

**Neue Wirkstoffe aus *Laminaria saccharina*,
Halichondria panicea sowie assoziierten
Mikroorganismen**

**Gemeinschaftsprojekt von
CRM – IfM-GEOMAR - MariLim**



Coastal Research & Management



IFM-GEOMAR



Gewässeruntersuchung

**gefördert durch das Ministerium für
Wirtschaft, Technologie und Verkehr
des Landes Schleswig-Holstein**

**Neue Wirkstoffe aus *Laminaria saccharina*,
Halichondria panicea sowie assoziierten
Mikroorganismen**

Motivation - Forschungsbedarf

Krankheitsentwicklung

Krebsstatistik

Viruserkrankungen

Pilzkrankungen

Antibiotikaresistenzen

Tier- und Pflanzenzucht

Intensive Haltung und Bewirtschaftung

Neue Medikamente aus dem Meer

Die Chancen

- Meeresorganismen sind eine reichhaltige Quelle an interessanten und neuen Naturstoffen
- Über 12 000 verschiedene Stoffe wurden aus marinen Organismen beschrieben
- Jeden Tag kommt eine neue Substanz dazu
- Die Mehrzahl stammt aus Schwämmen, Tunicaten, Bryozooen und Algen
- Darunter sind vielversprechende Mittel z. B. gegen Viruserkrankungen und Krebs
- Wenige haben allerdings die Phase klinischer Studien erreicht

Neue Medikamente aus dem Meer

Marine Schwämme als Produzenten

- Schwammzellen
- Schwamm-assoziierte Mikroorganismen
 - häufig hochaktive Metabolite (< 0.0001% TG)
 - sehr wahrscheinlich viele von Bakterien gebildet
- Symbiontische Mikroorganismen
 - nur selten dominante Metabolite (> 0.01% TG)
 - produziert von Symbionten signifikanter Population
 - *Dysidea herbacea*
 - *Theonella swinhoei*

Naturstoffe aus dem Meer

Theonella swinhoei

- Theopalauamide
 - zyklische Peptide mit antifungaler Wirkung
 - in filamentösen Bakterien Candidatus *Entotheonella palauensis*
- Swinholid A
 - stark zytotoxische Makrolide
 - in einzelligen Bakterien gefunden
 - strukturverwandte im Tolytoxin
(aus einem Cyanobakterium)

Marine Algen als Wirkstoffproduzenten

Gruppe	Algen-Art	Wirksubstanz	Wirkung
Grünalge	<i>Ulva lactuca</i>	Stigmasterin	entzündungs- hemmend
Grünalge	<i>Caulerpa taxifolia</i>	Methanol- Extrakt	antiviral
Braunalge	<i>Sargassum patens</i>	sulfatiertes Polysaccharid	antiviral
Braunalge	<i>Laminaria abyssalis</i>	sulfatiertes Polysaccharid	antiviral
Rotalge	<i>Polysiphonia denudata</i>	wässriger Extrakt	antiviral
Rotalge	<i>Rhodomela confervoides</i>	Bromphenole	antibakteriell
Rotalge	<i>Sphaerococcus coronopifolius</i>	Bromditerpene	antibakteriell anti-Malaria

Assoziation mariner Bakterien mit Algen

- Nachweis von Wirkstoffproduzenten -

Alge	Bakterium	Substanz	Wirkung
<i>Ulva lactuca</i> [G]	<i>Pseudoalteromonas</i> sp.	Bakterien-Extrakt	antibakteriell antifungal antifouling
<i>Sargassum</i> sp.[B]	<i>Flavobacterium</i> p.	Bakterien-Extrakt	antifungal
<i>Schizymenia dubyi</i> [R]	<i>Bacillus</i> sp. PP19-H3	Macrolactine	antibakteriell
Rotalge	<i>Pseudomonas</i> sp.	Massetolide	gegen <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Pocockiella variegata</i> [R]	<i>Pelagibacter variabilis</i>	Pelagiomicin A	antibakteriell antitumoral
<i>Halimeda</i> sp. [G]	<i>Pseudoalteromonas</i> sp. F-420	Korormicin	antibakteriell

G = Grünalge, B = Braunalge, R = Rotalge

Assoziierte Mikroorganismen als Wirkstoffproduzenten

Substanz	Wirtsorganismus	Mikroorganismus
Symplostatin	Molluske <i>Dolabella auricularia</i>	Metabolit des Cyanobakteriums <i>Symploca hydroides</i>
Staurosporine	Tunicate	Actinomycete <i>Saccharothrix aerocolonigenes</i> <i>ssp. staurospora</i>
Bryostatine	<i>Bugula neritina</i>	Candidatus <i>Endobugula sertula</i>
Ecteinasidin-473	Tunicate <i>Ecteinascidia turbinata</i>	Ähnlich zu Safracin B aus <i>Pseudomonas fluorescens</i>
Okadainsäure	<i>Halichondria okadai</i>	Produkt des Dinoflagellaten <i>Prorocentrum sp.</i>
Callystatin A	Schwamm <i>Callyspongia truncata</i>	Strukturähnlich zu Substanzen aus <i>Streptomyces sp.</i>

Neue Medikamente aus dem Meer

Konotoxine

- Peptidgifte der Kegelschnecken
 - > 500 Arten produzieren Giftcocktails
 - spezifische Ca-Kanal-Blocker
 - stark wirksame Schmerzmittel
 - (1000fach wirksamer als Morphine)
 - Ziconotid aus *Conus magnus*
 - **(SNX-111) synthetisch hergestellt**
 - Phase III klinischer Tests

Neue Medikamente aus dem Meer

Ecteinascidin 743

- Aus Seescheide *Ecteinascidia turbinata*
 - Antitumoreigenschaften 1969 entdeckt
 - Strukturaufklärung 1990
- Ecteinascidine sind Tetrahydroisoquinolin-Alkaloide
- Potente Krebsmittel
 - gegen Knochenkrebs, Sarkomas, Brust-, Darmkrebs
- Strukturähnlich zu Safracin B
 - aus dem Bakterium *Pseudomonas fluorescens*
- Safracin als biotechnologische Vorstufe

Neue Medikamente aus dem Meer

Bryostatine

- Potente Krebsmittel
- 1982 erstmals aus dem Moostierchen *Bugula neritina* isoliert
- Erste Studien Mitte der 80er Jahre
- Problematische Marikultur
- Synthesegene gefunden im Symbionten Candidatus *Endobugula sertula*

Neue Medikamente aus dem Meer

Der Nachschub

- Das Problem

- 1 Tonne *Ecteinascidia turbinata* für 1 g ET-743
- 1 Tonne *Lissodendoryx* sp. für 0.3 g Halichondrin
 - 3000 - 15000 Tonnen Schwamm pro Jahr

- Die Lösungen

- Marikultur der Tiere bzw. Algen
- Zellkultur z.B. von Schwämmen
- Kultur assoziierter Mikroorganismen
- Klonieren und Fremdexpression von Biosynthese-Genclustern
- Chemische Synthese

Neue Wirkstoffe aus *Laminaria saccharina*, *Halichondria panicea* sowie assoziierten Mikroorganismen

Generelle Zielsetzung

- Stärkung der marinen Biotechnologie in Schleswig-Holstein
- Neue Wirkstoffe aus Meeresorganismen
- Erschließung einzigartiger Quellen vor Ort
- Ressourcenschonung mariner Habitate
 - Nachhaltige Nutzung der Marikultur
 - Umweltschonende wirtschaftliche Produktion
- Isolierung von Wirkstoffproduzenten und deren Wirkstoffen
- Ausloten des Anwendungspotentials der Wirkstoffe
- Patentanmeldung und Weiterentwicklung zum Produkt

Neue Wirkstoffe aus *Laminaria saccharina*, *Halichondria panicea* sowie assoziierten Mikroorganismen

