

Burçin Ergene\*

Belma Konuklugil\*\*

\*Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

\*\*Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Eczacılık  
Fakültesi

# Denizler Yeni İlaç Kapısı mı?

Günümüzde pek çok hastalığın tedavisi bulunsa da, bazı kanser türlerinin, HIV ve viral hepatit gibi virüslerin neden olduğu hastalıkların, ağır mantar hastalıklarının, birtakım kalp-damar bozukluklarının ve bunlar gibi daha pek çok hastalığın tedavisi hâlâ bulunamadı. Bu nedenle, bu gibi hastalıkların tedavisinde kullanılacak yeni bileşikler bulmak için yapılan araştırmalar devam ediyor.



**D**oğadaki yapısal çeşitlilik, yeni ve etken bileşiklerin bulunmasında araştırmacılara yardımcı oluyor. Doğal kaynaklı ürünler, pek çok hastalığa karşı etkili ilaçların üretiminde, yani tedavi amaçlı kullanıldığı gibi etkili bileşiklerin sentezlenmesi için bir model aynı zamanda.

Geçtiğimiz yüzyılın sonlarına doğru, denizlerin ve okyanusların yeni etken bileşiklerin elde edilmesi için önemli bir kaynak olduğu ortaya çıktı. Deniz canlıları düşmanlardan korunmak, üremeye yardımcı olmak için ya da buna benzer amaçlarla farklı kimyasal yapıya ve biyolojik etkinliğe sahip maddeler üretir. Bu bileşiklerin bir kısmı tedavi amacıyla kullanılırken, bir kısmı üzerinde de klinik araştırmalar devam ediyor. Bu çalışmalar sayesinde, her yıl yeni bileşiklerin bulunma olasılığı var. Bununla birlikte, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılacak deniz kaynaklı ürünlerin üretiminde karşılaşılan en önemli sorunlardan

1971 yılında William R. Kem, Bernard C. Abbott ve Robert M. Coates (ABD) adlı araştırmacıların yapısını açıkladığı “anabazin” adlı bir bileşik, Rhynchocoela (hortumlu solucanlar) şubesine ait bir deniz solucanından elde edilen nörotoksik bir bileşikti. Ancak, 1987 yılında bu yapıdaki bileşiklerin Alzheimer ve Parkinson tedavisinde etkili olabileceği anlaşılınca kadar, bu bileşikle ilgili araştırmalar ilerletilmedi. Daha sonra yapılan çalışmalar sonucunda, Alzheimer tedavisi için klinik çalışmaları başlatılan “GTS-21” (DMXB-A) adlı madde sentezlendi. 2006 yılında bu bileşik üzerinde Alzheimer ile ilgili olarak yapılan klinik çalışmalarda hastalar üzerinde denenme aşamasına gelindi. Bunun yanında hiperaktivite bozukluğu olan hastalarda güvenli kullanımın geliştirilmesiyle ilgili incelemeler de başlatıldı. Ayrıca, bu bileşiğin şizofreni tedavisiyle ilgili olarak klinik çalışmaları da devam ediyor.

Süngerlerdeki biyolojik etken maddeler diğer deniz canlılarından daha fazla. Üzerinde araştırma yapılmış sünger türlerinin %10’undan fazlası hücreyi zehirleyici (sitotoksik) özellik göstermiş. Bu da yeni ilaçların üretimi için umut verici olarak kabul edilebilir. Karayip denizinden çıkarılan bir sünger türünden (*Cryptotethia crypta*, Tethyidae) elde edilen “spongouridine” ve “spongothymidine” adlı bileşikler deniz canlılarından elde edilen ilk bileşikler olmuş. Bu durum, uçuğa (*Herpes simplex* enfeksiyonu) karşı kullanılan “adenine arabinosid (ARA-A)” adlı maddenin (vidarabin, thilo) ve lösemi tedavisinde kullanılan “cytosine arabinosid (ARA-C)” adlı maddenin (cytarabin, alexan, udicil) sentezi için model oluşturmuş. 1969 yılında Alfred J. Weinheimer ve Robert L. Spraggins (ABD) adlı araştırmacıların, bir mercandan (*Plexaura homomalla*) iltihabi rahatsızlıkların, ateşin ve ağrıların giderilmesinde önemli rolü olan prostoglandin grubu maddeleri elde etmesiyle, denizler biyolojik olarak etken maddelerin araştırılması açısından daha da önem kazandı.



Fotoğraf: Bülent Gözcelioğlu

biri, doğal ortamdan elde edilen canlılardan düşük miktarda etken madde elde edilebilmesi. Bu sorun, etken maddenin sentezi ya da yarısentezi yoluyla çözülebilir. “Bioprospecting” (türlerin genetik ve kimyasal özellikleri açısından araştırılması) alışılmadık, yeni bir şeyler keşfetmek için en iyi yöntem. Çünkü yeni türler ve yeni cinsler genellikle beraberinde yeni tip kimyasal maddeler ve kimyasal etkiler getirir. Hatta daha önce keşfedilmemiş türlerin, insanlarda hastalık yapabilecek mikroorganizmalara karşı etkili olabileceği düşünülüyor. Son yirmi yıl içerisinde keşfedilmiş ve tedavi amacıyla kullanılacak yeni maddelerin kaynağı olarak deniz canlıları ilk sırada yer alıyor.

Hendrik Luesch (Hawaii) ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada mavi-yeşil alglerin bir türü olan *Lyngbya majuscula*’dan “depsipeptit lyngbyabellin A” adlı yeni bir bileşik elde edip yapısını çözerek sitotoksik etki gösterdiğini belirlediler. Bunun gibi, olası faydaları açısından umut verici birçok bileşik yakında üretilecektir. *Conus* cinsi deniz salyangozundan elde edilen “conotoxin MVIIA” (ziconotid) adlı bileşik ağrı kesici ve iltihap giderici olarak kullanılıyor. Denizden elde edilen başka bir doğal üründen, tunicatlardan (tulumlu hayvanlar) elde edilen “Ecteinascidin743” (ET 743) adlı bileşik. Klinik araştırmaları sonlanmak üzere olan bileşik, kansere karşı etki gösteren bir ilaç.

## İlaçlar Nasıl Geliştiriliyor?

İlaçların geliştirilmesini etkin madde bulunması, klinik öncesi aşama ve klinik aşama olarak üç ayrı bölümde incelemek mümkün. Eskiden ilaçlar mikroorganizmalardan (örneğin antibiyotikler), bitkilerden (örneğin alkaloidler), hayvanlardan (örneğin insülin) ve insanlardan (örneğin kan ürünleri) yani tümüyle doğal kaynaklardan elde edilirdi. Kimyasal sentez yöntemlerinin gelişmesi sonucu, artık ilaçların büyük kısmı sentez ve yarisentez yöntemiyle üretiliyor. Yarisentetik ürünlerde doğal kaynaklı etkin madde başlangıç maddesi olarak kullanılıp bundan sonra etkin madde üzerinde kimyasal değişiklikler yapılır. Organizmanın karmaşıklığı düşünülürse ilaç tasarımının zorlukları görülebilir. Bu zorlukların yanı sıra sentezi yapılan on binlerce bileşikten ancak birkaçı ilaç olarak kullanılabilir. Bu nedenle ilaç tasarımının akılcı olarak yapılması zorunlu. İnsan vücudundaki birçok düzeneğin ve bunların hastalıklarla ilişkilerinin aydınlatılması, bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemlerinin gelişmesine yardımcı oldu. Bu yöntemlerle, bileşiklerin yapısı ve biyolojik etkinlikleri arasında ilişki kurularak hedef yapı araştırılıp en uygun etken maddenin geliştirilmesi için çalışılır. Bundan sonra klinik öncesi aşamaya geçilir. İlaçların piyasaya çıkmasından önce bazı araştırmalardan geçmesi gerekir. Klinik öncesi dönemde, etkili bileşiklerin önce canlı dışındaki, sonra da canlı hayvanlardaki etkileri ve yan etkileri araştırılır. Klinik öncesi dönemin ilerleyen aşamalarında, bir yandan bileşiğin uzun dönemde görülebilecek yan etkileri incelenirken bir yandan da insanlarda klinik çalışmalara geçilir.

Çalışmaların her aşamasını başarıyla geçen bileşik, klinik çalışmalar için uygun demektir. Klinik çalışmalar dört fazdan oluşur: **Faz I çalışmaları:** Az sayıda sağlıklı gönüllüde, hayvan deneyleriyle elde edilen etkin doz göz önüne alınarak, bileşiğin insan vücudunda uğradığı değişiklikler belirlenir. **Faz II çalışmaları:** Az sayıda gönüllü hastada ilacın etkinliği ve güvenilirliği saptanır. **Faz III çalışmaları:** Çok sayıda hastada, ilacın yarar-zarar ilişkisi belirlenir. Ayrıca, uzun vadede görülebilecek yan etkilerin araştırılmasına başlanır. **Faz IV çalışmaları:** İlacın ruhsatlandırma aşaması başlar. Ruhsatı ve satış izni alınan ilaç, bu aşamada piyasadaki diğer ilaçlarla pek çok açıdan kıyaslanır. Her şey bununla bitmez; klinik dönemin ardından, ilaç satışa

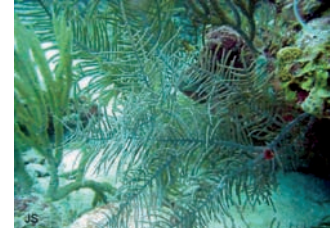


sunulduktan sonra piyasada edinilen deneyimler değerlendirilir, çok az görülen yan etkiler belirlenir. Daha önceden belirlenememiş olumsuzluklar ortaya çıkarsa, gerekli görülürse, ilaç piyasadan çekilebilir.

*Plexaura homomalla* türü mercan



*Pseudopterogorgia elisabethae*



Ayrıca, *Discodermia calyx* türü süngerden elde edilen proteinfosfataz enziminin etkisini azaltan "polyketide calyculin A" adlı bileşiği ve *Lufferiella variabilis* türü süngerden elde edilen, iltihap önleyici etki gösteren "manoalide" adlı bileşiği ilaç piyasasına girmiş deniz kaynaklı ürünlere örnek olarak verebiliriz.

Denizde yaşayan *Zopfiella marina* adlı mikroorganizmadan mantara karşı etkili bir madde olan "zofimarin" elde edilmiştir. Bir diğer çalışmada da halimit, sargassamit ve aurainullamit adlı, tümör hücrelerinin gelişimini durduran üç yeni madde elde edildi. Bununla birlikte "yondelis" adıyla bilinen ve kansere karşı etki gösteren bileşik, *Ecteinascidia turbinata* türü tunikattan sağlandı. Bir diğer kansere karşı etkili bileşikse *Bryopsis* cinsi yeşil alglerden elde edilmiş olan kahalaide F'dir.



Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, deniz canlılarından hazırlanan özütlerin ve elde edilen bileşiklerin çok sayıda değişik etki gösterdiği görüldü. Tabloda bunlara örnek olabilecek bazı bileşikler gösteriliyor.

Kaynak	Bileşik	Etki	
Jaspis cinsi sünger	Jaspine A, jaspine B ve C	Sitotoksik	(Blunt ve ark., 2005)
<i>Terpios hoshinota</i> (sünger)	Sünger özütü	P388 lösemi hücrelerine karşı sitotoksik aktivite	(Blunt ve ark., 2005)
<i>Cymbastela</i> (sünger)	Alkaloit yapısında bileşikler	Antimikrobiyal	(Blunt ve ark., 2005)
<i>Ecteinascida turbinata</i> (tunikat)	Ecteinascidin 743*	Antitümör	(Proksh ve Müler, 2006)
<i>Squalus acanthias</i> (köpekbalığı)	Skualamin laktat*	Antitümör	(Proksh ve Müler, 2006)
<i>Petrosia contignata</i> (sünger)	Contignasterol*	Antienflamatuvar/ Antiastım	(Kijjoa ve Sawangwong, 2004)
<i>Luffariella variabilis</i> (sünger)	Manoalide, topsentinler, pseudotropinler ve scytonemin	Antienflamatuvar	(Faulkner, 2000)
<i>Streptomyces</i> (deniz bakterisi)	Aburotubolaktamlar	Antioksidan	(Minh ve ark., 2005)
<i>Goniodoma pseudogoniaulax</i> (deniz mikroorganizması)	Goniodomin A	Antifungal	(Blunt ve ark., 2004)
<i>Conus geographus</i> (deniz salyangozu)	Contulaktin G*	Ağrı kesici	(Newmann ve Cragg, 2004)
<i>Bugula neritina</i> (yosunhayvanı)	Bryostatin 1*	Antikanser	(Proksch ve ark., 2002)
<i>Trididemnum solidum</i> (tunikat)	Didemnin B*	Antikanser	(Proksch ve ark., 2002)

\*Üzerlerinde klinik çalışma yapılmakta olan bileşikler

Üzerinde klinik çalışmalar yapılan deniz kaynaklı ürünlere başka bir örnek de *Discodermia* cinsi süngerden elde edilen “discodermolide” adlı bir bileşiktir. Bu bileşik, gösterdiği bağışıklık sistemini baskılayıcı etki ve sitotoksik etki nedeniyle kanser tedavisinde kullanılmak üzere araştırılıyor. Bir mercan türü olan *Pseudopterogorgia elisabethae*’den elde edilen “pseudopterosin A” adlı bileşiğin ağrı kesici ve iltihabı önleyici etkinlik gösterdiği gözlenmiş. Bu bileşik bazı kremlerin bileşimine katılmak suretiyle kozmetik piyasasında kullanılıyor. Ayrıca, tıbbi kullanımıyla ilgili klinik öncesi çalışmalar da devam ediyor. Bunlar gibi farmakolojik özelliklere sahip doğal ürünlere talebin artmasına paralel olarak, dünyanın değişik bölgelerinde deniz ürünlerinin geniş bir doğal ürün yelpazesine (sitotoksik, antibiyotik, anti-enflamatuvar, anti-viral, anti-kanser vb etkili bileşikler) sahip olduğu anlaşılmış, araştırma aktiviteleri devamlı olarak artmıştır.

Denizlerdeki canlıların karalara göre çok daha az araştırıldığı ve yapılan çalışmalardan elde edi-

len sonuçlar göz önüne alınırsa, üç tarafı denizlerle çevrili ülkemizden biyoteknolojik öneme sahip canlıların, örneğin süngerlerin çıkmaması olanaksız. Türkiye deniz canlılarının araştırılması için ideal bir yerdir, çünkü birbirinden farklı, önemli iki ekosisteme sahiptir. Bunlardan biri Akdeniz ekosistemi, diğeri de Karadeniz ekosistemidir. Her iki ekosistem de çok çeşitli canlıya sahiptir. Her ne kadar ülkemizde deniz canlılarının yaşam alanları bugüne kadar detaylı olarak belirlenmemiş ve biyoaktivite ve etken madde çalışmaları tam olarak yapılmamışsa da son yıllarda bu alana ilgi gittikçe artıyor.

#### Kaynaklar

Butler, M. S., “Natural products to drugs: natural product-derived compounds in clinical trials”, *Natural Product Reports*, Sayı 25, s. 475-516, 2008.  
Proksch, P., Müler, W. E. G., “Frontiers in Marine Biotechnology”, *Horizon Bioscience*, Sayı 32, s. 14, 2006.  
Jimeno, J., Faircloth, G., Fernandez Sousa-Faro,

J. M., Scheuer, P., Rinehart, K., “New marine derived anticancer therapeutics - A journey from the sea to the clinical trials”, *Marine Drugs*, Sayı 2, s. 14-29, 2004.  
Spikema, D., Franssen, M. C. R., Osinga, R., Tramper, J., Wijffels, R. H., (2005). “Marine sponges as pharmacy”, *Marine Biotechnology*, Cilt 7, s. 142-162, 2005.