

BIOACTIVOS MARINOS EN VENEZUELA: UNA REVISIÓN

BIOACTIVOS MARINOS EN VENEZUELA: UNA REVISIÓN

HERNÁNDEZ LÓPEZ MARIA VERONICA Y HERNÁNDEZ LÓPEZ MARIA MONICA.

Instituto Oceanográfico de Venezuela, Postgrado en Ciencias Marinas. mvhernan@sucre.udo.edu.ve

RESUMEN

Los organismos marinos representan una nueva fuente de compuestos biológicamente activos con interesantes propiedades tales como, antibacterianas, antimicóticas, citotóxicas, hemaglutinantes, hemolisantes, relajante musculares. Esta revisión bibliográfica describe los progresos en esta área del conocimiento en las últimas décadas en Venezuela, los cuales son hasta el momento escasos.

PALABRAS CLAVES: bioactivo, Venezuela, microorganismos, algas, invertebrados marinos.

ABSTRACT

Marine organisms represent a new source of biologically active compounds with a wide range of interesting properties such as: antibacterial, antifungal, cytotoxic, hemagglutinating, hemolytic, and muscle-relaxing. This bibliographic review describes the advances in this area in Venezuela, which up to now have been wanting.

KEY WORDS: Bioreagent, Venezuela, microorganisms, algae, marine invertebrates.

INTRODUCCIÓN

Sustancias bioactivas son aquellos compuestos que causan algún efecto sobre los organismos vivos, entre los cuales se incluyen sustancias con valor terapéutico como antibióticos, antitumorales, antivirales, entre otros; así mismo, incluyen sustancias citotóxicas, insecticidas, sustancias atrayentes y repelentes (De Lara 1992). Los organismos marinos representan un arsenal de nuevas y novedosas sustancias, de una increíble diversidad. Esta variedad de estructuras químicas pueden ser utilizadas como herramientas para la síntesis de nuevas moléculas, con el fin de desarrollar productos útiles en la industria farmacéutica y agrícola.

Los innumerables compuestos bioactivos presentes en los organismos marinos representan la vasta variabilidad química que reside dentro de la diversidad biológica de las especies marinas, en la cual los organismos necesitan desarrollarse y sobrevivir en un medio muy competitivo, por lo que han ingeniado sofisticadas herramientas bioquímicas y fisiológicas para su química defensiva, ante las agresiones del medio (virus, hongos y depredadores) o para otras funciones como la reproducción y comunicación (McClintock *et al.* 1993; Pérez *et al.* 1998; Bull *et al.* 2000; Faulkner 2000).

Las costas venezolanas ofrecen una increíble diversidad biológica, con extraordinario número de especies animales y vegetales que han evolucionado a través del tiempo, para adaptarse a sus ecosistemas,

adaptación que probablemente se traduzca en una gran variedad de estructuras químicas. En Venezuela los estudios sobre bioactivos marinos se remonta a escasos años, por lo cual este potencial en el país permanece prácticamente inexplorado.

Por otra parte, los productos naturales de origen marino, como un área del conocimiento, podría ser también una referencia para dar conciencia de la importancia y preservación de nuestra inmensa biodiversidad.

Durante la década de los 90° en Venezuela comienza el auge de la búsqueda de nuevas sustancias bioactivas a partir de organismos marinos, estas sustancias vienen despertando el interés de investigadores de las áreas de biología, química, bioquímica y taxonomía. De la indagación realizada en la bibliografía hasta el año 2001, sólo escasos trabajos de investigación se han publicado en revistas científicas en donde se describen la potencialidad de los productos marinos con propiedades bioactivas (antibacterianas, antimicóticas, hemolisantes, hemaglutinantes, citotóxicas, tóxicas y antiparasitarias).

El propósito de este trabajo es presentar una revisión bibliográfica de los estudios sobre sustancias potencialmente activas realizadas en Venezuela, publicados en revistas nacionales e internacionales, desde los años 80° hasta el 2001.

MICROORGANISMOS MARINOS

Los microorganismos, por su abundancia y diversidad, constituyen una fuente potencial de nuevos fármacos. Estos organismos, al igual que las restantes formas marinas, al estar en un medio tan competitivo, desarrollan estrategias de defensa y ataque ante las agresiones del medio. Así, la producción de sustancias con actividad antibiótica provenientes de bacterias marinas en las costas de Venezuela han sido señaladas por Dopazo *et al.* (1988), quienes sugieren la utilización de las bacterias marinas como biocontrol en el cultivo masivo de peces; Lodeiros *et al.* (1988) analizaron un total de 827 bacterias aisladas de diversos componentes marinos, de las cuales 24 produjeron sustancias de naturaleza bioactiva, específicamente antibacterianas, siendo las especies *Vibrio anguillarum* y *Vibrio anginolyticus*, las más sensibles ante las cepas marinas que produjeron sustancias antibióticas. Bacterias marinas tales como *Pseudomonas*, *Flavobacterium* y *Alteromonas* fueron capaces de inhibir en más del 65% y hasta un 95%, el crecimiento de bacterias patógenas en organismos acuáticos en cultivo. Así mismo, Lodeiros *et al.* (1989 a y b), determinaron la capacidad antibiótica de 8 de las 24 cepas marinas aisladas con propiedades antibacterianas ante bacterias silvestres de origen intra hospitalario y el efecto antibiótico de tres bacterias marinas en la supervivencia de larvas de la vieira *Euvola ziczac* infectadas con *Vibrio anguillarum*, en el cual se demostró que las sustancias antibacterianas provenientes de las especies *Pseudomonas* sp. y *Alteromona* sp., fueron tóxicas antes las larvas del bivalvo. Lodeiros *et al.* (1991) aseveran, que dichas bacterias poseen un gran potencial en la acuicultura, como agentes de control y prevención de enfermedades en organismos cultivados masivamente.

Por otra parte Christophersen *et al.* (1999), aislaron 227 hongos marinos a partir, de animales, plantas y sedimento de lagunas y manglares venezolanos, de los cuales sólo 7 exhibieron inhibición de las cepas *Vibrio parahaemolyticus* y 55 de la cepa de *Staphylococcus aureus*. Los diferentes representantes de los hongos correspondían a los géneros *Ascomycetes* y *Penicillium*. Nielsen *et al.* (1999) del hongo *Emericela unguis* aislado de moluscos y una medusa en aguas venezolanas, obtuvieron un compuesto (despido guisinol) el cual exhibió actividad antibacteriana. Malstrom *et al.* (2000) aislaron a partir de diferentes organismos marinos colectados en la Bahía de Mochima, Paria e Irapa 68 cepas pertenecientes al género *Penicillium*, en la cual los autores establecen que no existe variabilidad en cuanto a los metabolitos producidos para cada una de las diferentes especies de *Penicillium* en cuanto a su localidad.

ALGAS

Las algas constituyen un grupo de vegetales muy heterogéneos y de amplia distribución, caracterizadas por su capacidad invasiva de todos aquellos ambientes susceptibles de ser colonizados, encontrándose en agua dulce o salada, en el suelo, sobre rocas, corteza de los árboles e incluso en la nieve (Lindorf *et al.* 1991; Pérez *et al.* 1998).

Carpenter *et al.* (1990), hallaron una nueva lectina a partir de *Halimeda opuntia*, el extracto semi purificado aglutinó fuertemente a eritrocitos humanos del tipo ABO, siendo esta lectina similar a la de la especie *Codium* (Rogers *et al.* 1990a; Rogers *et al.* 1990b Rogers & Loveless 1991; Jurd *et al.* 1995). Por otra parte, Pérez *et al.* (1998), observaron y demostraron la presencia de lectinas, taninos e inhibidores de proteasa en algas marinas recolectadas en dos localidades de las costas del Dto. Federal y del estado Falcon, Venezuela, y ensayaron con diferentes eritrocitos (conejo, cobayo, ratones y humanos), encontrando que los eritrocitos tratados enzimáticamente fueron más susceptibles a la presencia de las lectinas, siendo las especies pertenecientes a la división Chlorophyta las que exhibieron mayor actividad hemaglutinante, a diferencia de las divisiones Phaeophyta y Rhodophyta. Cabe destacar que la actividad hemaglutinante de las algas pardas es debida mayormente a taninos, y los autores antes mencionados, señalan que a pesar de haber precipitado los taninos del extracto, aún en ellos persistía la actividad hemaglutinante, hecho que no descarta la posibilidad de la presencia de lectinas en estas algas. Con relación al contenido de polifenoles, las algas pardas resultaron ser más ricas en dicho compuesto que las algas rojas. Por otra parte, Blunden *et al.* (1992), ensayaron con muestras de algas provenientes de las costas de Venezuela, hallando lectinas, alcaloides y agentes antihemostáticos.

En este mismo contexto, Charzeddine y Fariñas (2001), probaron la actividad de 12 extractos acuosos de algas marinas provenientes del nor oriente de Venezuela, de los cuales sólo cuatro (*Derbersia vaucheriaeformis*, *Ulva fasciata*, *Halimeda opuntia* e *Hypnea musciformis*), exhibieron propiedades hemaglutinantes en sangre humana del tipo ABO, y sólo *Ulva fasciata* mostró ser estricta para el grupo (O). Los autores atribuyen dicha actividad a glicoproteínas del tipo lectinas. Así mismo, no se observaron sustancias que causaran hemolisis a los diferentes grupos sanguíneos, concluyendo que en dichos extractos no estaban presentes las saponinas o hemolisinas. En cuanto a la actividad antibacteriana, los autores señalan que *U. fasciata*, *D. baucheriaeformis*,

H. gelinaria, *Laurencia papillosa* e *H. musciformis*, produjeron la inhibición de las cepas patógenas Gram positivas *Staphylococcus aureus* y *Bacillus cereus*, y atribuyeron dicha actividad a las lectinas.

INVERTEBRADOS MARINOS

Es probable que la química defensiva desarrollada por muchos organismos primitivos, puede ser remplazada en organismos más avanzados, por defensas físicas o por la habilidad o destreza de desplazarse (correr, nadar en dirección contraria y refugiarse). Los organismos sésiles e invertebrados de cuerpo blando que carecen de defensas físicas son los primeros candidatos a tomar en consideración en la búsqueda de metabolitos bioactivos.

Los poríferos o esponjas son animales primitivos, que habitan tanto en agua dulce como en agua salada, obteniendo su alimento a partir de la filtración, atrapando partículas orgánicas y fitoplancton que se encuentran suspendidos en el agua (Ruppert y Barnes 1996). Al carecer de protección mecánica estos organismos sésiles y de cuerpo blando desarrollan estrategias químicas para sobrevivir. En cuanto a los trabajos revisados sobre sustancias tóxicas en poríferos se pueden citar los de Sevcik *et al.* (1986 a), quienes purificaron dos compuestos provenientes de la esponja *Tedania ignis*, la cual mostró propiedad neuromuscular capaz de modificar la neurotransmisión. A este respecto, en trabajos posteriores, Mijares *et al.* (1985) señalaron que la actividad exhibida por *T. ignis*, no es debida a su química defensiva sino a los dinoflagelados *Ceratium furca* y *Protoperidinium* acumulados por la esponja como producto de la filtración; posteriormente, Sevcik y Mijares (1986) lo corroboran al implementar un método de análisis de correlación entre las toxinas del organismo y del fitoplancton. Por otra parte, Sevcik *et al.* (1986 b) y Jaffe *et al.* (1993), al aislar la toxina de la esponja *Haliclona viridis* (HvTX), hallaron que ésta despolariza el potencial de acción de membrana del músculo sartorio en ranas (*Hyla crepitans*) y la liberación de neurotransmisores en nervios y membranas externas de bulbos olfatorios de ratas. A pesar de estar presente en el fitoplancton la HvTX se encuentra en muy baja concentración y la actividad que exhibe es propia de la química defensiva de la esponja. Aunque, la química de muchos de los compuestos extraídos de los poríferos no es bien conocida, se han aislado parcialmente compuestos con propiedades antibióticas, citostáticas, hipotensivas y relajantes musculares (Sevcik 1987).

Dos nuevos productos bioactivos fueron aislados de la esponja *Plakortis angulospiculatus* cuya actividad fue

atribuida a metil ésteres, que resultaron ser un potente citotóxico y antimicótico (Gunasekera *et al.* 1990). Por otro lado, investigaciones sobre la producción de hemólisis y hemaglutinación de los extractos acuosos de invertebrados marinos, han sido realizados por Fariñas y Liñero (1997), con organismos provenientes de las costas nor orientales, donde ensayaron con dos poríferos (*Sphaciospongia vesparium* y *Aplysina fistularis*), los cuales mostraron una fuerte aglutinación de los eritrocitos humanos, atribuyendo dicha actividad a las lectinas. Esta glicoproteína mostró especificidad por los azúcares de membranas presentes en los eritrocitos. Así mismo, Miaron y Fresno (2000), estudiaron la distribución de lectinas en dos phyla (esponjas y moluscos) de muestras provenientes del archipiélago de los Roques, en las cuales hallaron lectinas y purificaron aquellas que poseían mayor actividad hemaglutinante ante los eritrocitos de cobayo, que correspondieron a individuos del género *Aplysina* (*A. archeri*, *A. lawnosa*, y *A. cauliformis*).

Este phylum Porifera presenta la mayor cantidad relativa de compuestos con propiedades anticancerígenas, entre otras, seguido de los cnidarios, algas, moluscos, cordados y equinodermos (Mayer 1999; Munro *et al.* 1999)

Marchán *et al.* (2000), describieron el efecto *in vitro* de una sustancia alcaloide proveniente de *Amphimedon viridis*, sobre los promastigotes de *Leishmania mexicana*, inhibiendo su proliferación y crecimiento, que dependían de la dosis aplicada, observándose cambios de la forma celular, pérdida de la movilidad e hinchamiento hasta su total transformación esférica, seguida de lisis celular. Por otra parte, Morales *et al.* (2000), estudiaron la actividad antimicrobiana de los extractos orgánicos, aislados a partir *Aplysina fistularis*, y sólo la fracción de EtOAc mostró inhibición de la cepa *E. coli*, mientras que las fracciones contentiva en CHCl₃ inhibieron el crecimiento bacteriano tanto de cepas Gram positivas como Gram negativas. Asimismo, los autores señalan que la fracción F4 (CHCl₃/MeOH) y Sf2 (EtOAc/MeOH) resultó ser tóxica al crustáceo *Artemia salina*.

En lo referente a los cnidarios, los cuales incluyen las hidras, medusas, anémonas y corales, las sustancias tóxicas se hallan en células especiales (cnidocitos), que poseen un dispositivo en la superficie celular, que al ser estimulado expulsan los nematocistos, empleados por las células para la fijación, defensa y captura de presas (Ruppert y Barnes 1996). Los estudios de estos organismos en Venezuela son muy escasos, sólo se pueden citar los de Castillo *et al.* (1996), quienes trabajaron con la toxina II de una anémona

(ATX) y hallaron que modificaba los canales de sodio de membranas neurales. Por otra parte, los estudios realizados por Fariñas y Liñero (1997; 2001), mostraron que el extracto acuoso de la anémona *Phymanthus crucifer* sólo exhibió la actividad hemaglutinante en sangre humana.

D'Armas *et al.* (2000) trabajaron con el coral *Pseudopterogorgia rigida* de las costas del noreste de Venezuela y hallaron un nuevo sesquiterpeno llamado mochiquinone.

Por otra parte, en lo que respecta a los equinodermos, éstos figuran entre los invertebrados más conocidos, además de ser exclusivamente marinos, residentes desde zonas someras hasta aguas profundas (Rupper y Barnes 1996). Es importante destacar que las investigaciones realizadas por Fariñas y Liñero (1997; 2001), a partir de extractos acuosos de las holoturias *Ludwigothuria mexicana*, *L. grisea*, *Istchopus badionotus*, *Trachytyonidium occidentale* y *Fossothuria cubana*, hallaron actividad hemolisante y antibacteriana, atribuidas a la posible presencia de saponinas.

Los anélidos constituyen uno de los mayores phylum del reino animal. Los poliquetos son uno de los grupos más diversos, abundante, frecuente y de amplia distribución en el medio bentónico (Fauchald 1977). Pettibone (1982) señala que la clase Polychaeta incluye 87 familias, alrededor de 1000 géneros, y cerca de 8000 especies.

Es muy poco lo que se sabe en cuanto a la bioactividad de los anélidos, a nivel mundial y más aún en el país. A este respecto, el primero en hallar actividad y proponer el uso de un insecticida extraído de un poliqueto fue Narahashi (1973), quien aisló a partir de *Lumbriconereis heteropoda* la nereistoxina, materia prima para la fabricación de un insecticida. De este compuesto se han sintetizado numerosos derivados que se utilizan sobre todo en agricultura, contra los insectos perjudiciales. La nereistoxina actúa sobre el sistema nervioso pero no interfiere en el sistema de transmisión colinérgico, por ello, su acción sobre los insectos difiere de la de los insecticidas comunes, que inhiben las colinesterasa (Cognetti y Magazzú 2001).

Por otra parte, se han aislado bromofenoles a partir del poliqueto *Lanice conchilega*, con propiedades antimicrobianas (Goerke y Weber 1991). Uno de los más recientes aportes en cuanto a este taxón se trata de un compuesto proveniente de *Eurythoe complanata*, el cual contiene principios activos que provocan la contracción en el íleon de cobayos, el cual es antagonizado por

antistina, antagonista de la histamina (Suadicaní *et al.* 1993). Otras investigaciones, señalan la presencia de un alcaloide esteroide, aislado a partir del gusano marino *Cephalodiscus gilchristi*, denominado cefalostatina, con propiedades anticancerígenas en líneas celulares de humanas (Pettit *et al.* 1998).

Fariñas y Liñero (1997), estudiaron la capacidad hemaglutinante y hemolisante de los extractos acuosos de anélidos marinos, entre los que se incluyeron al oligoqueto *Pontodrilus litoralis* y los poliquetos *Eurythoe complanata* y *Spirobranchus giganteus* los cuales no exhibieron actividad. Estudios realizados con el poliqueto *Americanuphis magna* proveniente de la costa norte del estado Sucre, exhibieron actividad aglutinante a los eritrocitos humanos, siendo específica para los diferentes grupos sanguíneos ABO, además inhibió el crecimiento de la cepa micótica *Fusarium* sp., dicha actividad fue atribuida a glicoproteínas del tipo lectinas.

Existen en el país otros trabajos que han sido presentados en congresos nacionales e internacionales, pero que aún no han sido publicados, en los cuales se presenta la actividad biológica contra bacterias, hongos, y como citotóxicos, hemolisantes, hemaglutinantes, entre otros.

DROGAS EN EL FONDO DEL MAR

En los últimos 20 años muchos compuestos bioactivos han sido extraído de varios organismos marinos como los tunicados, esponjas, corales blandos, nudibranchios, briozoarios, algas, hongos y bacterias, esta búsqueda ha dado como resultado nuevos metabolitos los cuales han sido aislados más o menos unos 10 000 metabolitos, muchos de los cuales han exhibido nuevas y novedosas estructuras moleculares con interesantes propiedades farmacológicas (Munro *et al.* 1999; Bull *et al.* 2000; Faulkner 2000; Haefner 2003; Kumar y Zi-rong 2004). Los organismos marinos son una rica fuente de productos naturales, que difieren de los organismos terrestres tanto en estructura química como en acciones biológicas. La búsqueda se dirige particularmente a hábitats marinos peculiares, ya sea por temperatura extrema, ausencia de luz, o elevadas presiones. Así, lugares como la Antártica, fuentes termales, los grandes bancos del Atlántico Norte son actualmente muy explorados. Para 1998 existían unos 8.000 productos naturales procedentes de organismos marinos, que incluían esteroides, glicósidos, alcaloides y péptidos. Para ilustrar la importancia de los organismos marinos, incluyendo los microorganismos, como fuentes de productos con aplicación comercial, se puede destacar

que sólo en los Estados Unidos, existen al menos unas 90 compañías investigando productos naturales de organismos marinos. En 1998, la compañía PharmaMar había identificado 250 compuestos activos, de los cuales 30 culminaron en patentes. Además, en los Estados Unidos, para apoyar la investigación biotecnológica marina, el Departamento de Comercio creó el «Sea Grant Program», que busca nuevas drogas y compuestos químicos útiles al hombre. Un esfuerzo aún más ambicioso es el instaurado en Japón, donde el Instituto de Biotecnología Marina ha reunido 24 compañías grandes, con presupuestos y embarcaciones de investigación propios (Manzi y Mayz, 2003). Así mismo, la división de búsqueda de bioactivos marinos (DBMR) del Instituto Harbor Branch Oceanographic (HBOI), una división de DBMR colecta muestras a través del Atlántico, el Caribe, pacífico y el Indo Pacífico donde se incluye a Venezuela como uno de sus sitios de muestreos por excelencia, además, de las Bahamas, Jamaica, Antillas, Islas Vírgenes, Belize, Honduras, y Colombia, entre otras, donde la colección es de aproximadamente 24000 macroorganismos (Kumar y Zi-rong, 2004; McCarrthy y Pomponi, 2004)

CONCLUSIONES

Los estudios en el campo de los bioactivos marinos aún son muy escasos en Venezuela, los poríferos son el phylum que mayor atención ha recibido. En cuanto a la necesidad de nuevos y revolucionarios compuestos para su aprovechamiento en la acuicultura, los invertebrados, bacterias y algas prometen innovadores estructuras químicas que puede llegar a convertirse en drogas comerciales para uso en este campo. Así, los organismos marinos en toda su extensión puede brindar un inmenso potencial biotecnológico. Estos por muy pequeños que sean, presentan las más ingeniosas estrategias para la supervivencia, mostrando un secreto armamento que puede ser utilizado para el beneficio del hombre en el campo biomédico y ecológico. Además, el conocimiento de la biología y la ecología de estos organismos, sirve como herramienta en el campo de la biomedicina y farmacología marina para la síntesis de nuevos compuestos a partir de innovadoras estructuras químicas.

AGRADECIMIENTO

Las autoras expresan su agradecimiento al Dr. Ildelfonso Liñero Arana por el aporte crítico del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BLUNDEN G., ROGERS D., CARPENTER B., MCIELIAN D. & SMITH B. 1992. Lectinas, agents antihemostáticos y compuestos positivos al reactivo de dragendorlf en algas marinas de Venezuela y Túnes. Rev. Facultad Farmacia. 28: 25-28.
- BULL A., WARD A. & GOODFELLOW M. 2000. Search and discovery strategies for biotechnology: the paradigm shift. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 64(3): 573-606.
- CARPENTER B., ROGERS D., GIBBS R., CARABOT C., ANDRADE E. & MEDINA G. 1990. A novel lectin from the green alga *Halimeda opuntia*. Br. Phycol. J. 25(1): 85-89.
- CASTILLO C., PIENAVIEJA C. & RECIO E. 1996. Anemone toxin II unmasks two conductance states in neuronal sodium channels. Brain. Res. 733(2): 231-242.
- CHARZEDDINE L. Y FARIÑAS M. 2001. Propiedades bioactivas de algas marinas del nororiente de Venezuela. Bol. Inst. Oceanogr. Venezuela. Univ. Oriente. 40(1& 2): 49-54.
- CHRISTOPHERSEN C., CRESCENTE O., FRISVAD J., GRAM L., NIELSEN J., NIELSEN P. & RAHBAEK L. 1999. Antibacterial activity of marine derived fungi. Mycophathologia. 143 (3): 135-138.
- COGNETTI S. Y MAGAZZÚ G. 2001. Biología Marina. Editorial Ariel. Barcelona, España, pp. 619-620.
- D'ARMAS H., MOOTOO B. & REYNOLDS W. 2000. An unusual sesquiterpene derivative from the Caribbean gorgonian *Pseudopterogorgia rigida*. J. Nat. Prod. 63(11): 1593-1595.
- DE LARA G. 1992. Toxic properties of some marine algae. Rev. Soc. Mex. Hist. Nat. 43: 81-85.
- DOPAZO C., LEMOS M., LODEIROS C., BOLINCHES J., BARJA J. & TORANZO E. 1988. Inhibitory activity of antibiotic-producing marine bacteria against pathogens. J. Appl. Bacteriol. 65: 97-101.
- FARIÑAS M. Y LIÑERO I. 1997. Producción de hemólisis y hemaglutinación por extractos acuosos de invertebrados marinos. Saber. 9 (2): 56-61.
- FARIÑAS M. Y LIÑERO I. 2001. Actividad antimicótica de extractos acuosos obtenidos a partir de invertebrados marinos. Bol. Inst. Oceanogr. Venezuela. Univ. Oriente. 40(1& 2): 67-70.
- FAUCHALD D. 1977. The polychaete worms. Definitions and keys to the Orders, Families and Genera. Natl. Hist. Mus. Los Angeles Co. Sci. Ser. (28): pp. 190.

- 54: 301-309.
- FAULKNER J. 2000. Marine pharmacology. *Antonie van Leeuwenhoek*. 77: 135-145.
- GOERKE H. & WEBER K. 1991. Bromophenols in *Lanice conchilega* (Polychaeta, Terebellidae): the influence of sex, weight and season. *Bull. Mar. Sci.* 48(29): 517-523.
- GUNASEKERA S., GUNASEKERA M., GUNAWARDAN G., MCCARTHY P. & BURRELL L. 1990. Two new bioactivity cyclic preoxides from the marine sponge *Plakortis angulospiculatus*. *J. Nat. Prod.* 53(3): 669-674.
- JAFFÉ E., EISIG M. & SEVCIK C. 1993. Effect of a toxin isolated from the sponge *Haliclona viridis* on the release of β -aminobutyric acid from rat olfactory bulb. *Toxicon*. 31(4): 385-396.
- JURD K., ROGERS D., BLUNDEN G. & MCLELLAN D. 1995. Anticoagulant properties of sulphated polysaccharides and a proteoglycan from *Codium fragile* subsp. *atlanticum*. *J. Appl. Phycol.* 7(4): 339-345.
- HAEFNER B. 2003. Drugs from the deep. *Drug Discov. Today*. 8:536-544.
- KUMAR R. & ZI-RONG, X. 2004. Biomedical compounds from marine organisms. *Mar. Drugs*. 2: 123-146.
- LINDORF H., DE PARISCA L. & RODRÍGUEZ P. 1991. Botánica. Ed. Biblioteca de la Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela, pp. 584.
- LODEIROS C., FERNÁNDEZ E., VELEZ A. & BASTARDO, J. 1988. Producción de antibióticos por bacterias marinas y su utilización en acuicultura. *Bol. Inst. Oceanogr. Venezuela. Univ. Oriente*. 27(1& 2): 63-69.
- LODEIROS C., CAMPOS I. & MARIN, N. 1991. Producción de antibióticos por la flora bacteriana asociada a monocultivos microalgales de utilidad en acuicultura. *Mem. Soc. Cienc. Nat. La Salle*. 135-136 (LI): 213-223.
- LODEIROS C., ESPÍN A., ORDAZ I. & GONZÁLEZ C. 1989a. Actividad antibiótica de bacterias marinas ante bacterias patógenas de humanos. *Act. Cient. Venez.* 40: 254-256.
- LODEIROS C., FREITES L., FERNÁNDEZ E., VELEZ A. & BASTARDO J. 1989 b. Efecto antibiótico de tres bacterias marinas en la supervivencia de larvas de la vieira *Pecten ziczac* infectada con el germen *Vibrio anguillarum*. *Bol. Inst. Oceanogr. Venezuela. Univ. Oriente*. 28(1& 2): 165-169.
- MALMSTROM I., CHRISTOPERSEN C. & FRISVAD J. 2000. Secondary metabolites characteristic of *Penicillium citrinum*, *Penicillium steckii* and related species. *Phytochemistry* 54: 301-309.
- MANZI, L. & MAYZ, J. 2003. Valorando los microorganismos. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* 23(1): 18-23.
- MARCHÁN E., ARRIECHE D., HENRIQUEZ W. & CRESCENTE, O. 2000. Efecto *in vitro* de una sustancia alcaloidea aislada de *Amphimedon viridis* (Porifera) sobre pomastigotes de *Leishmania mexicana*. *Rev. Biol. Trop.* 48(1): 31-38.
- MAYER A. 1999. Marine pharmacology in 1998: antitumor and cytotoxic compounds. *The pharmacologist*. 41(4): 159-164.
- MCCARRTHY P., POMPONI S. 2004. A search for new Pharmaceutical Drugs From marine organisms. *Marine Biomed. Res.* 1-2.
- MCCLINTOCK J., SLATTERY M., BAKER D. & HEINE J. 1993. Chemical ecology of Antarctic sponges from McMurdo sound, Antarctica: Ecological aspects. *J. Antarct.* 28(5): 134-135.
- MIARONS P. & FRESNO M. 2000. Lectins from tropical sponges. Purification and characterization of lectins from genus *Aplysina*. *J. Biol. Chem.* 275(38): 29283-29289.
- MIJARES A., SEVCIK C., BARBOZA C. & SAAVEDRA J. 1985. Ichthyotoxicity by a paralytic toxin produced by marine dinoflagellates of the genus *Ceratium*: relationship to fraction beta isolated from the sponge *Tedania ignis*. *Toxicon*. 23(2): 221-233.
- MORALES T., CUBERO J., LANZ Z., GÓMEZ Y. & SEGNINI, M. 2000. Actividad antimicrobiana de extractos orgánicos aislados de *Aplysina fistularis* (Demospongiae: Aplysinidae). *Rev. Biol. Trop.* 48(1): 199-206.
- MUNRO M., BLUNT J., DUMDEI E., HICKFORD S., LILL R., LI S., BATTERSHILL C. & DUCKWORTH A. 1999. The discovery and development of marine compounds with pharmaceutical potential. *J. of Biotech.* 70: 15-25.
- NIELSEN J., NIELSEN P. & FRISVAD. 1999. Fungal despidine guisinol, from a marine derived strain of *Emericella unguis*. *Phytochemistry*, 50: 263-265.
- PÉREZ S., LEVY A. & GÓMEZ S. 1998. Presencia de lectinas, taninos e inhibidores de proteasas en algas marinas de las costas venezolanas. *Act. Cient. Venez.* 49: 144- 151.
- PETTIBONE M. 1982. Classification of Polychaeta. En : S.P. Parker, ed. *Synopsis and classification of living organisms*. McGraw Hill. pp. 143.
- PETTIT G., TAN R., XU J., ICHIHARA Y., WILLIAMS M. & BOYD M. 1998. Antineoplastic agents. 398. Isolation and structure elucidation of cephalostatins 18 and 19. *J. Nat. Prod.* 61: 955-958.

- ROGERS D., JURD K., BLUNDEN G., PAOLETTI S. & ZANETTI F. 1990a. Anticoagulant activity of a proteoglycan in extracts of *Codium fragile* subsp. *atlanticum*. J. Appl. Phycol. 2(4): 357-361.
- ROGERS D., JURD K., BLUNDEN G., ZANETTI F. & PAOLETTI S. 1990 b. Anticoagulant activity in extracts of the green alga *Codium fragile* subsp. *atlanticum*. Br. Phycol. J. 25(1): 96-101.
- ROGERS D. & LOVELESS R. 1991. Electron microscopy of human erythrocytes agglutinated by lectin from *Codium fragile* subsp. *tomentosoides* and pseudo-haemagglutinin from *Ascophyllum nodosum*. J. Appl. Phycol. 3(1): 83-86.
- RUPPERT E. & BARNES R. 1996. Zoología de los Invertebrados. Sexta edición. McGraw-Hill- Interamericana. pp. 226-306.
- SEVCIK C. 1987. LD₅₀ determination: objections to the method of Baccari as modified by Molinengo. Toxicon. 25(7): 779-783.
- SEVCIK C., MIJARES A. & SAAVEDRA J. 1986. Effect of environment with low dinophagellate concentration on the toxicity to mice of alcoholic extracts from the sponge *Tedania ignis*. Toxicon. 24(4): 413-415.
- SEVCIK C., ÁLVAREZ F., SAAVEDRA J. & CORDOVEZ, G. 1986. Blockage of resting potassium conductance in frog muscle fibers by a toxin isolated from the sponge *Haliclona viridis*. Toxicon. 24(8): 851-860.
- SEVCIK C., GARCÍA A., D'SUZE G. & MIJARES A. 1994. Specific blockage of squid axon resting potassium permeability by *Haliclona viridis* (Porifera: Haliclónidae) Toxin (HvTX). Toxicon. 32(7): 773-788.
- SUADICANI S., FREITAS J. & AZUAYA M. 1993. Pharmacological evidence for the presence of a beta adrenoceptor-like agonista in the amphinomid polychaete *Eurythoe complanata*. Comp. Biochem. Physiol. 104C (2): 327-332.