتالاسیدین (PT۶۵۰)، طراحی گردیده است که نسبت به کامپتوتسین و اتوپوزید، در خطوط سلولی مقاوم به مهار کننده‌های توپوایزومراز، بی‌نقص و دارای قدرت بیشتر ازET-۷۴۳ هستند (۵۳).

شکل ۱ برخی از داروهای دارای تأییدیه مصرف با منشاء دریایی ، همراه با ساختار شیمیایی و عملکرد بالینی آن‌ها را نشان می‌دهد (۱۰۰).



شکل ۱) برخی از داروهای دارای تأییدیه مصرف با منشاء دریایی ، همراه با ساختار شیمیایی و عملکرد بالینی آن‌ها (۱۰۰)

داروهای در حال ارزیابی در فازهای مختلف کارآزمایی بالینی

برخی داروهای در حال ارزیابی در فاز III کارآزمایی بالینی

همان‌طور که اشاره شد، ترابکتدین در اتحادیه اروپا ثبت و دارای تأییدیه گردیده است حال آنکه این ترکیب در ایالات متحده، در فاز III کارآزمایی بالینی قرار دارد. برخی از آنالوگ‌های سنتزی از ترکیب مادر طبیعی خود، گوی سبقت را ربوده‌اند و حتی به مراحل پایانی فاز III رسیده‌اند (شکل ۲).

هالوکندرین B ((HB)B) و آنالوگ اریبولین مسیلات ((E7389) (Eribulin mesylate

هالوکندرین‌ها برای اولین بار از اسفنج *Halichondria okadai* توسط اومورا (Uemura) و همکاران در سال ۱۹۸۵ در ژاپن جدا شد و ساختار آن توسط کریستالوگرافی اشعه X تعیین شد (۱۱۴). پس از آن، هالوکندرین-B و چندین آنالوگ طبیعی دیگر، از اسفنج‌های دیگری نظیر *Lissodendoryx sp.*، *Phakellia carteri* و *Axinella sp* گرفته شد (۱۲).

هالوکندرین-B و آنالوگ آن یعنی اریبولین مسیلات ((Eribulin mesylate (E7389)، دارای یک ساختار پلی‌اتری ماکرولیدی می‌باشند (۱۱۴ و ۱۱۵)، و فعالیت ضد سرطانی بالقوه‌ای را در مدل‌های حیوانی از خود نشان داده‌اند (۱۱۶).

علاوه‌بر این خواص بیولوژیکی امیدوار کننده این محصول طبیعی، ویژگی‌های دارویی مطلوبی از جمله قابلیت حلالیت در آب و ثبات شیمیایی را نیز دارا بود. از نظر مکانیسم اثر سمیت سلولی، هالوکندرین‌ها همانند تاکسان و آلکالوئیدهای وینکا، عواملی با هدف توبولین می‌باشند (۱۰۰). البته آن‌ها با یک مکانیسم منحصر بفرد و متفاوت از تاکسان و آلکالوئیدهای وینکا، موجب مهار قوی توبولین می‌گردند (۱۲ و ۱۱۷).

اریبولین در سلول‌های سرطانی، به‌صورت غیر رقابتی به جایگاه عمل وینکا، پیوند و موجب یک توقف در چرخه سلولی G2-M می‌گردند (۱۲ و ۱۱۸). آن‌ها موجب اختلال در دوک میتوزی گشته و اثرات آنتی‌میتوتیک قوی و غیر قابل برگشتی را إعمال می‌نمایند که توسط آپوپتوز منجر به مرگ این سلول‌ها می‌گردند (۱۱۸ و ۱۱۹). به همین دلایل، سرعت مطالعات، برای تولید آن‌ها بالا گرفت تا اینکه سنتز کامل آن‌ها در سال ۱۹۹۰ توسط کوپر (Cooper) و سالمون (Salomon) به پایان رسید (۱۲۰).

در مطالعات فاز I، حداکثر دوز قابل تحمل (MTD) اریبولین به صورت داخل وریدی، میزان ۲-۱ میلی‌گرم بود و همچنین، سمیت‌های محدود کننده دوز آن شامل نوتروپنی، نوتروپنی تب‌دار و خستگی (۱۲۱) و نیمه عمر دفع آن‌ها بین ۱/۵ تا ۲ روز گزارش گردید (۱۰۰). مطالعات کار آزمایی فاز II در بیماران مبتلا به انواع مختلف تومور پیشرفته تکمیل شد. میزان پاسخ در بیماران سرطان پستان تحت درمان مقاوم به پاسخ به تاکسان‌ها و یا دیگر عوامل، حدود ۹/۳-۱۱/۵ درصد بود (۱۲۲).

دو مطالعه کارآزمایی بالینی NCT00337103 (ارزیابی دارو در برابر کاپسیتابین) و NCT00388726 (اریبولین در مقابل انتخاب پزشک) در فاز III توسط شرکت ایسای (Eisai) در حال توسعه و ارزیابی بوده و نتایج اولیه دو مطالعه، از نظر آماری، بهبود قابل توجهی در بقای کلی و یک پروفایل ایمنی مشابه با نتایج فاز II را نشان می‌دهد (۱۰۰).

تلاش‌هایی برای آنالوگ‌های کتونی ماکرولیدی صناعی و یا اصلاح شده ساختار شیمیایی $C_{۳۸}$ -$C_{۳۰}$در هالوکندرین با ساختاری متمرکز و ساده که خواص بیولوژیکی خود را حفظ یا افزایش نماید، انجام گردیده است که نامزد قابل دفاع بالینی به دلیل قدرت بالای آن‌هاست و حتی فاز I کارآزمایی بالینی برای ارزیابی حداکثر تحمل دوز و فارماکوکینتیک آن‌ها آغاز شده‌اند (۱۲۳).

دولاستاتین ۱۰ (Dolastatin ۱۰) و آنالوگ‌های پیشروتر از خود

دولاستاتین ۱۰

دولاستاتین ۱۰ یک پپتید خطی جدا شده از خرگوش دریایی *Dollabella auricularia* اقیانوس هند است (۵). این ترکیب که در اوایل ۱۹۷۰توسط پتی (Pettit) و همکاران جدا شد، به‌عنوان یک عامل آنتی‌تومور نامی باED_{50}=۰/۰۴۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر (ng/ml) علیه خطوط سلولی P-۳۸۸، شناخته شده است (۱۲۴ و ۱۲۵). با توجه به غلظت کم دولاستاتین ۱۰ و فراوانی اندک در منشاء آن، تبیین ساختار آن در زمان نزدیک به ۱۵ سال به طول انجامید (۱۲) دولاستاتین ۱۰، همچنین از *Cyanobacterium symploca* دریایی VP۶۴۲ توسط لیش (Luesch) جدا سازی شد (۱۲۶). دولاستاتین ۱۰یک مهار کننده قوی توبولین و توقف دهنده چرخه سلولی در مرحله متافاز بوده و مونتاژ میکروتوبول‌ها را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد.

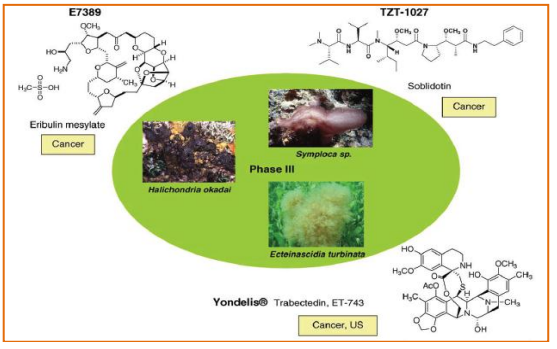
این ترکیب از طرف مؤسسه ملی سرطان در ۱۹۹۰ فاز وارد I مطالعات بالینی گردید (۱۲). دولاستاتین ۱۰ در فاز I مطالعات کار آزمایی بالینی به‌عنوان عامل ضد سرطان در درمان سرطان‌های سینه، کبد، تومورهای جامد و لوکمیا معرفی گردیده است (۵). از نظر عوارض، در فاز I کارآزمایی بالینی (NSC۳۷۶۱۲۸)، در بیماران با تومورهای جامد پیشرفته، نوروپاتی محیطی در حد متوسط در ۴۰ درصد از بیماران مشاهده گردید. (۱۲۷). سپس دولاستاتین ۱۰ به آزمایش‌های کارآزمایی بالینی مرحله دوم پیشرفت نمود که گزارش‌های ناامید کننده‌ای در یک مطالعه گروهی انکولوژی ژینکولوژیک توسط هوفمن (Hoffman) و همکاران در سال ۲۰۰۳، مبنی بر فعالیت ناچیز در بیماران کارسینومای تخمدان حساس به پلاتین عود شونده (۱۲۸) مزید بر علت مشابه همین نتیجه در مطالعات قبلی این دارو در سال ۲۰۰۰ در مبتلایان به آدنوکارسینومای متاستاتیک وابسته به هورمون گردید (۱۲۹) و از دور کارآزمایی خارج گردید (۱۲). اما پرونده این ترکیب همچنان بخاطر آنالوگ‌های آن باز ماند.

برخی از آنالوگ‌های دولاستاتین ۱۰ با وجودی که در مراحل غیر از فاز III هستند، به‌دلیل ارتباطشان با این ترکیب مادر یعنی دولاستاتین ۱۰، در این قسمت اشاره می‌گردد.

سوبلیدوتین (Soblidotin) یا آریستاتین PE (Auristatin PE) یا TZT-1027

با وجود مشکلات دولاستاتین ۱۰، این ترکیب به دلیل قابلیت‌های فراوان، نقطه شروع منطقی طراحی داروهای صناعی با همان ستون فقرات بود که در نهایت منجر به آنالوگ TZT-۱۰۲۷ گردید. ساختار متفاوت سوبلیدوتین یا آریستاتین PE، با حفظ فعالیت‌های قوی ضد توموری و کاهش سمیت نسبت به ترکیب مادر خود، طراحی گردید (۱۳۰). تزریق داخل وریدی TZT-۱۰۲۷ در موش سوری، موجب مهار قابل توجه رشد لوکمی و کاهش خطوط سلولی تومورهای جامد آدنوکارسینومای ۱۶کولون، ملانومای

B۱۶، و سارکومای M۵۰۷۶ با اثر بخشی معادل یا بیشتر از دولاستاتین ۱۰ می‌گردند. علاوه‌بر این، TZT-۱۰۲۷ در دو مدل زنوگراف انسانی علیه سرطان‌های MX-۱ پستان و LX-۱ ریه در مؤثر واقع شده است. همچنین فعالیت ضد توموری قوی، علیه مراحل اولیه و پیشرفته تومورهای SBC-3/Neo و SBC-3/VEGF را از خود نشان می‌دهد. ظاهراً این ترکیب با تعامل با VEGF، منتج به تجمع مقادیر قابل توجهی اریتروسیت و افزایش آسیب به عروق خونی تومور و در نهایت، این آبشار به علت تخلیه اکسیژن و مواد مغذی ضروری، منجر به نکروز تومور می‌گردد (۱۲). بنابراین علاوه‌بر فعالیت بازدارندگی توبولین، این ترکیب به‌عنوان یک عامل اختلال دهنده عروقی (VDA) شناخته می‌شود و باعث اختلال عروق داخل تومور می‌گردند (۱۳۱). TZT-۱۰۲۷ در اروپا، ژاپن و ایالات متحده آمریکا تحت نظارت تیکوکو هورمون (Teikoku Hormone)، و تأییدیه از داروسازی دائیچی (Daiichi)، وارد آزمایشات بالینی فاز I و پس از توسعه، وارد فاز II مطالعات کارآزمایی بالینی گردید. پس از اتمام موافقت نامه مجوز دائیچی، اخیراً تحت نظارت داروسازی آسکا (Aska) است. به تازگی نیز یک گروه متشکل از تیکوکو هورمون و داروسازی گرلان (Grellan) با لیسانس Yakult برای توسعه جهانی دارو تشکیل شده است. علاوه‌بر Yakult، سه کار آزمایی بالینی تحت ''warhead''در کمپانی‌های مختلفی شامل کار آزمایی‌های بالینی (فاز I، II و III) با کدهای SGN-۷۵ (فاز I)، CR-۰۱۱ (فاز II) و SGN-۳۵ (فاز III) در حال انجام می باشد (۱۰۰).



شکل ۲). نام، منشاء و ساختار شیمیایی برخی از داروهایی که در فاز III کارآزمایی بالینی قرار دارند، عملکرد بالینی آن‌ها (۱۰۰)

دولاستاتین ۱۵

دولاستاتین ۱۵، یکی دیگر از پپتیدهای سیانوباکتریایی جدا شده از خرگوش دریایی *D. auricularia* اقیانوس هند با یک ساختار دپسی پپتید خطی می‌باشد که مقدار به‌دست آمده از آن بسیار کم و حدود ۶/۲ میلی‌گرم از ۱۶۰۰ کیلوگرم وزن تر بوده است. به‌همین دلیل، دخالت منابع سیانوباکتریایی دیگر را برای تولید این متابولیت طلب نمود و پپتیدهای متعددی از سیانو باکتری دریایی‌های گوناگون جدا گردید. دولاستاتین ۱۵، نسبت به دولاستاتین ۱۰ به‌طور مستقیم به دامنه توبولین وینکا متصل می‌شود. موانع ارزیابی بالینی دولاستاتین ۱۵، عبارتند از: پیچیدگی زیاد ترکیب و عملکرد کم سنتز شیمیایی آن و حلالیت کم در آب. به‌دلیل این موانع، توسعه آنالوگ‌های مصنوعی مختلف آن‌ها، نظیر سمادوتین (cemadotin) و سینتادوتین (synthadotin) رو به افزایش است (۱۲).

سمادوتین (LU -۱۰۳۷۹۳)

در سال ۱۹۹۵، سمادوتین (LU -۱۰۳۷۹۳) به‌عنوان یک آنالوگ محلول در آب دولاستاتین ۱۵ تولید شد. سمادوتین با سیتوتوکسیسیتی بیشتر در *in vitro* نسبت به ترکیب مادر خود، پلیمریزاسیون توبولین را مختل و دپلیمریزاسیون قبل از سرهم‌بندی

میکروتوبول‌ها را القاء می‌نماید و توقف چرخه سلولی در فاز M–G2 موجب می شود. اخیراً سمادوتین در مطالعات فارماکوکینیتیک و فاز I مطالعات کار آزمایی‌های بالینی با سمیت محدود کننده دوز، از جمله نوتروپنی به‌عنوان مهم‌ترین نشانه، سمیت قلبی، فشار خون بالا و انفارکتوس میوکارد حاد مواجه گردید (۱۳۲). متأسفانه، در ارزیابی‌های فاز II کار آزمایی‌های بالینی برای ملانومای بدخیم، سرطان پستان و سرطان سلول غیر کوچک ریه، هیچ نتیجه شادمان کننده‌ای به‌دست نیامد. بنابراین، ارزیابی بالینی فعلی LU-۱۰۳۷۹۳ متوقف گردید (۱۲).

سینتادوتین (ILX–۶۵۱)

سینتادوتین (ILX –۶۵۱) یک نسل سوم صناعی آنالوگ دولاستاتین ۱۵ است که به‌صورت خوراکی فعال است (۱۲). سینتادوتین به‌عنوان یک مهار کننده مونتاژ توبولین شناخته شده است (۱۳۳) البته این پنتاپپتید، با یک مکانیسم عمل منحصر به فرد، متمایز با سایر تثبیت کننده‌های میکروتوبول (تاکسان‌ها و اپوتیلون‌ها) و مهار کننده‌های توبولین (آلکالوئیدهای وینکا و دولاستاتین‌های دیگر) اعمال اثر می‌نماید که با فرض مسلم به مهار هسته‌زایی میکرو توبول می‌پردازد (۱۳۴).

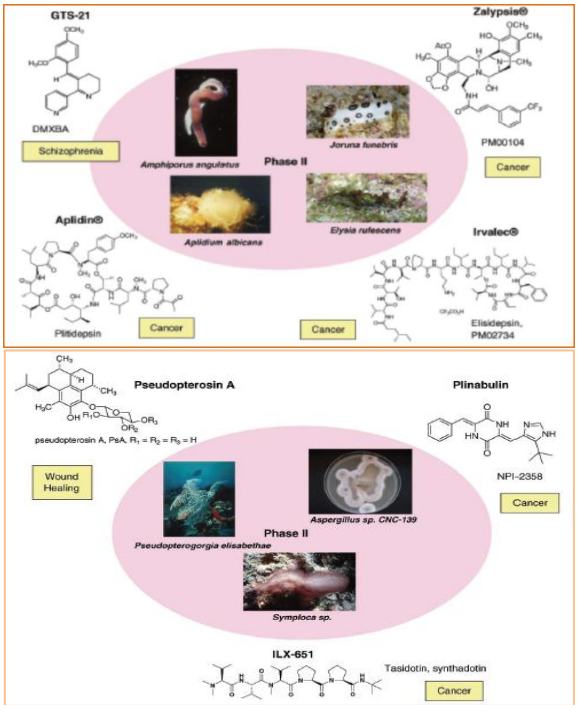
سینتادوتین به منظور بهبود خواص فارماکولوژیک آن، از نظر شیمیایی اصلاح گردیده و فراهم آوری زیستی و پنجره درمانی خوراکی آن‌ها به‌طور بالقوه از نسل‌های قبلی دولاستاتین‌ها افزایش یافته است (۱۳۴). سمیت قلبی و عروقی قابل مشاهده برای دولاستاتین‌های قبلی در مطالعات فاز I این ترکیب مشاهده نشده است (۱۳۴).

ILX –۶۵۱ در حال حاضر در فاز II مطالعات بالینی برای بیماران مبتلا به سرطان سلول‌های غیر کوچک پیشرفته و یا متاستاتیک ریه و بیماران مبتلا به سرطان پروستات وابسته به هورمون، با سابقه درمان با دوستاکسل، به‌کار برده شده است (۱۲). نتایج مطالعه فاز II داروی ILX –۶۵۱ در یک برنامه سه هفته‌ای در بیماران مبتلا ملانومای پیشرفته غیر قابل جراحی و یا متاستاتیک، نشان می‌دهد که دارو برای بیماران ملانومای پیشرفته و متاستاتیک امن و قابل تحمل است (۱۳۴).

سینتادوتین فعال به‌صورت خوراکی، در فاز II علیه سرطان‌های متنوعی مطالعه می‌گردد. جالب اینکه در مسیر توسعه دارو، تا به حال به چند شرکت خریداری و فروخته شده است. مطالعات اولیه تحت حمایت داروسازی Ilex بود و پس از آن کلینیکال ترایال تحت شرکت Genzyme که امتیاز خود را از داروسازی Ilex خریده بود، به اتمام رسید. در اواسط سال ۲۰۰۸ این شرکت گزارش داد که این دارو به خوبی تحمل می‌شود اما در مورد اثر (efficacy) آن نیاز مطالعه مجدد دارد که متعاقباً برای ارزیابی مجدد و شناخت بهتر راه‌های ورود، جایگاه اتصال آن و اثر بر نئوپلاسم مقاوم پیشرفته، وارد مراحل پیش بالینی و مطالعات جدیدگردیده است (۱۰۰).

برخی ترکیبات در فاز II کارآزمایی بالینی

برخی ترکیبات طبیعی دریایی که در حال حاضر در فاز II کارآزمایی بالینی هستند نظیر سینتادوتین (Synthadotin) ILX–۶۵۱ یا تاسیدوتین (Tasidotin)، در بخش مربوط به دولاستاتین‌ها به‌دلیل هم گروه بودنشان، تشریح گردید. برخی موارد دیگر در این مرحله شامل آناباسئین (DMXBA (GTS–۲۱))، پلینابولین (Plinabulin (NPI ۲۳۵۸))، پلیتیدپسین (Plitidepsin (Aplidin®))، الیسیدپسین (Elisidepsin (Irvalec®)، PM0273))، زالیپسیس (PM00104 (Zalypsis®))، و سودوپتروسین‌ها (pseudopterosins) می‌باشند (شکل ۳) (۱۰۰).



شکل ۳). نام، منشاء و ساختار شیمیایی برخی از داروهایی که در فاز II کارآزمایی بالینی قرار دارند، عملکرد بالینی آن‌ها (۱۰۰)

آناباسئین (anabaseine)

آناباسئین یا ۲۱- GTS با ساختار ۳- (۲و ۴ - دی متوکسی بنزیلیدن)- آناباسئین (DMXBA) ، یک آلکالوئیدی از نمرتین توکسین‌ها (nemertine toxin) است که از چندین گونه از کرم‌های دریایی شاخه *Nemertea* مشتق شده است (۱۳۵).

این ترکیب که در آغاز از کرم *nemertine lactifloreus* *Amphiporus* جدا گردید، آگونیست نسبی و تحریک کننده انتخابی رسپتورهای نیکوتینیک α۷ استیل کولین نرون‌های CNS، آستروسیت‌ها و ماکروفاژهای محیطی می‌باشد (۵۳ و ۱۰۰). آناباسئین در شرکت Taiho برای بیماری‌های آلزایمر و اسکیزوفرنی در توسعه بالینی می‌باشد (۵۳). نشان داده شده است که DMXBA موجب بهبود شناخت (cognition) (۱۳۶) و عملکرد یادگیری و حافظه‌های منفعل در هسته قاعده‌ای ماگنوسلولاریس لزیونی در مدل حیوانی می‌گردد (۵۳).

این ترکیب و دیگر آریلیدن- آناباسئین‌های مرتبط در در شرایط *in vitro* و *in vivo* دارای اثر محافظتی بر نورون‌ها هستند (۱۳۷) و از اثرات زیان‌آور بتا آمیلوئیدها در کشت اولیه نورون‌های قشر مغز مقابله می‌نمایند (۱۳۸). آن‌ها فعالیت‌های ضد التهابی خود را در مدل‌های حیوانی از طریق اثرشان بر روی گیرنده۷A ماکروفاژ اعمال می‌کنند (۱۳۹). در محیط آزمایشگاهی نشان داده شد که موجب افزایش بقای موش‌های صحرایی تحت هموراژی، گردیده بودند (۱۴۰). علاوه‌بر این در فاز I مطالعات بالینی بهبود قابل توجهی در شناخت مردان سالم و جوان و اسکیزوفرنی‌ها نشان داده‌اند.

مطالعه‌های اخیر فاز II در افراد اسکیزوفرنیک، بهبود در عملکرد شناختی را نشان دادند. در حال حاضر توسط شرکت Comentis که یک شرکت توسعه درمان‌های جدید برای آلزایمر است جواز گرفته است (۱۰۰).

آپلیدین (Aplidine)

آپلیدین برای اولین بار از تونیکات مدیترانه‌ای *Aplidium albicans* به‌دست آمد و در سال ۱۹۹۱ توسط رینهارت و لیتگو-برتلونی (Rinehart & Lithgow-Bertelloni) در یک patent گزارش شد (۱۴۱).

آپلیدین ۱ یا پلیدپسین (Plitidepsin) یا دهیدرودیدمنین (dehydrodidemnin B)، دپسی‌پپتیدی است که با مقادیر IC۵۰ بسیار کم در حد نانومولار، القاء کننده بسیار قوی آپوپتوز است (۱۰۰). منبع طبیعی این پپتید با مشکلاتی چون جمع‌آوری موجودات زنده، توزیع کم و عدم وجود شرایط آبزی پروری روبروست. در نتیجه، عرضه آن به‌طور کامل وابسته به سنتز چند مرحله‌ای پپتیدهای متشکل از اسیدهای آمینه‌هایی است که برخی از آن‌ها در پروتئین‌ها هم یافت نمی‌شود (۲۵).

آپلیدین، فعالیت آنتی توموری را در سلول‌های توموری کشت شده نشان می‌دهد (۱۴۲) و نشان داده شده است با القاء استرس اکسیداتیو، موجب القاء آپوپتوز گشته و آپوپتوز با واسطه میتوکندری را باعث می‌گردد (۱۴۳).

آپلیدین همچنین پروتئین کینازهای فعال شده با میتوژن (MAPKs) P۳۸ و JNK را فعال (۱۴۴) و ترشح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را در خطوط سلولی لوکمی و لوکمی میلوئید حاد، مهار می‌نماید (۱۴۵). به‌علاوه، آپلیدین در رده‌های سلولی لوسمی شدید عود شونده، چرخه سلولی در فازهای G۱ و G۲/M را مهار و آپپتوز غیر وابسته به P۵۳ را القاء می‌نماید (۱۴۶). آپلیدین، در سنتز DNA و پروتئین تداخل ایجاد نموده و باعث توقف چرخه سلولی می‌گردد (۱۴۶). علاوه‌بر این، آپلیدین (دهیدرودیدمنین) به‌دست آمده از تونیکات‌های مدیترانه‌ای دارای مکانیسم متفاوت و منحصر به فرد سیتوتوکسیسیتی مهار اورنیتین دکربوکسیلاز- یک آنزیم مهم در فرآیند رشد تومور و آنژیوژنز- و همچنین مهار سنتز پروتئین در مرحله طویل شدن پلی‌پپتیدها می‌باشد (۱۴۷). پس از ورود در فاز I، مطالعات کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به تومورهای جامد و لنفوم انجام و دارو به خوبی تحمل گردید. البته، رایج‌ترین عوارض جانبی گزارش گردیده شامل سستی و ضعف، تهوع، استفراغ بودند، بثورات پوستی و واکنش‌های افزایش حساسیت نیز گزارش گردید. وقوع مسمومیت عصبی و عضلانی همراه با افزایش سطح کراتین کیناز در معدود مطالعات، گزارش گردید (۱۲). در فاز I کارآزمایی بالینی، بیش از ۲۰۰ نفر برای درمان سرطان با داروی APL وارد مطالعه گردیدند (۵۳).

موفقیت آپلیدین در مرحله I، موجب شد که جهت ارزیابی بر روی تومورهای سخت وارد فاز II گردد و فعالیت‌های قابل توجهی در برابر انواع مدل‌های تومور جامد نشان دهد (۱۲). مطالعات بالینی فاز II که برای آپلیدین در حال انجام است عبارتند از: متاستاز ملانوم، مولتیپل میلوما، لنفوم غیر هوچکین، لوسمی لنفوبلاستی حاد، سرطان پروستات و سرطان مثانه (۲۵). در حال حاضر، پلیدپسین توسط شرکت Pharmamar در حال توسعه بالینی است (۱۰۰).

الیسیدپسین (Irvalec®، PM02734)

الیسیدپسین یک پپتید حلقوی جدید دریایی متعلق به ترکیبات خانواده *Kahalalide* می‌باشد (۱۴۸). به همین دلیل، به آن Kahalaide F نیز گویند (۵).

این ترکیب، یک دپسی پپتید مکشوفه در جانور نرم‌تن دریایی *Elysia rufescens*، یافت شده در هاوایی است (۵) که یک فعالیت سیتوتوکسیسیتی قوی را در *in vitro* در برابر انواع سلول‌های تومور انسانی نشان داده است. فعالیت آنتی توموری ترکیب، احتمالاً با تداخل در عملکرد لیزوزوم در سلول‌های پروستات، روده بزرگ و سرطان ریه ایجاد می‌گردد (۵۳).

با وجود شناخت اندک مکانیسم اثر آن، گفته می‌شود که ترکیب، موجب القای انکولیتیک بجای مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌گردد (۱۰۰).

مطالعات دیگری برای تعیین مکانیسم عمل Kahalaide F نشان داد که این ترکیب موجب اختلال در غشای لیزوزوم و در نتیجه تشکیل واکوئل‌های بزرگ می‌گردد (۵). این مکانیزم در میان عوامل ضد سرطان منحصر به فرد است و ممکن است موجب افزایش اسیدیته فضای داخل سلولی،که یک اثر تحریکی جهت آغاز شدن یک مسیر برای آپوپتوز است؛ گردد (۱۴۸).

الگوی سیتوتوکسیسیتی کاهالائید F متمایز از دیگر عوامل استاندارد شیمی درمانی است. کاهالائید F در شرایط *in vitro* و *in vivo* یک اثر انتخابی را بر روی سلول‌های پروستات خصوصاً اثر انتخابی بیشتر بر روی سلول‌های سرطانی پروستات غیر وابسته به هورمون که درمان تهاجمی‌تر و سخت‌تری را می‌طلبد و همچنین دیگر تومورها را داراست. بنابراین، عمده موضوع مطالعه در فاز I کارآزمایی بالینی، بیماران مبتلا به سرطان پروستات گردید (۵ و ۵۳).

این ترکیب همچنین، موجب مهار فعالیت erb۲ ناقل غشایی تیروزین کیناز و مهار بیان ژن TGF–a می‌گردد (۵). ایروالک (Irvalec®)، در حال حاضر تحت توسعه در فاز II، با شواهد اولیه فعالیت‌های ضد توموری با ایندکس درمانی مطلوب می‌باشد (۱۴۹). الیسیدپسین نیز توسط شرکت Pharmamar در حال توسعه بالینی است (۵۳ و ۱۰۰).

زالیپسیس-۱ (PM00104) (Zalypsis1))

زالیپسیس-۱، یک آلکالوئید جدید پیوند شونده با DNA مرتبط با ژوروماسین که از پوست و مخاط نودیبرانچ اقیانوس آرام از اسفنج‌ها و تونیکات‌های *Joruna funebris* و *renieramiycins* جدا شده است. زالیپسیس به گوانین‌ها در DNA متصل و با شکستن دو رشته، موجب مهار فاز S وسپس آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌گردند. سلول‌های با ژن p۵۳ جهش یافته یا فاقد p۵۳ به درمان با داروی زالیپسیس حساس‌تر هستند (۱۵۰).

مطالعات پیش بالینی *in vivo* نشان دهنده فعالیت ضدتوموری قوی در سرطان‌های پستان، پروستات، کلیه و یک فعالیت ضد توموری متوسط، در برابر سرطان کولون بوده‌اند. سمیت‌های اصلی مشاهده شده درطول فاز I شامل اختلالات خونی و یا افزایش آنزیم‌های کبدی عمدتاً برگشت‌پذیر بودند. اخیراً زالیپسیس توسط شرکت Pharmamar در فاز II توسعه بالینی است (۱۰۰).

پلینابولین (NPI ۲۳۵۸)

پلینابولین (NPI ۲۳۵۸) یک آنالوگ کاملا سنتز شده از یک ترکیب طبیعی تحت عنوان هالیمید (halimide) مشتق از *Aspergillus sp* جمع‌آوری گردیده توسط جلبک *alga Halimeda lacrimosa* کشت داده شده در باهاما (۱۰۰) و همچنین فنیلاهیستین (phenylahistin) مشتق از *Aspergillus ustus* می‌باشد (۱۵۱).

پلینابولین به ناحیه مرزی بین α و β توبولین در نزدیکی سایت اتصال کلشی سین پیوند و پلیمریزاسیون توبولین را مهار می‌نماید که منجر به بی‌ثباتی ساختار اندوتلیالی عروق تومور می‌گردند. بنابراین، پلینابولین علاوه‌بر اثر آپوپتوز مستقیم بر سلول‌های توموری، به‌عنوان یک VDA که باعث القای کلاپس انتخابی عروقی تومور می‌گردند؛ شناخته می‌شوند (۱۵۲).

یافته‌های مثبت این ارزیابی‌ها در اندیکاسیون استفاده به‌عنوان مکمل و یا دارای اثرات سینرژیسم هنگام تجویز داروهای شیمی درمانی و آنتی آنژیوژنز، آن‌ها را در سال ۲۰۰۹ توسط داروسازی Nereus به فاز II برای اجرای ADVANCE یا (Assessment of Docetaxel and Vascular Disruption in Non-Small Cell Lung Cancer) رهنمون ساخت (۱۰۰).

سودوپتروسین‌ها (pseudopterosins)

سودوپتروسین‌ها متشکل از دی‌ترپن‌های گلیکوزیدی سه حلقوی جدا شده از گورگونیده (*Gorgoniidae*) دریایی *Pseudopterogorgia elisabethae* می‌باشد که برای اولین بار در سال ۱۹۸۶ کشف شده است (۳۱). سودوپتروسین‌های A –D، سری اولیه تعدادی از سودوپتروسین‌ها بودند که در حال حاضر به تعداد ۲۶

مورد رسیده است. سودوپتروسین A (PSA)، یک مهار کننده قوی فوربول میریستات استات می‌باشد که موجب التهاب موضعی، تثبیت غشاء سلول، جلوگیری از رها شدن پروستاگلاندین و لوکوترین‌ها از ماکروفاژها در موش و مهار دگرانولاسیون لکوسیت‌های پلی مورفونوکلئار انسانی و شکل‌گیری فاگوزوم در سلول‌های تتراهیمنا می‌گردد (۱۰۰).

این ترکیب از طریق مهار PLA_2 و ۵- لیپواکسیژناز موجب مهار بیوسنتز ایکوزانوئیدها نیز می‌گردد. سودوپتروسین‌ها در ابتدا در یک شرکت کوچک دارویی علوم آرتروز (OsteoArthritis Sciences Inc.,) برای استفاده بالقوه داروهای ضد التهاب، دارای مجوز شد. عصاره سودوپتروسین‌ها در همان زمان راه خود را به بازار پیدا کرد و به‌عنوان افزودنی برای جلوگیری از سوزش ناشی از در معرض قرارگیری نور خورشید و یا در محصولات مراقبت از پوست و لوازم آرایشی استیلادر تحت عنوان Resilience® استفاده گردید (۵).

نقش قوی اثرات ضد التهابی و ترمیم زخم در چندین مدل حیوانی از جمله موش‌های دیابتی، خوک و خوکچه هندی در مطالعات پیش بالینی و همچنین افزایش بافت پوششی و بهبود کیفی در دوره نخست ترمیم زخم در آزمایش‌های بالینی مطالعه دو سو کور در فاز II نیز نشان داده شده است (۱۵۳).

کونتیگناسترول (IPL-۵۱۲۶۰۲)

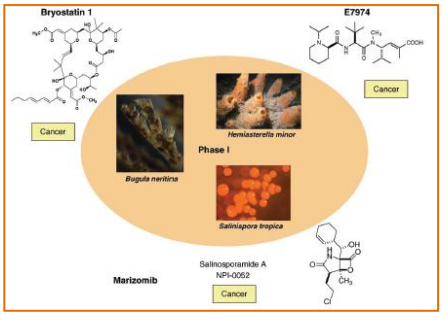
IPL-۵۱۲۶۰۲، یک آنالوگ سنتزی استروئیدی کونتیگناسترول (contignasterol) با اکسیژن فراوان در ساختار خود، جدا شده از اسفنج *Petrosia contignata* می‌باشد (۱۵۴) که در مطالعات کارآزمایی‌های بالینی فاز II به‌عنوان یک داروی ضد التهابی سرکوب کننده لکوسیت، برای درمان آسم عمل می‌نماید (۵۳).

اسکوالامین (Squalamine)

اسکوالامین لاکتات، یک آمینواستروئید ضد رگ‌زایی جدید حاصل از کوسه سگ ماهی *Squalus acanthias*، در حال حاضر تحت مطالعات بالینی در فاز II علیه سلول‌های تخمدان و سلول‌های غیر کوچک ریه قرار دارد و به Orphan Drug برای درمان سرطان تخمدان توسط FDA، گرانت اعطا شد. میزان پاسخ به هدف برای یک یا چند دوره درمان به‌صورت تک دارو و یا در ترکیب با داروی شیمی درمانی استاندارد، در حدود ۳۰ درصد بود. به‌نظر می‌رسد که این ترکیب توسط جداسازی اتصال کالمودولین عمل می‌کند و متعاقباً، مهار آنتی‌پورت سدیم/ پروتون تنظیم کننده PH داخل سلولی و در نتیجه، کاهش پرولیفراسیون، در سلول‌های اندوتلیال می‌گردد (۵۳).

ترکیبات دریایی درارزیابی فاز I بالینی

برخی ترکیبات طبیعی دریایی در حال حاضر در فاز I کارآزمایی قرار دارند (شکل ۴). اکثر این ترکیبات که تا کنون تحت کارآزمایی‌های بالینی ارزیابی شده‌اند، سیتوتوکسیک یا عوامل سرکوب‌کننده هستند و در حال پیشرفت به فازهای بالاتر هستند. در ادامه به برخی از این محصولات دریایی طبیعی که فعالیت دارویی آن‌ها کشف شده است، پرداخته می‌شود.



شکل ۴) نام، منشاء و ساختار شیمیایی برخی از داروهایی که در فاز I کارآزمایی بالینی قرار دارند و عملکرد بالینی آن‌ها (۱۰۰)

بریوستاتین ۱ (۱) Bryostatin

بریوستاتین‌ها، لاکتون‌های ماکرولیدی جدا شده از بریوزوان‌های دریایی (*Bugulidae*) *Bugula neritina* می‌باشند. بریوستاتین ۱ یکی از فراوان‌ترین و بهترین ترکیبات مورد مطالعه از این سری است که در آغاز، مهار رشد سلول‌های لوکمیای لنفوسیتی P-۳۸۸ موش در غلظت‌های زیر نانومولار و پس از آن طیف وسیعی از اثرات دیگر نظیر فعال‌سازی سلول‌های T، ایمونومودولاسیون و تحریک سلول‌های هماتوپوئیتیک به آن‌ها نسبت داده شد. سال‌ها پس از کشف آن، جایگاه‌های عمل مولکولی این ترکیب شناسایی شد (۵).

بریوستاتین ۱ با میل ترکیبی بالا و بدون فعالیت پروموتینگ تومور، به ایزوزیم‌های پروتئین کیناز C اتصال می‌یابد که ممکن است اساس مکانیسمی مشاهده شده برای هر دو فعالیت ضد سرطان و ایمنی آن‌ها باشد (۱۰۰ و ۱۵۵).

تا به امروز، برای بریوستاتین ۱ به‌عنوان یک عامل منحصر بفرد، بیش از ۸۰ کارآزمایی بالینی علیه سرطان انجام شده است (۱۰۰). بریوستاتین ۱ دارای اثرات آنتاگونیستی بر روی استرهای فوربول ارتقاء دهنده تومور دارد. همچنین اثرات القاء افتراق خطوط سلولی لنفوئیدی و میلوئیدی، تجمع پلاکتی تحریک کننده خون‌سازی را نیز داراست (۱۵۶).

بریوستاتین ۱ تحت لیسانس بریستول مایرز اسکوئیب (Bristol-Mayers Squibb) است. مطالعات کارآزمایی بالینی فاز I آن‌ها در ایالات متحده تکمیل و در حال حاضر برای کارآزمایی در فاز II مطالعات کارآزمایی بالینی انسانی توسط NCI با بریستول مایرز مورد توافق قرار گرفته است. هر چند که گفته می‌شود که بریوستاتین ۱ به خودی خود، در درمان سرطان مؤثر نیست اما به‌نظر می‌رسد موجب افزایش اثر و فعالیت داروهای شیمی درمانی چون تاکسول و سیس پلاتین گردد. همچنین ممکن است متعاقب درمان سرطان‌های دارای پاسخ با تاکسول، در مواردی از جمله سرطان سینه، تخمدان و ریه استفاده گردد (۵).

در حال حاضر، بریوستاتین در دو فاز I کارآزمایی، به‌عنوان یک داروی ضد آلزایمر مورد بررسی قرار گرفته است. غواصان مستخدم مؤسسه ملی سرطان در طول ۲ سال به جمع‌آوری ۱۷ تن از ارگانیسم پرداختند. با این حال، موسسه Cal Bio Marine به تازگی قادر به آبزی پروری این بریوزوان‌ها گردیده است که به پیشرفت سنتز کل بریوستاتین‌ها منجر گردیده است (۱۰۰).

بریوستاتین‌های ۲، ۳ و ۷ سنتتیک در اندازه آزمایشگاهی نیز تهیه شده‌اند. در مؤسسه تحقیقات سرطان دانشگاه ایالتی آریزونا ترکیب نریستاتین ۱ (Neristatin-1)، یک ترکیب بیولوژیک فعال با ساختاری ساده‌تر که پیش‌ساز بیوسنتز بریوستاتین ۱ نیز است؛ به دست آمده است (۵۳).

دیدمنین B (Didemnin B)

دیدمنین B یکی از معدود دپسی پپتیدهای (depsipeptides) جدا شده از *Tridemnum solidum* پوشش‌دار جزایر کارائیب (*Didemnidae*) است که دارای فعالیت‌های آنتی‌نئوپلاستیک، ضد ویروس و سرکوب کنندگی ایمنی می‌باشد (۱۲ و ۱۵۷).

از نظر مکانیسمی، دیدمنین B در فاکتور طویل سازی پروتئین باند شونده با GTP اعمال اثر می‌نماید (۱۵۵). این ترکیب بیش از حد سمی، به‌عنوان یک عامل ضد ویروسی و یا سرکوب کننده سیستم ایمنی بوده و در فاز I مطالعات بالینی به‌عنوان یک عامل ضد سرطان مفید بوده است. فاز II مطالعات بالینی آن نیز در شرف

انجام است (۵). مطالعات اولیه نشان داد که دیدمنین B موجب مهار پالمیتولیل پروتئین تیواستراز "palmitoyl protein thioesterase" به‌صورت غیررقابتی می‌گردد (۱۵۸). دیدمنین B مهار سنتز پروتئین در غلظتی که متناسب با مهار رشد سلول است را القاء می‌نماید. با این حال، به نظر نمی‌رسد که مهار سنتز پروتئین علت اصلی آپپتوز باشد. آپوپتوز ناشی از دیدمنین B به پروتئین تیروزین کینازها وابسته است و می‌تواند با استفاده از مهارکننده‌های پروتئین تیروزین کیناز یا راپامایسین، احتمالاً از طریق تعامل راپامایسین با ایمینوفیلین FKBP25 مهار گردد (۲۵ و ۱۵۹). دیدمنین B، شاید فعالیت پروتئین‌های اتصالی FK-۵۰۶ به‌عنوان بخشی از فرایندهای ایمونومدلاتوری آن مدوله کند و موجب مرگ سلولی از طریق آپوپتوز گردد (۱۲). در اوایل سال ۱۹۸۳، دیدمنین B در برابر ویروس هرپس سیمپلکس و پس از آن در برابر کارسینومای الریخ در موش فعالیت، نشان داد. ولی آزمایشات اولیه کارآزمایی نشان داد که دیدمنین B حداقل فعالیت را علیه مراحل سرطان از خود نشان می‌دهند (۲۵).

همان‌طور که قبلاً ذکر گردید، یک خویشاوند نزدیک دیدمنین B یعنی دهیدرو دیدمنین B از تونیکات مدیترانه‌ای *Aplidium albicans* جدا شده است که اخیراً در ایالات متحده و اروپا برای تعیین خواص ضد سرطانی آن در مرحله مطالعات II قرار دارد. شرکت PharmaMar SA اسپانیا صاحب حقوق این ترکیب، نشان داده شده است که آن در آزمایشات حیوانی شش برابر مؤثرتر از دیدمنین B می‌باشد (۵).

در تست‌های آزمایشگاهی ثابت شده است که دیدمنین B در برابر سرطان کولون، لنفاتیک و پروستات فعال است. این ترکیب حتی وارد فاز II نیز گردید. مطالعات فاز II بالینی، شامل اثر آن بر سرطان ریه سلول غیر کوچک (NSCLC)، سرطان پستان، در لنفومای غیر هوچکین، ملانومای متاستاتیک، تومورهای گلیوبلاستوما مولتی فرم و تومورهای CNS بود که با سمیت عصبی عضلانی قابل توجهی همراه بود و پاسخ هدفمندی دیده نشد (۱۲ و ۲۵).

به‌علت شباهت ساختاری نزدیک دیدمنین‌های رینهارت با متابولیت‌های شناخته شده سیانوباکتریایی، عقیده بر این است که این سیتوتوکسین‌های قوی به احتمال زیاد با سیانوباکتریوم همزیست با تونیکات، دارای ارتباط می‌باشد. با وجود انواع پروتکل‌های دارویی و تست در برابر بسیاری از سرطان‌های مختلف، این ترکیب به‌دلیل سمیت بیش از حد، به سادگی، توسط مؤسسه ملی سرطان در سال ۱۹۹۰ از ترایال پایان پذیرفت (۱۲).

دیسکودرمولید (Discodermolide)

دیسکودرمولید یک لاکتون پلی‌هیدروکسیله است که از اسفنج اعماق دریا *Discodermia dissolute* جدا شده است. Descodermolide یک عامل سرکوب کننده ایمنی و سیتوتوکسیک است (۵). مطالعه این ترکیب در فاز I کارآزمایی بالینی در حال انجام است (۱۲) و مکانیسم آن نشان داده است که دیسکودرمولید قادر به ایجاد ثبات در میکروتوبول‌ها است. در سال ۱۹۹۸ شرکت داروسازی نوارتیس AG، توسعه این ترکیب را به‌عنوان یک کاندید در درمان سرطان ثبت نمود (۵).

KRN7000

شرکت Kirin Brewery در حال توسعه KRN۷۰۰۰، یک مشتق جدید α- گالاکتوزیل سرامید به‌دست آمده از آگلاسفین (agelasphin-9b)، که به نوبه خود، از اسفنج *Agelas mauritianus* جدا شده است، برای درمان بالقوه سرطان و سایربیماری‌ها به‌کار می‌رود. نشان داده شده است که آن‌ها دارای فعالیت‌های

تحریک کنندگی ایمنی و فعالیت آنتی‌متاستاتیک، با افزایش عملکرد سلول ارائه دهنده آنتی ژن (antigen presenting cell) می‌باشند.

عملکرد سلول. فاز I مطالعات بالینی برای جامد تومورها هیچ سمیت مربوط به دارو، هیچ نشانه‌ای از تجمع، یا اشباع شدگی و افزایش در سطوح اینترفرون γ، اینترلوکین ۴، اینترلوکین ۱۲ و سطوح فاکتور محرک کلونی ماکروفاژ گرانولوسیت و یا حداقل در برخی از بیماران، فعالیت سلول‌های قاتل طبیعی نشان نداد (۵۳).

جدول ۴) برخی از ترکیبات فعال در مراحل مختلف کارآزمایی بالینی و پیش بالینی

	حیطه بیماری	کمپانی یا انستیتو	کلاس شیمیایی	تارگت ملکولی	ارگانیسم دریایی	ترکیب
دارای تاییدیه	هایپرتری‌گلیسریدمی	-	اتیل استرهای امگا-۳	آنزیم‌های سنتز کننده تری گلیسرید	ماهی	امگا-۳ فتی اسید Lovaza®
فاز II	التهاب، آسم	Inflazyme/Aventis	استروئید	مکانیسم ناشناخته	اسفنج	IPL512602
فاز I/II	درد مزمن	AMRAD	پپتید	مهار کننده متیونین آمینو پپتیداز	حلزون کونوس	AM336
فاز I/II	درمان زخم، التهاب	Osteo Arthritis Sciences	دی ترپن- پنتوگلیکوزید	مهار کننده متیونین آمینو پپتیداز	کورال نرم	OAS1000
فاز I/II	سرطان	Genentech/Roche	داروی کنژوگه آنتی‌بادی	CD22 و میکروتوبول‌ها	حلزون/سینوباکتریوم	پیناتوزوماب ودوتین (DCDT-2980S)
فاز I/II	سرطان	Genentech/Roche	مونو متیل آئوریستاتین E (MMAE)	CD79b و میکروتوبول‌ها	حلزون/سینوباکتریوم	پلاتوزوماب ودوتین (DCDS-4501A)
فاز I	سرطان	Eisai Inc	تری پپتید	-	اسفنج	همیاسترلین (E7974)
فاز I	سرطان	Nereus	بتا- لاکتون	-	باکتری	ماریزوماب(سالینواسپورامید A (NPI-0052)
فاز I	سرطان	Wyeth	تری‌پپتید	میکروتوبول (عامل اینترفرین g)	اسفنج	HTI286
پیش بالینی	سرطان	-	ماکرولید	توبولین	اسفنج	لولیمالید
پیش بالینی	سرطان	-	پپتید حلقوی	توبولین	تونیکات‌ها	ویتیل اووامید
پیش بالینی	سرطان	-	پپتید حلقوی	توبولین	تونیکات‌ها	دیازونامید

مانولید (Manoalide)

مانولید، یک سزکویی ترپنوئید جدا شده از اسفنج *Luffariella variabilis* اقیانوس هند و آرام است.

این ترکیب یک ضد درد قوی و عامل ضد التهابی است. مانولید، از بهترین مهار کننده‌های PLA_2 به‌دست آمده منابع طبیعی است که تا به‌حال مشخص شده است. مانولید، در غلظت‌های کم، موجب مهار کانال‌های کلسیم می‌گردد بدون اینکه هیچ اثری بر متابولیسم فسفواینوزیتید داشته باشد. مانولید، توسط داروسازی Allergan در زمان فاز I مطالعات کار آزمایی بالینی برای درمان پسوریازیس و پس از آن برای راه‌اندازی یک برنامه شیمی دارویی دارای مجوز شد (۵). با اینکه هیچ دارویی با پایه مانولید هنوز در داروخانه‌ها وجود ندارد، لکن به‌صورت تجاری به‌عنوان یک پروب استاندارد برای مهار PLA_2 در دسترس است (۱۶۰).

لاملارین (Lamellarin)

لاملارین‌ها محصولات دریایی طبیعی جدا شده از حلزون‌ها، اسیدیان‌ها و اسفنج‌ها هستند. از زمان جداسازی آن‌ها برای اولین بار توسط فاکنر(Faulkner) در سال ۱۹۸۵ از لاملارین تاکنون بیش از ۳۰ آلکالوئید پیرولی پلی‌آروماتیک مرتبط، استخراج شده است (۱۶۱).

لاملارین D، فعالیت مهارکنندگی غیرانتخابی کینازها (CDK1، CK5، GSK3، PIM1 و DYRK1A، ...) را در محدوده زیر نانومولار از خود نشان می‌دهد و یک سم قوی توپوایزومراز I است. همچنین فعالیت سیتوتوکسیک قوی در برابر رده‌های سلولی سرطانی را نشان می‌دهد و به‌عنوان یک عامل ضد سرطان قوی شناخته شده است. تلاش‌های سنتزی با استفاده از داربست طبیعی لاملارین‌ها برای طراحی عوامل ضدسرطان جدید انجام شده که به سنتز آنالوگ‌ها و یا طراحی هیبریدهایی نظیر لاملارین D و کومبرستاتین A4 (Combretastatin A4)، درجهت تلاش برای بهبود خواص فیزیکوشیمیایی و توانایی مهار، منجر شده است (۱۶۱).

علاوه‌بر موارد یاد شده، جدول ۴ برخی از ترکیبات فعال که در مراحل مختلف کارآزمایی بالینی و پیش بالینی را نشان می‌دهد.

نتیجه‌گیری

در طول ده سال گذشته، اقیانوس‌ها اکتشاف‌ها، نوآوری‌های پزشکی هیجان‌انگیزی ارائه کرده‌اند. این ضرب‌المثل معروف که"سم را سم می‌کشد،" اساس کار محققان در پیدا کردن متابولیت‌های پزشکی از موجودات زنده بوده است. تأکید اصلی در جستجوی داروها به‌خصوص برای بیماری‌های مرگبار انسان نظیر سرطان و ایدز و سایر بیماری‌های سیستم ایمنی و داروهای مسکن برای درمان درد نوروپاتیک بوده است.

از طریق تلاش‌های مشترک دریایی شرکت‌های دارویی و شیمیایی و محققان محیط‌های آکادمیک، تعدادی از محصولات طبیعی و ترکیبات امیدوار کننده شناسایی شده‌اند که یا مانند ضد داروهای سرطان، در حال حاضر در مراحل پیشرفته کارآزمایی‌های بالینی بوده و یا به‌عنوان کاندیدای مناسبی برای ارزیابی بالینی انتخاب شده‌اند و با یک سرعت حدود ده درصدی سالانه، فزونی می‌یابند.

در سال‌های اخیر، علاوه‌بر توکسین‌ها بسیاری از مواد فعال زیستی از حیوانات مختلف دریایی مانند تونیکات‌ها، اسفنج‌ها، مرجان‌های نرم، خرگوش‌های دریایی، نودی برانچ‌ها، بریوزوان‌ها، راب‌های دریا، برخی ریز جلبک دریایی، سیانو باکتری‌ها و باکتری‌ها و میکروارگانیسم‌های مرتبط با این بی‌مهرگان و دیگر موجودات دریایی استخراج شده‌اند.

اولین کار جدی در مطالعه ترکیبات طبیعی دریایی، حدود شش دهه پیش، با کار پیشگام آن یعنی ورنر برگمن، یک پیشگام در شیمی استرول دریایی، جدا شد که در حال حاضر منجر به چند محصول در قفسه داروخانه‌ها شده و الهام بخش توسعه داروهای ضدویروسی مرتبط گردید. برگمن (Bergman) و همکاران چند نوکلئوزید را از اسفنج *Tethya crypta* (تدیلیده) کارائیبی که شامل اسپونجوتیمیدین و اسپونجویوریدین که حاوی قند نادر آرابینوز به جای ریبوز است را جدا کردند. این کشف باعث شد محققان به سنتز آنالوگ‌های ویدارابین و سیتارابین که فعالیت‌های ضدویروسی داشتند، دست یابند. زیکونوتید دارای مشخصات ضد درد حاد قوی دردهای مداوم و نوروپاتیک پس از تجویز داخل نخاعی بوده و به‌عنوان یک داروی ضد درد قوی غیر اپیوئیدی با یک مکانیسم کاملاً جدیدی برای دردهای مزمن، معرفی و در بیماران مبتلا به سرطان مقاوم به داروها استفاده می‌شود. ترابکتدین یا ET-۷۴۳، مانع از شکل‌گیری P-گلیکوپروتئین‌ها، که یک پروتئین مرتبط با مقاومت به چند داروی سرطانی است، می‌گردند. در سال ۲۰۰۱، شرکت PharmaMar مجوز Zeltia® را به‌منظور توسعه و سپس ارائه به بازار را اخذ نمود.

ET-۷۴۳، تحت نام تجاری Yondelis® برای درمان سارکومای بافت نرم مقاوم داروها توسط کمیسیون اروپا در ژوئیه ۲۰۰۷ مورد تأیید قرار گرفت.

هالوکندرین B– و آنالوگ اریبولین مسیلات (E۷۳۸۹) که دارای یک ساختاری پلی‌اتر ماکرولیدی می‌باشند، فعالیت ضد سرطانی بالقوه‌ای را از خود نشان می‌دهند. از نظر مکانیسم اثر سمیت سلولی، با یک مکانیسم منحصر بفردی متفاوت از تاکسان و آلکالوئیدهای وینکا، موجب مهار قوی توبولین می‌گردند.

دولاستاتین ۱۰، یک مهار کننده قوی توبولین و توقف دهنده چرخه سلولی در متافاز بوده و مونتاژ میکروتوبول‌ها را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد. این ترکیب به آزمایش‌های کارآزمایی بالینی مرحله دوم پیشرفت نمود که گزارش‌های نا امیدکننده‌ای در یک مطالعه گروهی انکولوژی ژینکولوژیک مبنی بر فعالیت ناچیز در بیماران کارسینومای تخمدان حساس به پلاتین عود شونده و مبتلایان به آدنوکارسینومای متاستاتیک وابسته به هورمون به‌دست آمد و از ادامه کارآزمایی خارج گردید ولی خود، نقطه شروع منطقی طراحی داروهای صناعی با همان ستون فقرات بود که در نهایت منجر به آنالوگ TZT-۱۰۲۷ گردید. TZT-۱۰۲۷ در دو مدل زنوگراف انسانی علیه سرطان‌های MX-1 پستان و LX-1 ریه در مؤثر واقع شده است. همچنین فعالیت ضدتوموری قوی علیه مراحل اولیه و پیشرفته تومورهای SBC-3/Neo و SBC-3/VEGF را از نشان می‌دهد. ظاهراً این ترکیب با تعامل با VEGF، منجر به تجمع مقادیر قابل توجهی اریتروسیت و افزایش آسیب به عروق خونی تومور و در نهایت، این آبشار به علت تخلیه اکسیژن و مواد مغذی ضروری، موجب نکروز تومور می‌گردد.

سوبلیدوتین یا آریستاتین PE، علاوه‌بر فعالیت بازدارندگی توبولین، به‌عنوان یک عامل اختلال دهنده عروقی (VDA) نیز شناخته می‌شود و باعث اختلال عروق داخل تومور می‌گردند. دولاستاتین ۱۵، نسبت به دولاستاتین ۱۰به طور مستقیم به دامنه توبولین وینکا متصل می‌شود. سمادوتین (LU –۱۰۳۷۹۳) به‌عنوان یک آنالوگ محلول در آب دولاستاتین ۱۵ تولید شد که با سیتوتوکسیسیتی بیشتر در *in vitro* نسبت به ترکیب مادر خود، پلیمریزاسیون توبولین را مختل و دپلیمریزاسیون قبل از سرهم‌بندی میکروتوبول‌ها و توقف چرخه سلولی در فاز M–G2 را القاء می‌نماید.

متاسفانه، در ارزیابی‌های فاز II کار آزمایی‌های بالینی برای ملانومای بدخیم، سرطان پستان و سرطان سلول غیر کوچک ریه، هیچ نتیجه قابل قبولی به‌دست نیامد. بنابراین، ارزیابی بالینی فعلی LU-۱۰۳۷۹۳ متوقف گردید. سینتادوتین (ILX –۶۵۱) یک نسل سوم صناعی آنالوگ دولاستاتین ۱۵ است که به‌صورت خوراکی، فعال است. سینتادوتین به‌عنوان یک مهارکننده مونتاژ توبولین شناخته شده است. البته این پنتاپپتید با یک مکانیسم عمل منحصر به فرد به طور بالقوه، متمایز با سایر تثبیت کننده‌های میکرو توبول (تاکسان‌ها و اپوتیلون‌ها) و مهار کننده‌های توبولین (آلکالوئیدهای وینکا و دولاستاتین‌های دیگر) اعمال اثر می‌نماید که با فرض مسلم به مهار هسته‌زایی میکروتوبول می‌پردازد. در حال حاضر در فاز II مطالعات بالینی برای بیماران مبتلا به سرطان سلول‌های غیر کوچک پیشرفته و یا متاستاتیک ریه و بیماران مبتلا به سرطان پروستات وابسته به هورمون، با سابقه درمان با دوستاکسل، بکار برده شده است

علاوه‌بر سینتادوتین برخی ترکیبات طبیعی دریایی دیگر که در فاز II کارآزمایی بالینی هستند نظیر، آناباسئین، پلینابولین یا پلیتیدپسین (Aplidin®)، الیسیدپسین (Irvalec®)، زالیپسیس (Zalypsis®) و

سودوپتروسین‌ها می‌باشند. آناباسئین به‌عنوان آگونیست نسبی و تحریک کننده انتخابی رسپتورهای نیکوتینیک α7 استیل کولین، در شرکت Taiho برای بیماری‌های آلزایمر و اسکیزوفرنی در توسعه بالینی می‌باشد. نشان داده شده است که آناباسئین موجب بهبود شناخت (cognition) و عملکرد یادگیری و حافظه‌های منفعل در هسته قاعده‌ای ماگنوسلولاریس لزیونی در مدل حیوانی می‌گردد. آپلیدین، فعالیت آنتی توموری را در سلول‌های توموری کشت شده، نشان می‌دهد و نشان داده شده است با القاء استرس اکسیداتیو، موجب القاء آپوپتوز، با واسطه میتوکندری می‌شود. الیسیدپسین یک پپتید حلقوی جدید دریایی متعلق به ترکیبات خانواده کاهالائیده است که موجب اختلال در غشای لیزوزوم و در نتیجه تشکیل واکوئل‌های بزرگ می‌گردد. این مکانیزم در میان عوامل ضد سرطان منحصر به فرد است و ممکن است موجب افزایش اسیدیته فضای داخل سلولی،که یک اثر تحریکی جهت آغاز شدن یک مسیر برای آپوپتوز است، گردد. زالیپسیس -۱، یک آلکالوئید جدید از پوست و مخاط نودیبرانچ اقیانوس آرام از اسفنج‌ها و تونیکات‌های *Joruna funebris* و *renieramiycins* جدا شده است. زالیپسیس به گوانین‌ها در DNA متصل و با شکستن دو رشته، موجب مهار فاز S و آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌گردند. سلول‌های با ژن ۵۳ p جهش یافته یا فاقد ۵۳ pبه درمان با داروی زالیپسیس حساس‌تر هستند.

پلینابولین (NPI-۲۳۵۸) یک آنالوگ کاملاً سنتز شده از یک ترکیب طبیعی تحت عنوان هالیمید (halimide)، به ناحیه مرزی بین α و β توبولین در نزدیکی سایت اتصال کلشی سین پیوند و پلیمریزاسیون توبولین را مهار می‌نماید که منجر به بی‌ثباتی ساختار اندوتلیالی عروق تومور می‌گردند.

بنابراین، پلینابولین علاوه‌بر اثر آپوپتوز مستقیم بر سلول‌های توموری، به‌عنوان یک VDA که باعث القای کلاپس انتخابی عروقی تومور می‌گردند؛ شناخته می‌شوند. سودوپتروسین A (PSA)، یک مهار کننده قوی فوربول میریستات استات می‌باشد که موجب التهاب موضعی، تثبیت غشاء سلول، جلوگیری از رها شدن پروستاگلاندین و لوکوترین‌ها از ماکروفاژها در موش و مهار دگرانولاسیون لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار انسانی و شکل‌گیری فاگوزوم در سلول‌های Tetrahymena می‌گردد. یک آنالوگ سنتزی استروئیدی کونتیگناسترول contignasterol با اکسیژن فراوان در ساختار خود، جدا شده از اسفنج *Petrosia contignata* می‌باشد که در مطالعات کارآزمایی‌های بالینی فاز II به‌عنوان یک داروی ضدالتهابی سرکوب کننده لکوسیت برای درمان آسم عمل می‌نماید.

از ترکیبات دریایی در ارزیابی بالینی فاز I، بریوستاتین ۱ با میل ترکیبی بالا و بدون فعالیت پروموتینگ تومور به ایزوزیم‌های پروتئین کیناز C اتصال می‌یابد که ممکن است اساس مکانیسمی مشاهده شده برای هر دو فعالیت ضد سرطان و ایمنی آن‌ها باشد. دیدمنین B یکی از معدود دپسی پپتیدهای جدا شده از *Trididemnum solidum* پوشش دار جزایر کارائیب (*Didemnidae*) است که دارای فعالیت‌های آنتی‌نئوپلاستیک، ضد ویروس و سرکوب کنندگی ایمنی می‌باشد. از نظر مکانیسمی، دیدمنین B در فاکتور طویل‌سازی پروتئین باند شونده با GTP اعمال اثر می‌نماید. این ترکیب بیش از حد سمی، به‌عنوان یک عامل ضد ویروسی و یا سرکوب کننده سیستم ایمنی بوده و در فاز I مطالعات بالینی به‌عنوان یک عامل ضد سرطان مفید بوده است. فاز II مطالعات بالینی آن نیز در

شرف انجام است. مطالعات اولیه نشان داد که دیدمنین B موجب مهار پالمیتولیل پروتئین تیواستراز "palmitoyl protein thioesterase" به‌صورت غیر رقابتی می‌گردد. دیسکودرمولید یک لاکتون پلی هیدروکسیله از اسفنج *Discodermia dissolute* جدا شده است و یک عامل سرکوب کننده ایمنی و سیتوتوکسیک است.

مطالعه این ترکیب در فاز I کارآزمایی بالینی در حال انجام است و مکانیسم آن نشان داده است که دیسکودرمولید قادر به ایجاد ثبات در میکروتوبول‌ها است. در سال ۱۹۹۸ شرکت داروسازی نوارتیس AG توسعه این ترکیب را به‌عنوان یک کاندید در درمان سرطان ثبت نمود. مانولید، یک سزکویی ترپنوئید جدا شده از اسفنج *Luffariella variabilis* اقیانوس هند و آرام است که یک ضد درد قوی و عامل ضد التهابی است. مانولید، از بهترین مهار کننده‌های PLA_2 از منابع طبیعی است که تا بحال مشخص شده است و در غلظت‌های کم موجب مهار کانال‌های کلسیم می‌گردد بدون اینکه هیچ اثری بر متابولیسم فسفو اینوزیتید داشته باشد. مانولید، توسط داروسازی Allergan در زمان فاز I مطالعات کار آزمایی بالینی برای درمان پسوریازیس، و سپس برای راه اندازی یک برنامه شیمی دارویی دارای مجوز شد.

لاملارین D، مهارکننده غیرانتخابی کینازهای (CDK۱، CK۵، GSK۳، PIM۱، DYRK۱A و ...) در محدوده زیر نانومولار است و یک سم قوی توپوایزومراز I است. همچنین فعالیت سیتوتوکسیک قوی در برابر رده‌های مختلف سلول سرطانی را نشان می‌دهد و به عنوان یک عامل ضد سرطان قوی شناخته شده است. علاوه‌بر این ترکیبات، ترکیبات مختلفی وجود دارند که در مراحل پیش بالینی هستند.

همان‌طور که از مطالعات پیشین بر می‌آید، بسیاری از مطالعات منتشر شده، مربوط به اسفنج‌ها و ترکیبات به‌دست آمده از آن می‌باشد و همچنین مطالعات بر روی کونوتوکسین‌ها و تونیکات‌ها نیز قابل توجه می‌باشد. البته این نمی‌تواند به این معنی باشد که جانداران دیگر دارای ارزش دارویی کمتری هستند یا از درجه اهمیت کمتری برخوردارند. با توجه به این موارد یاد شده، نویسندگان بر این عقیده استوارند که دریا می‌تواند امید بخش کشف داروها و درمان بیمارانی باشند که از منابع زمینی قطع امید نموده‌اند.

همین‌طور که از تاریخچه دستیابی به این ترکیبات بر می‌آید، تلاش‌های اولیه که منجر به جداسازی ترکیبات فعال گردیده‌اند، نقطه آغاز مراحل بعدی روند توسعه آن‌ها گردیده اند، لذا هر گونه تحقیقی با یک هدف مشخص، هر چند به ظاهر کوچک، می تواند سرآغاز کشف یک داروی جدید باشد. با توجه به سابقه چند دهه کمتر از تعداد انگشتان دست این علم در حیطه دریا، نسبت به سابقه چند هزار ساله آن‌ها در خشکی، می توان حدس زد که سرعت رشد آن تا چه حد دارای شتاب رو به جلو بوده و یا چقدر جای فعالیت و تحقیق در این زمینه وجود دارد.

References:

1.Mizuno M, Ito Y, Morgan BP. Exploiting the nephrotoxic effects of venom from the sea anemone, *Phyllodiscus semoni*, to create a hemolytic uremic syndrome model in the rat. Mar Drugs 2012; 10(7):1582-604.

2.Harvey A. Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products. Drug Discov Tod 2000; 5(7): 294-300.

3.Glenn K. Venoms to Drugs: Translating Venom Peptides into Therapeutics. Aust Biochem 2013; 44(3):13-15.

4.Tempone AG, Sartorelli P, Mady C, et al. Natural products to anti-trypanosomal drugs: an overview of new drug prototypes for *American Trypanosomiasis*. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem 2007; 5(3):222-35.

5.Kijjoa A, Sawangwong P. Drugs and Cosmetics from the Sea. Mar Drug 2004; 2(2):73-82.

6.Jha RK, Zi-rong X. Biomedical Compounds from Marine organisms. Mar Drug 2004; 2(3):123-146.

7.Hay ME. The next wave in aquatic chemical ecology. Jour Chem Ecol 2002; 28(10):897–899.

8. McCarthy PJ, Pomponi SA. A search for new Pharmaceutical Drugs from marine organisms. Marine Biomed Res 2004; 22: 1-2.

9.William F. Marine Pharmaceuticals: Past, Present, and Future, Oceanography 2006; 19(2):110-119.

10.Donia M, Hamann MT. Marine natural products and their potential applications as anti infective agents. Lancet Infect Dis 2003; 3(6):338-48.

11.Sinko JJ, rajchard Z, Balounova L, et al. Biologically active substances from water invertebrates: a review. Vet Med 2012; (4): 177–184.

12.Simmons TL, Eric A, Kerry M, et al. Marine natural products as anticancer drugs. Mol Cancer Ther 2005; 4(2):333-342.

13.Faulkner DJ. Chemical Riches from the Ocean. Chem Brit 1995; 31(9):680-684.

14.Ramasamy MS, Manikandan S. Novel pharmacological targets from Indian cone snails. Mini Rev Med Chem 2011; 11(2):125-30.

15.Najafi A, Abolkheir A, Vahdat K, et al. Identification of Bioactive Agents and Immunomodulatory Factors from Seashells of the Persian Gulf. ISMJ 2010; 13(3):207-215.

16.Nabipour I, Najafi A, Bolkheir A. Anticancer and cytotoxic compounds from seashells of the Persian Gulf. ISMJ 2009; 12 (3):231-237.

17.Huang TC, Lee JF, Chen JY. Pardaxin, an antimicrobial peptide, triggers caspase-dependent and ROS-mediated apoptosis in HT-1080 cells. Mar Drug 2011; 9(10):1995-2009.

18.Hegyi B, Komáromi I, Nánási PP, et al. Selectivity problems with drugs acting on cardiac Na^+ and Ca^2 channels. Curr Med Chem 2013; 20(20):2552-71.

19.Martinez A. Marine-derived drugs in neurology. Curr Opin Investig Drugs 2007; 8(7):525-30.

20.Alonso D, Khalil Z, Satkunanthan N, et al. Drugs from the sea: conotoxins as drug leads for neuropathic pain and other neurological conditions. Mini Rev Med Chem 2003; 3(7):785-7.

21.Faulkner D. Biomedical uses for natural marine chemicals. J Oceanus 1992; 35(1):29-35.

22.Munro MH, Blunt JW, Dumdei EJ, et al. The discovery and development of marine compounds with pharmaceutical potential. J Biotechnol 1999; 70(1):15-25.

23.Blunt JW, Copp BR, Munro MH, et al. Marine natural products. Natural Product Reports 2005; 22(1):15–61

24.Bergman W, Feeney RJ. Nucleosides of sponges. J Org Chem 1951; 16(6):981-987.

25.Molinski TF, Dalisay DS, Lievens SL, et al. Drug development from marine natural products. Nat Rev Drug Discov 2008; 8(1):69-85.

26.Faulkner DJ. Highlights of marine natural products chemistry (1972-1999). Nat Prod Rep 2000; 17(1):1-6.

27.Wratten SJ, Faulkner DJ. Carbonimidic dichlorides from the marine sponge *Pseudaxinyssa pitys*. Jour Amer Chem Soc 1977; 99(22):7367-68.

28.Mohebbi GH, Nabipour I, Vazirizadeh A. Neurotoxic Syndromes in Marine Poisonings; a Review. ISMJ 2014; 17(3): 451-475.

29.Lin YY, Risk M, Ray SM, et al. Isolation and structure of brevetoxin B from the "red tide" dinoflagellate Ptychodiscus brevis (Gymnodinium breve). Jour Amer Chem Soc 1981; 103(22):6773-75.

30.Hay ME. Marine chemical ecology: What's known and what's next?. Jour Exp Mar Biol and Ecol 1996; 200(1):103-134.

31.Look SA, Fenical W, Jacobs RS, et al. The pseudopterosins: Anti-inflammatory and analgesic natural products from sea whip Pseudopterogorgia elisabethae. Proceedings of the National Academy of Science 1986; 83(17):6238-40.

32.Mourão CB, Schwartz EF. Protease inhibitors from marine venomous animals and their counterparts in terrestrial venomous animals. Mar Drug 2013; 11(6):2069-112.

33.Carte BK. Biomedical potential of marine natural products. Bio sci 1996; 46: 271-286.

34.Faulkner DJ. Marine natural products. Nat Prod Rep 2002; 19(1):1-48.

35.Garg HS, Sharma T, Bhakuni DS, et al. An antiviral sphingosine derivative from green alga *Ulva fasciata*. Tetrahedron lett 1992; 33(12):1641-44.

36.Ali MS, Saleem M, Yamdagni R, et al. Steroid and antibacterial steroidal glycosides from

marine green alga *Codium iyengarii Borgesen*. Nat Prod Lett 2002; 16(6):407-13.
37.Tang HF, Yang-Hua Y, Yao XS, et al. Bioactive steroids from the brown alga Sargassum carpophyllum. J Asian Nat Prod Res 2002; 4(2):95-101.
38.Xu SH, Ding LS, Wang MK, et al. Studies on the Chemical Constituents of the Algae *Sargassum polycystum*, Youji Huaxue. Chinese J Org Chem 2002; 22: 138-140.
39.Wessels M, König GM, Wright AD. A new tyrosine kinase inhibitor from the marine brown alga *Stypopodium zonale*. J Nat Prod 1999; 62(6):927-30.
40.Gerwick WH, Fenical W. Ichthyotoxic and cytotoxic metabolites of the tropical brown alga *Stypopodium zonale*. J Org Chem 1981; 46(1):21-27.
41.Vasanthi HR, Jaswanth A, Krishnaraj V, et al. *In vitro* snake venom detoxifying action of some marine algae of Gulf of Mannar, south-east coast of India. Phytother Res 2003; 17(10):1217-19.
42.Vanisree M, Subbaraju GV. Alcyonacean Metabolites VIII-Antibacterial metabolites from *Labophytum crassum* of the Indian Ocean. Asian J Chem 2002; 14(2):957-60.
43.Duh CY, Chien SC, Song PY, et al. New ncadinene sesquiterpenoids from the Formosan soft coral *Xenia Puerto galerae*. J Nat Prod 2002; 65(12):1853-6.
44.Jacobs RS, Culver P, Langdon R. Some pharmacological observations on marine natural products. Tetrahedron 1985; 41(6): 981-84.
45.Wang GH, Ahmed AF, Kuo YH, et al. Two new subergane-based sesquiterpenes from a Taiwanese gorgonian coral *Subergorgia suberosa*. J Nat Prod 2002; 65(7):1033-36.
46.Rudi A, Levi S, Benayahu Y, et al. Lemnaflavoside, a new diterpene glycoside from the soft coral *Lemnalia flava*. J Nat Prod 2002; 65(11):1672-74.
47.Iwashima M, Terada I, Okamoto K, et al. Tricycloclavulone and clavubicyclone, novel prostanoid-related marine oxylipins, isolated from the Okinawan soft coral *Clavularia viridis*. J Org Chem 2002; 67(9):2977-2981.
48.Najafi A. Book review: Medicinal Sponges of the Persian Gulf. ISMJ 2012; 15(1):81-83.
49.Kreuter MH, Leake RE, Rinaldi F, et al. Inhibition of intrinsic protein tyrosine kinase activity of EGF-receptor kinase complex from human breast cancer cells by the marine sponge metabolite (+)-aeroplysinin-1. Comp Biochem Physiol B 1990; 97(1):151-8.
50.Hinterding K, Knebel A, Herrlich P. Synthesis and biological evaluation of *aeroplysinin analogues*: a new class of receptor tyrosine kinase inhibitors. Bioorg Med Chem 1998; 6(8):1153-62.
51.Rodríguez-Nieto S, González-Iriarte M, Carmona R, et al. Antiangiogenic activity of aeroplysinin-1, a brominated compound isolated from a marine sponge. FASEB J 2002; 16(2):261-3.
52.Tasdemir D, Mallon R, Greenstein M, et al. Aldisine alkaloids from the Philippine sponge *Stylissa massa* are potent inhibitors of mitogen-activated protein kinase kinase-1 (MEK-1). J Med Chem 2002; 45(2):529-32.
53.Haefner B, Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates. Drug Discov Today 2003; 8(12):536-44.
54.Breton JJ, Chabot-Fletcher MC. The natural product hymenialdisine inhibits interleukin-8 production in U937 cells by inhibition of nuclear factor- kappa B. J Pharmacol Exp Ther 1997; 282(1):459-66.
55.Roshak A, Jackson JR, Chabot-Fletcher M, et al. Inhibition of NF- kappa B-mediated interleukin-1-β stimulated prostaglandin E2 formation by the marine natural product hymenialdisine. J Pharmacol Exp Ther 1997; 283(2):955-61.
56.Lee RH, Slate DL, Moretti R, et al. Marine sponge polyketide inhibitors of protein tyrosine kinase. Biochem Biophys Res Commun 1992; 184(2):765-72.
57.Soriente A, De Rosa MM, Scettri A, et al. Manoalide. Curr Med Chem 1999; 6(5):415-31.
58.Escrig V, Ubeda A, Ferrandiz ML, et al. Variabilin: a dual inhibitor of human secretory and cytosolic phospholipase A2 with anti inflammatroy activity. J Pharmacol Exp Ther 1997; 282(1):123-31.
59.Rorsener JA, Scheuer PJ. Ulapualids A and B, extraordinary antitumor macrolides from nudibranch egg masses. J Am Chem Soc 1986; 108:846-847.
60.Pina IC, Gautschi JT, Wang GY, et al. Psammaplins from the sponge *Pseudoceratina purpurea*: inhibition of both histone deacetylase and DNA methyltransferase. J Org Chem 2003; 68(16):3866–73.
61.Kim D, Lee S, Jung J, et al. Psammaplin A, a natural phenolic compound, has inhibitory effect on human topoisomerase II and is cytotoxic to cancer cells. Anticancer Res 1999; 19(5):4085–90.
62.Shim J, Lee H, Shin J, Kwon H. Psammaplin

A, a marine natural product, inhibits aminopeptidase N and suppresses angiogenesis *in vitro*. Cancer Lett 2004; 203(2):163–9.
63.Diochot S, Lazdunski M. Sea anemone toxins affecting potassium channels. Prog Mol Subcell Biol 2009; 46:99-122
64.Bosmans F, Aneiros A, Tytgat J. The sea anemone *Bunodosoma granulifera* contains surprisingly efficacious and potent insect-selective toxins. FEBS Lett 2002; 532(1-2):131-4.
65.Yamaguchi Y, Hasegawa Y, Honma T, et al. Screening and cDNA Cloning of Kv1 Potassium Channel Toxins in Sea Anemones. Mar Drug 2010; 8(12):2893-905.
66.Narkowicz CK, Blackman AJ, Lacey E, et al. Convolutindole A and convolutamine H, new nematocidal brominated alkaloids from the marine bryozoan *Amathia convoluta*. J Nat Prod 2002; 65(6):938-41.
67.Jeong SJ, Higuchi R, Miyamoto T, et al. Bryoanthrathiophene, a new antiangiogenic constituent from the bryozoan *Watersipora subtorquata* (d'Orbigny, 1852). J Nat Prod 2002; 65(9):1344-5.
68.Prinsep MR, Blunt JW, Munro MH. New cytotoxic B-carboline alkaloids from the marine bryzoans *Cribricellina cribraria*. J Nat Prod 1991; 54(4):1068-76.
69.Favreau P, Stöcklin R. Marine snail venoms: use and trends in receptor and channel neuropharmacology. Curr Opin Pharmacol 2009; 9(5):594-601.
70.Violette A, Leonardi A, Piquemal D, et al. Recruitment of glycosyl hydrolase proteins in a cone snail venomous arsenal: further insights into biomolecular features of Conus venoms. Mar Drug 2012; 10(2):258-80.
71.Brady RM, Baell JB, Norton RS. Strategies for the development of conotoxins as new therapeutic leads. Mar Drugs 2013; 11(7):2293-313.
72.Bingham JP, Mitsunaga E, Bergeron ZL. Drugs from slugs--past, present and future perspectives of omega-conotoxin research. Chem Biol Interact 2010; 183(1):1-18.
73.Daly NL, Rosengren KJ, Henriques S, et al. NMR and protein structure in drug design: application to cyclotides and conotoxins. Eur Biophys J 2011; 40(4):359-70.
74.Pi C, Liu J, Wang L, et al. Soluble expression, purification and functional identification of a disulfide-rich conotoxin derived from *Conus litteratus*. J Biotechnol 2007; 128(1):184-93.
75.Kaas Q, Westermann JC, Halai R, et al. ConoServer, a database for conopeptide sequences and Structures. Bioinformatics 2008; 24(3):445-6.
76.Armishaw CJ, Dutton JL, Craik DJ, et al. Establishing regiocontrol of disulfide bond isomers of alpha-conotoxin ImI via the synthesis of N-to-C cyclic analogs. Biopolymers 2010; 94(3):307-13...
77.López-Vera E, Aguilar MB, Schiavon E, et al. Novel alpha-conotoxins from *Conus spurius* and the alpha-conotoxin EI share high-affinity potentiation and low-affinity inhibition of nicotinic acetylcholine receptors. FEBS J 2007; 274(15):3972-85
78.Neves J, Campos A, Osório H, et al. Conopeptides from Cape Verde *Conus crotchii*. Mar Drugs 2013; 11(6):2203-15.
79.Watters MR. Tropical marine neurotoxins: venoms to drugs. Semin Neurol 2005; 25(3):278-89.
80.Adams DJ, Berecki G. Mechanisms of conotoxin inhibition of N-type (Ca (v) 2.2) calcium channels. Biochim Biophys Acta 2013; 1828(7):1619-28
81.Wu X, Wu Y, Zhu F, et al. Optimal cleavage and oxidative folding of α-conotoxin TxIB as a therapeutic candidate peptide. Mar Drug 2013; 11(9):3537-53.
82.Näreoja K, Näsman J. Selective targeting of G-protein-coupled receptor subtypes with venom peptides. Acta Physiol (Oxf) 2012; 204(2):186-201.
83.Zandi K, farsangi M, Nabipour I, et al. Isolation and purification of a novel anticancer 60 K daltons protein from the Persian Gulf sea hare, *Aplysia Dactylomela* . ISMJ 2004; 6 (2):97-103.
84.Rajaganapathi J, Kathiresan K, Singh TP. Purification of Anti-HIV Protein from Purple Fluid of the Sea Hare B*ursatella leachii de Blainville*. Mar Biotechnol (NY) 2002; 4(5):447-53.
85.Domínguez-Pérez D, Diaz-Garcia CM, García-Delgado N, et al. Insights into the toxicological properties of a low molecular weight fraction from *Zoanthus sociatus*(Cnidaria). Mar Drug 2013; 11(8):2873-81.
86.Taheri N, Mohebbi G, Vazirizadeh A, et al. The toxinology of jellyfishes; a systematic review. ISMJ 2013; 16(5):359-379.
87.Taheri N, Mohebbi G, Vazirizadeh A, et al. Clinical manifestations and managements in jellyfish envenomation; A systematic review. ISMJ 2013; 16 (5):338-358.

88.Rocha J, Peixe L, Gomes NC, et al. Cnidarians as a Source of New Marine Bioactive Compounds—An Overview of the Last Decade and Future Steps for Bioprospecting. Marine Drugs 2011; 9(10):1860-1886.
89.Fujita M, Nakao Y, Matsunaga S, et al. Sodium 1-(12-hydroxy) octadecanyl sulfate, an MMP2 inhibitor, isolated from a tunicate of the family Polyclinidae. J Nat Prod 2002; 65(12):1936-8.
90.Torres YR, Bugni TS, Berlinck RG, et al. Sebastianines A and B, novel biologically active pyridoacridine alkaloids from the Brazilian ascidian *Cystodytes dellechiajei*. J Org Chem 2002; 67(15):5429-32.
91.Jang WS, Kim KN, Lee Y S, et al. Halocidin: a new antimicrobial peptide from hemocytes of the solitary tunicate *Halocynthia aurantium*. FEBS Lett 2002; 521(19):81-86.
92.Kang H, Fenical W. Polycarpine dihydrochloride: a cytotoxic dimeric disulfide alkaloid from the Indian Ocean ascidian *Polycarpa clavata*. Tetrahedron Lett 1996; 37(14):2369-72.
93.Noguchi T, Onuki K, Arakawa O. Tetrodotoxin Poisoning Due to Pufferfish and Gastropods, and Their Intoxication Mechanism. ISRN Toxicol 2011; 276939.
94.Moore KS, Wehrli S, Roder H, et al. Squalamine: an aminosterol antibiotic from the shark. Proc Natl Acad Sci. 1993; 90(4):1354-8.
95.Rabbani O, Bargahi A. The effect of antiangiogenesis proteins, isolated from shark cartilage, on chick chorioallantoic membrane. ISMJ 2007; 10(1):1-8.
96.Jafari M, Mohebbi G, Vazirizadeh A, et al. Medical Management in Stonefish Envenomation in Bushehr Port. ISMJ 2014; 17 (3):496-505.
97.Jafari M, Mohebbi GH, Vazirizadeh , et al. The injuries with stonefish; toxinology, clinical presentations and treatment. ISMJ 2014; 16(6): 493-507.
98.Newman DJ, Cragg GM, Battershill CN. Therapeutic agents from the sea: biodiversity, chemo-evolutionary insight and advances to the end of Darwin's 200th year. Diving Hyperb Med 2009; 39(4):216–225.
99.Absalon MJ, Smith FO. Treatment strategies for pediatric acute myeloid leukemia. Expert Opin Pharmacother 2009; 10(1):57–79.
100.Mayer AM, Glaser KB, Cuevas C, et al. The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective. Trends Pharmacol Sci. 2010; 31(6):255-65.
101.Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infection. Curr Opin Infect Dis 2004; 17(3):243–246.
102.Olivera BM, Cruz LJ. Conotoxins, in retrospect. Toxicon 2001; 39(1):7–14.
103.Miljanich GP. Ziconotide: neuronal calcium channel blocker for treating severe chronic pain. Curr Med Chem 2004; 11(23):3029–3040.
104. Rigo FK, Trevisan G, Rosa F, et al. Spider peptide Phα1β induces analgesic effect in a model of cancer pain. Cancer Sci 2013; 104(9):1226-30.
105.Williams JA, Day M, Heavner JE. Ziconotide: an update and review. Expert Opin Pharmacother 2008; 9(9):1575-83.
106.Wang YX, Gao D, Pettus M, et al. Interactions of intrathecally administered ziconotide, a selective blocker of neuronal N-type voltage-sensitive calcium channels, with morphine on nociception in rats. Pain 2000; 84(2-3):271-81.
107.Rinehart K, Holt T, Fregeau N, et al. Ecteinascidins 729, 743, 745, 759A, 759B, and 770: potent antitumor agents from the Caribbean tunicate *Ecteinascidia turbinata*. J Org Chem 1990; 55(15):4512–5.
108. Rinehart KL. Antitumor Compounds from Tunicates. Med Res Rev 2000; 20(1):1-27.
109. Zewail-Foote M, Hurley LH. Ecteinascidin 743: A Minor Groove Alkylator that Binds DNA Toward the Major Groove. J Med Chem 1999; 42(15):2493-2497.
110.Corey EJ, David YG, Robert S, et al. Enantioselective total synthesis of ecteinascidin743. J. Am Chem Soc1996; 118(38):9202-03.
111.Minuzzo M, Marchini S , Broggini M, et al. Interference of transcriptional activation by the antineoplastic drug ecteinascidin-743. Proc Nat Acad Sci 2000; 97(12):6780–84.
112.Li WW, Takahashi N, Jhanwar S, et al. Sensitivity of soft tissue sarcoma cell lines to chemotherapeutic agents: identification of ecteinascidin-743 as a potent cytotoxic agent. Clin Cancer Res 2001; 7(9):2908-11.
113.Verschraegen CF, Glover K. ET-743(PharmaMar/NCI/Ortho Biotech). Curr Opin Investig Drugs 2001; 2(11):1631-8.
114.Uemura D, Takahashi K, Yamamoto T, et al. Norhalichondrin A: an antitumor polyether macrolide from a marine sponge. J Am Chem Soc 1985; 107(16):4796–98.

115.Jackson KL, Henderson JA, Phillips AJ. The Halichondrins and E7389. Chem Rev 2009; 109(7):3044-79.
116.Fodstad O, Breistøl K, Pettit GR, et al. Comparative antitumor activities of halichondrins and vinblastine against human tumor xenografts. J Exp Ther Oncol 1996; 1(2):119-25.
117.Okouneva T, Azarenko O, Wilson L, et al. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase. Mol Cancer Ther 2008; 7(7):2003-11.
118.Bai RL, Paull KD, Herald CL, et al. Halichondrin B and homohalichondrin B, marine natural products binding in the Vinca domain of tubulin. Discovery of tubulin-based mechanism of action by analysis of differential cytotoxicity data. J Biol Chem 1991; 266(24):15882–9.
119.Kuznetsov G, Towle MJ, Cheng H, et al. Induction of morphological and biochemical apoptosis following prolonged mitotic blockage by halichondrin B macrocyclic ketone analog E7389. Cancer Res 2004; 64(16):5760-6.
120.Cooper A, Salomon R. Total synthesis of halichondrins: enantioselective construction of a homochiral pentacyclic C1-C15 intermediate from D-ribose. Tetrahedron Lett 1990; 31(27):3813–6.
121.Tan AR, Rubin EH, Walton DC. Phase I study of eribulin mesylate administered once every 21 days in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res. 2009; 15(12):4213-9.
122.Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ, et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 2009; 27(18):2954-61.
123.Choi H, Demeke D, Kang F, et al. Synthetic studies on the marine natural product halichondrins. Pure Appl Chem 2003; 75(1):1–17.
124.Pettit GR, Kamano Y, Herald CL, et al. The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: dolastatin 10. J Am Chem Soc 1987; 109(22):6883–5.
125.Bai R, Pettit GR, Hamel E. Dolastatin 10, a powerful cytostatic peptide derived from a marine animal. Inhibition of tubulin polymerization mediated through the Vinca alkaloid binding domain. Biochem Pharmacol 1990; 39(12):1947-49.
126.Luesch H, Moore RE, Paul VJ, et al. Isolation of dolastatin 10 from the marine cyanobacterium symploca species VP642 and total stereochemistry and biological evaluation of its analogue symplostatin 1. J Nat Prod 2001; 64(7):907–10.
127.Pitot HC, McElroy EA Jr, Reid JM, et al. Phase I trial of dolastatin-10(NSC 376128) in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res 1999; 5(3):525–31.
128.Hoffman M, Blessing J, Lentz S. A phase II trial of dolastatin-10 in recurrent platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2003; 89(1):95–8.
129.Vaishampayan U, Glode M, Du W, et al. Phase II Study of Dolastatin 10 in patients with hormone-refractory metastatic prostate adenocarcinoma. Clin Cancer Res 2000; 6(11):4205–8.
130.Kobayashi M, Natsume T, Tamaoki S, et al. Antitumor activity of TZT-1027, a novel dolastatin 10 derivative. Jpn J Cancer Res 1997; 88(3):316–27.
131.Watanabe J, Natsume T, Kobayashi M. Comparison of the antivascular and cytotoxic activities of TZT-1027 (Soblidotin) with those of other anticancer agents. Anticanc Drug 2007; 18(8):905-11.
132.Villalona-Calero MA, Baker SD, Hammond L, et al. Phase I and pharmacokinetic study of the water-soluble dolastatin 15 analog LU103793 in patients with advanced solid malignancies. J Clin Oncol 1998; 19(8):2770-9.
133.Ray A, Okouneva T, Manna T, et al. Mechanism of action of the microtubule-targeted antimitotic depsipeptide tasidotin (formerly ILX651) and its major metabolite tasidotin C-carboxylate. Cancer Res 2007; 67(8):3767-76.
134.Ebbinghaus S, Hersh E, Cunningham CC, et al. Phase II study of synthadotin (SYN-D; ILX651) administered daily for 5 consecutive days once every 3 weeks (qdx5q3w) in patients (Pts) with inoperable locally advanced or metastatic melanoma. Jour Clin Oncol 2004; 22(14):7530.
135.Kem W, Soti F, Wildeboer K, et al. The Nemertine Toxin Anabaseine and Its Derivative DMXBA (GTS-21): Chemical and Pharmacological Properties. Mar Drug 2006; 4(3):255-273.
136.Buccafusco JJ, Letchworth SR, Bencherif M, et al. Long-lasting cognitive improvement with nicotinic receptor agonists: mechanisms of pharmacokinetic- pharmacodynamic discordance. Trends Pharmacol Sci 2005; 26(7):352-60.

137.Thinschmidt JS, Frazier CJ, King MA, et al. Septal innervation regulates the function of alpha7 nicotinic receptors in CA1 hippocampal interneurons. Exp Neurol 2005;195(2):342-52.
138.Shimohama S. Nicotinic receptor-mediated neuroprotection in neurodegenerative disease models. Biol. Pharm. Bull. Biol Pharm Bull 2009; 32(3):332-6.
139.Pavlov VA, Ochani M, Yang LH, et al. Selective alpha7-nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis. Crit Care Med 2007; 35(4):1139-44.
140.Cai B, Chen F, Ji Y, et al. Alpha7 cholinergic-agonist prevents systemic inflammation and improves survival during resuscitation. J Cell Mol Med 2009; 13(9):3774-85.
141.Lithgow-Bertelloni AM, Rinehart KL. "Dehydrodidemnin B." U.S. Patent No 1998: P. 834:586.
142.Nuijen B, Bouma M, Manada C, et al. Pharmaceutical development of anticancer agents from marine sources. Anticancer Drug 2000; 11(10):793-811.
143.García-Fernández LF, Losada A, Alcaide V, et al. Aplidin induces the mitochondrial apoptotic pathway via oxidative stress mediated JNK and p38 activation and protein kinase C. Oncogene 2002; 21(49):7533–7544.
144.Cuadrado A, Gonzalez L, Suarez Y, et al. JNK activation is critical for Aplidin-induced apoptosis. Oncogene 2004; 23(27):4673-80.
145.Biscardi M, Caporale R, Balestri F, et al. VEGF inhibition and cytotoxic effect of aplidin in leukemia cell lines and cells from acute myeloid leukemia. Ann Oncol 2005; 16(10):1667-74..
146.Erba E, Serafini M, Gaipa G, et al. Effect of aplidine in acute lymphoblastic leukaemia cells. Br J Cancer 2003; 89(4):763–73.
147.Urdiales J, Morata P, Nunez De Castro I, et al. Antiproliferative effect of dehydrodidemnin B (DDB), a depsipeptide isolated from mediterranean tunicates. Cancer Lett 1996; 102(1-2):31–7.
148.Hamann MT, Scheuer PJ. Kahalalide F: A bioactive depsipeptide from the sacoglossan mollusk *Elysia rufescens* and the green alga *Bryopsis sp*. J Am Chem Soc 1993; 115(13):5825–26.
149.Ling YH, Aracil M, Jimeno J, et al. Molecular pharmacodynamics of PM02734(elisidepsin) as single agent and in combination with erlotinib; synergistic activity in human non-small cell lung cancer cell lines and xenograft models. Eur J Cancer 2009; 45 (10):1855-64.
150.Leal JF, García-Hernández V, Moneo V, et al. Molecular pharmacology and antitumor activity of Zalypsis in several human cancer cell lines. Biochem Pharmacol 2009; 78(2):162-70.
151.Kanoh K, Kohno S, Katada J, et al. Phenylahistin: A new mammalian cell cycle inhibitor produced by *Aspergillus ustus*. Biosci Biotechnol Biochem 1999; 63(6):1130-3.
152.Nicholson B, Lloyd GK, Miller BR, et al. NPI-2358 is a tubulin-depolymerizing agent: in-vitro evidence for activity as a tumor vascular-disrupting agent. Anticanc Drug 2006; 17(1):25-31.
153.Montesinos MC, Gadangi P, Longaker M, et al. Wound healing is accelerated by agonists of adenosine A2 (G alpha s-linked) receptors. J Exp Med 1997; 186(9):1615-20.
154.Burgoyne DL, Andersen RJ, Allen TM, et al. Contignasterol, a highly oxygenated steroid with the unnatural 14.beta. configuration from the marine sponge *Petrosia contignata* 1899 Thiele. J Org Chem 1992; 57(2):525–528.
155.De Vries DJ, Beart PM. Fishing for Drugs from the Sea: Status and Strategies. Trends Pharmacol Sci 1995; 16(8):275-9.
156.Nabipour I, edithor. Marine Medicine. Ist ed. Bushehr: Bushehr Univ Med Sci Press; 2008: p. 157-165.
157.Rinehart KL, Kishore V, Bible KC, et al. Didemnins and Tunichlorin: Novel Natural Products from the Marine Tunicate *Tridemnum solidum*. J Nat Prod 1988; 51(3):624.
158.Crews CM, Lane WS, Schreiber SL. Didemnin binds to the protein palmitoyl thioesterase responsible for infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Proc Natl Acad Sci 1996; 93(9):4316-9.
159.Vera M, Joullie MM. Natural products as probes of cell biology: 20 years of didemnin research. Med Res Rev 2002; 22(2):102–45.
160.Potts BC, Faulkner DJ, Jacobs RS. Phospholipase A2 Inhibitors from Marine Organisms. J Nat Prod 1992; 55(12):1701-17.
161.Neagoie C, Vedrenne E, Buron F, et al. Synthesis of chromeno[3,4-b]indoles as Lamellarin D analogues : A novel DYRK1A inhibitor class. Eur J Med Chem. 2012; 49:379-96.

ISMJ 2014; 17(4): 748-788

Review Article

The Sea, the Future Pharmacy

GH. Mohebbi [1*], I. Nabipour [1], A. Vazirizadeh [2]

[1]Department of Marine Toxinology, the Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, the Persian Gulf Biomedical Research Center, Bushehr University of Medical Sceince, Bushehr, IRAN
[2]Department of Marine Biotechnology, The Persian Gulf Research and Studies Center, The Persian Gulf University, Bushehr, IRAN

(Received 10 May, 2014 Accepted 20 Jun, 2014)

Absract

Background: The oceans as 'mother of origin of life' are a unique source that provide a various collection of natural products from sponges, tunicates, bryozoans, algae and molluscs as well as cyanobacteria and the other marine organisms. In the past few decades, a significant number of marine natural products with potent pharmacological properties have been discovered from these organisms. Here, we evaluate the history of drug discovery and theire development, from sea natural compounds, providing an outlook into the future.

Material and Methods: For our aims, we collected the data for this review by searcheing pubmed (in 2014. 26.06), Marine Lit in addition to archives of ISMJ site through google. Search terms were "marine venoms to drugs" and "marine bioactive compounds" for pubmed, and a total of 69 papers were found, that 5، more related articles were selected. From Search terms of "marine bioactive compounds to drugs" and "marine bioactive compounds" in Marine Lit were obtained, 67 and 105 English-language papars, respectevily; that in the end 99 articles were selected. In addition from search for "marine bioactive compounds in bpums or ISMJ" 11 related publications were selected.

Results: At the present time, specific bioactive compounds such as cytarabine are accessible in market; some of them are present in different phases of the clinical trials, Phase I, Phase II or Phase III , as wll as in the preclinical pipeline, or either expected to be approved soon. Many marine products are useful for cancer, chronic pains, infectious diseases, acquired immune deficiency syndrome (AIDS), arthritis, inflammations, and the other therapeutic paybacks.

Conclusion: The authors believe that the sea can be a promising drug discovery for patients who have disappointed and give up of land resources. History of these compounds shows that initial efforts that led to the isolation of active compounds; can be the start point for the next stage of their development. Therefore, any research with a certain purpose, though seemingly small, can be a preface to the discovery of a new drug. A comparison as the antiquity of a few decades the pharmaceutical science with marine resources, than their several thousand years antiquity in the mainland, Can guess "What has accelerated the speed of their progress".

Key words: marine natural products, marine drugs, pharmacological properties

***Address for correspondence**: The Persian Gulf marine biotechnology research center, the Persian Gulf biomedical research center, Bushehr University of medical sciences, Bushehr, Iran.Email:mohebbihsn@yahoo.com