

Melanotan II – illegal livsstilsmedicin til kunstig solbrændthed og øget potens

Melanotan II er et syntetisk, cyklisk heptapeptid, oprindeligt udviklet af kræftforskere som et lægemiddel til beskyttelse mod hudcancer. Lægemiddelstyrelsen har tidligere advaret mod bivirkninger ved illegal brug af stoffet, men alligevel benyttes Melanotan II i Danmark, hvilket bekræftes af massespektrometriske analyser og identifikation af stoffet i konfiskerede hætteglas

Af Torben Breindahl, Klinisk Biokemisk Afdeling, Sygehus Vendsyssel og Allan Stensballe, Sektion for Bioteknologi, Aalborg Universitet

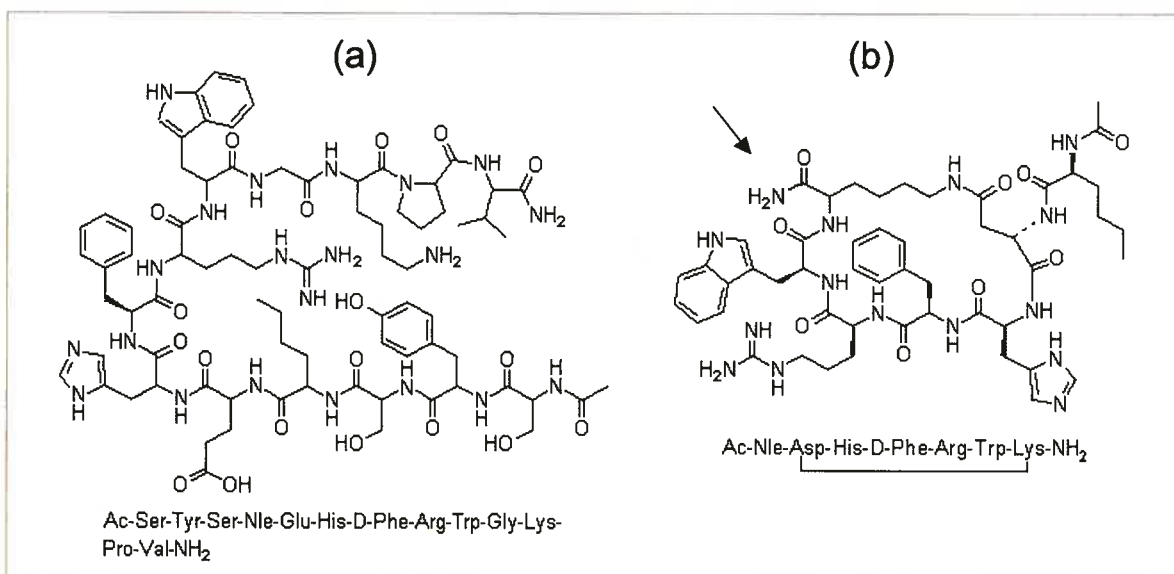
I slutningen af 1980'erne udviklede forskere ved University of Arizona en række unikke, syntetiske derivater af kroppens naturlige α -MSH (melanocyt-stimulerende-hormon), der stimulerer pigmentdannelse i hudens melanocytter [1]. Det viste sig, at to særdeles biologisk aktive, langtidsvirkende og enzymatisk resistente analoger, Melanotan I og Melanotan II (figur 1), kunne frembringe "kunstig solbrændthed" hos raske forsøgspersoner uden lyspåvirkning ved dannelse af en øget mængde eumelanin i huden. Den synergistiske effekt af Melanotan I i kombination med sollys er en hudfarvning, som holder i månedsvis. Grundet den formindskede solesponeringstid for at opnå farvning af huden ved brug af Melanotan I, håbede forskerne i Arizona, at man kunne udvikle et lægemiddel til præventiv beskyttelse mod hudkræft og eksem for individer med hudtyper, der let solskoldes (type I og II). Efter en række kliniske studier i USA og Australien er Melanotan I nu FDA-godkendt under "orphan drug"-lovgivningen i USA til sjældne lidelser som f.eks. porfyri. Det er derimod ikke godkendt som almindeligt lægemiddel, og der har været behov for advarsler imod den "illegale" og ukontrollerede brug af stoffet i befolkningen. Lægemiddelstyrelsen i Danmark har også advaret imod risici og bivirkninger efter subkutan injektion af Melanotan for at opnå kosmetisk solbrændthed [2]. Samtidig pres-

ser firmaet "Clinuvel Pharmaceuticals" på for at udføre opfølgende kliniske studier og godkendelse af Melanotan I som "photoprotective drug" under navnet "Afamelanotide". Vi rapporterer nu et dokumenteret fund af Melanotan II i Danmark.

Melanotan II – et nyt afrodisiakum?

Melanotan II øger hudfarvningen, men samtidig også potensen hos mænd og angiveligt libido hos begge køn. En metabolit af Melanotan II (PT-141), hvor peptidets C-terminal indeholder $-\text{COOH}$ i stedet for $-\text{CONH}_2$, testes nu som lægemiddel under navnet "Bremelanotide". Melanotan II og PT-141 virker modsat andre midler mod erektil dysfunktion (f.eks. Sildenafil) på melanocortin-receptorer i det centrale nervesystem. PT-141 er ikke udviklet til injektion, men som næsespray, og det bliver nu også testet som depotpræparat. Den optimale (daglige) dosis er ofte refereret som 0,16 mg/kg.

Nyhedsmedier og internettet har sammenkædet den solbrunnende og seksualstimulerende effekt under det noget misvisende synonym "Barbie-pillen" (Barbie drug). Pressen postulerede også en vis popularitet af melanotaner i bodybuilderkredse. Avisen BT skrev 11. august 2008, at stoffet antageligt også er et slankemid-



Figur 1.
 (a) Melanotan I;
 (b) Melanotan II.
 Pilen markerer carbamoylgruppen, der er modificeret til carboxylgruppe i PT-141.



Figur 2. Hætteglas indeholdende Melanotan II (modtaget af Klinisk Biokemisk Afdeling, Sygehus Vendsyssel). Bemærk at glassene ikke er etiketterede.

del, hvilket der dog endnu ikke eksisterer videnskabelig dokumentation for.

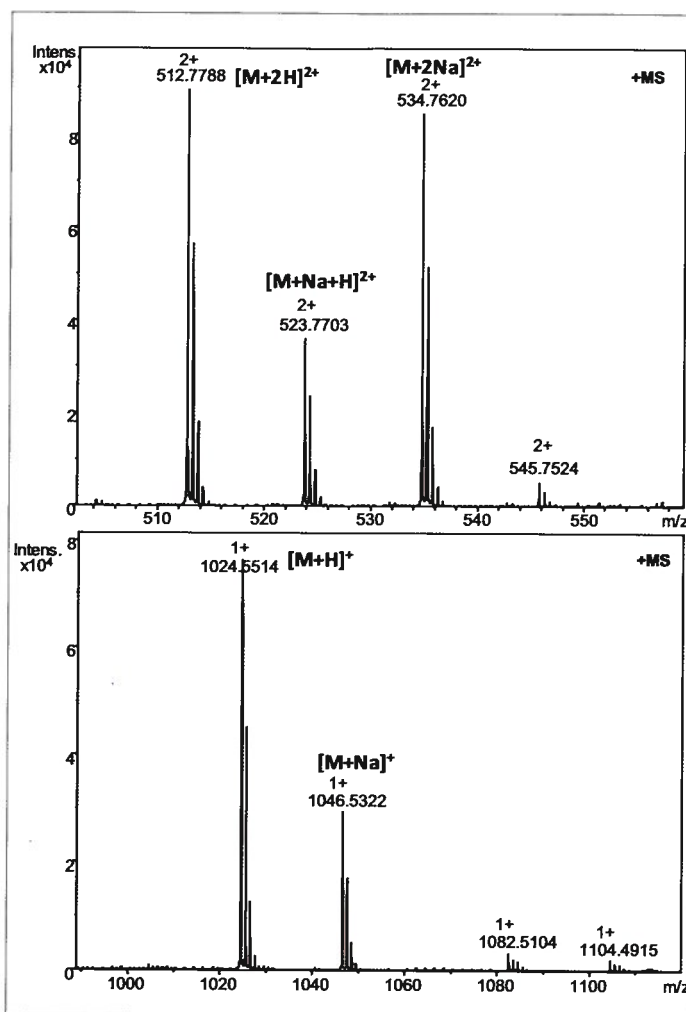
I 2008, samme år som Lægemiddelstyrelsens advarede mod Melanotan, var emnet udgangspunkt for en del artikler i pressen, men siden har det ikke haft mediernes store interesse. På internettet derimod kan stoffet rekvireres illegalt (se bl.a. www.superbrun.com). På www.europetan.com kostede et hætteglas (i marts 2010) med 500 mg Melanotan II ca. 6000 kr.

Fund af Melanotan II i Nordjylland

I Nordjylland har vi i marts 2010 konstateret Melanotan II i beslaglagte hætteglas i forbindelse med misbrugsbehandling, da man formodede, at der var tale om narkotika (figur 2). De indledende kemiske analyser blev udført på Klinisk Biokemisk Afdeling (Sygehus Vendsyssel), som varetager misbrugsanalyser for Region Nord. Laboratoriet råder over tandem kvadrupol massespektrometre (MS/MS) koblet til væsekromatografi, en teknik der tidligere har været præsenteret i detaljer i Dansk Kemi (88; nr. 4, 2007). Med en infusionspumpe og brug af elektropray ioniseringsteknikken kan man direkte analysere en fortynding af hætteglasindholdet. Yderligere analyser blev foretaget ved Sektion for Bioteknologi, Aalborg Universitet med Quadrupole-Time-of-Flight (Q-TOF) massespektrometri med nano-inlet (Bruker MicroTOFq). Fordelen ved dette apparatur er bl.a. den nøjagtige massebestemmelse for ionerne.

Analysedata

Melanotan II er et heptapeptid med bruttoformlen $C_{50}H_{69}N_{15}O_9$ og ses i elektropray-spektre, både i protoniseret form $[M+H]^+$ (m/z 1024.55) og som natrium-addukt $[M+Na]^+$ (m/z 1046.53). Samtidig ses intense dobbeltladede ioner $[M+2H]^{2+}$, $[M+Na+H]^{2+}$ og $[M+2Na]^{2+}$ (figur 3). Den dobbeltladede ion ved m/z 513 er tidligere rapporteret for en HPLC-MS/MS metode til analyse af Melanotan II i plasma og hjernevæv [3]. Nøjagtig massebestem-



Figur 3. Nano elektropray-ionisation massespektrum (nESI-MS) af Melanotan II i konfiskerede hætteglas.

melse af $[M+H]^+$ matchede den teoretisk beregnede molekylvægt inden for 3,3 ppm. En efterfølgende sekvensanalyse ved kollisionsinduceret fragmentering (CID) af den dobbeltladede precursor ion (m/z 513) kunne yderligere bekræfte størstedelen af den primære sekvens og acetylering for heptapeptidet (Ac-Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys-NH₂). Bestemmelse af aminosyresekvenser af cykliske peptider ved tandem-massespektrometri (MS/MS)

Faktaboks:

α -MSH (melanocyt-stimulerende-hormon) stimulerer pigmentdannelse i huden. Det indeholder en bestemt "message sequence" på 4 aminosyrer (His-Phe-Arg-Trp), der er hovedbestemmende for den biologiske aktivitet. Syntetiske peptider, der indeholder varianter af denne sekvens, har vist sig at være særdeles potente og langtidsvirkende. Især har substitution med Norleucin (Nle) og D-phenylalanin (D-Phe) ført til nye forbindelser ("melanotaner"), som kan frembringe "kunstig solbrændthed" samt et potentielt lægemiddel til behandling af seksuelle dysfunktioner hos begge køn:

- *Melanotan I*, lægemiddelnavn: Afamelanotide (CAS Nr. 75921-69-6)
- *Melanotan II* (CAS Nr. 121062-08-6)
- *PT-141*, metabolit af Melanotan II, lægemiddelnavn: Bremelanotide (CAS Nr. 189691-06-3)



Figur 4. Eksempel på internettets "billedokumentation" for melanotaners virkning (original kilde: ukendt).

kan besværliggøres gennem flere og vilkårlige ringåbningsveje. Vi observerer dog en række fragment-ioner af γ -ion-typen samt et markant antal ikke-klassiske fragment-ioner. Med kombinationen af præcis massebestemmelse, bestemmelse af primær sekvens samt fuld overensstemmelse mellem teoretiske og eksperimentelle isotopmønstre af ionerne, betragtes identifikationen af Melanotan II som entydig. Vi deler gerne de eksperimentelle data med andre laboratorier, som måtte have behov for at analysere Melanotan II.

Risici

Det er forudset, at der i befolkningen vil opstå et ønske om at bruge disse nye syntetiske MSH-analoger [4]. Stofferne, deres virkninger (og bivirkninger!) oplevet gennem brugernes egne eksperimenter debatteres ivrigt på bl.a. hjemmesiden www.melanotan.org og dets tilhørende diskussionsforum samt på den danske hjemmeside www.bodyhouse.dk. Det billedmateriale, der er i omløb på internettet, stammer ikke fra kontrollerede forsøg, og man må derfor betvivle ægtheden eller i det mindste være skeptisk, når de vurderes (figur 4). I lighed med illegal brug af andre lægemidler, såsom anabole steroider, er der også bekymring om kvaliteten og renheden af de produkter, der nu er tilgængelige på internettet. Dette gælder både indholdet af aktivt stof, syntetiske urenheder og steriliteten (når produktet injiceres). Der var ingen mærkning på de hætteglas, vi analyserede fra Nordjylland, hvilket er en øget risikofaktor for brugeren. Vi ved ikke, hvor hætteglassene kommer fra. Er det rester fra kliniske afprøvninger eller stammer de fra bioteknologiske laboratorier, der har udset sig en ny, profitabel niche? De helbredsmæssige forhold og farmakologiske langtidseffekter af Melanotan II er ukendte. Korttidseffekter er ansigtsrødmen, kvalme og opkastninger. Der er også rapporteret et tilfælde, hvor injektion af Melanotan medførte dannelse af mindst 60 nye modermærker samt at eksisterende modermærker blev mørkere [5].

Konklusion

Udbredelsen og brugen af Melanotan I og II i befolkningen i Danmark er ikke undersøgt, og hvis stoffet fremstilles og sælges inden for EU, kan det være vanskeligt at spore. Med denne artikel, der dokumenterer, at Melanotan II benyttes i Danmark, ønsker vi at bidrage til en genoptagelse af debatten omkring de syntetiske melanotaner. Fund af hætteglas med Melanotan II i Danmark tyder på, at brugerne ikke viger tilbage for at bruge et stof, som skal injiceres under huden. Så vi formoder, at næsespray-præparater vil få endnu større udbredelse.

Det bliver en stor udfordring for sundhedsmyndighederne at tage stilling til befolkningens stigende ønske om selvmedicinering ved brug af livsstilsmedicin, herunder nu også Melanotan I og II, og samtidig håndtere mængden af misvisende oplysninger.

E-mail-adresser

Torben Breindahl: torben.breindahl@rn.dk

Allan Stensballe: as@bio.aau.dk

Referencer

1. M. E. Hadley og R. T. Dorr. Melanocortin peptide therapeutics: Historical milestones, clinical studies and commercialization. *Peptides* (2006), 27, 921-930. <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=13867>
2. S. Hatzieremia, N. Kostomitsopoulos, V. Balafas og C. Tamvakopoulos. A liquid chromatographic/tandem mass spectroscopic method of the cyclic peptide melanotan-II. Plasma and brain tissue concentrations following administration in mice. *Rapid communications in Mass Spectrometry*, 2007, 21, 2431-2438
3. M. Evans-Brown, R. T. Dawson, M. Chandler og J. McVeigh. Use of Melanotan I and II in the general population. *British Medical Journal*, 2009, 338, 424-425.
4. P. Cousen, G. Colver og I. Helbling. Eruptive melanocytic naevi following melanotan injection. *British Journal of Dermatology*, 2009, 161, 691-720



Rådgivning - software - kurser

Kommende kurser

Temamøde om farligt affald og gods	17. juni
REACH og IUCLID	2. september
CLP klassificering og mærkning	28. september
Toksikologi på en dag	23. september

Danmarks stærkeste på kemiske stoffer og deres effekt på mennesker og miljø



Kontakt Vibeke Salmon
Tel: 4516 9144 - ves@dhigroup.com
www.dhigroup.com