

Terapeutický potenciál fytofarmak ve 21. století



**Prof. RNDr.
 Václav Suchý, DrSc.,
 Veterinární a farmaceutická univerzita v Brně**

Pane profesore, co Vás vedlo k rozhodnutí studovat farmacii a posléze se věnovat přírodním léčivům? Kdo Vás během školních let nejvíce ovlivnil, resp. měl jste nějaký vzor z řad učitelů?

Odmalička mě přitahovaly a stále přitahují informace o poznání přírody. Můj zájem o farmacii zformovali gymnaziální profesori přírodopisu a chemie. Na fakultě jsem začal pracovat ve studentském kroužku organické chemie, později mi prof. Vladimír Homola nabídl možnost diplomovat na farmakognózii. To byl můj první a jediný učitel klasické farmakognózie, nesmírně vlídný a přátelský člověk. Další šli v pořadí rostlinný fyziolog doc. Karel Rada, Dr. Eva Petrů z AV ČR, biochemik prof. Antonín Jindra a nakonec organický chemik prof. Jozef Tomko. Každý mi dal jiný pohled na přírodní látky, každý mě naučil jiné metodiky experimentální práce. A právě tato heterogenita mi později umožnila „dělat“ farmakognózii moderním způsobem. A také jim děkuji, že mě včas navedli na správnou kolej, ne-

nechali mě bloudit ve spleti problematik a otevřeli mi cestu do světa.

Mnohá syntetická léčiva vzešla z původně biogenních molekul, mohl byste zmínit alespoň ta nejvýznamnější?

Přírodní léčiva nebyla jen předlohou pro syntézu, ale některá jsou v současnosti nezastupitelnou surovinou pro parciálně syntetická léčiva. Učebnicovým příkladem předlohy je kokain (*Erythroxylon coca*) a syntetická lokální anestetika eukain, amydrkain, prokain; dalšími příklady jsou tubokurarin (*Chondrodendron tomentosum*) a atracurionium, nebo malouetin (*Malouetia bequaertiana*) a pancuronium. Z morfinu a thebainu (*Papaver somniferum*) se připravují kodein, ethylmorfin, folkodin, nalorfin, oxykodon, butorfanol, naloxon, naltrexon a buprenorfin. Velký význam pro vývoj antimalarik má artemisinin neboli quinghaosu QHS (*Artemisia annua*), který je výchozí látkou pro přípravky Artemether, Paluther a Artesunat. V oblasti cytotatik jde jednak o dimerní indolové alkaloidy vinblastin (VBL) a vincristin (VCR) z *Catharanthus roseus*, z nich připravené vindesin, vinorelbin a vinflunin, jednak o taxol paclitaxel z *Taxus brevifolia*, ze kterého se připravuje Taxotere a další taxoidy. Dalším příkladem je lignan podophyllotoxin (*Podophyllum peltatum*), který byl u vzniku inhibitorů topoisomerasy II teniposidu a etoposidu. Pozornost se věnuje huperzinu (*Huperzia serrata*) a jeho dimerům, které zpomalují neurodegenerativní procesy. Pokládám za vhodné poukázat na využití rostlinných steroidů, např. diosgeninu (r. *Dioscorea*), ze kterého se připravují protizánětlivé steroidy, pohlavní hormony, kontraceptiva a fytohormony. Nelze opomenout řadu průmyslově významných látek, např. pineny, kafr, lignin, vanilin aj.

Kde vidíte současnou pozici a perspektivu látek extrahovaných z léčivých rostlin a hub (např. beta-glukany z hlívy ústříčné)? Jde o dočasnou módní záležitost, nebo o setrvalý trend?

Přibližně 25% léčiv používaných v současnosti je založeno na sekundárních metabolitech rostlin a mikroorganismů, nebo je obsahuje jako součást. Jde buď o látky definované struktury, nebo o standardizované extrakty, u kterých je kvantifikovaná účinná látka, jejíž léčebný účinek byl ověřený. Další skupinu tvoří drogy pro přípravu čajů nebo extraktů, které se používají na bázi empirie. Co se týče beta-glukanů, jde o polysacharidy stimulující přirozenou imunitní odpověď aktivací imunitního systému. Nositelem účinku je β -(1,3/1,6)-D-glukan, který se izoluje z houby hlívy ústříčné (*Pleurotus ostreatus*). Účinky glukanů byly předmětem řady studií, v rámci nichž byly pozorovány pozitivní účinky. Pozornost se zaměřuje i na sacharidová imunomodulancia vyšších rostlin, např. z *Echinacea purpurea*, která vykazuje nespécifickou imunomodulační aktivitu. Pozoruhodné účinky vykazuje triterpenový saponin kyselina kvilajová z kůry jihoamerického stromu *Quillaja saponaria*, na kterou je navázaný rozvětvený oligosacharid. Látka pracovního označení QS-21A zvyšuje účinnost antigenů podaných do těla k vyvolání imunitní odpovědi, umožňuje snížit dávku vakcíny s dosažením většího účinku proti agresivním nemocem.

Čas od času přichází na přetřes problematika umělých sladidel. Dnes však jsou dostupná sladidla získaná z rostlin, jaká (cukerná i necukerná) jsou tedy vhodná k použití v potravinách a léčivých přípravcích?

Dnes je známo asi 1000 molekul vyznačujících se sladkou chutí. Z nich asi 100 bylo zkoumáno z hlediska průmyslové výroby. Mezi nepoužívanější patří sacharosa, glukosa a fruktosa. Zájem o nízkokalorická sladidla narůstá. Syntetická sladidla, např. sacharin, cyklamát, aspartam, acesulfam-K či neotam jsou považována za látky s nepříjemnou pachutí. Použití našly cukerné alkoholy, alditoly, např. mannitol, sorbitol, arabinitol, glu-

citol, maltitol a xylitol. Jde o nízkokalorická sladidla a sladidla pro diabetiky. Do této skupiny také patří Xtend Sucromalt a Xtend Iso-maltulosa, které se připravují enzymatickou konverzí ze sacharosu a maltosy. Při trávení uvolňují energii pomalu a po delší dobu. Někdy se označují jako redukovaná kalorická sladidla nového typu.

Publikace z posledních desetiletí ukázaly dramatický nárůst pozornosti rostlinným extraktům. Dnes se jak v potravinách, tak v léčivých přípravcích využívají následující látky rostlinného původu: **hernandulcin**, monocyklický seskviterpen bisabolenového skeletu, izolovaný z *Lippia dulcis*. Je cca 1000krát sladší než sacharosa. Rostlina byla známa Aztékům pod jménem *Tzonpe-lic xihuitl* ('sladká rostlina') a poprvé ji popsal španělský lékař Francisco Hernández v r. 1570; **steviosid**, glykosidický diterpen získaný ze *Stevia rebaudiana*, 300krát sladší než sacharosa. V Evropě je povolen od roku 2007.

Glycyrrhizin, pentacyklický triterpen, 3-O-diglukuronid glycyrrhetinu, po hydrolyze sladká chuť mizí. Získává se z kořenů *Glycyrrhiza glabra*; je 50krát sladší než sacharosa.

Další skupinu sladkých látek představují proteiny, které jsou přítomné v rostlinách rostoucích v tropických oblastech a dešťových pralesích, např. **thaumatin** z plodů *Thaumatococcus danielli*. Je téměř 100.000krát sladší než sacharosa. Užívá se jako nízkokalorické sladidlo (např. je součástí Natreen), dále **monellin** z plodů *Dioscoreophyllum cumminsii*, který je asi 2000krát sladší než sacharosa. Je termolabilní.

Miraculin je glykoprotein přítomný v plodech *Synsepalum dulcificum*; váže se na receptory pro kyselou chuť, takže i to, co je přirozeně kyselé, chutná sladce.

Použití sladidel v potravinách se řídí nejen vlastnostmi chuťovými, ale také fyzikálními a chemickými (stabilita při různých teplotách a různých hodnotách pH), a samozřejmě hledisky ekonomickými.

V onkologii jsou již po desetiletí používána cytostatika na rostlinné bázi (demekolcin, vinca-alkaloidy, paclitaxel atd.). Existuje dokonce seznam látek, které řadíme mezi inhibitory nádorového růstu. Mohl byste nám o těchto substancích říci něco bližšího?

Všechna cytostatika více či méně inhibují nádorový růst. Z historie je patrné, že mezi prostředky, používanými proti rakovině, byla celá řada rostlin. Dnes víme, že nevykazovaly antiproliferativní účinek. Šlo o slepé hledání. Pokroku bylo dosaženo rozvojem patofyziologie a verifikací chemických kancerogenů v prostředí. Z r. 1947 pochází Berenblumův model (myši), vysvětlující vztah kancerogenů a promotorů. Je

(*Taxus brevifolia*), které inhibují depolymeraci tubulinu, stimulují tvorbu mikrotubulů a brání jejich dezintegraci. Vedle toho, že se prodlužuje mitóza, mají taxoidy radiopotenciační účinek a indukují apoptózu.

V současné době se studují další tři taxoidy získané z kůry *Taxus wallichiana* a taccalolidy, látky steroidní povahy z rostliny *Tacca plantaginea*. Vyvolávají polymeraci mikrotubulů podobně jako taxany, ale bez přímé vazby na tubulin. Funkční důsledky vinca-alkaloidů a taxanů jsou do značné míry podobné.

Mezi látkami, které inhibují polymeraci tubulinu a destabilizují mikrotubuly, jsou cryptophyciny izolované z cyanobakterie rodu *Nostoc* spp. Byly použity v kombinaci s doxorubicinem,

paclitaxelem a deriváty platiny při rakovině prsu a vaječnicků. Dolastatiny jsou peptidy z mořského měkkýše *Dolabella auricularia*, haliochondriny jsou metabolity japonské houby *Halichondria okadai*. Jsou klinicky testovány.

Jiným mechanismem působí skupina látek odvozených od podophylotoxinu z *Podophyllum peltatum*-topotecan, irinotecan, rubitecan a dále etoposid a teniposid. Inhibitorem DNA-topoisomerasy I je kamptotecin, izolovaný z dřeva a z kůry endemických čínských stromů *Camptotheca acuminata* a *Ervatamia*

heyneana. Byly připraveny vhodnější polosyntetické deriváty s nižší toxicitou, např. 9-amino-kamptotecin a látka s označením DX8951, užívané při léčbě kolorektálního a ovariálního karcinomu a malobuněčného karcinomu plic. Irinotecan je ve vodě rozpustná forma prodrug, která je po vstupu do organismu působením karboxyesteráz přeměněná na aktivní složku 7-ethyl-10-hydroxy-kamptotecin. Zkoušejí se další analoga kamptotecinu, např. 9-nitro-kamptotecin (rubitecan), lurtotecan, exatecan, gimitecan a belotecan.

Mezi méně užívaná cytostatika patří homoharringtonin, získaný z jehličnanů východoasijského *Cephalotaxus harringtonia*. Jde o alkaloid s pentacyklickou strukturou. Při leukémiích vykazuje větší aktivitu než vinkristin. Působí jako inhibitor proteosyntézy a DNA a klinicky se využívá při akutní myeloidní leukémii.



poznán proces kancerogeneze, synkancerogeneze a kokancerogeneze.

Stále se zvyšující incidence nádorových onemocnění vyvolala potřebu organizovaného úsilí o nalezení cytostatik. Vznikly různé výzkumné programy, např. v USA byl v r. 1951 založen National Cancer Institute, další programy byly ve Velké Británii, v Japonsku a v Číně. Od roku 1959 se datuje systematický screening rostlinných extraktů, dosud jich bylo vyzkoušeno cca 350 tisíc.

Impulzem pro studium sekundárních metabolitů vyšších rostlin byl objev cytostatických účinků dimerních indolových alkaloidů vinkaleukoblastinu a vinkristinu („vinca-alkaloidy“) z *Catharanthus roseus*. Jde o mitotické jedy, které inhibují polymeraci tubulinu, brání vzniku mikrotubulů, a tím zablokují průběh mitózy v G2/M fázi cyklu. Zcela opačně působí taxoidy

Zvláštní postavení mají tzv. interkalátory, které se vmezežují mezi sousední nukleotidové páry a inhibují replikace i transkripce. Patří sem produkty mikroorganismů, anthracyklinová antibiotika, např. doxorubicin produkovaný *Streptomyces peuceticus*, vykazující vazbu na DNA (interkalace) a současně inhibici topoisomerasy II. Z dalších anthracyklinových antibiotik se využívají idarubicin, daunorubicin, epirubicin a aklarubicin. Jiným produktem mikroorganismu *Streptomyces verticillus* je bleomycin, který vyvolává zlomy v DNA, a tím brání dělení buňky.

Antivaskulárně působící látky ovlivňují cévní zásobení nádorů. Combretastatin z kůry jihoafrického stromu *Combretum caffrum* inhibuje polymeraci mikrotubulů, působí toxicky na proliferující buňky endothelu a vyvolává zastavení vaskularizace v nádorech.

Za zmínku stojí i fotochemoterapie, která využívá schopnost látek po aktivaci světlem určitých vlnových délek uvolňovat volné radikály, čímž se stávají lokálně cytotoxickými. Naděje vkládané do hypericinu (*Hypericum perforatum*) se nenaplnily, a tak zůstalo u používání některých hematoporfyrinových derivátů.

Samostatnou kapitolu představují metabolity mořských organismů, hub a korálů, např. pelorusid, získaný z novozélandské houby *Mycale hentscheli* – vyvolává stabilizaci mikrotubulů. Eleutherobiny ze západoaustralského korálu *Eleutherobia albiflora* jsou diterpenové glykosidy s cytotoxickým účinkem porovnatelným s taxolem.

V posledních letech se ke snížení toxicity cytostatik používají jejich liposomální formy. Patří sem liposomální anthracykliny nebo Nab-paclitaxel vázaný na nanočástice.

Jaká je budoucnost v dané oblasti? Na prvním místě je prevence a zdokonalování jejich metod. Dále je to studium biologických vlastností nádorů a rozvoj genové terapie. Bude pokračovat hledání a vývoj dalších protinádorových léků syntetických, polosyntetických a přírodních, které budou sloužit k přímému terapeutickému použití, jako model pro syntézu (leading compounds), nebo jako výchozí materiál pro přípravu účinnějších derivátů. Vzhledem ke strukturní heterogenitě umožní lépe poznat mechanismus účinku. Cílem chemoterapie zůstane selektivní devitalizace nádorových buněk

Antioxidanty, jako např. pycnogenol nebo katechiny v zeleném čaji, se staly doslova hitem mezi klienty lékáren. Jaký je Váš názor na doplňky stravy s těmito substancemi?

Pokud se něco stane hitem klientů lékáren, svědčí to o výborně vedené reklamě volně prodejného přípravku. Volné kyslíkové radikály se podílejí na iniciaci řady závažných onemocnění. Jak epigallokatechin-3-galát přítomný v zeleném čaji, tak leukocyanidol přítomný v Pycnogenolu vykazují *in vitro* výraznou antioxidační aktivitu. Proto se jich ujal marketing a udělal z nich látky, jejichž konzumací se předejde zdravotním problémům. Z chemického hlediska jde o polyfenoly, schopné tvořit cheláty s kovy, a tím zabránit reakcím,

při nichž se tvoří volné radikály, např. Fentonova reakce. Bohužel, farmakokinetika těchto látek je málo známá a jejich distribuce v organismu rovněž. Jejich pozitivní účinek se může projevit při zánětlivých onemocněních, případně při onemocnění cév.

Antioxidanty ve značné míře obsahuje řada druhů koření. Spatřujete v něm i s ohledem na další léčivé účinky terapeutický potenciál? Mám na mysli např. šafrán a rozmarýn.

Šafrán (*Stigmata croci* – *Crocus sativus*) i rozmarýn (*Rosmarini folium* – *Rosmarinus officinalis*) patří mezi tradiční koření. Pokud se používají v dávkách obvyklých pro koření, terapeutický potenciál v nich nespátřuji. Koření má za úkol oblažovat naše chuťové pohárky, reagovat s receptory pro vnímání chuti a vůně, nebo podpořit či vyvolat příslušné trávicí pochody. Šafrán se používá pro aromatickou pronikavou vůni a lehce hořkou chuť. Barvu dává droze karotenoid krocín, na vůni se podílí safranal. Tinktura se užívá k barvení. Rozmarýn obsahuje silici (mono- a diterpeny), flavonoidy a fenolové kyseliny, ze kterých zájem poutá antioxidačně účinná kyselina rozmarýnová (tríslovina rostlin čeledi *Lamiaceae*). Rozmarýn se tradičně používá ve formě vodných extraktů při GIT poruchách a je součástí choleretik. Vodněalkoholické extrakty se uplatňují v orální hygieně, silice zevně jako derivans při revmatických bolestech. Obě uvedená koření jsou kontraindikována v těhotenství.

Jiná je otázka související s příjmem potravy (větší a nebo opakující se dávky) obsahující biologicky aktivní látky, např. strumigeny. Může se projevit schopnost sekundárních metabolitů ovlivnit biotransformaci xenobiotik a tím jejich toxicitu. V mnoha případech může jít o selektivní účinek na některé enzymy, zvláště na různé formy cytochromu P450. Nezbyvá než doporučit používat koření v přiměřené dávce, která přispěje k tomu, aby se příjem potravy ve vhodném prostředí a v klidu změnil v rituál.

Robert Jirásek, Edukafarm

