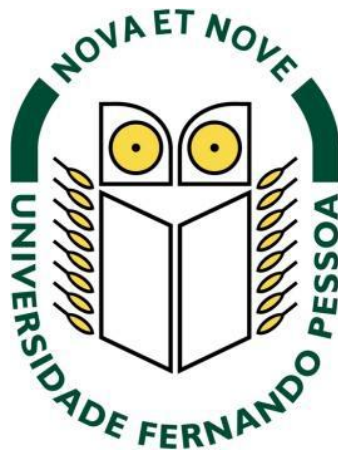


Os organismos marinhos como fonte de compostos bioativos.

Luís Filipe Feio Alves

Os organismos marinhos como fonte de compostos bioativos



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

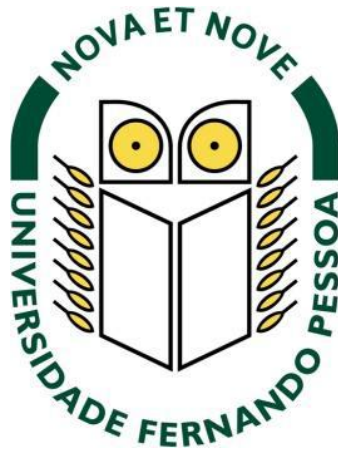
2014

Os organismos marinhos como fonte de compostos bioativos.

Os organismos marinhos como fonte de compostos bioativos.

Luís Filipe Feio Alves

Os organismos marinhos como fonte de compostos bioativos.



**Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde**

2014

Os organismos marinhos como fonte de compostos bioativos.

Os organismos marinhos como fonte de compostos bioativos

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Aluno :

Luís Filipe Feio Alves

Orientadora:

Prof. Doutora Rita Catarino

Coorientadora:

Prof. Doutora Fernanda Leal

Resumo

A exploração dos organismos marinhos começou em meados do século XX pela Indústria Farmacêutica e as Universidades, mas é no século XXI que atinge o seu expoente máximo na pesquisa de novos organismos como fonte de compostos bioativos, onde as Empresas de Biotecnologias dão um importante contributo. Se essas pesquisas inicialmente se basearam em organismos marinhos como fonte de compostos bioativos com potencial farmacológico, com o evoluir das pesquisas foi possível perceber que estes organismos possuíam também um potencial cosmético, cosmeceútico e nutracêutico. Neste trabalho, através da revisão bibliográfica, pode constatar-se que as algas marinhas, os moluscos, as esponjas e as ascídias apresentam o maior potencial de novas moléculas e metabolitos secundários, muito importantes no tratamento de várias patologias como o cancro, o herpes, a SIDA e no tratamento da dor. Os produtos cosmeceúticos e de cosmética têm como objetivo, a prevenção e o tratamento dermatológico através de compostos antioxidantes, hidratantes e anti idade. Já os produtos nutracêuticos e suplementos alimentares são importantes na dieta alimentar quotidiana dos seres humanos, na prevenção de doenças cardiovasculares através da ingestão de alimentos funcionais que não só previnem doenças como são uma fonte de saúde e bem-estar.

Palavras-chave

Organismos marinhos; Produtos naturais marinhos; Algas marinhas; Moluscos; Crustáceos; Farmacologia marinha; Cosméticos; Suplementos alimentares; Biodiversidade marinha; Costa portuguesa.

Abstract

The harvesting of marine organisms begins in mid-twentieth century with the Pharmaceutical Industry and Universities to lead, but it is in the twenty-first century that reaches its peak in search of new organisms as a source of bioactive compounds, where Biotechnology Companies make an important contribute. If these surveys are based initially on the research of marine organisms as a source of bioactive compounds with pharmacological potential for the evolution of the research it was revealed that these organisms also have cosmetic, cosmoceutical and nutraceutical potential. In this paper, through literature review, it can be seen that the seaweeds, clams, sponges and sea squirts have the greatest potential for new molecules and secondary metabolites, important in treating various diseases such, herpes and AIDS, and for the treatment of pain. Cosmeceuticals and cosmetic products aim, the prevention and dermatological treatment by antioxidants, moisturizers and anti-aging. Already nutraceuticals and dietary supplements are important in the daily diet of humans, in the prevention of cardiovascular disease through ingestion of functional foods that not only prevent disease as they are a source of health and well-being.

Keywords:

Marine organisms; Marine natural products; Marine algae; Molluscs; Crustaceans; Marine pharmacology; Cosmetics; Dietary supplements, Marine Biodiversity, Portuguese coast.

Agradecimentos

No final desta etapa, quero agradecer todo o apoio e compreensão de todos aqueles que me acompanharam neste percurso acadêmico. Não podendo enumerar em particular todos aqueles de que gostaria, quero agradecer em primeiro lugar à minha família, a todos os docentes e funcionários da Universidade Fernando Pessoa e a todos os meus colegas.

Quero deixar um agradecimento muito especial à minha orientadora, a Professora Doutora Rita Catarino e à minha coorientadora, a Professora Doutora Fernanda Leal, pela enorme disponibilidade que sempre tiveram, todo o apoio, esforço e dedicação prestada ao longo de todo este processo, para que eu pudesse realizar este trabalho com sucesso.

Muito Obrigado

Os organismos marinhos como fonte de compostos bioativos.

Índice

I.	Introdução.....	13
1.1.	História, evolução e importância dos organismos marinhos na Indústria Farmacêutica.....	13
1.2.	Organismos marinhos da costa portuguesa.....	22
II.	Desenvolvimento.....	29
2.1.	Produtos naturais marinhos na farmacoterapia.....	29
ii.i.i	Fármacos atualmente aprovados na terapêutica.....	30
ii.i.ii	Fármacos atualmente em estudos clínicos.....	35
2.2.	Produtos naturais marinhos na cosmética.....	41
2.3.	Produtos naturais marinhos como suplementos alimentares.....	48
III.	Conclusões.....	55
IV.	Bibliografia.....	57

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Fármacos com base em PNM, aprovados pela FDA

Tabela 2 – Compostos ativos isolados de PNM, em fase III de ensaios clínicos

Tabela 3 – Compostos ativos isolados de PNM, em fase II de ensaios clínicos

Tabela 4 – Compostos ativos isolados de PNM, entre as fases I e II de ensaios clínicos

Tabela 5 – Compostos ativos isolados de PNM, em fase I de ensaios clínicos

Tabela 6 – Espécies marinhas e os seus ingredientes funcionais

Tabela 7 – Ingredientes funcionais marinhos com potencial em aplicações alimentares

Índice de Figuras

Figura 1 - Esquema ilustrativo das etapas envolvidas no processo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos.

Figura 2 – Fatores e questões chave que influenciam o desenvolvimento dos PNM.

Figura 3 – Principais estuários do território Português

Figura 4 – Estrutura química da citarabina, Ara-C[®]

Figura 5 – Estrutura química da vidarabina, Vira-A[®]

Figura 6 – Estrutura química do zicotinide, Prialt[®]

Figura 7 – Estrutura química do trabectedin, Yondelis[®]

Figura 8 – Estrutura química do eribulin mesilato, Halaven[®]

Figura 9 – Estrutura química da quitina

Figura 10 – Estrutura química da quitosana

Lista de Siglas e Abreviaturas

ADN – Acido desoxirribonucleico

ADC - Conjugação fármaco-anticorpo, do inglês *antibody drug conjugate*

AIM – Autorização de introdução de mercado

CD - Cluster de diferenciação, do inglês *cluster differentiation*

DHA – Ácido docosa-hexaenóico, do inglês *docosahexaenoic acid*

EMA – Agência Europeia do Medicamento, do inglês *European Medicines Agency*

ENPP3 – Enzima que codifica o gene ENPP3, do inglês *Ectnucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase Family Member 3*

EPA – Ácido eicosapentaenóico, do inglês *eicosapentaenoic acid*

EUA – Estados Unidos da América

ETBR – Recetor endotelial B, do inglês *Endothelin B receptor*

FDA – Administração Federal de Alimentos e Medicamentos, do inglês *Food and Drug Administration*

GCC - Guanilina ciclase C, do inglês *Guanylyl cyclase C*

GPNMB - Glicoproteína NMB, do inglês *Glucoprotein nonmetastatic B*

HIV-1 – Vírus da imunodeficiência humana tipo 1, do inglês *Human immunodeficiency virus type 1*

IF – Indústria Farmacêutica

JNK - Proteína quinase C-Jun N-terminal, do inglês *c-Jun N-terminal protein kinases*

LIV-1 – Transportador de Zinco SLC39A6

MMAE – Monometil Auristatin E, do inglês *Monomethylauristatin E*

MMAF - Monometil auristatin F, do inglês *Monomethylauristatin F*

NaPi2b – Proteína 2b transportadora dependente de fosfato e sódio, do inglês *Sodium-dependent phosphate transport protein 2b*

NER – Sistema de excisão e reparação de nucleótidos, do inglês *Nucleotide Excision Repair*

OM3-FAs - Ácidos gordos omega3, do inglês *Omega3 fatty acids*

P&D – Produção e desenvolvimento

PNM – Produtos naturais marinhos

PNT – Produtos naturais terrestres

PSMA – Antígeno prostático de membrana específica, do inglês *prostate-specific membrane antigen*

ETBR - Recetor endotelial B, do inglês *Endothelin B receptor*

RAC1 – Proteína que codifica o gene RAC1, do inglês *Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1*

EGFR - Recetor do fator de crescimento epidérmico, do Inglês *Epidermal growth factor receptor*

SIDA – Síndrome de imunodeficiência adquirida.

SLITRK6 – Proteína que codifica o gene SLITRK6, do inglês *SLIT and NTRK-like protein 6*

STEAP1 – Gene predominante nos tecidos prostáticos, do inglês *Anti-Six Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate 1*

Introdução

1.1. História, evolução e importância dos organismos marinhos na Indústria Farmacêutica

A Terra é um planeta constituído na sua maioria por água, 2/3 da sua superfície é composta por mares e oceanos e mesmo na superfície continental são várias as áreas compostas por água, rios e lagos, todos eles repletos de seres vivos. Os oceanos cobrem mais de 70% da superfície da Terra e contêm mais de 300 mil espécies conhecidas de plantas e animais, plantas macroscópicas e animais que evoluíram e se adaptaram às diferentes regiões do planeta, tal como os oceanos, as zonas polares, as regiões temperadas e as regiões tropicais (Vinothkumar e Parameswaran, 2013). Os produtos naturais marinhos (PNM) foram durante muitos anos colocados de lado pela Indústria Farmacêutica (IF), devido à falta de tecnologia que permitisse a exploração dos mares e oceanos e ao difícil acesso à investigação, observação e obtenção da matéria-prima necessária à produção de fármacos. A IF era muito cética em relação ao ambiente marinho, e a sua falta de confiança impedia um investimento maior do que aquele que era feito nos produtos naturais terrestres (PNT), especialmente nas descobertas microbianas e de plantas. Assim durante muitos anos a obtenção de fármacos por parte da IF, foi feita sobretudo através de processos de síntese e a partir de PNT. Hoje em dia, os medicamentos com base em PNM e PNT, como cosméticos e suplementos alimentares, podem encontrar-se facilmente ao nível das farmácias de ambulatório. (Donia e Hamann, 2003; Schulz *et al.*, 2013; Haefner, 2003).

A biodiversidade dos organismos no ambiente marinho, conta com 34 dos 36 filos até hoje conhecidos e durante muitos anos foi uma fonte de inspiração para os investigadores na procura de novas moléculas, possíveis de serem utilizadas no desenvolvimento de novos fármacos e terapias (Donia e Hamann, 2003). Até meados dos anos 50 a dificuldade das profundidades dificultava ou impedia mesmo que determinadas espécies fossem pesquisadas, mas a partir das décadas de 70 e 80 com acesso a novas tecnologias de mergulho, muitas algas e invertebrados foram descobertos e passaram a fazer parte das bancadas de laboratório dos cientistas de todo o mundo (Costa-Lotufo *et al.*, 2009). As grandes companhias começaram a colaborar, disponibilizando investigadores conceituados e foi dado um grande passo quando

através de um Programa Cooperativo de Descoberta de Fármacos do Instituto Nacional do Cancro, dos Estados Unidos da América (EUA), se descobriu que os bioensaios realizados com extratos de organismos marinhos possuíam mais potencial em obter medicamentos anticancerígenos, do que os de origem natural terrestres (Glaser e Mayer, 2009). Esta descoberta levou a um maior investimento nas comunidades académicas, na tentativa de descobrir novos tratamentos contra o cancro. Mas este investimento era muito inferior quando comparado com outras áreas de investimento e os fármacos de origem marinha obtiveram pouca expressão até ao início do novo milénio, sendo os PNM investigados sobretudo por académicos (Costa-Lotufo *et al.*, 2009). A partir daqui, plantas e animais marinhos são alvo de uma pesquisa incessante, sendo descobertas cerca de 12 mil novas moléculas e dando origem a centenas de novos compostos todos os anos. A principal interessada é a IF, que coloca muita esperança na descoberta de novos metabolitos bioativos, para o desenvolvimento de novos medicamentos de uso clínico, através de novas técnicas de isolamento e caracterização química, que se mostram cada vez mais específicos e aperfeiçoados (Donia e Hamann, 2003). No novo século dão-se grandes descobertas de novas moléculas de elevado interesse farmacológico, onde os micro-organismos marinhos revolucionam o estudo dos produtos naturais, não apenas pela sua biodiversidade química, mas sobretudo pela sustentabilidade associada à possibilidade de fermentação para produção do material necessário aos ensaios pré clínicos e clínicos, e assim ao desenvolvimento de novos fármacos e terapias (Costa-Lotufo *et al.*, 2009).

Os primeiros e os mais importantes metabolitos a serem obtidos através de PNM foram, a spongotimidina e a spongouridina, a partir da esponja *Tethya crypta* por Bergmann, o que levou ao desenvolvimento da Ara-C (citarabina, um agente que combate a leucemia) e da Ara-A (vidarabina, um agente anti viral), substâncias que receberam a aprovação da Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA) em 1969 e 1976, respetivamente (Glaser e Mayer, 2009). Apenas em 2004, a FDA voltou a aprovar um novo PNM, o ziconotide (Prial[®]), usado no tratamento de vários estados de dor crónica. Em 2007, a European Medicines Agency (EMA) aprovou o uso do trabectedin (Yondelis[®]), no tratamento de sarcomas dos tecidos moles e cancro dos ovários (Glaser e Mayer, 2009; Haefner, 2003).

Os PNM possuem metabolitos com estruturas muito características, uma seletividade bem marcada na diversidade de alvos moleculares, que aumenta o seu potencial farmacológico e terapêutico de forma exponencial. Os canais iônicos, as enzimas, os microtúbulos, o ADN, os lisossomas, a calmodulina e os proteossomas, em conjunto com a indução de *stress* oxidativo e a modulação do sistema imunológico, são os principais alvos terapêuticos observados nos protótipos em fase de testes clínicos e apresentam especial importância no tratamento de neoplasias, onde podemos observar um maior impacto dos PNM (Haefner, 2003).

A aprovação de PNM para uso terapêutico, dá-se após muitos anos de investigação, onde cerca de 70% destes metabolitos são obtidos a partir de esponjas marinhas, corais e microrganismos, enquanto organismos como moluscos, ascídias e algas contribuem apenas com 30%. A grande vantagem dos PNM em relação aos PNT, está na sua baixa dose/efeito, na melhor seletividade contra alvos malignos dos tecidos e na fraca vulnerabilidade de resistência desenvolvida, o que torna estes produtos em moléculas-alvo bastante atrativas (Vinothkumar e Parameswaran, 2013).

A função ecológica das moléculas farmacologicamente ativas e isoladas de fontes marinhas é o de assegurar o sucesso do hospedeiro na competição por espaço e/ou na defesa contra predadores ou micro-organismos patogênicos, tanto que foram os animais sésseis ou com reduzida capacidade de locomoção, de corpo macio e desprovido de estruturas físicas de defesa, como esponjas não calcárias, ascídias, corais moles, algas e alguns grupos de moluscos sem concha, que cedem uma boa parte das moléculas que estão atualmente, em estudos pré-clínicos (Donia e Hamann, 2003). As moléculas de origem marinha, têm-se mostrado extremamente potentes, o que reforça ainda mais a hipótese da sua função protetora, já que elas devem superar a incrível capacidade de se diluir na água do mar para alcançar o seu alvo e produzir efeito. No processo de transformação das “armas químicas” dos organismos marinhos em fármacos para uso humano, essa particularidade repercute-se na alta toxicidade destas moléculas, ou em intoleráveis efeitos secundários. No entanto, o baixo rendimento destas substâncias, a frequente complexidade estrutural dos produtos naturais e as conseqüentes dificuldades de síntese, são características que dificultam o desenvolvimento dos novos fármacos de origem marinha (Haefner, 2003).

Hoje, a IF possui muito boas relações com a investigação acadêmica, Institutos de pesquisa e Empresas de Biotecnologias, sendo que o desenvolvimento da investigação de novos PNM e dos seus compostos terapêuticos, realizados através do Prial[®] e do Yondelis[®], criou um novo dinamismo e confiança à volta da farmacologia marinha, tal como o potencial dos produtos naturais na obtenção novos tratamentos, havendo uma partilha maior entre académicos e profissionais de IF e das Biotecnologias. A Indústria de Biotecnologia é hoje uma das grandes impulsionadoras da investigação de novos PNM deste novo milénio, assumindo muitas vezes o papel das grandes Farmacêuticas, pois são adversas ao risco e financiadas por privados. As Empresas de Biotecnologia, estão focadas em descobrir de novo os oceanos, toda a sua extensão, profundidade e todos os seus segredos (Costa-Lotufo *et al.*, 2009). À primeira vista, o sucesso parece garantido, sendo que nos últimos anos, o potencial dos microrganismos marinhos foi reconhecido como uma nova fonte de produtos farmacêuticos, como por exemplo, novos antibióticos para combater a resistência das bactérias e patologias aos antibióticos existentes. A esqualamina, isolada do tubarão *Squalus acanthias*, com uma potente atividade antimicrobiana contra os *Staphylococcus aureus*; a cribrostatina isolada da esponja marinha *Cribrochalina sp.*, com atividade contra a *Neisseria gonorrhoeae*; ou a bromosphaerone um diterpeno com uma potente atividade antibacteriana presente na alga vermelha *Sphaerococcus coronopifolius*, são exemplos disso (Glaser e Mayer, 2009; Mayer *et al.*, 2010).

Os custos envolvidos nos processos de investigação de novas moléculas com potencial farmacológico, são extremamente elevados e demorados, podendo atingir a ordem dos 900 milhões de dólares e levar mais de 15 anos até chegarem às farmácias ou hospitais, como é exemplo o caso dos fármacos anticancerígenos. A contribuição dos produtos naturais e dos PNM neste processo é de grande importância, sendo que uma boa parte dos novos fármacos introduzidos hoje no mercado para o tratamento de diversas patologias, são de origem natural (Costa-Lotufo *et al.*, 2009). Fatores como as novas tecnologias permitiram uma melhor compreensão das estruturas químicas e orgânicas, uma melhor seleção de produtos e uma possível recombinação genética de microrganismos/fungos marinhos para a produção biossintética de PNM. Em contra partida, outros fatores baseados em tecnologias alternativas como a combinação química experimental, foram um fracasso que ainda assim permitiram perceber a

enorme diversidade química que existe na descoberta de novas moléculas (Glaser e Mayer, 2009).

Com o objetivo de desenvolver novos fármacos com protótipos de origem marinha, foram fundadas algumas companhias como a PharmaMar e a Nereus Pharmaceuticals. A PharmaMar, fundada em 1986, é hoje uma divisão do grupo Zeltia e nos últimos 20 anos investiu mais de 420 milhões de euros na pesquisa em fármacos de origem marinha com potencial para o tratamento do cancro. A Nereus Pharmaceuticals, fundada em 1998, possui alguns protótipos em fase I de testes clínicos para o tratamento de cancro, incluindo a salinosporamida A, tendo sido a substância mais rápida a percorrer a fase de testes pré clínicos, com cerca de 3 anos desde a sua descoberta até ao início dos testes clínicos(Costa-Lotufo *et al.*, 2009).

Apesar do número reduzido de fármacos aprovados com origem marinha, 6 pela FDA, existem 24 substâncias químicas dispersas pelas diversas fases de ensaios clínicos e centenas ou mesmo milhares em testes pré-clínicos. O processo de P&D de novos fármacos não é fácil, nem é um sucesso garantido à partida, pois estatisticamente, em cada 5000 substâncias que entram em fase de testes pré-clínicos, apenas 5 passam aos estudos clínicos e só uma molécula resulta em medicamento, como podemos observar pela Figura 1. Se nos últimos anos, se observa uma grande evolução na investigação e desenvolvimento de novos PNM, sobretudo pelo suprimento das necessidades em matéria-prima para que os testes em humanos sejam possíveis, a verdade é que muita da sua utilização na terapêutica é limitada devido à toxicidade associada à sua utilização (Costa-Lotufo *et al.*, 2009).



Figura 1 - Esquema ilustrativo das etapas envolvidas no processo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos (Costa-Lotufo *et al.*, 2009).

As diversas moléculas de origem marinha que passam ou passaram por testes clínicos e que acabaram por não dar origem a um medicamento, contribuíram para evidenciar as dificuldades inerentes ao desenvolvimento de novos fármacos através de PNM. Estas moléculas são muitas vezes quimicamente análogas, permitindo avaliar relações estruturais e atividades farmacológicas, de forma a tentar otimizar os seus comportamentos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, para ultrapassar os efeitos secundários referentes à toxicidade (Mayer *et al.*, 2010).

Numa questão ecológica e de proteção do meio ambiente, quando se pretende obter a matéria-prima necessária para investigação química e/ou farmacológica, 500 a 1000 g (peso húmido) de cada organismo é uma quantidade razoável para cumprir todas as etapas de investigação sem causar impacto ecológico. Mas quando se consegue isolar a molécula bioativa, e se se pretende avançar com os estudos pré-clínicos, principalmente nas etapas clínicas, deve-se considerar outras alternativas que não a recolha de animais selvagens. Inicialmente, a obtenção de matéria-prima através da recolha de animais para o desenvolvimento de novos fármacos de origem marinha ou terrestre, foi uma questão controversa e muitas vezes tema de discussão (Costa-Lotufo *et al.*, 2009). Hoje, através da evolução tecnológica e com o acesso a novos métodos de síntese e acesso à aquacultura, com a possibilidade da biotecnologia molecular utilizar bactérias geneticamente modificadas para a produção de substâncias de estruturas complexas, fez com que essa questão fosse ultrapassada. Ao contrário da recolha de PNM como esponjas, ascídias, etc., o isolamento de bactérias e fungos marinhos, não tem impacto no meio ambiente e através de novos métodos de cultura, estes organismos podem ser produzidos em quantidades suficientes à otimização de estruturas, realização de ensaios clínicos e de comercialização (Mayer *et al.*, 2010;Costa-Lotufo *et al.*, 2009;Glaser e Mayer, 2009).

A cultura de células associadas aos organismos hospedeiros, parecia uma solução credível para a produção das moléculas bioativas, já que esta técnica é empregue com bastante facilidade na produção em larga escala de diversas biomoléculas, como anticorpos e hormonas, usando reatores biológicos. Experiências com esponjas marinhas chegaram a ser realizadas durante mais de uma década e atraíram o interesse de grandes grupos da área dos PNM. Após várias tentativas para a implementação de linhagens imortais e de alguns casos bem-sucedidos nas tentativas de aumentar a

concentração intracelular natural da molécula de interesse, não foi possível expandir este modelo para culturas de grande dimensão (Costa-Lotufo *et al.*, 2009). A IF percebeu que muitos dos metabolitos isolados dos invertebrados marinhos, eram na verdade produzidos por micro-organismos a eles associados, ou seja, a biossíntese ou o comensalismo que plantas e animais marinhos desenvolveram com determinados micro-organismos, permitia-lhes não só a sua sobrevivência e adaptação a diversos ambientes, como também lhes permitia a produção de metabolitos nunca antes observados em organismos terrestres. A estes metabolitos chamaram de metabolitos secundários, e o potencial dos micro-organismos marinhos na busca de novos fármacos é também fundamentado na importância histórica dos micro-organismos terrestres como fonte de fármacos, sendo necessárias técnicas diferenciadas para que muitos dos princípios que fundamentam a fermentação industrial, possam ser aplicados para obtenção dos metabolitos secundários em larga escala, o que, em tese resolveria a questão do suprimento do material (Glaser e Mayer, 2009). No entanto, para os protótipos ainda em fase de ensaios clínicos ou fármacos já aprovados, a síntese química continua a ser o recurso de escolha da IF para obter a quantidade de material necessária para atender as necessidades do mercado e o garante da independência desta, frente à vulnerabilidade dos recursos biológicos (Costa-Lotufo *et al.*, 2009).

A síntese orgânica de PNM, sempre foi um desafio para os investigadores, devido à generalidade de estruturas complexas e de elevada quiralidade, estruturas otimizadas pela seleção do meio ambiente a exercer pressão durante milhões de anos, utilizando múltiplas sínteses enzimáticas de forma a produzir funções biológicas ótimas, fornecendo às espécies como que um kit de sobrevivência. O uso potencial de combinações de peptídeos conhecidos, no intuito de diversificar e otimizar novas moléculas junto com métodos inovadores, tem um enorme potencial na obtenção de novas terapêuticas baseadas em PNM (Glaser e Mayer, 2009).

Se a complexidade estrutural da maioria dos PNM, dificulta a produção de novos fármacos financeiramente rentáveis, a solução é investir na compreensão dos seus mecanismos de ação, determinar o grupo farmacológico e tentar criar moléculas mais simples, com atividade terapêutica comparável e com menores efeitos secundários. Este processo é chamado de “simplificação estrutural” ou síntese “orientada pela função” (Glaser e Mayer, 2009).

Com os avanços nas técnicas de síntese e modelagem molecular, a tendência é que a estrutura original dos produtos naturais passe principalmente a servir como base do desenvolvimento de novos fármacos, e não o de serem eles próprios o princípio ativo de ação terapêutica (Costa-Lotufo *et al.*, 2009). De seguida, são apresentados todos os fatores que influenciam o desenvolvimento de novos PNM (Figura 2), pois são muito importantes para que se possa perceber todo o processo:

- PNM vs. PNT.
- Obtenção e isolamento de novos PNM.
- Conhecimento dos mecanismos de ação dos novos PNM biologicamente ativos.
- Toxicidade e efeitos secundários.
- Seleção de PNM alto rendimento, na descoberta por novos alvos terapêuticos por parte da IF.
- Colaboração entre Universidades e Indústria.
- Investigação dos metabolitos secundários e das suas funções naturais.
- Investigação de novas técnicas de transformação dos produtos naturais em medicamentos mais eficientes.

Os organismos marinhos como fonte de compostos bioativos.

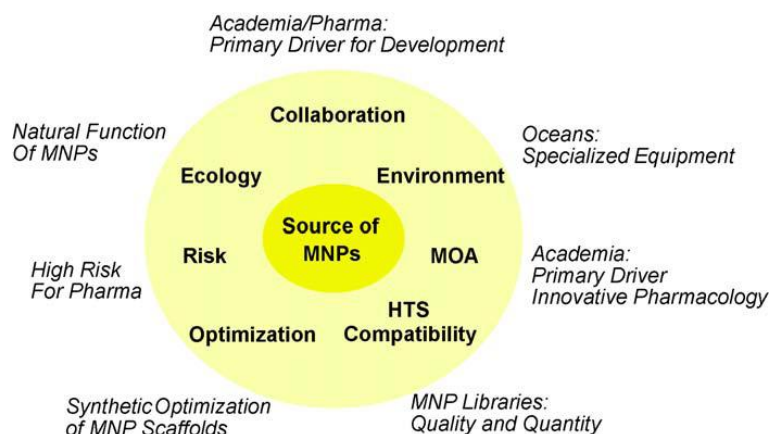


Figura 2 – Fatores e questões chave que influenciam o desenvolvimento dos PNM. No centro estão as fontes de PNM. No círculo intermédio estão os fatores que influenciam diretamente o desenvolvimento de PNM, os oceanos como meio ambiente, a colaboração entre Universidades e IF, a ecologia a influenciar os metabolitos secundários e as funções naturais dos PNM, os riscos inerentes aos PNM, a otimização dos PNM como fármacos, os critérios de seleção de PNM por parte da IF e a aposta na investigação e universitária. No exterior as interações entre todos estes fatores (Glaser e Mayer, 2009).

O processo de descoberta de novos medicamentos, realizado através da investigação de PNM, não é muito diferente dos processos usados em outros Produtos Naturais, ou mesmo de outros produtos químicos puramente sintéticos. Numa primeira fase, a investigação está focada na identificação de novas moléculas com feitos biológicos bem definidos. De seguida e já nos ensaios pré-clínicos, o seu foco é a otimização das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas testadas em animais. Numa terceira e última fase, os ensaios clínicos focam-se no estudo de eficácia e segurança em humanos (Glaser e Mayer, 2009).

Acredita-se que o sucesso futuro está na combinação entre a natureza e a sua fantástica capacidade em produzir ligações únicas com a medicina química, de forma a otimizar as propriedades farmacocinéticas destas moléculas e a sua afinidade para recetores de grande importância terapêutica. No futuro os modelos híbridos, aliados à engenharia genética, irão ultrapassar todos os problemas de falta de matéria-prima necessária à pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos é inimaginável. Muitos compostos estão ainda por descobrir, assim, empreendedores académicos, laboratórios de pesquisa e empresas de biotecnologia inovadoras, estão juntas e empenhadas na descoberta de novas drogas (Glaser e Mayer, 2009).

1.2 Organismos marinhos da costa portuguesa

A plataforma continental portuguesa está localizada a ocidente da costa Ibérica, com uma extensa costa atlântica de águas frias do Atlântico Norte e limitada a sul por uma costa mediterrânica, das suas águas quentes do norte de Africa e do Mar Mediterrâneo, formam uma zona biogeográfica diversificada e com uma mistura de espécies atlânticas, mediterrânicas e africanas. Com cerca de 800 km de norte a sul, estende-se por 200 km de oeste a leste nos seus limites a norte e a sul, sendo constituída por zonas de praia (60%) e zonas de falésia sem praia (36%). O clima é tipicamente Mediterrânico, com invernos relativamente húmidos e verões quentes e secos., apresentam uma variabilidade de precipitação bastante acentuada e ventos maioritariamente provenientes de norte (48%), oeste e sudoeste (17%), valores que se mantêm constantes durante quase o todo ano (Costas. *et al.*, 2012; Cunha. *et al.*, 2014).

A biodiversidade das espécies encontradas de norte a sul, mostram que esta zona geográfica é uma área de transição de grande importância ecológica e biogeográfica, com uma macrofauna de grande biodiversidade, peixes, bivalves, nematodes, crustáceos, poliquetas, moluscos e equinodermos tal como toda a biodiversidade da flora composta por um grande número de ervas marinhas e algas, diversificando-se de acordo com a zona ou área costeira onde se encontram (Martins. *et al.*, 2013).

As diferenças climáticas possibilitam às ervas marinhas uma interação contrastante com as afinidades ambientais de água salgada e água doce, resultando numa população de ervas marinhas geneticamente única, ao longo de toda a costa. A costa portuguesa é limitada a Norte do Atlântico pelas *Cymodocea nodosa* (Ucria) e a Sul pelas *Zostera marina*, possuindo a *Zostera noltii* uma grande distribuição por toda a costa. Das quatro espécies de ervas marinhas nativas da Europa, apenas a espécie Mediterrânea *Posidonia oceanica* não se encontra presente em Portugal, tornando a costa Portuguesa particularmente única em termos de biodiversidade. Existem ainda outras duas espécies presentes no ecossistema português, a *Ruppia marítima* e a *Ruppia cirrhosa*, típicas de águas salobras ou estuários. A erva marinha amplamente mais distribuída pela costa *P. oceânica* é a *Z. noltii*, estando presente nos estuários dos rios Mondego, Tagus, Sado, Mira, Arade e Guadiana, na Ria de Aveiro, Ria de Alvor e Ria Formosa. Como contraste, a *Z. marina* é a erva marinha que se encontra em maior perigo de extinção,

apresentando-se em extensos campos, no Lagos de Óbidos e na Costa da Galé (Veiga *et al.*, 2014).

A costa portuguesa é rica em estuários que variam de forma significativa a nível geomorfológico e hidrológico (Figura 3). Os Rios Tejo e Sado, possuem estuários de grandes dimensões, enquanto os rios Mondego, Mira, Arade e Guadiana possuem estuários pequenos como canais, já as rias de Aveiro, Alvor e Formosa são sistemas lagunares rasos como ilhas barreira. A abundância e variabilidade das algas, é determinada pela luz, temperatura, biomassa, salinidade e níveis de nutrientes presentes nas águas. A norte de Portugal (costa da Póvoa de Varzim e na Ria de Aveiro), a costa possui a espécie *Undaria pinnatifida* (alga asiática), uma das duas algas mais populosas e invasivas do Mundo, também presente na Austrália, no Mar Mediterrâneo, na Nova Zelândia e Nordeste do Pacífico (Veiga *et al.*, 2014).

A macrofauna da costa portuguesa também é composta por uma grande diversidade de moluscos, importantes para a biodiversidade do ambiente marinho, estando a comunidade de bentos bem caracterizada nos lagos, estuários, zonas rochosas, nos canhões submarinos e na plataforma continental. A diversidade dos fundos marítimos e profundidade das águas são fatores de grande importância para a biodiversidade das espécies, podendo encontrar fundos de sedimentos grosseiros, areias finas, areias lamacentas e/ou lamas, onde o aumento da profundidade leva a um decréscimo da quantidade e qualidade da clorofila existente, com a consequência da diminuição da quantidade e diversidade das estruturas da fauna (Martins. *et al.*, 2014).

Na costa portuguesa foram observadas mais de 2544 espécies, correspondentes a 169 grupos taxonómicos de moluscos: dois Aplousobranchia, dois Scaphopoda, oito Polyplacophora, 53 Gastrópodes e 105 Bivalves. As espécies em maior abundância são a *Abra Alba*, *Thracia villosiuscula*, *Thyasira flexuosa*, *Kurtiella bidentata* e a *Corbula gibba*. As espécies mais frequentes são a *A. Alba*, *C. gibba*, *T. villosiuscula*, *Saccella commutata*, *Tellina compressa*, *Thracia flexuosa*, *Angulus pygmaeus*, *Fustiaria rubescens*, *Gouldia mínima*, *Dosinia lupinus* e a *Tellimya ferruginosa*. Os 169 grupos taxonómicos de moluscos correspondem a 13% da fauna de moluscos de toda a Europa Ocidental, estando identificadas cinco comunidades de moluscos: a) *A. pygmaeus* e *T. villosiuscula* encontram-se nos sedimentos mais grosseiros médios internos da

plataforma ocidental; b) *Calyptraea chinensis* e *Leptochiton cancellatus* encontram-se nos sedimentos heterogêneos e organicamente enriquecidos da plataforma sul; c) *Angulus fabula*, *Spisula sbtruncata* e *Pharus legumen* nas areias finas perto da costa; d) *A. Alba* nas lamas de areia fina da plataforma noroeste; e) *S. commutata* na profunda plataforma sudoeste. As espécies *Astarte borealis*, *Leptochiton asellus*, *Mercenaria mercenaria* e *Montacuta phascalionis*, foram também observadas na plataforma Portuguesa, estando limitada a norte pelas espécies *Anadara polii*, *Glycymeris nummaria*, e *Leptochiton algesirensis* ao longo da plataforma noroeste (Martins. *et al.*, 2014).

A concentração salina de cada estuário varia de forma considerável, possibilitando uma grande variedade de espécies ao longo dos vários estuários possíveis de encontrar ao longo da costa portuguesa. De acordo com os últimos estudos feitos nos principais e maiores estuários portugueses como o Douro, Minho, Mondego, Mira, Tejo e Guadiana, Ria de Aveiro, Ria Formosa e Sado, foram observadas 71 espécies de peixes, sendo que apenas 3 espécies foram encontradas em todos eles, *Pomatoschistus microps*, *Pomatoschistus minutus* e *Dicentrarchus labrax*, já as espécies *Atherina sp.*, *Diplodus sargus*, *Diplodus vulgaris*, *Gobius niger*, *Liza ramada*, *Solea senegalensis* e *Solea solea*, também se encontram presente na maioria destes estuários. Espécies como a *Platichthys flesus*, só se encontram nos estuários localizados a norte do território português, enquanto espécies como *Halobatrachus didactylus* se podem encontrar apenas nos estuários localizados a sul. Da mesma forma, quando observamos estuários de menores dimensões, como Odeceixe e Aljezur a Sul, e Bensafrim e Gilão a Norte, podemos observar 11 famílias e 22 espécies, sendo as mais prevalentes, *Atherina boyeri*, *P. microps*, *P. minutus*, *Syngnathus acus* e *G. niger* (França. *et al.*, 2011;Cardoso. *et al.*, 2011).

A costa marítima portuguesa é bastante diversificada, sendo constituída por vários canhões submarinos, destacam-se os da Nazaré, Cascais/Lisboa, Setúbal e São Vicente, que causam limites morfológicos, sedimentares e hidrológicos. Os canhões submarinos são sistemas complexos e heterogêneos, transportando nas suas águas uma grande variedade de matéria e partículas provenientes das profundezas. A composição da macrofauna nos canhões submarinos observada em vários estudos, tem um total de 6283 espécies, distribuídas por 342 classes taxonómicas, sendo os *Anelídeos* o filo mais

representado com 137 espécies (42.1%) e os artrópodes o filo em maior abundância, com 162 espécies (20.6%). Os moluscos apresentam 38 espécies (34.2%) e os equinodermes apenas com 6 espécies (3.1%), estando ainda presente o filo *Sipuncula* (Cunha. *et al.*, 2014, 2013; Martins. *et al.*, 2013).

Na classe dos poliquetas estão representadas 82 espécies na Nazaré, 75 em Cascais e 72 em Setúbal. Os poliquetas encontram-se em grande abundância, dominando muitas vezes a macrofauna, estando as famílias *Siboglinidae*, *Spionidae* e *Ampharetidae* em grande número, sobretudo nas secções baixas e médias dos canhões submarinos (Cunha *et al.*, 2011).

Os Artrópodes, com particularidade para os Crustáceos, estão representados com 80 espécies em Cascais e na Nazaré e com 54 espécies em Setúbal. Já as ordens *Anfípodes* e *Cumacea*, encontram-se em grande número nas secções de baixa profundidade dos canhões submarinos e os *Isopodes* nas secções mais profundas. Na ordem dos Anfípodes, as famílias mais abundantes são as *Ampeliscidae* e *Melitidae* estando restritas a zonas pouco profundas, enquanto as *Phoxoccephalidae* se encontram em maior número nos canhões de Setúbal e Cascais. Na família *Anthuridea*, os *Isopodos* estão restritos a zonas rasas, e os *Macrostylidae* e *Ischomisidae* a secções médias e baixas. A família dos *Desmosomatidae* (os crustáceos mais abundantes) e dos *Nannoniscidae* estão presentes em Cascais e Setúbal. A família dos *Tanaidomorpha*, em particular para a espécie dos *Pseudotanaidae*, encontra-se em grande abundância nas zonas mais profundas do canhão da Nazaré (Cunha *et al.*, 2011).

Os moluscos estão representados pela classe dos Bivalves, sendo que os mais abundantes são os *Yoldiidae* e Nuculídea (*Nuculanoida*) e *Thyasiridae* (*Veneroida*), podendo encontrar-se 18 diferentes espécies na Nazaré e Cascais, e 21 espécies em Setúbal. Os moluscos são mais difíceis de encontrar nas secções de maior profundidade sendo a classe *Aplacophora*, a mais dominante nas secções intermedias.

As diferentes composições taxonómicas resultam em importantes diferenças no tamanho das estruturas e da diversidade trófica. Nas zonas mais rasas, é importante a contribuição de um grande número de crustáceos (como por exemplo os *Melitidae*, os *Cirolanidae* e os *Apseudomorpha*) e de poliquetas. Nas zonas mais profundas, o meio é habitado sobretudo por espécies mais pequenas, com fraca mobilidade e que servem de

depósitos alimentares (*Spionidae*, *Chaetodermomorpha*, *Asellota isopods*, *Tanaidomorpha tanaids*). Os dois grupos taxonómicos *Prionospio sp.* A e *Chaetodermomorpha*, valem mais de 70% nas secções médias da Nazaré (Cunha *et al.*, 2011).

As características da macrofauna mostram diferentes tendências na abundância de biodiversidades ao longo do gradiente de distância e de profundidade dos canhões. Podemos observar maior abundancia de espécies nas zonas intermédias dos canhões e menor abundancia nas secções de maior profundidade (Cunha *et al.*, 2011; Martins. *et al.*, 2013).

A pesca é uma atividade de grande importância tradicional e cultural para Portugal, possuindo uma zona marítima exclusiva de grande envergadura e com uma grande variedade de peixes, tendo como principais alvos o carapau *Trachurus trachurus*, a pescada *Merluccius merluccius*, a sardinha *Sardina pilchardus*, a cavala *Scomber colias* e vários cefalópodes como os chocos *Sepia officinalis* e o polvo *Octopus vulgaris* (Gamito. *et al.*, 2015).

Os polvos são organismos marinhos muito comuns na costa Portuguesa, com especial incidência para a espécie *Octopus vulgaris*, que cresceu mais de 50% nos últimos 20 anos, sendo um dos cefalópodes com maior importância comercial no mundo. O *O. vulgaris* tem maior incidência a sul de Portugal do que a norte, sendo uma espécie de costa (até 11 a 19 km de distância da costa) e de pouca profundidade (de 65 a 110 m de profundidade), sendo associados a grandes rios e a sistemas lagunares, onde poucas espécies se encontram além da plataforma continental. A zona ocidental da Ria Formosa está identificada como uma das áreas de maior abundância da costa portuguesa (Moreno. *et al.*, 2014).

A nível dos gastrópodes, são conhecidas oito espécies ao longo da costa portuguesa: *Melarhaphé neritoides*, *Littorina saxatilis*, *Littorina litórea*, *Nucella lapillus*, *Patella depressa*, *Patella vulgata*, *Gibbula umbilicalis*, *Siphonaria pectinata* e *Osilinus lineatus*. A norte, as espécies em maior abundancia são *M. neritoides* (Viana do Castelo), *L. saxatilis*, *L. litórea* e *N. lapillus*, já as espécies *P. depressa* e *P. vulgata* encontram-se por toda a costa, aumentando a sua abundância de sul para norte. No caso

das espécies *G. umbilicalis*, *S. pectinata* e *O. Lineatus*, estas encontram-se distribuídas de forma geral por toda a costa (Rubal. *et al.*, 2013).

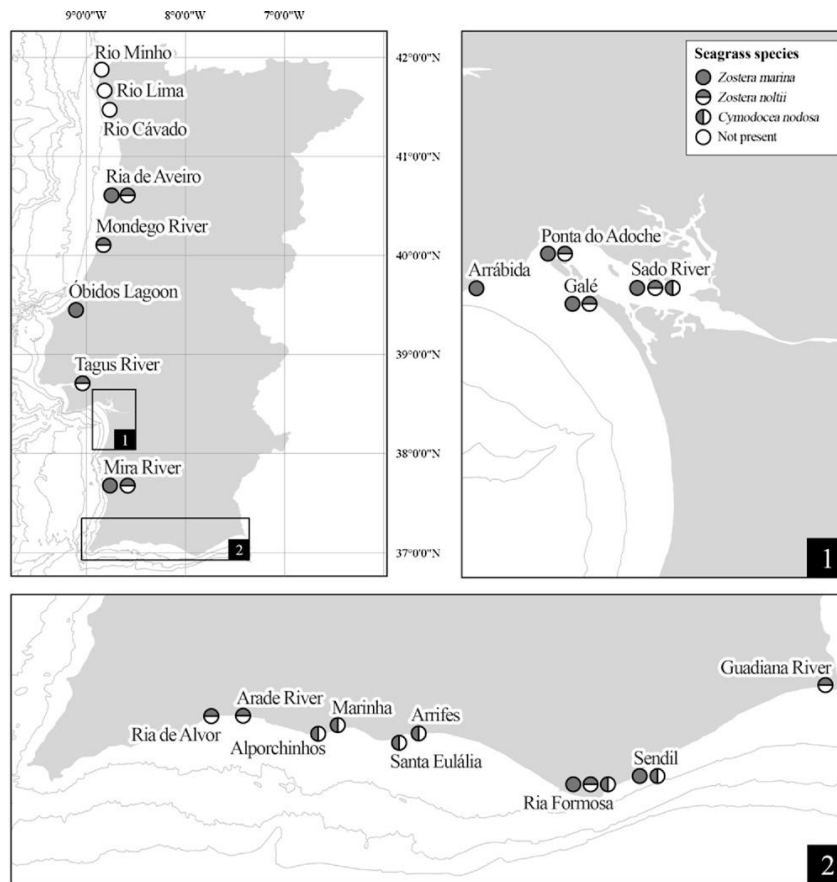


Figura 3 – Principais estuários do território Português (Cunha. *et al.*, 2014).

Portugal, a nível Europeu é um dos Países que mais consome produtos marinhos, sejam eles frescos ou processados, representando uma quota de mercado significativa. A necessidade de incluir produtos marinhos na dieta diária de toda a população mundial, é de extrema importância, pois esta trás excelentes benefícios à saúde. A biodiversidade de produtos marinhos, a excelente fonte de proteínas e a excelente proporção de ácidos gordos polinsaturados é uma das grandes mais-valias. O consumo de peixe também contribui para um baixo consumo em gorduras saturadas, colesterol e calorias, sendo muito importante também na ingestão de vitaminas A e D e de oligoelementos essenciais como o potássio, sódio, cloro, magnésio cálcio, zinco, ferro, selénio e cobre. Vários estudos epidemiológicos mostram que o não consumo de peixe e seus derivados podem levar ao aparecimento de diversas doenças crónicas como as doenças coronárias, hipertensão, e cancro. O consumo de ácidos gordos polinsaturados presentes nos

produtos marinhos, sobretudo no consumo de peixe, leva a uma diminuição da morbidade e mortalidade das populações, prevenindo o aparecimento de doenças coronárias, hipertensão, enfartes, colesterol elevado. As organizações de saúde recomendam um consumo regular de peixe, cerca de 1 a 2 vezes por semana (Afonso. et al., 2013).

II. Desenvolvimento

Muitas das novas espécies descobertas, possuem compostos bioativos com interesse farmacológico na perspectiva de criar novos fármacos para o tratamento de inúmeras patologias, como as neoplasias. Muitos destes compostos bioativos são usados há centenas e/ou milhares de anos por diversos povos, integrados na sua cultura e na sua alimentação, com o objetivo de lhes puderem proporcionar suplementos vitamínicos, minerais e oligoelementos. Estes são cada vez mais utilizados na prevenção de dislipidemias e doenças cardiovasculares, para estimulação imunológica e neurológica, e com um papel cada vez mais importante nos processos de anti envelhecimento, de forma a promover o bem-estar e a saúde. No tratamento de patologias, pode dizer-se que o futuro está garantido, com inúmeras novas moléculas a passarem a fase dos estudos pré clínicos, ensaios clínicos e assim a tentarem obter a sua autorização de introdução no mercado (AIM), no qual o tratamento de neoplasias como as leucemias, linfomas e sarcomas, no tratamento de dores crónicas e oncológicas.

2.1. Produtos naturais marinhos na farmacoterapia

A descoberta de novos medicamentos, sejam eles de origem natural ou sintética, dá-se através de ciclos bem programados e controlados, ao quais a IF dá o nome de *Clinical Pipeline*, da mesma forma que ao conjunto de produtos farmacêuticos classificados pela origem, efeito terapêutico ou laboratório, dá-se o nome de *Pharmaceutical Pipeline*. O ciclo de investigação pelo qual os medicamentos passam, desde a sua descoberta até à sua AIM, é composto por 4 fases bem distintas. A primeira fase engloba a descoberta de uma nova molécula ou metabolito, a qual é submetida a ensaios pré-clínicos a fim de perceber todo o seu potencial terapêutico. As três fases seguintes, classificadas como fase I (Farmacologia Humana), fase II (Estudos Terapêuticos Exploratórios) e fase III (Estudos Terapêuticos Confirmatórios) assentam em ensaios clínicos. Este ciclo pode demorar anos ou décadas e ser ou não concluído, dependendo dos resultados que vão sendo obtidos em cada fase. O *Pharmaceutical Pipeline* dos PNM é hoje composto por 6 metabolitos de origem marinha, havendo mais de 26 novas moléculas em estudo nas diversas fases dos ensaios clínicos (Glaser e Mayer, 2009).

ii.i.i Fármacos atualmente aprovados na terapêutica

Como já referido previamente, atualmente existem seis moléculas com origem em PNM (fabricadas sinteticamente por forma a ser produzidas a uma escala industrial) aprovadas para uso nas mais diversas patologias. Estes princípios ativos serão apresentados de seguida, por ordem cronológica da sua aprovação.

A citarabina (Figura 4 e Tabela 1) é um nucleósido pirimidínico sintético, desenvolvido a partir da spongotimidina, um nucleósido isolado a partir de uma esponja do mar das Caraíbas, a *Tethya crypta*. A citarabina é um agente citotóxico antimetabolito específico da fase S, que quando convertida intracelularmente a trifosfato de citarabina, compete com o substrato fisiológico desoxicidina trifosfato, levando a uma anulação dupla da ADN polimerase e da síntese de ADN. A citarabina, possui duas formas farmacêuticas, a Cytosar-U[®] na sua forma mais convencional, e o Depocyt[®] na sua fórmula lipossomal, tendo recebido a aprovação pela FDA em 1969 (Mayer *et al.*, 2010). A citarabina teve um impacto enorme no tratamento do cancro, possuindo mais de 13 mil artigos referenciados só no Pubmed. A citarabina na sua forma mais convencional, está indicada no tratamento da leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, e nas crises blásticas da leucemia mieloide crónica e da leucemia meníngea. Já a citarabina lipossomal está indicada no tratamento intratecal da meningite lifomatosa (Mayer *et al.*, 2010; Glaser e Mayer, 2009).

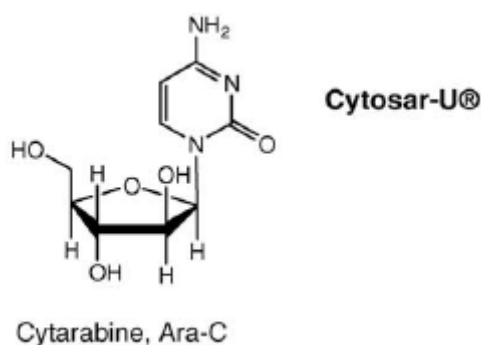


Figura 4 – Estrutura química da citarabina, Ara-C (Mayer *et al.*, 2010)

A vidarabina (Vira-A[®]) (Figura 5 e Tabela 1) é um nucleósido purínico sintético desenvolvido a partir da spongouridina, um nucleósido também isolado a partir de uma esponja do mar das Caraíbas, a *Cryptotethya cryta*, e é normalmente obtida a partir do *Streptomicetes antibioticus* (Donia e Hamann, 2003). A vidarabina foi provada pela FDA em 1976. A adenina arabinoide é rapidamente convertida em adenina arabinoide trifosfato, que inibe a ADN polimerase viral, inibindo a síntese do ADN do herpes, do vírus da vaccinia (varíola) e varicela zoster. A vidarabina possui uma grande importância na farmacologia viral, apresentando mais de 3 mil artigos publicados no Pubmed. Este princípio ativo estava indicado no tratamento de queratoconjuntivas agudas, queratites epiteliais causadas pelo vírus herpes simplex tipo I e tipo II, e a queratites superficiais causadas pelo vírus herpes simplex que não respondiam ao tratamento tópico com idoxuridina. Em 2001 dá-se a sua descontinuação por decisão diretiva, devido ao baixo índice quimioterápico, quando comparada com os novos fármacos antivirais entretanto introduzidos no mercado (Mayer *et al.*, 2010;Donia e Hamann, 2003).

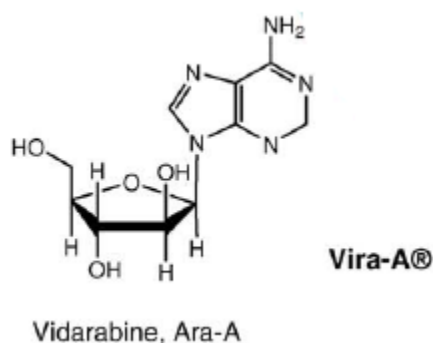


Figura 5 – Estrutura química da vidarabina, Vira-A[®] (Mayer *et al.*, 2010)

O ziconotide (Prialt[®]) (Figura 6 e Tabela 1) é um péptido análogo sintético semelhante a um péptido natural 25-aminoácidos, isolado a partir do veneno de um caracol marinho, o *Conus magus*, com um poder analgésico potente e um mecanismo de ação completamente novo. No sistema nervoso foram detetados diversos canais de cálcio dependentes do potencial. O ziconotide consegue bloquear reversivelmente, os canais de cálcio tipo N localizados nos nervos eferentes nociceptivos da camada superficial do corno dorsal da medula espinal. A ligação do ziconotide aos canais de cálcio pré-

sinápticos do tipo N, reduzem a liberação dos neurotransmissores excitatórios a partir dos terminais nervosos aferentes primários (Mayer *et al.*, 2010).

Os medicamentos opióides apresentam como principal desvantagem a tolerância que o organismo adquire ao próprio efeito terapêutico, mas com o ziconotide isto não acontece. O ziconotide não atravessa a barreira hemato-encefálica de uma só vez, este é entregue por via intratecal de uma forma gradual, através de um implante bomba ou temporariamente através de um dispositivo de microinfusão. O ziconotide recebeu a sua aprovação pela FDA em 2004, sendo normalmente utilizado no tratamento de dores crónicas severas em pacientes com neoplasias ou SIDA (Mayer *et al.*, 2010).

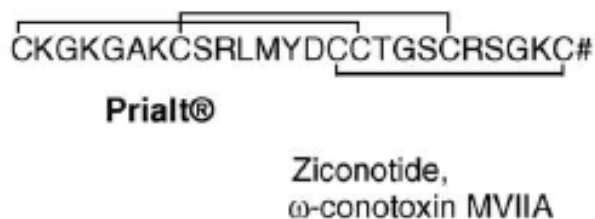


Figura 6 – Estrutura química do ziconotide, Prialt® (Mayer *et al.*, 2010)

O trabectedin (Yondelis®) (Figura 7 e Tabela 1) é um PNM isolado da *Ecteinascidia turbinata*, uma espécie marinha encontrada nos mares das Caraíbas e do Mediterrâneo. O trabectedin é um alcaloide tetrahydroisoquinoloide e foi o primeiro medicamento anticancerígeno derivado de PNM a ser aprovado na Europa pela EMA, em 2007, em pacientes com sarcoma dos tecidos moles e em 2009 para o tratamento do cancro dos ovários. O seu mecanismo de ação ainda não é bem conhecido, embora se saiba que este se liga através de ligações covalentes reversíveis à fenda menor do ADN e que interage com diferentes proteínas de ligações do sistema de excisão e reparação de nucleótidos (NER, do inglês *Nucleotide Excision Repair*). Ao contrário de outros agentes interativos do ADN, que necessitam de um sistema NER deficiente para que possam exercer a sua atividade, o trabectedin necessita de um sistema NER competente para que possa exercer a sua atividade citotóxica. O trabectedin, está indicado no tratamento do cancro dos ovários e sarcoma dos tecidos moles, mas decorrem ensaios para que possa vir a ser usado no cancro da mama, pulmões, próstata e determinados cancros pediátricos. Os

Os organismos marinhos como fonte de compostos bioativos.

seus principais efeitos adversos são a neutropenia e a elevação dos níveis de transaminases, efeitos reversíveis e pouco pronunciados, não ocorrendo mucosite, alopecia, neurotoxicidade ou cardiotoxicidade (Mayer *et al.*, 2010).



Figura 7 – Estrutura química do trabectedin, Yondelis® (Mayer *et al.*, 2010)

O eribulin mesilato (Halaven®) (Figura 8 e Tabela 1) é um macrólido poliéster natural isolado a partir de uma esponja marinha e apresenta uma forte atividade anticancerígena. O eribulin mesilato, tal como os taxanos e os alcaloides de Vinca, atua como antineoplásico de fase M, interferindo com a dinâmica dos microtúbulos através de um mecanismo distinto, exercendo sobre as células cancerígenas um efeito anti mitótico muito poderoso e irreversível, levando à morte celular por apoptose. O Halaven® foi aprovado pela FDA em 2010, para o tratamento de pacientes com cancro da mama metastático, que receberam previamente no mínimo dois regimes de quimioterápicos para o tratamento de metástases (Scarpace, 2012). De acordo com as suas regras de utilização, este princípio ativo deve ser associado a uma antraciclina e a um taxano como adjuvantes do tratamento de metástases (Scarpace, 2012)

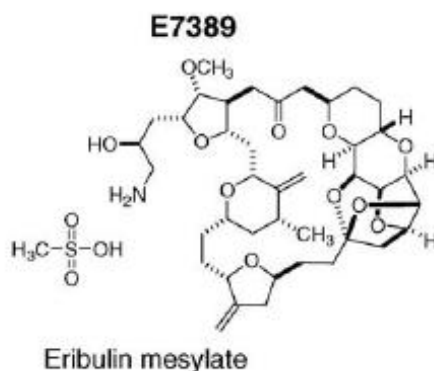


Figura 8 – Estrutura química do eribulin mesilato, Halaven[®] (Mayer *et al.*, 2010)

Os Ácidos gordos omega3 (OM3-FAs, do inglês Omega3 fatty acids) (Lovaza[®]) (Tabela 1) são tipicamente encontrados nos óleos de peixe, permitindo baixar os níveis de triglicerídeos séricos nos humanos, contribuindo para a redução do risco de doenças coronárias, podendo suprimir as arritmias cardíacas e reduzir eventos coronários fatais e não fatais. Ensaios clínicos demonstram que os OM3-FAs são bem tolerados, tendo como principais efeitos adversos a relutância ao sabor e eructação. Os OM3-FAs, foram altamente purificados pela GlaxoSmithKline, de forma a produzir o Lovaza[®]. Este medicamento inclui na sua formulação ácidos eicopentaenoicos (EPA), ácidos docosa-hexaenoicos (DHA) e vitamina E (Barter e Ginsberg, 2008).

O brentuximabe vedoti (Adcetris[®]) (Tabela 1) é um conjugado de fármaco-anticorpo, composto por um anticorpo monoclonal quimérico CD30, ligado covalentemente ao agente Monometil Auristatin E (MMAE, do inglês Monomethylauristatin E), disruptor de microtúbulos. Descoberto em 1972 foi reconhecido que os extratos encontrados na lebre marinha *Dolabella auriculária*, apresentavam uma atividade antineoplásica pronunciada. Posteriormente, em 1982, foi possível isolar a dolastatina 10, um composto muito mais potente que não se encontrava na lesma marinha, mas sim nas cianobactérias *Symploca hydroides* e *Lyngbya majuscula*, que faziam parte da sua alimentação. O MMAE é um derivado sintético da dolastatina 10 usado no tratamento do linfoma de Hodgkin e produzido pela Seattle Genetics Inc. Como efeitos secundários apresenta neuropatia periférica, febre, náuseas, diarreia e neutropenia (Younes *et al.*, 2013; O'Connell *et al.*, 2014).

Tabela 1 – Produtos Naturais Marinhos aprovados pela FDA (Mayer *et al.*, 2010; Mayer, 2014)

Nome do Composto	Data	Marca	Organismo Marinho	Classe Farmacêutica	Alvo celular/molecular	Área Médica	Industria
Brentuzimab vedotin (SGN-35)	2011	Adcetris®	Moluscos/ Cianobactérias	ADC (MMAE)	Microtúbulos e CD30	Linfoma de Hodgkin's	Seattle Genetics
Citarabina (Ara-C)	1969	Cytosar-U®	Esponja Marinha	Nucleósidos	ADN Polimerase	Leucemia	Bedford Laboratories
Eribulina Mesilato (E7389)	2010	Halaven®	Esponja Marinha	Macrólidos	Microtúbulos	Cancro da Mama	Eisai Inc.
Ésteres etílicos de ácidos-Omega-3	2004	Lovaza®	Peixe	OM3-FA	Enzimas Sintetizadoras de Triglicérides	Hipertrigliceridemia	GlaxoSmithKline
Trabectedina (ET-743)	2007	Yondelis®	Tunicatas	Alcaloide	ADN de baixo peso molecular	Sarcoma dos tecidos moles, e Cancro dos Ovarios	Pharmamar
Vidarabina (Ara-A)	1976	Vira-A®	Esponja Marinha	Nucleósidos	ADN Polimerase Viral	Antiviral do Herpes Simplex	Retirado do Mercado
Ziconotide	2004	Prialt®	Caracol Marinho	Péptido	Canais de Ca Tipo-N	Tratamento da Dor	Jazz Pharmaceuticals

ii.i.ii Fármacos atualmente em estudos clínicos

O número de compostos marinhos com potencial farmacológico aumenta de dia para dia, com ensaios pré-clínicos a serem desenvolvidos por todo Mundo. Na última revisão farmacológica marinha realizada entre 2009 e 2011, os PNM com potencial farmacológico isolados a partir de animais marinhos, fungos e bactérias, mostram atividades antibacterianas, antifúngicas, anti protozoárias, antituberculosas e antivirais, com mais de 102 produtos em fase de ensaios pré-clínicos (Tabelas 2-5). Foram observados mais de 60 produtos, com atividade terapêutica no sistema nervoso e sistema imunológico, com propriedades antidiabéticas e anti-inflamatórias. Mais de 68 metabolitos marinhos apresentam interação com uma vasta variedade de recetores e alvos moleculares, contribuindo para um aumento das classes farmacológicas e de novos estudos dos seus mecanismos de ação. Só entre 2009 e 2011 foram reportados 262 novos compostos marinhos sujeitos a ensaios pré-clínicos, realizados em mais de 35 países (Mayer *et al.*, 2013).

Nesta última revisão, foram reportados trinta e cinco estudos envolvendo PNM com atividade antibacteriana. Os referidos PNM foram isolados a partir de diversos grupos de bactérias marinhas, ascídias, briozoários, esponjas, corais moles e algas. De entre os organismos marinhos produtores de moléculas com interesse farmacológico destacam-se, as algas *Chrysophaeum taylori* e *Callophycus serratus*, as esponjas marinhas *Sceptrella sp.* e *Agelas nakamurai*, o coral mole *Sinularia polydactyla*, a bactéria *Bacillus silvestris* obtida de um caranguejo, as cianobactérias *Lyngbya majuscula* e *Leptolyngbya crossbyana*, das bactérias *Bacillus silvestres* e *Pseudoalteromonas phenolica*, as ascídias *Cystodytes dellechiaiet* e *Synoicum pulmonária* e os briozoários *Tegella cf. Spitzbergensise* e *Pterocella vesiculosa* (Mayer et al., 2011; Mayer et al., 2013).

Dez estudos reportaram atividades antifúngicas, sendo que apenas dois apresentaram um novo mecanismo de ação. Trinta e dois estudos contribuíram para a descoberta de novos anti protozoários e antituberculosos na farmacologia dos PNM, entre 2009 e 2011. Vinte e seis novas moléculas marinhas apresentaram atividade anti malárica, mas só dois apresentaram estudos de mecanismo de ação. Dezoito novos compostos marinhos apresentaram atividade contra outros protozoários como a leishmaniose, amebíase, tricomoníase e tripanossomíase (doença de chagas), no entanto os seus mecanismos de ação ainda não foram determinados. Com atividade antituberculosa, apenas se observaram quatro novos produtos, tendo vindo o seu número a decrescer desde a revisão bibliográfica realizada entre 2007 e 2008 (Mayer et al., 2013). Os que apresentam maior importância são, as esponjas marinhas *Topsentia sp.*, *Theonella sp.*, *Citronia astra* e *Siliquariaspongia mirabilis*, o briozoário *Pterocella vesiculosa* e o pepino marinho *Bohadschia marmorata* (Mayer et al., 2011; Mayer et al., 2013).

Relativamente aos PNM com atividade antivírica, foram reportados três novos produtos, contra o citomegalovírus humano e o herpes simplex, mais três com atividade terapêutica contra o vírus HIV-1. Estas moléculas foram extraídas dos corais *Sinularia capillosa* e *Sarcophyton ehrenbergi* e das esponjas *Acanthostrongylophora sp.*, *Iotrochota baculífera* e *Siliquariaspongia mirabilis* (Mayer et al., 2011; Mayer et al., 2013).

No tratamento da diabetes, temos por exemplo a alga castanha *Ishige okamurae* que aliviou a hiperglicemia pós prandial em ratinhos de laboratório, inibindo as enzimas α -glucosidase e a α -amilase, podendo ser usada como comida nutricional e funcional para diabéticos. Já a esponja marinha *Dysidea villosa* tem uma grande importância na ativação da insulina, por inibição das proteínas fosfatase (Mayer *et al.*, 2013).

A nível dos anti-inflamatórios, observou-se um aumento considerável de novas moléculas, com os mecanismos de ação molecular a alcançar alvos como neutrófilos e macrófagos. A esponja *Callyspongia siphonella*, o coral macio *Capnella imbricate* ou o coral *Pseudopterogorgia elisabethae*, foram os organismos marinhos que apresentaram maior inovação e revelaram maior importância farmacológica, no período entre 2009 e 2011 (Mayer *et al.*, 2013).

Entre 2009 e 2011 a descobertas de PNM com ação no sistema imunitário, mostraram um ligeiro decréscimo em relação à última revisão, sendo que as cianobactérias *Lyngbya cf. Confervoides*, a esponja marinha *Callyspongia sp.*, a erva marinha *Ecklonia stolonifera* e o molusco Chinês *Hypriopsis cumingii*, foram as que apresentaram maior inovação e potencial farmacológico (Mayer *et al.*, 2013; Mayer *et al.*, 2011).

Os compostos com atividade farmacológica no sistema nervoso estão envolvidos em três áreas principais da neurofarmacologia, com a estimulação neurogénica, o direcionamento do fármaco aos recetores e outras ações mistas com ação no sistema nervoso. Atualmente, as novas abordagens terapêuticas, com especial incidência na neuro-farmacologia, ganharam uma nova atenção para a neurite nervosa retrativa, a inibição de neurotransmissores, a oscilação de cálcio neuronal e a inibição de radicais livres. Dos PNM estudados, apresentam maior potencial terapêutico a esponja *Cribrochalina olemda* e as cianobactérias *Symploca sp.*, *Oscillatoria cf. sp.* e *Leptolyngbya cf.* (Mayer *et al.*, 2011; Mayer *et al.*, 2013).

Por fim, os PNM com o mecanismo de ação misto, mostram o ensaio pré-clínico de 68 novos compostos, mas que devido à necessidade de testes *in vitro* e *in vivo*, a sua publicação científica ainda não pode ser relatada (Mayer *et al.*, 2013).

Outras espécies de moluscos, como as opisthobranchia, cnidários, equinodermes e briozoários, têm sido estudados, com grande interesse por parte da IF, apesar de estes

Os organismos marinhos como fonte de compostos bioativos.

números serem muito inferiores ao interesse observado pelas esponjas e ascídias. Alguns químicos derivados destes animais revelaram atividades bactericida e antitumoral, com especial atenção para a *Eunicecella cavolini* e *Myriapora truncata* (Lloret, 2010).

Tabela 2 – Compostos ativos isolados de PNM, em fase III de ensaios clínicos (Mayer *et al.*, 2010; Mayer, 2014)

Fase Clínica	Nome do Composto	Marca	Organismo Marinho	Classe Farmacêutica	Alvo celular/molecular	Área Médica
Fase III	Plitidepsin	Aplidin®	Tunicato	Depsipeptido	Rac1 e ativação das JNK	Mielomas Múltiplos, Linfomas e Leucemias
	Tetrodotoxin	Tectin®	Peixe Balão	Alcaloide Guanidium	Canais de Sódio	Dores Crônicas

Os organismos marinhos como fonte de compostos bioativos.

Tabela 3 – Compostos ativos isolados de PNM, em fase II de ensaios clínicos (Mayer *et al.*, 2010)(Mayer, 2014)

Fase Clínica	Nome do Composto	Organismo Marinho	Classe Farmacêutica	Alvo celular/molecular	Área Médica
Fase II	ABT-414	Molusco/Cianobactérias	ADC (MMAF)	Microtúbulos e EGFR	Glioblastoma multiforme, Temores das células escamosas
	PM00104 (Zalipsis®)	Molusco	Alcaloide	Ligações de ADN	Cancro Cervical Uterino, Cancro do endométrio e Linfomas,
	DMXBA (GTS-21)	Verme	Alcaloide	Recetor nicotínico da acetilcolina $\alpha 7$	Esquizofrenia, Doença de Alzheimer, Défice de atenção, Hiperatividade, Endotoxemia, Sepsis e Atividade Vagal
	Glembatumumab Vedotin (CDX-011)	Molusco/Cianobactérias	ADC (MMAE)	Microtúbulos e GPNMB	Metástases do Cancro da Mama, Metástases de Melanoma e Cancro da Mama triplo negativo
	PM01183	Tonicato	Alcaloide	ADN de baixo peso molecular	Cancro dos Ovários, Cancro da Mama, Cancro dos Pulmões, Cancro do endométrio e Leucemia Aguda
	PSMA-ADC	Molusco/Cianobactérias	ADC (MMAE)	Microtúbulos e PSMA	Cancro da Próstata

Tabela 4 – Compostos ativos isolados de PNM, entre as fases I e II de ensaios clínicos (Mayer *et al.*, 2010); Mayer, 2014)

Fase Clínica	Nome do Composto	Organismo Marinho	Classe Farmacêutica	Alvo celular/molecular	Área Médica
Fase I/II	DNIB0600A	Molusco/Cianobactérias	ADC (MMAE)	Microtúbulos e NaPi2b	Cancro dos Ovários, Cancro dos Pulmões, Tumores Epiteliais, Cancro das Trompas de Falópio, Neoplasmas
	Pinatuzumab vedotin (DCDT-2980S)	Moluscos/Cianobactérias	ADC (MMAE)	Microtúbulos e CD22	Linfoma Não-Hodgkin, Leucemia Linfocítica Crónica, Linfoma das Células B e Linfoma Folicular
	Polatuzumab vedotin (DCDS-4501A)	Moluscos/Cianobactérias	ADC (MMAE)	Microtúbulos e CD79b	Linfoma Não-Hodgkin, Leucemia Linfocítica Crónica, Linfoma das Células B e Linfoma Folicular

Tabela 5 – Compostos ativos isolados de PNM, em fase I de ensaios clínicos (Mayer *et al.*, 2010)(Mayer, 2014)

Fase Clínica	Nome do Composto	Organismo Marinho	Classe Farmacêutica	Alvo celular/molecular	Área Médica
Fase I	AGS-16C3F	Moluscos/Cianobactérias	ADC (MMAE)	ENPP3 & Microtúbulos	Carcinoma Renal e das Células Renais
	ASG-67E	Moluscos/Cianobactérias	ADC (MMAE)	CD37 e Microtúbulos	Linfoma não-Hodgkin
	ASG-15ME	Moluscos/Cianobactérias	ADC (MMAE)	SLITRK6 e Microtúbulos	Cancro Urotelial com Metástases
	ASG-22ME	Moluscos/Cianobactérias	ADC (MMAE)	Nectin-4 e Microtúbulos	Tumores, Doenças Oncológicas, Neoplasmas, Cancro Urotelial com Metástases
	Bryostatín	Briozoários	Macrólidos Lactona	Proteína Quinase C	Melanomas, Cancro das Células Renais, Linfomas, Cancro do Pâncreas, Cancro das Trompas de Falópio, Cancro do Estômago, Cancro da Próstata, Cancro dos Pulmões e Cancro dos Pulmões
	DEDN6526A	Moluscos/Cianobactérias	ADC (MMAE)	ETBR e Microtúbulos	Melanoma Maligno
	DMUC5754A	Moluscos/Cianobactérias	ADC (MMAE)	Mucin 16 e Microtúbulos	Cancro do Pâncreas e Cancro dos Ovários
	DSTP3086S	Moluscos/Cianobactérias	ADC (MMAE)	STEAP1 & Microtúbulos	Cancro da Próstata
	HuMax®-TF-ADC	Moluscos/Cianobactérias	ADC (MMAE)	Microtúbulos e Fatores de Crescimento	Cancro do Ovário, Cancro Cervical, Cancro do Endométrio, Cancro do Sangue, Cancro da Próstata, Cancro da Cabeça e do Pescoço, Cancro dos Pulmões
	Marizomib (Salinosporamide A; NPI-0052)	Bactérias	Beta-lactamases-Gamma-Lactamicos	Proteossoma 20S	Cancro dos Pulmões, Cancro do Pâncreas, Melanomas, Linfomas, Mielomas Múltiplos
MLN-0264	Moluscos/Cianobactérias	ADC (MMAE)	GCC e Microtúbulos	Cancros Malignos Avançados Gastrointestinais	
PM060184	Espanja Marinha	Policetídeos	ADN de baixo peso molecular	Tumores Sólidos	

SGN-CD19A	Moluscos/Cianobactérias	ADC (MMAF)	CD19 e Microtúbulos	Linfoma Burkitt, Linfoma Folicular, Linfoma das Grandes Células B, Linfomas e Precursores Linfoblásticos das Células B
SGN-LIV1A	Moluscos/Cianobactérias	ADC (MMAE)	LIV-1 e Microtúbulos	Cancro da Mama

2.2. Produtos naturais marinhos na cosmética

A pele é o maior órgão do corpo humano e está sujeita diariamente a agressões que ameaçam o seu equilíbrio, as suas funções e a sua beleza. As principais causas são a exposição diária a produtos químicos, a poluição, o stress e as radiações UV, que provocam inúmeros danos como queimaduras, inflamações, edemas, acne e o envelhecimento da pele (Fan *et al.*, 2014). Esta fica seca, perde a elasticidade, textura e firmeza, surgem sardas, há modificações a nível da epiderme e aparecem as rugas. (Giacomoni, 2008; Lintner *et al.*, 2009).

A dermofarmácia tem dado passos importantes na descoberta de substâncias/moléculas que possam fazer parte de novas formulações e aplicações. Uma das novas tendências no mundo da cosmética, são os produtos cosmecêuticos, conceito criado pelo Professor Albert Kligman há mais de 30 anos (Lintner *et al.*, 2009). Os produtos cosmecêuticos podem ser definidos como substâncias que conseguem alcançar os mesmos resultados que os produtos cosméticos, só que por meio de uma ação fisiológica. Os cosmecêuticos são, portanto, produtos que apresentam na sua constituição uma ou mais substância bioativa. No entanto, é difícil estabelecer a barreira entre as substâncias bioativas e os excipientes inertes, dado que qualquer substância quando aplicada na pele, apresenta alguma atividade/efeito (Lintner *et al.*, 2009).

Ingredientes ativos como os peptídeos, as ceramidas e as vitaminas, são sintetizados pela natureza, extraídos e purificados a partir de fontes naturais, ou obtidos através de técnicas biotecnológicas como a fermentação e a cultura celular, ou mesmo extraídos a partir de animais, incluindo os marinhos (Lintner *et al.*, 2009). Os produtos cosméticos, estão classificados segundo a sua ação terapêutica/cosmética como hidratantes, reafirmantes, antioxidantes, queratolíticos, anticelulíticos, reparadores de olheiras,

promotores de *liftings*, tónicos, controladores de oleosidades, promotores de crescimento de cabelo, etc (Giacomoni, 2008).

De seguida serão apresentados alguns dos compostos bioativos mais usados nos produtos cosméticos e/ou cosmeceúticos, obtidos através de organismos marinhos como os crustáceos, moluscos, algas e cianobactérias.

A quitina (Tabela 6) é um polímero formado por glucosamina e N-acetilglucosamina (Figura 9), isolado a partir de vários animais marinhos, como os crustáceos (*Callinectes sapidus*, *Chionoectes opilio*, *Pandalus borealis*, *Crangon crangon* e *Penaeus monodon*), esponjas marinhas (*Porifera* e *Verongida*) e moluscos, mas também a partir de organismos marinhos do reino protistas como os foraminíferos, diatomáceas, celenterados, braquiópodes, poliquetas e pogonóforos (Anitha *et al.*, 2014). Em termos de viabilidade, a quitina pode ser comparada com a celulose, com uma rede catiónica e uma multiplicidade de funções. A quitina é um polissacarídeo linear com ligações que lhe conferem uma estrutura “inquebrável” e insolúvel em solventes comuns, particularmente em água com um pH neutro. Possui três formas polimórficas α (lesmas do mar), β (caranguejos e camarões) e γ (lulas), com diversas aplicações a nível cosmético e cosmeceútico (Anitha *et al.*, 2014). A quitina tem sido muito utilizada como substituto de pele, na engenharia de tecidos (epiderme e derme), as suas propriedades hemostáticas aceleram a regeneração de tecidos, estimulam a síntese de colagénio nos fibroblastos e promovem a cicatrização de lesões/ferimentos através de uma rápida infiltração de células polimorfonucleares no local da lesão (Anitha *et al.*, 2014).

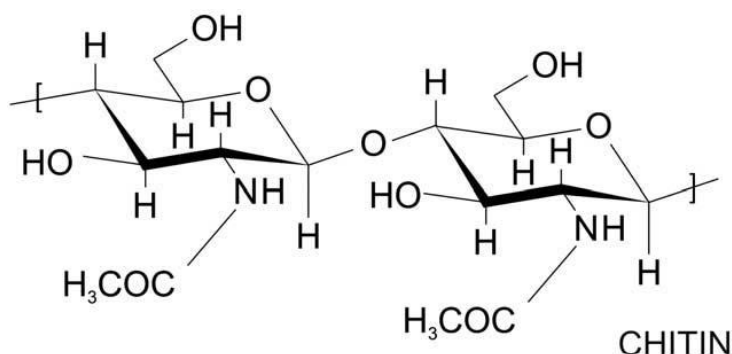


Figura 9 – Estrutura química da quitina (Morganti e Morganti, 2008)

Dado o seu sucesso dermatológico e comercial, a quitina tem passado por inúmeras conjugações e transformações por forma a chegar a novas áreas da saúde. As nanofibrilas de quitina são um material de primeira linha, obtido a partir da carapaça de caranguejos e de camarões, capaz de interagir com enzimas, plaquetas e outros compostos celulares, presentes nos tecidos vivos dos humanos (Morganti e Morganti, 2008). Na dermatologia cosmética, as nanofibrilas de quitina protegem a camada intracorneal e a camada de corneócitos, ajudam a manter a homeostasia cutânea, neutralizam a atividade dos radicais livre e mantêm-nos no interior da sua estrutura, regularizando a correta renovação celular e favorecendo a penetração transcutânea de muitos dos princípios ativos (Morganti e Morganti, 2008). Por causa das ligações químicas possíveis de estabelecer com várias moléculas, estas nanofibrilas são capazes de transportar moléculas para diversas camadas da pele e a diferentes tempos. Um dos pontos mais importantes na absorção superficial, está na capacidade da quitina induzir uma rápida coagulação do sangue após a absorção de determinadas enzimas e plaquetas à superfície, induzindo também a aglutinação dos eritrócitos (Morganti e Morganti, 2008;Anitha *et al.*, 2014). A sua inclusão em soluções e/ou emulsões cosméticas e cosmeceúticas, ajuda a restaurar a integridade da pele, forma um filme molecular higroscópico que faz abrandar a evaporação da água e contribui para a hidratação da pele.(Anitha *et al.*, 2014;Morganti e Morganti, 2008).

A quitosana (Tabela 6) é uma macromolécula hidrófila, um derivado desacetilado da quitina (Figura 10) e um polissacarídeo catiónico, que se encontra nos crustáceos. Apresenta biocompatibilidade com tecidos humanos e propriedades anti alergénicas. A quitosana é biodegradável e possui atividade antimicrobiana, hemostática, cicatrizante, e antioxidante e quando associada ao colagénio as suas qualidades hidratantes melhoram consideravelmente (Fan *et al.*, 2014). Esta parceria possui enormes potencialidades na reparação da pele, sendo um excelente excipiente para o transporte de substâncias ativas hidrofóbicas com imenso potencial na área dos cosméticos. As vantagens deste composto são tantas que o mesmo tem vindo a ser processado de diferentes formas, ou seja, como membranas, esponjas, géis, micropartículas, nanopartículas e nanofibras, para uma enorme variabilidade de aplicações biomédicas, na engenharia dos tecidos/medicina regenerativa, no transporte de fármacos, na terapia génica, etc. (Morganti e Morganti, 2008;Anitha *et al.*, 2014).

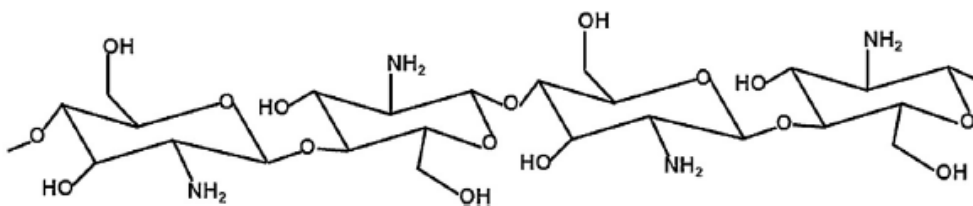


Figura 10 – Estrutura química das quitosanas (Anitha *et al.*, 2014)

Os péptidos (Tabela 6) bioativos conseguem alterar funções fisiológicas ou aumentar o seu impacto de uma forma positiva, através de ligações a recetores específicos, interagindo com alvos celulares ou neutralizando-os por ação enzimática (Samarakoon e Jeon, 2012). A utilização de proteínas e os seus derivados isolados a partir das algas, são de grande importância ao reter a humidade da pele e do cabelo, apresentando grande afinidade para com estes tecidos e melhoram a sua hidratação.

O valor de proteínas e de fatores de crescimento biológicos é diferente de acordo com a espécie de alga considerada. Assim sendo, e graças à grande diversidade de algas, a preparação de cosméticos e cosmeceúticos pode ser facilitada de acordo com a escolha do produto que se quer preparar e a alga escolhida para extração de compostos bioativos (Samarakoon e Jeon, 2012).

Os peptídeos e as proteínas hidrolisadas são os principais derivados das algas *Porphyra spp.* e das algas Wakame, apresentando atividade fisiológica quando aplicadas em cosméticos e cosmeceúticos. O oxigénio que existe no meio ambiente permite a formação de radicais livres e a sua deposição celular, o qual as algas conseguem reter e metabolizar, sendo consideradas a melhor fonte de antioxidantes da natureza, desempenhando um papel importante ao reduzir as reações oxidativas e o envelhecimento da pele (Vidotti e Rollemberg, 2004;Samarakoon e Jeon, 2012).

As macro e micro algas são um grupo bastante diverso de organismos marinhos fotossintéticos, que se adaptaram para sobreviver a ambientes muito competitivos e extremamente complexos. Produzem vários outros compostos importantes para a saúde humana, como os óleos (triglicéridos), polissacarídeos (alginas, agar) e pigmentos (carotenoides e ficobiliproteínas) (Meillisa *et al.*, 2015).

As ficobiliproteínas (Tabela 6) são extratos de algas provenientes das espécies *Arthospora* e *Chorella*, no qual estão incluídas as ficoeritrinas, ficocianinas, ficoeritrocianinas e aloficocianinas muito conhecidos pelos mercados dos cuidados de pele (Murray *et al.*, 2013). A ficoeritrina B pode ser encontrada em várias espécies de algas, possui atividade antioxidante e anti-inflamatória, sendo usada sobretudo como corante sintético. A ficoeritrina B apresenta estabilidade ao calor e tolerância ao pH, podendo ser aplicada em diversas tintas naturais para maquiagens, corantes para batons, *eyeliners* e formulações de produtos cosméticos (Samarakoon e Jeon, 2012).

Os carotenoides (Tabela 6) são uma classe muito importante de pigmentos no qual estão incluídos os β -carotenos, licopenos, astaxantinas, zeaxantinas e a luteína, possuem atividade antioxidante e são muito importantes na prevenção contra raios UV, que provoca danos na pele e na retina. Muitos destes produtos encontram-se já explorados a nível comercial e estima-se que as vendas com estes produtos alcancem os 1,2 bilhões de dólares em 2015 (Murray *et al.*, 2013).

As micosporinas e os aminoácidos de micosporinas (Tabela 6) possuem atividade antioxidante capaz de absorver as radiações UV. Estes compostos podem ser encontrados e isolados a partir das algas vermelhas *Gracilaria córnea*, sendo usados para produzir loções corporais para proteção e hidratação da pele, e em protetores solares. Os extratos das algas *C. vulgaris* têm sido usados sobretudo na regeneração dos tecidos e na redução de rugas, através da estimulação de colagénio (Murray *et al.*, 2013; Meillisa *et al.*, 2015).

Os florotaninos (Tabela 6) são compostos fenólicos exclusivos das algas castanhas, com ação antioxidante, tal como os ácidos gordos polinsaturados, os pigmentos, as proteínas, as vitaminas, os polissacarídeos e carotenoides. Os florotaninos e os polissacarídeos das algas, possuem também uma atividade anti-inflamatória e anticoagulante (Meillisa *et al.*, 2015; Samarakoon e Jeon, 2012)

Quando os extratos de algas são obtidos por processos de baixo custo e amigos do ambiente, com recurso a solventes não tóxicos (tais como a água e o etanol), mostram atividade antioxidante e ausência de efeitos secundários, como a irritação cutânea. Os extratos protegem a oxidação lipídica dos cosméticos ricos em óleos, durante mais de 34 dias a uma temperatura de 50°C. Em comparação com antioxidantes sintéticos, os

extratos naturais referidos, podem ser adicionados em maior proporção devido às suas características não tóxicas (Balboa. *et al.*, 2014;Vinothkumar e Parameswaran, 2013).

A coenzima Q10 (Tabela 6) é um cofator importante na cadeia transportadora de elétrons e muito popular na indústria de cosméticos, devido às suas propriedades antioxidantes. A sua utilização é cada vez maior, podendo ser sintetizada quimicamente, ser semi-sintetizada ou obtida por conversão microbial, através de espécies marinhas como a *Altererythrobacter*, *Rhodobacter* e *Paracoccus spp.* (Murray *et al.*, 2013).

As extremozimas (Tabela 6) são obtidas a partir do *Thermus thermophilus*, uma bactéria termófila encontrada nas profundezas dos oceanos e um dos ingredientes ativos pesquisados pelos laboratórios Sederma. As bactérias *T. thermophilus* possuem mecanismo de defesa que as protegem das baixas temperaturas do seu habitat, com um complexo enzimático único e versátil, termoindutivo, termoestável e estável aos raios UV, transmitindo actividade antioxidante e capacidade protetora à pele, com proteção enzimática contra os radicais livres. A nível industrial é produzida uma solução fermentada de *Thermus thermophilus*, com propriedades desintoxicantes de aniões de superóxido, glutatona peroxidase e redução drástica dos danos provocados no ADN por indução dos raios UV-A. A estabilidade da solução é produzida por ativação pelo calor, proporcionando uma proteção que se adapta às condições ambientais. Quando se inicia um tratamento com esta solução, o aumento de stress em conjunto com as elevadas temperaturas e/ou exposição solar, aumentam ainda mais a sua ação protetora contra radicais livres. Esta não é no entanto a sua única ação terapêutica, promovendo uma alteração morfológica e diferenciação celular da pele com proteção dos fibroblastos, estimulação das ceramidas e formação de uma espécie de involucro, com o aumento da retenção da água e consequente hidratação (Lintner *et al.*, 2009).

Os Marinosomes[®] (Tabela 6), são lipossomas com base em estratos lipídicos marinhos que contêm um elevado valor em ácidos gordos polinsaturados. Estes lípidos possuem propriedades específicas que quando aplicados a nível tópico, se assemelham às características da pele. Esta mistura de lípidos é extraída de organismos marinhos e produzida pela empresa Phosphotech, contendo 68% de fosfatidilcolina e 23% de fosfatidiletanolamina, sendo que 50% destes ácidos gordos são ácidos gordos polinsaturados EPA e DHA, ao qual é adicionado α -tocoferol como antioxidante,

garantindo uma estabilidade de armazenamento de 1 mês (Moussaoui *et al.*, 2002). Durante muitos anos, os lipossomas foram excelentes veículos transportadores de aplicações cosméticas. Estes permitem a dissolução de ingredientes hidrossolúveis, podendo encapsular fármacos hidrossolúveis hidratados, ou originar uma matriz viscosa como suporte. Os ácidos eicosapentaenoicos (EPA) e docosa-hexaenóicos (DHA), são ácidos gordos que não estão presentes na epiderme, mas que são metabolizados por enzimas presentes na pele em metabolitos anti proliferativos e anti-inflamatórios, associados a uma larga variedade de benefícios contra inflamações e desordens da pele (Moussaoui *et al.*, 2002).

Tabela 6 – Espécies marinhas e os seus ingredientes bioativos (Lintner *et al.*, 2009;Giacomoni, 2008;Anitha *et al.*, 2014;Morganti e Morganti, 2008;Fan *et al.*, 2014;Samarakoon e Jeon, 2012;Meillisa *et al.*, 2015;Murray *et al.*, 2013;Balboaa. *et al.*, 2014;Moussaoui *et al.*, 2002)

Compostos Bioativos	Propriedades na cosmética	Organismos Marinhos	Referencia
Quitina	Hidratante, antioxidante, hemostática e cicatrizante, regeneração celular e proteção da homeostasia cutânea, transporte de substâncias ativas.	Artrópodes e o subfilo Crustáceos Moluscos Esponjas do mar Reino protista - foraminíferos, diatomáceas, celenterados, braquiópodes, poliquetas e pogonóforos	(Anitha <i>et al.</i> , 2014;Morganti e Morganti, 2008)
Quitosana	Hidratante, antioxidante, anti alérgico, antimicrobiano, hemostático e cicatrizante. Excelente excipiente, biocompatível e biodegradável.	Crustáceos	(Anitha <i>et al.</i> , 2014;Morganti e Morganti, 2008;Fan <i>et al.</i> , 2014)
Péptidos	Antioxidantes, hidratantes	Algas <i>Porphyra spp.</i> , algas Wakame	(Samarakoon e Jeon, 2012)
Ficoeritrina B	Antioxidante e anti-inflamatório	Algas <i>Arthospora spp.</i> e <i>Chorella</i>	(Samarakoon e Jeon, 2012)
Carotenoides	Antioxidante	Algas <i>Altererythrobacter spp.</i> , <i>Rhodobacter</i> e <i>Paracoccus spp</i>	(Murray <i>et al.</i> , 2013)

Micosporinas e aminoácidos de micosporinas	Antioxidantes e estimulantes de colagénio	Algas vermelhas <i>Gracilaria córnea</i> , <i>C. vulgaris</i>	(Murray <i>et al.</i> , 2013;Meillisa <i>et al.</i> , 2015)
Florataninos	Antioxidantes, anti-inflamatória e anticoagulante	Algas castanhas <i>Phaeophyceae</i>	(Meillisa <i>et al.</i> , 2015;Samarakoon e Jeon, 2012)
Coenzima Q10	Antioxidante	Bactérias <i>Altererythrobacter</i> , <i>Rhodobacter</i> e <i>Paracoccus spp</i>	(Murray <i>et al.</i> , 2013)
Extremozinas	Protetor solar, antioxidante, hidratante, desintoxicante e ação protetora da pele	Bactéria termófila <i>Thermus thermophilus</i>	(Giacomoni, 2008;Lintner <i>et al.</i> , 2009).
Marinsomes	Excipiente lipídico	Estratos lipídicos marinhos	(Moussaoui <i>et al.</i> , 2002)

2.3. Produtos naturais marinhos como suplementos alimentares

Atualmente, os consumidores estão bem cientes da relação que existe entre dieta alimentar, a saúde e a prevenção de doenças. Vários estudos mostram a relação entre as doenças crônicas e a alimentação, podendo a alimentação, contribuir para prevenir ou retardar a progressão de várias doenças crônicas, como por exemplo a arteriosclerose, as neoplasias e o alívio de inúmeros sintomas em pacientes com osteosclerose (Freitas *et al.*, 2012). Assim tem havido um enorme crescimento na pesquisa, no desenvolvimento e na comercialização de vários alimentos funcionais (nutracêuticos) e suplementos alimentares.

Os recursos marinhos são uma valiosa fonte de compostos com valor nutracêuticos (Tabela 7) possíveis de serem usados como ingredientes funcionais: OM3-FAs, quitinas, quitosanas, proteínas de peixe hidrolisadas, constituintes de algas, carotenoides, colagénio, taurina e outros compostos bioativos. Suplementos alimentares com ingredientes funcionais ou bioativos, tornaram-se alvo de grande interesse no desenvolvimento de novos alimentos para os consumidores conscientes do seu bem-estar e saúde, estando disponíveis em vários mercados, sobretudo no Japão, EUA e Europa (Freitas *et al.*, 2012).

Além do interesse científico no uso de compostos bioativos marinhos, existem ainda diversos desafios a nível das qualidades sensoriais, como o sabor, o aroma, a textura, a cor, etc., que necessitam de ser trabalhadas, conferindo-lhes boas características organoléticas que não comprometam o interesse por parte dos consumidores. O sabor está muitas vezes relacionado com a concentração de determinados compostos, sendo que esta concentração é importante para que os alimentos apresentem alguma ação bioativa. Vários estudos mostram que existe uma necessidade de correlação entre os ingredientes funcionais e o seu vetor, de forma a promover uma ligação aceitável (Freitas *et al.*, 2012). Um dos alimentos funcionais com maior sucesso encontra-se na indústria da panificação, com a introdução da alga *Undaria pinnatifida* no pão e seus derivados, elevando para 20% a aceitação de compostos como os aminoácidos e os ácidos gordos OM3-FAs, aumentando a sua atividade antioxidante (Freitas *et al.*, 2012). Estas novidades levaram também a um aumento de compostos EPA, DHA, importantes na redução de doenças cardiovasculares. No Japão, foram usados quitosanas como ingredientes funcionais de baixo teor em colesterol em vários alimentos como as batatas fritas, *noodles* (macarrão instantâneo) e pasta de feijão (Freitas *et al.*, 2012; Tahergorabi *et al.*, 2014).

Nos países do leste asiático e do Pacífico, existe uma longa tradição no consumo de algas. A nível europeu, estes produtos têm ganho um enorme valor, com especial particularidade em produtos espessantes e agentes gelificantes, como os alginatos, carragenanos e agar, conhecidos como ficocolóides. Inicialmente estes compostos eram extraídos das algas vermelhas e algas castanhas, com grande utilidade na alimentação de animais e aplicações industriais (Freitas *et al.*, 2012).

O teor proteico das macroalgas é em termos gerais, inferior ao existente nas microalgas, no entanto este pode variar com a espécie e com as condições de sazonalidade (Samarakoon e Jeon, 2012). As algas castanhas (*Laminaria digitata*, *Ascophyllum nodosum*, *Fucus vesiculosus* e *Himanthalia elongate*) possuem menor quantidade de proteínas (3 a 15% do seu peso seco), em relação às algas verdes e algas vermelhas (10 a 47% do seu peso seco). No entanto as algas castanhas possuem mais compostos fenólicos do que as algas vermelhas (*Palmaria palmate* e *Porphyra tenera*) e as algas verdes (*Ulva*) (Samarakoon e Jeon, 2012).

A valorização e a utilização de constituintes das algas castanhas *Sargassum muticum*, dá-se também pela extração de valiosos antioxidantes ativos. Estes efeitos podem ser encontrados em diversos extratos enzimáticos de sete algas castanhas comestíveis, como a *Ecklonia cava*, *Scytosiphon lomentaria*, *Ishige okamurae*, *Sargassum fullvelum*, *Sargassum horneri* e *Sargassum thunbergii*, na costa da Coreia do Sul. A alga verde *Ulva lactuca*, não possui frações fenólicas, mas possui outros componentes como polissacarídeos esteroides com propriedades bioativas. As algas vermelhas *Palmaria palmate*, a alga *Undaria pinnatifida* e a *Ulva fasciata* mostram alguma atividade sequestradora de radicais livres hidroxilo, peróxido e stress oxidativo, induzidos pelos raios UV-B (Samarakoon e Jeon, 2012).

A nível de aminoácidos, as algas marinhas possuem um enorme valor nutricional, sendo detetados 17 aminoácidos em proteínas hidrolisadas de dezoito espécies de algas, com especial foco para a lisina que aqui se encontra bem reportada e que normalmente é deficiente em plantas terrestres (Samarakoon e Jeon, 2012). O nível de distribuição destes aminoácidos revela variações pronunciadas entre algas como *Rhodophyceae*, *Chlorophyceae* e *Phaeophyceae*, no entanto outros estudos mostram que os ácidos aspárticos e glutâmicos, constituem uma larga fração dos aminoácidos das algas.

A taurina na sua forma mais simples, é outro dos aminoácidos encontrados nas algas marinhas e usada em diversos alimentos funcionais e suplementos alimentares. É encontrada em grandes quantidades nas algas vermelhas *Gelidium subcostatum* e *Grateloupia elliptic*, sobretudo quando comparada com as diversas espécies de algas verdes e castanhas. Já a glicoproteína lectina, é uma proteína extraída com um grupo de hidratos de carbono, possível de encontrar nas algas castanhas *Hizikia fusiformis* e na alga vermelha *P.yezoensis* (Samarakoon e Jeon, 2012).

A qualidade das proteínas e a sua digestibilidade são influenciadas pelas espécies de macro e microalgas, pelos seus períodos sazonais e por alguns fatores como os compostos fenólicos e polissacarídeos. Sendo que o consumo de macro e microalgas traz inúmeras vantagens quando adicionadas à nossa dieta alimentar diária, pois têm um elevado valor nutracêutico, com efeitos promotores da saúde. A associação de ingredientes funcionais comestíveis de macro e microalgas, são importantes nas

necessidades futuras de alimentos funcionais (Samarakoon e Jeon, 2012; Cunha. *et al.*, 2013).

As microalgas e as cianobactérias, são também muito ricas em vários compostos químicos com propriedades anti-inflamatórias, antialérgicas e analgésicas, um papel importante na nutrição humana. De entre as mais usadas estão as *Porphyrium sp.*, *Rhodella sp.* (microalgas), e a *Arthrospira sp.* (cianobactérias), que produzem polissacarídeos sulfatados usados como agentes antivirais e nutritivos, agentes preventivos no crescimento de células tumorais e em terapias com troca de iões (de Jesus Raposo *et al.*, 2013). Mas existem muitos outros compostos produzidos por algas marinhas unicelulares, referidos anteriormente, que são utilizados em aplicações para a saúde, como por exemplo ácidos gordos insaturados, esteroides, pigmentos, proteínas, enzimas e vitaminas que podem ser providenciadas se as algas forem consumidas como um todo (de Jesus Raposo *et al.*, 2013; Vinothkumar e Parameswaran, 2013).

A biomassa das microalgas, como a das *Chlorella vulgaris*, *Spirulina platensis* e *Isochrysis galbana*, é composta por muitos nutrientes essenciais com grande potencial como suplementos alimentares e aditivos alimentares. Estas possuem nas suas paredes, um grande valor de proteínas (63% do seu peso seco) e lípidos (17.16% do seu peso seco), incluindo os ácidos gordos polinsaturados EPA e HDA, tal como uma grande diversidade de sais minerais (Samarakoon e Jeon, 2012). As microalgas são compostas por um valor nutritivo muito importante para a nossa dieta alimentar, sobretudo se comparadas com as macroalgas ou outras plantas terrestres. As microalgas como as espécies *Spirulina* e *Aphanizomenon*, são comestíveis e usadas há milhares de anos por muitas culturas do Pacífico (Samarakoon e Jeon, 2012).

Microalgas como a *S. platensis* tem sido observadas e investigadas, devido ao elevado valor quantitativo e qualitativo de proteínas (60 a 70% do seu peso seco), com um dos maiores níveis de aminoácidos de maior biodisponibilidade (Samarakoon e Jeon, 2012). As microalgas azuis-verdes *Synechococcus spp.* e as algas vermelhas *Porphyridium cruentum*, estão descritas como algas que possuem ficobiliproteínas, usadas normalmente como corantes alimentares no fabrico de gomas, produtos laticínios, geleias e gelados, mas também em produtos que tem sido comercializados pela IF,

como os comprimidos, cápsulas e suplementos alimentares com β -carotenos e ficocianina (Samarakoon e Jeon, 2012; Mazarrasa *et al.*, 2014).

Os componentes bioativos extraídos dos moluscos também já provaram ser vitais no desenvolvimento de alimentos funcionais. Os moluscos da família *Mytilidae* e os gêneros *Mytilus* e *Perna*, são os mais usados na dieta alimentar de muitas populações, garantindo elevados níveis de proteínas, ácidos gordos polinsaturados ômega-3, iodo e hidratos de carbono. Ao longo dos anos, muitos foram os estudos realizados sobre os compostos bioativos dos moluscos, e trazidos para o mercado, como por exemplo o Lyprinol® e o Seatone® suplementos alimentares contendo lípidos extraídos dos mexilhões de lábios verdes, *P. canaliculus*, que são vendidos por todo mundo como um medicamento anti-inflamatório e anti artrítico (Grienke *et al.*, 2014).. Os referidos suplementos alimentares foram desenvolvidos após a constatação de que os povos Maori que vivem junto à costa marítima da Nova Zelândia e Austrália, e que consomem uma grande quantidade de *P. canaliculus* apresentam muito menos problemas osteoartríticos que os povos Maori que viviam no interior das ilhas. Os moluscos são vistos como fontes de compostos bioativos com propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas e agentes anticancerígenos (Grienke *et al.*, 2014).

A qualidade de lípidos presente no óleo dos moluscos compreende ésteres de esteróis, triglicerídeos, ácidos gordos saturados e insaturados, carotenoides, esterol e lípidos polares, havendo no total 90 ácidos gordos como componentes do Lyprinol®. O mecanismo de ação dos anti-inflamatórios provenientes dos óleos do *P. canaliculus*, está ligado à habilidade de inibir a produção de mediadores inflamatórios, atuando como enzimas chave na cascata de ácido araquidônico (Grienke *et al.*, 2014).

Na indústria do peixe, o processamento de peixe cru em produtos alimentares, gera grandes quantidades de subprodutos que contêm proteínas e lípidos. Quando recuperadas, estas proteínas e lípidos são uma fonte rica em nutrientes para os seres humanos, podendo por conseguinte ser utilizados no desenvolvimento de produtos alimentares destinados ao consumo humano. Nos homogeneizados de músculos de peixes, estes nutrientes estão presentes na forma de agregados e mantidos juntos por interações fracas de proteína-proteína. As proteínas isoladas dos peixes, podem ser usadas como agentes gelificantes, no desenvolvimento de produtos alimentares

funcionais com ingredientes nutracêuticos, tais como ácidos gordos omega3, fibras dietéticas e como substitutos de sal (Tahergorabi et al., 2014). Estes ingredientes nutracêuticos demonstraram benefícios para a saúde, especialmente para doenças cardiovasculares. Neste seguimento, a preferência por produtos alimentares marinhos vai na importância de reduzir ou substituir a presença de quantidades elevadas de cloreto de sódio (NaCl) nos produtos cárneos, por outros cátions como o K^+ , Mg^+ e Ca^{2+} (Tahergorabi et al., 2014).

A domesticação da biodiversidade marinha é um fenómeno recente, estando em crescimento o desenvolvimento das biotecnologias e biologias tal como a diversificação de fontes biológicas na produção de novos e sofisticados produtos. A descoberta de novas espécies está a abrandar (0.93% ao ano), enquanto a domesticação de organismos marinhos cresce 3% por ano, o interesse comercial em PNM e o registo de patentes de genes marinhos crescem 4 e 12 % por ano, respetivamente enquanto o crescimento de aquaculturas cresce 7% ao ano (Mazarrasa *et al.*, 2014). Os maiores produtores mundiais de algas são o Japão, a China, o Chile, a Coreia do sul e as Filipinas, com as aquaculturas de macroalgas, peixes e camarão a apresentarem o maior crescimento. Os países que mais investem na pesquisa de novas culturas de algas são a Espanha, Itália, França, África do Sul, Taiwan, Irlanda, Rússia, Malásia, ilhas Fiji, Vietname, Tanzânia, Madagáscar, Ilhas Salomão e Namíbia, dando também um bom contributo na sua produção (Mazarrasa *et al.*, 2014). Nos países asiáticos, a cultura de algas marinhas faz parte da sua História, no qual a alga Kelp (*Laminaria* spp.) é o ingrediente mais usado na alimentação. Como foco de grande atenção por parte da comunidade científica, estão também as algas *Porphyra*, *Ulva*, *Laminaria*, *Undaria* e *Gracilaria*, devido à sua utilização na alimentação humana, medicina, indústria química e farmacêutica (Mazarrasa *et al.*, 2014).

Os organismos marinhos como fonte de compostos bioativos.

Tabela 7 - Ingredientes funcionais marinhos com potenciais aplicações na alimentação

(Freitas *et al.*, 2012)

Ingredientes funcionais	Funcionalidade	Aplicações potenciais na alimentação
Quitinas, quitosanos, quitoligosacarídeos e derivados	Redução da absorção de lípidos. Atividade anti tumoral Atividade antibacteriana e antifúngica Atividade anti Alzheimer	Agentes gelificantes. Agentes emulsionante Conservantes Fibras dietéticas
Proteínas: colagénio, gelatina, albumina, protamina Péptidos bioativos Aminoácidos: taurina	Atividade anticoagulante Atividade antioxidante Atividade antibacteriana Atividade anti hipertensora	Agentes estabilizadores e espessantes Suplementos proteicos Agentes gelificantes
Lípidos: ácidos gordos omega3	Redução de doenças cardiovasculares Redução de artrites e hipertensão Melhoras neurológicas e da visão	Usados no fabrico de pão e em produtos de confeção Cápsulas de óleo de peixe com potencial de serem usadas em outros produtos alimentares
Pigmentos: carotenoides, clorofila e ficobilina Compostos fenólicos: floró taninas	Percursos vitamínicos Atividade anti carcinogénica Atividade Anti-inflamatória, antioxidante e anti idade Redução dos riscos de diabetes (tipo II)	Corantes alimentares, Antioxidantes alimentares.
Polissacarídeos: alginatos, carragenanos, agar, fucanos, exopolissacarídeos	Atividade anticoagulante Atividade antibacteriana, antiviral e antifúngica Atividade anti-inflamatória	Estabilizadores, espessantes e emulsionantes Agentes gelificantes Gelatinas alimentares

III. Conclusões

Os organismos marinhos existem desde os primórdios da história. No início eram vistos como simples constituintes da alimentação das populações que habitavam junto à costa marítima ou zonas aquáticas como rios, estuários ou lagos. Com a evolução dos tempos estes foram ganhando uma nova importância e a IF começou a pesquisá-los com o objetivo de descobrir novos compostos bioativos que pudessem fazer parte de novos PNM com atividade farmacológica. A exploração dos oceanos era difícil e os meios tecnológicos escassos, sendo que apenas os organismos de fácil coleta eram alvo de investigação.

Os primeiros compostos aprovados pela FDA foram a citarabina (Cytosar-U[®] e Depocyt[®]) e a vidarabina (Vira-A[®]), usados no tratamento de leucemias e como agente antivírico, respetivamente. Passado mais de 30 anos e já no novo milénio, foram aprovados novos compostos bioativos como o ziconotide (Prialt[®]), o trabectedin (Yondelis[®]), eribulin mesilato (Halaven[®]), o brentuzimab vedotin (Adcetris[®]), os ésteres etílicos de ácidos gordos-Omega-3 (Lovaza[®]). Atualmente o número de novos compostos bioativos isolados a partir de organismos marinhos e em fase de ensaios clínicos é de 26 novas moléculas, centenas encontram-se em fase de ensaios pré clínicos e se contarmos com investigação realizada pelas Universidades de todo Mundo, este número pode subir até à ordem dos milhares.

No presente trabalho pudemos observar que Portugal é um país constituído por inúmeras praias, estuários, rios e canhões submarinos, possui uma macrofauna rica na biodiversidade de peixes (o carapau *Trachurus trachurus*, a pescada *Merluccius merluccius*, a sardinha *Sardina pilchardus* e a cavala *Scomber colias*), crustáceos (*Desmosomatidae*), bivalves (*Yoldiidae* e *Nuculídea* e *Thyasiridae*), cefalópodes (*Octopus vulgaris*) e poliquetas (*Siboglinidae*, *Spionidae* e *Ampharetidae*). A flora é constituída por um grande número de algas e ervas marinhas, com especial destaque para as espécies *Cymodocea nodosa*, *Zostera noltii* e *Undaia pinnatifida*.

Se os fármacos são uma parte fundamental na saúde, os produtos cosméticos, cosmeceúticos, suplementos alimentares e nutracêuticos, são muito importantes na prevenção da mesma. As pessoas são expostas diariamente a fatores que danificam a

saúde da pele, provocando-lhe danos e modificações a nível da epiderme que aceleram o seu envelhecimento. Os compostos bioativos de origem marinha possuem excelentes propriedades hidratantes e antioxidante que potenciam a regeneração celular e a proteção da homeostasia cutânea, desempenhando ainda um papel importante no transporte de compostos bioativos. Dos PNM com maior relevância, fazem parte as quitinas, as quitosanas, os peptídeos, a ficoeritrina, os carotenoides, micosporinas, os florataninos, a coenzima Q10, as extremozinas e as *Marinosomes*[®].

A nível dos suplementos alimentares e produtos nutracêuticos, países como o Japão, a China, a Nova Zelândia, a Austrália, entre outros, consomem PNM como um ato cultural que fazem parte da sua dieta alimentar, acreditando nos seus poderes nutritivos, preventivos e curativos. Já os países Europeus, os EUA e o Canadá estão a dar os primeiros passos no consumo de PNM. Os organismos marinhos como as algas, as cianobactérias, os crustáceos, os moluscos e os peixes, são ricos em compostos bioativos como os OM3-FAs, inúmeras proteínas, aminoácidos e polissacarídeos, entre outros. Apresentam também propriedades antioxidantes, gelificantes, conservantes e emulsionantes, sendo utilizados na produção de vários alimentos como pão, batatas fritas, *noodles* ou pasta de feijão.

Vários estudos epidemiológicos indicam que o consumo de organismos marinhos como peixes e seus derivados previne o aparecimento de diversas doenças cardiovasculares, oncológicas e osteoartroses, e ainda estimulam o sistema imunológico e neurológico. A Organização Mundial de Saúde recomenda um consumo regular de peixe, pelo menos uma a duas vezes por semana.

IV. Bibliografia

- Afonso., C., *et al.* (2013). Evaluation of hazards and benefits associated with the consumption of six fish species from the Portuguese coast. *Journal of Food Composition and Analysis*, 32, pp. 59–67.
- Anitha, A., *et al.* (2014). Chitin and chitosan in selected biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 39, pp. 1644-1667.
- Balboaa., E. M., *et al.* (2014). Potential of antioxidant extracts produced by aqueous processing of renewable resources for the formulation of cosmetics. *Industrial Crops and Products*, 58, pp. 104-110.
- Barter, P. e Ginsberg, H. N. (2008). Effectiveness of combined statin plus omega-3 fatty acid therapy for mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol*, 102, pp. 1040-1045.
- Cardoso., I., *et al.* (2011). Fish assemblages of small estuaries of the Portuguese coast: A functional approach. *Estuarine, Coastal and Shelf Science*, 93, pp. 40-46.
- Costa-Lotufo, L. V., *et al.* (2009). Marine Organisms as a Source of New Pharmaceuticals: History and Perspectives. *Quimica Nova*, 32, pp. 703-716.
- Costas., S., *et al.* (2012). Sand invasion along the Portuguese coast forced by westerly shifts during cold climate events. *Quaternary Science Reviews*, 42, pp. 15-28.
- Cunha, M. R., *et al.* (2011). Biodiversity of macrofaunal assemblages from three Portuguese submarine canyons (NE Atlantic). *Deep-Sea Research II*, 58, pp. 2433-2447.
- Cunha., A. H., Assis., J. F. e Serrão., E. A. (2013). Seagrasses in Portugal: A most endangered marine habitat. *Aquatic Botany*, 104, pp. 193-203.
- Cunha., A. H., Assis., J. F. e Serrão., E. A. (2014). Reprint of “Seagrasses in Portugal: A most endangered marine habitat”. *Aquatic Botany*, 115, pp. 3-13.

- De Jesus Raposo, M. F., De Morais, R. M. e De Morais, A. M. (2013). Health applications of bioactive compounds from marine microalgae. *Life Sci*, 93, pp. 479-486.
- Donia, M. e Hamann, M. T. (2003). Marine natural products and their potential applications as anti-infective agents. *Lancet Infectious Diseases*, 3, pp. 338-348.
- Fan, L., *et al.* (2014). Transglutaminase-catalyzed grafting collagen on chitosan and its characterization. *Carbohydr Polym*, 105, pp. 253-259.
- França., S., Costa., M. J. e Cabral., H. N. (2011). Inter- and intra-estuarine fish assemblage variability patterns along the Portuguese coast. *Estuarine, Coastal and Shelf Science*, 91, pp. 262-271.
- Freitas, A. C., *et al.* (2012). Marine biotechnology advances towards applications in new functional foods. *Biotechnol Adv*, 30, pp. 1506-1515.
- Gamito., R., *et al.* (2015). Are regional fisheries' catches changing with climate? *Fisheries Research*, 161, pp. 207-216.
- Giacomoni, P. U. (2008). Advancement in skin aging: the future cosmeceuticals. *Clin Dermatol*, 26, pp. 364-366.
- Glaser, K. B. e Mayer, A. M. S. (2009). A renaissance in marine pharmacology: From preclinical curiosity to clinical reality. *Biochemical Pharmacology*, 78, pp. 440-448.
- Grienke, U., Silke, J. e Tasdemir, D. (2014). Bioactive compounds from marine mussels and their effects on human health. *Food Chem*, 142, pp. 48-60.
- Haefner, B. (2003). Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates. *Drug Discovery Today*, 8, pp. 536-544.
- Lintner, K., *et al.* (2009). Cosmeceuticals and active ingredients. *Clin Dermatol*, 27, pp. 461-468.

- Lloret, J. (2010). Human health benefits supplied by Mediterranean marine biodiversity. *Mar Pollut Bull*, 60, pp. 1640-1646.
- Martins., R., Quintino., V. e Rodrigues., A. M. (2013). Diversity and spatial distribution patterns of the soft-bottom macrofaunam communities on the Portuguese continental shelf. *Journal of Sea Research*, 83, pp. 173–186.
- Martins., R., *et al.* (2014). Diversity, distribution and ecology of benthicmolluscan communities on the Portuguese continental shelf. *Journal of Sea Research*, 93, pp. 75-89.
- Mayer, A. M., *et al.* (2011). Marine pharmacology in 2007-8: Marine compounds with antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the immune and nervous system, and other miscellaneous mechanisms of action. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 153, pp. 191-222.
- Mayer, A. M., *et al.* (2013). Marine pharmacology in 2009-2011: marine compounds with antibacterial, antidiabetic, antifungal, anti-inflammatory, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action. *Mar Drugs*, 11, pp. 2510-2573.
- Mayer, A. M. S. Marine Pharmacology – Clinical Development; Disponível em <http://marinepharmacology.midwestern.edu/clinPipeline.htm>. Consultado em 12/10/2014
- Mayer, A. M. S., *et al.* (2010). The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective. *Trends in Pharmacological Sciences*, 31, pp. 255-265.
- Mazarrasa, I., *et al.* (2014). Global unbalance in seaweed production, research effort and biotechnology markets. *Biotechnol Adv*, 32, pp. 1028-1036.
- Meillisa, A., Woo, H. C. e Chun, B. S. (2015). Production of monosaccharides and bio-active compounds derived from marine polysaccharides using subcritical water hydrolysis. *Food Chem*, 171, pp. 70-77.

- Moreno., A., *et al.* (2014). Essential habitats for pre-recruit *Octopus vulgaris* along the Portuguese coast. *Fisheries Research*, 152, pp. 74- 85.
- Morganti, P. e Morganti, G. (2008). Chitin nanofibrils for advanced cosmeceuticals. *Clin Dermatol*, 26, pp. 334-340.
- Moussaoui, N., Cansell, M. e Denizot, A. (2002). Marinosomes, marine lipid-based liposomes: physical characterization and potential application in cosmetics. *Int J Pharm*, 242, pp. 361-365.
- Murray, P. M., *et al.* (2013). Sustainable production of biologically active molecules of marine based origin. *N Biotechnol*, 30, pp. 839-850.
- O'connell, A. E., *et al.* (2014). Successful desensitization to brentuximab vedotin after anaphylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 14, pp. e73-75.
- Rubal., M., *et al.* (2013). Increasing sea surface temperature and range shifts of intertidal gastropods along the Iberian Peninsula. *Journal of Sea Research*, 77, pp. 1-10.
- Samarakoon, K. e Jeon, Y.-J. (2012). Bio-functionalities of proteins derived from marine algae — A review. *Food Research International*, 48, pp. 948-960.
- Scarpace, S. L. (2012). Eribulin mesylate (E7389): review of efficacy and tolerability in breast, pancreatic, head and neck, and non-small cell lung cancer. *Clin Ther*, 34, pp. 1467-1473.
- Schulz, M., *et al.* (2013). A multi-criteria evaluation system for marine litter pollution based on statistical analyses of OSPAR beach litter monitoring time series. *Marine Environmental Research*, 92, pp. 61-70.
- Tahergorabi, R., Matak, K. E. e Jaczynski, J. (2014). Fish protein isolate: Development of functional foods with nutraceutical ingredients. *journal of functional foods*, pp. 1-11.

- Veiga, P., *et al.* (2014). The invasive kelp *Undaria pinnatifida* (Laminariales, Ochrophyta) along the north coast of Portugal: distribution model versus field observations. *Mar Pollut Bull*, 84, pp. 363-365.
- Vidotti, E. C. e Rollemberg, M. D. C. (2004). Algae: From aquatic environment economy to bioremediation and analytical chemistry. *Quimica Nova*, 27, pp. 139-145.
- Vinothkumar, S. e Parameswaran, P. S. (2013). Recent advances in marine drug research. *Biotechnol Adv*, 31, pp. 1826-1845.
- Younes, A., *et al.* (2013). Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol*, 14, pp. 1348-1356.