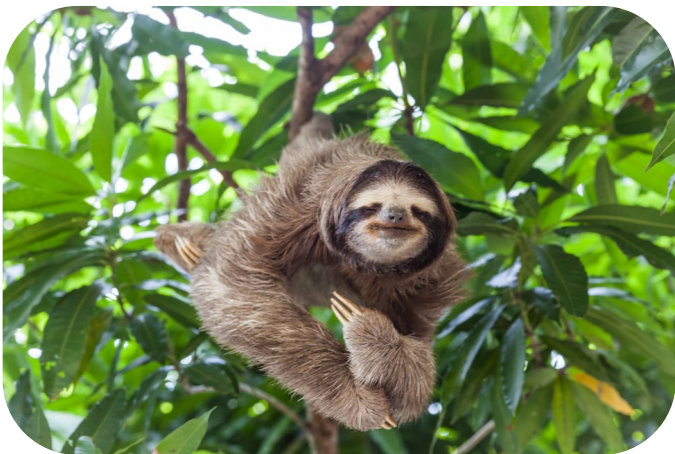




# De rol van de natuur in medicijnontwikkeling

## Het ecosysteem in de pels van de luiaard

Hoog in de bomen van de regenwouden in Centraal- en Zuid-Amerika, is de drievingerige luiaard (*Bradypus* spp) te vinden (fig. 1)<sup>1</sup>. Met hun lange, haakvormige klauwen klampen ze vast aan takken en hangen ze voor een groot deel van de dag ondersteboven. Aangezien ze voornamelijk op bladeren voeden, hebben ze een vrij beperkte levensstijl. Plantmateriaal is niet makkelijk verteerbaar en levert niet veel energie op; daarbij beperkt hun relatief kleine lichaam de verteringscapaciteit van dit vezelrijke plantmateriaal. Om deze beperkingen te overwinnen, heeft de luiaard aanpassingen gemaakt op het niveau van anatomie, fysiologie, en gedrag. Zo bezit de luiaard over een herkauwer-achtige maag en een zeer laag metabolisme. De vacht blijkt een heel ecosysteem aan micro-organismen te bevatten, met onder andere kakkerlakken, rondwormen, bacteriën en motten<sup>2</sup>.



Figuur 1: De drievingerige luiaard.

Bron: Getty images

Floor Verdonk, Master Honours Student

(onderzoekstage differentiatie van iPSCs naar notochordale cellen)

per week, zullen de luiaards zich naar de grond van de jungle verplaatsen en hier mesten<sup>3</sup>. Hierbij zullen vrouwelijke motten (*Cryptoses* spp.), aanwezig in de vacht van de luiaard, eitjes leggen in de verse mest. Hieruit zullen larven ontstaan, die vervolgens zullen ontwikkelen tot adulte motten. Deze zullen terugvliegen naar de pels van de luiaard, en hier hun levenscyclus voortzetten. Bij hun terugkeer naar de pels nemen de motten organische nutriënten mee. Verder worden de motten gemineraliseerd door schimmels, aanwezig in de vacht. Als gevolg hiervan wordt een toename gezien van anorganische stikstofverbindingen, zoals  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ , en  $\text{NO}_3^-$ . Dit werkt stimulerend voor algengroei (o.a. *Trichophilus* spp.). Naast dat dit de luiaard een groenachtige, camouflage kleuring geeft, kunnen de algen ingeslikt worden en het gelimiteerde dieet aanvullen. Zo bestaat er

Eens





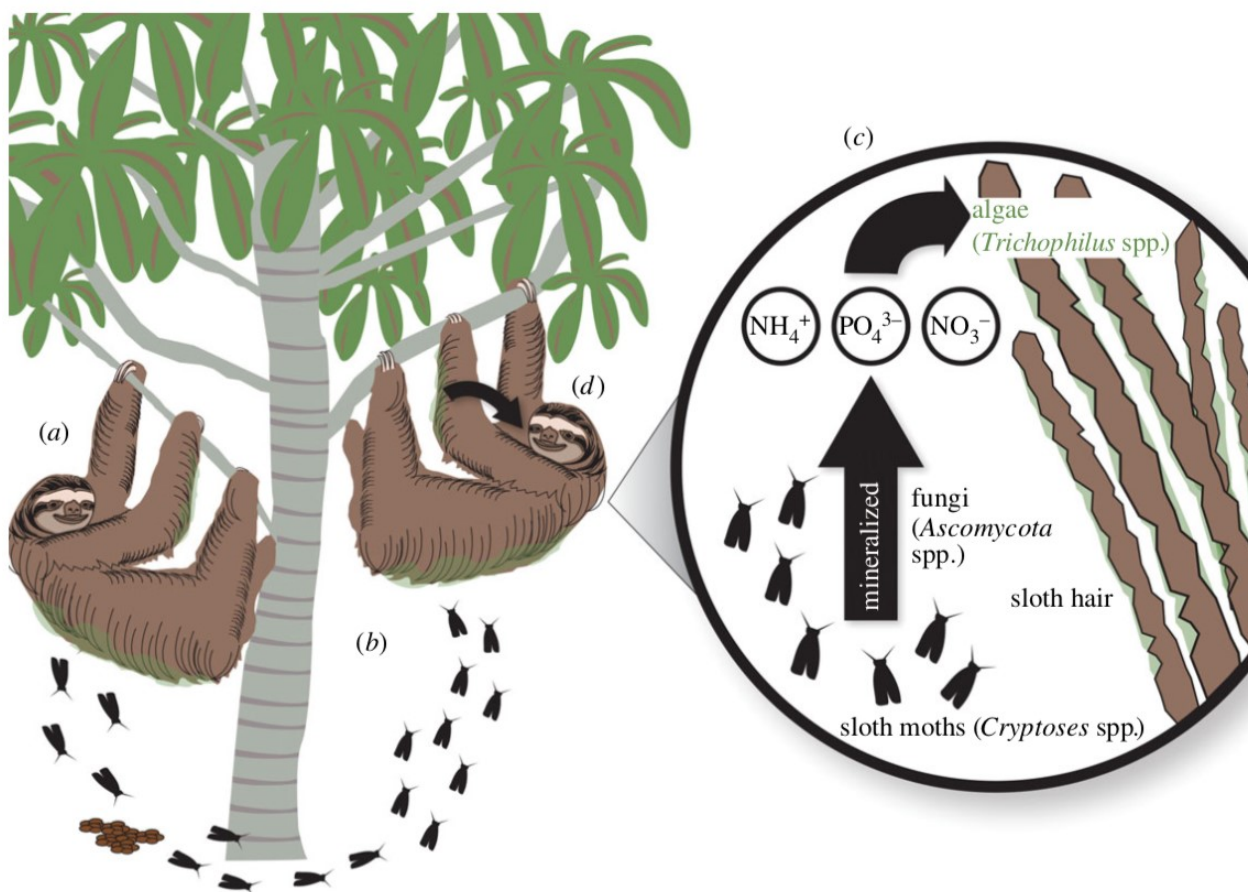
een complex mutualisme tussen luiaards, motten en algen (fig. 2).  
 Waarom is dit ecosysteem, aanwezig in de vacht van de luiaard, nou zo interessant?

Zoals eerder beschreven zijn in de vacht schimmels aanwezig; deze bioactieve schimmels blijken effectief in het tegengaan van allerlei ziekten en aandoeningen. Zo wordt er *in vitro* bio-activiteit uitgevoerd tegen de veroorzaker van de ziekte van Chagas

(*Trypanosoma cruzi*), malaria (*Plasmodium falciparum*), verschillende Gram-negatieve en Gram-positieve humane bacteriën, en tegen humane borstkankercellijn MCF-7<sup>2</sup>. Kennis van de werking van deze bio-activiteit, door het bestuderen van het ecosysteem aanwezig in de vacht, zou de ontdekking van nieuwe therapeutische middelen kunnen aandrijven binnen de humane geneeskunde.

### Natuurlijke producten in de farmaceutische wereld

Wat beschreven is in de voorgaande alinea, is



*Figuur 2: Mutualisme tussen luiaards, motten, en algen. (a) Luiaards mesten op de grond, waarna motten eitjes leggen in de mest. (b) Deze eitjes groeien uit tot larven, die op ten duur uitgroeien tot adulte motten, welke terugkeren naar de vacht van de luiaard. (c) Via decompositie en mineralisatie door schimmels is er een toename van anorganische stikstofverbindingen, die als voeding dienen voor algen. (d) de luiaard kan de algen vervolgens inslikken om zijn dieet aan te vullen.  
 Bron: Pauli et al. (2013)*



slechts één voorbeeld van hoe de natuur kan bijdragen aan de ontdekking én ontwikkeling van medicijnen. Natuurlijke producten afkomstig uit planten, dieren, microben en micro-organismen dienen al jaren als bron voor therapeutische middelen, of liggen aan de basis voor het ontwikkelen van synthetische of semisynthetische middelen. Maar liefst 60% van de medicijnen zijn afkomstig van natuurlijke producten of metabolieten daarvan<sup>4</sup>. Voorbeelden hiervan zijn onder andere aspirine, morfine en digoxine, welke afkomstig zijn van planten<sup>5</sup>. Trabectedine is een chemotherapeutisch middel wat wordt ingezet tegen sarcoma's (kwaadaardige tumoren van weke delen). Het actieve molecuul van dit medicijn is afkomstig van het manteldier (*E. turbinata*), een in zee levend, ongewerveld dier<sup>6</sup>. In het algemeen blijken mariene soorten veel farmaceutische waarde te hebben; extracten van verschillende zeeweekdieren blijken aanmerkelijke antibacteriële en antitumoreffecten te bezitten<sup>7</sup>.

Semisynthetische middelen worden geproduceerd vanuit natuurlijke producten die via chemische reacties omgewerkt worden tot het eindproduct. Een bekend voorbeeld hiervan is het antibioticum penicilline<sup>8</sup>. Dit werd per toeval ontdekt toen Dr. Fleming observeerde dat bacteriën niet konden doorgroeien op een plaat als er een schimmelinfectie aanwezig was. Bepaalde bacteriën waren resistent tegen penicilline door middel van productie van penicillinase. Door middel van het aanpassen van een zijketen aan het basismolecuul werden semisynthetische penicillines geproduceerd, welke bestand waren tegen de penicillinase. Sinds de ontdekking van penicilline, hebben schimmels veel bijgedragen aan de ontwikkeling van onder andere velen soorten antibiotica<sup>9</sup>. Synthetische farmaceutische

middelen, niet afkomstig uit de natuur, hebben over het algemeen minder therapeutisch effect en hebben daarbovenop meer bijwerkingen in vergelijking met natuurlijke producten<sup>10</sup>.

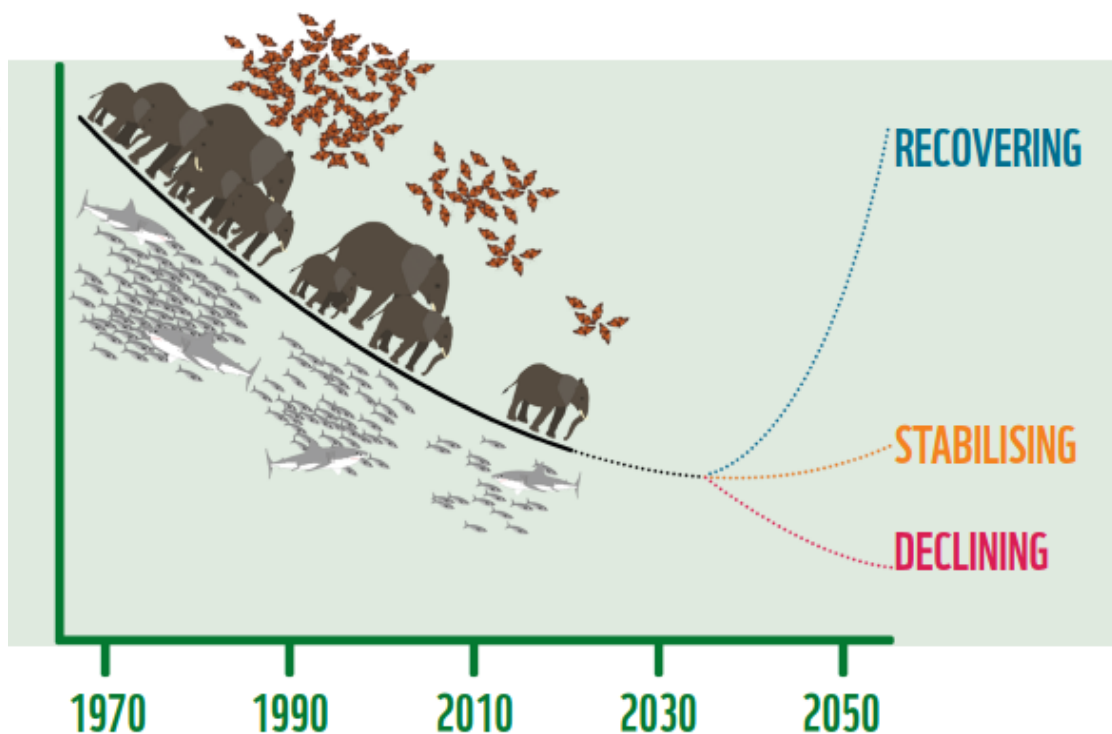
### Afname van de biodiversiteit

Natuurlijke producten blijven een van de meest belangrijke bronnen voor nieuwe medicijnen<sup>11</sup>. Veel ziekten vormen nog een grote bedreiging voor de globale volksgezondheid<sup>12</sup>. Ook bemoeilijkt de verspreiding van antibioticaresistente bacteriën het behandelen van infectieuze ziekten. Farmaceutische en biotechnologische bedrijven moeten aanpassen aan de toenemende vraag naar nieuwe medicijnen. Onderzoek naar nieuwe omgevingen die habitat bieden voor niet-ontdekte soorten kan voordelig zijn. Echter, wordt er steeds minder onderzoek gedaan naar natuurlijke middelen<sup>13</sup>. Daarbovenop is de biodiversiteit (variatie van alle levende organismen) van ecosystemen al decennia lang aan het afnemen, onder andere door de opwarming van de aarde, vervuiling, overexploitatie, en invasieve soorten<sup>14</sup>. Tussen 1970 en 2016 is de populatiegrootte van zoogdieren, vogels, amfibieën, reptielen en vissen met 68% afgenomen<sup>14</sup> (fig. 3). Veel soorten planten, dieren, en insecten worden met uitsterven bedreigd. Dit heeft tot gevolg dat veel potentiële medicijnen misschien al verdwijnen voordat men kans heeft om deze te ontdekken. De potentiële therapeutische waarde van veel organismen is nog niet onderzocht; zo zijn >90% van de chemische verbindingen



Figuur 3: Afname van de biodiversiteit.

Bron: WWF



aanwezig in mariene soorten onontdekt<sup>7</sup>.

Ook de hoeveelheid luisaards is aan het afnemen, waarbij

sommige soorten worden bedreigd als gevolg van habitatverlies door ontbossing<sup>15</sup>. Het tropisch regenwoud dient als een belangrijke 'hot spot' voor biodiversiteit, en het verkleinen van dit gebied heeft veel effect op de ontdekking van farmaceutische waarde.

De link tussen biodiversiteit en de ontdekking van nieuwe medicatie wordt verder gedemonstreerd door Gloer *et al.* (1995). Hier werd gevonden dat productie van secundaire metabolieten door schimmels wordt beïnvloed door selectieve druk vanuit de omgeving<sup>16</sup>. Omgevingen met veel verschillende soorten, ofwel een hoge biodiversiteit, vormen een goede potentiële bron voor bioactieve metabolieten die gebruikt kunnen worden voor medicijnontwikkeling.

farmaceutische ontwikkeling. Door humane handel, consumptie en populatiegroei is de biodiversiteit de laatste jaren enorm afgenomen. Dit resulteert in verlies van veel soorten dieren, planten en andere organismen<sup>14</sup>. Niet alleen heeft dit effect op de ontdekking van nieuwe medicijnen, maar ook op vele andere aspecten van ons leven, zoals ons landgebruik, onze voeding en de verspreiding van infectieuze ziektes<sup>14</sup>. Mens, dier, en milieu zijn onlosmakelijk verbonden met elkaar. Het is uiterst belangrijk om onszelf niet los te zien van dit alles, maar juist als deel te zien van het ecosysteem. Zo kunnen we focussen op de conservatie van dieren- en plantensoorten, het transformeren van ons consumptiepatroon en de balans terugvinden in ons ecosysteem.

## Conclusies

De natuur heeft ons veel te bieden, zeker op het vlak van

## Referenties

1. Pauli JN, Mendoza JE, Steffan SA, Carey

- CC, Weimer PJ, Peery MZ. A syndrome of mutualism reinforces the lifestyle of a sloth. *Proc Biol Sci.* 2014 Jan 22;281 (1778):20133006.
2. Higginbotham S, Wong WR, Linington RG, Spadafora C, Iturrado L, Arnold AE. Sloth hair as a novel source of fungi with potent anti-parasitic, anti-cancer and anti-bacterial bioactivity. *PLoS One.* 2014 Jan 15;9 (1):e84549.
  3. Montgomery GG, Sunquist ME. Habitat selection and use by two-toed and three-toed sloths. In *The ecology of arboreal folivores* (ed. GG Montgomery), 1978; pp. 329 – 359.
  4. Eddershaw PJ, Beresford AP, Bayliss MK. ADME/PK as part of a rational approach to drug discovery. *Drug Discov Today.* 2000 Sep;5(9):409-414.
  5. Mathur, S., Hoskins, C. Drug development: Lessons from nature (Review). *Biomedical Reports* 6.6 (2017): 612-614.
  6. Aune GJ, Furuta T, Pommier Y. Ecteinascidin 743: a novel anticancer drug with a unique mechanism of action. *Anticancer Drugs.* 2002 Jul;13(6):545-55.
  7. Patrick M. Erwin, Susanna López-Legentil, Peter W. Schuhmann. The pharmaceutical value of marine biodiversity for anti-cancer drug discovery. *Ecological Economics*, Volume 70, Issue 2, 2010, Pages 445-451.
  8. WUR, 2019. Geraadpleegd van <https://www.wur.nl/nl/onderwijs-opleidingen/bachelor/bsc-opleidingen/bsc-biotechnologie/meer-over/penicilline.htm>
  9. Aly AH, Debbab A, Proksch P (2011) Fungal endophytes: unique plant inhabitants with great promises. *Appl Microbiol Biotechnol* 90:1829–1845.
  10. Pascolutti M and Quinn RJ: Natural products as lead structures: chemical transformations to create lead-like libraries. *Drug Discov Today* 19: 215-221, 2014.
  11. Newman DJ, Cragg GM (2012) Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod* 75:311–335.
  12. Dye C, Mertens T, Hirnschall G, Mpanju-Shumbusho W, Newman RD, et al. WHO and the future of disease control programmes. *Lancet* 2013; 381:413– 418.
  13. Lahlou M: The Success of Natural Products in Drug Discovery. *Pharmacol Pharm* 4: 17-31, 2013.
  14. Almond, R.E.A., Grooten M. and Petersen, T. (Eds). *Bending the curve of biodiversity loss. Living Planet Report 2020*, WWF, Gland, Switzerland.
  15. Hirsch A, Chiarello AG. The endangered maned sloth *Bradypus torquatus* of the Brazilian Atlantic forest: a review and update of geographical distribution and habitat preferences [Internet]. *Mammal Review.* 2012; 42( 1): 35-54.
  16. Gloer JB. Chemistry of fungal antagonism and defense. *Can J Bot* 1995; 73(S1):1265–1274.

