



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Compostos de origem marinha com ação anti-inflamatória

Inna Glibka Rodrigues

Dissertação para obtenção de grau Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Maria Graça da Costa Miguel

2015



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Compostos de origem marinha com ação anti-inflamatória

Inna Glibka Rodrigues

Dissertação para obtenção de grau Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Maria Graça da Costa Miguel

2015

“Declaração de autoria de trabalho.”

“Declaro ser autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados são devidamente citados no texto e constam na listagem de referências incluída.”



A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Inna Glibka', written in a cursive style.

“Copyright” de Inna Glibka Rodrigues.

“A Universidade do Algarve tem o direito, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.”

AGRADECIMENTOS

Agradeço, à Professora Graça Miguel pela transmissão de conhecimentos, ajuda, apoio e compreensão demonstrados durante estes anos.

Agradeço todos os Professores que me acompanharam ao longo destes anos, desde a escola primária até à Universidade.

Agradeço o meu marido e filho, aos meus pais, pois sem eles a concretização deste objetivo não seria de todo possível. OBRIGADA pelo apoio, compreensão e amor. Com vocês o meu lado tudo se tornou mais fácil de ultrapassar.

RESUMO

Durante milhares de anos, o ser humano tirou partido da capacidade da natureza para produzir remédios para tratar das doenças e outras perturbações. Com o desenvolvimento da Química e outras áreas do saber foi possível sair do saber meramente empírico para a separação e identificação dos compostos de origem natural com atividade farmacológica efetiva.

A este respeito, o mundo marinho representa uma enorme reserva de compostos bioativos inexplorados ou, ainda, muito pouco explorados.

A investigação científica tem identificado um número relativamente grande de compostos de origem marinha, principalmente algas e invertebrados, mas apenas uma percentagem relativamente pequena destes tem sido estudada quanto ao seu potencial como fármaco.

Na última década, vários estudos têm revelado que a maioria de doenças crónicas como cancro, doenças neurológicas, diabetes, aterosclerose e doenças autoimunes apresentam desregulação de múltiplas vias de sinalização celular que têm sido associadas à inflamação.

O objetivo deste trabalho foi estudar os mecanismos moleculares da inflamação e também fazer uma revisão dos estudos publicados sobre as potenciais propriedades farmacológicas e possível aplicação de muitos compostos marinhos no tratamento de doenças inflamatórias.

Ao longo deste trabalho foi feita uma compilação, a partir de artigos de revisão, dos compostos marinhos descritos durante o período 1999-2011 e com potencial anti-inflamatório. Desta compilação foram encontrados descritos mais de uma centena de compostos. Durante a revisão bibliográfica sobre compostos marinhos com atividade anti-inflamatória entre o período 2013 e meados de 2015, encontraram-se mais de meia centena, isolados a partir de corais, algas marinhas, estrelas-do-mar, fungos marinhos, mexilhões, esponjas, entre outros. Tais compostos eram maioritariamente terpenos incluindo esteroides, alcaloides, glicolipídios, polissacáridos e ácidos gordos.

Desta revisão resulta que se possa sugerir que a descoberta e investigação destes novos compostos de origem marinha com ação anti-inflamatória poderá representar uma nova

alternativa terapêutica para tratar doenças inflamatórias e terá um grande potencial para a preparação de novos produtos farmacêuticos, cosmecêuticos e nutracêuticos.

Palavras-chave: Inflamação, Recetores “Toll-like”, citocinas, organismos marinhos, compostos ativos marinhos.

ABSTRACT

For thousands of years, humans took advantage of nature's capacity to produce medicines to treat diseases and other disorders. With the development of chemistry and other disciplines it was possible to leave the merely empirical knowledge for the separation and identification of naturally occurring compounds with effective pharmacological activity.

In this regard the marine world is a huge untapped reserve of bioactive compounds still very little explored.

Scientific research has identified a relatively large number of compounds of marine origin, especially algae and invertebrates, only a relatively small proportion of which have been studied for their potential as a possible drugs.

In the last decade, numerous studies have shown that a majority of chronic diseases such as cancer, neurological disease, diabetes, atherosclerosis, and autoimmune diseases have dysregulation of multiple signaling pathways that have been linked to inflammation. The objective of this work was to study the molecular mechanisms of inflammation and also do a review of published studies on the potential pharmacological properties and possible applications of many marine compounds in treating inflammatory diseases.

Throughout this work a compilation was made from review articles, marine compounds disclosed in the period 1999-2011 and their anti-inflammatory potential. This compilation found over one hundred compounds described. During the literature review on marine compounds with anti-inflammatory activity in the period between 2013 and mid-2015 they found more than fifty, isolated from corals, seaweed, starfish, sea, marine fungi, mussels, sponges, among others. Such compounds were mainly terpenes including steroids, alkaloids, glycolipids, polysaccharides and fatty acids.

This review shows that one can suggest that the discovery and investigation of novel compounds of marine origin with anti-inflammatory action may represent a new therapeutic approach for treating inflammatory conditions and have a great potential for the development of new pharmaceutical, cosmeceutical and nutraceutical products.

Key words: Inflammation, Receptors “Toll-like”, cytokines, marine organisms, marine drugs.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Vias de sinalização de TLRs (Adaptado De Wang et al., 2014)	6
Figura 2. Estruturas de briarenólidos K (1) e L (2).	43
Figura 3. Estrutura de excavatólido B	44
Figura 4. Estrutura química de Frajunólidos P (1), Q (2), R (3), S (4).	45
Figura 5. Estrutura química de Krempfielinos J (1), K (2), L (3), M (4)	45
Figura 6. Estrutura química de Krempfielinos (N), (O), (P)	46
Figura 7. Estrutura química do lemnalol.....	47
Figura 8. Estrutura química do Lobocrassin B.....	48
Figura 9. Estrutura do diterpeno pseudopterano.....	48
Figura 10. Estrutura química de sarcocrassocólido P (1); sarcocrassocólido Q (2), sarcocrassocólido R (3); crassocólidos A (4), B (5), D (6) e E (7).	49
Figura 11. Estrutura química de sclerosteroides J (1); K (2); L (3); M (4); N (5) e do diterpeno (6)	50
Figura 12. Gliceroglicolípidos de alga <i>Fucus spiralis</i>	55
Figura 13. Esteróides de <i>A. polyacanthus</i>	56
Figura 14. Esteróis poli-hidroxilados de <i>P. nodosus</i>	57
Figura 15. Estrutura química de comaparvina	61

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Lista de genes cuja expressão é regulada pela NF-kB (retirado de Herras e Hortelano, 2009).....	8
Tabela 2. Compostos de origem marinha com ação anti-inflamatória	19

ABREVIATURAS

AA - Ácido araquidónico

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroides

AP1 - Do inglês: activator protein 1

APCs - Do inglês: antigen-presenting cell

BAFF - Fator ativador das células B (do inglês: B-cell activating factor)

CD - Do inglês: cluster of differentiation

COX - Ciclooxygenase

DAMPs - Padrões moleculares associados ao dano (do inglês: damage associated molecular patterns)

DC - Células dendríticas

DECH - doença do enxerto vs hospeiro

DHA - Ácido docosa-hexaenóico

DIC- Síndrome de coagulação intravascular disseminada

DNA - Ácido desoxirribonucleico, (do inglês: deoxyribonucleic acid)

ELISA - Metodo de imunoabsorção enzimática

EPA - Ácido eicosapentaenóico

ERAs - Espécies reativas de azoto

EROs - Espécies reativas de oxigénio (do inglês: reactive oxygen species)

FMLP / CB - N-formil-metionil-leucil-fenilalanina / citocalasina B

HO-1- Do inglês: heme oxigenase-1

IC₅₀ - Do inglês: half maximal inhibitory concentration

IFN γ - Interferão γ , (do inglês: interferon γ)

IgG - Imunoglobulina G

IKK - Do inglês: inhibitor of NF- κ B ($\text{I}\kappa\text{B}$) kinases

IL - Interleucina

IM - Intramuscular

iNOS - Óxido nítrico sintase (do inglês: inducible nitric oxide synthase)

IRAKs - Do inglês: IL-1 receptor-associated kinases

IRF3 - Do inglês: IFN-regulatory factor 3

LBP - Proteína de ligação ao LPS

LNCaP - Do inglês: human prostatic carcinoma

LPS - Lipopolissacarídeo

MAL/TIRAP - Do inglês: adaptador My88-like/TIR domain-containing adaptor protein

MAPK - Proteína quinase ativada por mitógeno (do inglês: mitogen-activated protein kinases)

MCP-1 - Proteína quimiotática de monócitos-1

MHC-II - Complexo major de histocompatibilidade – classe II (do inglês: major histocompatibility complex- class II)

MMPs - Metaloproteínases da matriz

MSU - Urato monossódico

MyD88 - Fator 88 de diferenciação mielóide (do inglês: myeloid differentiation primary response protein 88)

NEMO - Modulador essencial do NF- κ B (do inglês: NF- κ B essential modulator)

NETs - Armadilhas extracelulares neutrofílicas (do inglês: neutrophilic extracellular traps)

NF- κ B - Fator nuclear kappa B (do inglês: nuclear factor- κ B)

NK - Do inglês: Natural killer

NLRs - Recetores "Nod-like" (do inglês: Nod-like receptors)

NO - Monóxido de azoto

Nrf2 - Do inglês: nuclear factor-E2-related factor 2

PAMPs - Padrões moleculares associados aos agentes patogénicos (do inglês: pathogen-associated molecular patterns)

PGs - Prostaglandinas

PMA - Do inglês: phorbol myristate acetate

PPAR - Do inglês: peroxisome proliferator activated receptors

PUFA - Do inglês: poly-unsaturated fatty acids

RHD - Do inglês: Rel Homology Domain

rhPKC β 1 - Do inglês: full length recombinant human protein kinase C β 1

RIP1 - Do inglês: receptor-interacting protein 1

sPLA₂ - Do inglês: secretory phospholipase A₂

TAK1 - Do inglês: transforming growth factor- β -activated kinase 1

TGF- β - Fator de transformação do crescimento beta (do inglês: transforming growth factor beta)

TIMP1 - Do inglês tissue inhibitor of metalloproteinase 1

TIR - Do inglês: Toll/IL-1 Receptor

TIRAP - Proteína adaptadora contendo domínio TIR

TLRs - Recetores "Toll-like" (do inglês: Toll-like receptors)

TNF- α - Fator de necrose tumoral- α

TRAM - Molécula adaptadora relativa a TRIF (do inglês: TRIF-related adaptor molecule)

TRAF6 - Do inglês: tumour-necrosis factor-receptor-associated factor 6

TRIF - Adaptador contendo domínio TIR indutor de interferon β (do inglês: TIR-domain-containing adaptor inducing interferon β)

TXA2 - Tromboxano A2

TXB2 - Thromboxano B2

VCAM-1- Do inglês: vascular cell adhesion molecule 1

VEGF - Do inglês: vascular endothelial growth factor

Índice

AGRADECIMENTOS.....	I
RESUMO	II
ABSTRACT	IV
ÍNDICE DE FIGURAS	V
ÍNDICE DE TABELAS	VI
ABREVIATURAS.....	VII
Índice	1
1.INTRODUÇÃO	3
2. PROCESSO INFLAMATÓRIO E OS SEUS PRINCIPAIS INTERVENIENTES	4
2.1. TLRs - Recetores “Toll-like”	4
2.1.1. Vias de sinalização do TLRs.....	5
2.2. O Papel do fator de transcrição NF-kB na inflamação	7
2.2.1. Processos de ativação do NF-kB clássico e alternativo	9
2.3. As Principais células envolvidas na inflamação	10
2.3.1 Neutrófilos.....	10
2.3.2 Macrófagos.....	11
2.4. Fagocitose.....	12
2.5. Polarização da inflamação.....	12
2.6. A cascata de ciclooxygenase (COX)	14
2.6.1. Ácido araquidónico.....	14
2.6.2. Característica de ciclooxygenases	14
2.6.3. Característica das prostaglandinas.....	15
2.7. Inflamação aguda e inflamação crónica.....	16
3. Os COMPOSTOS COM AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA	17
3.1. Breve revisão bibliográfica sobre compostos marinhos com atividade anti-inflamatória entre o período 1999-2011.....	17
3.2. Breve revisão bibliográfica sobre compostos marinhos com atividade anti-inflamatória entre o período 2013 e meados de 2015.....	41
3.2.1. Compostos obtidos a partir de corais	41
a) Austrasulfona (WA-25).....	41
b) Briarenólides K - L.....	42
c) Columnariols A e B.....	43
d) Excavatólido B	43

e) Frajunólidos P-S.....	44
f) Krempfielinos J-M	45
g) Lemnalol	46
h) Lobocrassin B.....	47
i) Pseudopterano	48
j) Sarcocrassólidos P-R.....	49
k) Sclerosteroides J-N	50
3.2.2. Compostos obtidos a partir de algas.....	51
a) Extrato metanólico da alga vermelha <i>Gracilaria changii</i>	51
b) Extrato da alga <i>Lithothamnion muelleri</i>	52
c) Extratos lipídicos de algas vermelhas <i>Porphyra dioica</i> , <i>Palmaria palmata</i> , <i>Chondrus crispus</i> e microalga <i>Pavlova lutheri</i>	52
d) Fucoïdan	53
e) Heterofucano	54
f) Gliceroglicolípidos de alga <i>Fucus spiralis</i>	54
3.2.3. Diversos	56
a) Estrela-do-mar <i>Astropecten polyacanthus</i>	56
b) Estrela-do-mar <i>Protoreaster nodosus</i>	56
c) Metilpenicínolína	57
d) Penicilínólido A.....	58
e) Pirenocína A	59
f) Metabolitos secundários do género <i>Pseudomonas</i> sp.	59
g) Complexo Lipídico PCSO-524™(nome comercial Lyprinol® e OmegaXL®)	59
h) Extrato lipídico de mexilhão <i>Mytilus coruscus</i>	60
i) Extrato metanólico da esponja marinha, <i>Geodia cydonium</i>	61
j) Comaparvina	61

1. INTRODUÇÃO

O processo inflamatório é uma resposta biológica do organismo humano aos estímulos nocivos, tais como invasão microbiana, danos físicos ou químicos, radiação ultravioleta ou reação imune (Vo et al., 2012). Nesta resposta biológica estão envolvidas a “imunidade inata” e a “imunidade adaptativa” (Ashley et al., 2012). Esta resposta é uma complexa cascata de acontecimentos celulares que envolve a ativação de várias enzimas, síntese e libertação de mediadores químicos, extravasamento de fluido, migração de diferentes tipos de células, ruptura e reparação tecidual (Menendez et al., 2010). No entanto, a inflamação excessiva ou prolongada pode ser prejudicial, contribuindo para a patogénese de uma variedade de doenças: doenças cardiovasculares, asma crónica, artrite reumatoide, aterosclerose, esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal, psoríase e cancro (Heras e Hortelano, 2009).

A incidência de doenças em que está envolvida a inflamação como entidade patológica e os efeitos adversos de vários medicamentos anti-inflamatórios utilizados na prática médica atual, tem orientado a investigação para a busca de novas moléculas, com o objetivo de encontrar novos compostos com ação anti-inflamatória. Uma das fontes são os compostos de origem marinha.

A revisão da literatura científica mostra que os organismos marinhos são uma grande fonte de uma variedade de metabolitos secundários: polissacáridos, glicoproteínas, fenóis, terpenos, alcaloides, esteroides etc., que oferecem um amplo espectro de atividades, incluindo atividades anti-inflamatórias (Abad, et al., 2008).

O presente trabalho tem como grande objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre os compostos químicos de origem marinha com ação anti-inflamatória no período compreendido entre janeiro 2013 a junho de 2015. Para tal, recorreu-se ao ISI Web of Knowledge, usando as seguintes palavras-chave “anti-inflammatory marine drugs”. Para além disso, e como introdução fez-se uma compilação dos compostos de origem marinha com atividade anti-inflamatória descritos no período 1999-2011, a partir de artigos de revisão, para mostrar a evolução da investigação nesta área.

2. PROCESSO INFLAMATÓRIO E OS SEUS PRINCIPAIS INTERVENIENTES

A inflamação é uma resposta específica do organismo à infecção, irritação ou lesão e é considerada uma resposta imunitária não-específica. O objetivo desta resposta é o de neutralizar os agentes patogénicos e reparar os tecidos danificados assegurando, desta forma, a sobrevivência do organismo (Heras e Hortelano, 2009).

Os principais sinais e sintomas da inflamação são vermelhidão (Latim *rubor*), aumento de temperatura local (*calor*), inchaço (*tumor*), dor (*dolor*) – que são conhecidos desde os tempos antigos, sendo descritos por Celsus. O quinto sinal, a perda de função, foi adicionado por Virchow no século XIX. A vermelhidão é causada pela vasodilatação na área afetada, o calor reflete o aumento do fluxo sanguíneo no local da inflamação, o inchaço ou o edema é causado pela acumulação de fluidos e a dor é resultado do edema e é também induzida por mediadores químicos. Por último, a perda de função pode ser uma consequência da dor e edema (Heras e Hortelano, 2009).

O processo inflamatório do tecido envolve quatro componentes principais: os indutores, os sensores, os mediadores e os seus efeitos sobre o tecido circundante. Os macrófagos no tecido, os mastócitos e as células endoteliais têm como função monitorizar a homeostase do tecido, regular o metabolismo neste e controlar respostas inflamatórias. Estas células utilizam os recetores extracelulares e intracelulares para identificar os indutores endógenos (DAMPs: damage-associated molecular patterns) e exógenos (PAMPs: pathogen-associated molecular patterns) da inflamação produzidos pelas células danificadas. Estes indutores são reconhecidos pelos receptores “Toll-like receptors” (TLRs) ou “Nod-like receptors” (NLRs) (Huang e Glass, 2014).

2.1. TLRs - Recetores “Toll-like”

Os recetores “Toll-like” (TLR) são uma família de recetores presentes nas células fagocíticas (neutrófilos, monócitos, macrófagos), células dendríticas, células epiteliais, etc. Estes recetores são o principal mecanismo pelo qual o hospedeiro reconhece os PAMPs e deteta o micro-invasor presente no organismo (Xiang et al., 2010). Estes recetores dividem-se em dois grupos: os TLRs 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11 e os TLRs 3, 7, 8, 9 localizados à superfície da membrana celular e na membrana endossómica (Noguchi et al., 2010). Os TLRs ativados por indutores

exógenos (PAMPs) ou indutores endógenos (DAMPs) vão controlar a iniciação, manutenção e finalização da defesa inata do hospedeiro. A ativação do TLR induz a produção de citocinas pró-inflamatórias [TNF- α (tumor nuclear factor-alpha), a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6)] e moléculas antimicrobianas, que ativam componentes da imunidade celular. TLRs também induzem a expressão de moléculas co-estimuladoras nas células dendríticas, essenciais para a ativação da resposta imunológica adaptativa (Kumar et al., 2009).

2.1.1. Vias de sinalização do TLRs

Os diferentes tipos de TLRs reagem com os PAMPs, ativando assim vias de sinalização específicas e induzindo respostas distintas. A ligação de um PAMP ao respetivo TLR provoca uma alteração conformacional deste, iniciando uma cascata de sinalização intracelular, que vai contribuir para o desenvolvimento de uma resposta imunológica (Noguchi et al., 2010).

MyD88 (Myeloid Differentiation primary response protein 88) é a molécula adaptadora mais utilizada pelos TLRs, associada a todos os tipos de TLRs, excepto ao TLR3. Na cascata de sinalização do TLRs, existem outras moléculas adaptadoras utilizadas: a MAL/TIRAP [do inglês MyD88 adapter-like/toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein], TRAM (do inglês TRIF-Related Adaptor Molecule) e a TRIF (do inglês TIR-Domain-Containing Adaptor Inducing Interferon β) (Moresco et al., 2011). A Figura 1 representa as duas vias de sinalização dos TLRs: 1) Via dependente da MyD88 e 2) Via independente da MyD88.

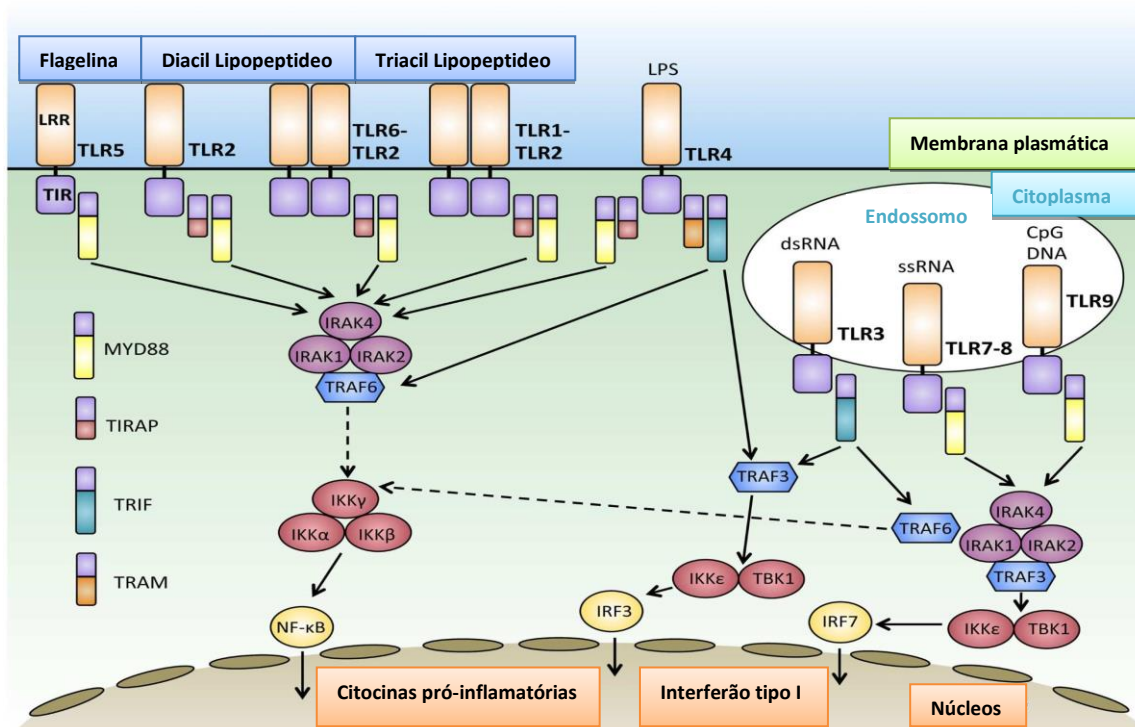


Figura 1. Vias de sinalização de TLRs (Adaptado de Wang et al., 2014)

DNA: deoxyribonucleic acid; dsRNA: double - stranded RNA viruses; IKK: inhibitor of NF-κB (IκB) kinases; IRAKs: IL-1 receptor-associated kinases; IRF3: IFN-regulatory factor 3; IRF7: IFN-regulatory factor 7; LPS: lipopolysaccharide; LRR: receptor-like kinase; MyD88: myeloid differentiation primary response protein 88; NF-κB: nuclear factor-κB; PGN: peptidoglycan; ssRNA: single - stranded RNA viroses; TBK1: Serine/threonine-protein kinase; TIMP1: tissue inhibitor of metalloproteinase 1; TIR: Toll/IL-1 Receptor; TIRAP: domain containing adaptor protein TIR; TLRs: Toll-like receptors; TRAM: TRIF-related adaptor molecule; TRAF6: tumour-necrosis factor-receptor-associated factor 6; TRIF : TIR-domain-containing adaptor inducing interferon β.

a) Via dependente da MYD88

Todos os TLRs, exceto o TLR3, utilizam a via dependente da proteína adaptadora MyD88. A via dependente da MyD88 através dos TLRs 1, 2, 4 e 6 requer ainda a proteína adaptadora TIRAP [do inglês Toll-Interleukin 1 Receptor (TIR) domain Adaptor Protein] para iniciar o processo de sinalização. A estimulação do TLR por um ligando recruta a MyD88 até ao recetor através do seu domínio TIR, que interage com o domínio TIR do TLR. Esta ligação provoca o recrutamento sequencial da família de cinases, as IRAKs (do inglês IL-1 Receptor-Associated Kinases) 4, 2 e 1. A fosforilação da IRAK1 pela IRAK4 resulta no recrutamento da TRAF6 (do inglês Tumour-Necrosis Factor-Receptor-Associated Factor 6), resultando em duas vias de sinalização: uma leva à ativação dos fatores de transcrição AP1 (do inglês Activator Protein 1)

através da ativação do MAPK (do inglês Mitogen Activated Protein Kinases); a outra ativa o TAK1 (do inglês Transforming Growth Factor- β -Activated Kinase 1) potenciando a atividade do complexo IKK (do inglês Inhibitor of NF- κ B (I κ B) kinases), que quando ativado induz a fosforilação e degradação subsequente de I κ B ocorrendo a formação do NF- κ B (do inglês nuclear factor- κ B). O NF- κ B desloca-se do citoplasma para o núcleo da célula e induz a transcrição de diferentes genes necessários para a resposta inflamatória (Wang et al., 2008; Ferrag et al., 2011; Kumar et al., 2011; Moresco et al., 2011).

b) Via independente da MyD88

Esta via envolve duas moléculas adaptadoras TRAM ou TRIF. Os TLR3 e TLR4 iniciam a via dependente de TRIF para induzir a produção de citocinas e interferão tipo I. A via dependente de TRIF ativa o NF- κ B através de duas vias independentes: numa delas o domínio terminal N da TRIF interage com a TRAF6; na outra via, através do domínio terminal C da TRIF interage com RIP1 (do inglês Receptor-Interacting Protein 1) e ativa a TAK1. A via dependente da TRIF também induz a síntese do interferão β (IFN- β) através do IRF3 (do inglês IFN-Regulatory Factor 3). O IRF3 é fosforilado e ativado pelas cinases IKK - TBK1 e IKKi - levando à produção de interferões e moléculas co-estimulatórias. A TRAF3 (do inglês TNF Receptor Associated Factor 3) atua como uma ponte entre a TRIF e TBK1 (Kumar, 2011; Moresco et al., 2011; Wang et al., 2014).

2.2. O Papel do fator de transcrição NF- κ B na inflamação

O fator de transcrição nuclear NF- κ B é um dos mais importantes reguladores do sistema imune e da resposta inflamatória. NF- κ B regula a transcrição de um número de genes envolvidos na programação da morte celular (apoptose), adesão celular, proliferação, vias imunes e inflamatórias e resposta a stresse celular. A Tabela 1 mostra uma lista de genes cuja expressão é regulada pelo NF- κ B (Heras e Hortelano, 2009).

Tabela 1. Lista de genes cuja expressão é regulada pela NF-kB (retirado de Herras e Hortelano, 2009)

Via de sinalização	Genes NF-B ativado
Morte celular programada (apoptose)	<i>Receptores TNF associados fatores (TRAF) 1 e 2, inibidor da apoptose (IAP), Fas- ligante, CD95 (FAS), c-FLIP, BCL-2, BCL-xL</i>
Moléculas de adesão celular	<i>E-selectin, molécula de adesão intercelular (ICAM-1), molécula de adesão celular vascular, P-selectina (VCAM-1)</i>
Sistema imunológico e vias inflamatórias	<i>Citocinas: IL1-alfa, IL-1beta, linfotóxina (LT) alfa e beta, TNF-alfa, interferon (IFN) beta e gamma. Quimiocinas: eotaxin, Gro-1, proteína quimiotática de macrófagos (MCP beta), proteína inflamatória de macrófagos (MIP) 1 beta, 2 e 3 alfa, regulado mediante ativação normal dos linfócitos T expressa e secretada (RANTES), células – T Gene 3 de ativação (TCA)</i>
Resposta de genes de stresse	<i>Angiotensina II, ciclo-oxigenase - 2 (COX-2), 12-lipoxigenase, inducível óxido nítrico sintase (NOS-2), superóxido dismutase (Mn-SOD)</i>

O NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) é um factor nuclear que foi descoberto nas células B. A família do fator de transcrição NF-kB consiste de cinco membros: Rel A/p65, RelB, c-Rel, p50/p105 (NF-kB1) e p52/p100 (NF-kB2). Todos os membros da família NF-kB partilham uma região N-terminal, denominada de domínio de homologia Rel (RHD), que é responsável pela localização nuclear (NLS), dimerização, ligação ao DNA e interação com as proteínas inibidoras I κ B. As subunidades p 65, RelB e c-Rel contêm um domínio de trans-ativação terminal (TAD) na sua extremidade C-terminal, que é necessário para a ativação da transcrição. Por outro lado, p50 e p52 são gerados através de um processamento proteolítico C-terminal do precursor NF-kB1 (p105) e NF-kB2 (p100) respetivamente. A falta de TAD significa que eles estão inativos e têm de formar um hetero-complexo com outros membros da família para transativar genes alvo definidos (Xiao, 2004; Heras e Hortelano, 2009).

O NF-kB está ativado nos locais de inflamação de diversas doenças, como: asma, artrite reumatoide, aterosclerose, doença inflamatória intestinal, esclerose múltipla, osteoartrite. Nestas doenças verifica-se um aumento do recrutamento de células inflamatórias e da produção de mediadores pró-inflamatórios, como a IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15 e TNF- α ,

todos eles regulados pelo NF- κ B, o que, a longo prazo, leva à lesão dos tecidos (Li e Verma, 2002; Ashley et al., 2012).

O NF- κ B também está implicado no desenvolvimento de cancro, vários estudos demonstraram que este está ativo nas células cancerígenas. Para além disto, o NF- κ B está implicado em diferentes fases do processo de desenvolvimento tumoral devido aos genes que regula, nomeadamente no crescimento e proliferação das células, à apoptose, na angiogénese, invasão e formação de metastases (Garg e Aggarwal, 2002; Aggarwal et al., 2006; Grivennikov et al., 2010; He e Karin, 2011).

2.2.1. Processos de ativação do NF- κ B clássico e alternativo

O NF- κ B está presente no citoplasma da maioria das células de mamíferos numa forma inativa complexada com a proteína inibidora I κ B. A família de proteínas I κ B agrega 3 subgrupos: as I κ Bs clássicas (I κ B α , I κ B β e I κ B γ), os precursores do NF- κ B (p100 e p105) e as I κ Bs invulgares (Bcl-3, I κ B ξ e I κ BNS). A ligação da proteína I κ B ao NF- κ B mascara eficientemente a sequência de localização nuclear presente no RHD (do inglês Rel Homology Domain), resultando no sequestro citoplasmático dos dímeros do NF- κ B. O NF- κ B pode ser ativado através de dois processos: o clássico (canónico) e o alternativo (não-canónico) (Xiao, 2004; Heras e Hortelano, 2009).

No processo clássico (canónico) de ativação do NF- κ B, a célula é ativada por uma variedade de mediadores do sistema imunitário inato e adaptativo, nomeadamente recetores "toll-like" (TLRs), citocinas pro-inflamatórias, endotoxinas (LPS), espécies reativas de oxigénio (EROs), proteínas virais e stresse físico. Todos estes estimuladores do NF- κ B ligam-se as diferentes recetores e sinalizam diferentes proteínas adaptadoras, todos eles contribuem para a ativação do complexo I κ B cinase (IKK). I κ B cinase (IKK) é constituída pelas subunidades catalíticas, IKK α e IKK β e a subunidade reguladora e estrutural IKK γ , também conhecida por modulador essencial do NF- κ B (NEMO). Uma vez ativo por fosforilação, o complexo IKK fosforila a subunidade I κ B α da proteína I κ B em dois resíduos de serina na região N-terminal (Ser32 e Ser36). Estes eventos de fosforilação marcam a proteína I κ B para ubiquitinação pela ação da ubiquitina ligase (E3) e subsequente degradação proteolítica pelo 26S proteossoma. Este processo leva à libertação do NF- κ B e à sua conseqüente translocação para o núcleo, onde regula a transcrição de vários genes importantes na inflamação (Xiao, 2004; Gilmore, 2006).

No processo alternativo (não-canônico), a célula é ativada por B-cell activating factor receptor (BAFFR), lymphotoxin- β receptor (LT β R), CD40 ligand (CD40L) e outros. Este processo prossegue via ativação da cinase indutora do NF- κ B (NIK) que ativa, por fosforilação, o dímero IKK α , o qual fosforila a subunidade p100, induzindo o seu processamento proteolítico a p52. A ativação deste processo leva à translocação nuclear do heterodímero p52/RelB qual é particularmente importante na maturação das células B e na formação de órgãos linfóides (Beinke e Ley 2004; Xiao W, 2004; Heras e Hortelano, 2009).

2.3. As Principais células envolvidas na inflamação

Os principais intervenientes no processo inflamatório são os leucócitos, os quais podem dividir-se em 2 grupos, os granulócitos e agranulócitos. Os granulócitos são: neutrófilos, basófilos e eosinófilos. Os agranulócitos são: monócitos e linfócitos (células T e células B). Os monócitos abandonam a circulação, migram para os tecidos e transformam-se em macrófagos. Os neutrófilos e macrófagos são os principais tipos de células fagocíticas (Cruvinel et al., 2010).

2.3.1 Neutrófilos

Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes no sangue periférico, com importante papel nas fases precoces das reações inflamatórias e sensíveis a agentes quimiotáticos como produtos de clivagem de frações do complemento (C3a e C5a) e substâncias libertadas por mastócitos e basófilos. Os neutrófilos são as primeiras células a migrarem dos vasos para os tecidos atraídos por quimiocinas e são ativados por diversos estímulos, como produtos bacterianos, proteínas do complemento (C5a), imunocomplexos (IC), quimiocinas e citocinas. A capacidade fagocitária dos neutrófilos é estimulada pela ligação de seus receptores para opsoninas, Fc de IgG, C3b, e TLRs. Essas células também sofrem desgranulação, libertando três classes de grânulos no meio extracelular:

a) Grânulos primários ou azurófilos, que contêm mediadores importantes como mieloperoxidase, defensinas, elastase neutrofílica, proteína de aumento da permeabilidade bacteriana e catepsina G;

b) Grânulos secundários, que apresentam componentes secretados especificamente por neutrófilos, sendo a lactoferrina o principal exemplo.

c) Grânulos terciários, cujas principais proteínas presentes são as catepsinas e gelatinases (Cruvinel et al., 2010).

Estudos recentes mostram que os neutrófilos também podem gerar as chamadas “armadilhas extracelulares neutrofílicas” (NETs, do inglês neutrophilic extracellular traps), formadas por substâncias dos grânulos e componentes nucleares capazes de anular fatores de virulência e destruir bactérias extracelulares. As NETs estão presentes em grande quantidade em sítios inflamatórios, atuando diretamente sobre os microrganismos e servindo também como barreira física que impede a sua disseminação. Em condições normais, os neutrófilos são eliminados da circulação e dos tecidos inflamados por apoptose (Cruvinel et al., 2010).

2.3.2 Macrófagos

Os monócitos constituem 3% a 8 % dos leucócitos circulantes e, no tecido conjuntivo ou parênquima de órgãos, dão origem a macrófagos e células dendríticas mieloides. Os monócitos e macrófagos são fagócitos eficientes, engolfando patógenos celulares. Ao contrário dos neutrófilos, os macrófagos podem permanecer no tecido por meses a anos (Cruvinel et al., 2010).

Recentemente, propôs-se a existência de três subpopulações de macrófagos: macrófagos ativados, de reparação tecidual e reguladores. Os primeiros seriam os macrófagos clássicos, com atividade microbicida e tumoricida, que secretam grandes quantidades de citocinas e mediadores pro-inflamatórios, apresentam antígenos aos LTs e estão envolvidos com a resposta imune celular. O segundo tipo, ativado por IL-4, estaria basicamente envolvido na reparação tecidual, estimulando fibroblastos e promovendo deposição de matriz extracelular. O terceiro tipo exerceria atividade reguladora mediante liberação de IL-10, uma citocina anti-inflamatória (Cruvinel et al., 2010).

Na inflamação, os macrófagos atuam como APCs (do inglês antigen-presenting cell), potencializando a ativação de LT (linfócitos T) e LB (linfócitos B) pela expressão de moléculas co-estimuladoras, e libertam citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α e quimiocinas. Também produzem EROs, como anião radical superóxido, radical hidroxilo e peróxido de hidrogênio (H₂O₂), e espécies reativas de azoto (ERAs) cujo principal representante é o monóxido de azoto (NO). O NO pode ser produzido após a expressão do monóxido de azoto

sintase indutível, iNOS, ausente em macrófagos em repouso, mas induzida por ativação de TLRs em resposta a PAMPs, especialmente na presença de INF- γ (Cruvinel et al., 2010).

2.4. Fagocitose

A fagocitose é o processo pelo qual as células fagocíticas, os neutrófilos e macrófagos, eliminam o agente invasor. A primeira fase da fagocitose consiste no reconhecimento do agente invasor pelas células fagocíticas que conseguem reconhecer agentes invasores opsonizados e não-opsonizados. A opsonização consiste na ligação de anticorpos (ex.: IgG) ou de frações do complemento (ex.: C3b) ao agente invasor. Este processo facilita o encontro da célula fagocítica com o agente invasor, pois esta expressa recetores tanto para os anticorpos como para as frações do complemento (Lee et al., 2003).

A segunda fase consiste na ingestão do agente invasor, através da formação de pseudópodes; em seguida ocorre a formação do vacúolo fagocítico (fagossoma), o agente invasor fica isolado no interior da célula fagocítica; na fase seguinte ocorre a fusão dos invólucros que contêm os agentes microbicidas com o vacúolo fagocítico, contribuindo para a morte do agente invasor (Lee et al., 2003).

Durante o processo de fagocitose, as células fagocíticas podem matar o agente invasor recorrendo a vários mecanismos dependentes ou independentes de oxigénio. Nos mecanismos dependentes de oxigénio a morte do agente invasor ocorre pela geração de EROs e de ERAS, capazes de danificar os constituintes dos agentes invasores. As espécies reativas são geradas através da ativação de uma sequência metabólica, a qual envolve as enzimas NADPH oxidase, mieloperoxidase, monóxido de azoto sintase e superóxido dismutase (Lee et al., 2003).

Nos mecanismos independentes de oxigénio, a morte do agente invasor ocorre pela libertação dos agentes microbicidas dos grânulos e lisossomas para o fagossoma, os quais são capazes de romper a membrana bacteriana (ex.: lisozima) e também interferir com mecanismos metabólicos dependentes de ferro das bactérias (ex.: lactoferrina) (Lee et al., 2003).

2.5. Polarização da inflamação

Quando são estimuladas pelo o antigénio, as células T-helper (Th) podem diferenciar-se em vários tipos diferentes de células reguladoras e efectoras: células Th1- (pró-inflamatórias),

células Th2- (anti-inflamatórias), células reguladoras (Tregs) e células Th17. As células Th1 regulam respostas celulares da imunidade e respostas pró-inflamatórias contra parasitas intracelulares através da libertação de IFN- γ . Esta é uma citocina que possui potentes propriedades antivirais e imunorreguladores e promove a diferenciação de células Th1. As células Th1 segregam IL-2 e TNF- α , que são importantes na mediação de respostas de hipersensibilidade do tipo retardado e ativação de macrófagos. As células Th2 são importantes para proliferação de células B, também para regulação das respostas alérgicas e proteção contra a infeção de parasitas de dimensões relativamente maiores (helminths) que as dos microrganismos. As células Th2 produzem um conjunto de citocinas anti-inflamatórias, tais como IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, que estimulam maior diferenciação do fenótipo Th2 e também promovem ativação de macrófagos. As células Th1 e Th2 são antagonistas e representam um equilíbrio entre os mecanismos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. A otimização da relação Th1/Th2 assegura que o agente patogénico cause o mínimo dano aos tecidos do hospedeiro (Ashley et al., 2012).

As células Treg são importantes para suprimir a ativação, proliferação e funções efetoras de várias células do sistema imunológico que incluem as células T, células B e células NK. As células Treg têm um papel importante na regulação da homeostase do sistema imune, há evidências de que essas células do sistema imunológico diminuem as respostas de Th1 e Th2 através da secreção de IL-10 e TGF- β . Estas citocinas imunossupressoras inibem a proliferação de respostas tanto Th1 e Th2 presumivelmente para minimizar danos nos tecidos. As células Treg parecem, portanto, desempenhar um papel na mediação do resultado da infeção crónica, prevenindo a inflamação em determinados órgãos. No entanto, o aumento de produção de células Treg pode levar à não destruição do agente patogénico e, em alguns casos, a uma infeção crónica de longo prazo. Assim, um delicado equilíbrio entre regulação e funções efetoras tem de ser estabelecido pelo hospedeiro (Ashley et al., 2012).

As células Th17 parecem estar envolvidas em processos de “limpeza” de microparasitas extracelulares para os quais os sistemas Th1/Th2 não têm capacidade de resposta (Ashley et al., 2012).

2.6. A cascata de ciclooxygenase (COX)

2.6.1. Ácido araquidónico

O ácido araquidónico (AA) apresenta um papel regulador-chave na fisiologia celular. É um ácido gordo poli-insaturado de 20 átomos de carbonos, libertado a partir de fosfolipídios de membrana, por ação da enzima fosfolipase A2, a qual pode ser ativada por diversos estímulos. É convertido pela prostaglandina (PG)G/H sintase citosólica, também denominada ciclooxygenase (COX), nos compostos intermediários PGG2 e PGH2. A enzima prostaglandina G/H sintase apresenta dois sítios catalíticos: o sítio ciclooxygenase e o sítio peroxidase. O sítio ciclooxygenase converte o AA em PGG2 que, por sua vez, é reduzida ao intermediário instável PGH2 pelo sítio peroxidase. A PGH2 é convertida pelas isomerases tecidulares específicas em múltiplos prostanoides (prostaglandinas e tromboxanos). As PGs podem agir de forma parácrina ou autócrina através de duas classes de recetores: os recetores de membrana ligados à proteína G, e os recetores nucleares PPAR (do inglês peroxisome proliferator activated receptors) (Kummer e Coelho, 2002).

Pela diversidade de recetores específicos e vários mecanismos reguladores, explica-se a variedade clínica de atuação das PGs, como: papel central na inflamação, coagulação sanguínea, ovulação, parto, metabolismo ósseo, crescimento e desenvolvimento neuronal, cicatrização de feridas, função renal, tónus vascular e respostas imunes (Kummer e Coelho, 2002).

2.6.2. Característica de ciclooxygenases

A ciclooxygenase (COX) é uma enzima responsável pela formação de mediadores biológicos chamados prostanoides que incluem prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos. Existem três isoformas da ciclooxygenase (COX): a COX-1, COX-2 e COX-3 (Kummer e Coelho, 2002; Ayoub et al., 2004).

A COX-1 está presente nas células em condições fisiológicas, principalmente nos vasos sanguíneos, plaquetas, estômago e rins (Howe et al., 2001; Francois e Coffman, 2004).

A COX-2 pode ser induzida na presença de citocinas (IL-1, IL-2 e TNF- α), fatores de crescimento e endotoxinas, sendo expressa caracteristicamente por células envolvidas no

processo inflamatório, como macrófagos e monócitos. A expressão da COX-2 pode ser inibida por glucocorticoides, IL-4, IL-10 e IL-13 (Howe et al., 2001).

A identificação da COX-3 é mais recente. A sua expressão está aumentada no sistema nervoso central, também no coração e na aorta; os seus produtos, PGD₂, medeiam a dor e a febre. Há a hipótese que a inibição da COX-3 poderia representar o mecanismo central primário pelo qual os analgésicos e antipiréticos como paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) atuam na redução da dor e da febre. Alguns autores consideram a COX-3 como uma variante da COX-1 (Kummer e Coelho, 2002; Ayoub et al., 2004).

2.6.3. Característica das prostaglandinas

As prostaglandinas estão envolvidas em diversos processos fisiológicos e patológicos, incluindo, por exemplo, vasodilatação ou vasoconstrição; contração ou relaxamento da musculatura brônquica ou uterina; hipotensão; ovulação; metabolismo ósseo; aumento do fluxo sanguíneo renal (resultando em diurese, natriurese, caliurese e estimulação da secreção de renina); proteção da mucosa gástrica e regulação do fluxo sanguíneo local; inibição da secreção ácida gástrica; crescimento e desenvolvimento nervoso; resposta imunológica; hiperalgesia; regulação da atividade quimiotóxica celular; resposta endócrina; angiogénese; progressão metastásica, etc (Howe et al., 2001; Kummer e Coelho, 2002).

A PGE₂ é uma potente prostaglandina vasodilatadora. A atividade vasodilatadora envolve principalmente arteríolas, esfíncteres pré-capilares e vénulas pós capilares (Harris e Breyer, 2001; Howe et al., 2001; Francois e Coffman, 2004; Green et al, 2012).

A PGD₂ causa geralmente vasodilatação na vasculatura mesentérica, coronária e renal, e vasoconstrição na circulação pulmonar (Giles e Leff, 1988).

A PGI₂ é um eficiente vasodilatador, podendo causar hipotensão arterial, enquanto o TXA₂ apresenta potente atividade vasoconstritora. No sangue, as prostaglandinas modulam também a função plaquetária. A PGE₁, PGD₂ e a PGI₂ são inibidoras da agregação de plaquetas, ao passo que o tromboxano A₂ é forte indutor da sua agregação. A PGI₂ é sintetizada pelo endotélio vascular, controlando a adesão de células ao endotélio e a agregação plaquetária,

contribuindo como mecanismo anti-trombótico da parede vascular intacta (Giles e Leff, 1988; Green et al., 2012).

As PGEs e as PGI₂ inibem a secreção ácida gástrica, reduzem o volume de secreção, a acidez, conteúdo de pepsina e também aumenta a secreção de muco no estômago e intestino delgado. Estes efeitos ajudam a manter a integridade da mucosa gástrica, conferem proteção às células epiteliais e são referidos como propriedades citoprotetoras das prostaglandinas sintetizadas pela COX-1. Os efeitos adversos gastrointestinais dos AINES estão associados à supressão da expressão constitutiva da COX-1, resultando em lesão gástrica, hemorragia e ulceração (Kummer e Coelho, 2002).

As prostaglandinas também influenciam a distribuição do fluxo sanguíneo renal, reabsorção de sódio e água e liberação de renina. A PGI₂, PGE₂ e PGD₂ determinam secreção de renina no córtex renal, provavelmente por efeito direto nas células justaglomerulares (Harris e Breyer, 2001; Howe et al., 2001; Francois e Coffman, 2004; Green et al, 2012).

As prostaglandinas e leucotrienos quando libertados exercem papel fundamental na gênese dos sinais e sintomas do processo inflamatório (Kummer e Coelho, 2002).

2.7. Inflamação aguda e inflamação crónica

A resolução é a última fase de inflamação. Durante a inflamação aguda, os macrófagos residentes no tecido e os recrutados produzem prostaglandinas e leucotrienos pró-inflamatórios a partir do ácido araquidónico os quais são rapidamente convertidos em lipoxinas. Tal conversão é responsável pelo bloqueio do recrutamento dos neutrófilos e por uma melhor infiltração de monócitos, que é importante para a cicatrização de feridas (Ashley et al., 2012). Por isso, inflamação aguda é uma resposta imediata a um agente prejudicial e é rapidamente resolvida. Assim que o distúrbio é removido e a resposta inflamatória termina, ocorre reparação tecidual e a restauração da funcionalidade (Murakami e Hirano, 2012).

A inflamação crónica ocorre quando a perturbação persiste. O início de inflamação crónica caracteriza-se por substituição dos neutrófilos por macrófagos e outras células do sistema imunológico, tais como as células T. Durante um estado inflamatório crónico, são formados granulomas persistindo um estado de inflamação permanente. A inflamação crónica também está associada a uma variedade de doenças cardiovasculares, metabólicas, e doenças

neurodegenerativas, assim como acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio. Em contraste a inflamação aguda, inflamação crónica pode ser definida como uma forma desregulada de inflamação (Ashley et al., 2012; Murakami e Hirano, 2012).

3. OS COMPOSTOS COM AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA

3.1. Breve revisão bibliográfica sobre compostos marinhos com atividade anti-inflamatória entre o período 1999-2011

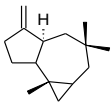
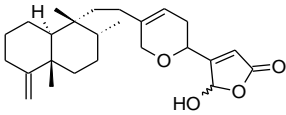
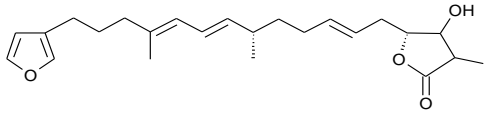
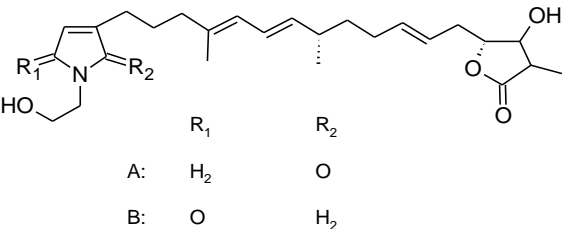
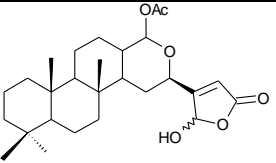
Os mares e os oceanos ocupam mais de 70% da superfície terrestre. Eles são valiosos recursos naturais que nos fornecem alimentos como peixe e marisco, que tem os efeitos benéficos para saúde, devido à presença de óleos poli-insaturados ricos em ácidos gordos ómega-3, quitina, quitosano, hidrolizados de proteína de peixe, carotenoides, colageneo, taurina e outros compostos bioativos. Além disso, o mundo marinho pode também ser um enorme recurso natural de muitos compostos biologicamente ativos para o tratamento de várias doenças (Freitas et al., 2012; Hamed et al., 2015.). A investigação relacionada com a procura de novos compostos bioativos a partir do ambiente marinho pode ser visto como um campo quase ilimitado. Dois fatores principais podem contribuir para uma grande variedade de novos metabolitos biologicamente ativos: grande diversidade taxonómica existente nos oceanos, e muitos organismos marinhos que vivem em condições extremas. Para adaptarem-se a estas condições ambientais, eles necessitam produzir determinados compostos vitais para a sua sobrevivência que não podem ser encontrados noutros organismos. Tais compostos, algumas vezes, revelam-se potentes atividades farmacológicas (Lordan et al., 2011; Hamed et al., 2015).

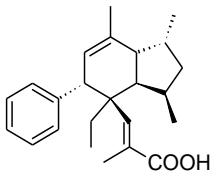
O isolamento dos dois nucleósidos “spongothymidine” e “spongouridine” a partir da esponja marinha *Tethya crypta* (*Cryptotethya crypta*) é um dos primeiros exemplos do desenvolvimento de fármacos de origem marinha que começou em 1950. Esta descoberta levou à síntese de arabinósido-citosina (Ara-C) atualmente utilizado como agente anti-cancerígeno, principalmente no tratamento de diferentes formas de leucemia (Mayer, 1999; Barbosa et al., 2014).

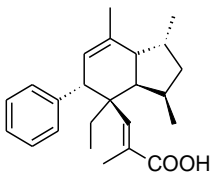
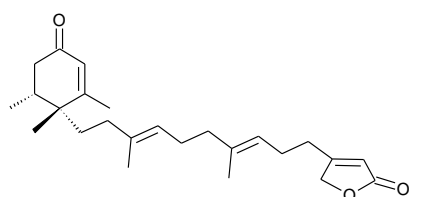
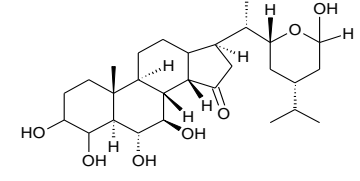
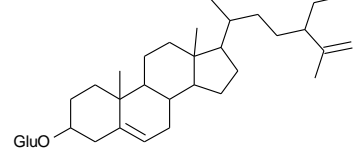
Recentemente, muita pesquisa tem sido feita com o objetivo de encontrar novos compostos de origem marinha com diversas propriedades farmacológicas. Mayer et al. (2002, 2004, 2005, 2007, 2009, 2013) compilaram os resultados de vários investigadores sobre os compostos

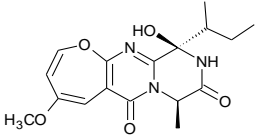
marinhos com efeito antibacteriano, anticoagulante, antifúngica, anti-helmíntico, antiplaquetário, antiprotozoário, antiviral e anti-inflamatório, após a revisão da literatura primária de vários anos (1999, 2000, 2001-2002, 2003-2004, 2005-2006, 2009-2011). Os mesmos autores ao longo dos anos encontraram um aumento do número de novos compostos anti-inflamatórios. A Tabela 2 compila os novos compostos marinhos que apresentam atividade anti-inflamatória relatados nos artigos de revisão feitas por esses autores.

Tabela 2. Compostos de origem marinha com ação anti-inflamatória

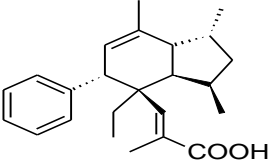
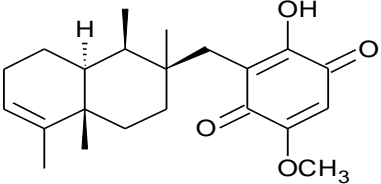
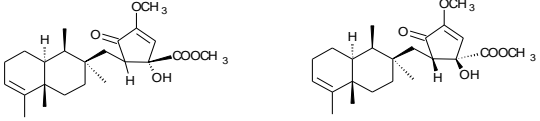
1999							
Composto	Grupo	Fonte	Estrutura química	Localização de coleção (país)	Atividade farmacológica	Mecanismo molecular de ação	Referência
Africaneno	Terpeno	Coral <i>Sinularia leptoclados</i>		Mandapam na ilha do Golfo de Mannar (Índia)	Inibição do edema da pata do rato	Indeterminado	Reddy et al. (1999); Mayer e Hammer (2002)
Cacospongiólido B	Terpeno	Esponja <i>Fasciospongia cavernosa</i>		Indeterminada (Mediterrâneo)	Ensaio de inflamação <i>in vitro</i> e <i>vivo</i>	Inibição de sPLA ₂ humano	Pastor et al. (1999); Mayer e Hammer (2002)
Palinurina	Terpeno	Esponja <i>Ircinia echinata</i>		Nordeste de Hurghada (Egito)	Modulação da microglia do cérebro do rato ativada <i>in vitro</i>	Inibição de tromboxano B2	El Sayed et al. (1999); Mayer e Hammer (2002)
Palinurina A e B	Terpeno	Microbiana (<i>Cunninghamella</i> Espécies NRRL 5695)		-	Modulação da microglia do cérebro do rato ativada <i>in vitro</i>	Inibição de tromboxano B2	El Sayed et al. (1999); Mayer e Hammer (2002)
Petrosaspongiólido M	Terpeno	Esponja <i>Petrosaspongia nigra</i>		Nova Caledônia (França)	Inibição do edema induzido por carragenina; Inibição de PLA ₂	Redução dos níveis de prostaglandina (PG) E2, leucotrieno B4, e fator de necrose tumoral-TNF-α	Garcia-Pastor et al. (1999)

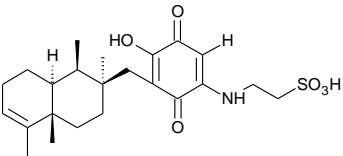
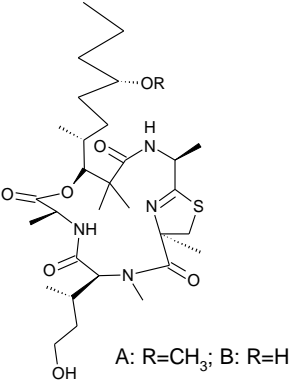
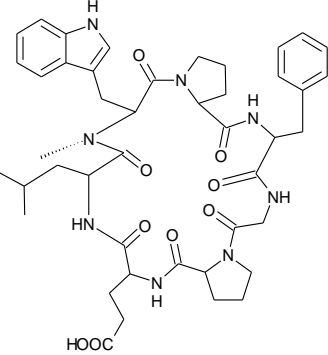
Plakotenina	Poliacetato	Esponja <i>Plakortis lita</i>		Ilha Koror de Palau, Ilhas Carolinas ocidentais (República de Palau)	Fibroblasto sinovial	Indeterminado	Qureshi et al. (1999); Mayer e Hammer (2002)
-------------	-------------	----------------------------------	--	--	-------------------------	---------------	--

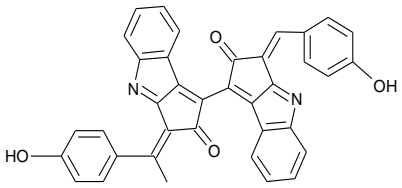
2000							
Carvenólido	C ₂₁ lactona terpénica	Esponja <i>Fasciospongia cavernosa</i>		Não é referido	Inibição de TNF- α , NO e PGE ₂ , <i>in vitro</i>	Inibição de COX-2 sPLA ₂ , iNOS	Mayer e Hammer (2004)
Ciclolinteína	Terpeno	Esponja <i>Cacos pongia linteiformis</i>		Costa de Ilhas Grand Bahama (Bahamas)	Inibição de PGE ₂ e NO <i>In vitro</i>	Inibição de expressão iNOS, COX-2 e NF- κ B	D'Acquisto et al. (2000); Mayer e Hammer (2004)
Contignasterol	Esterol altamente oxigenado	Esponja <i>Petrosia contignata</i>		Desconhecido porque o acesso à fonte primária foi apenas o resumo	Induzida por alérgeno <i>in vivo</i> Proteína plasmática	Indeterminado	Mayer e Hammer (2004)
3-O- β Clerosterol – Glucopiranosilo	Esterol glicosídeo	Alga <i>Ulva lactuca</i>		Alexandria (Egito)	Ensaio de inflamação <i>in vivo</i>	Indeterminado	Awad et al. (2000); Mayer e Hammer (2004)

Oxepinamida A	Alcaloide	Fungo <i>Acremonium</i> sp		Fungo <i>Acremonium</i> sp foi isolado da superfície de tunicatdos <i>Ecteinascidia turbinata</i> (Bahamas)	<i>In vivo</i> ensaio de inflamação neurogênica	Indeterminado	Belofsky et al. (2000); Mayer e Hammer (2004)
---------------	-----------	-------------------------------	--	--	---	---------------	---

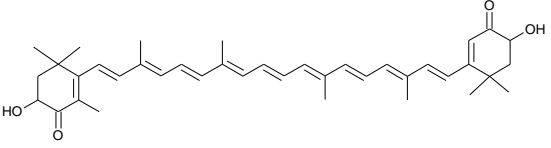
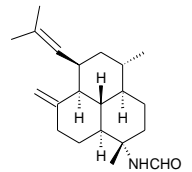
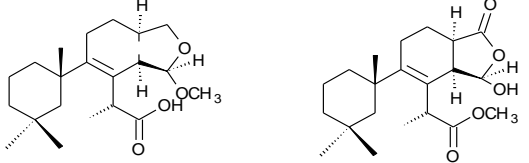
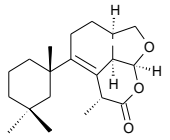
2001-2002

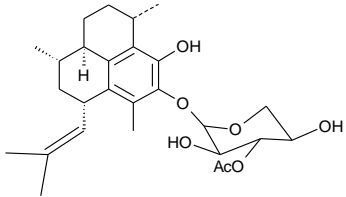
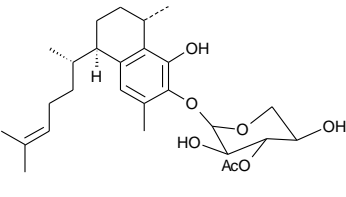
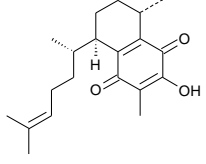
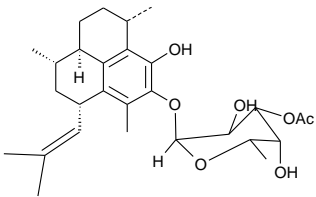
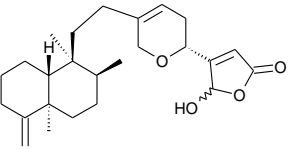
Petrosaspongiólido M	Terpeno	Esponja <i>Petrosaspongia nigra</i>		-	Inibição de Fosfolipase A2	Inibição de PLA ₂	Dal Piaz et al (2002); Mayer e Hammer (2005)
Bolinaquinona	Terpeno	Esponja <i>Dysidea</i> sp.		Ilhas Vanuatu (República de Vanuatu)	Inibição de algumas funções de leucócito humano como o processo de degranulação medido como libertação de elastase	Inibição de PLA2 sinovial humana	Giannini et al. (2001)
Disidenonas A e B	Ciclopenteno nas sesquiterpénicas	Esponja <i>Dysidea</i> sp.	 Disidenone A Disidenone B	Ilhas Vanuatu (República de Vanuatu)	Inibição de algumas funções de leucócito humano como o processo de degranulação medido como libertação de elastase	Inibição de PLA2 sinovial humana	Giannini et al. (2001)

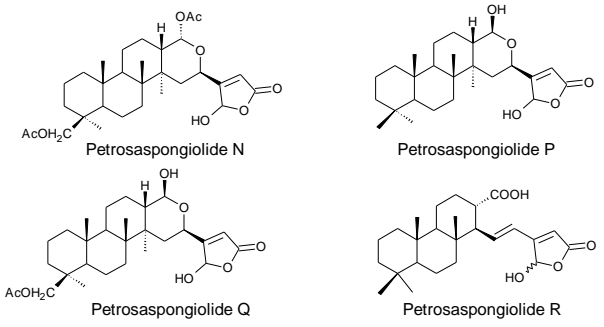
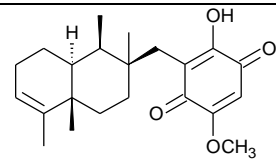
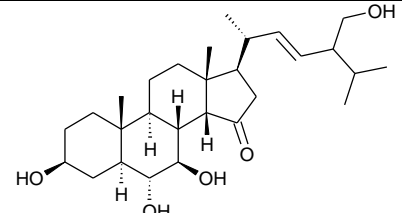
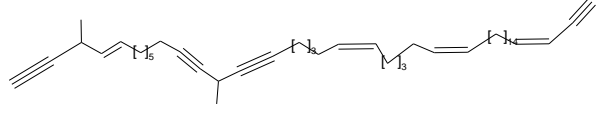
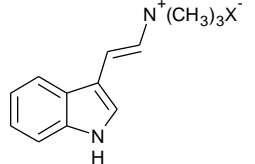
Disidina	Sesquiterpeno aminoquinona	Esponja <i>Dysidea sp.</i>		Ilhas Vanuatu (República de Vanuatu)	Inibição de algumas funções de leucócito humano como o processo de degranulação medido como liberação de elastase	Inibição de PLA2 sinovial humana	Giannini et al. (2001)
Haliptinas A e B	Depsipeptídeo macrocíclico	Esponja <i>Haliclona sp</i>	 <p>A: R=CH₃; B: R=H</p>	Águas das Ilhas Vanuatu (República de Vanuatu)	Inibição do edema induzido por carragenina	Indeterminado	Randazzo et al. (2001); Mayer e Hammer (2005)
Himenamida C	Ciclopeptídeo	Esponja <i>Axinella carteri</i>		Águas das Ilhas Vanuatu (República de Vanuatu)	Modulação de mediador de neutrófilos e macrófagos	Inibição de elastase, PGE ₂ e N ^o	Mayer e Hammer (2005)

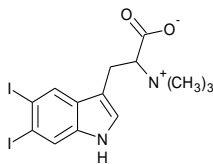
Sitonemina	Condensação de triptofano e derivados de subunidades de fenilpropanoides	Cianobactéria <i>Stigonema</i> sp		Lago Walden Oregon (Estados Unidos da América)	Inibição do edema de orelha de rato induzida pela PMA	Inibição de Pólo-like quinase 1 e rhPKCβ1	Stevenson et al., 2002b; Mayer e Hammer (2005)
------------	--	--------------------------------------	--	--	---	---	--

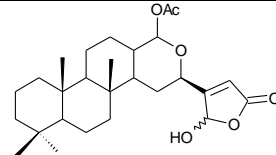
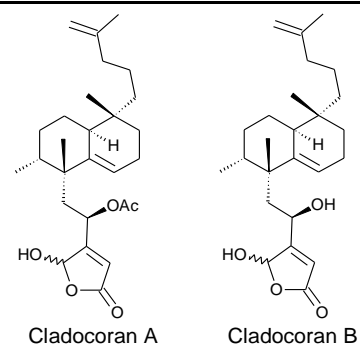
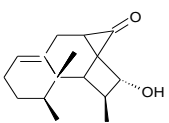
2003-2004

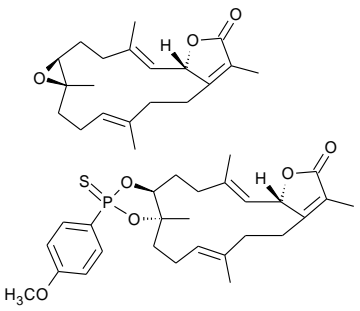
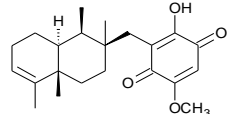
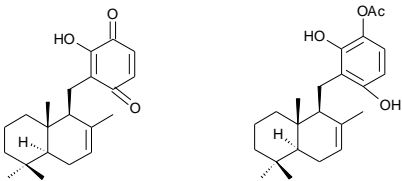
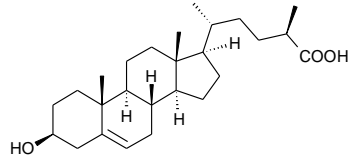
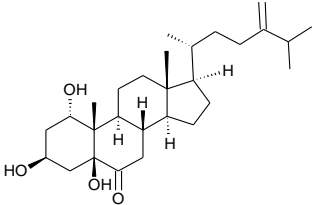
Astanxantina	Terpeno	Desconhecido		-	Inibição de uveíte em ratos induzidas pela endotoxina	Inibição de iNOS, NO, TNF-α e PGE ₂	Ohgami et al., 2003; Mayer et al. (2007)
Cicloanfílecteno 2	Terpeno	Esponja <i>Axinella</i> sp.		Ilhas Vanuatu (República de Vanuatu)	Inibição de NO	Inibição de vias do NF-κB	Lucas et al. (2003a); Mayer et al. (2007)
Ácido Purévico A e metilporevato B	Terpeno	Esponja <i>Chelonaplysilla violacea</i>	 Porewic acid Methylporewate B	Ilha do Stephen Marlborough Sounds, (Nova Zelândia)	Inibição de superóxido	Indeterminado	(Keyzers et al. (2004); Mayer et al. (2007)
Cadlinólido C	Terpeno	Esponja <i>Chelonaplysilla violacea</i>		Ilha de Stephen, Marlborough Sounds, (Nova Zelândia)	Inibição de superóxido	Indeterminado	(Keyzers et al. (2004); Mayer et al. (2007)

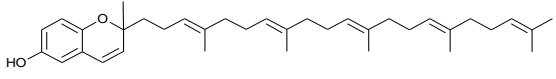
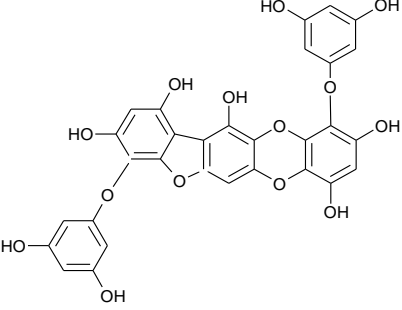
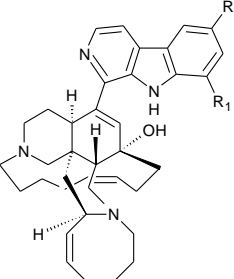
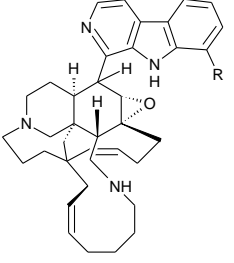
Pseudopterosina N	Terpeno	<i>Pseudopterosinia ogorgia elisabethae</i>		Flórida (Estados Unidos da América)	Inibição de inflamação de orelha de rato	Indeterminado	Ata et al. (2003); Mayer et al. (2007)
Seco - pseudopterosina E	Terpeno	<i>P. elisabethae</i>		Flórida (Estados Unidos da América)	Inibição de inflamação de orelha de rato	Indeterminado	Ata et al. (2003); Mayer et al. (2007)
Elisabetadiona	Terpeno	<i>P. elisabethae</i>		Flórida (Estados Unidos da América)	Inibição de inflamação de orelha de rato	Indeterminado	Ata et al. (2003); Mayer et al. (2007)
Pseudopterosina R	Terpeno	<i>P. elisabethae</i>		Largo das Ilhas de San André e Old Providence, Colômbia, localizado ao largo da Nicarágua, na parte sudoeste do mar das Caraíbas	Inibição de microglia e tromboxano B ₂	Indeterminado	Rodríguez et al. (2004); Mayer et al. (2007)
Cacospongionólido B	Terpeno	Esponja <i>Fasciospongia cavernosa</i>		Norte do Adriático	Inibição Óxido nítrico, PGE2 e TNF- α <i>in vitro</i> e <i>vivo</i>	Inibição de NF-kB	Posadas et al. (2003a); Mayer et al. (2007)

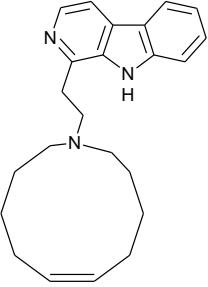
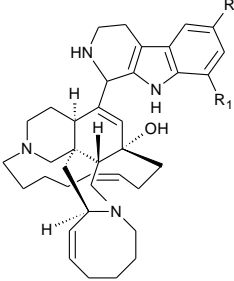
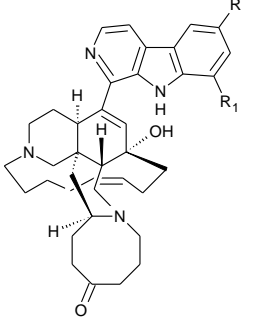
Petrosaspongiólido N-R	Terpeno	Esponja <i>Petrosaspongia nigra</i>	 <p>Petrosaspongiolide N</p> <p>Petrosaspongiolide P</p> <p>Petrosaspongiolide Q</p> <p>Petrosaspongiolide R</p>	Nova Caledónia (França)	Inibição de mediadores inflamatórios dos macrófagos	Inibição de PLA ₂	Monti et al. (2004); Mayer et al. (2007)
Bolinaquinona	Terpeno	Esponja <i>Dysidea</i> sp.		Ilhas Vanuatu (República de Vanuatu)	Inibição do edema de orelha de rato; edema de pata induzida por carragenina	Inibição de sPLA ₂ ; Inibição de citocinas, iNOS e eicosanoides	Lucas et al. (2003b); Mayer et al. (2007)
Clatriol B	Esterol	Esponja <i>Clathria lissosclera</i>		Nova Zelândia	Inibição do superóxido de neutrófilos	Indeterminado	Keyzers et al. (2003); Mayer et al. (2007)
Petrocortina A	Poliacetileno	Esponja <i>Petrosia</i> sp.		Ilha Komun (Coréia)	Inibição de mediadores inflamatórios do macrófago	Inibição de NO e TNF- α	Kim et al. (1999); Hong et al. (2003); Mayer et al. (2007)
Conicamina	Alcaloide indólico	Tunicados <i>Aplidium conicum</i> Olivi		Costas da Sardenha (Itália)	Antagonista da histamina	Indeterminado	Aiello et al. (2003); Mayer et al. (2007)

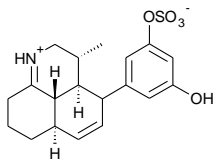
Placoipaforina D	Alcaloide indólico	Esonja <i>Plakortis simplex</i>		Mar das Caraibas (não referida a localização concreta)	Antagonista da histamina	Indeterminado	Borrelli et al. (2004); Mayer et al. (2007)
------------------	--------------------	---------------------------------	--	--	--------------------------	---------------	---

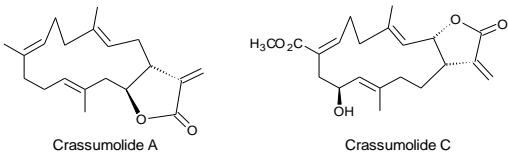
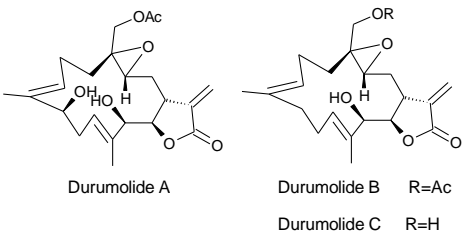
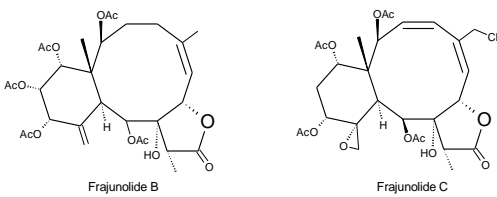
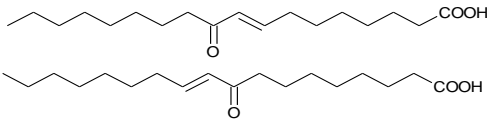
2005-2006							
Petrosaspongiólido M	Terpeno	Esonja <i>Petrosaspongia nigra</i>		-	Inibição de inflamação do cólon <i>in vivo</i>	Inibição de IL-1 β , iNOS, NO e PGE ₂	Busserolles et al. (2005); Mayer et al. (2009)
Cladocoranos A e B	Terpeno	Coral <i>Cladocora cespitosa</i>	 Cladocoran A Cladocoran B	-	Inibição de sPLA ₂	Indeterminado	Miyaoka et al. (2006); Mayer et al. (2009)
Isoparalemnona	Terpeno	Coral <i>Paralemnalia thyrsoides</i>		Ilha verde, Taiwan	Inibição da proteína iNOS	Indeterminado	Huang et al. (2006); Mayer et al. (2009)

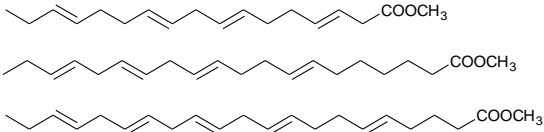
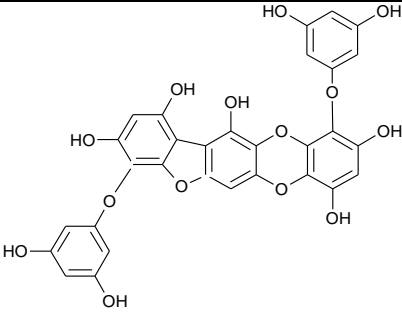
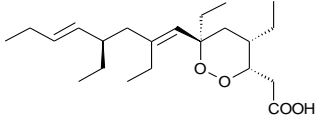
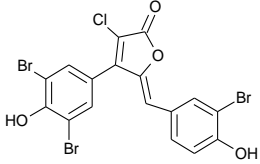
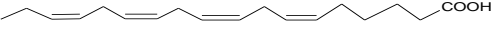
Sarcofinas	Terpeno	Coral <i>Sarcophyton glaucum</i>		Mar Vermelho, Hurghada, Egito	Modulação de LPS- ativados	TXB2 e superóxido	Silva et al. (2006); Mayer et al.(2009)
Bolinaquinona	Terpene	Esponja <i>Dysidea</i> sp		-	Inibição de inflamação do cólon <i>in vivo</i>	Inibição de PGE ₂ IL-1, iNOS e NO	Busserolles et al. (2005); Mayer et al. (2009)
20-O-Acetil-21- hidroxi- <i>ent</i> - isozonarol e 21- hidroxi - <i>ent</i> - isozonarona	Quinonas sesquiterpêni cas	Esponja <i>Dy</i> <i>sidea</i> cf. <i>crisagalli</i> Bergquist		Recife em Spirits Bay, Northland (Nova Zelândia)	Inibição de libertação de radicais livres em neutrófilos humanos <i>in</i> <i>vivo</i>	Inibição de anião superóxido	McNamara et al. (2005); Mayer et al. (2009)
Ácido 3- β -hidroxi- 26-norcampest-5- en-25-óico	Esteróide	Esponja <i>Euryspongia</i> <i>a n. sp.</i>		Vanuatu (República de Vanuatu)	Inibição de 6- ceto-PGF1 α queratinócito HU	Indeterminado	Mandau et al. (2005); Mayer et al.(2009)
Gibberocetosterol	Esteróide	Coral <i>Sinularia</i> <i>gibberosa</i>		Ao largo da costa de Kenting, Taiwan	Inibição de proteínas COX-2 e iNOS	Indeterminado	Ahmed et al. (2006); Mayer et al.(2009)

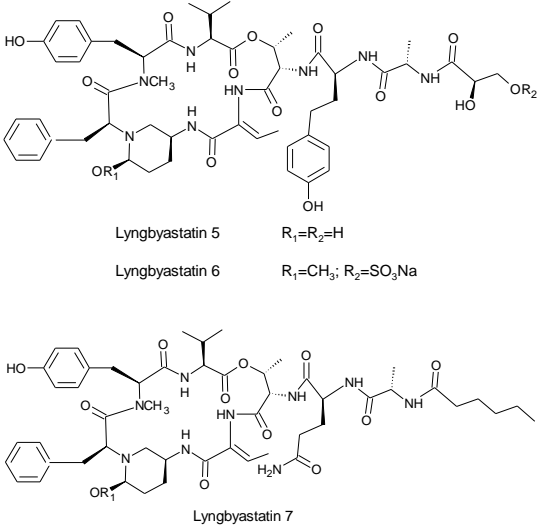
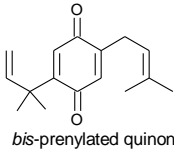
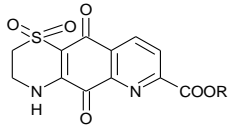
Derivado de Cromenol	Triterpeno-poliacetato	Espanja <i>Ircinia spinosula</i>		Golfo Sarónicos, (Grécia)	Inibição de leucócitos LTB4	Indeterminado	Tziveleka et al. (2005); Mayer et al. (2009)
Florofucofuroecol B	Poliacetato	Alga Eisenia arborea		Costa Mugizaki da província de Mie (Japão)	Inibição de libertação da histamina <i>in vitro</i>	Indeterminado	Sugiura et al. (2006); Mayer et al. (2009)
Manzamina A	Alcaloide indólico	Espanja de espécies do género <i>Haliclona</i>	 Manzamine A R=R ₁ =H	Ao largo da costa de Manzano, Okinawa (Japão)	Modulação de microglia do cérebro ativada pelo LPS <i>in vitro</i>	Inibição de anião superóxido e TXB ₂	Mayer et al. (2005; 2009)
Manzamina B	Alcaloide indólico	Espanja do género <i>Amphimedon</i>	 Manzamine B R=H	Ao largo da costa de Manzano, Okinawa (Japão)	<i>In vitro</i> Modulação de microglia do cérebro ativada pelo LPS	Inibição de anião superóxido e TXB ₂	Mayer et al. (2005; 2009)

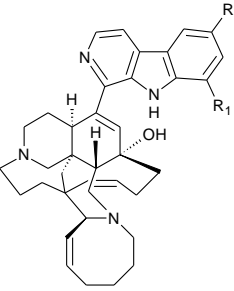
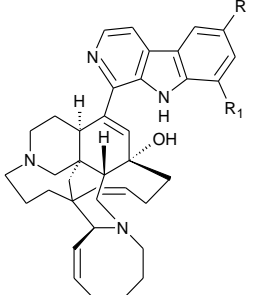
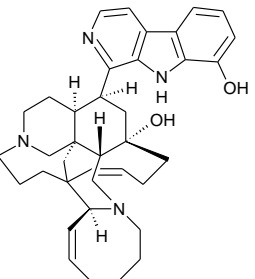
Manzamina C	Alcaloide indólico	Esponja do género <i>Amphimedon</i>		Ao largo da costa de Manzamo, Okinawa (Japão)	<i>In vitro</i> Modulação de microglia do cérebro ativada pelo LPS	Inibição de anião superóxido e TXB ₂	Mayer et al. (2005; 2009)
Manzamina D	Alcaloide indólico	Esponja do género <i>Amphimedon</i>		Ao largo da costa de Manzamo, Okinawa (Japão)	<i>In vitro</i> Modulação de microglia do cérebro ativada pelo LPS	Inibição de anião superóxido e TXB ₂	Mayer et al. (2005; 2009)
Manzamina E-F	Alcaloide indólico	Espécie de esponja do género <i>Xestospongia</i>	 <p data-bbox="821 1117 1058 1182">Manzamine E R=R₁=H Manzamine F R=H; R₁=OH</p>	Ao largo da costa da ilha de Miyako, Okinawa (Japão)	Modulação de microglia do cérebro ativada por LPS <i>in vitro</i>	Inibição de anião superóxido e TXB ₂	Mayer et al. (2005; 2009)

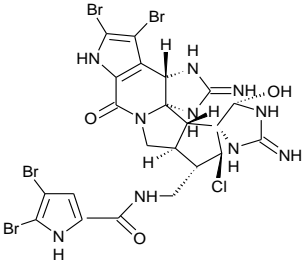
Simbioimina	Alcaloide	Dinoflagelados <i>Symbiodinium</i> sp		Recife da ilha Sesoko, Okinawa (Japão)	Inibição de COX-2	Indeterminado	Kita et al. (2005); Mayer et al. (2009)
-------------	-----------	--	--	--	-------------------	---------------	---

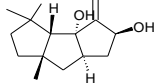
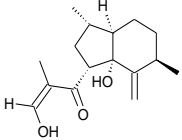
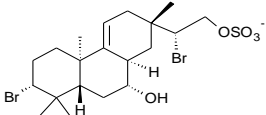
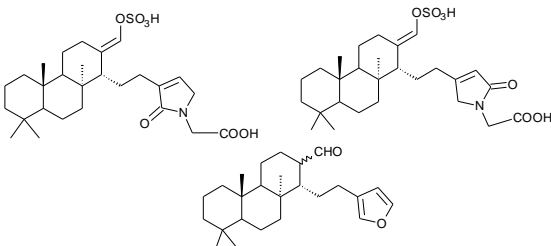
2007-2008							
Crassumólidos A e C	Terpeno	Coral <i>Lobophytum crassum</i>	 <p>Crassumolide A</p> <p>Crassumolide C</p>	Ao largo da costa de Kenting (Taiwan)	Modulação de murino LPS-ativado	Inibição de COX-2 e iNOS	Chao et al. (2008); Mayer et al. (2011)
Durumólidos A-C	Terpeno	Coral mole <i>Lobophytum durum</i>	 <p>Durumolide A</p> <p>Durumolide B R=Ac</p> <p>Durumolide C R=H</p>	Ilhas Dongsha no nordeste do mar da China (China)	Modulação da linha celular de macrófago murino ativado pelo LPS	Inibição de proteínas COX-2 e iNOS	Mayer et al. (2011)
Frajunólidos B e C	Terpeno	Coral <i>Juncella fragilis</i> Ridley	 <p>Frajunolide B</p> <p>Frajunolide C</p>	País Tai-Tong (Taiwan)	Inibição de radicais livres em neutrófilos humanos <i>in vitro</i>	Inibição de elastase e anião superóxido	Shen et al. (2007); Mayer et al. (2011)
Ácidos gordos da <i>Gracilaria verrucosa</i>	Poliacetatos	Alga vermelha <i>Gracilaria Verrucosa</i>		Ao largo da costa da Ilha, Coreia do Sul	Modulação de macrófagos murinos ativados por LPS <i>in vitro</i>	Inibição NO, IL-6 e TNF- α	Dang et al. (2008); Mayer et al. (2011)

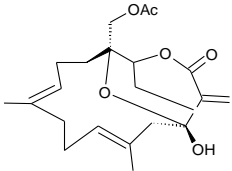
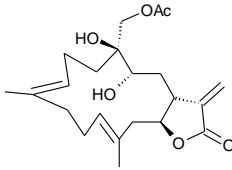
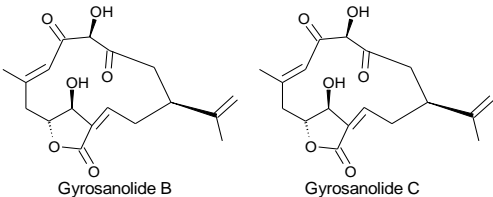
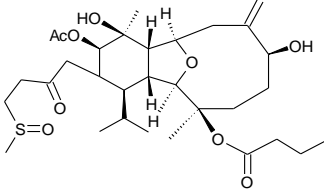
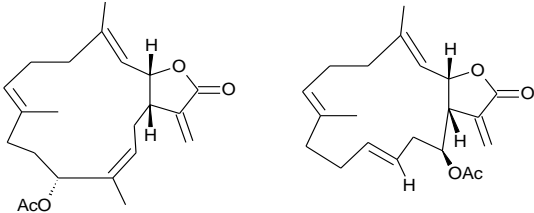
Ω-3 PUFA	Poliacetatos	Mexilhão verde, <i>Perna canaliculus</i>		Nova Zelândia Lyprinol [®] , uma preparação comercialmente disponível de <i>P.canaliculo</i>	Inibição de lipoxigenase do neutrófilo humano <i>in vitro</i>	Inibição de LTB4 e 5-HETE	Treschow et al. (2007); Mayer et al. (2011)
Florofucofuroecol B	Poliacetato	Alga Eisenia arborea		Costa Mugizaki, na província de Mie (Japão)	Inibição de libertação de histamina em células de leucemia de rato.	Inibição de libertação β- hexosaminidase	Sugiura et al. (2007); Mayer et al. (2011)
Placórtido P	Poliacetato	Esponja <i>Plakortis angulospic ulatus</i>		Baía de Todos os Santos, Salvador, estado da Bahia (Brasil)	Modulação de microglia do cérebro ativada pelo LPS <i>in vitro</i>	Inibição de TXB2	Kossuga et al. (2008), Mayer et al. (2011)
Rubrólido O	Policetídeo	Ascídias <i>Synoicum</i> n sp.		Tom Bowling Baía do Norte (Nova Zelândia)	Inibição de radicais livres em neutrófilos humanos <i>in vitro</i>	Inibição de anião superóxido	Pearce et al. (2007b); Mayer et al. (2011)
Estearidónico	Policetídeo	Alga castanha <i>Undaria pinnatifida</i> (Harvey)		Aquicultura Kijang, (Coréia)	Inibição da inflamação de orelha de rato	Inibição de edema e eritema	Khan et al. (2007); Mayer et al. (2011)
Lectina <i>Hypnea cervicornis</i>	Peptídeo	Alga marinha vermelha <i>Hypnea cer vicornis</i>	Polipeptídeo contendo uma mistura de 90 resíduos de aminoácidos (9, 193±3 Da) com ligação específica a glicoproteína do tipo mucina	Praia Pacheco da costa atlântica do estado Ceará (Brasil)	Efeitos antinociceptiv os e anti- inflamatórios <i>in vivo</i>	Interação no local de ligação de hidratos de carbono	Bitencourt et al. (2008); Mayer et al. (2011)

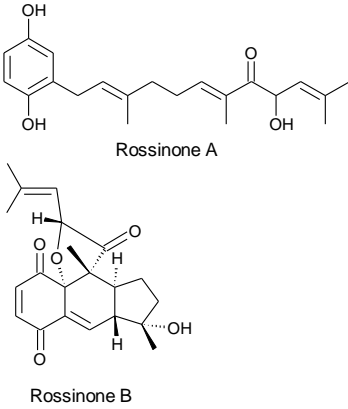
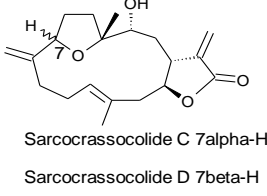
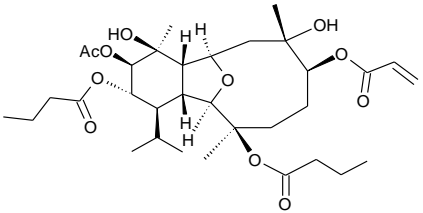
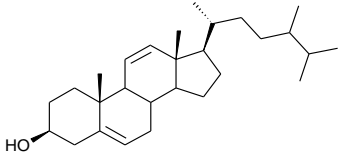
Lingbiastatins 5 – 7	Peptídeo	Cianobactéria marinha, <i>Lyngbya</i> sp	 <p>Lingbiastatin 5 $R_1=R_2=H$ Lingbiastatin 6 $R_1=CH_3; R_2=SO_3Na$</p> <p>Lingbiastatin 7</p>	Canal Mangrove no norte e canal Kemp perto de Summerland Keys, Florida (EUA)	Inibição de elastase	Indeterminado	Torres Barbosa et al. (2008); Mayer et al. (2011)
Quinona <i>Perithalia capillaris</i>	Chiquimato	Alga <i>Perithalia capillaris</i>	 <p>bis-prenylated quinone</p>	Sudoeste da Ilha Three Kings (Nova Zelândia)	Inibição de radicais livres produzidos pelos neutrófilos humanos <i>in vitro</i>	Inibição de anião superóxido	Sansom et al. (2007); Mayer et al. (2011)
Asciathiazona A e B	Alcalóide	Ascídian <i>Aplidium</i> sp	 <p>Asciathiazona A $R=H$ Asciathiazona B $R=CH_3$</p>	Tom Bowling Baía, ilha do Norte (Nova Zelândia)	Inibição de radicais livres produzidos pelos neutrófilos humanos <i>In vitro e vivo</i>	Inibição de anião superóxido	Pearce et al. (2007a); Mayer et al. (2011)

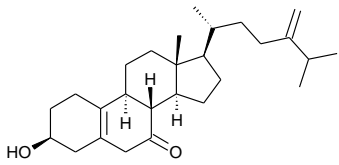
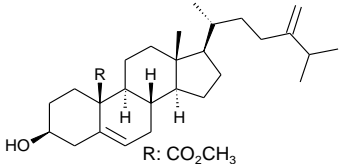
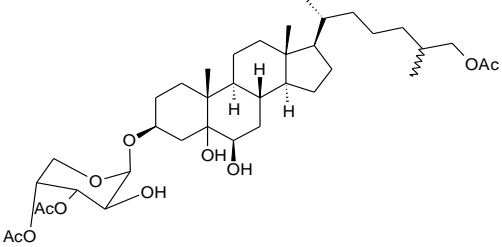
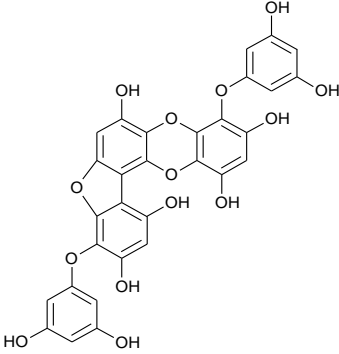
<p>Manzamina A; 8-Hidroxi- Manzamina A; 10,11,15,16,32,33- hexahidro - 8-hidroxi- manzamina A</p>	<p>Alcaloide</p>	<p>Esponjas <i>Acanthostr ongylophor a</i></p>	<div style="text-align: center;">  <p>Manzamine A R=R₁=H</p> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  <p>8-Hydroxy-Manzamine A R=H; R₁=OH</p> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  <p>10,11,15,16,32,33-hexahydro-8-hydroxyManzamine A</p> </div>	<p>Baía de Manado, Sulawesi (Indonésia)</p>	<p><i>In vitro</i> Modulação de microglia do cérebro ativada pelo LPS</p>	<p>Inibição de TXB₂</p>	<p>El Sayed et al. (2008); Mayer et al. (2011)</p>
---	------------------	--	--	---	---	------------------------------------	--

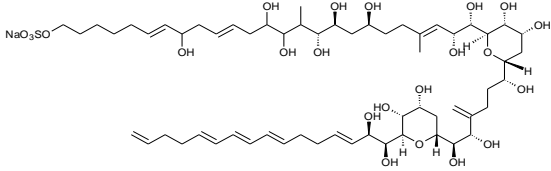
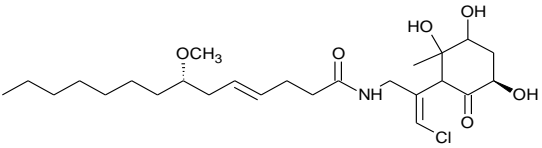
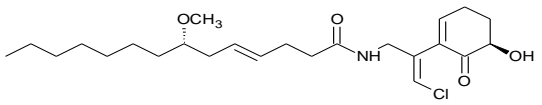
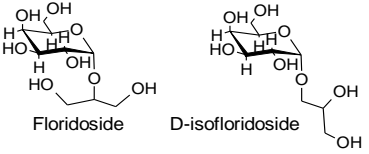
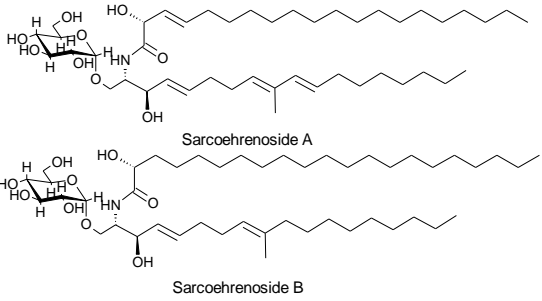
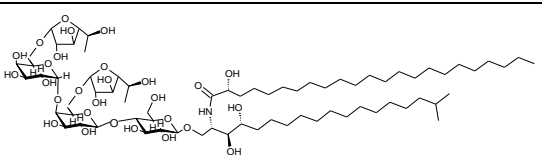
Carteramina A	Alcaloide	Esponja <i>Stylissa carteri</i> .		Ao largo da Ilha Kuchinoerabu Kagoshima (Japão)	Inibição da quimiotaxia de neutrófilos	Indeterminado	Kobayashi et al. (2007); Mayer et al. (2011)
---------------	-----------	-----------------------------------	--	---	--	---------------	--

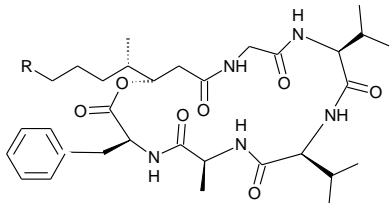
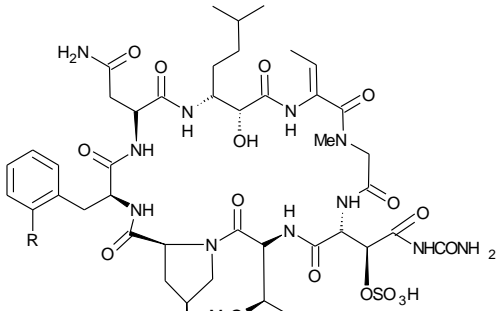
2009-2011							
Capneleno	Terpeno	Coral <i>Capnella imbricate</i>		-	Inibição da ativação da micróglia <i>in vivo</i>	Inibição de iNOS e COX-2	Jean et al. (2009); Mayer et al. (2013)
Elisabetina H	Terpeno	Coral <i>Pseudoptera ogorgia elisabethae</i>		Perto da ilha de San Andrés (Colômbia)	<i>In vitro</i> Modulação da microglia ativada pelo LPS	Inibição de TXB2	Shi et al (2009); Mayer et al. (2013)
Tedanol	Terpeno	Esponja <i>Tedania ignis</i>		Ilha Grand Bahama (EUA)	Inibição do edema de pata traseira do rato	Inibição de iNOS, COX-1 e COX-2	Costantino et al. (2009); Mayer et al. (2013)
Coscinolactamas	Terpeno	Esponja <i>Coscinoderma mathewsi</i>		Barreira de corais da Ilha Vangunu, (Ilhas Solomon)	Inibição da PGE ₂ e NO em macrófago	Indeterminado	De Marino et al. (2009); Mayer et al. (2013)

Durumhemicetalóli do C	Terpeno	Coral <i>Lobophytum duro</i>		Ilhas Dongsha (Taiwan)	Inibição de expressão de COX-2 e iNOS em macrófago	Indeterminado	Cheng et al. (2009a); Mayer et al. (2013)
Durumólido F	Terpeno	Coral <i>Lobophytum duro</i>		Ilhas Dongsha localizado no nordeste do mar da China (Taiwan)	Inibição de expressão de COX-2 e iNOS em macrófago	Indeterminado	Cheng et al. (2009b); Mayer et al. (2013)
Girosanolides B e C	Terpeno	Coral <i>Sinularia gyrosa</i>		Dongsha Atoll (Taiwan)	Inibição de expressão de iNOS em macrófago	Indeterminado	Cheng et al. (2010); Mayer et al. (2013)
Sulfóxido de Klysimplexina	Terpeno	Coral <i>Klyxum simplex</i>		Cultivando em tanque localizado no National Museum of Marine Biology and Aquarium (Taiwan)	Inibição de expressão de COX-2 e iNOS em macrófago	Indeterminado	Chen et al. (2010); Mayer et al. (2013)
Diterpenos <i>Lobophytum crassum</i>	Terpeno	Coral <i>L. crassum</i>		Recifes de corais ao largo de Sesokocho, Okinawa (Japão)	Inibição de liberação de NO e expressão de iNOS em macrófagos	Indeterminado	Wanzola et al. (2010); Mayer et al. (2013)

Rossonas A e B	Terpeno	Ascídia, espécies <i>Aplidium</i>	 <p>Rossonone A</p> <p>Rossonone B</p>	Coleção Antártica	Inibição de superóxido em neutrófilo	Indeterminado	Appleton et al. (2009); Mayer et al. (2013)
Sarcocrassocólidos A e B	Terpeno	Coral <i>Sarcophyton crassocaule</i>	 <p>Sarcocrassocolide C 7alpha-H</p> <p>Sarcocrassocolide D 7beta-H</p>	Ao largo da costa de Dongsha (Taiwan)	Inibição da expressão de iNOS em macrófago	Indeterminado	Lin et al. (2010); Mayer et al. (2013)
Simplexina E	Terpeno	Coral <i>Klyxum Simplex</i>		Ao largo da costa de Dongsha Atoll (Taiwan)	Inibição de expressão de COX-2 e iNOS em macrófago	Indeterminado	Wu et al. (2009); Mayer et al. (2013)
Calisterol	Esteróide	Esponjas vermelhas <i>Scalariispongia aqabaensis</i> e <i>Callyspongia siphonella</i>		Desconhecido	Inibição do edema de pata traseira do rato	Inibição de TXB2	Mayer et al. (2013)

Chabrosterol	Esteróide	Coral <i>Nephthea chabroli</i>		Ilha Verde e Ilha Sialiouciou (Taiwan)	Inibição de expressão de COX-2 e iNOS em macrófago	Indeterminado	Cheng et al. 2009c; Mayer et al. (2013)
Nebrosteróide I	Esteróide	Coral <i>Nephthea chabroli</i>		Recife de coral da ilha Tsau-Lou-Chod (Taiwan)	Inibição da expressão de iNOS em macrófago	Indeterminado	Cheng et al. (2009-d); Mayer et al. (2013)
Carijósido A	Esteróide Glicosídeo	Coral <i>Carijoa</i> sp.		Ao largo da Costa de Pingtung, no sul de Taiwan (Taiwan)	Inibição de superóxido e elastase dos neutrófilos	Indeterminado	Liu et al. (2010); Mayer et al. (2013)
Florofucofuroecol A	Poliacetato	Algas <i>Ecklonia stolonifera</i>		Ao longo da costa de Busan (Coreia)	Inibição de macrófago ativado por LPS <i>in vitro</i>	Inibição de COX-2 e iNOS	Kim et al. (2009); Mayer et al. (2013)

Simbiopoliol	Poliacetato	Dinoflagela do marinho (<i>Amphidinium SP.</i>)		Kochi Prefecture (Japão)	Inibição da aderência de linfócitos	Inibição da expressão de VCAM-1	Hanif et al. (2010); Mayer et al. (2013)
Malingamida 2	Policetídeo/composto que contém nitrogênio	Cianobactéria <i>Lyngbya sordida</i>		Perto da Ilha Dutchess (Papua-Nova Guiné)	Inibição de macrófago ativado por LPS <i>in vitro</i>	Inibição de NO	Malloy et al. (2011); Mayer et al. (2013)
Malingamida F	Policetídeo/composto que contém nitrogênio	Cianobactéria <i>Lyngbya majuscula</i>		-	Inibição de liberação de NO e expressão de iNOS em macrófagos	Inibição da via MyD88-dependente	Villa et al. (2010); Mayer et al. (2013)
Floridósidos	Glicolípidos	Alga vermelha <i>Angela undulata</i>		Ao longo da costa da Ilha Cheju Coreia do Sul (Coreia do Sul)	Inibição do stresse oxidativo dos radicais livres	Inibição de mieloperoxidase e MMP	Li et al. (2010); Mayer et al. (2013)
Sarcoehrenósidos A e B	Glicolípidos	Coral <i>Sarcophyton ehrenbergi</i>		Ilhas Dongsha (Taiwan)	Inibição da expressão de iNOS em macrófago	Indeterminado	Cheng et al. 2009e); Mayer et al. (2013)
Terpiósido B	Glicolípidos	Esponja <i>Terpios sp</i>		Ao longo da costa de Key Largo, Florida (EUA)	Inibição da expressão de iNOS em macrófago	Indeterminado	Costantino et al. (2010); Mayer et al. (2013)

Dermatan sulfato <i>Styela plicata</i>	Polissacarídeos	Ascídia <i>S. plicata</i>	Análogos da heparina	-	Inibição da inflamação do cólon	Inibição do TNF- α , TGF- β e VEGF	Belmiro et al. (2009); Mayer et al. (2013)
Arenamidas A e B	Peptídeo	Caldo fermentado de uma estirpe bacteriana marinha identificado como <i>Salinispora arenicola</i>	 <p>Arenamide A: R=CH₃CH₂CH₂- Arenamide B: R=CH₃-</p>	Amostra de sedimentos marinhos recolhidos numa profundidade de aproximadamente 20 metros ao largo do Grande Recife Astrolab, Ilha Kandavu (Fiji)	Modulação de macrófagos murinhos ativados por LPS <i>in vitro</i>	Inibição de NO e PGE ₂	Asolkar et al. (2009); Mayer et al. (2013)
Pertamidos C e D	Peptídeo	Esponja <i>Theonella swinhoei</i>	 <p>Perthamide C: R=OH Perthamide D: R=H</p>	Barreira de recife da Ilha Vangunu (Ilhas Salomão)	Inibição do edema de pata traseira do rato	Indeterminado	Mayer et al. (2013)

: não descrito pelos autores; COX-1: cyclooxygenase-1; COX-2: cyclooxygenase-2; iNOS: inducible nitric oxide synthase; LPS: Lipopolysaccharides; MMP: Matrix Metalloproteinases; MyD88: Myeloid differentiation primary response gene 88; NF- κ B: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; NO: nitric oxide; PGE₂: prostaglandin E₂; PUFA: poly-unsaturated fatty acids; PMA: phorbol myristate acetate; rhPKC β 1: full length recombinant human protein kinase C β 1; sPLA₂: secretory phospholipase A₂; TGF- β : Transforming growth factor beta; TNF- α : tumor nuclear factor-alpha; TXB₂: Thromboxane B₂; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule 1; VEGF: vascular endothelial growth factor

Mayer e Hamann (2002) fizeram uma revisão sobre estudos farmacológicos e toxicológicos de produtos naturais marinhos (animais, fungos e bactérias) feitos em 1999. Nessa revisão, entre vários compostos que apresentaram diversas atividades (antibacteriano, anticoagulante, antifúngica, anti-helmíntico, antiplaquetário, antiprotozoário e antivirais), apenas 5-6 compostos apresentaram atividade anti-inflamatória. Durante este período os cientistas de cinco países: Índia, Itália, Nova Zelândia, Espanha e Estados Unidos estavam envolvidos na pesquisa de compostos marinhos com atividade anti-inflamatória.

Os mesmos autores (Mayer e Hamann, 2004) compilaram a pesquisa de 2000 sobre a farmacologia de produtos naturais marinhos descritos por investigadores de vários países como Austrália, Egito, Alemanha, Itália, Espanha e Estados Unidos, e encontraram artigos que descrevem 5 novos compostos marinhos com atividade anti-inflamatória (Tabela 2).

No que respeita ao período de 2001-2002, Hamann e Mayer (2005) encontraram referências sobre compostos com ação anti-inflamatória que podiam ser depsipptídeos macrocíclicos, halipeptinas A e B isolados a partir da esponja marinha *Haliclona* sp.; ciclopeptídeo hymenamida C, isolado a partir da esponja marinha *Axinella carteri*; o sesterterpene petrosaspongiolido M, isolado a partir da esponja marinha *Petrosaspongia nigra*; e scytonemin, um pigmento amarelo isolado a partir da cianobactéria marinha *Stigonema* sp. (Tabela 2). Os investigadores que fizeram esta pesquisa sobre compostos marinhos anti-inflamatórios eram da Itália, França, Espanha e Estados Unidos da América (EUA).

Na revisão feita por Mayer et al. (2007) sobre os compostos marinhos com propriedades farmacológicas durante 2003-2004, encontraram um grande número de novos compostos anti-inflamatórios quando comparado com o descrito pelos mesmos autores mas no período compreendido entre 1998 e 2004. Considerando que, em anos anteriores, e como relatado acima, de 5 a 7 novos compostos foram descritos por ano, nesta revisão (Mayer et al., 2007) 19 novos compostos marinhos foram encontrados pelos autores (Tabela 2). Tais compostos incluíram 8 diterpenos, 6 sesterterpenos 2 alcaloides indólicos, 1 merosesquiterpeno, 1 esterol, 1 tetraterpeno e 1 poliacetileno (Tabela 2). Um composto (petrosaspongiólido M) já tinha sido classificado como anti-inflamatório (Dal Piaz et al., 2002), no entanto, Posadas et al (2003b) reforçaram esta atividade através de outros mecanismos moleculares de ação (Tabela 2). Além

disso, o número de países envolvidos na pesquisa aumentou. Os investigadores pertenciam a instituições de investigação da Austrália, Itália, Japão, Coreia, Nova Zelândia, Panamá, Espanha e Estados Unidos.

Os mesmos autores que fizeram a revisão sobre os compostos marinhos com propriedades farmacológicas no período 2003-2004 (Mayer et al., 2007) também fizeram a compilação dos resultados sobre a atividade anti-inflamatória dos compostos de origem marinha entre 2005-2006 (Mayer et al., 2009). Um grande número de novos compostos com aquela atividade foram encontrados descritos pelos autores. No entanto, o grande incremento foi encontrado no período 2009-2011 e compilados por Mayer et al. (2013). Eles descreveram pelo menos 36 compostos marinhos de diversas origens biossintéticas (terpenoides, derivados do poliacetato, glicolípidos, péptidos, polissacáridos) e com diversos mecanismos que explicavam a atividade anti-inflamatória. O número de países envolvidos neste tipo de investigação aumentou bastante, o que revela a importância acrescida pela procura de compostos de origem marinha com atividade farmacológica. Os países envolvidos incluíram Brasil, China, Egito, Espanha, França, Itália, Japão, Malásia, Holanda, Papua Nova Guiné, Coreia do Sul, Taiwan, e EUA (Mayer et al. (2013).

3.2. Breve revisão bibliográfica sobre compostos marinhos com atividade anti-inflamatória entre o período 2013 e meados de 2015

3.2.1. Compostos obtidos a partir de corais

a) Austrasulfona (WA-25)

Os resultados de estudos anteriores indicaram que austrasulfona extraída do coral *Cladiella australis* têm várias atividades biológicas. Adicionalmente, foi desenvolvido um método simples para sintetizar austrasulfona utilizando uma reação de 2-passos. Álcool Dihydroaustrasulfone (WA-25), o precursor utilizado na síntese de austrasulfona, possui atividade anti-inflamatória e efeitos terapêuticos contra a dor neuropática, aterosclerose, esclerose múltipla e cancro. Embora os estudos tenham mostrado que o composto marinho (WA-25) pode representar um

potencial agente terapêutico para a aterosclerose, os mecanismos detalhados através do qual WA-25 exerce esta atividade eram desconhecidos. Para esclarecer estes mecanismos foi feito um estudo *in vitro* (Wang et al., 2015).

Para determinar se o WA-25 inibe a expressão da proteína iNOS e COX-2, células RAW 264.7 foram estimuladas com LPS e a expressão de proteínas pró-inflamatórias foi avaliada. Sinvastatina foi utilizada como um controlo positivo. As células RAW 264.7 foram tratadas com WA-25 ou sinvastatina e em seguida estimuladas com LPS durante 16 horas. A dose 10 μ M do WA-25 reduziu a expressão de iNOS mais eficazmente do que a sinvastatina. Além disso, 10 μ M WA-25 diminuiu a expressão de COX-2, mas não de forma muito significativa. Estes dados indicam que WA-25 pode ser eficaz como um agente anti-inflamatório (Wang et al., 2015).

Para examinar se o TGF- β 1 (Transforming growth factor beta 1) está associado com a capacidade de WA-25 de inibir a inflamação e induzir a lipólise, as células RAW 264.7 foram expostas a SB-431542 - um inibidor do receptor TGF- β 1, a expressão da proteína foi medida por "Western blot". Durante o ensaio, a sub-regulação de iNOS por WA-25 foi significativamente perturbada por SB-431542. Além disso, o SB-431542 bloqueou o efeito inibitório de WA-25 na expressão de COX-2 induzida por LPS. Com base nestes resultados, põe-se a hipótese que o efeito anti-inflamatório de WA-25 pode ser medida por sinalização relacionados com TGF- β 1 (Wang et al., 2015). Os mesmos autores também observaram que WA-25 pode aumentar a lipólise por regulação da atividade lisossomal e da via AMPc (3'5'-adenosina-monofosfato-cíclico)-PKA (Wang et al., 2015).

b) Briarenólides K - L

Os diterpenoides que apresentam uma estrutura cembranoide do tipo briarano têm sido isolados a partir de corais do género *Briareum sp.*. A estes compostos têm sido atribuídas várias atividades biológicas. Dois novos diterpenoides do tipo briarano, briarenólido K e briarenólido L (Figura 2), foram isolados a partir de corais do género *Briareum sp.*

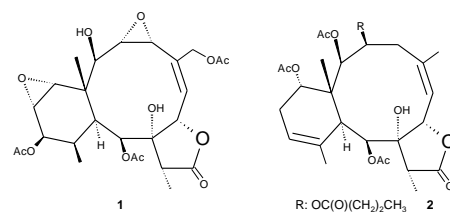


Figura 2. Estruturas de briarenólidos K (1) e L (2).

A atividade anti-inflamatória *in vitro* dos compostos briarenólido K e briarenólido L foi avaliada através da análise da inibição de expressão de proteínas pro-inflamatórias iNOS e COX-2 induzidos por LPS, utilizando análise “Western blot”. Em concentração de 10 μ M, os compostos briarenólido K e briarenólido L reduziram significativamente os níveis de iNOS para 23,67% \pm 1,86% e 31,71% \pm 8,75%, respectivamente, em relação às células de controlo estimuladas com LPS. Assim, aqueles compostos podem ser agentes anti-inflamatórios promissores (Su et al., 2015).

c) Columnariols A e B

Dois novos cembranes, columnarióis A (1) e B (2), foram isolados a partir do extrato do coral *Nephtea columnariose*. As estruturas de cembranes 1 e 2 foram elucidadas por métodos espectroscópicos. Durante o ensaio *in vitro*, a atividade anti-inflamatória dos compostos, sobre expressão de proteínas iNOS e COX-2 em macrófagos RAW264.7 estimuladas por LPS, foi avaliada usando análise de imunotransferência. Em concentração de 50 μ M, os compostos 1 e 2 significativamente reduziram os níveis de expressão de iNOS e COX-2, em relação às células de controlo estimuladas com LPS. Também foi determinado que o composto 1 exibia citotoxicidade moderada em relação às células de LNCaP (do inglês human prostatic carcinoma) com um valor de IC₅₀ de 9,80 μ g/ml. Assim, os compostos 1 e 2 podem ser agentes anti-inflamatórios promissores (Hsiao et al., 2015).

d) Excavatólido B

Excavatólido B é um diterpeno que foi isolado a partir do extrato do coral *Briareum excavatum*, e a sua atividade anti-inflamatória foi investigada *in vitro e in vivo* (Lin et al., 2015)

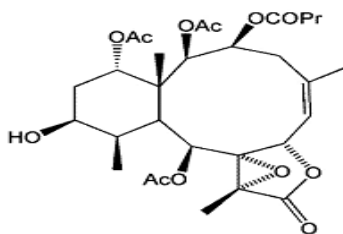


Figura 3. Estrutura de excavatólido B

O estudo *in vitro* revelou que o excavatólido B inibiu significativamente a expressão do genes das proteínas pró-inflamatórias iNOS e COX-2 em macrófagos murinos estimulados por LPS.

O estudo *in vivo* revelou que o tratamento com 15 ou 60 mg/kg do composto reduziu significativamente a alodinia mecânica, hiperalgesia térmica, os défices de suporte de peso e edema da pata em ratos aos quais foi induzida inflamação através da utilização da carragenina. Além disso, usando a análise histológica, verificou-se que o excavatólido B poderia melhorar o agrupamento e a infiltração de neutrófilos, monócitos, macrófagos e fibroblastos e reduzir a expressão da proteína pró-inflamatória iNOS naqueles ratos. Os autores do estudo concluíram que o excavatólido B pode reduzir a infiltração de células inflamatórias e a expressão da proteína iNOS para melhorar o comportamento da dor e resposta inflamatória em ratos com inflamação induzida por carragenina. Assim, o excavatólido B pode ser um agente terapêutico útil para o tratamento de inflamação aguda (Lin et al., 2015).

e) Frajunólidos P-S

Quatro diterpenos 8-hydroxybriarane, frajunólidos P, Q, R e S foram isolados do coral *Junceella fragilis*. Durante o ensaio *in vitro*, os compostos P e Q em concentração de 10 µg/mL inibiram a formação do radical anião superóxido (IC_{50} 32.5 ± 1.5 e 28.7 ± 3.4 µM) e a libertação de elastase (IC_{50} 35.6 ± 3.2 e 34.1 ± 2.9 µM) por neutrófilos humanos estimulados com formylmethionylleucyl-fenilalanina/dihidrocitocalasina B (fMLP/CB). Os resultados do estudo mostraram que estes compostos podem ter potencial terapêutico importante (Liaw et al., 2013).

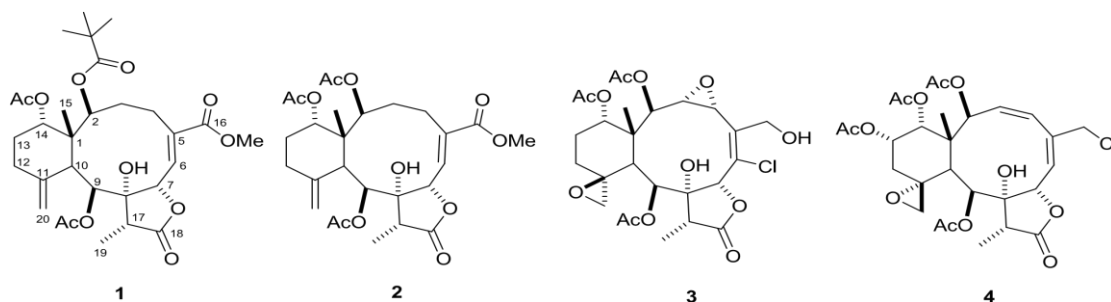


Figura 4. Estrutura química de Frajunólidos P (1), Q (2), R (3), S (4).

f) Krempfielinos J-M

Quatro novos diterpenoides, krempfielinos J, K, L e M foram isolados a partir do extrato orgânico de coral *Cladiella krempfi*. Os autores determinaram que a estrutura do composto krempfielinos K é rara devido à presença do padrão altamente oxigenado (Lee et al., 2013).

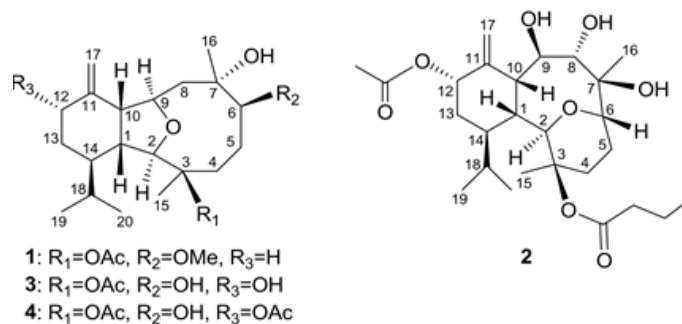


Figura 5. Estrutura química de Krempfielinos J (1), K (2), L (3), M (4)

Durante o ensaio *in vitro*, os efeitos anti-inflamatórios dos diterpenoides J-M foram testados através da análise da atividade inibidora destes compostos em relação a liberação de elastase por neutrófilos humanos induzido pelo N-formil-metionil-leucil-fenilalanina / citocalasina B (FMLP/CB). Em uma concentração de 10 μ M, todos estes compostos não reduziram significativamente a expressão de superóxido anião, em relação às células controlo estimuladas apenas com FMLP/CB. Com a mesma concentração, os compostos K e M inibiram eficazmente a liberação de elastase ($45,51\% \pm 2,69\%$ e $27,30\% \pm 5,42\%$, respetivamente) em células estimuladas por FMLP/CB (Lee et al., 2013).

Os autores (Lee et al., 2013) determinaram que os krempfielinos K e M podem inibir significativamente a liberação de elastase em neutrófilos humanos induzidos pelo FMLP/CB. Assim, os diterpenoides K e M, em particular K, poderiam ser agentes anti-inflamatórios promissoras a necessitar de uma investigação biomédica intensa (Lee et al., 2013).

Três novos diterpenoides, krempfielinos N, O, P (1-3), foram isolados a partir de extrato do coral *Cladiella krempfi*.

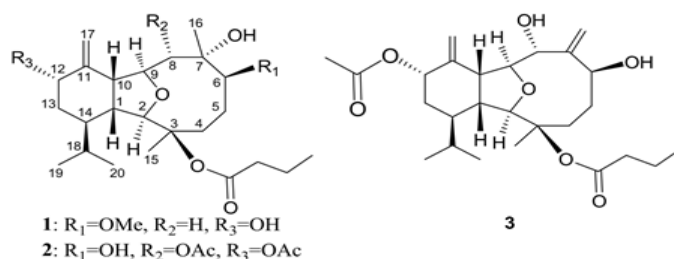


Figura 6. Estrutura química de Krempfielinos (N), (O), (P)

As estruturas dos novos metabolitos foram elucidadas por análise espectroscópica e por comparação com os dados espectroscópicos de compostos conhecidos relacionados. Os efeitos anti-inflamatórios dos diterpenoides em questão foram testados *in vitro*. Em uma concentração de 10 μ M, os compostos não reduziram significativamente a formação do radical anião superóxido, no entanto, o krempfielinos P inibiu a geração de anião de superóxido para 23,32% \pm 5,88%, em relação às células de controlo estimuladas apenas com FMLP / CB. Na mesma concentração, todos os compostos mostraram atividade anti-inflamatória através da inibição da liberação de elastase. O krempfielinos N exibiu uma inibição significativa (73,86% \pm 14,18%) nesta concentração com IC₅₀ de 4,94 \pm 1,68 μ M. Assim, os compostos O krempfielinos N e P são agentes anti-inflamatórios promissores e poderão justificar uma investigação biomédica futura (Lee et al., 2014).

g) Lemnalol

O sesquiterpeno lemnalol (Figura 7) foi extraído a partir de corais *Lemnalia tenuis* e *Lemnalia cervicorni*.

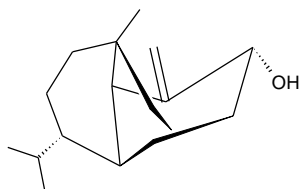


Figura 7. Estrutura química do lemnalol.

Na determinação *in vivo* da atividade anti-inflamatória do lemnalol, os autores (Lee et al., 2013) verificaram que este composto atenuava o edema do joelho e do tornozelo durante um episódio de artrite gotosa induzida pelo urato monossódico, em ratos. A administração de 30 mg/kg por via intramuscular de lemnalol foi comparada com a colchicina oral numa dose de 1,5 mg/kg. Os resultados mostraram que os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos do lemnalol foram mais potentes do que os da colchicina. Em comparação com lemnalol, a colchicina exibiu apenas uma fraca capacidade de reduzir o edema do tornozelo e joelho e bloquear a infiltração de neutrófilos. Menos células inflamatórias foram observadas no grupo tratado com lemnalol. Os estudos imuno-histoquímicos mostraram que o lemnalol inibe a expressão de proteínas iNOS, COX-2 e c-Fos, desencadeada pelo urato monossódico. O tratamento com lemnalol não causou quaisquer efeitos secundários, como diarreia ou disfunção locomotor, o que representa mais uma vantagem sobre a colchicina. Os resultados obtidos pelos autores permitem sugerir que o lemnalol pode ser um potencial candidato para o tratamento da gota, artrite inflamatória e as outras doenças inflamatórias agudas (Lee et al., 2013).

h) Lobocrassin B

Lobocrassin B é um diterpenoide do tipo cembrano isolado a partir do coral *Lobophytum crassum*. Os efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores do composto foram avaliados durante um ensaio *in vitro*. Os resultados revelaram que o lobocrassin B em dose 39 μ M inibia a ativação de células dendríticas (DC) induzida por LPS através da inibição da produção de TNF- α (Lin et al., 2013).

Do estudo resultou que lobocrassin B pode antagonizar a ação de vários ligandos de TLRs, tais como LPS, zimosano, ácido lipoteicoico, através da inibição da produção de TNF- α . O lobocrassin B também inibe o NF- κ B, que é um factor de transcrição chave para a produção de citocinas por vias de sinalização de TLRs. Assim, lobocrassin B pode atuar como um inibidor de NF- κ B e pode

interferir nos processos de expressão de iNOS e COX-2 em respostas inflamatórias (Lin et al., 2013).

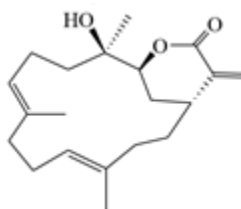


Figura 8. Estrutura química do Lobocrassin B

i) Pseudopterano

O diterpeno pseudopterano (Figura 9) foi isolado a partir do coral *Pseudopterogorgia acerosa*.

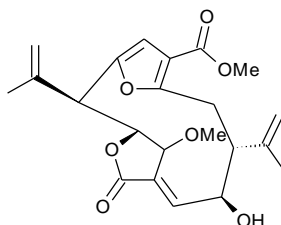


Figura 9. Estrutura do diterpeno pseudopterano

Durante o ensaio *in vitro* feito pelos autores (González et al., 2013), o composto inibiu a expressão e a secreção de mediadores inflamatórios TNF- α , interleucina (IL)-6, IL-1 β , monóxido de azoto (NO), a proteína induzida por interferon gama 10 (IP-10), COX -2, iNOS e da proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) induzida por LPS em macrófagos murinos. Este efeito foi associado com a inibição de degradação I κ B α e subsequente ativação de NF- κ B. O composto também inibiu a expressão de moléculas co-estimuladoras CD80 e CD86, o que é uma indicação da ativação de macrófagos e a consequente iniciação de uma resposta imunitária adaptativa. O composto também inibiu a resposta de macrófagos ao TNF- α , TLR2 e ligandos de TLR3. Todos estes resultados indicam que o pseudopterano é uma molécula anti-inflamatória que regula uma variedade de processos que ocorrem na ativação de macrófagos.

Os mesmos autores também verificaram que a atividade encontrada dependia da dose de pseudopterano no ensaio com os macrófagos estimulados com LPS. Para as concentrações

ensaiadas pelos autores, os mesmos verificaram que não eram citotóxicas, uma vez que não interferia significativamente com a viabilidade celular, determinada pelo método MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide].

j) Sarcocrassólidos P-R

Três novos cembranoides, sarcocrassocólidos P, Q e R (Figura 10) foram isolados a partir do coral *Sarcophyton crassocaule*. No ensaio *in vitro* feito pelos autores (Lin et al., 2014), os compostos mostraram atividade anti-inflamatória através da inibição de expressão de proteínas iNOS e COX-2 em células de macrófagos estimulados por LPS.

Em uma concentração de 10 μM , cada composto foi capaz de reduzir os níveis de proteína iNOS para $1,3\% \pm 0,3\%$, $2,4\% \pm 0,4\%$, $1,2\% \pm 0,3\%$, respetivamente, em relação às células de controlo estimuladas por LPS. Simultaneamente, os metabolitos P e R não apresentaram atividade na inibição da expressão da proteína pró-inflamatória COX-2, ao contrário do composto Q que foi capaz de reduzir a expressão de COX-2 para $58,3\% \pm 20,5\%$. Assim, os sarcocrassocólidos P, Q e R podem ser agentes anti-inflamatórios úteis (Lin et al, 2014).

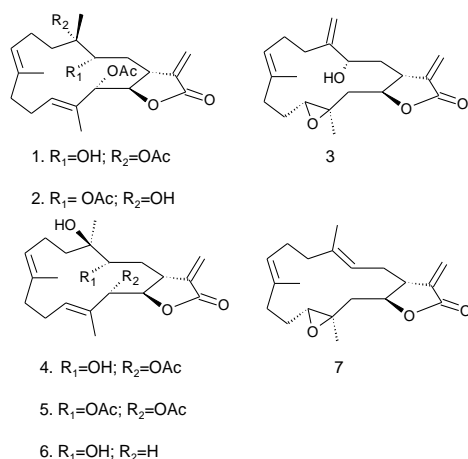


Figura 10. Estrutura química de sarcocrassocólido P (1); sarcocrassocólido Q (2), sarcocrassocólido R (3); crassocólidos A (4), B (5), D (6) e E (7).

k) Sclerosteroides J-N

Os cinco novos esteroides (Figura 11) do tipo pregnano: sclerosteroides J; K; L; M; N e um diterpenoide novo [3-metil-5-(10'-acetoxi-2',6',10'-trimethylundecyl)-2-penten-5-olide], foram isolados a partir de coral *Scleronephthya gracillimum* (Fang et al., 2013).

Durante o ensaio *in vitro*, as atividades anti-inflamatórias dos compostos testados foram medidas através do exame da inibição de proteínas iNOS e COX-2 induzidas por LPS em células de macrófagos (Fang et al., 2013).

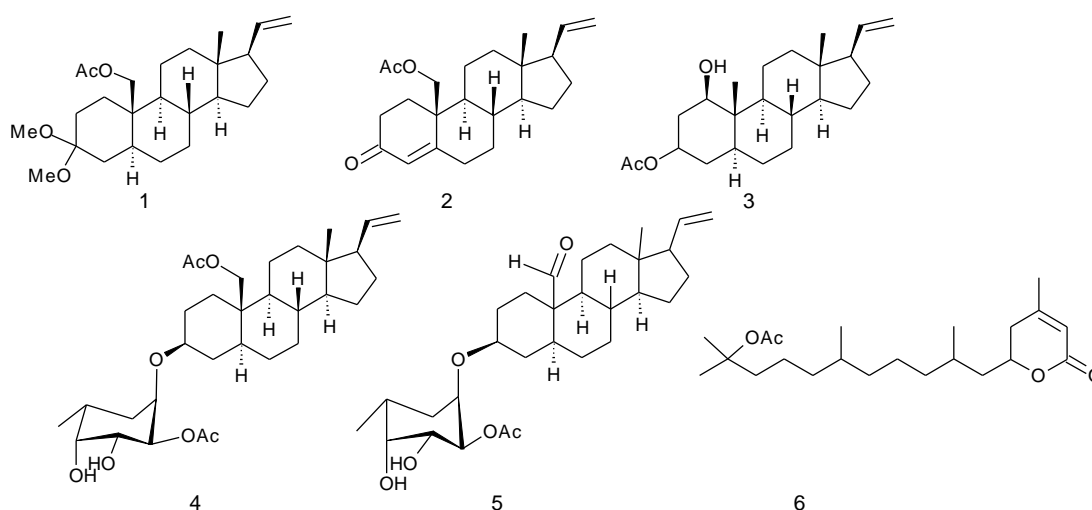


Figura 11. Estrutura química de sclerosteroides J (1); K (2); L (3); M (4); N (5) e do diterpeno (6)

Os resultados mostraram que o composto M exibiu citotoxicidade moderada perante as linhas celulares HepG2, A549 e MDA-MB-231 com valores de IC_{50} de 23,3, 21,9, e 24,3 μ M, respectivamente. As atividades anti-inflamatórias dos compostos esteroides J, K, M, N e do diterpeno através da inibição de produção das proteínas pró-inflamatória iNOS e COX-2 em células de macrófagos estimulados com LPS, também foram avaliadas utilizando análise de imunotransferência. Em concentração de 10 μ M, os compostos K e M reduziram significativamente os níveis de proteína iNOS para $28,4 \pm 8,4\%$, e $27,2 \pm 9,0\%$, respectivamente, em relação às células de controlo estimuladas com LPS. Enquanto isso, os compostos J, N, e o diterpeno reduziram moderadamente o nível de iNOS para $72,8 \pm 9,5\%$, $60,3 \pm 9,7\%$, e $61,8 \pm 9,8\%$, respectivamente (Fang et al., 2013).

Na mesma concentração, os compostos J, K, M, N e o diterpeno também reduziram a expressão de COX-2 para $28,4 \pm 4,9\%$, $9,0 \pm 4,4\%$, $11,8 \pm 6,8\%$, $26,6 \pm 10,0\%$, e $61,7 \pm 8,3\%$, respectivamente. Estes resultados indicam que os compostos K e M podem tornar-se os agentes anti-inflamatórios eficazes dado que têm a capacidade de inibir a expressão de iNOS e COX-2.

Os compostos J e N também pode ser compostos anti-inflamatórios úteis pois podem reduzir eficazmente a expressão de COX-2 (Fang et al., 2013).

3.2.2. Compostos obtidos a partir de algas

a) Extrato metanólico da alga vermelha *Gracilaria changii*

O extrato metanólico da alga vermelha *Gracilaria changii* mostrou atividades anti-inflamatórias, gastro-protetores e antiulcerosos durante um estudo *in vitro* e *in vivo*. O extrato foi avaliado quimicamente por espectrometria de massa e padronizado (MeOHGCM6). A atividade anti-inflamatória deste extrato foi examinada por tratamento de células U937 durante a sua diferenciação com o referido extrato padronizado numa concentração 10 µg/mL (Shu et al., 2013).

Durante o ensaio, o extrato inibiu a expressão dos genes *TNF-α* e *IL-6*. O efeito inibitório foi comparável com a betametasona. O extrato não revelou ser citotóxico para as células usadas no ensaio. Em ratos aos quais era administrado o extrato MeOHGCM6 na concentração 500 mg/kg mostrou redução de lesão gástrica induzida por etanol. Esse efeito protetor foi comparável ao do omeprazol. O pH do muco gástrico diminuiu de uma forma dose-dependente de 5,51 para 3,82. Os resultados do estudo sugerem que o extrato metanólico de *G. changii* possui propriedades anti-inflamatórias, gastro-protetores e antiulcerosos. Como a maioria dos fármacos anti-inflamatórios usados em medicina moderna são ulcerogénicos, um novo medicamento à base de algas com atividade anti-inflamatória e antiulcerogénico gástrico pode ter uma grande importância terapêutica. Outros estudos são necessários para determinar os mecanismos de ação moleculares e os efeitos do extrato MeOHGCM6 no tratamento de úlceras crónicas (Shu et al., 2013).

b) Extrato da alga *Lithothamnion muelleri*

Lithothamnion muelleri (Hapalidiaceae) é uma alga vermelha, rica em minerais e polissacáridos sulfatados (Rezende et al., 2013).

Os efeitos do tratamento com extrato *Lithothamnion muelleri* foram avaliados *in vivo* num modelo “acute graft-versus-host disease” (GVHD) ou doença do enxerto vs hospedeiro (DECH), em ratos. Para verificar as possíveis propriedades terapêuticas de *L. muelleri* a doença foi induzida pela transferência de esplenócitos de doadores C57BL / 6J para os receptores B6D2F1. O extrato foi introduzido na dieta numa concentração de 1%. Numa experiência de dose-resposta, a dose de 1% na dieta foi considerada ótima para inibir a DECH (doença do enxerto vs hospedeiro). Esta concentração foi escolhida para os ensaios posteriores.

Ratos tratados com o extrato apresentaram redução dos sinais clínicos de doença e mortalidade, quando comparados com os ratos não tratados. Ratinhos tratados com o extrato apresentavam uma lesão tecidual menor e uma diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas: IFN- γ , TNF- α , CCL2, CCL3, CCL5. O tratamento com o extrato não prejudicou os efeitos benéficos do enxerto-versus-leucemia. O presente estudo sugere que o tratamento com extrato *L. muelleri* pode ser uma nova terapia potencial para controlar respostas inflamatórias, lesões dos tecidos e letalidade associada com a doença enxerto-contrahospedeiro (Rezende et al., 2013).

c) Extratos lipídicos de algas vermelhas *Porphyra dioica*, *Palmaria palmata*, *Chondrus crispus* e microalga *Pavlova lutheri*

As algas contêm um número de compostos bioativos anti-inflamatórios, tais como ácidos omega-3 poliinsaturados (n-3 PUFA) e clorofila a, portanto, os extratos podem ser eficazes em doenças metabólicas ligadas à inflamação crônica tais como as doenças cardiovasculares.

No estudo desenvolvido por Robertson et al. (2015), os autores avaliaram o potencial anti-inflamatório de extratos lipídicos de três algas vermelhas *Porphyra dioica*, *Palmaria palmata*, *Chondrus crispus* e uma microalga *Pavlova lutheri* em macrófagos humanos THP-1 estimuladas

por LPS. Os extratos continham 34% -42% de ácidos gordos totais como o n-3 PUFAs e 5% -7% de extrato bruto como pigmentos, incluindo clorofila a, β -caroteno e fucoxantina. O pré-tratamento das células THP-1 com o extrato lípidico de *P. palmata* inibiu a produção de citocinas pró-inflamatórias interleucina (IL)-6 e IL-8, enquanto que o extrato de *P. lutheri* inibiu produção de IL-6. Os extratos lipídicos tinham um papel importante na regulação negativa da expressão de 14 genes pró-inflamatórias (*TLR1, TLR2, TLR4, TLR8, TRAF5, TRAF6, TNFSF18, IL6R, IL23, CCR1, CCR4, CCL17, STAT3, MAP3K1*) (Robertson et al., 2015). Os extratos lipídicos inibiram eficazmente as vias de sinalização pró-inflamatórias induzidas por LPS mediadas através dos recetores do tipo Toll, quimiocinas e do NF- κ B (Robertson et al., 2015).

Estes resultados sugerem que os extratos lipídicos de *P. lutheri, P. palmata, P. dioica* e *C. crispus* podem inibir vias inflamatórias em macrófagos humanos induzida por LPS. Portanto, extratos lipídicos de algas devem ser mais explorados como agentes anti-inflamatórios para doenças metabólicas ligadas à inflamação crónica, de acordo com a opinião de Robertson et al. (2015).

d) Fucoïdan

Fucoïdan (polissacárido sulfatado) foi isolado a partir da alga castanha *Fucus evanescens*. As propriedades terapêuticas de fucoïdan foram testadas *in vivo* num modelo de endotoxemia induzida por LPS em ratos. O tempo de sobrevivência dos ratos injetados com LPS aumentou quando sujeitos ao tratamento com fucoïdan em comparação com o grupo de ratinhos injetados apenas com LPS. A administração preventiva do fucoïdan aos ratinhos com endotoxemia resultou na inibição dos níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6), bem como na diminuição dos processos de hipercoagulabilidade. A administração parenteral da dose 5 mg/kg ou dose *per os* 50 mg/kg de fucoïdan resultou na diminuição do grau de distúrbios da microcirculação e alterações distróficas-destrutivo secundárias em órgãos parenquimatosos de ratos com endotoxemia. Além disso, os resultados mostraram que o fucoïdan regula eficazmente os sistemas de imunidade e hemostase em endotoxemia experimental, atenua a síndrome de coagulação intravascular disseminada (DIC), impede os danos induzidos pela endotoxina em modelo de rato com endotoxemia, a longo prazo.

Fucoidan pode ser utilizado para o desenvolvimento de um novo fármaco que reduz os efeitos negativos da endotoxina (Kuznetsova et al., 2014).

e) Heterofucano

Heterofucano é um termo que define uma família de homo- e hetero-polissacáridos sulfatados contendo L-fucose na sua estrutura. Neste ensaio *in vitro*, um heterofucano isolado a partir da alga *Dictyota menstrualis* foi avaliado como um agente anti-nocetivo e anti-inflamatório. Foi determinado que heterofucano em dose 20,0 mg/kg inibe a 100% a migração de leucócitos para dentro da cavidade peritoneal após estimulação química com peptona. No entanto, durante o ensaio o heterofucano não alterou a expressão de IL-1 β e IL-6 e TNF- α . Os autores determinaram que o composto (20,0 mg/kg) tem uma atividade antinocetiva periférica com uma potência semelhante à dipirona. Por outro lado, não tinha qualquer efeito sobre a resposta à dor no teste de placa quente. A análise por microscopia confocal e citometria de fluxo mostrou que heterofucano liga-se à superfície dos leucócitos, o que leva a sugerir que o mecanismo de ação anti-inflamatório e anti-nocetivo do composto está relacionada com a sua capacidade de inibir a migração de leucócitos para o local da lesão tecidual. Resumindo, os dados mostram que o composto tem um grande potencial para estudos antinocetivos e anti-inflamatórios no futuro e que serão de ser realizados para caracterizar adicionalmente o seu mecanismo de ação (Albuquerque et al., 2013).

f) Gliceroglicolípidos de alga *Fucus spiralis*

A alga *Fucus spiralis* Linnaeus é uma espécie amplamente distribuída ao longo da costa oeste de Portugal (Peniche). Esta alga é rica em metabolitos secundários, tais como florotanninos, esteróis e ácidos gordos, que estão associados com várias atividades biológicas. Um monoacilglicerol (1), e uma mistura 1:1 de dois diacilgliceróis monogalactosyl (MGDGs) (2 e 3) foram isolados a partir de extrato metanólico concentrado de *F. spiralis*. As estruturas foram elucidadas por métodos espectroscópicos e por comparação dos dados com os descritos na literatura (Lopes et al., 2014).

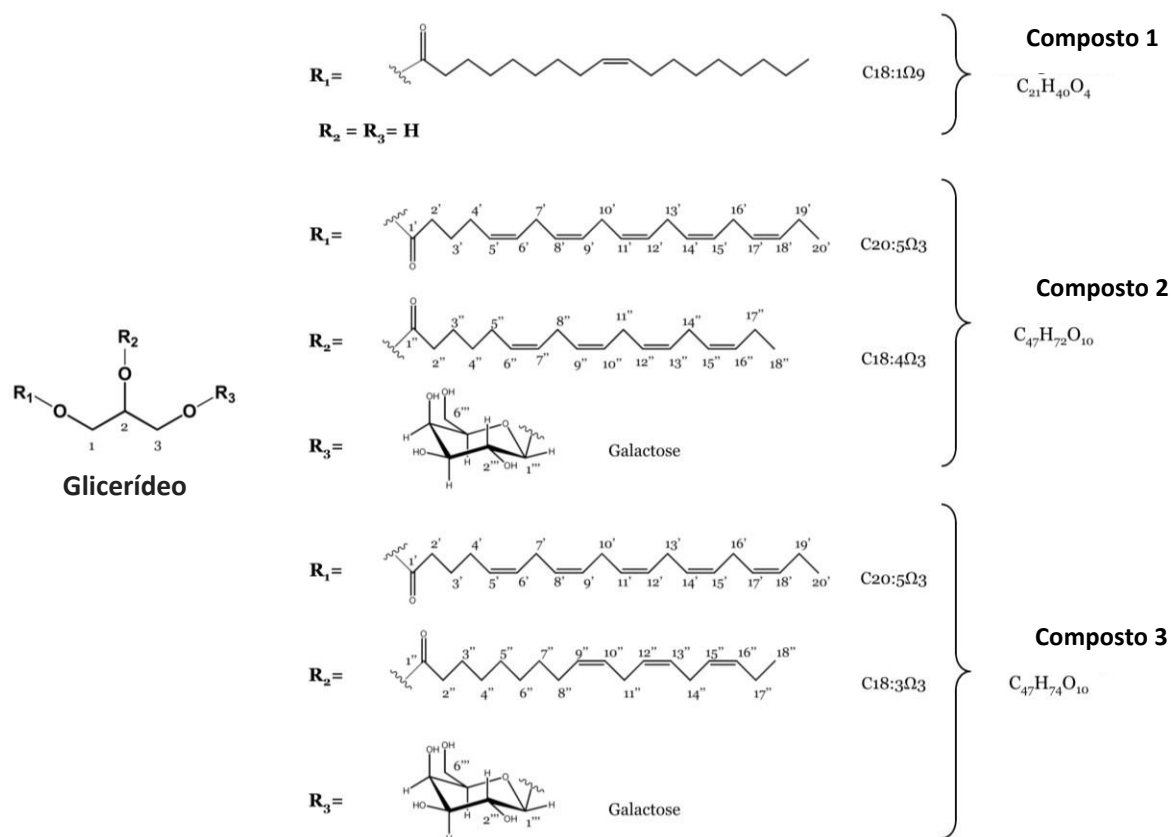


Figura 12. Gliceroglicolípidos de alga *Fucus spiralis*

Os compostos isolados foram testados quanto à sua atividade citotóxica e anti-inflamatória em células de macrófagos RAW 264.7. Todos eles mostraram uma atividade inibidora do NO, dependente da dose. O monoacilglicerol, composto por uma porção de glicerol ligado a ácido oleico (C18: 1 Ω9) (1), demonstraram menor capacidade para inibir a produção de NO em macrófagos do que a mistura 1: 1 dos MGDGs (2 e 3) com os valores de $IC_{50} = 65,70 \mu\text{g/mL}$ e $60,06 \mu\text{g/ml}$, respetivamente. A dexametasona foi utilizada como controlo positivo, as células de macrófagos foram tratados com dexametasona, juntamente com as substâncias isoladas. Como os compostos isolados, a referência ao fármaco anti-inflamatório foi capaz de inibir a produção de NO de uma forma dependente da dose ($IC_{50} = 34,60 \mu\text{g/mL}$). Embora os valores de IC_{50} dos compostos testados tenham sido mais elevados do que o do fármaco de referência, por esta razão, crê-se que os glicerolípideos e MGDGs podem constituir uma alternativa aos medicamentos anti-inflamatórias comuns, uma vez que apresentam uma boa atividade

terapêutica sem efeitos secundários conhecidos. Para além disso, este é a primeira vez que é descrita a atividade anti-inflamatória dos compostos caracterizados (Lopes et al., 2014).

3.2.3. Diversos

a) Estrela-do-mar *Astropecten polyacanthus*

Em estudos anteriores feitos a partir da estrela-do-mar *Astropecten polyacanthus*, foram isoladas e identificadas sete esteróides, alguns dos quais tinham efeitos citotóxicos contra as linhas celulares HL-60 (leucemia), PC-3 (próstata), e SNU-C5 (colorretal) e efeitos anti-inflamatórios por inibição de IL-12 p40, IL-6 e TNF- α em células dendríticas derivadas da medula óssea (Thao et al., 2013b).

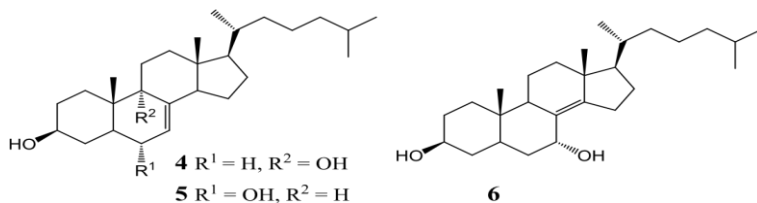


Figura 13. Esteróides de *A. polyacanthus*

No estudo desenvolvido por Thao et al. (2013a), os autores verificaram que o extrato metanólico da estrela-do-mar *A. polyacanthus* inibia a expressão de IL-12, p40, IL-6, e de TNF- α (IC₅₀ = 11,47 \pm 0,16, 20,28 \pm 0,22, e 36,99 \pm 0,24 μ g/mL, respetivamente). O extrato obtido com diclorometano mostrou uma atividade inibidora de expressão do p40 e do IL-12 (IC₅₀ = 1,27 \pm 0,11 μ g/mL), mais potente do que o do extrato metanólico. Estes resultados demonstram que os esteroides isolados a partir da estrela-do-mar *A. polyacanthus* tem capacidade de inibir secreção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo p40 de IL-12, IL-6 e TNF- α , e podem ser utilizados na prevenção e no tratamento de doenças inflamatórias (Thao et al., 2013a).

b) Estrela-do-mar *Protoreaster nodosus*

A estrela-do-mar *Protoreaster nodosus* é um invertebrado que pertence à ordem *Phanerozonia*, classe *Asteroidea* e sub-reino *Echinodermata* (Thao et al., 2015).

No presente estudo, foram avaliados os efeitos inibidores da produção de IL-12 p40, IL-6 e TNF- α de um extrato metanólico, de uma fração obtida com diclorometano e da fase aquosa, assim como de esteróis poli-hidroxilados isolados a partir da estrela-do-mar *P. nodosus*. Para o ensaio *in vitro*, os autores utilizaram células dendríticas derivadas da medula óssea, estimuladas por LPS (Thao et al., 2015).

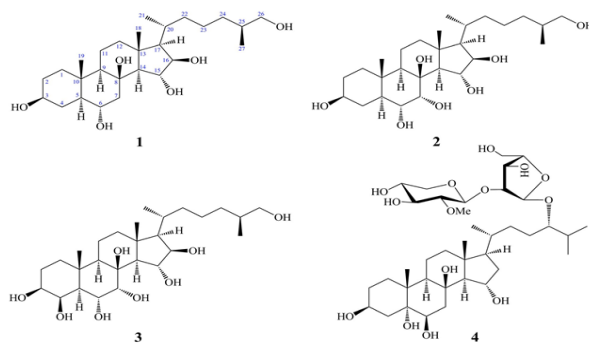


Figura 14. Esteróis poli-hidroxilados de *P. nodosus*

O extrato metanólico e a fração de diclorometano exerceram efeitos inibidores potentes na produção de todas as três citocinas pró-inflamatórias, com valores IC_{50} que variaram de $0,60 \pm 0,01$ para $0,64 \pm 26,19 \mu\text{g/mL}$. Os quatro esteroides que foram isolados a partir da fração do diclorometano e da fração aquosa de *P. nodosus* mostraram as seguintes atividades inibidoras: 1) (25S) 5 α -colestano-3 β , 4 β , 6 α , 7 α , 8 β , 15 α , 16 β , 26-octol na produção de IL-12, p40 e de IL-6 ($IC_{50} = 3,11 \pm 0,08$ e $1,35 \pm 0,03 \mu\text{M}$, respectivamente), 2) (25S) 5 α -colestano-3 β , 6 α , 8 β , 15 α , 16 β , 26-hexol e 3) (25S) 5 α -colestano-3 β , 6 α , 7 α , 8 β , 15 α , 16 β , 26-heptol na produção de IL-12 p40 ($IC_{50} = 0,01 \pm 0,00$ e $1,02 \pm 0,01 \mu\text{M}$). Além disso, o quarto esteroide nodosósido exibiu efeitos inibidores moderados na produção de IL-12, p40 e IL-6 (Thao et al., 2015).

Segundo os autores (Thao et al., 2015), este é o primeiro relato da atividade anti-inflamatória dos compostos derivados da estrela-do-mar *P. nodosus*.

c) Metilpenicicolina

Metilpenicicolina é um alcaloide, isolado a partir de extrato do fungo marinho *Penicilina* sp. SF-5995. Durante o ensaio *in vitro*, composto inibiu NO através da supressão da expressão de iNOS em macrófagos RAW264.7 estimuladas por LPS e microglia bv2. Além disso, inibiu a

produção de prostaglandina E2 por supressão de expressão de COX-2 de um modo dependente da concentração (10 μ M a 80 μ M), sem afetar a viabilidade celular (Kim et al., 2014).

Além disso, o composto reduziu a produção da citocina pró-inflamatória interleucina-1 β . Num outro estudo destinado para elucidar o mecanismo de ação e os seus efeitos anti-inflamatórios, o composto bloqueou ativação de NF-kB em macrófagos RAW264.7 induzida por LPS e microglia bv2 por inibição da fosforilação de inibidor kappa B- α (I κ B- α). Esta inibição suprime a translocação nuclear de dímeros de NF-kB, ou seja, p50 e p65, que se sabe serem cruciais por estarem associados com a expressão de iNOS e COX-2. Além disso, o composto inibiu as vias de ativação de MAPK cinase. Tomados em conjunto, os resultados sugerem que este composto pode ser um agente terapêutico valioso para o tratamento de doenças anti-inflamatórias e anti-neuroinflamatórias (Kim et al., 2014).

d) Penicilinólido A

Penicilinólido A é uma lactona isolada a partir do extrato orgânico do fungo marinho *Penicillium* sp. SF-5292 e que foi considerado pelos autores um potencial composto anti-inflamatório (Lee et al., 2013).

Durante o ensaio *in vitro* com macrófagos estimulados com LPS a lactona em concentração de 5-40 μ M diminuiu a produção de IL-1 β , TNF- α , IL-6, NO, e PGE2 com os valores de IC₅₀ de 8,63 μ M, 11,32 μ M, 20,92 μ M, 20,47 μ M, e 17,54 μ M, respetivamente. Estes efeitos anti-inflamatórios do composto pareciam correlacionar-se com a supressão da fosforilação e da degradação de I κ B- α , translocação nuclear de NF-kB, e atividade de ligação ao DNA de NF-kB. Além disso, usando protoporfirina (SnPP), um inibidor competitivo da atividade da HO-1 (heme oxigenase-1), verificou-se que os efeitos inibidores do composto Penicilinólido A sobre a produção de mediadores pró-inflamatórios e atividade de ligação ao DNA de NF-kB foram parcialmente associados à expressão de HO-1 através da translocação nuclear de Nrf2 (nuclear factor-E2-related factor 2). Por isso o novo metabolito isolado a partir do fungo *Penicillium* sp. SF-5292 pode ser um potencial candidato para o tratamento de doenças inflamatórias (Lee et al., 2013).

e) Pirenocina A

No estudo *in vitro* feito por Toledo et al. (2014), estes autores testaram pirenocina A, um composto produzido pelo fungo marinho *Penicillium paxilli* Ma(G)K, que possui atividade anti-inflamatória. Diferentes concentrações Pirenocina A (3.75–0.11 μ M) foram capazes de suprimir a ativação de macrófagos induzidos por LPS através da inibição da produção de nitrito, da síntese de citocinas inflamatórias e PGE2. Pirenocina A também exibiu efeitos anti-inflamatórios sobre a expressão de recetores diretamente relacionados com a migração de células (Mac1), bem como moléculas co-estimuladoras envolvidos na ativação de linfócitos (B7.1). A produção de nitrito foi inibida pelo composto em macrófagos estimulados com CpG mas não poli I: C, sugerindo que a pirenocina A atua através da via de sinalização intracelular dependente de MyD88. Além disso, pirenocina A também é capaz de inibir a expressão de genes relacionados com a transdução de sinal mediada por NF- κ B em macrófagos estimulados por LPS. Os autores (Toledo et al., 2014) consideraram que os resultados obtidos indicam que pirenocina A tem propriedades anti-inflamatórias muito interessantes.

f) Metabolitos secundários do género *Pseudomonas* sp.

Durante o ensaio *in vitro*, os autores demonstraram que os metabolitos secundários do género *Pseudomonas* sp. marinhas em doses (0.3, 1.0 e 3.0 μ g/mL) inibiram a produção de superóxido anião e a libertação de elastase em neutrófilos humanos, estimulados por formil-L-metionil-L-leucil-L-fenilalanina (FMLP). Os valores de IC₅₀ encontrados pelos autores foram de 0.67 \pm 0.38 mg/ml e 0.84 \pm 0.12 mg/mL, respetivamente. Foi determinado que os efeitos anti-inflamatórios dos metabolitos secundários do género *Pseudomonas* sp. marinhos são mediados por mecanismos múltiplos, incluindo a inibição do níveis de cálcio intracelular e redução da fosforilação de p38 MAP-quinase e JNK (Yang et al., 2014).

g) Complexo Lipídico PCSO-524™ (nome comercial Lyprinol® e OmegaXL®)

PCSO-524™, um extrato lipídico isolado a partir do mexilhão *Perna Canaliculus*, é rico em ácidos gordos ómega-3 e tem mostrado reduzir a inflamação em vários estudos com animais e ensaios em Humanos (Zawadzki et al., 2013).

No ensaio efetuado por Zawadzki et al. (2013) foi examinado o alívio da dor em relação à qualidade de vida e a segurança no uso de PCSO-524™ em comparação com os doentes que tomaram o óleo de peixe, contendo um padrão de EPA-18% e DHA 12%. Os doentes que tomaram PCSO-524™ (400 mg) mostraram uma melhoria estatisticamente significativa em comparação com os doentes que tomaram o óleo de peixe (1200 mg). Houve uma diminuição de 89% nos sintomas da dor e 91% relataram uma melhoria da qualidade de vida. Os doentes tratados com óleo de peixe apresentaram resultados piores e um maior nível de desconforto físico durante o estudo. Em grupos tratados com PCSO-524™, continuaram a apresentar novas reduções na dor durante o período de 12 semanas do estudo. Os benefícios do óleo de peixe não foram evidentes durante este ensaio de 12 semanas. A partir destes resultados, os autores consideraram que o óleo de *P. canaliculo* pode ser utilizado como uma terapia complementar alternativa de ação mais rápida e seguro para doentes que sofram de osteoartrite em comparação com os que usam óleo de peixe (Zawadzki et al., 2013).

h) Extrato lipídico de mexilhão *Mytilus coruscus*

O presente estudo foi desenhado para investigar a atividade anti-inflamatória e mecanismo de ação de um extrato lipídico de mexilhão *Mytilus coruscus* em artrite induzida por adjuvante (AIA) e a artrite induzida por colagénio (CIA) em ratos. Os ratos que receberam extrato lipídico de mexilhão *Mytilus coruscus* (grupo HMLE) em uma dose de 100 mg / kg demonstraram menor edema da pata e de índice de artrite de modo significativo, mas o ganho de peso corporal foi superior quando comparado com os dos ratos que receberam azeite (grupo de controlo) (Li et al., 2014).

O presente estudo também demonstrou que o extrato lipídico de mexilhão *Mytilus coruscusem* numa dose de 100 mg/kg possuía uma atividade anti-inflamatória igualmente forte em comparação com o extrato lipídico do mexilhão *Perna canaliculus* (grupo GMLE) na mesma dosagem, diminuindo o edema da pata, índice de artrite, e melhorando o ganho de peso corporal em ambos os grupos de ratos. Esta forte eficácia pode estar associada com a diminuição da regulação dos mediadores inflamatórios (LTB₄, PGE₂, TXB₂), citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α) e MMPs (MMP1, MMP13), e a promoção de produção

citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10) e (TIMPs) TIMP1 (do inglês tissue inhibitor of metalloproteinase 1), (Li et al., 2014).

i) Extrato metanólico da esponja marinha, *Geodia cydonium*

No presente estudo, testaram-se diferentes concentrações do extrato metanólico obtido partir da esponja marinha, *Geodia cydonium*, sobre as células epiteliais normais da mama humana (MCF-10A) e as células de cancro da mama humana (MCF-7). Os resultados mostram que este extrato não tem efeitos citotóxicos sobre as duas linhas celulares enquanto induz uma diminuição nos níveis de VEGF e cinco citocinas pró-inflamatórias (CCL2, CXCL8, CXCL10, IFN- γ , e TNF- α) apenas em células MCF-7 numa forma dose-dependente, indicando assim um efeito anti-inflamatório. Os autores também indicam um decréscimo na expressão de duas subunidades NF-KB1 e c-rel por experiências de RT-qPCR apenas em células MCF-7 depois do tratamento com extrato, confirmando inativação de NF-kB. Estes dados evidenciam o grande potencial do *G. cydonium* para a futura descoberta de medicamentos contra doenças graves, como o cancro da mama (Costantini et al., 2015).

j) Comaparvina

Até à data, nenhum estudo tinha sido conduzido para explorar a bioatividade de *Comanthus bennetti* (Chen et al., 2014). No estudo feito por estes autores foram relatados as propriedades anti-inflamatórias de comaparvina (5,8-di-hidroxi-10-metoxi-2-propilbenzo [h] cromen-4-ona), com base em experiências *in vitro* e *in vivo*.

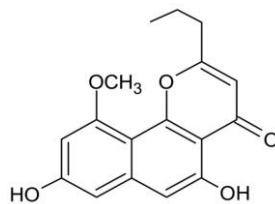


Figura 15. Estrutura química de comaparvina

O ensaio revelou que o extrato bruto de *Comanthus bennetti* inibiu significativamente a expressão de proteínas pró-inflamatórias iNOS em macrófagos murinos RAW 264.7. estimuladas

por LPS. Além disso, os resultados do estudo mostraram que o pós-tratamento com comaparvina em dose 30 mg/kg inibiu alodinia, hiperalgesia térmica, e défices de suporte de peso em ratos com a inflamação induzida por carragenano. Comaparvina também atenuou a infiltração de leucócitos e expressão da proteína iNOS nas patas inflamadas. Estes resultados sugerem que comaparvina é um potencial agente terapêutico contra a dor inflamatória (Chen et al., 2014).

CONCLUSÃO

O estudo de produtos naturais de origem marinha tem crescido nos últimos anos, porque se pretende encontrar novos fármacos com menos efeitos secundários, para o tratamento de diversas patologias, incluindo doenças inflamatórias. Alguns cientistas têm obtido resultados promissores. Nessa busca por novas substâncias com atividade biológica, o ecossistema marinho (plantas, animais e microrganismos) apresenta características próprias e tem uma grande variedade de espécies. Acredita-se que os organismos presentes no ambiente marinho possam gerar inúmeros metabolitos com características inigualáveis (Mayer et al., 2013; Senthilkumar et al., 2013; Moreira e Vasconcelos, 2014).

Ao longo do presente trabalho foi feita uma revisão sobre compostos de origem marinha isolados durante o período 1999-2011. Desta revisão foram encontrados cerca de 114 compostos com propriedades anti-inflamatórias. Durante a revisão bibliográfica sobre compostos marinhos com atividade anti-inflamatória, entre o período 2013 e meados de 2015, foram encontrados cerca de 55 compostos (terpenos, esteroides, alcaloides, glicolipídios, polissacarídeos e ácidos gordos) com propriedades anti-inflamatórias, isolados a partir dos corais, algas marinhas, estrelas-do-mar, fungos marinhos, mexilhões, esponjas, entre outros.

Até agora, a maior parte das atividades biológicas dos compostos derivados de organismos marinhos tem sido observada *in vitro* ou em sistemas de modelos do rato. Estes estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que novos compostos bioativos marinhos, atuam como inibidores de COX-2, iNOS e LOX, existem moléculas que inibem as vias de sinalização de TLRs, interferem com o NF- κ B, TNF- α , PGs, e, ainda, muitos compostos atuam como agentes inibidores de radicais livres. Estes estudos envolveram predominantemente equipas de investigação dos seguintes países: Taiwan, Coreia, Vietname, Brasil, Polónia, Portugal, Itália, Rússia, China e Irlanda. Da revisão bibliográfica foi possível concluir que a investigação nesta área científica aumentou bastante, o que revela a importância acrescida pela procura de compostos de origem marinha com atividade farmacológica.

Tendo Portugal um espaço marítimo relativamente grande é de primordial importância avançar na procura de compostos naturais de origem marinha com atividade biológica, como

por exemplo, a atividade anti-inflamatória que está na base de muitas patologias. O farmacêutico, juntamente com biólogos, químicos e médicos, entre outras áreas podem formar boas equipas para procurar compostos de origem marinha com aplicação na saúde.

Referências

- Abad, M.J.; Bedoya, L. M.; Bermejo, P. Natural Marine Anti-inflammatory Products. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. **2008**, *8*, 740-754.
- Aggarwal, B.; Shishodia, S.; Sandur, S.; Pandey, M.; Sethi, G. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochemical Pharmacology*. **2006**, *72*, 1605-1621.
- Ahmed, A.F.; Hsieh, Y.T.; Wen, Z.H.; Wu, Y.C.; Sheu, J.H. Polyoxygenated sterols from the Formosan soft coral *Sinularia gibberosa*. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1275-1279.
- Aiello, A.; Borrelli, F.; Capasso, R.; Fattorusso, E.; Luciano, P.; Menna, M. Conicamin, a novel histamine antagonist from the Mediterranean tunicate *Aplidium conicum*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4481-4483.
- Albuquerque, I.R.L.; Cordeiro, S.L.; Gomes, D.L.; Dreyfuss, J.L.; Filgueira, L.G.A.; Leite, E.L.; Nader, H.B.; Rocha, H.A.O. Evaluation of Anti-Nociceptive and Anti-Inflammatory Activities of a Heterofucan from *Dictyota menstrualis*. *Mar. Drugs*. **2013**, *11*, 2722-2740.
- Appleton, D.R.; Chuen, C.S.; Berridge, M.V.; Webb, V.L.; Copp, B.R. Rossinones A and B, biologically active meroterpenoids from the antarctic ascidian. *Aplidium* species. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9195-9198.
- Ashley, N.T.; Weil, Z.M.; Nelson, R.J. Inflammation: mechanisms, costs, and natural variation. *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.* **2012**, *43*, 385-406.
- Asolkar, R.N.; Freel, K.C.; Jensen, P.R.; Fenical, W.; Kondratyuk, T.P.; Park, E.J.; Pezzuto, J.M. Arenamides A–C, cytotoxic NFκB inhibitors from the marine actinomycete *Salinispora arenicola*. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 396–402.
- Ata, A.; Kerr, R.G.; Moya, C.E.; Jacobs, R.S. Identification of anti-inflammatory diterpenes from the marine gorgonian *Pseudopterogorgia elisabethae*. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4215-4222.
- Awad, N.E. Biologically active steroid from the green alga *Ulva lactuca*. *Phytother. Res.* **2000**, *14*, 641-643.
- Ayoub, S.S.; Botting, R.M.; Goorha, S.; Colville-Nash, P.R.; Willoughby, D.A.; Ballou, L.R. Acetaminophen-induced hypothermia in mice is mediated by a prostaglandin endoperoxide synthase 1 gene-derived protein. *PNAS*. **2004**, *110*, 11165–11169.
- Barbosa, M.; Valentão, P.; Andrade, P.B. Bioactive compounds from macroalgae in the new millennium: implications for neurodegenerative diseases. *Mar. Drugs*. **2014**, *12*, 4934-4972.
- Beinke, S. e Ley, S.C. Functions of NF-κB1 and NF-κB2 in immune cell biology. *Biochem. J.* **2004**, *382*, 393–409.
- Belmiro, C.L.; Castelo-Branco, M.T.; Melim, L.M.; Schanaider, A.; Elia, C.; Madi, K.; Pavao, M.S.; de Souza, H.S. Unfractionated heparin and new heparin analogues from ascidians (chordate-tunicate) ameliorate colitis in rats. *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 11267–11278.
- Belofsky, G.N.; Anguera, M.; Jensen, P.R.; Fenical, W.; Kock, M. Oxepinamides A-C and fumiquinazolines H–I: bioactive metabolites from a marine isolate of a fungus of the genus *Acremonium*. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1355-1360.
- Bittencourt, F.S.; Figueiredo, J.G.; Mota, M.R.; Bezerra, C.C.; Silvestre, P.P.; Vale, M.R.; Nascimento, K.S.; Sampaio, A.H.; Nagano, C.S.; Saker-Sampaio, S.; Farias, W.R.; Cavada, B.S.; Assreuy, A.M.; de Alencar, N.M. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of a

- mucin-binding agglutinin isolated from the red marine alga *Hypnea cervicornis*. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2008**, *377*, 139-148.
- Borrelli, F.; Campagnuolo, C.; Capasso, R.; Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O. Iodinated indole alkaloids from *Plakortis simplex* – new plakohypaphorines and an evaluation of their antihistamine activity. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *15*, 3227-3232.
 - Busserolles, J.; Payá, M.; D'Auria, M.V.; Gomez-Paloma L.; Alcaraz, M.J. Protection against 2,4,6-trinitrobenzenesulphonic acid-induced colonic inflammation in mice by the marine products bolinaquinone and petrosaspongiolide M. *Biochem. Pharmacol.* **2005**, *69*, 1433-1440.
 - Chao, C.H.; Wen, Z.H.; Wu, Y.C.; Yeh, H.C.; Sheu, J.H. Cytotoxic and anti-inflammatory cembranoids from the soft coral *Lobophytum crassum*. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1819-1824.
 - Chen, B.W.; Chao, C.H.; Su, J.H.; Wen, Z.H.; Sung, P.J.; Sheu, J.H. Anti-inflammatory eunicellin-based diterpenoids from the cultured soft coral *Klyxum simplex*. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2363-2366.
 - Chen, L.C.; Lin, Y.Y.; Jean, Y.H.; Lu, Y.; Chen, W.F.; Yang, S.N.; Wang, H.M.D.; Jang, I.Y.; Chen, I.M.; Su, J.H.; Sung, P.J.; Sheu, J.H.; Wen, Z.H. Anti-Inflammatory and Analgesic Effects of the Marine-Derived Compound Comaparvin Isolated from the Crinoid *Comanthus bennetti*. *Molecules.* **2014**, *19*, 14667-14686.
 - Cheng, S.; Wen, Z.; Chiou, S.; Hsu, C.; Wang, S.; Dai, C.; Chiang, M.Y.; Duh, C. Durumolides A-E, anti-inflammatory and antibacterial cembranolides from the soft coral *Lobophytum durum*. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 9698-9704.
 - Cheng, S.Y.; Chuang, C.T.; Wen, Z.H.; Wang, S.K.; Chiou, S.F.; Hsu, C.H.; Dai, C.F.; Duh, C.Y. Bioactive norditerpenoids from the soft coral *Sinularia gyrosa*. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3379-3386.
 - Cheng, S.Y.; Huang, Y.C.; Wen, Z.H.; Chiou, S.F.; Wang, S.K.; Hsu, C.H.; Dai, C.F.; Duh, C.Y. Novel sesquiterpenes and noregosterol from the soft corals *Nephthea erecta* and *Nephthea chabroli*. *Tetrahedron Lett.* **2009c**, *50*, 802–806.
 - Cheng, S.Y.; Huang, Y.C.; Wen, Z.H.; Hsu, C.H.; Wang, S.K.; Dai, C.F.; Duh, C.Y. New 19-oxygenated and 4-methylated steroids from the formosan soft coral *Nephthea chabroli*. *Steroids* **2009d**, *74*, 543-547.
 - Cheng, S.Y.; Wen, Z.H.; Chiou, S.F.; Tsai, C.W.; Wang, S.K.; Hsu, C.H.; Dai, C.F.; Chiang, M.Y.; Wang, W.H.; Duh, C.Y. Ceramide and cerebrosides from the octocoral *Sarcophyton ehrenbergi*. *J. Nat. Prod.* **2009e**, *72*, 465–468.
 - Cheng, S.Y.; Wen, Z.H.; Wang, S.K.; Chiou, S.F.; Hsu, C.H.; Dai, C.F.; Chiang, M.Y.; Duh, C.Y. Unprecedented hemiketal cembranolides with anti-inflammatory activity from the soft coral *Lobophytum durum*. *J. Nat. Prod.* **2009a**, *72*, 152–155.
 - Cheng, S.Y.; Wen, Z.H.; Wang, S.K.; Chiou, S.F.; Hsu, C.H.; Dai, C.F.; Duh, C.Y. Anti-inflammatory cembranolides from the soft coral *Lobophytum durum*. *Bioorg. Med. Chem.* **2009b**, *17*, 3763-3769.
 - Costantini, S.; Romano, G.; Rusolo, G.F.; Capone, F.; Guerriero, E.; Colonna G.; Ianora, A.; Ciliberto, G.; Costantini, M. Anti-Inflammatory Effects of a Methanol Extract from the Marine Sponge *Geodia cydonium* on the Human Breast Cancer MCF-7 Cell Line. *Mediators of inflammation.* **2015**, *2015*, 1-10.

- Costantino, V.; Fattorusso, E.; Mangoni, A.; Perinu, C.; Cirino, G.; de Gruttola, G.L.; Roviezzo, F. Tedanol: A potent anti-inflammatory ent-pimarane diterpene from the caribbean sponge *Tedania ignis*. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7542-7547.
- Costantino, V.; Fattorusso, E.; Mangoni, A.; Teta, R.; Panza, E.; Ianaro, A. Terpioside B, a difucosyl GSL from the marine sponge *Terpios* sp. is a potent inhibitor of NO release. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5310–5315.
- Cruvinel, W.; Júnior, D.M.; Araújo, J.A.; Catelan, T.T.T.; Souza, A.W.; Silva, N.; Andrade, L.E. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol.* **2010**, *50* (4), 434-61.
- D’Acquisto, F.; Lanzotti, V.; Carnuccio, R. Cyclolinteinone, a sesterterpene from sponge *Cacospongia linteiformis*, prevents inducible nitric oxide synthase and inducible cyclooxygenase protein expression by blocking nuclear factor-kappaB activation in J774 macrophages. *Biochem. J.* **2000**, *346*, 793-798.
- Dal Piaz, F.; Casapullo, A.; Randazzo, A.; Riccio, R.; Pucci, P.; Marino, G., Gomez-Paloma, L. Molecular basis of phospholipase A₂ inhibition by petrosaspongiolide M. *Chembiochem.* **2002**, *3*, 664-671.
- Dang, H.T.; Lee, H.J.; Yoo, E.S.; Shinde, P.B.; Lee, Y.M.; Hong, J.; Kim, D.K.; Jung, J.H. Anti-inflammatory constituents of the red alga *Gracilaria verrucosa* and their synthetic analogues. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 232-240.
- De Marino, S.; Festa, C.; D’Auria, M.V.; Bourguet-Kondracki, M.L.; Petek, S.; Debitus, C.; Andres, R.M.; Terencio, M.C.; Paya, M.; Zampella, A. Coscinolactams A and B: New nitrogen-containing sesterterpenoid from the marine sponge *Coscinoderma mathewsi* exerting anti-inflammatory Properties. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2905-2909.
- El Sayed, K.A.; Mayer, A.M.S.; Kelly, M.; Hamann, M.T. The biocatalytic transformation of furan to amide in the bioactive marine natural product palinurin. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9258-9260.
- El Sayed, K.A.; Yousaf, M.; Labadie, G.; Kumar, G.M.; Franzblau, S.; Mayer, A.M.S.; Avery, M.; Hamann, M.T. Semisynthetic studies on the manzamine alkaloids. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 300-308.
- Fang, H.Y.; Hsu, C.H.; Chao, C.H.; Wen, Z.H.; Wu, Y.C.; Dai, C.F.; Sheu, J.H. Cytotoxic and Anti-Inflammatory Metabolites from the Soft Coral *Scleronephthya gracillimum*. *Mar. Drugs.* **2013**, *11*, 1853-1865.
- Ferraz, E.; Silveira, B.; Sarmiento, V.; Santos, J. Receptores Toll-Like: ativação e regulação da resposta imune. *Rev Gaúcha Odontol.* **2011**, *59*, 483-490.
- Francois, H. e Coffman, T.C. Prostanoids and blood pressure: which way is up? *The Journal of Clinical Investigation.* **2004**, *114*, 757-759.
- Freitas, A.C.; Rodrigues, D.; Rocha-Santos, T.A.P.; Gomes, A.M.P.; Duarte, A.C. Marine Biotechnology advances towards applications in new functional foods. *Biotechnol. Adv.* **2012**, *30*, 1506-1515.
- Garcia-Pastor, P.; Randazzo, A.; Gomez-Paloma, L.; Alcaraz, M.J.; Payá, M. Effects of petrosaspongiolide M, a novel phospholipase A₂ inhibitor, on acute and chronic inflammation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *289*, 166-172.

- Garg, A. e Aggarwal, B.B. Nuclear transcription factor κ B as a target for cancer drug development. *Leukemia*. **2002**, *16*, 1053–1068.
- Giannini, C.; Debitus, C.; Lucas, R.; Ubeda, A.; Payá, M.; Hooper, J.N.; D’Auria, M,V, New sesquiterpene derivatives from the sponge *Dysidea* species with a selective inhibitor profile against human phospholipase A2 and other leukocyte functions. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 612-615.
- Giles, H.; Leff P.The biology and pharmacology of PGD2. *Prostaglandins*. **1988**, *35*, 277-300.
- Gilmore, T.D. Introduction to NF- κ B: players, pathways, perspectives. *Oncogene*. **2006**, *25*, 6680–6684.
- González, Y.; Doens, D.; Santamaría, R.; Ramos, M.; Restrepo, C.M.; Arruda, L.B.; Leonart, R.; Gutiérrez, M.; Fernández, P.L. A pseudopterane Diterpene isolated from the Octocoral *Pseudopterogorgia acerosa* Inhibits the inflammatory Response mediated by TLR-Ligands and TNF- α in macrophages. *PLoS ONE*. **2013**, *8*(12): 1-16.
- Green, T.; Gonzalez, A.A.; Mitchell, K.D.; Navar, L.G. The Complex Interplay between COX-2 and Angiotensin II in Regulating Kidney Function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. **2012**, *21*(1): 7–14.
- Gribar, S. C.; Richardson, W.M.; Sodhi, C.P.; Hackam, D.J.(2008). No Longer an Innocent Bystander: Epithelial Toll-Like Receptor Signaling in the Development of Mucosal Inflammation. *MOL MED*. **2008**, *14*(9-10), 645-659.
- Grivennikov, S.I.; Greten, F.R.; Karin, M. Immunity, Inflammation and Cancer. *Cell*. **2010**, *140*, 883-899.
- Hamed, I.; Özogul, F.; Özogul, Y.; Regeinstein, J.M. Marine bioactive compounds and their health benefits: a review. *Comp. Rev. Food Sci. F*. **2015**, *14*, 446-465.
- Hanif, N.; Ohno, O.; Kitamura, M.; Yamada, K.; Uemura, D. Symbiopolyol, a VCAM-1 inhibitor from a symbiotic dinoflagellate of the jellyfish *Mastigias papua*. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1318-1322.
- Harris, R.C. e Breyer, M.D. Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. **2001**, *281*, F1–F11.
- He, G. e Karin, M. NF- κ B and STAT3 – key players in liver inflammation and cancer. *Cell Research*. **2011**, *21*, 159-168.
- Heras, B.; e Hortelano, S. Molecular Basis of the Anti-Inflammatory Effects of Terpenoids. *Inflammation & Allergy - Drug Targets*. **2009**, *8*, 28-39.
- Hong, S.; Kim, S.H.; Rhee, M.H.; Kim, A.R.; Jung, J.H.; Chun, T.; Yoo, E.S., Cho, J.Y. In vitro anti-inflammatory and pro-aggregative effects of a lipid compound, petrocortyne A, from marine sponges. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. **2003**, *368*, 448-456.
- Howe, L.R.; Subbaramaiah, K.; Brown, A.M.C.; Dannenberg, A.J. Cyclooxygenase-2: a target for the prevention and treatment of breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. **2001**, *8*, 97–114.
- Hsiao, T.H.; Sung, C.S.; Lan, Y.H.; Wang, Y.C.; Lu, M.C.; Wen, Z.H.; Wu, Y.C.; Sung, P.J. New Anti-Inflammatory Cembranes from the Cultured Soft Coral *Nephthea columnaris*. *Mar. Drugs*. **2015**, *13*, 3443-3453.

- Huang, H.C.; Wen, Z.H.; Chao, C.H.; Ahmed, A.F.; Chiang, M.Y.; Kuo, Y.H.; Hsu, C.H.; Sheu, J.H. Novel sesquiterpenoids from the Formosan soft coral *Paralemnalia thyrsoides*. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8751-8755.
- Huang, W.; Glass, C.K. Nuclear Receptors and Inflammation Control: Molecular Mechanisms and Pathophysiological Relevance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2014**, *30*, 1542-1549.
- Jean, Y.H.; Chen, W.F.; Sung, C.S.; Duh, C.Y.; Huang, S.Y.; Lin, C.S.; Tai, M.H.; Tzeng, S.F.; Wen, Z.H. Capnellene, a natural marine compound derived from soft coral, attenuates chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats. *Br. J. Pharmacol.* **2009**, *158*, 713-725.
- Keyzers, R.A.; Northcote, P.T.; Berridge, M.V. Clathriol B, a new 14 beta marine sterol from the New Zealand sponge *Clathria lissosclera*. *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*, 279-282.
- Keyzers, R.A.; Northcote, P.T.; Zubkov, O.A. Novel anti-inflammatory spongian diterpenes from the New Zealand marine sponge *Chelonaplysilla violacea*. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 419-425.
- Khan, M.N.; Cho, J.Y.; Lee, M.C.; Kang, J.Y.; Park, N.G.; Fujii, H.; Hong, Y.K. Isolation of two anti-inflammatory and one pro-inflammatory polyunsaturated fatty acids from the brown seaweed *Undaria pinnatifida*. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 6984-6988.
- Kim, J.S.; Lim, Y.J.; Im, K.S.; Jung, J.H.; Shim, C.J.; Lee, C.O.; Hong, J.; Lee, H. Cytotoxic polyacetylenes from the marine sponge *Petrosia* sp. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 554-559.
- Kim, A.R.; Shin, T.S.; Lee, M.S.; Park, J.Y.; Park, K.E.; Yoon, N.Y.; Kim, J.S.; Choi, J.S.; Jang, B.C.; Byun, D.S.; *et al.* Isolation and identification of phlorotannins from *Ecklonia stolonifera* with antioxidant and anti-inflammatory properties. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 3483-3489.
- Kim, D.C.; Lee, H.S.; Ko, W.; Lee, D.S.; Sohn, J.H.; Yim, J.H.; Kim, Y.C.; Oh, H. Anti-inflammatory Effect of Methylpenicilline from a Marine Isolate of *Penicillium* sp. (SF-5995): Inhibition of NF- κ B and MAPK Pathways in Lipopolysaccharide-Induced RAW264.7 Macrophages and BV2 Microglia. *Molecules.* **2014**, *19*, 18073-18089.
- Kita, M.; Ohishi, N.; Washida, K.; Kondo, M.; Koyama, T.; Yamada, K.; Uemura, D. Symbioimine and neosymbioimine, amphoteric iminium metabolites from the symbiotic marine dinoflagellate *Symbiodinium* sp. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5253-5258.
- Kobayashi, H.; Kitamura, K.; Nagai, K.; Nakao, Y.; Fusetani, N.; van Soest, R.W.M.; Matsunaga, S. Carteramine A, an inhibitor of neutrophil chemotaxis, from the marine sponge *Stylissa carteri*. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2127-2129.
- Kossuga, M.H.; Nascimento, A.M.; Reimao, J.Q.; Tempone, A.G.; Taniwaki, N.N.; Veloso, K.; Ferreira, A.G.; Cavalcanti, B.C.; Pessoa, C.; Moraes, M.O.; Mayer, A.M.; Hajdu, E.; Berlinck, R.G. Antiparasitic, antineuroinflammatory, and cytotoxic polyketides from the marine sponge *Plakortis angulospiculatus* collected in Brazil. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 334-339.
- Kumar, H.; Kawai, T.; Akira, S. Toll-like receptors and innate immunity. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* **2009**, *388*, 621-625.
- Kumar, H.; Kawai, T.; Akira, S. Pathogen Recognition by the Innate Immune System. *International Reviews of Immunology.* **2011**, *30*, 16-34.

- Kummer, C.L. e Coelho, T.C. Anti-inflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxygenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. *Ver Bras Anesthesiol.* **2002**, 52,4:498-512.
- Kuznetsova, T.A.; Besednova, N.N.; Somova, L.M.; Plekhova, N.G. Fucoidan Extracted from *Fucus evanescens* Prevents Endotoxin-Induced Damage in a Mouse Model of Endotoxemia. *Mar. Drugs.* **2014**, 12, 886-898.
- Lee, W.; Harrison, R.; Grinstein, S. Phagocytosis by neutrophils. *Microbes and Infection.* **2003**, 5, 1299-1306.
- Lee, D.S.; Ko, W.; Quang, T.H.; Kim, K.S.; Sohn, J.H.; Jang, J.H.; Ahn, J.S.; Kim, Y.C.; Oh, H. Penicillinolide A: A New Anti-Inflammatory Metabolite from the Marine Fungus *Penicillium* sp. SF-5292. *Mar. Drugs* **2013**, 11, 4510-4526.
- Lee, Y.N.; Tai, C.J.; Hwang, T.L.; Sheu, J.H. Krempfielins J-M, New Eunicellin-Based Diterpenoids from the Soft Coral *Cladiella krempfi*. *Mar. Drugs.* **2013**, 11, 2741-2750.
- Lee, Y.N.; Tai, C.J.; Hwang, T.L., Sheu, J.H. Krempfielins N-P, New Anti-Inflammatory Eunicellins from a Taiwanese Soft Coral *Cladiella krempfi*. *Mar. Drugs.* **2014**, 12, 1148-1156.
- Lee, H.P.; Huang, S.H.; Lin, Y.Y.; Wang, H.M.; Jean, Y.H.; Wu, S.F.; Duh, C.Y.; Wen, Z.H. Soft Coral-Derived Lemnalol Alleviates Monosodium Urate-Induced Gouty Arthritis in Rats by Inhibiting Leukocyte Infiltration and iNOS, COX-2 and c-Fos Protein Expression. *Mar. Drugs.* **2013**, 11, 99-113.
- Li, Q.; & Verma, I. NF- κ B regulation in the immune system. *Nature Reviews Immunology.* **2002**, 2, 725-734.
- Li, Y.X.; Li, Y.; Lee, S.H.; Qian, Z.J.; Kim, S.K. Inhibitors of oxidation and matrix metalloproteinases, floridoside, and D-isofloridoside from marine red alga *Laurencia undulata*. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 58, 578-586.
- Li, G.; Fu, Y.; Zheng, J.; Li, D. Anti-Inflammatory Activity and Mechanism of a Lipid Extract from Hard-Shell Mussel (*Mytilus Coruscus*) on Chronic Arthritis in Rats. *Mar. Drugs* **2014**, 12, 568-588.
- Liaw, C.C.; Lin, Y.C., Lin; Y.S.; Chen, C.H.; Hwang, T.L.; Shen, Y.C. Four New Briarane Diterpenoids from Taiwanese Gorgonian *Junceella fragilis*. *Mar. Drugs.* **2013**, 11, 2042-2053.
- Lin, C.Y.; Lu, M.C.; Su, J.H.; Chu, C.L.; Shiuan, D.; Weng, C.F.; Sung, P.J.; Huang, K.J. Immunomodulatory Effect of Marine Cembrane -Type Diterpenoids on Dendritic Cells. *Mar. Drugs.* **2013**, 11, 1336-1350.
- Lin, W.Y., Chen, B.W.; Huang, C.Y.; Wen, Z.H.; Sung, P.J.; Su, J.H.; Dai, C.F.; Sheu, J.H. Bioactive Cembranoids, Sarcocrassocolides P-R, from the Dongsha Atoll Soft Coral *Sarcophyton crassocaule*. *Mar. Drug.* **2014**, 12, 840-850.
- Lin, W.Y.; Su, J.H.; Lu, Y.; Wen, Z.H.; Dai, C.F.; Kuo, Y.H.; Sheu, J.H. Cytotoxic and anti-inflammatory cembranoids from the dongsha atoll soft coral *Sarcophyton crassocaule*. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1936-1941.
- Lin, Y.Y.; Lin, S.C.; Feng, C.W.; Chen, P.C.; Su, Y.D.; Li, C.M.; Yang, S.N.; Jean, Y.H.; Sung, P.J.; Duh, C.Y.; Wen, Z.H. Anti-Inflammatory and Analgesic Effects of the Marine-Derived Compound Excavatolide B Isolated from the Culture -Type Formosan Gorgonian *Briareum excavatum*. *Mar. Drugs.* **2015**, 13, 2559-2579.

- Liu, C.Y.; Hwang, T.L.; Lin, M.R.; Chen, Y.H.; Chang, Y.C.; Fang, L.S.; Wang, W.H.; Wu, Y.C.; Sung, P.J. Carijoside A, a bioactive sterol glycoside from an octocoral *Carijoa* sp. (Clavulariidae). *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2014–2020.
- Lopes, G., Daletos, G.; Proksch, P.; Andrade P.B.; Valentão, P. Anti-Inflammatory Potential of Monogalactosyl Diacylglycerols and a Monoacylglycerol from the Edible Brown Seaweed *Fucus spiralis* Linnaeus. *Mar. Drugs*. **2014**, *12*, 1406-1418.
- Lordan, S.; Ross, R.P.; Stanton, C. Marine bioactives as functional food ingredients: potential to reduce the incidence of chronic diseases. *Mar. Drugs*. **2011**, *9*, 1056-1100.
- Lucas, R.; Casapullo, A.; Ciasullo, L.; Gomez-Paloma, L.; Paya, M. Cycloamphilectenes, a new type of potent marine diterpenes: inhibition of nitric oxide production in murine macrophages. *Life Sci*. **2003a**, *72*, 2543-2552.
- Lucas, R.; Giannini, C.; D'Auria, M.V.; Paya, M. Modulatory effect of bolinaquinone, a marine sesquiterpenoid, on acute and chronic inflammatory processes. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **2003b**, *304*, 1172-1180.
- Malloy, K.L.; Villa, F.A.; Engene, N.; Matainaho, T.; Gerwick, L.; Gerwick, W.H. Malyngamide 2, an oxidized lipopeptide with nitric oxide inhibiting activity from a papua new guinea marine cyanobacterium. *J. Nat. Prod*. **2011**, *74*, 95-98.
- Mandeau, A.; Debitus, C.; Aries, M.F.; David, B. Isolation and absolute configuration of new bioactive marine steroids from *Euryspongia* n. sp. *Steroids* **2005**, *70*, 873-878.
- Mayer, A.M.S. Marine pharmacology in 1998: antitumor and cytotoxic compounds. *Pharmacologist*. **1999**, *41*, 159-164.
- Mayer, A.M.S.; Hall, M.L.; Lynch, S.M.; Gunasekera, S.P.; Sennett, S.H.; Pomponi, S.A. Differential modulation of microglia superoxide anion and thromboxane B2 generation by the marine manzamines. *BMC. Pharmacol*. **2005**, *5*, 6.
- Mayer, A.M.S.; Hamann, M.T. Marine pharmacology in 1999: compounds with antibacterial, anticoagulant, antifungal, anthelmintic, anti-inflammatory, antiplatelet, antiprotozoal and antiviral activities affecting the cardiovascular, endocrine, immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action. *Comp. Biochem. Physiol. C*. **2002**, *132*, 315-339.
- Mayer, A.M.S.; Hamann, M.T. Marine pharmacology in 2000: marine compounds with antibacterial, anticoagulant, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiplatelet, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune, and nervous systems and other miscellaneous mechanisms of action. *Mar. Biotechnol*. **2004**, *6*, 37-52.
- Mayer, A.M.S.; Hamann, M.T. Marine pharmacology in 2001-2002: marine compounds with anthelmintic, antibacterial, anticoagulant, antidiabetic, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiplatelet, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune and nervous systems and other miscellaneous mechanisms of action. *Biochem. Physiol. C*. **2005**, *140*, 265-286.
- Mayer, A.M.S.; Rodríguez, A.D.; Berlinck, K.R.G.S.; Hamann, M.T. Marine pharmacology in 2003-2004: marine compounds with anthelmintic, antibacterial, anticoagulant, antidiabetic, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiplatelet, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune and

- nervous systems and other miscellaneous mechanisms of action. *Biochem. Physiol. C.* **2007**, *145*, 553-581.
- Mayer, A.M.S.; Rodríguez, A.D.; Berlinck, K.R.G.S.; Hamann, M.T. Marine pharmacology in 2005-2006: marine compounds with anthelmintic, antibacterial, anticoagulant, antidiabetic, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiplatelet, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune and nervous systems and other miscellaneous mechanisms of action. *Biochim. Biophys. Acta* **2009**, *1790*, 283-308.
 - Mayer, A.M.S.; Rodríguez, A.D.; Berlinck, R.G.S.; Fusetani, N. 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. *Comparative Biochemistry and Physiology*. **2011**, *153*, 191-222.
 - Mayer, A.M.S.; Rodríguez, A.D.; Tagliatela-Scafati, O.; Fusetani, N. 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*. **2013**, *11*, 2510-2573.
 - McNamara, C.E.; Larsen, L.; Perry, N.B.; Harper, J.L.; Berridge, M.V.; Chia, E.W.; Kelly, M.; Webb, V.L. Anti-inflammatory sesquiterpene-quinones from the New Zealand sponge *Dysidea* cf. *Cristagalli*. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1431-1433.
 - Menendez, R.; Fernández, M.D.; García, N. Las algas marinas como fuente de nuevos agentes anti-inflamatorios. *Revista electrónica de la Agencia de Medio Ambiente*. **2010**, *19*, 1-10.
 - Miyaoka, H.; Yamanishi, M.; Mitome, H. PLA₂ inhibitory activity of marine sesterterpenoids cladocorans, their diastereomers and analogues. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2006**, *54*, 268-270.
 - Monti, M.C.; Casapullo, A.; Riccio, R.; Gomez-Paloma, L. Further insights on the structural aspects of PLA(2) inhibition by gammahydroxybutenolide-containing natural products: a comparative study on petrosaspongiolides M-R. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1467-1474.
 - Moreira, B.S. e Vasconcelos, D.F.S.A. Produtos marinhos como fonte promissora de fármacos: um foco para ação cardiovascular. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. **2014**, *13*, 363-369.
 - Moresco, E.M.Y.; Lavine, D.; Beutler, B. Toll-like receptors. *Current Biology*. **2011**, *21*, R488-R493.
 - Murakami, M.; Hirano, T. The molecular mechanisms of chronic inflammation development. *Front. Immunol.* **2012**, *3*, 1-2 (Article 232).
 - Noguchi, T.; Sado, T.; Naruse, K.; Shigetomi, H.; Onogi, A.; Haruta, S.; Kawaguchi, R.; Nagai, A.; Tanase, Y.; Yoshida, S.; Kitanaka, T.; Oi, H.; Kobayashi, H. (2010). Evidence for Activation of Toll-Like Receptor and Receptor for Advanced Glycation End Products in Preterm Birth. *Mediators of Inflammation*. **2010**, *2010*, 1-10.

- Ohgami, K.; Shiratori, K.; Kotake, S.; Nishida, T.; Mizuki, N.; Yazawa, K.; Ohno, S. Effects of astaxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* **2003**, *44*, 2694-2701.
- Pastor, P.G.; De Rosa, S.; De Giulio, A.; Paya, M.; Alcaraz, M.J. Modulation of acute and chronic inflammatory processes by cacospongionolide B, a novel inhibitor of human synovial phospholipase A₂. *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *126*, 301-311.
- Pearce, A.N.; Chia, E.W.; Berridge, M.V.; Maas, E.W.; Page, M.J.; Webb, V.L.; Harper, J.L.; Copp, B.R. *E/Z*-rubrolide O, an anti-inflammatory halogenated furanone from the New Zealand ascidian *Synoicum* n. sp. *J. Nat. Prod.* **2007b**, *70*, 111-113.
- Pearce, A.N.; Chia, E.W.; Berridge, M.V.; Clark, G.R.; Harper, J.L.; Larsen, L.; Maas, E.W.; Page, M.J.; Perry, N.B.; Webb, V.L.; Copp, B.R. Anti-inflammatory thiazine alkaloids isolated from the New Zealand ascidian *Aplidium* sp.: inhibitors of the neutrophil respiratory burst in a model of gouty arthritis. *J. Nat. Prod.* **2007a**, *70*, 936-940.
- Posadas, I.; De Rosa, S.; Terencio, M.C.; Paya, M.; Alcaraz, M.J. Cacospongionolide B suppresses the expression of inflammatory enzymes and tumour necrosis factor- α by inhibiting nuclear factor- κ B activation. *Br. J. Pharmacol.* **2003a**, *138*, 1571-1579.
- Posadas, I.M.; Terencio, M.C.; Randazzo, A.; Gomez-Palona, L.; Payá, M.; Alcaraz, M.J. Inhibition of the NF- κ B signalling pathway mediates the anti-inflammatory effects of petrosaspongiolide M. *Biochem. Pharmacol.* **2003b**, *65*, 887-895.
- Qureshi, A.; Stevenson, C.S.; Albert, C.L.; Jacobs, R.S.; Faulkner, D.J. Homo- and nor-plakotenin, new carboxylic acids from the palauan sponge *Plakortis lita*. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1205-1207.
- Randazzo, A.; Bifulco, G.; Giannini, C.; Bucci, M.; Debitus, C.; Cirino, G.; Gomez-Paloma, L. Halipeptins A and B: two novel potent anti-inflammatory cyclic depsipeptides from the Vanuatu marine sponge *Haliclona* species. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10870-10876.
- Rathee, P.; Chandhary, H.; Rathee, S.; Rathee, D.; Kumar, V.; Kohli, K. Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents: a review. *Inflamm. Allergy-Drug Targets.* **2009**, *8*, 229-235.
- Reddy, B.S.; Rao, V.; Rao, B.; Dhananjaya, N.; Kuttan, R.; Babu, T.D. Isolation and structural determination of new sphingolipids and pharmacological activity of africanene and other metabolites from *Sinularia leptoclados*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1999**, *47*, 1214-122.
- Rezende, B.M.; Bernardes, P.T.T.; Resende, C.B.; Arantes, R.M.E.; Souza, D.G.; Braga, F.C.; Castor, M.G.M.; Teixeira, M.M.; Pinho, V. *Lithothamnion muelleri* Controls Inflammatory Responses, Target Organ Injury and Lethality Associated with Graft-versus-Host Disease in Mice. *Mar. Drugs.* **2013**, *11*, 2595-2615.
- Robertson, R.C.; Guihéneuf, F.; Bahar, B.; Schmid, M.; Stengel, D.B.; Fitzgerald, G.F.; Ross, R.P.; Stanton, C. The Anti-Inflammatory Effect of Algae-Derived Lipid Extracts on Lipopolysaccharide (LPS)-Stimulated Human THP-1 Macrophages. *Mar. Drugs.* **2015**, *13*, 5402-5424.
- Rodríguez, I.I.; Shi, Y.P.; Garcia, O.J.; Rodríguez, A.D.; Mayer, A.M.; Sanchez, J.A.; Ortega-Barria, E.; Gonzalez, J. New pseudopterosin and secopseudopterosin diterpene glycosides from two Colombian isolates of *Pseudopteroergorgia elisabethae* and their diverse biological activities. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1672-1680.

- Sansom, C.E.; Larsen, L.; Perry, N.B.; Berridge, M.V.; Chia, E.W.; Harper, J.L.; Webb, V.L. An antiproliferative bis-prenylated quinone from the New Zealand brown alga *Perithalia capillaris*. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 2042-2044.
- Sawant, S.; Youssef, D.; Mayer, A.; Sylvester, P.; Wali, V.; Arant, M.; El-Sayed, K. Anticancer and anti-inflammatory sulfur-containing semisynthetic derivatives of sarcophine. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2006**, *54*, 1119-1123.
- Senthilkumar, K.; e Kim, S.K. Marine Invertebrate Natural Products for Anti-Inflammatory and Chronic Diseases. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* **2013**, *2013*, 1-10.
- Shen, Y.C.; Chen, Y.H.; Hwang, T.L.; Guh, J.H.; Khalil, A.T. Four new briarane diterpenoids from the gorgonian coral *Junceella fragilis*. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1391-1398.
- Shi, Y.P.; Wei, X.; Rodríguez, I.I.; Rodríguez, A.D.; Mayer, A.M.S. New terpenoid constituents of the Southwestern Caribbean sea whip *Pseudopterogorgia elisabethae* (Bayer) including a unique pentanorditerpene. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *4*, 493-502.
- Shu, M.H.; Appleton, D.; Zandi, K.; AbuBakar, S. Anti-inflammatory, gastroprotective and antiulcerogenic effects of red algae *Gracilaria changii* (Gracilariales, Rhodophyta) extract. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* **2013**, *13*(61), 1-18.
- Stevenson, C.S., Capper, E.A., Roshak, A.K., Marquez, B., Eichman, C., Jackson, J.R., Mattern, M., Gerwick, W.H., Jacobs, R.S., Marshall, L.A. The identification and characterization of the marine natural product scytonemin as a novel antiproliferative pharmacophore. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002a**, *303*, 858-866.
- Stevenson, C.S.; Capper, E.A.; Roshak, A.K.; Marquez, B.; Grace, K.; Gerwick, W.H.; Jacobs, R.S.; Marshall, L.A. Scytonemin – a marine natural product inhibitor of kinases key in hyperproliferative inflammatory diseases. *Inflamm. Res.* **2002b**, *51*, 112-114.
- Sugiura, Y.; Matsuda, K.; Yamada, Y.; Nishikawa, M.; Shioya, K.; Katsuzaki, H.; Imai, K.; Amano, H. Isolation of a new anti-allergic phlorotannin, phlorofucofuroeckol-B, from an edible brown alga, *Eisenia arborea*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 2807-2811.
- Sugiura, Y.; Matsuda, K.; Yamada, Y.; Nishikawa, M.; Shioya, K.; Katsuzaki, H.; Imai, K.; Amano, H. Anti-allergic phlorotannins from the edible brown alga, *Eisenia arborea*. *Food Sci. Technol. Res.* **2007**, *13*, 54-60.
- Su, Y.D.; Su, T.R.; Wen, Z.H.; Hwang, T.L.; Fang, L.S.; Chen, J.J.; Wu, Y.C.; Sheu, J.H.; Sung, P.J. Briarenolides K and L, New Anti-Inflammatory Briarane Diterpenoids from an Octocoral *Briareum* sp. (Briareidae). *Mar. Drugs.* **2015**, *13*, 1037-1050.
- Taori, K.; Paul, V.J.; Luesch, H. Kempopeptins A and B, serine protease inhibitors with different selectivity profiles from a marine cyanobacterium, *Lyngbya* sp. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1625-1629.
- Thao, N.P.; Cuong, N.X.; Luyen, B.T.T.; Quang, T.H.; Hanh, T.T.H.; Kim, S.; Koh, Y.S.; Nam, N.H.; Kiem, P.V.; Minh, C.V.; Kim, Y.H. Anti-Inflammatory Components of the Starfish *Astropecten polyacanthus*. *Mar. Drugs.* **2013a**, *11*, 2917-2926.
- Thao, N.P.; Cuong, N.X.; Luyen, B.T.T.; Nam, N.H.; Cuong, P.V.; Thanh, N.V.; Nhiem, N.X.; Hanh, T.T.H.; Kim, E.J.; Kang, H.K.; et al. Steroidal constituents from the starfish *Astropecten polyacanthus* and their anticancer effects. *Chem. Pharm. Bull.* **2013b**, in press.

- Thao, N.P.; Luyen, B.T.T.; Koo, J.E.; Kim, S.; Koh, Y. S.; Cuong, N.X.; Nam, N.H.; Kiem, P.V.; Kim, Y.H.; Minh, C.V. Anti-inflammatory components of the Vietnamese starfish *Protoreaster nodosus*. *Biological research*. **2015**, *48*, 1-12.
- Toledo, T.R.; Naiara N.; Dejadi, N.N.; Monnazzi, L.G.S.; Kossuga, M.H.; Berlinck, R.G.S.; Sette, L.D.; Medeiros, A.I. Potent Anti-Inflammatory Activity of Pyrenocine A Isolated from the Marine-Derived Fungus *Penicillium paxilli* Ma(G)K. *Mediators of inflammation*. **2014**, *2014*, 1-11.
- Treschow, A.P.; Hodges, L.D.; Wright, P.F.; Wynne, P.M.; Kalafatis, N.; Macrides, T.A. Novel anti-inflammatory omega-3 PUFAs from the New Zealand green lipped mussel, *Perna canaliculus*. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* **2007**, *147*, 645-656.
- Tziveleka, L.A.; Abatis, D.; Paulus, K.; Bauer, R.; Vagias, C.; Roussis, V. Marine polyprenylated hydroquinones, quinones, and chromenols with inhibitory effects on leukotriene formation. *Chem. Biodivers.* **2005**, *2*, 901-909.
- Villa, F.A.; Lieske, K.; Gerwick, L. Selective MyD88-dependent pathway inhibition by the cyanobacterial natural product malyngamide F acetate. *Eur. J. Pharmacol.* **2010**, *629*, 140-146.
- Vo, T.S.; Ngo, D.H.; Kim, S.K. Potential Targets for Anti-Inflammatory and Anti-Allergic Activities of Marine Algae: An Overview. *Inflammation & Allergy – Drug Targets*. **2012**, *11*, 90-101.
- Wang, J.Q.; Jeelall, Y.S.; Ferguson, L.L.; Horikawa, K. Toll-like receptors and cancer: MYD88 mutation and inflammation. *Frontiers in immunology*. **2014**, *5*, 1-19.
- Wang, S.; Liu, Z.; Wang, L.; Zhang, X. NF- κ B Signaling Pathway, Inflammation and Colorectal Cancer. *Cellular & Molecular Immunology*. **2009**, *7*, 327-334.
- Wang, R.F.; Miyahara, Y.; Wang, H.Y. Toll-like receptors and immune regulation: implications for cancer therapy. *Oncogene*. **2008**, *27*, 181–189.
- Wang, Y.C.; Hung, H.C.; Feng, C.W.; Huang, S.Y.; Chen, C.H.; Lin, Y.Y.; Chen, Y.C.; Yang, S.N.; Su, J.H.; Sheu, J.H.; Wen, Z.H. Dihydroaustrasulfone Alcohol (WA-25) Impedes Macrophage Foam Cell Formation by Regulating the Transforming Growth Factor- β 1 Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, *16*, 10507-10525.
- Wanzola, M.; Furuta, T.; Kohno, Y.; Fukumitsu, S.; Yasukochi, S.; Watari, K.; Tanaka, C.; Higuchi, R.; Miyamoto, T. Four new cembrane diterpenes isolated from an okinawan soft coral *Lobophytum crassum* with inhibitory effects on nitric oxide production. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1203-1209.
- Wu, S.L.; Su, J.H.; Wen, Z.H.; Hsu, C.H.; Chen, B.W.; Dai, C.F.; Kuo, Y.H.; Sheu, J.H. Simplexins A–I, eunicellin-based diterpenoids from the soft coral *Klyxum simplex*. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 994-1000.
- Xiao, W. Advances in NF- κ B Signaling Transduction and Transcription. *Cellular & Molecular Immunology*. **2004**, *1*, 425-435.
- Xiang, M.; Fan, J.; Fan j. Association of Toll-Like Receptor Signaling and Reactive Oxygen Species: A Potential Therapeutic Target for Post trauma Acute Lung Injury. *Mediators of Inflammation*. **2010**, *2010*, 1-8.

- Yang, S.C.; Sung, P.J.; Lin, C.F.; Kuo, J.; Chen, C.Y.; Hwang, T.L. Anti-Inflammatory Effects of Secondary Metabolites of Marine *Pseudomonas* sp. in Human Neutrophils Are through Inhibiting P38 MAPK, JNK, and Calcium Pathways. *PLoS One*. **2014**, *9*(12):1-18.
- Zawadzki, M.; Janosch, C.; Szechinski, J. Perna canaliculus Lipid Complex PCSO-524™ Demonstrated Pain Relief for Osteoarthritis Patients Benchmarked against Fish Oil, a Randomized Trial, without Placebo Control. *Mar. Drugs*. **2013**, *11*, 1920-1935.