

PESQUISAJE DE LOS EFECTOS ANTIINFLAMATORIO Y/O ANALGESICO EN CINCO EXTRACTOS DE ORIGEN MARINO

Mirtha Llanio, M.D. Fernández, B. Cabrera y A. Aneiros.

Centro de Bioactivos Marinos, Instituto de Oceanología, Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente

mllanio@yahoo.es y CEBIMAR@infomed.sld.cu

Revista de Fitoterapia 5 supl. 1, 166-168, 2005

Palabras claves: antiinflamatorios marinos, fosfolipasa A₂, ciclooxigenasa, lipooxigenasa, analgésicos, esponjas, gorgonias.

INTRODUCCION

Los invertebrados y las plantas marinas han provisto una nueva fuente de sustancias farmacológicas para el estudio de mecanismos que median los procesos inflamatorios (Jacobs *et al.*, 1993). Se han descubierto nuevas clases estructurales de compuestos antiinflamatorios en la evaluación farmacológica de productos naturales marinos puros aislados de esponjas, gorgonias, corales y algas (Glaser *et al.*, 1989).

Debido a que en las costas cubanas hay abundancia de especies marinas, particularmente esponjas y celenterados aún poco estudiados, decidimos explorar los posibles efectos antiinflamatorios-analgésicos de cinco extractos provenientes de esponjas y gorgonias de nuestro archipiélago.

MATERIALES Y METODOS

Las especies colectadas fueron: *Dysidea etheria* (De), *Ircinia felix* (If), *Tedania ignis* (Ti), *Plexaurella grisea* (Pg) y *Plexaurella dichotoma* (Pd). Los extractos se prepararon de acuerdo al procedimiento descrito por García y col, (1993), y fueron evaluados en los modelos de writhing inducido por ácido acético (Collier *et al.*, 1968), inhibición de fosfolipasa A₂ de veneno de abeja (León *et al.*, 1984), edema de la pata de la rata (Neves *et al.*, 1993), edema de la oreja del ratón (Tubaro *et al.*, 1986 y Young *et al.*, 1984).

Como método estadístico se utilizó la prueba de Student a través del programa computarizado MICROSTA. Para el porcentaje de inhibición se utilizó la fórmula de Rao *et al*, (1993)

En la fig. 1 se observan los porcentajes de inhibición de **De** en los modelos de inflamación en que este extracto presentó diferencias significativas que conjuntamente con la inhibición parcial de la fosfolipasa A₂ de veneno de abeja (dato no mostrado) conllevan a una inhibición de la formación de prostaglandinas. **De** también inhibió el edema de la pata inducido por serotonina tanto a los 30 como a los 60 minutos y las contorsiones inducidas por ácido acético en las tres dosis ensayadas (fig. 2).

En la Tabla 1 se observan los resultados significativos de **If** y en la Tabla 2 los del extracto obtenido de **Ti**.

Los resultados de **Pg** en diferentes ensayos se muestran en la fig. 3. Se debe señalar que las contorsiones inducidas por ácido acético solamente fueron inhibidas significativamente por el extracto en la dosis de 5 mg/Kg (57% de inhibición).

El extracto obtenido de **Pd** como se muestra en la tabla 3, sólo tuvo efecto estadísticamente significativo en el edema de la pata inducido por histamina y en la inhibición de las contorsiones inducidas por ácido acético en la dosis de 20 mg/Kg (85%).

El análisis de los resultados permite suponer que los extractos estudiados muestran actividad analgésica en el modelo de contorsiones inducidas por ácido acético en ratón. En este modelo la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para COX-1 no se modifica y permanece constante durante 2 horas y el ARNm para COX-2 alcanza su máximo a los 90 minutos, mientras los niveles de prostaglandina E₂ alcanza el valor máximo en los primeros 30 minutos (Kusuhara, et al, 1998). Este es el tiempo que nosotros utilizamos en el modelo de las contorsiones inducidas por ácido acético y en el mismo predominan los niveles de prostaglandinas por lo que puede suponerse que las mismas se han formado por la vía de la COX-1.

Un grupo de los extractos estudiados manifiesta efectos antiinflamatorios a través de uno o más mecanismos de acción.

Entre los extractos estudiados encontramos que **De** y **Ti** inhiben parcialmente la acción de la fosfolipasa A₂ (veneno de abeja) que constituye un importante paso del proceso inflamatorio y ambos inhibieron el edema de la pata de la rata inducido por carragenina y

el edema de la oreja del ratón inducido por aceite de croto. La mayor parte de los autores coinciden en que este modelo, al igual que el del edema de la oreja inducido por aceite de croto conllevan a la formación de PGE₂ (Krause y Kühne, 1994; Rengmongkol *et al.*, 1995) por lo que se puede suponer que otro de los efectos mostrados por estos extractos pudiera ser la inhibición de la vía ciclooxigenasa, lo que se correspondería con las acciones demostradas por el Luffariellolide y el Escalaradial, compuestos obtenidos de esponjas (Ireland *et al.*, 1993) al igual que estos extractos; también la indometacina inhibe la fosfolipasa A₂ a bajas dosis y, en dosis superiores, la formación de prostaglandina E₂ (Vane y Botting, 1995). Los resultados sugieren que los extractos que muestran actividad en los modelos de edema de la pata por carragenina y edema de la oreja por aceite de croto actúan inhibiendo la ciclooxigenasa-2.

En el caso de **If** además de inhibir parcialmente la fosfolipasa A₂ de veneno de abeja, inhibe el edema de la oreja inducido por ácido araquidónico. En este último modelo la mayoría de los autores admite que se forman leucotrienos y prostaglandinas, pero estas últimas en cantidades muy pequeñas, por lo que se plantea que es un modelo para evaluar fundamentalmente inhibidores de la vía lipooxigenasa (Young *et al.*, 1984; 1993; Neves *et al.*, 1993; Blazso y Gabor, 1995) por lo que suponemos que **If** inhibe esta vía. Esto se corresponde con la acción demostrada por las Pseudoterosinas A y E que fueron obtenidas a partir de gorgonias. (Luedke, 1990)

En el caso del extracto **Pg** inhibe el edema de la pata de la rata inducido por carragenina y el edema de la oreja del ratón inducido por aceite de croto. Este extracto no muestra efectos inhibitorios sobre la fosfolipasa A₂ de veneno de abeja a la dosis ensayada, sin embargo si manifiesta su acción sobre la vía de la ciclooxigenasa.

En las fases iniciales del proceso inflamatorio intervienen la serotonina y la histamina. Es por esto que en nuestro pesquisaje incluimos los modelos de edema de la pata de la rata inducido por serotonina e histamina. Los extractos **Pg** y **Pd** inhiben el edema de la pata de la rata inducido por histamina y el extracto **De** el inducido por serotonina.

Los efectos inhibitorios observados mayores del 50% y producidos por dosis de hasta 50 mg/Kg con extractos totales se consideran satisfactorios (Payá *et al.*, 1993), por lo que el conjunto de nuestros resultados permitió conocer las potencialidades de los organismos

estudiados como posibles fuentes de compuestos con efectos antiinflamatorios y analgésicos.

BIBLIOGRAFIA

- Blazsó, G. and Gábor, M. (1995) Effects of prostaglandin antagonist phloretin derivatives on mouse ear edema induced with different skin irritants. *Prostaglandins*. 50, 161-168.
- Collier, H. O., Dinnen, L. C., Johnson, C. A., and Schneider, C. (1968) The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. *Br. J. Pharmacol.* 32, 295-310.
- Glaser, K. B., de Carvalho, M. S., Jacobs, R. S., Kernan, M. R., and Faulkner, D. J. (1989) Manoalide structure-activity studies and definition of the pharmacophore for phospholipase A₂ inactivation. *Mol. Pharmacol.* 36, 782-788.
- Ireland, C. M., Copp, B. R., Foster, M. P., Mc Donald, L. A., Radisky, D. C., and Swersey, J. C. (1993) Biomedical potential of marine natural products. In: *Marine biotechnology*. Edited by D. H. Attaway and O. R. Zaborsky, Plenum Press, New York, Vol.1, 1-43.
- Jacobs, R. S., Bober, M. A., Pinto, I., Williams, A. B., Jacobson, P. B., and de Carvalho, M. S. (1993) Pharmacological studies of novel marine metabolites. In, *Marine biotechnology*. edited by D. H. Attaway and O. R. Zaborsky, Plenum Press, New York, Vol.1, 3213-3217.
- Krause, W. and Kühne, G. (1994) Anti-inflammatory activity of Rolipram in a rat ear edema model. *Drug Res.* 44(1), 163-165.
- Kusuhara, H., Matsuyuki, H. and Okumoto, T. (1998) Involvement of prostaglandins produced by cyclooxygenase-1 murine visceronociception induced by phenylquinone. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 55, 43-49.
- León, O. S., Martini, M., Mustelier, E., Henriques, R. D. (1984) Estudio de algunos componentes lipídicos y su composición en ácidos grasos de la gorgonia *Plexaura homomalla*. *Revista Ciencias Biológicas ACC.* 12, 3-9.
- Luedke, E. S. (1990) The identification and characterization of the pseudoterrosins: anti-inflammatory agents isolated from the gorgonian coral *Pseudopterogorgia elisabethae*. Ph. D. Thesis, University of California, Santa Bárbara, California.
- Neves, M. C., Neves, P. C., Zanini, J. C., Medeiros, Y. S., Yunes, R. A., and Calixto, J. B. (1993) Analgesic and anti-inflammatory activities of the crude hydroalcoholic extract obtained from the bark of *Hymenaea martiana*. *Phytother. Res.* 7, 356-362.
- Payá, M., Ferrándiz, M. L., Sanz, M. J., Bustos, G., Blasco, R., Rios, J. L., and Alcaraz, M. J. (1993) Study of the antioedema activity of some seaweed and sponge extracts from the mediterranean coast in mice. *Phytother. Res.* 7, 159-162.
- Rao, T. S., Currie, J. L., Shaffer, A. F., and Isakson, P. C. (1993) Comparative evaluation of arachidonic acid (aa)- and tetradecanoylphorbol acetate (TPA)-induced dermal inflammation. *Inflammation.* 17, 723-741.
- Reangmongkol, W., Matsumoto, K., Watanabe, H., Subhadhirasahul, S., Takayama, H., and Sakai, S-I. (1995) Effects of alkaloids extracted from the stem bark of *Hunteria zeylanica* on acute inflammation in experimental animals. *Biol. Pharm. Bull.* 18(1), 33-36.
- Tubaro, A., Dri, P., Melato, M., Mulas, G., Biachini, P., Del Negro, P., and Della Loggia, R. (1986) In the croton oil ear edema test the effects of non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are dependent on the dose irritant. *Agents Actions.* 19, 371-373.
- Vane, J. R. and Botting, R. (1995) New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm. Res.* 44, 1-10.

Young, J., Spires, D., Bedord, C., Wagner, B., Ballaron, S., and De Young, L. (1984) The mouse ear inflammatory responses to topical arachidonic acid. *J. Invest. Dermatol.* 82, 367-371.

Revista de Fitoterapia 5 supl. 1, 166-168, 2005