

COMUNICACION CORTA

Compuestos de origen marino con efecto anti-inflamatorio

Miguel D. Fernández Pérez, Mirtha Llanio Villate, Edita Mustelie Tamayo, Betty Cabrera Martínez y Abimael D. Rodríguez Rodríguez*

Departamento de Farmacología, Centro de Bioactivos Marinos, Loma y 37 Alturas del Vedado, Plaza de la Revolución, Código Postal 10600, Ciudad de La Habana, Cuba, *Departamento de Química, Universidad de Río Piedras, Puerto Rico.

Recibido: 18 de junio de 1997. Aceptado: 2 de abril de 1998.

Palabras clave: anti-inflamatorio, marino, fosfolipasa A_2 , prostaglandinas, leucotrienos, edema.
Key words: anti-inflammatory, marine, phospholipase A_2 , prostaglandins, leucotriens, oedema.

En las últimas décadas, se comenzó a buscar anti-inflamatorios no esteroideos a partir de organismos marinos. Así, De Silva y Scheuer¹ obtuvieron el manoalido a partir de la esponja *Luffariella variabilis* y Albizati y col.² el luffariellolido a partir de la misma esponja. Del coral *Eunicea fusca*, se obtuvo el fuscosido³ y de las *Pseudoterogorgia bipinata* y *elisabethae*,⁴ las pseudoterocinas A y E.

En 1995, los autores realizaron un pesquaje de 20 extractos obtenidos a partir de esponjas, gorgonias y algas cubanas, en un grupo de los cuales se detectó actividad anti-inflamatoria y analgésica.⁵

El objetivo de este trabajo fue comprobar el efecto anti-inflamatorio de diferentes compuestos de origen marino.

Con tales propósitos, se realizó la evaluación de 10 compuestos en tres modelos diferentes.

a) Inhibición de fosfolipasa A_2 de veneno de abejas por cromatografía de capa delgada. Este ensayo se realizó mediante una modificación de la técnica de León y col.⁶ para detectar actividad fosfolipasa. El resultado fue cualitativo.

b) Inhibición del edema de la oreja del ratón inducido por aceite de croto.⁷ Tanto el inductor como el compuesto a evaluar (125 y 60 μg /oreja), se aplicaron tópicamente. A las 6 h de la aplicación del irritante, se realizaron "ponchetes" en ambas orejas de los animales, los que se pesaron. La diferencia de peso entre

los dos "ponchetes", se tomó como una medida de la inflamación.

c) Inhibición del edema de la oreja del ratón inducido por ácido araquidónico.⁸ Esta técnica se realizó de igual forma que la anterior con la diferencia de que en ella se utilizó una sola dosis del compuesto (125 μg /oreja) y que los "ponchetes" en las orejas, se realizaron 1 h después de haber aplicado el irritante.

Los resultados de ambos modelos se analizaron estadísticamente mediante la prueba U-Mann Whitney.

En el modelo de inhibición de fosfolipasa A_2 de veneno de abejas, ninguno de los compuestos ensayados tuvo efecto. El hecho de que esta enzima fuera sólo de esta fuente, impide la posibilidad de que los compuestos puedan demostrar mayor especificidad, lo que también pudiera explicar que ninguno resultara efectivo en este ensayo.

Es conocido que no todas las fuentes de fosfolipasa A_2 son inactivadas por un mismo compuesto. En este sentido, se demostró en un estudio comparativo que la acción del monoalido sobre la actividad de esta enzima obtenida del homogenado celular parece ser menos sensible que sobre la misma enzima proveniente de venenos.⁹

En el modelo del edema de la oreja de ratón por aceite de croto, ocho de los compuestos ensayados en la dosis de 125 μg /oreja inhibieron la inflamación. Por ello, se decidió repetir el ensayo aplicando los compuestos a evaluar en dosis de 60 μg /

oreja. En este caso, sólo cinco compuestos inhibieron la inflamación (Tabla 1). El irritante utilizado provoca la formación de prostaglandinas a través de la vía ciclooxigenasa,⁷ por lo que la inflamación producida por él, representa una medida de la formación de estos mediadores inflamatorios y, por consiguiente, los compuestos que la inhiben se presentan como posibles anti-inflamatorios.

En el edema de la oreja de ratón inducido por ácido araquidónico, sólo se evaluaron los compuestos a la dosis de 125 μg /oreja (Tabla 1). Según se pudo observar, seis de ellos inhiben la inflamación en este modelo que se produce fundamentalmente, a través de la vía lipooxigenasa por lo que los mediadores resultantes son los leucotrienos.³

De los resultados se pudo inferir que, aunque ninguno de los compuestos ensayados inhibe la fosfolipasa A_2 , eso no implica que sus efectos anti-inflamatorios no sean importantes, ya que algunos como el fuscosido, no actúan a este nivel del proceso inflamatorio, sino en los siguientes.³

Los compuestos glycoside B, briarein D y J, briarellin A y euniolide diepoxido inhiben el edema de la oreja inducido por los dos irritantes, lo que se corresponde con los efectos obtenidos por otros anti-inflamatorios de origen marino como el manoalido y el escalaradial.⁹

Existe un grupo de anti-inflamatorios duales entre los que se encuentra la fenidona, el BW755C, el

Tabla I. Resultados de la evaluación de los compuestos en los modelos de edema de la oreja.

Compuesto	Acido araquidónico (125 µg/oreja)	Inhibición (%)	Aceite de croto (125 µg/oreja)	Inhibición (%)	Aceite de croto (60 µg/oreja)	Inhibición (%)
Control	7,8 ± 0,75	—	7,9 ± 0,98	—	10,28 ± 1,18	—
Glycoside B	0,63 ± 0,49**	92	1,86 ± 0,59**	77	5,88 ± 0,87*	43
Erythrolide D	6,1 ± 2,1	22	2,9 ± 0,6**	63	5,44 ± 0,85*	47
Briarein D	2,83 ± 0,83*	64	2,84 ± 0,92*	64	6,2 ± 0,91	40
Briarein J	2,33 ± 0,29*	70	2,74 ± 0,96 *	65	3,8 ± 1,17*	63
Mezcla de ácidos empalmericos	4,3 ± 2,8	45	2,74 ± 1,56 *	65	6,24 ± 0,96	39
Briarellin A	2,83 ± 0,61*	64	3,24 ± 0,72*	59	6,22 ± 1,05	39
Acido metiléster pseudoplexaurico	0,76 ± 0,57**	90	4,32 ± 0,74	45	6,44 ± 1,63	37
Euni A	8,36 ± 1,28	-7	3,62 ± 1,03*	54	2,04 ± 1,3**	80
Euni B	5,66 ± 3,3	27	2,46 ± 0,47*	69	6,78 ± 1,21	34
Euniolide diepoxido	1,8 ± 2,1**	77	4,16 ± 0,8	47	3,06 ± 1,3*	70
Indometacina (250 µg/oreja)	—	—	1,88 ± 0,96**	76	—	—
NDGA (600 µg/oreja)	4,04 ± 0,85*	48	—	—	—	—

n = 6. * p < 0,05. ** p < 0,01.

Los resultados se expresan como X ± EEM.

NDGA, etc., que son inhibidores tanto de la vía lipooxigenasa como de la ciclooxigenasa. Estos son moderadamente activos en el modelo del edema de la oreja inducido por ácido araquidónico y poco activos en el modelo del edema de la oreja inducido por aceite de croto.⁸ No sería de extrañar que algunos de los compuestos ensayados presenten estas características por lo que debieran realizarse otros estudios que permitan corroborar este efecto.

BIBLIOGRAFIA

1. De Silva E.D. and Scheuer P.J. Manoalide, an antibiotic sesterterpenoid from the marine sponge *Luffariella variabilis* (Polejaeff). *Tetrahedron Lett*, 21, 1611, 1980.
 2. Albizzati K.F., Holman T., Faulkner D.J., Glaser K.B. and Jacobs R.S. Luffariellolide, an anti-inflammatory sesterterpene from the marine sponge

Luffariella sp. *Experientia*, 43, 949, 1987.
 3. Jacobs R.S., Bober M.A., Pinto I., Williams A.B., Jacobson P.B. and de Carvalho M.S. Pharmacological studies of novel marine metabolites In: Attaway, D.H. and Zaborsky, O.R. *Marine Biotechnology*. Plenum Press. New York, 77-99, 1993.
 4. Luedke E.S. The identification and characterization of the pseudopterolins: anti-inflammatory agents isolated from the gorgonian coral *Pseudopterogorgia elisabethae*. Ph D. Thesis. University of California, Santa Barbara, California, 1990.
 5. Llanio M., Fernández M.D., Concepción A.R., Mustelie E., Cabrera B., Pérez M., Cuquerella E., Aneiros A. *Pesquisaje de propiedades antiinflamatorias-analgésicas en extractos de origen marino*. XII Seminario Científico del Centro Nacional de Investigaciones Científicas, junio, 1995.
 6. León O.S., Sánchez N., Mustelie E., Henriques R.D. Estudio de algunos

componentes lipídicos y su composición en ácidos grasos de la gorgonia *Plexaura homonalla*. *Revista Ciencias Biológicas*, Academia de Ciencias de Cuba, 12, 3, 1984.
 7. Tubaro A., Dri P., Melato M., Mulas G., Bianchi P., Del Negro P., Della Loggia R. In the croton oil ear test the effect of non steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are dependent on the dose of the irritant. *Agents and Actions*, 19, 371, 1986.
 8. Pignat W., Kunzle R., Bottcher I. How specific is the arachidonic acid-induced mouse ear oedema for lipoxygenase (LO)- and cyclooxygenase (CO)-inhibitors? *Agents and Actions*, 19, 368, 1986.
 9. Wylie B.L., Ernst N.B., Grace K.J.S., Jacobs R.S. Marine natural products as phospholipase A₂ inhibitors. In: Uhl W., Nevalainen T.J. and Buchler M.W. *Basic and Clinical Aspects in Inflammatory Diseases*. Prog Surg Basel, Karger, Germany, 146-152, 1997.