

Morska apteka

Magdalena Socha

Uniwersytet Gdański, Wydział Oceanografii i Geografii, Instytut Oceanografii

E-mail: m.socha.524@studms.ug.edu.pl

tutor: dr hab. Urszula Janas, prof. UG

Uniwersytet Gdański, Wydział Oceanografii i Geografii, Instytut Oceanografii,

Zakład Ekologii Eksperymentalnej Organizmów Morskich

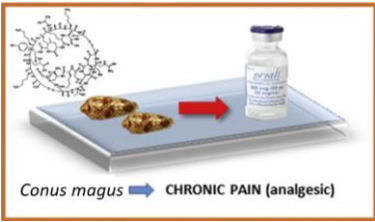


Słowa kluczowe: leki, farmakologia, organizmy morskie

Wprowadzenie

Oceany skrywają wiele sekretów, które od wieków rozbudzają ciekawość ludzi. Po dziś dzień wiele podwodnych rejonów, mimo rozwoju technologicznego, pozostaje niezbadanych bądź nieodkrytych. Do takich rejonów należą chociażby zimne wysięki lub kominy hydrotermalne. Każde z tych środowisk, przez to, że jest wyjątkowe, dostarcza nowych nieznanymi wcześniej rozwiązań i mechanizmów, które mogą zostać zastosowane w życiu człowieka. To samo dotyczy również podwodnej fauny i flory. Wiele organizmów posiada unikatowe funkcje oraz zachowania niespotykane dotąd wśród gatunków lądowych. To może posłużyć jako inspiracja przyczyniająca się do rozwoju medycyny. Perspektywa ta staje się tym bardziej obiecująca, że do tej pory poznaliśmy tylko niewielki procent potencjalnego bogactwa naturalnego oceanów (Mora, 2011).

Obecnie jednymi z najciekawszych do badań farmakologicznych są organizmy wodne zdolne do wytwarzania substancji aktywnych biologicznie. Związki te są produkowane przez stworzenia takie jak gąbki, mszywioty, ślimaki, sinice oraz ostonice. Później na etapie prac laboratoryjnych izoluje się z nich trudne do syntezy związki o właściwościach leczniczych (Tab. 1). Do tej pory substancje pochodzenia morskiego znalazły zastosowanie głównie w medycynie jako leki na ciężkie schorzenia, takie jak nowotwory czy chroniczny ból. Biorąc pod uwagę to jak wiele związków wytwarzanych przez różne gatunki wciąż znajduje się w fazie testów lub dopiero na nią czeka, naukowcy przewidują, że oceany staną się w przyszłości jednym z głównych źródeł nowych substancji farmakologicznych (Molinski i in., 2009).

Tab. 1. Niektóre leki wytwarzane na bazie substancji produkowanych przez organizmy morskie (źródło: Romano i in., 2016)

Lek Prialt	Lek Adcetris	Lek Yondelis
 <p><i>Conus magus</i> → CHRONIC PAIN (analgesic)</p>	 <p><i>Dolabella auricularia</i> → HODGKIN'S LYMPHOMA</p>	 <p><i>Ecteinascidia turbinata</i> → SOFT TISSUE CARCINOMA</p>
<p>Syntetyczna forma konotoksyny wytwarzanej przez ślimaka z gatunku <i>Conus magus</i>. Prialt znalazł zastosowanie w leczeniu chronicznego bólu (Molinski i in., 2009).</p>	<p>Syntetyczna pochodna toksycznej dla komórek nowotworowych dolastatyny 10 wytwarzanej przez sinice z gatunków <i>Symploca hydroides</i> oraz <i>Lyngbya majuscula</i> stanowiące część diety ślimaka <i>Dolabella auricularia</i>. Pochodna ta jest nazywana aurystatyną E i w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi (tj. atakującymi konkretne antygeny) tworzy lek Adcetris wykorzystywany w leczeniu nowotworów (Cheung i in. 2015).</p>	<p>Pochodna alkaloidu ecteinascidin-743 wytwarzanego przez osłonice <i>Ecteinascidia turbinata</i> otrzymywana na drodze częściowej syntezy chemicznej. Yondelis stosuje się m.in. w leczeniu raka tkanek miękkich (Molinski i in., 2009).</p>

Lek Prialt

Niektóre grupy organizmów ze względu na wytwarzane substancje zalicza się do szczególnie istotnych z medycznego punktu widzenia. Do takiej grupy należą m.in. drapieżne ślimaki z rodzaju *Conus*, w której skład wchodzi ok. 700 gatunków. Każdy z tych ślimaków jest zdolny do wytwarzania ok. 1000 neuroaktywnych toksyn zwanych konotoksynami, zbudowanych z nieznanych wcześniej peptydów, które mogą stać się potencjalną bazą do opracowania nowych leków. Obecnie spośród miliona naturalnych peptydów produkowanych przez te ślimaki udało się poznać zaledwie 0,1% (Fu i in., 2018). Jednym z lepiej zbadanych peptydów jest produkowana przez gatunek *Conus magus* antybólowa zikonotylna.

Badania nad ślimakami *Conus magus* rozpoczęto dopiero w połowie XX w. ze względu na wysoką śmiertelność wśród osób, które miały kontakt z wydzielaną przez nie trucizną. Okazało się, że podobnie jak inne ślimaki z rodzaju *Conus*, mają one specjalne komórki nabłonkowo-wydzielnicze zdolne do produkcji jadu złożonego z mieszanki konotoksyn. Jad jest wydzielany do przewodu jadowego, a następnie na skutek pracy mięśni transportowany do chitynowego ostrego kolca zwanego harpunem. Ślimak wystrzeliwuje go w kierunku ofiary z podłużnej, mięsistej rurki, poprzez którą wciąga pokarm do otworu gębowego (Ryc. 1).

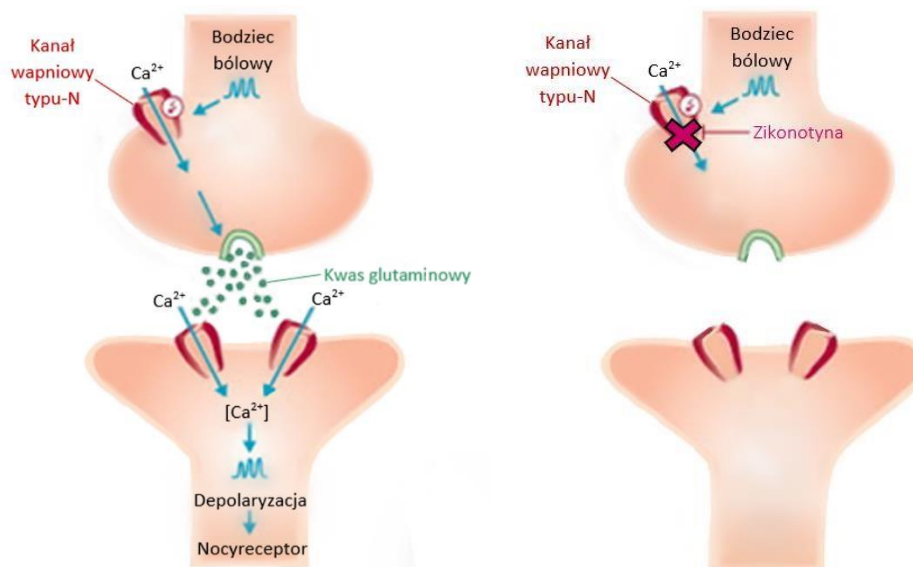
Tutoring Gedanensis



Ryc. 1. Po lewej ślimak *Conus magus* [1], po prawej zbliżenie na kolec jadowy (harpun) wykorzystywany przez ślimaki z tego gatunku do polowań [2]

Dokładna analiza składu chemicznego oraz działania toksyny pozwoliły wyizolować z niej peptyd – wspomnianą już wcześniej zikonotyne – która blokuje przepływ sygnałów nerwowych z nocyreceptorów odpowiedzialnych za odczuwanie bólu. Zikonotyne jako lek znana jest pod nazwą

Prialt. Jej działanie polega na blokowaniu przesytu przez kanały wapniowe znajdujące się w błonie nerwowej. Poniżej zamieszczono opis działania kanałów wapniowych oraz wpływu na nie zikonotyne (Ryc. 2) (Bäckryd, 2015).



Ryc. 2. Odbiór bodźców bólowych przed i po podaniu zikonotyne (Bäckryd, 2015, rycina przerobiona)

Nocyreceptory to zakończenia nerwowe odpowiedzialne za odbiór bodźców bólowych. Są otoczone błonami, w których znajdują się specjalne białka zwane kanałami wapniowymi typu-N. Białka te są zbudowane w taki sposób, by otwierać dostęp do wnętrza nerwu w chwili odbioru bodźca bólowego. Przez otwarte kanały wapniowe do wnętrza przedostają się ze środowiska zewnętrznego dodatnio naładowane jony wapniowe Ca^{2+} . Zwiększone stężenie jonów wapniowych stymuluje powstawanie pęcherzyków synaptycznych, poprzez które są przekazywane neuroprzekaźniki w postaci kwasu glutaminowego, między kolejnymi nerwami. Wzbudzony w ten sposób sygnał trafia ostatecznie do mózgu, gdzie jest interpretowany jako ból. W momencie kiedy w organizmie znajdzie się zikonotyna jej cząsteczki zaczynają działać jak inhibitory kanałów wapniowych, blokując możliwość ich otworzenia. Jony wapniowe ze środowiska zewnętrznego nie mogą przedostać się do wnętrza neuronu. Dzięki temu nie powstaną pęcherzyki synaptyczne, poprzez które sygnał mogłyby dotrzeć do mózgu. W ten sposób zikonotyna jest w stanie blokować ból. Co ciekawe wykazuje ona

większą skuteczność od morfiny i dodatkowo nie uzależnia (Hunter, 2015).

Lek Adcetris

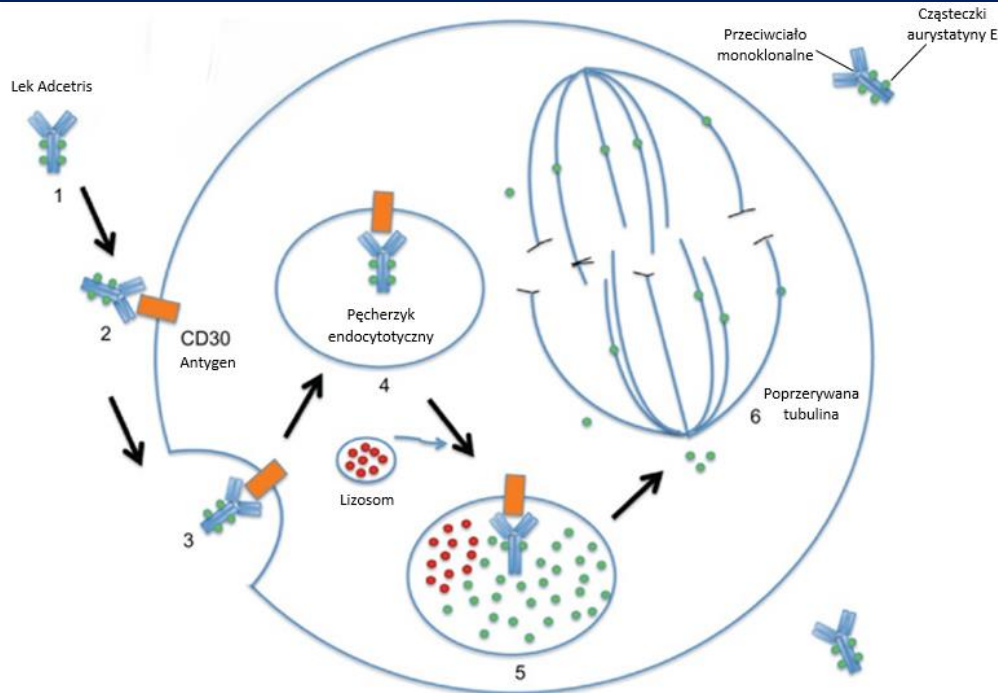
Przy omawianiu tego leku nie sposób nie wspomnieć o ślimaku z gatunku *Dolabella auricularia* (Ryc. 3 po lewej). Ten roślinożer-ny mięczak morski o specyficznym wyglądzie do niedawna był uważany za głównego producenta dolastatyny 10. Jest to związek, którego syntetyczna pochodna – aurystatyna E – jest wykorzystywana w antynowotworowym leku Adcetris (Ryc. 4) (European Medicine Agency, 2020). Okazuje się jednak, że to nie *Dolabella auricularia* jest źródłem porządanej substancji. Śladowe ilości związku wykute w ciele ślimaka w rzeczywistości pochodzą z głównych komponentów jego diety, tj. symbiotycznych sinic z gatunków *Symploca hydroides* (Ryc. 3 na środku) oraz *Lyngbya majuscula* (Ryc. 3 po prawej) (Niedermeyer, 2012).



Ryc. 3. Po lewej ślimak *Dolabella auricularia* [3], na środku sinica *Symploca hydroides* [4], po prawej sinica *Lyngbya majuscula* [5]

Adcetris jest lekiem złożonym z dwóch głównych komponentów – przeciwciała monoklonalnego oraz toksycznej cząsteczki

aurystatyny E (European Medicine Agency, 2020). Jego działanie można opisać w kilku krokach widocznych na schemacie (Ryc.4).



Ryc. 4. Działanie leku Adcetris na komórkę nowotworową (Chen, 2013)

- 1) Wprowadzenie leku Adcetris do organizmu.
- 2) Łączenie się przeciwciał monoklonalnych ze specyficznymi antygenami na powierzchni komórki nowotworowej – w tym wypadku antygenami są białka CD30.
- 3) Endocytoza leku tj. wchłonięcie go do wnętrza komórki.
- 4) Fuzja pęcherzyka endocytotycznego otaczającego lek z lizosomami.
- 5) Rozpoczęcie procesu trawienia leku, na skutek czego uwalniana jest z niego cytotoksyczna (zabójcza dla komórek) aurystatyna E.
- 6) Inhibicja polimeryzacji tubuliny niezbędnej do podziałów komórkowych. Bez tubuliny, komórka nie jest w stanie ulegać podziałom i ostatecznie obumiera.

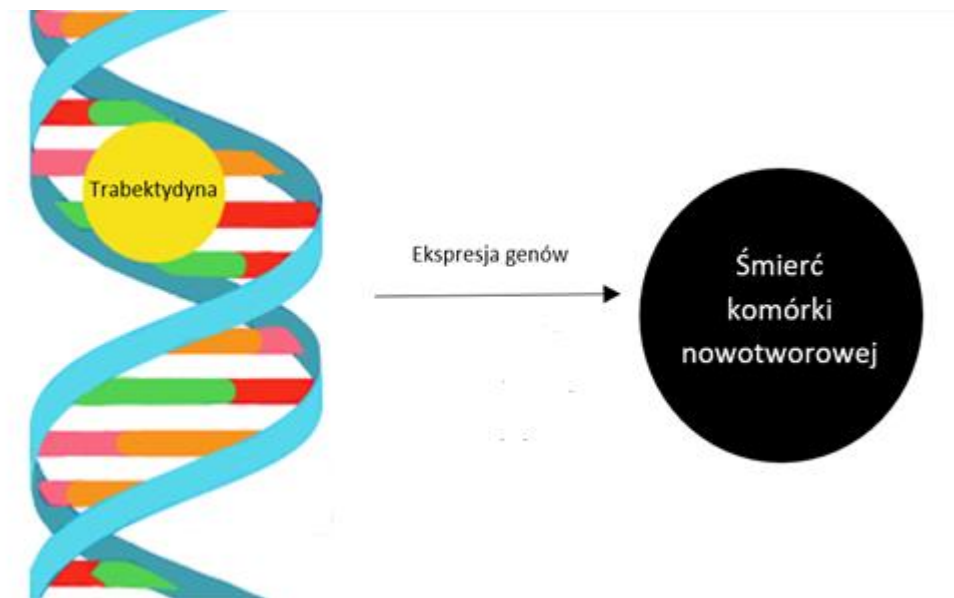
Lek Yondelis

Inną substancją antynowotworową pozyskiwaną z organizmów morskich jest produkowana przez osłonice *Ecteinascidia turbinata* (Ryc. 5) substancja zwana ecteinascidin-743, której pochodną stanowi lek Yondelis (Molinski i in., 2009).

Yondelis (zwany również trabektydyną), podobnie jak Adcetris, stosuje się do walki z komórkami nowotworowymi. Jego działanie opiera się na zaburzaniu struktury DNA poprzez przyłączenie się do niej. DNA komórki nowotworowej pod wpływem leku ma zahamowywaną aktywną już transkrypcję oraz niepoprawnie działające niektóre mechanizmy naprawcze (Larsen i in., 2016).



Ryc. 5. Kolonie osłonicy *Ecteinascidia turbinata*. Po lewej osobniki obrastające skały [6], a po prawej metalową konstrukcję [7]



Ryc. 6. Działanie leku Yondelis (trabektydyny) na komórki nowotworowe - więcej informacji w tekście (rysunek własny)

Podsumowanie

Medyczny potencjał substancji wytwarzanych przez organizmy morskie wciąż w dużej mierze pozostał niezbadany. Jak widać na wymienionych przykładach nawet najbardziej niepozorni przedstawiciele fauny morskiej przyczyniają się do rozwoju medycyny. Postęp technologiczny umożliwiający dokładniejsze badanie morskich siedlisk daje możliwość poszukiwania nowych roz-

wiązań wśród organizmów z pozoru nieistotnych dla kondycji człowieka. Stąd tak ważne jest dalsze prowadzenie badań oceanów i zamieszkujących je stworzeń, które mogą dać początek najbardziej skutecznym lekom, dostępnym w aptekach.

Literatura:

- Bäckryd E., 2015, The Cerebrospinal Fluid in Severe Pain Conditions - Clinical, Pharmacological and Proteomic Aspects (dostęp: <http://liu.diva-portal.org/smash/get/diva2:855867/FULLTEXT01.pdf>)
- Chen X, Soma L, Fromm J., 2014. Targeted therapy for Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma: focus on brentuximab vedotin. *Onco Targets Ther.* 7:45-56, <https://doi.org/10.2147/OTT.S39107>
- Cheung, Randy C.F., Tzi B. Ng, Jack H. Wong, 2015. Marine Peptides: Bioactivities and Applications *Marine Drugs* 13, no. 7: 4006-4043, <https://doi.org/10.3390/md13074006>
- European Medicine Agency, 2020. Adcetris (brentuximab vedotin) https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/adcetris-epar-medicine-overview_pl.pdf
- Fu, Ying, Cheng Li, Shuai Dong, Yong Wu, Dongting Zhangsun, Sulan Luo. 2018. Discovery Methodology of Novel Conotoxins from Conus Species, *Marine Drugs* 16, no. 11: 417. <https://doi.org/10.3390/md16110417>
- Hunter C., 2015, Can a Sea Snail Venom Save America from Prescription Drug Abuse? <https://ainsworthinstitute.com/ziconotide-for-pain/>
- Larsen A., Galmarini C., D'Incali M., 2016. Unique features of trabectedin mechanism of action Larsen, *Cancer Chemother Pharmacol* 77, 663–671 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2918-1>
- Molinski, T. F., Dalisay, D. S., Lievens, S. L., & Saludes, J. P., 2009. Drug development from marine natural products. *Nature reviews. Drug discovery*, 8(1), 69–85, <https://doi.org/10.1038/nrd2487>
- Mora C, Tittensor DP, Adl S, Simpson AGB, Worm B (2011) How Many Species Are There on Earth and in the Ocean? *PLOS Biology* 9(8): e1001127, <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001127>
- Niedermeyer T., Brönstrup M., 2012, *Natural product drug discovery from microalgae*. [w:] C. Posten (red.), C. Walter (red.) Microalgal Biotechnology: Integration and Economy, Berlin, Walter de Gruyter, s. 183-186.
- Romano G., Costantini M., Sansone C., Ianora A., 2016, Marine microorganisms as a promising and sustainable source of bioactive molecules. *Marine Environmental Research*, 128, 58-69, <https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2016.05.002>

Źródła internetowe:

- [1] <https://wiki.nus.edu.sg/display/TAX/Conus+magus+-+Magician%27s+cone> (dostęp: 30.06.2021)
- [2] <http://musculuscomplexio.weebly.com/cone-snail-conus-magus.html> (dostęp: 30.06.2021)
- [3] <https://akwarium.info.pl/page/75> (dostęp: 30.06.2021)
- [4] https://www.algaebase.org/search/species/detail/?species_id=23784 (dostęp: 30.06.2021)
- [5] https://www.algaebase.org/search/species/detail/?species_id=23789 (dostęp: 30.06.2021)
- [6] <http://www.biorock-indonesia.com/terumbu-karang-potensi-obat/> (dostęp: 30.06.2021)
- [7] <http://conference.src.gov.jm/wp-content/uploads/2018/12/The-Blue-Economy.pdf> (dostęp: 30.06.2021)

Notka o autorce: Obecnie studentka III roku Oceanografii na wydziale Oceanografii i Geografii Uniwersytetu Gdańskiego. Jej zainteresowania koncentrują się w obrębie nauk ścisłych – głównie mikrobiologii oraz biotechnologii morskiej. Esej powstał we współpracy z tutorką prof. UG dr hab. Urszulą Janas oraz pod redakcją prof. UG dr hab. Lucyny Przybylskiej i dr Anny Toruńskiej-Sitarz, wobec których autorka wyraża wdzięczność za pomoc i poświęcony czas.