

Naftochinony a jejich farmakologické vlastnosti

BABULA P.¹, ADAM V.², HAVEL L.³, KIZEK R.²

¹Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav přírodních léčiv

²Mendlova lesnická a zemědělská univerzita Brno, Agronomická fakulta, Ústav chemie a biochemie

³Mendlova lesnická a zemědělská univerzita Brno, Agronomická fakulta, Ústav biologie rostlin

Došlo: 5. března 2007 / Přijato: 4. dubna 2007

SOUHRN

Naftochinony a jejich farmakologické vlastnosti

Naftochinony představují v přírodě poměrně rozšířené látky fenolického charakteru. Jedná se o produkty bakteriálního, fungálního, stejně jako sekundárního metabolismu vyšších rostlin. Mezi nejrozšířenější patří juglon, lawson a plumbagin. Naftochinony jsou díky širokým farmakologickým účinkům velmi zajímavé látky. Vykazují vysokou cytotoxicitu, rovněž vlastnosti antibakteriální, antifungální, antivirální, antiparazitární, insekticidní, antiflogistické a antipyretické. Dokázány byly také významné farmakologické účinky na kardiovaskulární a reprodukční systém. Mechanismus jejich účinku je velmi široký a komplexní – vážou se k DNA a inhibují procesy replikace, interagují s četnými proteiny (enzymy), a poškozují tak integritu buněčných i mitochondriálních membrán, zasahují do přenosu elektronů na mitochondriálních membránách. Rostliny s obsahem naftochinonů našly využití i v tradičních léčitelstvích některých národů – jsou po dlouhá staletí využívány především v Číně a ve státech Jižní Ameriky, kde nacházejí uplatnění zejména v léčbě nádorových a parazitárních onemocnění.

Klíčová slova: plumbagin – muflon – lawson – naftochinony – farmakologie

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 114–120

SUMMARY

Naphthoquinones and their pharmacological properties

Naphthoquinones are wide-spread phenolic compounds in nature. They are products of bacterial and fungal as well as high-plants secondary metabolism. Juglone, lawsone, and plumbagin are the most widespread compounds. Naphthoquinones display very significant pharmacological properties – they are cytotoxic, they have significant antibacterial, antifungal, antiviral, insecticidal, anti-inflammatory, and antipyretic properties. Pharmacological effects to cardiovascular and reproductive systems have been demonstrated too. The mechanism of their effect is highly large and complex – they bind to DNA and inhibit the processes of replication, interact with numerous proteins (enzymes) and disturb cell and mitochondrial membranes, interfere with electrons of the respiratory chain on mitochondrial membranes. Plants with naphthoquinone content are widely used in China and the countries of South America, where they are applied to malignant and parasitic diseases treatment.

Key words: plumbagin – juglone – lawsone – naphthoquinones – pharmacology

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 114–120

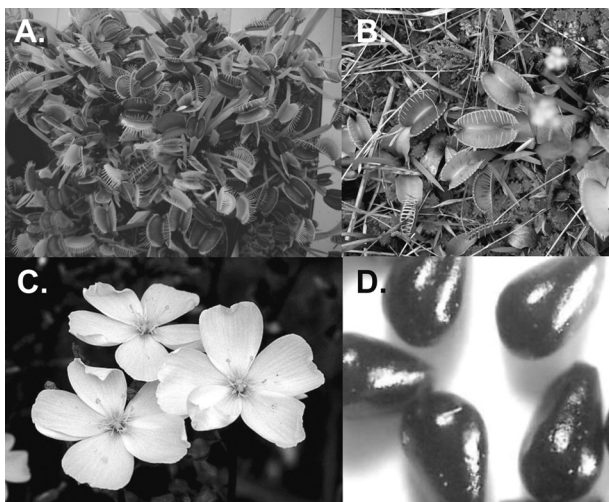
Má

Adresa pro korespondenci:

PharmDr. Petr Babula
Ústav přírodních léčiv FaF VFU
Palackého 1/3, 612 42 Brno
e-mail: petr-babula@email.cz

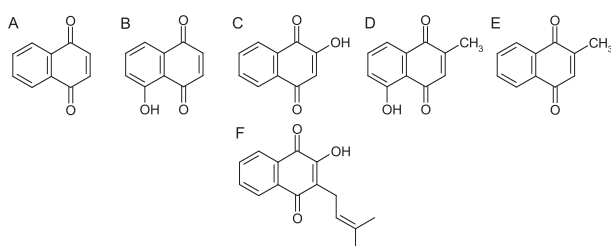
Výskyt naftochinonů v rostlinách

Strukturálně jednoduché naftochinony, zejména deriváty 1,4-naftochinonu, nacházíme u řady vzájemně nepříbuzných čeledí rostlin – z nejvýznamnějších jmenujme čeleď rosnatkovité (*Droseraceae*) (obr. 1), olo-



Obr. 1. *Dionaea muscipula* Ell. (*Droseraceae*) – rostliny z kultivace (A), rostliny z přírody (B), květy (C) a semena (D)

věcovité (*Plumbaginaceae*), ořešákovité (*Juglandaceae*) a netýkavkovité (*Balsaminaceae*), z méně známých čeledí pak *Acanthaceae*, *Avicenniaceae*, *Bignoniaceae*, *Boraginaceae*, *Dioncophyllaceae*, *Ebenaceae*, *Lythraceae* a *Nepenthaceae*¹⁾. Mezi strukturálně nejjednodušší a v přírodě nejrozšířenější naftochinony patří juglon, lapachol, lawson, menadion a plumbagin (obr. 2).



Obr. 2. Struktura některých naftochinonů – 1,4-naftochinon (A), juglon (B), lawson (C), plumbagin (D), menadion (E) a lapachol (F)

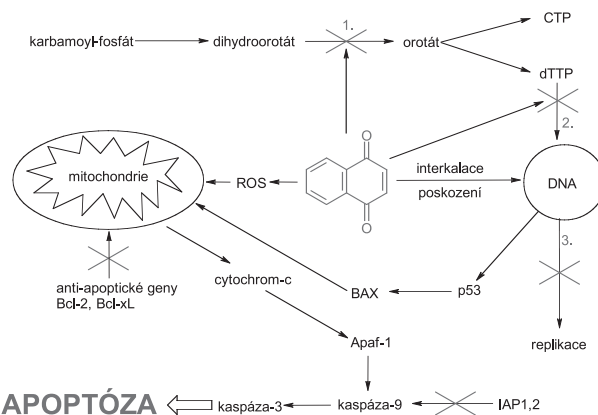
Metabolismus naftochinonů po aplikaci in vivo

Po perorální, intravenózní a dermální aplikaci C-14 značeného juglonu krysám F334 bylo zjištěno, že 40 až 50 % perorální a méně než 20 % dermální dávky bylo absorbováno do 24 hodin od aplikace. Většina perorálně podávaného juglonu byla vyloučena do 24 hodin močí a stolicí, pouze 1–3 % dávky zůstalo v tkáních déle. Nejvíce juglonu bylo vyloučeno ledvinami, zejména ve formě konjugátů: 1,4,5-trihydroxynaftalendiglukuronidu, 1,4,5-trihydroxynaftalenmonoglukuronidu-mono-sulfá-

tu, 2-sulfo-2,3-dihydrojuglonu, 4,8-dihydroxy-1-tetralonmonoglukuronidu a 1,4,5-trihydroxynaftalenmonoglukuronidu²⁾. Farmakologické studie týkající se dalších naftochinonů zatím chybí.

Cytotoxické vlastnosti naftochinonů – testy in vitro na nádorových buněčných liniích

Plumbagin spolu s dalšími naftochinony vykazuje v *in vitro* studiích signifikantní cytotoxický účinek na celou řadu nádorových buněčných linií. Tento účinek byl prokázán na nádorových buněčných liniích HEPA-3B (hepatom), KB (nazofaryngeální karcinom), COLO-25 (adenokarcinom kolonu), HeLa (cervikální epitelální karcinom), HL-60 (akutní myeloblastická leukémie), K-562 (chronické myeloidní leukémie), MCF-7 (plicní adenokarcinom), A459 (lidský nemalobuněčný karcinom plic), HPC (lidský karcinom prostaty) a ME-180 (cervikální epitelální karcinom). Plumbagin v těchto studiích vykázal výrazný cytotoxický efekt na nádorové linie HEPA-3B, COLO-25, A459, ME-180 a HELA³⁻⁵⁾. Otázkou zůstává mechanismus účinku, který není doposud uspokojivě vysvětlen. V experimentech *in vitro* na některých nádorových buněčných liniích bylo dokázáno, že některé naftochinony (β -lapachon, plumbagin) jsou schopny vyvolat apoptózu (programovanou buněčnou smrt)⁵⁾. Z části neobjasněn zůstává mechanismus indukce buněčné smrti – je znám u nádorových buněčných linií HPC, ME-180 a A459; naftochinony generovaly aktivní formy kyslíku, vyvolávaly depleci (ztrátu) potenciálu na mitochondriálních membránách, a tím narušily transport elektronů dýchacího řetězce; následně indukovaly cyklin-dependentní kiny (CDK) a inhibitory p21 (WAF1) a p27 (Kip1), což vedlo k aktivaci kaspasy-7 a následné indukci apoptózy⁶⁾. Jiné práce prokázaly aktivaci kaspasy-3 a kaspasy-9^{7,8)}. Na molekulárně biologické úrovni prokázal plumbagin down-regulaci exprese antiapoptických (IAP1, IAP2, Bcl-2, Bcl-xL, cFLIP, Bfl-1/A1, survivin), proliferativních



Obr. 3. Mechanismus účinku naftochinonů zahrnuje inhibici dihydroorotát dehydrogenasy (1) a inkorporaci thymidinu do DNA (2), dále inhibici některých enzymů replikace DNA – topoizomerasy (3). Naftochinony jsou rovněž schopny generovat reaktivní formy kyslíku (ROS). Ve schématu je vyznačena down-regulace některých antiapoptických genů (rodina Bcl genů, IAP genů).

(cyklin D1 a COX-2) a angiogenních genů (metaloproteinasa-9 a vaskulární endoteliální růstový faktor) a indukci apoptózy⁹⁾ (obr. 3).

Některé práce prokázaly schopnost naftochinonů zasahovat do metabolismu dusíkatých bází nukleových kyselin. Byla prokázána významná inhibice inkorporace thymidinu do DNA nádorových buněk plumbaginem, což se projevilo signifikantním snížením syntézy DNA v nádorových buňkách¹⁰⁾. Deset sloučenin, mezi jinými naftochinony plumbagin, juglon a lawson, byly testovány na inhibici rekombinantní lidské a krysí dihydroorotát dehydrogenasy^{11, 12)}. Tento enzym katalyzuje oxidaci dihydroorotátu na orotát, čtvrtý stupeň biosyntézy pyrimidinů *de novo*; u vyšších eukaryot je tento enzym lokalizován na vnitřní membráně mitochondrií. Výše uvedené naftochinony se ukázaly jako alternativní akceptory elektronů na mitochondriálních membránách (10–30 %). Jako nejúčinnější inhibitor se projevila lawson, který aktivitu enzymu inhiboval až o 50 %¹³⁾.

Naftochinony zasahují rovněž do procesů replikace DNA – řada naftochinonů vykazuje výrazný interkalační efekt do DNA¹⁴⁾ a inhibici enzymů spjatých především s replikací – topoizomeras. Zatímco plumbagin a strukturálně jednoduché naftochinony (šikonin) i složitější pyranonaftochinony (eleutherin, α -lapachon a β -lapachon) inhibují topoizomerasu II¹⁴⁾, jiné, zejména strukturálně složitější bisnaftochinony, inhibují aktivitu enzymu topoizomerasy I¹⁵⁾. Inhibice topoizomerasy II je vysvětlována několika mechanismy: eleutherin a β -lapachon inhibují topoizomerasu II navožením disociace vázaných enzymů na DNA (potřebných pro replikaci DNA), α -lapachon inhibuje iniciaci vazby topoizomerasy II na DNA¹⁶⁾. V buněčných jádrech některých nádorových linií (KB) tak byly vlivem výše uvedených naftochinonů nalezeny vysokomolekulární fragmenty DNA, které nebyly způsobeny aktivitou endonukleas¹⁷⁾. Další studie prokazují možnosti mechanismu účinku naftochinonů v ostatních fázích buněčného cyklu. Byl zjištěn selektivní cytotoxický efekt β -lapachonu v S fázi buněčného cyklu na ovariální buňky křečka, kdy byla identifikována výrazná inhibice enzymu poly(ADP-ribóza)polymerasy (PARP) a následně detekováno poškození chromozomů¹⁸⁾.

Mechanismus cytotoxického působení naftochinonů je tedy komplexní. Značným problémem použití naftochinonů v rámci klinických studií představuje jejich toxicita. Byly ovšem připraveny lékové formy, zejména pak komplexy s β -hydroxypropyl- β -cyklodextrinem, které nevykazují tak výraznou toxicitu^{19, 20)}. V současné době bylo připraveno několik velmi nadějných syntetických derivátů naftochinonů s výrazně cytotoxickými účinky, které by mohly najít své uplatnění v léčbě nádorových onemocnění²¹⁾. Jedná se o komplexy 1,2-naftochinonu s mědí(II), niklem(II), palladiem(II) a platinou(II) se syntetickým thiosemikarbazonem²²⁾, monoarylhrazony α -lapachonu²³⁾, 2-chloro-3-(N-sukcinimidyl)-1,4-naftochinonu²⁴⁾ a 6-(1-acyloxyalkyl)-5,8-dimethoxy-1,4-naftochinonu^{25, 26)}.

Mutagení a antimutagení aktivita naftochinonů

Plumbagin vykazuje antimutagení aktivitu za použití mutagenů (3-nitrofluoren, 3-nitrofluoranthén, 1-nitropyren)

na *Salmonella typhimurium* TA98²⁷⁾. Další naftochinony, zejména syntetický 5,8-dihydroxy-1,4-naftochinon, prokázal inhibici mutagenního efektu 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]chinolinu na *Salmonella typhimurium* TA 98²⁸⁾. Jiné naftochinony mutagení aktivitu vykazují; mutagení aktivitu naftochinonů zvyšuje přítomnost methylskupiny v poloze 2 skeletu (tím je vysvětlován mutagení efekt juglonu), naopak přítomnost methylskupiny v poloze 7 skeletu juglonu mutagení schopnosti snižuje²⁹⁾.

Antimikrobní aktivita a antifungální aktivita naftochinonů

Naftochinony (plumbagin, juglon, lawson) spolu s antrachinony (emodin, rhein) byly testovány na antimikrobní aktivitu na kmeny *Streptococcus*, *Peptostreptococcus* a *Prevotella*. Nejvýraznější antimikrobní efekt projevila jednoznačně plumbagin; zjištěn byl synergický efekt antimikrobního účinku jednotlivých naftochinonů^{30, 31)}. Tento naftochinon prokázal výrazný účinek a synergický efekt s izonikotinhydrazidem (INH) na *Mycobacterium intracellulare*, *M. smegmatis*, *M. xenopii* a *M. chelonae*³²⁾. Jiné práce prokázaly výrazný antimikrobní efekt celé řady naftochinonů (menadionu, juglonu, lawsonu, plumbaginu) na kmeny *Clostridium* a *Escherichia*³³⁾.

Na potenciální antimikrobiální aktivitu byly testovány syntetické 3-hydroxy-2-hydrazino-1,4-naftochinony, odvozené od lapacholu a lapachol. Test prokázal výrazný antimikrobní účinek na nefermentující gram-negativní bacily (deriváty měly vyšší účinek než lapachol), samotný lapachol prokázal tento efekt i na *Klebsiella sp.* a *Proteus mirabilis*, zatímco připravené deriváty tento účinek neměly. Výrazný účinek měly syntetické deriváty na kmeny *Staphylococcus aureus* 001, 003, 004, ATCC 29.213 a na *Staphylococcus epidermidis*, zatímco lapachol tento účinek neměl³⁴⁾. Lapachol jako jedna z obsahových látek *Tabebuia impetiginosa* spolu s plumbaginem, juglonem a lawsonem prokázaly výrazný antimikrobní efekt i na *Helicobacter pylori*³⁵⁾.

Naftochinony vykazují také antifungální aktivitu: šikonin působil výrazně fungicidně, a dokonce výrazněji než flukonazol, na kvasinky *Candida krusei* (s MIC 4 μ g/ml) a *Saccharomyces cerevisiae* (s MIC 4 μ g/ml). Stejnou antifungální aktivitu jako flukonazol vykázal šikonin na *Candida glabrata*. Deoxyšikonin vykázal dokonce čtyřnásobnou aktivitu ve srovnání se standardem na *Candida krusei* a trojnásobnou na *Saccharomyces cerevisiae*. Acetylšikonin a β -hydroxyisovalerylšikonin vykázaly nižší antifungální aktivitu než standard; proti „vláknitým“ houbovým (*Trichosporon cutaneum*) však vykázaly všechny testované naftochinony aktivitu jen slabou³⁶⁾.

Antivirální aktivita naftochinonů

Studie *in vitro* prokázaly inhibiční efekt naftochinonů, zejména lapacholu na aktivaci virového genomu viru Epstein-Barrové^{37, 38)}; vyšší účinek prokázaly 1,4-furanonaftochinony substituované na C-3 dihydropyranovým kruhu fenolickou skupinou. Při testování na incidenci papilomů způsobené virem Epstein-Barrové byl jejich

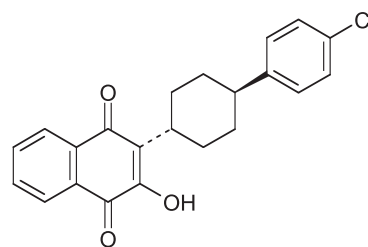
výskyt u kontrolní skupiny myši po 10 týdnech 100%, zatímco u skupiny, kde byl podáván naftochinon avicenol-A, pouze 33%, po 20 týdnech pak 57% ³⁹⁾ Jiná *in vitro* studie prokázala, že dva substituované fungální naftochinony (polyketidový a terpenický derivát 1,4-naftochinonu) inhibují aktivitu HIV-1 integrasy ⁴⁰⁾, další pak inhibují aktivitu RNasy H spjaté s reverzní transkriptasou HIV-1 ⁴¹⁾.

Antiparazitální a insekticidní aktivita naftochinonů

Některé práce prokazují antiparazitální aktivitu 1,4-naftochinonů. Monomerní i dimerní deriváty byly ve studiích *in vitro* testovány na různých vývojových stadiích parazitů *Leishmania* (*L. donovani*, *L. infantum*, *L. enrieti*, *L. major*). Nejvyšší účinnost na intracelulární formu *L. donovani* projeví dimerní 3,3'-dijuglon a 6,6'-dibenzoyloxy-3,3'-biplumbagin. Leishmanicidní aktivita se projevila v závislosti na velikosti substituentu na C₂ uhlíku skeletu monomerních naftochinonů, u dimerních naftochinonů na celkovém stupni substituce. Naftochinony pravděpodobně zasahují do procesů přenosu elektronů na mitochondriálních membránách a způsobují přerušení tohoto elektronového transportu, čímž způsobí narušení energetického metabolismu. To vyvolá inhibici růstu parazitů a jejich zánik ⁴²⁾. V jiné studii projevil výraznou leishmanicidní aktivitu na promastigotní formy *Leishmania donovani* plumbagin spolu se svým hydrochinonovým derivátem a hydrochinonový derivát diospyrinu ⁴³⁾.

V *in vivo* testech byly myši BALB/c, infikované *Leishmania amazonica* nebo *L. venezuelensis*, léčeny vybranými naftochinony, a to plumbaginem (5 nebo 2,5 mg/kg/den), 3,3'-biplumbaginem, 8,8'-biplumbaginem (25 mg/kg/den) nebo Glucantimem® (200 mg/kg/den). Dimerní naftochinony prokázaly slabší antiparazitální efekt na *L. venezuelensis* než Glucantimem®, účinnost plumbaginu a Glucantimu® byly na oba druhy parazitů srovnatelné, kdy výrazně zpomalily vývoj parazitárních stadií. Naopak 8,8'-biplumbagin v dávce 50 mg/kg/den byl více účinný na *L. amazonensis* než Glucantimem® v dávce 400 mg/kg/den. Práce potvrdila vyšší účinnost bisnaftochinonů ⁴⁴⁾.

Plumbagin v *in vitro* testech vykázal výraznou antimalarickou aktivitu ⁴⁵⁾. U nás neregistrovaný přípravek Mepron® s hlavní obsahovou látkou atovaquon, což je derivát 1,4 naftochinonu (obr. 4), je používán v zahraničí jako antiprotozoikum s výrazným účinkem na *Pneumocystis carinii* a *Plasmodium sp.* Mechanismus účinku je vysvětlován účinkem na cytochrom cb1 komplex, kde atovaquon pravděpodobně vystupuje jako inhibitor transportu elektronů, což se v konečném efektu projevuje inhibicí biosyntézy DNA a ATP. Monomerní a dimerní deriváty 1,4-naftochinonu byly testovány jako potenciální antiparazitika na *Trypanozoma cruzi*; jako standart účinnosti byla zvolena krystalová violet. Syntetické naftoimidazoly projeví až 34,8násobnou trypanocidní aktivitu ve srovnání s krystalovou violetí ⁴⁶⁾.



Obr. 4. Atovaquon – trans-2-[4-(4-chlorfenyl)-cyklohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon, C₂₂H₁₉ClO₃

Antiflogistické a antipyretické vlastnosti naftochinonů

Chloroformový, butanolový a vodný extrakt z různých částí rostliny *Lawsonia inermis* (Lythraceae) s hlavním obsahovým naftochinonem lawsonem byly *in vivo* testovány na krysách. Butanolový a chloroformový extrakt prokázaly výrazný efekt antipyretický, antiflogistický a analgetický, vodný efekt žádnou z testovaných vlastností neměl. Antiflogistická aktivita lawsonu se ukázala být srovnatelná s fenylobutazonem ⁴⁷⁾. Signifikantní selektivní cyklooxygenasa-2 (COX-2) inhibiční aktivita (tudíž antiflogistická aktivita) byla určena v případě 1,4-naftochinonů, resp. jejich sodných solí, které byly izolovány z korunních plátků *Impatiens balsamina* (Balsaminaceae) ⁴⁸⁾. U šikoninu a jeho derivátů byl prokázán inhibiční efekt na promoci tumor nekrotizujícího faktoru TNF-α, což se projevilo antiflogistickou aktivitou. Tato byla prokázána ve studiích jak *in vitro*, tak i *in vivo* ⁴⁹⁾.

Naftochinony a kardiovaskulární systém

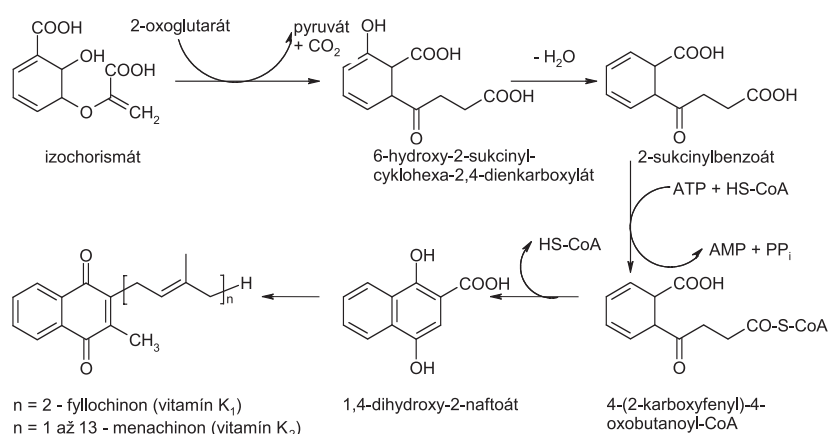
Byla prokázána kardiotonická aktivita plumbaginu ⁵⁰⁾. Plumbagin prokázal při testování na tkáni levé předsíně morčat výrazný inotropní efekt, který dosahoval 65 % hodnoty zjištěné při použití isoprenalinu jako srovnávací látky. Došlo rovněž ke zvýšení krevního tlaku. Mechanismus účinku je vysvětlován inhibicí pumpy sarkoplazmatického retikula pro zpětné vychytávání iontů vápníku ⁵¹⁾.

V jiných studiích plumbagin prokázal schopnost snížit hladinu sérového cholesterolu a LDL částic na hyperlipidemických králících. Hladiny sérového cholesterolu se snížily o 53–86 %, hladiny LDL částic o 61–91 %. Plumbagin prokázal protektivní efekt v ukládání triglyceridů a cholesterolu v játrech a aortě a zmenšoval aterózní pláty v hrudní a břišní oblasti aorty ⁵²⁾.

Byly popsány případy, kdy chronická aplikace lawsonu (barvivo henna, *Lawsonia alba*, Lythraceae) vyvolala prostřednictvím oxidativního stresu erythrocytů hemolytickou anémii ⁵³⁾.

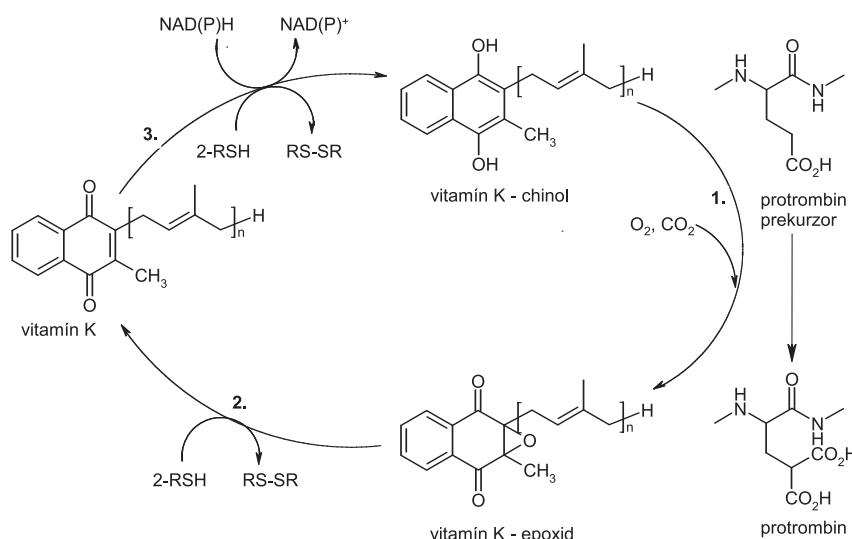
Strukturální analoga naftochinonů – vitaminy skupiny K – a krevní srážlivost

Vitaminy skupiny K, a to vitamin K₁ – fylochinon – jako produkt metabolismu vyšších rostlin a vitamin K₂ –



Obr. 5. Biosyntéza vitaminů skupiny K

Prekurzorem je kyselina izochorismová, které sledem reakcí poskytuje fyllochinon a menachinon. Některé enzymy této biosyntézy nejsou doposud objasněny.



Obr. 6. Vitaminy skupiny K a jejich úloha v procesech krevního srážení – vitamin K γ -glutamyl karboxylasa (1), vitamin K epoxid reduktasa (2), vitamin K reduktasa (3)

menachinon – produkt fungálního a bakteriálního metabolismu, patří mezi významná strukturální analoga 1,4-naftochinonu (obr. 5). Za objasnění jejich struktury byla v roce 1943 udělena Nobelova cena. Tyto látky plní nezastupitelnou funkci při udržování normální hladiny faktorů krevního srážení II, VII, IX a X. K jejich příjmu dochází jednak potravou (konzumací rostlinné stravy – fyllochinon), jednak je běžně syntetizován bakteriemi ve střevě živočichů, dále je deponován v játrech, a vytváří tak pro organismus nezbytnou zásobu (menachinon).

Díky skutečnosti, že vitaminy skupiny K jsou strukturálními analogy naftochinonů, naftochinony mohou ovlivňovat procesy, na kterých se tyto vitaminy podílejí (obr. 6). Některé klinické studie prokázaly signifikantní snížení adhezivity trombocytů a následné zvýšení krvácivosti po podání naftochinonu plumbaginu a extraktu *Plumbago zeylanica* (*Plumbaginaceae*) s hlavním naftochinonem plumbaginem v dávce 2 mg/kg tělesné hmotnosti⁵⁴⁾. Jiné práce prokázaly snížení agregace trombocytů prostřednictvím inhibice adenosindifosfátu, arachidonové kyseliny a PAF faktoru⁵⁵⁾.

Farmakologický vliv naftochinonů na reprodukční systém

Podávání plumbaginu březím samicím potkanů při dávkách 10 mg/kg po dobu 10 dnů vedlo k redukcí počtu zárodků a k úhynu několika samic v důsledku kompetitivní inhibice vitaminu K plumbaginem⁵⁶⁾. Histologicky nebyl prokázán vliv plumbaginu na sliznice uteru, byl však signifikantně inhibován růst grafových folikulů, degenerace zralých folikulů a žlutého tělíska. Závěry studie vedly k vyslovení názoru, že tento efekt je zprostředkován antiovladační aktivitou plumbaginu⁵⁷⁾. V jiné studii plumbagin v p.o. dávce 10 mg/kg podávaným samicím potkanů v průběhu deseti dnů signifikantně snižoval hmotnost jejich vaječníků ve srovnání s kontrolní skupinou⁵⁸⁾. Plumbagin v dávkách 10 mg/kg po dobu 15 dnů výrazně inhiboval páření a prodlužoval trvání menstruačního cyklu. V dávce 5–20 mg/kg dávkovaný od 5. do 11. dne těhotenství vykázal výrazný abortivní efekt. V množství 10 až 20 mg/kg dávkovaný plumbagin 1. až 5. den gravidity výrazně inhiboval implantaci zárodku na

děložní sliznici. Nebyl však pozorován teratogenní efekt plumbaginu ⁵⁹⁾.

Podávání plumbaginu psům i.p. v dávce 10 mg/kg vedlo k indukci testikulárních lézí a nekrotizací. Současně byla zjištěna nižší hmotnost varlat a nadvarlat. Velikost jader epitelu chámovodů a jader Leydigových buněk byla výrazně menší, výška buněk nadvarlat se drasticky snížila ⁶⁰⁾. Perorální podávání plumbaginu samcům potkanů v dávce 10 mg/den po dobu 20 dnů způsobilo snížení hmotnosti semenných váčků a prostat. Výška buněk sekrečního epitelu byla snížena, stejně jako sekrece těmito buňkami ⁶¹⁾.

Naftochinony a lidové léčitelství

V Číně a některých dalších asijských zemích se používají extrakty rostlin rodu *Plumbago* (zejména *P. zeylanica*, *Plumbaginaceae*) p.o. k léčbě rakoviny, revmatoidní artritidy a bolestivé menstruace, zevně pak při léčbě otoků a zhmožděnin. Rostliny rodu *Plumbago* se s oblibou používají i v jiných zemích – ve Francii se dosud používá *Plumbago europaea* ke zmírnění bolestí zubů, jiné druhy jsou oblíbené při léčbě průjemových onemocnění, různých poruch trávení a kožních problémů; používají se i k vyvolání abortu ⁵⁹⁾. Další oblíbenou čínskou drogou je kořen *Lithospermum erythrorhizon* (*Boraginaceae*, lidově zicao) používaný k léčbě vředů, spalniček, bolestí v krku a spálenin ⁶²⁾.

Kůra z kmene bolivijské *Pera benensis* je využívána indiány k léčbě kožní formy leishmaniózy vyvolaná parazitem *Leishmania amazonensis* ⁶³⁾, kůra a dřevo paraguayské *Tabebuia heptaphylla* je v Paraguayi úspěšně používáno k léčbě rakoviny a zánětlivých onemocnění ⁶⁴⁾. Také kůra a plody *Kigelia pinnata* se v Africe používají v léčbě kožních nádorů – melanomů a celé řady bakteriálních infekcí ⁶⁵⁾.

V České republice se v lidové medicíně používaly a stále používají listy a kůra ořešáku černého (*Juglans nigra*, *Juglandaceae*) díky vysokému obsahu tříslovin pro adstringenční, laxativní a detergentní účinky k léčbě kožních chorob, zejména ekzémů, oparů a vředů. Kůra *Juglans cinerea* se používá pro své mírně laxativní účinky proti zácpě. Dlouhou tradici od 13. století má používání různých částí rostlin nebo extraktů rosnatky okrouhlolisté (*Drosera rotundifolia*, *Droseraceae*) při infekčních onemocněních dýchacích cest, jako je nachlazení, bronchitida, kašel a astma ⁶⁶⁾. Při kašli a nachlazení je v České republice používán přípravek Tussilen® kapky, který obsahuje standardizovaný extrakt z výše uvedené rosnatky ⁶⁷⁾.

Jiný druh, *Drosera burmannii*, je v indické tradiční medicíně používán jako účinné rubefaciens, v Jižní Americe zase jiné druhy k léčbě bradavic, kuřích ok, keratóz a k odstranění pih.

LITERATURA

1. Babula, P., Mikelová, R., Adam, V. et al.: Čes. slov. Farm., 2006; 60, 151-159.
2. Chen, L. J., Lebetkin, E. H., Burka, L. T.: Xenobiotica, 2005; 35, 1019-1034.
3. Takashi, T., Atsushi, D., Noboru, T., Minoru, U.: Bull. Chem. Soc. Jpn., 2004; 77, 537-541.
4. Higa, M., Ogihara, K., Yogi, S.: Chemical Pharmaceutical Bulletin, 1998; 46, 1189-1193.
5. Chakrabarty, S., Roy, M., Hazra, B., Bfilattacharya, R.K.: Cancer Letters, 2002; 188, 85-93.
6. Don, M. J., Chang, Y. H., Chen, K. K. et al.: Molecular Pharmacology, 2001; 59, 784-794.
7. Srinivas, P., Gopinath, G., Banerji, A. et al.: Molecular Carcinogenesis, 2004; 40, 201-211.
8. Hsu, Y. L., Cho, C. Y., Kuo, P. L. et al.: Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics, 2006; 318, 484-494.
9. Sandur, S. K., Ichikawa, H., Sethi, G. et al.: Journal of biological chemistry, 2006; 281, 17023-17033.
10. Elangovan, V., Ramamoorthy, N., Balasubramanian, S. et al.: Indian Journal of Pharmacology, 1994; 26, 266-269.
11. Jones, M. E.: Annual Review of Biochemistry, 1980; 49, 253-279.
12. Angermuller, S., Loffler, M.: Histochemistry, 1995; 103, 287-292.
13. Knecht, W., Henseling, J., Loffler, M.: Chemico-Biological Interactions, 2000; 124, 61-76.
14. Fujii, N., Yamashita, Y., Arima, Y. et al.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1992; 36, 2589-2594.
15. Ting, C. Y., Hsu, C. T., Hsu, H. et al.: Biochemical Pharmacology, 2003; 66, 1981-1991.
16. Krishnan, P., Bastow, K. F.: Biochemical Pharmacology, 2000; 60, 1367-1379.
17. Krishnan, P., Bastow, K. F.: Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2001; 47, 187-198.
18. Vanni, A., Fiore, M., de Salvia, R. et al.: Mutation Research, 1998; 401, 55-63.
19. Raja Naresh, R. A., Udupa, N., Uma Devi, P.: J. Pharm. Pharmacol., 1996; 48, 1128-1132.
20. Linares, M., de Bertorello, M. M., Longhi, M.: International Journal of Pharmaceutics, 1997; 159, 13-18.
21. Ravelo, A. G., Estevez-Braun, A., Chavez-Orellana, H. et al.: Current topics in medicinal chemistry, 2004; 4, 241-265.
22. Afrasiabi, Z., Sinn, E., Chen, J. N. et al.: Inorganica Chimica Acta, 2004; 357, 271-278.
23. Renou, S. G., Asis, S. E., Abasolo, M. I. et al.: Pharmazie, 2003; 58, 690-695.
24. Bakare, O., Ashendel, C. L., Peng, H. R. et al.: Bioorg. Med. Chem., 2003; 11, 3165-3170.
25. Song, G. Y., Kim, Y., You, Y. J. et al.: Archiv der Pharmazie, 2000; 333, 87-92.
26. Song, G. Y., Zheng, X. G., Kim, Y. et al.: Bioorg. Med. Chem. Letters, 1999; 9, 2407-2412.
27. Edenharder, R., Tang, X.: Food Chem. Technol., 1997; 35, 357-372.
28. Edenharder, R., Speth, C., Decker, M., Platt, K. L.: Food Research and Technology, 1998; 207, 464-471.
29. Matsushima, T., Muramatsu, M., Yagame, O. et al.: 4th International Conference on Environmental Mutagens. Stockholm, Sweden, 1986.
30. Didry, N., Dubreuil, L., Pinkas, M.: Pharmazie, 1994; 49, 681-683.
31. Tangmouo, J. G., Lontsi, D., Ngounou, F. N. et al.: Bulletin of The Chemical Society of Ethiopia, 2005; 19, 81-88.
32. Mossa, J. S., El-Ferally, F. S., Muhammad, I.: Phytoterapy Research, 2004; 18, 934-937.
33. Park, B. S., Kim, J. R., Lee, S. E. et al.: Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005; 53, 1152-1157.

34. **Oliveira, C. G. T., Miranda, F. F., Ferreira, V. F. et al.:** J. Braz. Chem. Soc., 2001; 12, 229-345.
35. **Park, B. S., Lee, H. K., Lee, S. E. et al.:** Journal of Ethnopharmacology, 2006; 105, 255-262.
36. **Sasaki, K., Abe, H., Yoshizaki, F.:** Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2002; 25, 669-670.
37. **Kapadia, G. J., Balasubramanian, V., Tokuda, H. et al.:** Cancer Letters, 1997; 113, 47-53.
38. **Koyama, J., Morita, I., Kobayashi, N. et al.:** Cancer Letters, 2003; 201, 25-30.
39. **Itoigawa, M., Ito, C., Tan, H. T. W. et al.:** Cancer Letters, 2001; 174, 135-139.
40. **Singh, S. B., Jayasuriya, H., Dewey, R. et al.:** Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology, 2003; 30, 721-731.
41. **Min, B. S., Miyashiro, H., Hattori, M.:** Phytoterapy Research, 2002; 57-62.
42. **Kayser, O., Kiderlen, A. F., Laatsch, H., Croft, L.S.:** Acta Trop., 2000; 77, 307-314.
43. **Hazra, B., Sarkar, R., Bhattacharyya, S. et al.:** Phytoter. Res., 2002; 16, 133-137.
44. **Fournet, A., Barrios, A. A., Munoz, V. et al.:** Tropical Medicine and Parasitology, 1992; 43, 219-222.
45. **Likhitwitayaawud, K., Kaewamatawong, R., Ruandungsi, N., Krungkrai, J.:** Planta Med., 1998; 64, 237-241.
46. **De Moura, K. C. G., Emery, F. S., Neves-Pinto, C. et al.:** J. Braz. Chem. Soc., 2001; 12, 325-338.
47. **Ali, B. H., Bashir, A. K., Tanira, M. O. M.:** Pharmacology, 1995; 51, 356-363.
48. **Oku, H., Ishiguro, K.:** Biol. Phar. Bull., 2002; 25, 658-660.
49. **Staniforth, V., Wang, S. Y., Shyur, L. F., Yang, N. S.:** Journal of Biological chemistry, 2004; 279, 5877-5885.
50. **Itoigawa, M., Takeya, K., Furukawa, H.:** Planta Med., 1991; 57, 317-319.
51. **Floreani, M., Forlin, A., Pandolfo, L. et al.:** J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996; 278, 763-770.
52. **Sharma, I., Gusain, D., Dixit, V. P.:** Ind. J. Physiol. Pharmacol., 1991; 35, 10-14.
53. **McMillan, D. C., Sarvate, S. D., Oatis, J. E., Jollow, D. J.:** Toxicological Sciences, 2004; 82, 647-655.
54. **Vijayakumar, R., Senthilvelan, M., Ravindran, R., Devi, R. S.:** Vascular Pharmacology, 2006; 45, 86-90.
55. **Shen, Z. Q., Dong, Z. J., Cheng, P. et al.:** Planta Med., 2003; 69, 605-609.
56. **Azad Chowdhury, A. K., Sushanta, K. C., Azad Khan, A. K.:** Ind. J. Med. Res., 1982; 76, 99-101.
57. **Kini, D. P., Pandey, S., Shenoy, B. D. et al.:** Ind. J. Exp. Biol., 1997; 35, 374-379.
58. **Santhakumari, G., Suganthan, D.:** Planta Med., 1980; 39, 244.
59. **Premakumari, P., Rathinam, K., Santhakumari, G.:** Ind. J. Med. Res., 1977; 65, 829-838.
60. **Bhargava, S. K.:** Ind. J. Exp. Biol., 1984, 22, 153-156.
61. **Bhargava, S. K.:** Acta Eur. Fertil., 1986, 17(3), 217-219.
62. **Chen, X., Yang, L., Oppenheim, J. J., Howard, O. M. Z.:** Phytoter. Res., 2002, 16.
63. **Fournet, A., Angelo, A., Munoz, V. et al.:** J. Ethnopharmacol., 1992; 32, 159-164.
64. **Schmeda-Hirschmann, G., Papastergiou, F.:** Zeitschrift fur Naturforschung C-A Journal of Biosciences, 2003; 58, 495-501.
65. **Houghton, P. J.:** South Africa Journal of Botany, 2002; 68, 14-20.
66. **Czygan, F. C.:** Sonnentaukraut. In Teedrogen und Phytopharmaka, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1989.
67. **Švihovec, J., Novotná, H., Kašparová, L.:** Pharmindex brevif. Praha, MediMedia Information, spol. s r. o., 2002.

ZPRÁVY

● 5. mezinárodní workshop Drug Delivery Systems

Ve dnech 15.–18. května 2007 se konal na zámku v Třešti 5. mezinárodní workshop „Drug Delivery Systems“. Konference probíhala za účasti významných českých i zahraničních vědců a 80 účastníků z 10 zemí tří světadílů. Odeznělo 24 přednášek, např. prof. Antonína Holého z Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd ČR v Praze, prof. Blanky Říhové z Mikrobiologického ústavu AV ČR, prof. Karla Ulbricha z Ústavu makromolekulární chemie AV ČR, prof. Vladimíra Krále ze Zentivy a.s. Praha, prof. Jindřicha a Pavly Kopečkových z USA, prof. Theresy Allen z Kanady, prof. Andrew

Millera z Velké Británie, prof. Aharonu Gedankena z Izraele, prof. Daniela Schermana z Francie a dalších. Jednací jazykem byla angličtina.

Přednášky byly tematicky rozděleny do několika částí. Největší část přednesených referátů byla věnována polymerovým konjugátům léčiv (6 přednášek), lipozomům určeným pro řízený transport léčiv, především cytostatik a genových terapeutik (5), mikrobublinám (3), dendrimerům (2) a dále vakcínám, inteligentním hydrogelovým nanosystémům, mikrotobolkám, nanočásticím z kopolymerů kyselin mléčné a glykolové a polymerním micelovým asociátům.

Děk za organizaci a možnost finančně výhodné účasti pro studenty DSP českých a moravských univerzit patří prezidentské konference RNDr. Jaroslavu Turánkovi, CSc. z Výzkumného ústavu veterinárního lékařství v Brně.

M. Rabišková