

Strona czasopisma: <http://analit.agh.edu.pl/>

# Zabójcze związki chemiczne w świecie zwierząt

## *Deadly chemical compounds in animal kingdom*

Gabriela Porębska, Aleksandra Zalewska

AGH Akademia Górniczo-Hutnicza, Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki, al. Mickiewicza 30, 30-059 Kraków

**ABSTRAKT:** Jednym z mechanizmów obronnych zwierząt lub służących do atakowania ofiary jest stosowanie trucizn i jądów. Przyrodniczy odkryli wiele gatunków, które samodzielnie wytwarzają toksyczne związki chemiczne. Jady oraz trucizny wykorzystywane przez takie osobniki stanowią zazwyczaj mieszaninę różnych związków. Różnorodność toksyn daje naukowcom szereg możliwości aplikacyjnych szczególnie w farmakologii. Jednymi z bardziej interesujących związków są batrachotoksyna, wywarzana przez skórę tropikalnych żab oraz kantarydyna, obecna w pokrywach chrząszczy z rodziny olejcowatych. Batrachotoksyna zaburza pracę kanałów sodowych, a jej badania przyczyniają się do rozwoju neurofizjologii czy biofizyki. Natomiast kantarydyna stosowana jest w medycynie tradycyjnej od wieków w leczeniu chorób skóry, jednakże możliwe jest jej zastosowanie w terapii nowotworów. Wiele innych związków wyizolowanych z trucizn lub jądów wykorzystano do opracowania istniejących leków lub wiąże się z nimi duże nadzieje w najbliższej przyszłości.

**ABSTRACT:** One of the defensive or offensive mechanisms of animals is the use of poisons and venoms. Naturalists have discovered many species that independently produce toxic chemical compounds. The venoms and poisons used by such individuals usually consist of a mixture of different compounds. The diversity of toxins provides scientists with a range of potential applications, especially in pharmacology. Some of the more interesting compounds include batrachotoxin, produced by the skin of tropical frogs, and cantharidin, present in the elytra of beetles from the Meloidae family. Batrachotoxin disrupts the function of sodium channels, and its study contributes to the development of neurophysiology and biophysics. On the other hand, cantharidin has been used in traditional medicine for centuries to treat skin diseases, but its potential application in cancer therapy is also being explored. Many other compounds isolated from poisons or venoms have been used to develop existing drugs or hold great promise for the near future.

**Słowa kluczowe:** jady, trucizny, związki aktywne biologicznie, kantarydyna, batrachotoksyna

### 1. Wstęp

W świecie zwierząt występuje szeroka gama różnych związków chemicznych o właściwościach toksycznych. Ich wytworzenie lub akumulacja w organizmach zwierząt jest przystosowaniem ewolucyjnym i ma na celu obronę, zdobycie pożywienia lub odstraszenie przeciwnika lub drapieżnika. Trucizny mogą powstawać w organizmach w wyniku procesów metabolicznych i być magazynowane w tkankach lub być bezpośrednio pobierane z pożywienia - takie zwierzęta nazywamy wtórnie trującymi [1].

Zwierzęta jadowite wykształciły specjalnie przystosowane narządy oraz gruczoły jadowe. Za pomocą specjalnie zmodyfikowanych organów takich jak zęby jadowe, żądła, kolce, szczękoczułki lub parzydełka mają one możliwość przekazywania toksyny aktywnie do innego organizmu. Jady stanowią broń chemiczną stosowaną przez wiele grup zwierząt takich jak pajęczaki (pająki, skorpiony), owady (błonkówki), mięczaki (ślímaki, głowonogi) lub gady (węże) [2].

W przeciwieństwie do zwierząt jadowitych jako trujące opisujemy takie, które nie potrafią aktywnie przekazać toksyny do innego organizmu [2]. W większości wypadków ma ona bronić je przed drapieżnikami. Toksyna znajdująca się w różnych częściach ciała zwierzęcia przedostaje się do innego organizmu poprzez jego spożycie lub bliski kontakt, w wyniku czego dochodzi do zatrucia. Przykładem zwierząt trujących są niektóre owady, krocionogi, ryby i płazy [1].

Chemia związków używanych przez te zwierzęta opiera się zarówno o różnego rodzaju enzymy, kardiotoksyczne peptydy, proteiny, biogenne aminy, terpeny oraz neurotoksyny. Jady jak i trucizny są mieszaniną różnorodnych związków chemicznych o różnych właściwościach i wpływie na ogólny poziom toksyczności. Jady węży mogą być mieszaniną toksycznych peptydów a ich efekt na organizm ofiary jest zwiększany poprzez występowanie w nich enzymów takich jak fosfolipaza, peptydaza lub proteaza [3].

## 2. Batrachotoksyna

Batrachotoksyna (BTX) to silnie toksyczny alkaloid stereoidowy [4] o wzorze chemicznym  $C_{31}H_{42}N_2O_6$ . Oddziałuje ona na układ nerwowy oraz może prowadzić do zaburzeń pracy serca. Obie toksyny są estrami tego samego alkoholu pregnadienowego. Batrachotoksyna A ma mostek epoksydowy i pierścień oksazapeinowy i charakteryzuje się dużo mniejszą toksycznością w porównaniu do batrachotoksyny B.

Batrachotoksyna wytwarzana jest w skórze kilku gatunków tropikalnych żab z rodzaju *Phyllobates* oraz w skórze, piórach i w mięśniach prążkowanych nowogwinejskich ptaków z rodzaju *Pitohui* [5].

Minimalne śmiertelne dawki dla myszy podawane podskórnie wynoszą od 0.01 do 0.02  $\mu\text{g}/\text{kg}$  masy myszy. W ciele jednego osobnika żab z rodzaju *Phyllobates* (*P. Terribilis*, *P. Bicolor*, *P. Aurotaenia*) można znaleźć nawet od 700 do 1900  $\mu\text{g}$  batrachotoksyny/homobatrachotoksyny [6]. Są one silnymi neurotoksynami ze względu na ich mechanizm działania na kanały sodowe. Batrachotoksyna łączy się i nieodwracalnie otwiera kanały sodowe komórek nerwowych, uniemożliwiając ich zamknięcie, co prowadzi do paraliżu mięśni, w tym wpływa na mięśnia sercowy [7]. U zwierząt laboratoryjnych, którym podano BTX można było zaobserwować silne skurcze mięśni, gwałtowne drgawki, ślinienie oraz duszność, a nawet śmierć przy dawkach poniżej 0.1  $\mu\text{g}$ . W bezpośrednim przeliczeniu dawka śmiertelna dla człowieka wynosi około 180  $\mu\text{g}$ , jednak może ona wynosić nawet 2 do 7  $\mu\text{g}$  gdy podawana podskórnie [6,8].

Batrachotoksyna jest dużo mniej trująca, gdy zostanie podana doustnie, dlatego stosowana w strzałkach w czasie polowań przez Indian nie stanowiła zagrożenia zatrucia [6]. Nie jest znane żadne skuteczne antidotum, ale do leczenia zatrucia batrachotoksyną można wykorzystać pewne środki znieczulające oraz antagonistyczne, które mają na celu odwrócić depolaryzację błony. Inną substancją stosowaną może być tetrodotoksyna, która w sposób antagonistyczny wpływa na przepływ sodu [9].

Główne zastosowanie batrachotoksyny wynika z jej wpływu na kanały sodowe i może posłużyć do lepszego zrozumienia mechanizmów zachodzących w czasie polaryzacji i depolaryzacji błony komórkowej. Batrachotoksyna może służyć do badania zjawisk, którymi zajmują się różne dziedziny takie jak biofizyka, neurofizjologia, farmakologia i chemia organiczna [7].

## 3. Kantarydyna

Kantarydyna to silnie toksyczny dla zwierząt oraz ludzi organiczny związek chemiczny, alkaloid o wzorze ogólnym  $C_{10}H_{12}O_4$  [2]. Kantarydyna produkowana jest głównie przez chrząszcze należące do rodziny *Meloidae* (olejcowate, majkowate) oraz *Oedemeridae* (załęszczycowate) [10]. Szacuje się, że gatunków produkujących kantarydynę jest ponad 1.5 tysiąca. Związek ten obecny jest głównie u samców, a samice posiadają znacznie mniej kantarydyny, gdyż pozyskują ją tylko podczas procesów reprodukcyjnych [11]. Jednym z najbardziej popularnych owadów, znanych z syntezowania kantarydyny jest majka lekarska (*Lytta vesicatoria*), zwana również muchą hiszpańską. Obszar jej występowania obejmuje głównie kraje śródziemnomorskie, ale osobniki majki odnaleziono również w Niemczech, Wielkiej Brytanii oraz Polsce [12]. Kantarydyna obecna jest w hemolimfie chrząszczy i uwalniana jest w sytuacjach stresowych dla owada. Około 5% masy majki lekarskiej to czysta kantarydyna [13]. W obliczu niebezpieczeństwa majka wypełnia tchawki powietrzem i zamyka

przetchlinki, co powoduje rozdęcie pokryw chrząszcza i ich pęknięcie na skutek powstałych naprężeń. Hemolimfa zawierająca toksynę ulega wtedy rozpryskowi [2].

W przypadku kontaktu z kantarydyną dochodzi do podrażnień i zmian zapalnych skóry w postaci zaczerwienienia i bolesnych pęcherzy. Spożycie kantarydyny działa drażniąco na układ pokarmowy i moczowy oraz prowadzi do kłębuszkowego zapalenia nerek i pęcherza moczowego [2]. Co więcej, kantarydyna to silny inhibitor enzymu, uczestniczącego w regulacji metabolizmu, którego zablokowanie wpływa na szereg reakcji istotnych dla życia komórek. Kantarydyna ma również negatywny wpływ na prace serca oraz jest źródłem problemów neurologicznych [10]. Skala objawów zatrucia kantarydyną nasila się wraz z dawką - większe dawki tego związku powodują krwawe wymioty, niewydolność nerek, rozległe uszkodzenia błon śluzowych oraz zaburzenia krzepnięcia krwi [11]. Dawka około 3 mg kantarydyny jest śmiertelna dla człowieka, ze względu na całkowite porażenie układu nerwowego [2]. Antidotum na zatrucie kantarydyną nie zostało opracowane [13].

W przeszłości kantarydyna miała wiele zastosowań. Proszek z toksycznych owadów stanowił jeden ze składników alternatywnej wersji trucizny, zwanej trucizną Medyceuszów lub *aqua tofana*. Sproszkowana mucha hiszpańska była wykorzystywana do przygotowania plastrów dla pacjentów z chorobami reumatycznymi [2]. Kantarydyna obecna w gatunkach chrząszczy lokalnie występujących prawie na całym świecie jest wykorzystywana od wieków w tradycyjnej medycynie. W medycynie chińskiej wysuszone owady *Mylabris* (oparzyk) stosowane są od 2000 lat powszechnie w leczeniu wrzodów, czyraków oraz hemoroidów. Zalecano je również doustnie w przypadkach przepukliny, wścieklizny, do przerwania ciąży oraz jako afrodyzjak. Wśród południowoafrykańskiego ludu Tswana często notowano przypadki śmiertelne, ze względu na zatrucie proszkiem z owadów, który stosowany jest tam nie tylko jako afrodyzjak i środek przerywający ciążę, ale również jako środek do rytualnego oczyszczania krwi. Sam Hipokrates zalecał kantarydynę do leczenia obrzęków. Kantarydyna była również stosowana jako środek moczopędny w weterynarii [11]. Receptury na preparaty z majki lekarskiej w postaci plastrów czy nalewek można również odnaleźć w europejskich farmakopeach z XIX wieku, w których wskazywano ich stosowanie w leczeniu m.in. astmy, zapalenia opłucnej, wścieklizny oraz rzeżączki [12].

Obecnie kantarydyna dopuszczona jest do leczenia brodawek i mięczaków w formie preparatu na skórę. Amerykańska Agencja Żywności i Leków zezwala również na stosowanie 0.7% roztworu kantarydyny w terapii mięczaka zakaźnego [14]. Preparat nakłada się na chorobowo zmienione fragmenty skóry i pozostawia na kilka minut. Mechanizm powstawania pęcherzy, będących wynikiem kontaktu kantarydyny ze skórą polega na jej migracji w głębsze warstwy naskórka - do warstwy kolczystej. Tam obecność kantarydyny powoduje uwolnienie enzymu odpowiedzialnego za degenerację błony desmosomalnej i tzw. wewnętrzne pęcherzenie naskórka. Tak powstałe pęcherze nie pozostawiają blizn. Jednakże nieodpowiedni dobór stężenia kantarydyny w produktach leczniczych lub przypadkowy kontakt z substancją o jej zbyt wysokim stężeniu może spowodować tymczasową arytmie, uwidocznienie późniejszych blizn lub znacznie wydłużyć gojenie [13].

Kantarydyna jest również atrakcyjna dla naukowców opracowujących leki ze względu na szereg innych właściwości, niezwiązanych z jej wpływem na skórę. Wyizolowana z chrząszczy kantarydyna i jej pochodne, wykazują właściwości antyproliferacyjne oraz immunomodulujące. Zdolności immunomodulujące wskazują na potencjalne zastosowanie kantarydyny w zapobieganiu niepożądanym reakcjom immunologicznym, jak np. alergiom lub odrzutom przeszczepów. Potwierdzono również pozytywny wpływ kantarydyny w terapii nowotworów żołądka oraz płuc [15]. Kantarydynę poddaje się również badaniom, mającym na celu potwierdzenie jej skuteczności w terapii malarii i innych chorób pasożytniczych [13]. Duży potencjał terapeutyczny mają również analogi kantarydyny. Jednym z nich jest norkantarydyna, która przy podobnych zdolnościach leczniczych jest mniej toksyczna. Norkantarydyna hamuje przerzuty nowotworów płuc, prostaty i białaczki oraz zdolna jest do zredukowania oporności lekowej nowotworów [15].

## 4. Zastosowania

Zasoby natury w postaci składników aktywnych biologicznie o potencjalnym zastosowaniu medycznym są niezwykle bogate. Wykorzystywanie tych zasobów obecnych w organizmach żywych znane jest od wieków. Przygotowywane dawniej przez ludzi preparaty wykazywały większą lub mniejszą skuteczność terapeutyczną i nierzadko miały wiele skutków ubocznych. Wraz z rozwojem nauki badacze są w stanie te tradycyjne receptury lecznicze udoskonalić, podeprzeć dowodami naukowymi oraz zrozumieć co powoduje dany efekt. Co więcej, obecne technologie pozwalają na odkrycie i wyizolowanie pojedynczych związków o bardzo dużym potencjale leczniczym. Szacuje się, że w latach 1988-2013 połowa używanych farmaceutyków była pochodzenia naturalnego [13]. Szczególnie atrakcyjną grupą zwierząt dla medycyny są organizmy toksyczne oraz jadowite. Wydzielane przez nie substancje są wyjątkowo aktywne biologicznie i ich dokładne zbadanie przyczyniłoby się do dalszego rozwoju medycyny. Opracowano już wiele farmaceutyków na bazie składników jądów czy toksyn, jednakże wciąż większość jest na etapie badań.

### 4.1. Terapia nowotworów

Wiele jądów i trucizn ma właściwości cytotoksyczne, co oznacza, że działają wyniszczająco na różne komórki. Z tego względu poszukuje się w nich związków o możliwym działaniu przeciwnowotworowym. Mechanizm działania takich związków jest różnorodny. Mogą one zapobiegać przerzutom, jak rodostamina z jadu mokasyna gładkiego, która zapobiega agregacji płytek krwi i utrudnia przerzut nowotworu. Białko to zdolne jest również do zahamowania rozrostu guza, na skutek blokowania procesu tworzenia nowych naczyń krwionośnych i dostarczania składników odżywczych do guza. W zupełnie inny sposób działa białko apoksyna 1, wyizolowane z jadu grzechotnika teksańskiego. Białko to wyróżnia fakt, że nie wnika ono do wnętrza komórki nowotworowej. Przypuszcza się, że jego działanie opiera się na zdolności do katalizowania reakcji utleniania aminokwasów. Produktem ubocznym tych reakcji jest nadtlenek wodoru i to właśnie właściwości oksydacyjne nadtlenu powodują uszkodzenie komórek nowotworowych [16]. Wydzielina ze skóry rzekotki złocistej (*Litoria aureus*) zawiera peptyd antymikrobiologiczny, aureinę 1.2, który jest zdolny do bardzo szybkiego wnikania w komórki nowotworowe, zaburzając strukturę błony komórkowej. Potwierdzono skuteczność antynowotworową aureiny 1.2 w przypadku m.in. nowotworu nerki, jajnika, płuc [7]. Działanie cytotoksyczne wykazują również białka z jadu żararki (*Bothrops jararacussu*). Mechanizm ich działania polega na bezpośrednim niszczeniu istniejących komórek nowotworowych, w szczególności komórek białaczki oraz raka piersi [16]. Innym przykładem są chrząszcze z rodzaju żarlinek (*Paederus*), które wytwarzają toksynę zwaną pederyną. Pederyna wykazuje inhibicyjny wpływ na syntezę DNA i białek, dlatego stosowana jest w leczeniu nowotworów [2].

### 4.2. Leczenie chorób neurodegeneracyjnych

Wśród związków naturalnie występujących w jadzie mamb oraz kobr wykryto tzw. toksyny muskarynowe. Są to peptydy zdolne do selektywnego wiązania się z muskarynowymi receptorami acetylocholino. Receptory te mają szczególne znaczenie u osób chorych na Alzheimera oraz Parkinsona – ich ilość i rozkład zmienia się na skutek choroby, co wpływa na zaburzenia pamięci i mowy oraz motorykę. Zablokowanie tych receptorów z użyciem toksyn muskarynowych złagodziłoby objawy tych chorób. Bardzo interesujące są również występujące w jadzie węży białka, będące czynnikami wzrostu nerwów. U wszystkich kręgowców występują podobne białka i ich nieodpowiedni poziom w organizmie może spowodować rozwój choroby neurodegeneracyjnej. Niestety czynnik wzrostu nerwów syntezowany przez węże wywołują wiele skutków ubocznych. Dalsze badania nad tym związkiem mogłyby jednak przyczynić się do opracowania leku skutecznego

nie tylko w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, gdyż białko to wykazało również właściwości przeciwnowotworowe oraz pozytywny wpływ na płodność [16]. W jadzie parzydełkowców (np. w jadzie ukwiału wspaniałego - *Heteractis magnifica*) obecne są peptydy będące inhibitorami proteaz typu Kunitz, które wykazują właściwości neuroprotektcyjne. Z tego względu możliwe jest ich zastosowanie w terapii osób chorych na Alzheimera [17].

#### 4.3. Terapia bólu

Opracowanie nowych substancji przeciwbólowych jest obiektem zainteresowania dużej grupy naukowców. Bada się pod tym kątem wiele jądów i trucizn ze względu na ich częsty silny wpływ na układ nerwowy. Intensywnie poszukiwany jest substytut morfiny, który mógłby być podawany doustnie. Jedną z takich substancji jest peptyd crotalfina z jadu grzechotnika straszliwego (*Crotalus durissus terrificus*), której skuteczność potwierdzono już w testach na zwierzętach [16]. Potencjalnym zastępstwem dla morfiny może również stać się epibatydyna, neurotoksyna z wydzielin skórnych płazów z gatunku drzewołaza trójbarwnego (*Epipedobates tricolor*). Wykazano 200-krotnie większe działanie przeciwbólowe epibatydyny od morfiny. Mechanizm działania epibatydyny różni się od działania morfiny, co tylko zwiększa zainteresowanie naukowców tym związkiem [7].

Toksyny o potencjalnym zastosowaniu medycznym są również produkowane przez mięczaki. Jednym z gatunków jadowitego mięczaka jest stożek tekstylny (*Conus textile*) produkujący neurotoksynę, zawierającą białko XEP-018, które badane jest pod względem właściwości przeciwbólowych [2]. Niewielka ośmiornica z niebieskimi, opalizującymi pierścieniami (*Hapalochlaena*) produkuje jad zawierający tetrodotoksynę, którą wykorzystano do opracowania leków na ból neuropatyczny i łagodzących również objawy zespołu odstawienia opioidów. W przeciwieństwie do innych środków znieczulających tetrodotoksyna wolno przenika barierę krew-mózg, przez co nie powoduje drgawek, zmęczenia oraz utraty koordynacji na skutek upośledzenia ogólnego układu nerwowego [18].

#### 4.4. Leczenie chorób układu krążenia

Jednym z powszechnie dostępnych leków opracowanych po raz pierwszy na podstawie jadu węży jest captopril. Captopril przepisany jest w przypadkach nadciśnienia tętniczego i wpływa on na układ hormonów renina-angiotensyna-aldosteron, który odpowiada właśnie za kontrolowanie ciśnienia. Do poprawnego działania tego układu potrzebny jest enzym ACE, który jest konwertazą angiotensyny – gdy w miejscu aktywnym enzymu znajdzie się angiotensyna dochodzi do zatrzymania soli w organizmie i wzrostu ciśnienia. W jadzie południowoamerykańskiej żararki (*Bothrops jararaca*) wykryto peptyd, teprotide, który również pasuje do miejsca aktywnego enzymu ACE, przez co może blokować negatywne działanie angiotensyny na zbyt wysokie ciśnienie pacjenta. Wykorzystując wiedzę o budowie tego peptydu, opracowano analogiczną cząsteczkę, która stosowana jest właśnie w leku ceptopril [16].

W jadzie grzechotnika teksańskiego (*Crotalus atrox*) oraz żmii rogatej (*Cerastes cerastes*) obecne są fibrynogenazy. Białka te mają działanie antykoagulacyjne i ich funkcją w jadzie jest doprowadzenie do wstrząsu sercowo-naczyniowego ofiary. Właściwości antykoagulacyjne wiążą się natomiast ze zdolnością do rozpuszczania istniejących skrzepów z fibryny, dlatego białka te są skutecznie stosowane u pacjentów z udarem lub niedrożnością tętnic. Stosowane są również inne farmaceutyki oparte na białkach z jądów węży, które zapobiegają agregacji płytek krwi i tworzeniu się skrzepów w naczyniach krwionośnych pacjentów z zespołem wieńcowym [16].

## 5. Podsumowanie

W artykule przedstawiono różne związki chemiczne będące składnikami mieszanin tworzących trucizny i jady, w tym batrachotoksynę i kantarydynę. Te bardzo aktywne biologicznie substancje stanowią dobre źródło nowych antybiotyków oraz leków. Szczególną uwagę poświęca się obecnie neurotoksynom, które z jednej strony pozwalają na lepsze poznanie mechanizmów zachodzących na poziomie neuronów jak i mogą stanowić podstawę leków wykorzystywanych w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych. Wiele tych związków wykazuje bogate możliwości aplikacyjne w medycynie oraz farmakologii, oraz otwiera nowe perspektywy badawcze min. w dziedzinie neurobiologii.

## Literatura

- [1] J. Bajger, Zastosowanie chemii jądów w systematyce płazów i gadów, *Przegląd zoologiczny*, XX, 1, 59 - 64
- [2] T. Kłapeć, G. Kania, Zwierzęta trujące i jadowne. Wybrane przykłady należące do bezkręgowców, *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 2013, Tom 20, nr 1, 102-106
- [3] E. Hodgson, *Toxins and Venoms*, *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Volume 112, Chapter 14, 373 – 415
- [4] P. Honerjager, M. Reiter, The Cardiotoxic Effect of Batrachotoxin, *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 299, 239 – 252 (1977)
- [5] J.P Dumbacher Batrachotoxin, *Encyclopedia of Toxicology* (third Edition) 2014, 371 – 373
- [6] J. Patocka, K. Schwanhauser Wulf, M. V. Marini Palomeque, *Dart Poison Frogs and Their Toxin*, *ASA Monitor* 99-5(74):80-89 (1999)
- [7] I Całkosiński, A Zasadowski, A Bronowicka-Szydełko, K. Dzierzba, E. Seweryn, M Dobrzyński, A. Gamian, Substancje wydzielane przez gruczoły skóry płazów jako nowe źródło antybiotyków i związków biologicznie czynnych, *Postepy Hig Med Dosw*, 209 tom 63, 537 – 548
- [8] Myers C.W., Daly J.W., Malkin B.: A dangerously toxic new frog (Phyllobate) used by Emberá Indians of Western Colombia, with discussion of blowgun fabrication and dart poisoning.. *Bulletin American Museum Nat History*, New York, 1978; 161: Article 2, 311 – 64
- [9] T. Dodd Buttera, M Broderick, *Animals, Poisonous and Venomous*, *Encyclopedia of Toxicology*, Volume 1, 246 – 251
- [10] [https://entomo.pl/artykuly/abcjaloszynski/XIII\\_chemia\\_IV.php](https://entomo.pl/artykuly/abcjaloszynski/XIII_chemia_IV.php) dostęp: 22.02.24
- [11] Moed L, Shwayder TA, Chang MW, *Cantharidin revisited: a blistering defense of an ancient medicine*, *Arch Dermatol*, 2001
- [12] Smakosz AK. Bug as a Drug. *Lytta vesicatoria* L. Applications in Nineteenth Century Official Medicine. *Pharmacog Rev.* 2022;16(31):27-33
- [13] Carlos E. Puerto Galvis, Leonor Y. Vargas Mendez, Vladimir V. Kouznetsov, *Cantharidin-Based Small Molecules as Potential Therapeutic Agents*, *Chem Biol Drug Des* 2013; 82: 477–499
- [14] <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-treatment-molluscum-contagiosum> dostęp 22.04.24
- [15] S. Knutelski, A. Kuryło, E. Knutelska, Dobroczynne owady w zrównoważonym rozwoju. Chrzążcze i motyle w lecznictwie, *Polish Journal for Sustainable Development*, 2019, Tom 23 (1)
- [16] Konrad K. Hus, Aleksandra Bocian, Potencjał farmakologiczny składników jadu węży, *KOSMOS*, 2019, Tom 68, nr 1, 57-64
- [17] D'Ambra I, Lauritano C. A Review of Toxins from Cnidaria. *Mar Drugs*. 2020;18(10):507
- [18] Lago J, Rodríguez LP, Blanco L, Vieites JM, Cabado AG. Tetrodotoxin, an Extremely Potent Marine Neurotoxin: Distribution, Toxicity, Origin and Therapeutical Uses. *Mar Drugs*. 2015 Oct 19;13(10):6384-406