

Potencjalnie przeciwpłatkowe leki z mórz i oceanów

Antituberculous drugs from seas and oceans

Żaneta Polak^{1 (a)}

Lucyna Kapka-Skrzypczak^{1, 2 (b)}

¹ Instytut Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki w Lublinie, Zakład Biologii Molekularnej i Badań Translacyjnych
Kierownik Zakładu Biologii Molekularnej i Badań Translacyjnych:
dr hab. n. med. Lucyna Kapka-Skrzypczak, prof. IMW

² Wydział Medyczny, Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie, Katedra Biologii Medycznej i Badań Translacyjnych

(a) przegląd piśmiennictwa i opracowanie tekstu

(b) nadzór merytoryczny



mgr farm. Żaneta Polak



dr hab. n. med. Lucyna Kapka-Skrzypczak prof. IMW

STRESZCZENIE

Pomimo niezwykłego rozwoju medycyny, jaki można obserwować na przestrzeni ostatniego stulecia, problem gruźlicy w niektórych rejonach świata nadal pozostaje nierozwiązany. Szczególnie zagrożone są tereny Afryki i Południowo-Wschodniej Azji, gdzie zaludnienie jest duże, a higiena i dostęp do leków są na niewystarczającym poziomie. Coraz częściej pojawiające się prątki odporne na leczenie standardowymi, stosowanymi do tej pory lekami, stanowią poważny problem kliniczny. Syntezowanie zupełnie nowych związków, mających aktywność przeciwpłatkową, zajmuje długie lata i wymaga znacznych nakładów finansowych, dlatego naukowcy wracają do naturalnych źródeł. Głównym kierunkiem poszukiwań nowych, potencjalnie przeciwpłatkowych substancji są rośliny, jednak coraz większą rolę odgrywają także wody słone. Głębiny mórz i oceanów posiadają wiele niezbadanych dotąd substancji o jak się okazuje, interesujących właściwościach przeciwbakteryjnych. Nowe metody badań *in silico* znacznie przyspieszają proces identyfikacji związków oraz ich właściwości. Wykorzystanie odkrytych substancji, jako szkieletów nowych związków znacznie usprawnia pracę, poprawiając właściwości farmakologiczne naturalnych metabolitów morskich organizmów. W niniejszej pracy podsumowano dostępną aktualnie wiedzę na temat substancji pochodzenia morskiego, będących potencjalnymi lekami przeciwpłatkowymi.

Słowa kluczowe: gruźlica, leki naturalne, substancje naturalne, gąbki

ABSTRACT

In spite of the remarkable developments in medicine over the last century, the problem of tuberculosis in some parts of the world remains unresolved. Africa and South East Asia are endangered areas, where the population is high, and hygiene and access to medications are insufficient. The occurrence of Mycobacteria resistant to standard drugs is a serious clinical problem. Synthesizing completely new compounds that have antimycobacterial activity takes years and generates costs, so researchers are returning to natural resources. The main direction of the search for new potentially antituberculous substances are plants, but salt water is becoming increasingly important as well. The depths of the seas and oceans offer many unexplored substances that, as it turns out, have interesting antimicrobial properties. New research methods *in silico* greatly expedite the process of identifying compounds and their properties. The use of discovered substances as scaffolds of new compounds significantly improves the efficiency of the process and enhances the pharmacological properties of natural metabolites of marine organisms. This article summarizes the current knowledge of marine substances that could be potential antituberculous drugs.

Key words: tuberculosis, natural drugs, natural substances, sponges

WSTĘP

W 1882 roku Robert Koch odkrył prątek gruźlicy, jako czynnik etiologiczny białej plagi. Szacuje się, że już po tym wydarzeniu na gruźlicę zmarło ponad 100 milionów osób [1].

Według danych WHO (World Health Organization) na całym świecie w 2015 roku odnotowano 10,4 mln zachorowań na gruźlicę. Najwięcej chorych pacjentów zarejestrowano w Afryce i Południowo-Wschodniej Azji (odpowiednio 275 i 246 osób w przeliczeniu na 100 tysięcy mieszkańców). W Europie zachorowalność wyniosła 36 zachorowań na 100 tys. mieszkańców, co daje ponad 322 tysiące chorych, z czego prawie 37 tysięcy zmarło. Wskaźnik CFR (case fatality ratio) wahał się od 5% dla kilku krajów (m.in. Szwecji, Norwegii i Chin) do ponad 20% na niektórych obszarach Afryki. Dla porównania, ten sam wskaźnik dla zakażonych wirusem HIV przekroczył nawet 50% w krajach Afryki Południowej [2]. Zachorowalność na gruźlicę z roku na rok spada, jednak zakażenie *M. tuberculosis* nadal jest jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie.

Zmiany chorobowe są najczęściej zlokalizowane w płucach, jednak zdarzają się przypadki zakażenia innych tkanek, np. kości. Do zakażenia dochodzi drogą wziewną. Prątkujący człowiek wykrztusza razem z kropelkami płwociny bakterie, które w powietrzu wysychają. Powstają tak zwane jądra, które w odpowiednich warunkach mogą przeżyć nawet 4 lata [3]. Jądra te unoszą się w powietrzu, a następnie są wdychane do dróg oddechowych. Pomimo tak łatwego przenoszenia, gruźlica nie jest chorobą o wysokiej zakaźności [4]. Zakażenie zależy od ilości zainhalowanych prątków i stanu odporności pacjenta.

Od wprowadzenia do leczenia pierwszego skutecznego leku przeciwko gruźlicy minęło około 70 lat. Pomimo, że po streptomycynie odkryto wiele nowych leków, mających właściwości przeciwpłatkowe, leczenie gruźlicy dalej przysparza wielu trudności, a strategie walki z tą chorobą opierają się na prewencji i leczeniu. Za nieskuteczność leków odpowiedzialne jest nabywanie na nie oporności przez prątki. Proces jest spowodowany głównie przez nieracjonalną farmakoterapię, w tym niedostateczne dawki chemioterapeutyków i zbyt wczesne zaprzestanie przyjmowania leków [5, 6]. Uważa się, że naturalna oporność na stosowane leki również stanowi istotny problem farmakoterapii. Szacunkowo na rifampicynę nie reaguje 1 prątek na 10^8 , na izoniazyd 1 na 10^6 , zaś prawdopodobieństwo oporności na pirazynamid wynosi 1 na 10^3 komórek bakteryjnych. Średnio w jamie gruźliczej znajduje

się 10^8 komórek bakteryjnych, co statystycznie oznacza co najmniej 1 oporną bakterię [7]. Prątki odporne na dany lek bardzo szybko zastępują populację tych wrażliwych. W ten sposób problem wielolekoopornych prątków gruźlicy szerzy się nie tylko u jednego pacjenta [7, 8]. Oporność prątków postępuje i przybiera coraz groźniejsze formy. Według raportów WHO i CDC (Centers for Disease Control and Prevention) z marca 2006 roku coraz częściej izolowany jest nowy typ bakterii XDR (ang. extensively drug-resistant), oporny na co najmniej 3 leki z drugiej linii. Argumentem potwierdzającym zasadność zaniepokojenia WHO jest fakt, że w Polsce, gdzie problem tej choroby nie jest naglący, wśród prątków pobranych od pacjentów w latach 1997–2004 tylko jeden szczep okazał się być XDR, ale już w roku 2008 takich próbek było 13. W krajach rozwijających się, gdzie zachorowalność i śmiertelność z powodu gruźlicy jest wysoka, XDR-TB jest poważnym problemem, uniemożliwiającym pomoc chorym [9, 10].

Narastająca oporność ogranicza możliwości farmakologiczne i użycie dostępnych leków. Jest to, obok chęci skrócenia terapii, ograniczenia interakcji pomiędzy lekami i poprawienia profilu bezpieczeństwa leków, główny powód poszukiwania nowych substancji, mających działanie przeciwpłatkowe [11]. Jedną z koncepcji jest powrót do korzeni farmakologii. Od najdawniejszych czasów, na długo zanim pojawiły się leki syntetyczne, ludzie używali roślin i minerałów do walki z chorobami. Szereg substancji pochodzenia naturalnego, tradycyjnie używanych w chorobach płuc, ma potwierdzone właściwości bójcze czy statyczne na *M. tuberculosis*. Obecnie duży nacisk kładzie się także na poszukiwanie nowych, obiecujących źródeł leków przeciwpłatkowych, którymi oprócz roślin i grzybów okazują się być także organizmy morskie.

Celem niniejszej pracy było podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej substancji pochodzenia morskiego na podstawie szeregu prac badawczych z ostatnich 15 lat.

SUBSTANCJE POCHODZENIA MORSKIEGO

Izolaty z morskich organizmów

Stosunkowo młodym, w porównaniu np. z botaniką, kierunkiem poszukiwań naturalnych leków przeciwpłatkowych są morza. Bogactwo nieprzebadanych dotąd organizmów, żyjących w głębinach stwarza nowe możliwości dla badaczy, szukających alternatywy dla substancji syntetycznych. Większość izolatów, mających działanie mykostatyczne oraz mykobójcze pochodzi od gąbek. Pierwsze gąbki są

filogenetycznie bardzo stare – pochodzą sprzed 600 mln lat. Od zawsze budziły zainteresowanie ludzi, którzy wykorzystywali je np. jako materiał higieniczny lub tamujący krwawienie [12]. W ostatnich latach przeprowadza się coraz więcej badań, mających na celu identyfikację właściwości ich metabolitów oraz substancji wytwarzanych przez organizmy, żyjące z nimi w symbiozie.

Na przestrzeni ostatnich lat badacze przebadali szereg morskich organizmów. Szczególnie interesujące wydaje się być kilka z nich. W szkarłupni *Pseudopterogorgia elisabethae*, pochodzącej z Ocenau Indyjskiego, wykryto co najmniej 9 substancji (m.in. cumbiasin A, pseudopteroxazole, homopseudopteroxazole) o charakterze przeciwpłatkowym z MIC (ang. minimal inhibitory concentration) mieszczącym się w zakresie 6,25–32,0 µg/ml [13–16]. Co ciekawe, metabolity wyizolowane z tego organizmu wykazują także działanie przeciwzapalne i analgetyczne [17]. Innymi bezkręgowcami, również żyjącymi w Oceanie Indyjskim, będącymi obiektem zainteresowania naukowców, są gąbki z rodziny *Haliclona* sp. Bardzo niska dawka hamująca wzrost *Mycobacterium* (od 0,9 µg/ml dla 8-hydroxymanzamine A do 1,93 µg/ml dla iricinolu A) w pełni uzasadnia popularność badań nad tym organizmem [13, 15, 16, 18]. Pierwszym związkami, który został wyizolowany w 1994 roku z tej efektywnej gąbki jest halicyclamine A, należący do grupy alkaloidów 3-alkilopirydynowych. Substancja ta, oprócz działania mykostatycznego na szczepy referencyjne, wykazuje również takie właściwości w odniesieniu do opornych szczepów klinicznych [13, 16]. Podobnie aerotionin, alkaloid bromotyrozynowy z gąbki *Aplysina aerophoba*, którego MIC dla prątków szczepu referencyjnego wynosi 12,5 µg/ml, a ponadto wykazuje również aktywność na oporne szczepy kliniczne, dla których MIC zawiera się w granicach 6,5–25 µg/ml [13].

Obiecującym organizmem morskim, żyjącym w południowo-wschodnim Pacyfiku jest *Lissoclinum*

notti. Naukowcy wyizolowali z tej niewielkiej zachwy substancje, z których najbardziej obiecujący wydaje się być ascididemin z MIC wynoszącym 0,35 µg/ml. *Monanchora unguifera* gąbka morska żyjąca w Południowowschodniej części Karaibów produkuje policykliczne alkaloidy guanidynowe, wykazujące działanie przeciwpłatkowe. Największą aktywność odnotowano dla manzamine A (MIC = 1,56 µg/ml) oraz batzelladine L (MIC = 1,68 µg/ml) [16].

Zaskakującym może być klasyfikowanie bakterii, jako organizmów morskich. Należy jednak pamiętać, że te często żyją w symbiozie np. z gąbkami. Gram-dodatnie bakterie z rodziny *Verrucosipora* sp. znaleziono w osadzie z dna Morza Południowochińskiego, ale także w gąbce *Xestospongia* sp., pochodzącej z okolic Tajlandii [19]. Spośród licznych substancji wyizolowanych z tego mikroorganizmu najbardziej atrakcyjnym wydaje się być valinomycin, której MIC wynosi 1,0 µg/ml. Często odnajdywane w morskich głębinach są również tlenowce z rodziny *Streptomyces* sp. Izolowane z osadów na dnie mórz m.in. Czarnego u wybrzeży Turcji [20] czy Adamańskiego przy brzegach Tajlandii [21], ale także z gąbek morskich np. *Haliclona simulans* [22] ciągle zadziwiają naukowców. Ich metabolity wykazują działanie przeciwbakteryjne, w tym także tuberkulostatyczne już w niskich dawkach. Jedną z substancji o bardzo dobrych właściwościach mykostatycznych jest actinomycin X₂ izolowana ze *Streptomyces avermitilis* o MIC równym 1 µg/ml [23].

Szereg identyfikowanych i testowanych związków nie wykazuje właściwości przeciwbakteryjnych lub pozostają one na poziomie nie wzbudzającym większego zainteresowania badaczy. Przykładem mogą tu być metabolity izolowane z gąbki morskiej *Anomoianthella popeae*, której MIC w odniesieniu do prątków wynosi 25–50 µg/ml [18] lub corallolide B pozyskany ze szkarłupni *Pseudopterogorgia bipinnata* z MIC równym 128 µg/ml [16].

Tabela I. Przegląd substancji potencjalnie przeciwpłatkowych pochodzących od organizmów morskich wraz z wartościami MIC (kolejność według alfabety)

Table I. Potentially antimycobacterial substances obtained from marine organisms, with MIC values (in alphabetical order)

Pochodzenie	Substancja	MIC	Źródło
<i>Acanthostrongylophora</i> sp.	6-hydroxymanzamine E	0,4 µg/ml	[24]
<i>Actinomycetes</i> sp.	lobophorin A, G	32,0 µg/ml	[25]
	lobophorin B	16,0 µg/ml	[25]
<i>Agelasidae</i> marine	agelasine D	6,25 µg/ml	[13, 24]
	agelasine F	3,13 µg/ml	[13]

<i>Ageles sceptrum</i>	sceptrin	6,7 µg/ml	[13]
<i>Aplysina aerophoba</i>	aerotionin	12,5 µg/ml	[13]
<i>Aplysina cauliformis</i>	fistularin-3	2,5–6,5 µg/ml	[13]
	11-deoxyfistularin-3	7,9–8,0 µg/ml	[13]
<i>Brachiaster</i> sp.	12-deacetoxyscalarin 19-acetate	1,7–4,0 µg/ml	[13, 15]
	manoalide 25-acetate	7,0 µg/ml	[15]
<i>Callyspongia aerizusa</i>	callyaerins A	2,7 µg/ml	[13]
	callyaerins B	6,4 µg/ml	[19]
<i>Cymbastela hooperi</i>	diterpeny izonitrylowe	8 µg/ml	[13]
<i>Cymbastela hooperi</i> , <i>Acanthella klethra</i>	axisonitrile-3	2 µg/ml	[13, 15]
<i>Ecteinascidia thurstoni</i>	ecteinascidins 770	0,13 µg/ml	[15]
	ecteinascidins 786	2,0 µg/ml	[15]
<i>Elysia rufescens</i>	kahalalide A	12,0 µg/ml	[15]
	kahalalide F	12,0–12,5 µg/ml	[13, 15]
<i>Haliconia</i> sp.	ircinol A	1,93 µg/ml	[13]
	8-hydroxymanzamine A	0,9 µg/ml	[13, 16]
	halicyclamine A	1,0–6,25 µg/ml	[13, 14, 16, 26]
<i>Heteronema erecta</i>	heteronemin	6,25 µg/ml	[13]
<i>Lentzea kentuckyensis</i> spp.	lassomycin	0,41–1,65 µM	[27]
<i>Litophyton viridis</i> , <i>Nepthea</i> sp.	C-19-hydroksysteroid	3,13–12,5 µg/ml	[13, 15, 28]
<i>Lissoclinum notti</i> , <i>Diplosoma</i> sp.	ascididemin	0,35 µg/ml	[16]
	diplamine	17,0 µg/ml	[16]
	isodiplamine	17,0 µg/ml	[16]
	lissochinidine	17,0 µg/ml	[16]
	kuanoniamine D	34,0 µg/ml	[16]
	shermilamine B	32,0 µg/ml	[16]
<i>Micromonospora</i> sp.	manzamine A	nie podano	[24]
	(–)-8-hydroxymanzamine A	nie podano	[24]
<i>Micrococcus</i> sp.	cyclo-(L-Pro-L-Val)	nie podano	[24]
<i>Micrococcus luteus</i>	2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenylether	nie podano	[24]
<i>Monanchora unguifera</i>	manzamine A	1,56 µg/ml	[16]
	batzelladine L	1,68 µg/ml	[16]
	batzelladine M	28,5 µg/ml	[16]
	batzelladine N	3,18 µg/ml	[16]
	batzelladine C	34,7 µg/ml	[16]
	dehydrobatzelladine C	37,7 µg/ml	[16]
	crambescidine 800	46,5 µg/ml	[16]
<i>Myrmekioderma styx</i>	cyanthiwigin C	6,25 µg/ml	[19, 26]
	(S)-(+)-curcuphenol	6,9–50,0 µg/ml	[29]
<i>Nepthea</i> sp.	nephalsterol B, C	12,5 µg/ml	[13, 15]
<i>Neopetrosia proxima</i>	neopetrosiamine	7,5 µg/ml	[13, 16]
<i>Nonomuraea</i> spp.	eucumicin	0,16–0,62 µM	[27]
<i>Pachychalina</i> sp.	ingenamine G	8 µg/ml	[13, 24]
	cyclostelletamines A-F	4,0–32,0 µg/ml	[16, 24]
<i>Pseudomonas</i> sp.	massetolide A	5,0–10,0 µg/ml	[14, 15]
	viscosin	2,5–20,0 µg/ml	[14, 15]
	3,6-diisopropylpiperazin-2,5-dione		[24]

<i>Pseudopterogorgia bipinnata</i>	corlloide B	128,0 µg/ml	[16]
<i>Pseudopterogorgia elisabethae</i>	pseudopteroxazole	12,5 µg/ml	[13, 14, 15]
	homopseudopteroxazole	12,5 µg/ml	[13, 15]
	erogorgiaene	12,5 µg/ml	[13, 15]
	7-hydroxyerogorgiaene	6,25 µg/ml	[13, 15]
	elisepterosin B	12,3 µg/ml	[15]
	cumbiasin A	6,25 µg/ml	[15]
	cumbiasin B	12,5 µg/ml	[15]
	seco-pseudopteroxazole	12,5 µg/ml	[15]
<i>Prosuberites laughlini</i>	elisabethin H	6,25 µg/ml	[16]
	hymenidin	6,1 µg/ml	[16]
<i>Salinispora arenicola</i>	monobromoisophakellin	64 µg/ml	[16]
	cyclomarin A	0,3 µM	[27]
<i>Streptomyces avermitilis</i>	actinomycin D, X _{op}	8,0 µg/ml	[23]
	actinomycin X _z	1,0 µg/ml	[23]
<i>Streptomyces</i> sp., <i>Verrucosispora</i> spp.	nanomycin αA i βA	8 µg/ml	[14, 29]
<i>Streptomyces</i> sp.	sansanmycin	10,0 µg/ml	[14]
	caprazamycin B	7,3 µg/ml	[14]
<i>Svenza flava</i>	isoneoamphilectane	6–32 µg/ml	[13]
<i>Svenzea zeai</i>	parguesterol A	7,8 µg/ml	[13, 16]
	parguesterol B	11,2 µg/ml	[13, 16]
<i>Tychinema</i>	brunsvicanides	0,2–2,0 µg/ml	[14]
<i>Verrucosispora</i> spp.	abbysomicin Ca	3,6 µg/ml	[14]
	atropabbysomicin C	7,2µg/ml	[14]
	beauvericin	4,0 µg/ml	[14]
	avermectin B1a	16,0 µg/ml	[14]
	valinomycin	1,0 µg/ml	[14]

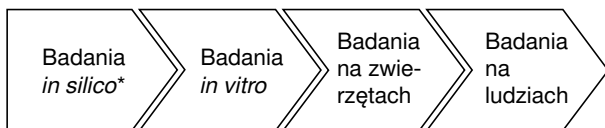
Pochodne półsyntetyczne

Drugim, dającym nadzieję na pozyskanie nowych leków przeciwpłatkowych, pomysłem jest wykorzystywanie wyizolowanych substancji, jako szkieletów do dalszych poszukiwań. Modyfikacje, polegające np. na zamianie podstawników, pozwalają na syntezę związków o bardzo dobrych właściwościach mykostatycznych, ale także zachowujących bardzo niską cytotoksyczność. 12-oxoheteronemin to przykład zsyntezowanej pochodnej 12-deacetoxyscalarin 19-acetate, pozyskanej z filipińskiej gąbki *Brachiaster* sp. Jej MIC wynosi 0,1 µg/ml przy niewykrywalnej cytotoksyczności na ludzkie fibroblasty. Kahalalidy to substancje peptydowe wyizolowane ze ślimaka morskiego *Elysia rufescens* oraz gatunków pokrewnych. Na podstawie ich budowy zsyntetyzowano nowe, sztuczne substancje – (S-MeBu)-kahalalide A i (±-MeBu)-kahalalide A. Obie wykazują właściwości przeciwgruźlicze. Także związki syntetyzowane na bazie diterpenu izolowanego z gąbki morskiej *Svenzea flava* są potencjalnymi lekami przeciwbakteryjnymi [13]. Innym

związkiem odtworzonym sztucznie na podstawie naturalnego analogu jest aplyzanzina A. Aktywność przeciwpłatkowa pozostaje na poziomie MIC równym 25 µg/ml dla otrzymanej pochodnej. Oryginalnie substancję wyizolowano z gąbki z rodzaju *Aplysina* sp., żyjącej w okolicach Zanzibaru. Głównym celem, jaki został wzięty pod uwagę przez naukowców syntetyzujących ten związek, była chęć oszczędzenia tych wodnych organizmów, których populacja i tak regularnie się zmniejsza [30]. Innym ciekawym zadaniem, jakie postawił sobie zespół z Meksyku było zsyntetyzowanie odpowiednika oraz pochodnych alkaloidu izolowanego z alg morskich z rodziny *Caulerpa* sp. Stosując różne podstawniki, m.in. fluor, chlor, brom i grupę metylową otrzymali 7 różnych związków. Pomimo starań największą aktywność wobec płatków gruźlicy wykazuje oryginalnie izolowany caulerpin. Na uwagę zasługuje także sama alga, gdyż składa się z jednej komórki o wielu jądrach i tym samym jest uważana za największą, pojedynczą komórkę występującą w przyrodzie [31].

Badania *in silico*

Obiecującym, coraz częściej wykorzystywanym sposobem identyfikowania właściwości substancji są badania *in silico*. Identyfikowane są w ten sposób nie tylko nowe związki, ale także te, będące od dawna skatalogowane w międzynarodowych bazach danych. Poprzez badanie struktury, polarności, liofilowości i innych parametrów przewiduje się ewentualne sposoby łączenia z miejscem docelowym. Stwarza to możliwość sprawdzenia w stosunkowo krótkim czasie i przy niewielkim nakładzie pracy i środków wielu substancji, które często do tej pory nie były brane pod uwagę jako potencjalnie przeciwrzucicze [29]. Związkami o potwierdzonych w ten sposób właściwościach tuberkulostatycznych są nanomycyn β A i α A. Oba charakteryzuje MIC na poziomie 8 μ g/ml. Na podstawie badań *in silico* stwierdzono bliskie sąsiedztwo leków z grup m.in. inhibitorów DNA oraz inhibitorów syntezy białka, co dało podstawy do rozpoczęcia badań laboratoryjnych z wykorzystaniem tych substancji, produkowanych przez *Streptomyces* sp. [29].



* faza niekonieczna

Ryc. 1. Schemat badań nad lekami

Fig. 1. Scheme of drug research

PODSUMOWANIE

Epidemie gruźlicy korelowały zawsze z rozwojem ośrodków miejskich, wzrostem zaludnienia, niedostateczną higieną i ograniczonym dostępem do podstawowej opieki zdrowotnej. Nie dziwi więc fakt, że najwyższe wskaźniki zachorowalności i śmiertelności z powodu gruźlicy odnotowuje się w tzw. krajach trzeciego świata [2]. Niewystarczający reżim nad przyjmowaniem leków przeciwrzuciczych oraz ich powszechne, długoletnie stosowanie doprowadziły do postępującej oporności prątków gruźlicy na znane leki. Coraz częściej mamy do czynienia z gruźlicą typu MDR (multidrug resistance) czy XDR, których leczenie jest utrudnione, a niekiedy nawet niemożliwe z powodu braku działających chemioterapeutów.

Nowe substancje, identyfikowane ze środowiska naturalnego, mają często na tyle niskie MIC, że mogą być traktowane jako potencjalne leki przeciwrzucicze. Dodatkowo, wiele z nich wykazuje aktywność przeciwko szczepom klinicznym opornym

na leczenie standardowymi lekami, co daje nadzieje na rozwiązanie problemu nieuleczalnej gruźlicy. Bardzo często naukowcy wykorzystują szkielet substancji wyizolowanych z naturalnych źródeł, a wykazujących aktywność przeciwpłatkową, jako podstawę do syntezy nowych związków o lepszym profilu farmakologicznym [13]. Takie działania również przynoszą obiecujące efekty. Należy jednak pamiętać, że zarówno niskie MIC, jak i podobieństwo strukturalne czy dopasowanie do punktu uchwytu nie jest gwarantem użytkowania substancji w lecznictwie. Potrzebny jest szereg badań *in vitro* (m.in. cytotoxycywność), dalej na zwierzętach i wreszcie na ludziach, żeby substancja mogła zostać dopuszczona do obrotu, jako lek.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Korzeniowska-Koseła M.: Gruźlica w Polsce – czynniki sukcesu leczenia. *Adv Respir Med* 2007; 75: 1-111.
- [2] WHO. Global tuberculosis report 2016.
- [3] Śmięgielska M.: Zoonozy przenoszone przez ptaki wolno żyjące. *Ornis Polonica* 2010. 51: 149-162.
- [4] Virella G.: Mikrobiologia i choroby zakaźne. Elsevier Urban&Partner, Wrocław 1999:191-199.
- [5] WHO. Treatment of tuberculosis guidelines. Fourth edition. 2009.
- [6] Szczuka I.: Co należy wiedzieć o gruźlicy – jej objawach, wykrywaniu i leczeniu. <http://www.igichp.edu.pl/subpag/conalezy.html>. dostęp 21.08.2017.
- [7] Michałowska-Mitczuk D.: Farmakoterapia gruźlicy. *Post farmakoter* 2009; 65:51-58.
- [8] Klatt M., Zwolska Z., Napiórkowska A. i wsp.: Wiarygodność testów lekooporności *Mycobacterium tuberculosis* jako istotny element nadzorowanego leczenia gruźlicy. *Post Nauk Med* 2011; 24(10): 811-818.
- [9] Kruczak K., Niżankowska-Mogilnicka E.: Gruźlica wielolekooporna – współczesne problemy. *Pneumonol Alergol Pol* 2009; 77: 276-283.
- [10] CDC. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis – United States. 1993-2006.
- [11] Zumla A.I., Gillespie S.H., Hoelscher M. i wsp.: New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances and future prospects. *Lancet Infect Dis* 2014. 14: 327-40.
- [12] Jura C.: Bezkręgowce. Podstawy morfologii funkcjonalnej, systematyki i filogenezy. Wydawnictwo Naukowe PWN 2007.
- [13] Daletos G., Ancheeva E., Chaidir Ch. i wsp.: Antimycobacterial Metabolites from Marine Invertebrates. *Arch Pharm* 2016. 349: 1-11.
- [14] Liu X., Chen C., Huang W. i wsp.: Exploring anti-TB leads from natural products library originated from marine microbes and medicinal plants. *Antonie van Leeuwenhoek* 2012. 102: 447-461.
- [15] Nora De Souza M.V.: Marine Natural Products Against Tuberculosis. *Scientific World Journal* 2006. 6: 847-861.
- [16] García A., Bocanegra-García V., Palma-Nicolás J.P. i wsp.: Recent advances in antitubercular natural products. *Eur J Med Chem* 2012. 49: 1-23.

- [17] Correa H., Valenzuela A.L., Ospina L. F. i wsp.: Anti-inflammatory effects of the gorgonian *Pseudopterogorgia elisabethae* collected at the Islands of Providencia and San Andrés (SW Caribbean). *J Inflamm (Lond)* 2009. 6:5.
- [18] Sakai R., Higa T., Jefford C.W. i wsp.: Manzamine A, a novel antitumor alkaloid from a sponge. *J Am Chem Soc* 1986. 108: 6404–5.
- [19] Supong K., Suriyachadkun C., Suwanborirux K. i wsp.: *Verucosipora andamanensis* 1 sp. nov., isolated from the Marine sponge collected in Andaman sea (Tao island), Thailand. *Int J Syst Evol Microbiol* 2013. 63: 3970–4.
- [20] Veyisoglu A., Sahin N.: *Streptomyces hoynatensis* sp. nov., isolated from deep marine sediment. *Int J Syst Evol Microbiol* 2014. 64: 819–826.
- [21] Phongsopitanun W., Thawai C., Suwanborirux K. i wsp.: *Streptomyces chumphonensis* sp. nov., isolated from marine sediments. *Int J Syst Evol Microbiol* 2014. 64: 2605–2610.
- [22] Viegelmann C., Margassery L.M., Kennedy J. i wsp.: Metabolomic profiling and genomic study of a marine sponge-associated *Streptomyces* sp. *Mar Drugs* 2014. 12: 3323–51.
- [23] Chen C., Song F., Wang Q. i wsp.: A marine-derived *Streptomyces* sp. MS449 produces highyield of actinomycin X2 and actinomycin D with potent anti-tuberculosis activity. *Appl Microbiol Biotechnol* 2012. 95: 919–27.
- [24] Laport M.S., Santos O.C.S., Muricy G.: Marine sponges: potential sources of new antimicrobial drugs. *Curr Pharm Biotechnol* 2009. 10: 86–105.
- [25] Chen C., Wang J., Guo H. i wsp.: Three antimycobacterial metabolites identified from a marine-derived *Streptomyces* sp. MS100061. *Appl Microbiol Biotechnol* 2012. 97:3885–92.
- [26] Arai M., Sobou M., Vilcheze C. i wsp.: Halicyclamine A, a Marine spongean alkaloid as a lead Dor anti-tuberculosis agent. *Bioorgan Med Chem* 2008. 16: 6732–6.
- [27] Lee H., Suh J.-W.: Anti-tuberculosis lead molecules from natural products targeting *Mycobacterium tuberculosis* ClpC1. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2016. 43:205–12.
- [28] Bueno J., Coy E.D., Stashenko E.: Antimycobacterial natural products – an opportunity for the Colombian biodiversity. *Rev Esp Quimioter* 2011. 24: 175–83.
- [29] Liou M., Grkovic T., Zhang I. i wsp.: A model to predict anti-tuberculosis activity: value proposition for marine microorganisms. *J Antibiot* 2016. 69:594–9.
- [30] Kottakota S. K., Evangelopoulos D., Alnimr A. i wsp.: Synthesis and Biological Evaluation of Purpurealidin E-Derived Marine Sponge Metabolites: Aplysamine-2, Aplyzanzine A, and Suberedamines A and B. *J Nat Prod* 2012. 75: 1090–1101.
- [31] Canché Chay C. I., Gómez Cansino R., Espitia Pinzón CI i wsp.: Synthesis and Anti-Tuberculosis Activity of the Marine Natural Product Caulerpin and its Analogues. *Mar Drugs* 2014. 12: 1757–72.

Adres do korespondencji:

*Żaneta Polak
Zakład Biologii Molekularnej i Badań Translacyjnych
Instytut Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki
ul. Jaczewskiego 2, 20-090 Lublin
tel. 81 71 84 584
e-mail: polak.zaneta@imw.lublin.pl*