

Heilung durch Haifische

Die Medizin hat ständig Bedarf an neuen Wirkstoffen, doch eine wichtige Quelle neuer Substanzen wird erst allmählich erschlossen: Viele Medikamente der Zukunft kommen möglicherweise aus dem Meer.

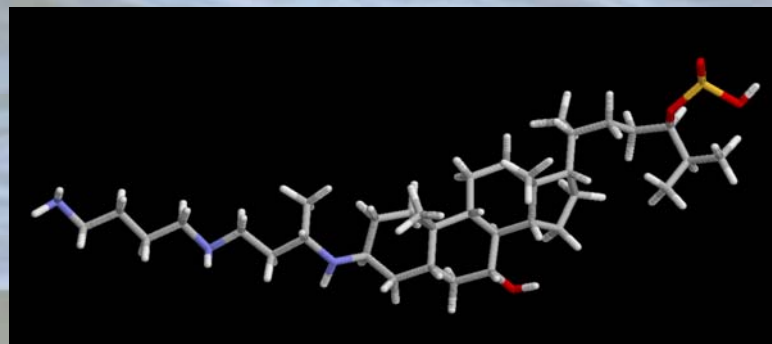
Stephan Berry

Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten – wir Menschen werden von einer Vielzahl von Keimen attackiert, und die Medizin hat ständig Bedarf an neuen Wirkstoffen. Zum einen deshalb, weil es gegen viele Mikroben noch keine wirksamen Mittel gibt, zum anderen aber auch, weil bereits etablierte Substanzen durch Resistenzen schnell wirkungslos werden. Bei der Suche nach neuen Medikamenten verfolgt man verschiedene Strategien. Eine besteht darin, unter den vielen Millionen Stoffen, die von Lebewesen gebildet werden, nach pharmazeutisch interessanten Kandidaten zu suchen.

Die meisten bisher eingesetzten Medikamente stammen aus Pflanzen oder, wie im Fall der Antibiotika, aus Pilzen. Tiere sind generell als Wirkstofflieferanten eher vernachlässigt worden. Seit einigen Jahren sind allerdings zunehmend auch Meeresorganismen im Visier der Forscher, auch Fische und anderes Getier. Für diesen Trend gibt es verschiedene Gründe. Zum einen ist die biologische Vielfalt im Ozean besonders groß – rund 80 Prozent aller Arten unseres Planeten leben hier, und schon deshalb gibt es hier gute Aussichten auf brauchbare Stoffe. Wasserbewohner sind zudem besonders stark den Angriffen von Keimen aus ihrer Umgebung ausgesetzt: In einem Kubikzentimeter Meerwasser schwimmen rund eine Million Bakterien und zehn Millionen Viren. Und die meisten Meereslebewesen haben nicht die ausgefuchsten Immunsysteme, die beim Menschen und anderen Säugetieren die Abwehr gegen Erreger bilden. Lebewesen wie Schwämme, Algen oder auch Fische verlassen sich daher auf eine chemische Verteidigung: einfach, aber wirkungsvoll.

Inzwischen beteiligen sich etliche Forschergruppen an der Jagd auf potenzielle Medikamente aus dem Meer, die Liste von Wirkstoffkandidaten wird jeden Monat länger. William Fenical, Meeresforscher im kalifornischen San Diego, hat mit seinen Kollegen zum Beispiel neue antivirale Wirkstoffe aus einem Meerespilz vorgestellt. Die

Substanzen sind hochwirksam gegen Herpesviren – es liegt auf der Hand, dass diese Entdeckung nicht nur von rein akademischem Interesse ist. Fenical und sein Team haben auch über eine Substanz aus Seetang berichtet, die gegen Pilzinfektionen helfen könnte. In den vergangenen Jahren hat Fenical sich insbesondere mit den Pilzen der Gattung *Salinispora* intensiv befasst. Diese Pilze kommen in einer Vielzahl von Lebensräumen in den Weltmeeren vor. Sie produzieren zum Beispiel die bislang unbekanntenen Substanzen Salinosporamid A und Saliniketal A, die sich im Kampf gegen Krebs bewähren könnten. Ähnlich aktiv wie die Fenical-Gruppe ist das Team um die kanadische Biologin Susan Douglas, zu ihren Entdeckungen zählen beispielsweise antibakterielle Wirkstoffe aus der amerikanischen Winterflunder.



Molekülstruktur der Wunderdroge Squalamin (grau: Kohlenstoff, weiß: Wasserstoff, blau: Stickstoff, rot: Sauerstoff, gelb: Schwefel).

Schon 1993 wurde das natürliche Antibiotikum Squalamin aus dem Dornhai (*Squalus acanthias*) isoliert, aus demselben Fisch also, dem wir auch die schmackhafte Schillerlocke verdanken. Bereits in diesem ersten Bericht der amerikanischen Forscher um Michael Zasloff wurde auf das große therapeutische Potenzial der neuen Substanz hingewiesen: Sie wirkt gegen Bakterien, aber auch gegen Pilze und Parasiten. Die Wirksamkeit gegen verschiedene Bakterienarten ist teilweise vergleichbar mit der des Antibiotikums Ampicillin,

oder sogar besser. Doch mehr noch: Squalamin hemmt obendrein das Wachstum von Tumoren und ist ein Hoffnungsträger etwa zur Behandlung von Lungen- oder Eierstockkrebs im Spätstadium geworden. Auch zur Behandlung von Degenerationskrankungen der Netzhaut schient der Stoff vielversprechend.

Einige Jahre später haben dann chinesische Forscher aus Schanghai ein neues, sehr effizientes Verfahren zur Synthese von Squalamin vorgestellt – und das ist die Voraussetzung für eine zukünftige rentable Produktion der Substanz durch Pharmafirmen. Inzwischen ist die Liste der möglichen Einsatzgebiete noch länger geworden: Selbst für die Kontrolle des Körpergewichts scheint Squalamin hilfreich zu sein; vielleicht eine Wunderdroge von morgen?

Literatur

Brunel J., Salmi C., Loncle C., *et al.* (2005) Squalamine: a polyvalent drug of the future? *Curr. Cancer Drug Targets* 5: 267-272.

Connolly B., Desai A., Garcia C., *et al.* (2006) Squalamine lactate for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmol. Clin. North Am.* 19: 381-391.

Douglas S.E., Patrzykat A., Pytyck J., *et al.* (2003) Identification, structure and differential expression of novel pleurocidins clustered on the genome of the winter flounder, *Pseudopleuronectes americanus* (Walbaum). *Eur. J. Biochem* 270: 3720-3730.

Hao D., Hammond L.A., Eckhardt S.G., *et al.* (2003) A Phase I and Pharmacokinetic Study of Squalamine, an Aminosterol Angiogenesis Inhibitor. *Clin. Cancer Res.* 9: 2465-2471.

Jensen P.R., Williams P.G., Oh D.-C., *et al.* (2007) Species-Specific Secondary Metabolite Production in Marine Actinomyces of the Genus *Salinispora*. *Appl. Environ. Microbiol.* 73: 1146-1152.

Kubanek J., Jensen P.R., Keifer P.A., *et al.* (2003) Seaweed resistance to microbial attack: A targeted chemical defense against marine fungi. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100: 6916-6921.

Moore K.S., Wehrli S., Roder H., *et al.* (1993) Squalamine: an aminosterol antibiotic from the shark. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 1354-1358.

Patrzykat A. und Douglas S. (2003) Gone gene fishing: how to catch novel marine antimicrobials. *Trends Biotechnol.* 21: 362-369.

Salmi C., Loncle C., Vidal N., *et al.* (2008) Antimicrobial activities of 3-amino- and polyaminosterol analogues of squalamine and trodusquemine. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 23: 860-865.

Salmi C., Loncle C., Vidal N., *et al.* (2008) Squalamine: an appropriate strategy against the emergence of multidrug resistant gram-negative bacteria? *PLoS ONE* 3: e2765.

Yun S.-S. und Li W. (2007) Identification of squalamine in the plasma membrane of white blood cells in the sea lamprey, *Petromyzon marinus*. *J. Lipid Res.* 48: 2579-2586.

Zhang D., Cai F., Zhou X., *et al.* (2003) A concise and stereoselective synthesis of squalamine. *Org. Lett.* 5: 3257-3259.

© Text und Bilder 2009 Stephan Berry
www.stephan-berry.de