

Dotychczasowy stan badań nad aktywnością farmakologiczną flawonów z rodzaju *Scutellaria*

Katedra i Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Katedry: dr hab. Mirosława Krauze-Baranowska, prof. nadzw.

CURRENT STATE-OF THE ART RESEARCH ON PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF SCUTELLARIA FLAVONES

SUMMARY

Species belonging to a genus *Scutellaria* are a rich source of flavones (wogonin, wogonoside, baicalein and baicalin) possessing differential pharmacological activity – anti-inflammatory, antioxidant, anticancer and antiviral. The article presents biochemical and molecular mechanisms of activity the above mentioned compounds with emphasis on their anticancer action. The anticancer action of wogonin, baicalin and baicalein results from their ability to induce apoptosis of cancer cells and inhibit of cell cycle, what was proved in many *in vitro* and *in vivo* research on cancer cell lines, among others prostate, urinary bladder, colon, leukaemia and myeloma. On the other hand it was proved that free radical scavenging action of *Scutellaria* flavones decides on hepato- and cardioprotective effects. Moreover, against baicalin and baicalein, wogonin has strong anti-hepatitis B virus activity (HBV).

KEY WORDS: SCUTELLARIA – FLAVONES – PHARMACOLOGICAL ACTIVITY – BIOCHEMICAL AND MOLECULAR MECHANISM OF ACTION

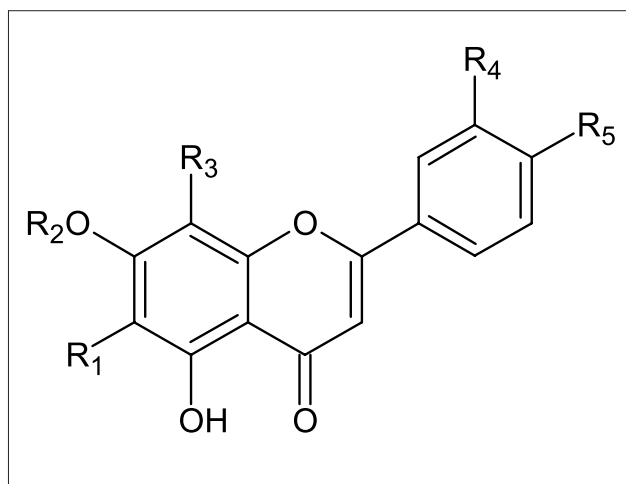
Obecnie szacuje się, że ok. 3/4 związków stosowanych jako leki przeciwnowotworowe, pochodzi ze świata roślinnego (m.in. winblastyna, paklitaksel, podofilotoksyna, kamptotecyna) i w większości wywodzą się one z tradycyjnej medycyny chińskiej (1).

Gatunki z rodzaju *Scutellaria* L. (tarczycyca) są bogatym źródłem flawonów – m.in. wogoniny, wogonosydu, bajkaliny oraz bajkaleiny. Związki te wykazują interesującą aktywność biologiczną – cytostatyczną, cytotoksyczną, przeciwnowotworową, przeciwwirusową oraz przeciwzapalną, przez co stanowią obiekt intensywnych badań naukowych od przeszło 20 lat. Spośród tarczyc do najważniejszych surowców o znaczeniu leczniczym należą *Scutellaria baicalensis* (tarczycyca bajkalska), *S. barbata* (tarczycyca brodata) oraz *S. lateriflora* (tarczycyca bocznokwiatowa). W krajach azjatyckich w warunkach klinicznych wykorzystuje się wyciągi z ziela tarczycy brodatej w leczeniu nowotworów płuc, przewodu pokarmowego i wątroby (2).

Aktywność surowca potwierdzono w wielu badaniach *in vitro* i *in vivo*. Wynika ona z obecności składników bioaktywnych odpowiedzialnych za hamowanie wzrostu szeregu nowotworowych linii komórkowych oraz indukcję apoptozy. Składnikami tymi są w głównej mierze flawony: wogonina, bajkalina i bajkaleina. Związki te występują również w korzeniach tarczycy bajkalskiej i w częściach nadziemnych tarczycy bocznokwiatowej (3, 4). Na polskim rynku farmaceutycznym obecnie dostępne są trzy roślinne produkty lecznicze zawierające wyciąg z korzeni tarczycy bajkalskiej. Są one stosowane w chorobach dziąseł i przyzębia (Baikadent), w stanach zapalnych skóry o różnym podłożu (Baikaderm) oraz w leczeniu podrażnień i pielęgnacji okolic intymnych (Baifem K).

Mechanizmy działania przeciwnowotworowego, przeciwwolnorodnikowego, przeciwzapalnego i przeciwwirusowego flawonów tarczycy rozpoznano na poziomie biochemicznym i molekularnym.

Wzór ogólny flawonów przedstawiono na rycinie 1, natomiast dane dotyczące budowy chemicznej flawonów występujących w rodzaju *Scutellaria* zebrano w tabeli 1.



Ryc. 1. Wzór ogólny flawonów.

Tabela 1. Dane charakteryzujące budowę chemiczną flawonów występujących w rodzaju *Scutellaria*.

Związek	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
bajkalina	OH	kwask glukuronowy	H	H	H
bajkaleina	OH	H	H	H	H
chryzyna	H	H	H	H	H
skutellareina	OH	H	H	H	OH
skutellaryna	OH	kwask glukuronowy	H	H	OH
wogonina (oroksylina B)	H	H	OCH ₃	H	H
7-O-glukuronid wogoniny (wogonozyd)	H	kwask glukuronowy	OCH ₃	H	H
oroksylina A	OCH ₃	H	H	H	H
7-O-glukuronid oroksyliny A	OCH ₃	kwask glukuronowy	H	H	H

Mechanizm aktywności biologicznej wogoniny (5,7-dihydroksy-8-metoksyflawonu)

Związek ten wykazuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwzapalne oraz przeciwwirusowe.

Działanie przeciwnowotworowe

Aktywność przeciwnowotworowa wogoniny w warunkach *in vitro* wynika z jej zdolności do indukcji apoptozy (5). Apoptoza jest programowaną śmiercią komórek i jednym z procesów uczestniczących w utrzymaniu homeostazy organizmu. Głównym efektem apoptozy jest wewnątrzpochodna (związana z mitochondriami) lub zewnątrzpochodna (związana z receptorami) aktywacja kaspaz – enzymów blokujących wiele białek komórkowych. Śmierć komórek wskutek apoptozy również kontroluje szereg białek pro-apoptycznych (Bax, Bad, Bid, Bak) oraz anty-apoptycznych (Bcl-2, Mcl-1, Bcl-x_L) (1, 6). Wobec zdolności tkanki nowotworowej do nieograniczonej proliferacji, indukcja apoptozy komórek nowotworowych stanowi jedną ze strategii terapii przeciwnowotworowej (6).

Spośród dróg indukcji apoptozy przez wogoninę wymienia się hamowanie aktywności jądrowego czynnika transkrypcji (NF-κB), regulatora genów kodujących białka anty-apoptyczne (1). Wskazuje się również na atenuację aktywności czynnika NF-κB w wyniku neutralizacji wolnych rodników przez wogoninę (7). Korzystny wynik terapii skojarzonej TNF-α z wogoniną w leczeniu białaczki jest konsekwencją uwrażliwienia komórek białaczki na apoptozę indukowaną przez TNF-α. Jednocześnie ograniczone zostają efekty uboczne monoterapii (działanie prozapalne TNF-α wobec zdrowych tkanek).

Na liniach komórkowych ludzkiego raka prostaty LNCaP i ludzkiego raka okrężnicy HCT116 wykazano, że wogonina stymuluje ekspresję nowotworowego białka supresorowego p53. Białko p53 w odpowiedzi na czynniki stresowe, np. uszkodzenia DNA, reguluje transkrypcję szeregu genów odpowiedzialnych za blokadę cyklu komórkowego oraz indukuje apoptozę. Proces apoptozy kontrolowany przez wogoninę stanowi kaskadę przemian komórkowych przebiegających w szlaku p53 – PUMA (p53 – zależny modulator apoptozy) – Bax (białko pro-apoptyczne) – cytochrom *c* – kaspaza 9 – kaspaza 3 (8).

Wyjaśniono również mechanizm aktywności wogoniny w zaburzeniach hematologicznych o podłożu nowotworowym (6). Selektywna indukcja śmierci złośliwych komórek T, bez wpływu na normalne limfocyty T, była wynikiem celowanej aktywacji fosfolipazy Cγ1 (PLCγ1) tylko w komórkach zmienionych nowotworowo (produkujących intensywniej rodnik O₂⁻). Aktywacja tego enzymu, powodując wzrost poziomu Ca²⁺ wewnątrzkomórkowego oraz uwalnianie cytochromu *c* z mitochondriów jest kolejną z dróg aktywacji kaspazo-zależnej apoptozy komórek nowotworowych przez wogoninę.

Proces ten decydował również o hamowaniu proliferacji linii komórkowych ludzkiego nowotworu piersi (ER-pozytywnego i ER-negatywnego) (9) oraz mysich linii komórkowych mięsaka S180 (10) zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Ponadto wogonina hamowała proliferację ludzkich linii komórkowych białaczki HL-60, a także była inhibitorem angiogenezy ludzkiego nowotworu żołądka *in vivo* (11).

Obecnie analizowane są mechanizmy działania przeciwnowotworowego wogoniny, wynikające z jej zdolności hamowania cyklu komórkowego. Kolejne

etapy cyklu komórkowego są kontrolowane przez kinazy cyklino-zależne (CDKs) – enzymy, których aktywność regulują cykliny oraz inhibitory kinaz (1). Ekspozycja linii komórkowych ludzkiego nowotworu piersi na wogoninę skutkowała zmniejszeniem całkowitego poziomu białek cykliny D1 (9) i zatrzymaniem cyklu komórkowego na przełomie faz G_0/G_1 (1).

W dawkach 10-200 mg/kg m.c. wogonina znacząco hamowała wzrost i rozwój komórek nowotworowych, nie wywierając działania toksycznego w stosunku do zdrowych komórek badanych zwierząt (1, 6, 8, 9, 11). Jednocześnie obserwowano działanie ochronne wobec tymocytów, których apoptozę stymulowały glukokortykosteroidy o działaniu immunosupresyjnym (12).

Z jednej strony, potwierdzone działanie przeciwnowotworowe, a z drugiej wymagająca wyjaśnienia kwestia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, stwarzają nadzieję na kliniczne wykorzystanie wogoniny lub związków bazujących na strukturze tego flawonu w terapii nowotworów (1).

Działanie przeciwzapalne

W badaniach *in vitro* i *in vivo* w różnych modelach zwierzęcych wykazano zdolność wogoniny do ochrony tkanek przed zapaleniem (1). Działanie przeciwzapalne wogoniny wynika częściowo z hamowania aktywności cyklooksygenazy-2 (COX-2) na poziomie ekspresji genów (13, 14, 15). W przeprowadzonych doświadczeniach (12) skutkiem inhibicji tego enzymu było obniżenie poziomu białek i mRNA cyklooksygenazy-2 w komórkach ludzkiego nowotworu płuc. Nadekspresja COX-2 w tkankach jest związana nie tylko ze stanem zapalnym, ale i z rozwojem nowotworów.

Wogonina w sposób zależny od dawki hamowała w warunkach *in vitro* produkcję prozapalnej prostaglandyny E_2 (PGE_2). W stężeniu 10 μmol stopień inhibicji był porównywalny z hamowaniem produkcji PGE_2 przez indometacynę (15).

Obecnie wogonina jest postrzegana jako potencjalny lek przeciwzapalny pozbawiony działań niepożądanych, typowych dla nieselektywnych inhibitorów cyklooksygenazy.

Wpływ wogoniny na enzymy kaskady kwasu arachidonowego przejawia się również zdolnością ochrony błony śluzowej żołądka przed poalkoholowym uszkodzeniem w następstwie działania przeciwzapalnego i cytoprotekcyjnego. Odnotowano zmniejszenie poziomu kwasu 5S-hydroksyeikozatetraenowego (5S-HETE) – prozapalnego metabolitu szlaku lipooksygenazy (LOX) – oraz wzrost poziomu biosyntezy prostaglandyny D_2 (PGD_2) – jednego z mediatorów przeciwzapalnych (16). Ponadto ujawniono hamowa-

nie przez wogoninę indukowanej lipopolisacharydem (LPS) produkcji tlenku azotu (NO), jako rezultat inhibicji *in vitro* ekspresji genów syntazy tlenku azotu (iNOS) (17).

Dzięki modulującemu, na poziomie ekspresji genów kodujących enzymy, wpływowi wogoniny na produkcję prostaglandyn, leukotrienów i tlenku azotu, zastosowanie związku w leczeniu ostrych i przewlekłych stanów zapalnych wydaje się obiecujące (1).

Działanie przeciwwirusowe

Przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) jest najczęstszą przyczyną marskości i nowotworów wątroby, a skuteczność terapeutyczna stosowanych leków przeciwwirusowych (interferon- α , lamiwudyna i dipiwoksył adefowiru) wciąż nie jest satysfakcjonująca (18).

Wogonina wykazuje zdolność hamowania ekspresji antygenów powierzchniowych wirusa HBV oraz powoduje redukcję formy kolistej i liniowej HBV DNA w teście aktywności endogennej polimerazy HBV DNA, bez działania toksycznego na badaną linię komórkową (20).

Działanie anti-HBV wogoniny *in vitro* potwierdzono *in vivo* (20) w badaniu na myszach transgenicznych zakażonych ludzkim wirusem HBV oraz kaczkach zakażonych kaczym wirusem HBV (DHBV) (20). W modelu „kaczym”, wogonina podana dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c znacząco obniżyła poziom DHBV DNA we krwi i w wątrobie. W modelu „mysim” odnotowano obniżenie poziomu antygeny HbsAg we krwi i w wątrobie, zależnie od stosowanej dawki związku (20). Długo utrzymujący się efekt anti-HBV wogoniny czyni związek potencjalnym kandydatem na lek stosowany w wirusowym zapaleniu wątroby typu B.

Działanie przeciwwirusowe wogoniny i oroksyliny A wykazano również wobec syncytialnego wirusa oddechowego (RSV), odpowiedzialnego za ostre stany zakaźne dróg oddechowych u noworodków i dzieci (21).

Mechanizm aktywności biologicznej bajkaleiny (5,6,7-trihydroksyflawonu) oraz bajkaleiny (7-O-glukuronidu bajkaleiny)

Działanie przeciwnowotworowe

Mechanizm działania przeciwnowotworowego bajkaleiny i bajkaleiny, podobnie jak wogoniny, wynika ze zdolności do indukcji apoptozy komórek nowotworowych i hamowania ich cyklu komórkowego.

Oceniono wpływ bajkaleiny i jej aglikonu bajkaleiny na wzrost i przeżywalność linii komórkowych ludzkiego nowotworu prostaty LNCaP (22). Oba

flawony podwyższyły poziomy komórek w fazie G₁ cyklu komórkowego, w wyższych stężeniach (100 μmol bajkaliny i 50 μmol bajkaleiny), prowadząc do apoptozy komórek nowotworowych *in vitro*, przy czym efekt działania bajkaleiny był zaznaczony silniej. Udowodniono, że poprzez obniżenie poziomu kinazy cyklino-zależnej 1 (CDK1) oraz cykliny B1 – białek regulujących przejście cyklu komórkowego z fazy S do faz G₂ oraz M, bajkaleina blokowała cykl komórek H460 w fazie S (faza syntezy DNA) (23). Jednocześnie obserwowano, że kaspazo-3-zależna indukcja apoptozy przez bajkaleinę była związana z obniżeniem poziomu białka Bcl-2 oraz wzrostem poziomu białek pro-apoptycznych Bax i p53 (23). Z kolei kaspazo-zależna indukcja apoptozy różnych białaczkowych linii komórkowych przez bajkalinę wydaje się być związana jedynie z wpływem na białko Bcl-2, bowiem nie stwierdzono modulującego wpływu bajkaliny na białka pro-apoptyczne (24).

Znacznie silniejsza indukcja apoptozy i hamowanie wzrostu komórek szpiczaka *in vitro* przez bajkaleinę w porównaniu z bajkaliną i wogoniną, było wynikiem hamowania fosforylacji białka IκB-α, skutkującego redukcją aktywności czynnika transkrypcyjnego NF-κB (25).

Badano mechanizmy działania przeciwnowotworowego ekstraktów z różnych gatunków z rodzaju *Scutellaria* i pojedynczych flawonów wykazując, że bajkalina i bajkaleina, w porównaniu do wogoniny i apigeniny, silniej indukowały apoptozę w badanych nowotworowych liniach komórkowych (26). Z drugiej strony wogoninę i apigeninę wyróżniała wyższa aktywność antyproliferacyjna w porównaniu do bajkaliny i jej aglikonu.

Aktywność cytotoksyczna bajkaliny i bajkaleiny wobec szeregu nowotworowych linii komórkowych, m.in. nowotworu prostaty, pęcherza moczowego, białaczki i szpiczaka (22, 24, 25), zachęca do głębszego zbadania mechanizmów działania przeciwnowotworowego obu flawonów. Z drugiej strony, doniesienia o negatywnym wpływie bajkaliny i bajkaleiny na przeżywalność normalnych obwodowych limfocytów T (1), wskazują na konieczność jednoczesnego badania toksyczności tych związków na różnych typach komórek zdrowych.

Działanie przeciwzapalne

Podobnie jak w przypadku wogoniny, działanie przeciwzapalne bajkaliny i bajkaleiny wykazano w doświadczeniach *in vitro* i *in vivo*. Obydwa związki hamowały ekspresję genów kodujących enzymy nadaktywne w stanach zapalnych. Bajkaleina blokowała biosyntezę prostaglandyny E₂ (PGE₂) i leukotrienu

B₄/C₄ (27) poprzez wpływ na cyklooksygenazę i lipo-oksygenazę.

Ponadto związki hamowały indukowaną lipopolisacharydem (LPS) ekspresję białek i mRNA indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS) oraz produkcję tlenu azotu (NO) w makrofagach Raw 264.7 (17, 28). W tym samym modelu doświadczalnym jedynie bajkaleina była inhibitorem ekspresji genów cyklooksygenazy-2 (COX-2) w wyniku blokowania wiązania odpowiednich czynników transkrypcyjnych do DNA (28). W innych badaniach (17) związek nie wpływał na ekspresję genów COX-2. W świetle przedstawionych rozbieżności niezbędne są dalsze badania.

Przebieg chorób o podłożu zapalnym i immunologicznym można regulować ograniczając wytwarzanie chemokin (kluczowych mediatorów stanów zapalnych i zakaźnych) lub hamując ich wiązanie do receptorów powierzchniowych (29). Działanie przeciwzapalne bajkaliny i bajkaleiny może wynikać z ich zdolności wiązania chemokin oraz blokowania funkcji biologicznych tych białek. W przeprowadzonych badaniach bajkalina nie współzawodniczyła z chemokinami o receptor, lecz selektywnie wiązała te białka, szczególnie chemokiny z rodzin CXC (SDF-1α, IL-8), CC (MIP-1β, MCP-2) oraz C (limfotaktyna).

Obecnie badana jest również zdolność obu flawonów do zapobiegania stanom zapalnym poprzez hamowanie aktywacji leukocytów (neutrofilii, monocytów/makrofagów) w następstwie działania przeciwutleniającego (30).

Działanie przeciwwirusowe

Korzeń tarczycy bajkalskiej stosowany był w tradycyjnej medycynie chińskiej w przebiegu przeziębienia i grypy, wirusowym zapaleniu wątroby typu B i C oraz w innych schorzeniach o podłożu zakaźnym (1). Udowodniono, że bajkalina i bajkaleina, główne składniki frakcji flawonoidowej *S. baicalensis*, wykazują silne właściwości przeciwwirusowe.

Bajkalina i bajkaleina hamują replikację wirusa HIV-1 poprzez inhibicję aktywności odwrotnej transkryptazy *in vitro*. Ponadto właściwości anty-HIV-1 bajkaliny wykazano *in vitro* na ludzkich obwodowych komórkach T zakażonych wirusem HIV-1 (1). Obserwowano zdolność bajkaliny do hamowania postępu zakażenia HIV-1 na etapie wnikania wirusa do komórek gospodarza (wpływ na interakcję pomiędzy białkami otoczki wirusowej a komórkowym CD₄ i receptorami chemokin) (31). Podobny efekt wywierała bajkaleina, dlatego obydwie flawony mogłyby posłużyć jako związki wyjściowe dla syntezy nowych leków przeciw wirusowi HIV-1.

Właściwości przeciwwirusowe bajkaliny wykazano również w stosunku do wirusa HTLV-1 (*human T-cell leukemia/lymphoma virus lub human T-lymphotropic virus*). HTLV-1 to onkogenny retrovirus odpowiedzialny za rozwój swoistej białaczki – chłoniaka, a także tropikalnego spastycznego niedowładu kończyn dolnych, w leczeniu których brak jest obecnie skutecznych leków (1). Bajkalina hamowała replikację wirusa HTLV-1 w zakażonych limfocytach B i T, a mechanizm tego działania polegał prawdopodobnie na hamowaniu aktywności odwrotnej transkryptazy retrowirusa *in vitro* (1).

Jednocześnie wykazano, że właściwości anty-HBV bajkaliny i bajkaleiny były znacznie słabsze w porównaniu z wogoniną (1).

Działanie hepatochronne

Właściwości ochronne w stosunku do komórek wątrobowych wyciągów ze *Scutellariae radix* znane były już w medycynie ludowej Chin. Współcześnie wiadomo, że są one wynikiem działania przeciwwolnorodnikowego i przeciwzapalnego, przede wszystkim bajkaliny i bajkaleiny oraz w mniejszym stopniu wogoniny.

Zdolność bajkaliny do ochrony hepatocytów przed uszkodzeniem potwierdzono w licznych eksperymentalnych modelach stanu zapalnego wątroby *in vivo*, indukowanego m.in. acetaminofenem (32), tetrachlorkiem węgla (CCl₄) (33), lipopolisacharydem (LPS) i D-galaktozaminą (D-GalN) (34). Aktualnie uważa się jednak, że mechanizm działania hepatochronnego flawonów na poziomie molekularnym nie został jeszcze w pełni rozpoznany.

Sugerowano, że aktywność hepatochronna bajkaliny w modelu LPS/D-GalN wynika z hamowania produkcji TNF- α , induktora apoptozy hepatocytów we wczesnej fazie zapalenia i czynnika prowadzącego do nekrozy hepatocytów oraz uszkodzenia tkanki wątrobowej w fazie późnej zapalenia (34). Jednocześnie badano możliwość indukcji oksygenazy hemu 1 (HO-1) przez bajkalinę, czego konsekwencją jest hamowanie produkcji prozapalnych cytokin, m.in. TNF- α . Eksperymenty wykazały, że ochrona wątroby przed oksydacyjnym uszkodzeniem wywołanym CCl₄ jest wynikiem indukcji przez bajkalinę ekspresji HO-1 i hamowania mediatorów prozapalnych (TNF- α , COX-2, iNOS oraz NO) (33).

W stanach po przedawkowaniu paracetamolu u myszy, efekt hepatochronny bajkaliny wynikał prawdopodobnie z hamowania aktywności enzymu cytochromu P450 CYP2E1, w wyniku czego metabolit acetaminofenu, tzw. NAPQI, powstawał w mniejszych ilościach (32). Z przeprowadzonych wcześniej badań

(35) nad aktywnością flawonów z korzenia tarczycy bajkalskiej wynika, że oddziałują one z frakcjami mikrosomalnych enzymów wątrobowych. Bajkaleina hamowała aktywność CYP3A4, wogonina natomiast była inhibitorem CYP1A2, mikrosomu odpowiedzialnego za metabolizm wątrobowy wielu leków. CYP1A2 katalizuje reakcje N-demetylacji pochodzących z żywności amin heterocyklicznych, nitrozoamin oraz hetero- i policyklicznych węglowodorów aromatycznych do związków rakotwórczych. Inhibicja tej mikrosomalnej frakcji enzymatycznej przez wogoninę stwarza możliwości zastosowania jej w zapobieganiu toksycznym i/lub karcynogennym efektem związków chemicznych poprzez hamowanie tworzenia reaktywnych produktów pośrednich.

Mechanizmy działania przeciwwolnorodnikowego wogoniny, bajkaliny i bajkaleiny

Badania bioaktywności flawonów wykazały, że siła działania przeciwutleniającego zależy od ich budowy chemicznej. Obecność w strukturze wogoniny, bajkaliny i bajkaleiny wiązania 2, 3-nienasyconego i grupy karbonylowej (C=O) w pierścieniu C, grup hydroksylowych (-OH) w pierścieniu B oraz grupy hydroksylowej w pozycji 5 pierścienia A, decyduje o silnym działaniu przeciwutleniającym (1, 36). Mechanizm działania przeciwutleniającego polifenoli polega na transferze elektronów wolnych rodników oraz działaniu chelatującym jony metali aktywnych w reakcjach redoksowych. Powstałe na skutek neutralizacji wolnych rodników (np. hydroksylowego, ponadtlenkowego) rodniki „fenoksy” są stabilne i nie aktywują dalszych ogniw reakcji wolnorodnikowej (1).

Wskazano na swoiste, lecz zróżnicowane właściwości „zmiatania” wolnych rodników przez flawony, zależne od czasu ich stosowania (36). Najsilniejszą aktywność przeciwwolnorodnikową wykazała bajkaleina, najslabszą – wogonina. Jednocześnie działanie kardioochronne badanych antyoksydantów było najsilniej zaznaczone przy długotrwałym stosowaniu. Zdolność neutralizacji reaktywnych form tlenu przez flawony maleje w szeregu: bajkaleina > bajkalina >> wogonina > wogonozyd, co dowodzi, że najsilniejsze zdolności neutralizacji rodnika DPPH i alkilowego posiadają flawony z ugrupowaniem *o*-di-hydroksylowym w pierścieniu A (37). Uwzględniając właściwości przeciwwolnorodnikowe flawonów wydaje się, że mogą one skutecznie chronić komórki nerwowe przez stresem oksydacyjnym oraz peroksydacją lipidów i mogłyby być stosowane w zapobieganiu chorobom o podłożu neurodegeneracyjnym lub związanych z nadprodukcją wolnych rodników tlenowych (38).

Wykazano, że rodniki „fenoksy” generowane przez peroksydazę mogą zachowywać się jak prooksydanty, prowadząc do utleniania glutationu (GSH) i białek tiolowych. Spadek poziomu zredukowanego GSH w komórkach zmienionych nowotworowo jest jednym z sygnałów do indukcji ich apoptozy. Wogonina, bajkalina i bajkaleina obniżały poziom glutationu w liniach komórkowych ludzkiego nowotworu wątroby, co wskazuje, że właściwości prooksydacyjne mogą również uczestniczyć w ich działaniu przeciwnowotworowym (1, 4).

Systematycznie rozszerzana w ciągu ostatnich 20 lat wiedza o działaniu farmakologicznym wogoniny, bajkaliny i bajkaleiny klasyfikuje te związki w grupie skutecznych induktorów apoptozy komórek nowotworowych, o dużym potencjale prewencyjnym oraz właściwościach przeciwzapalnych, przeciwutleniających i przeciwwirusowych. Wysoka toksyczność tych związków w stosunku do komórek nowotworowych, przy braku lub niewielkiej cytotoxycznosci w stosunku do komórek zdrowych stwarza nadzieję na uzyskanie nowych leków przeciwnowotworowych.

Piśmiennictwo

1. Li-Weber M. New therapeutic aspects of flavones: The anticancer properties of *Scutellaria* and its main active constituents wogonin, baicalin and baicalin. *Cancer Treat Rev* 2009; 35:57-68. 2. Yin X, Zhou J, Jie C i wsp. Anticancer activity and mechanism of *Scutellaria barbata* extract on human lung cancer cell line A549. *Life Sci* 2004; 75:2233-44. 3. Lee TK, Lee DK, Kim DI i wsp. Inhibitory effects of *Scutellaria barbata* D. Do on human uterine myeloma smooth muscle cell proliferation through cell cycle analysis. *Int Immunopharmacol* 2004; 4:447-54. 4. Powell CB, Fung P, Jackson J i wsp. Aqueous extract of herba *Scutellariae barbatae*, a Chinese herb used for ovarian cancer, induces apoptosis of ovarian cancer cell lines. *Gynecol Oncol* 2003; 91:332-40. 5. Yu JQ, Liu HB, Tian DZ i wsp. Changes in mitochondrial membrane potential and reactive oxygen species during wogonin-induced cell death in human hepatoma cells. *Hepatol Res* 2007; 37:68-76. 6. Baumann S, Fas SC, Giaisi M i wsp. Wogonin preferentially kills malignant lymphocytes and suppresses T-cell tumor growth by inducing PLC γ 1-Ca $^{2+}$ -dependent apoptosis. *Blood* 2008; 111:2354-63. 7. Daniel PT, Fas SC, Baumann S i wsp. Wogonin sensitizes resistant malignant cells to TNF α - and TRAIL-induced apoptosis. *Blood* 2006; 108:3700-6. 8. Lee DH, Kim C, Zhang L i wsp. Role of p53, PUMA, and Bax in wogonin-induced apoptosis in human cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2008; 75:2020-33. 9. Chung H, Jung YM, Shin DH i wsp. Anti-cancer effects of wogonin in both estrogen receptor-positive and -negative human breast cancer cell lines *in vitro* and in nude mice xenografts. *Int J Cancer* 2008; 122:816-22. 10. Wang W, Guo QL, You QD i wsp. The anticancer activities of wogonin in murine sarcoma S180 both *in vitro* and *in vivo*. *Biol Pharm Bull* 2006; 29:1132-7. 11. Lu N, Gao Y, Ling Y i wsp. Wogonin suppresses tumor growth *in vivo* and VEGF-induced angiogenesis through inhibiting tyrosine phosphorylation of VEGFR2. *Life Sci* 2008; 82:956-63. 12. Enomoto R, Sugahara C, Suzuki C i wsp. Wogonin prevents glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis without diminishing its anti-inflammatory action. *J Pharmacol Sci* 2007; 104:355-65. 13. Chen LG, Hung LY, Tsai KW i wsp. Wogonin, a

bioactive flavonoid in herbal tea, inhibits inflammatory cyclooxygenase-2 gene expression in human lung epithelial cancer cells. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52:1349-57. 14. Chi YS, Lim H, Park H i wsp. Effect of wogonin, a plant flavone from *Scutellaria radix*, on skin inflammation: *in vivo* regulation of inflammation-associated gene expression. *Biochem Pharmacol* 2003; 66:1271-8. 15. Wakabayashi I, Kenichi Y. Wogonin inhibits inducible prostaglandin E2 production in macrophages. *Eur J Pharmacol* 2000; 406:477-81. 16. Park S, Hahm KB, Oh TY i wsp. Preventive effect of flavonoid, wogonin, against ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Dig Dis Sci* 2004; 49:384-94. 17. Chen YC, Shen SC, Chen LG i wsp. Wogonin, baicalin, and baicalein inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 gene expressions induced by nitric oxide synthase inhibitors and lipopolysaccharide. *Biochem Pharmacol* 2001; 61:1417-27. 18. Wong VWS, Law MY, Hui AY i wsp. A hospital clinic-based survey on traditional Chinese medicine usage among chronic hepatitis B patients. *Complement. Ther Med* 2005; 13:175-82. 19. Huang RL, Chen CC, Huang HL i wsp. Anti-hepatitis B virus effects of wogonin isolated from *Scutellaria baicalensis*. *Planta Med* 2000; 66:694-8. 20. Guo Q, Zhao L, You Q i wsp. Anti-hepatitis B virus activity of wogonin *in vitro* and *in vivo*. *Antivir Res* 2007; 74:16-24. 21. Ma SC, Du J, But PPH i wsp. Antiviral Chinese medicinal herbs against respiratory syncytial virus. *J Ethnopharmacol* 2002; 79:205-11. 22. Chen S, Ruan Q, Bedner E i wsp. Effects of the flavonoid baicalin and its metabolite baicalein on androgen receptor expression, cell cycle progression and apoptosis of prostate cancer cell lines. *Cell Prolif* 2001; 34:293-304. 23. Leung HWC, Yang WH, Lai MY i wsp. Inhibition of 12-lipoxygenase during baicalein-induced human lung nonsmall carcinoma H460 cell apoptosis. *Food Chem Toxicol* 2007; 45:403-11. 24. Shieh DE, Cheng HY, Yen MH i wsp. Baicalin-induced apoptosis is mediated by Bcl-2-dependent, but not p53-dependent, pathway in human leukemia cell lines. *Am J Chin Med* 2006; 34:245-61. 25. Ma Z, Otsuyama KI, Liu S i wsp. Baicalein, a component of *Scutellariae radix* from Huang-Lian-Jie-Du-Tang (HLJDT), leads to suppression of proliferation and induction of apoptosis in human myeloma cells. *Blood* 2005; 105:3312-8. 26. Parajuli P, Joshee N, Rimando AM i wsp. *In vitro* antitumor mechanisms of various *Scutellaria* extracts and constituent flavonoids. *Planta Med* 2009; 75:41-8. 27. Schapoval EES, Winter de Vargas MR, Chaves CG i wsp. Antiinflammatory and antinociceptive activities of extracts and isolated compounds from *Stachytarpheta cayennensis*. *J Ethnopharmacol* 1998; 60:53-9. 28. Woo KJ, Lim JH, Suh SI i wsp. Differential inhibitory effects of baicalein and baicalin on LPS-induced cyclooxygenase-2 expression through inhibition of C/EBP β DNA-binding activity. *Immunobiol* 2006; 211:359-68. 29. Li BQ, Fu T, Gong WH i wsp. The flavonoid baicalin exhibits anti-inflammatory activity by binding to chemokines. *Immunopharmacol* 2000 49:295-306. 30. Shen YC, Chiou WF, Chou YC i wsp. Mechanisms in mediating the antiinflammatory effects of baicalin and baicalein in human leukocytes. *Eur J Pharmacol* 2003; 465:171-81. 31. Li BQ, Fu T, Dongyan Y i wsp. Flavonoid baicalin inhibits HIV-1 infection at the level of viral entry. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276:534-8. 32. Jang SI, Kim HJ, Hwang KM i wsp. Hepatoprotective effect of baicalin, a major flavone from *Scutellariae radix*, on acetaminophen-induced liver injury in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2003; 25:585-94. 33. Park SW, Lee CH, Kim YS i wsp. Protective effect of baicalin against carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in mice. *J Pharmacol Sci* 2008; 106:136-43. 34. Wan JY, Gong X, Zhang L i wsp. Protective effect of baicalin against lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced liver injury in mice by up-regulation of heme oxygenase-1. *Eur J Pharmacol* 2008; 587:302-8. 35. Kim JY, Lee SY, Kim DH. Effects of flavonoids

isolated from *Scutellariae radix* on cytochrome P-450 activities in human liver microsomes. *J Toxicol Environ Health A* 2002; 65:373-81. **36.** Chang WT, Shao ZH, Yin JJ i wsp. Comparative effects of flavonoids on oxidant scavenging and ischemia-reperfusion injury in cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol* 2007; 566:58-66. **37.** Gao Z, Huang K, Yang X i wsp. Free radical and antioxidant

activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Biochem Biophys Acta* 1999; 1472:643-50. **38.** Chen YC, Chow JM, Lin CW i wsp. Baicalein inhibition of oxidative stress-induced apoptosis via modulation of ERKs activation and induction of HO-1 gene expression in rat glioma cells C6. *Toxicol Applied Pharmacol* 2006; 216:263-73.

otrzymano/received: 14.10.2011
zaakceptowano/accepted: 07.11.2011

Adres/address:

*dr hab. Mirosława Krauze-Baranowska, prof. nadzw.
Katedra i Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych
Wydział Farmaceutyczny
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk
tel.: +48 (58) 349-19-60
e-mail: krauze@gumed.edu.pl