

Rośliny jako źródło środków terapeutycznych

Katedra Biochemii Ogólnej, Uniwersytet Łódzki

Kierownik Katedry: dr hab. Paweł Nowak, prof. nadzw. UŁ

PLANTS AS THE SOURCE OF THERAPEUTIC COMPOUNDS

SUMMARY

The use of plants for medicinal purpose dates back thousands years. Biotechnology medicines, which used plants play an important role in modern pharmacotherapy and treatment or prevention of many different civilization diseases, including cardiovascular disorders, including inhibiting blood platelet activation, lowering cholesterol concentration and blood pressure, and providing antioxidant property, and various cancers. Plants have also antiviral and antibacterial activity. Moreover, different parts of plants (i.e. leaves, fruits) may be the source various compounds, including vitamins and phenolic compounds. Present, about 1/4 all medicines are produced in plants, and biotechnology give a new chance utilizing of biological properties of plants and may be factors of biomedical preparations.

KEYWORDS: BIOPHARMACEUTICS – MEDICINAL PLANTS

Charakterystyka leków chemicznych a biotechnologicznych

Leki biotechnologiczne stanowią 20% wszystkich preparatów farmaceutycznych sprzedawanych na świecie (9). Obecnie około 150 nowych preparatów biotechnologicznych przeszło badania kliniczne i zostało dopuszczonych do sprzedaży i użycia u ludzi (10). Biofarmaceutyki znajdują zastosowanie w diagnostyce, profilaktyce oraz terapii ludzi i zwierząt, ponadto rozszerzyły one możliwości zwalczania wielu chorób, w leczeniu których leki chemiczne były nieskuteczne (11, 12). Dane piśmiennictwa dostarczają wielu określeń biofarmaceutyków. Niektórzy autorzy biofarmaceutyki definiują jako leki oparte na źródle biologicznym, pozyskane w wyniku stosowania metod inżynierii genetycznej (tzw. biologiczne produkty lecznicze), inni rozszerzają ten termin jako odnoszący się do wszystkich środków wytwarzanych przy udziale organizmów żywych, a jeszcze inni zaliczają do tej kategorii wszystkie leki generowane przez sektor biotechnologii (leki biotechnologiczne). Biofarmaceutykami możemy zatem nazwać np. białka lub związki chemiczne uzyskiwane w systemach biologicznych za pomocą metod biotechnologicznych, w tym manipulacji genetycznych (np. rekombinowane białka, przeciwciała monoklonalne), jak również surowce pozyskiwane od żywych organizmów bez stosowania technik inżynierii genetycznej (czynniki krzepnięcia krwi, metabolity wtórne).

Modelowa definicja biofarmaceutyków, używana w dyscyplinach badawczych oraz w przemyśle, charakteryzuje te substancje lecznicze jako farmaceutyki będące produktami biologicznymi, których podłożem jest układ biologiczny i są one wytwarzane z użyciem technik biotechnologicznych, w odróżnieniu od tradycyjnych farmaceutyków uzyskiwanych w wyniku procesów chemicznych (13).

Leki biofarmaceutyczne różnią się od tradycyjnych środków chemicznych pod wieloma względami, m.in. źródłem, sposobem wykrywania, strukturą, składem, mechanizmem działania oraz metodą wytwarzania (11, 14). W związku z tym, że biofarmaceutyki

Wstęp

Na przestrzeni kilkunastu ostatnich lat obserwowane jest odrodzenie się zainteresowania roślinami leczniczymi spowodowane rosnącymi cenami tradycyjnych leków chemicznych oraz ich niewystarczającą skutecznością w leczeniu wielu chorób (1). Rośliny okazały się cennym i tanim źródłem, zarówno rekombinowanych białek (wykorzystywanych jako leki i szczepionki), jak również naturalnych metabolitów wtórnych, będących cennymi związkami o wielorakiej aktywności biologicznej (mającymi znaczenie w profilaktyce i leczeniu chorób, m.in. cywilizacyjnych) (2-4).

W celu poprawy wydajności produkcji cennych metabolitów przez organizmy roślinne stosuje się szereg technik biotechnologicznych oraz metod inżynierii genetycznej (5). Produkcja biofarmaceutyków roślinnych jest korzystniejsza niż wytwarzanie tych samych białek w systemach komórek zwierzęcych lub bakteryjnych. Oprócz niższych kosztów i produkcji na skalę przemysłową, istnieje możliwość ekspresji tych substancji w jadalnych częściach roślin, co stanowi obiecującą perspektywę podawania środków leczniczych (zwłaszcza szczepionek) (6-8).

są wytwarzane przez żywe komórki, ich struktura jest dużo bardziej złożona i różnorodna niż leków syntetycznych powstających jako produkty syntezy chemicznych. Leki biotechnologiczne, będące w większości białkami lub polimerami, składają się z dużo większej liczby atomów oraz mają około 100-1000-krotnie większą masę cząsteczkową niż leki chemiczne. Skomplikowana budowa biofarmaceutyków w dużej mierze zależy od przyjmowanej przez nie konformacji przestrzennej. Mogą przyjmować struktury drugo-, trzecio-, a także czwartorzędowe. W związku z tym ostateczna postać leków biologicznych jest trudna do odwzorowania na poziomie atomowym w przeciwieństwie do struktury leków chemicznych, którą można przedstawić za pomocą wzoru chemicznego. Wyraźne różnice występują również w mechanizmie działania tych dwóch grup farmaceutyków, leki chemiczne wpływają zwykle tylko na kilka procesów w organizmie, natomiast leki biologiczne, będąc w swojej postaci końcowej mieszaniną różnych lizofarm, wykazują bardziej złożony, wielokierunkowy mechanizm działania.

Duży wpływ na właściwości strukturalne, skuteczność i bezpieczeństwo biofarmaceutyków ma metoda ich wytwarzania. Proces wytwarzania determinuje konformację przestrzenną, wielkość, oddziałuje również na tworzenie się polimerów, agregację cząsteczek, powstawanie wewnątrz- i międzylańcuchowych wiązań disiarczkowych, a także na proces glikozylacji i inne potranslacyjne modyfikacje. Metody produkcji leków biotechnologicznych, wykorzystywany sprzęt i wymagana infrastruktura są bardziej zróżnicowane i kosztowniejsze niż w przypadku wytwarzania leków chemicznych. Ponadto leki biologiczne są wrażliwe na temperaturę oraz promienie słoneczne (co wiąże się z przechowywaniem ich w specjalnych warunkach), a także wymagają skomplikowanych systemów stabilizacyjnych (11, 13, 14).

Ochrona własności intelektualnej leków chemicznych i biologicznych jest także odmienna. Podczas gdy leki chemiczne są chronione patentami, opierającymi się na ich strukturze chemicznej, biofarmaceutyki są strzeżone przez patenty podmiotów biologicznych (np. wektorów, linii komórkowych, genów), a także dotyczące procesów wytwarzania lub sposobów wykorzystywania (11, 13). Biorąc pod uwagę wygasanie patentów chroniących wiele oryginalnych leków biotechnologicznych, spodziewane jest pojawienie się produktów zastępujących te produkty. Określa się je mianem leków biopodobnych (ang. *bio-similars*) lub biofarmaceutyków naśladowczych (ang. *follow-on-biologics*). Niewskazane jest wobec tego stosowanie wobec tej grupy preparatów terminu

genetyki, jak to ma miejsce w przypadku środków będących kopiami leków chemicznych, ze względu na niemożliwość dokładnego odwzorowania mechanizmów działania oraz procesów wytwarzania i oczyszczania leków biologicznych. Lek biopodobny nigdy nie będzie miał identycznej struktury i właściwości jak lek oryginalny, mogą wystąpić także różnice we właściwościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (11, 13).

Biofarmaceutyki roślinne

Korzystanie z roślin, jako źródła leków wykorzystywanych w leczeniu różnorodnych chorób, ma miejsce od początku istnienia cywilizacji (4). Rosnące zapotrzebowanie na skuteczne białka terapeutyczne oraz związany z nim rozwój przemysłu biotechnologicznego spowodowały zwrócenie uwagi na rośliny jako potencjalne źródło nowych farmaceutyków (4). Szacuje się, że 1/4 obecnie dostępnych leków na receptę jest pochodzenia roślinnego (4, 15). Rośliny zaopatrywały ludzkość w związki biologicznie aktywne od kilku tysięcy lat, ale produkcja rekombinowanych białek w roślinach jest możliwa mniej więcej od ćwierć wieku. Pierwszym roślinnym lekiem biotechnologicznym był ludzki hormon wzrostu pochodzący z transgenicznego tytoniu. Następnie w 1989 roku otrzymano pierwsze przeciwciała, których producentem również była ta roślina. Od tego momentu różnorodne uprawy roślin są wykorzystywane do produkcji biofarmaceutyków (4).

Biofarmaceutyki roślinne mogą być wytwarzane przez hodowle *in vitro*, a także przez rośliny rosnące na polach uprawnych (ang. *molecular pharming*) (4, 5, 16). Wytwarzanie leków biologicznych przez hodowle komórkowe roślin nie jest uzależnione od zmian w środowisku naturalnym, jak ma to miejsce w przypadku roślin uprawianych na polach, gdzie wydajność białka zależy od warunków środowiska. Uprawy polowe narażone są na zanieczyszczenia mikotoksynami, herbicydami oraz wymagają bardziej skomplikowanej procedury izolacji i oczyszczenia produktu (4). Hodowle komórkowe uprawia się natomiast w bioreaktorach z wykorzystaniem płynnej pożywki wzbogaconej regulatorami wzrostu roślin (4).

Za sprawą dostępnych technik inżynierii genetycznej w roślinach może być wytwarzane wiele białek terapeutycznych, m.in. substytuty krwi, szczepionki, hormony, cytokiny, przeciwciała monoklonalne, białka osocza, czynniki wzrostu, enzymy. Co istotne, mogą być one produkowane na skalę przemysłową przy stosunkowo niewielkich kosztach (tab. 1) (10, 12, 15, 17).

Tab. 1. Wybrane biofarmaceutyki uzyskiwane w komórkach roślinnych i ich wykorzystanie w leczeniu chorób człowieka (wg 15)

Białko	Roślina transgeniczna	Zastosowanie
Erytropoetyna	tytoń	anemia
Czynnik stymulujący kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF)	tytoń	neutropenia
Interferon α	ryż	zapalenie wątroby typu B i C
Hemoglobina	tytoń	substytut krwi
α -1-Antytrypsyna	ryż	mukowiscydoza, krwotoki
Albumina surowicy	ziemniak	marskość wątroby
Aprotylina	kukurydza	inhibitor trypsyny
Hirudyna	gorczyca etiopska	inhibitor trombiny
Białko C	tytoń	antykoagulant
Glukocerebrozydaza	tytoń	choroba Gauchera

Rośliny jako źródło biofarmaceutyków

Roślinne systemy ekspresji oferują wiele korzyści, których brak systemom bakteryjnym i hodowlom komórek zwierzęcych. Białka otrzymywane z roślin są wolne od drobnoustrojów pochodzących od ludzi i zwierząt. Dodatkowymi zaletami są niskie koszty uprawy roślin i produkcji białek, zdolność do przeprowadzenia modyfikacji posttranslacyjnych i wytwarzania białek eukariotycznych w naturalnej postaci (10, 12, 16, 18, 19).

Pozyskiwanie farmaceutyków roślinnych jest bardzo korzystne, ponieważ do hodowli, zbioru i przetwarzania roślin modyfikowanych genetycznie wykorzystuje się istniejącą infrastrukturę i wymaga to niewielkiego nakładu finansowego, co ułatwia produkcję leków na skalę przemysłową (5, 19). Ponadto nie istnieje konieczność oczyszczania białka, jeśli pozyskiwanie produktu dotyczy jadalnych części roślin (16, 19). Natomiast jednym z ograniczeń stosowania roślin transgenicznych jest niestabilność białka, którego zmiany mogą zachodzić w liściach roślin, jednak nasiona pozwalają na długotrwałe przechowywanie materiału roślinnego w temperaturze pokojowej (5).

Istnieją pewne obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania roślin jako źródła biofarmaceutyków. Dotyczą one możliwości krzyżowania się upraw farmaceutycznych z roślinami nieprzeznaczonymi do produkcji leków i rozprzestrzeniania się genów w roślinach dziko rosnących, np. gdy chwastom zostałaby przekazana odporność na herbicydy (tzw. przeniesienie poziome), a te przekazałyby tę cechę organizmom potomnym (tzw. transmisja pionowa) (10).

Można takim sytuacjom zapobiec poprzez odizolowanie czasowe i fizyczne roślin farmaceutycznych i roślin dziko rosnących przez projektowanie upraw męskosterylnych i uprawianie roślin w zamkniętych szklarniach (10, 12). Należy również zachować ostrożność w uprawie roślin jadalnych, jako nosicieli genów transgenicznych, która powinna być przeprowadzana w ściśle kontrolowanych warunkach z zachowaniem wszelkich wymogów bezpieczeństwa (15).

Wytwarzanie białek w roślinach

Można wyróżnić następujące metody wytwarzania białek w roślinach: stabilną transformację jądrową lub plastydową upraw, przemijającą ekspresję oraz stabilną modyfikację roślin uprawianych hydroponicznie (4, 12). Stabilna transformacja umożliwia stałe i dziedziczne wytwarzanie farmaceutyków poprzez produkcję nasion zawierających pożądane modyfikacje. Transformacja chloroplastów w celu wytwarzania białek terapeutycznych jest z kolei obiecującą techniką stosowaną od niedawna i mającą obiecujące perspektywy ze względu na duże ilości plastydów w roślinach, które mogą nieść wiele kopii istotnego genu oraz brak plastydów w pyłku, co zapobiega rozprzestrzenianiu genów. Przemijająca transformacja polega natomiast na dodaniu sekwencji genów, np. za pomocą wirusów roślinnych bez wbudowywania nowego materiału genetycznego do chromosomów roślin (15). Przejściowa ekspresja powoduje produkcję dużych ilości białka przez krótki okres czasu, a wykorzystanie możliwości zastosowania więcej niż jednego wektora wirusowego umożliwia budowę białek o kilku podjednostkach (2).

Zastosowanie promotorów selektywnych pozwala na wytwarzanie białka w różnych tkankach rośliny, przy czym najbardziej korzystne są nasiona ze względu na możliwość długotrwałego ich przechowywania. Świeży materiał roślinny jest natomiast korzystny, jeżeli chodzi o ilość wytwarzanego białka (15). W celu przemysłowej produkcji biofarmaceutyków ważny jest wybór odpowiedniego gatunku rośliny do transformacji. Najodpowiedniejsze są te, które łatwo ulegają modyfikacji genetycznej i są produktywne. Do najczęściej wybieranych roślin zalicza się: tytoń, lucernę, ziemniaki, banany, kukurydzę, soję, kalafior, pomidory i mech (10). Najczęściej używaną rośliną transgeniczną jest tytoń, który ma stabilny system genetyczny i którego mechanizmy transformacji są bardzo dobrze poznane. Z tej niejadalnej rośliny liściastej uzyskuje się wysokie plony biomasy oraz dużą liczbę nasion. Natomiast ziemniak był pierwszym transgenicznym organizmem roślinnym używanym do produkcji szczepionek w bulwach, które były następnie poddane badaniom klinicznym (2).

Produkcja szczepionek jadalnych

Wytwarzanie antygenów w jadalnych częściach roślin (owocach lub warzywach) stanowi interesującą drogę immunizacji ludzi i zwierząt. Korzyści, jakie mogą wynikać z tej techniki, to niższe koszty produkcji, możliwość podawania doustnego, stabilność termiczna bez konieczności przechowywania i transportu w urządzeniach chłodniczych, a także możliwość wytwarzania szczepionek skojarzonych. Doustne szczepionki mogłyby być stosowane w krajach rozwijających się, gdzie szczepienia są ograniczone ze względu na koszty oraz problemy w dystrybucji i utylizacji strzykawek i igieł. Pionierem w badaniach nad wytwarzaniem szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B w tytoniu i bulwach ziemniaków był Arntzen (12). Obecnie rośliny transgeniczne są nie tylko rezerwuarami szczepionek roślinnych (np. pomidor z białkiem wirusa wścieklizny, sałata z antygenem HBsAg), ale także źródłem składników krwi (hemoglobina w tytoniu), dekstryn (np. w ziemniaku) czy kleju białkowego stosowanego przy leczeniu złamań.

Wytwarzanie przeciwciał w roślinach

Przeciwciała stanowią przykład białek o właściwościach farmakologicznych. Po raz pierwszy uzyskano powstawanie funkcjonalnych przeciwciał w liściach tytoniu i obecnie większość przeciwciał jest uzyskiwanych z tej rośliny, chociaż ostatnio wykorzystuje się do tego celu także ryż i pszenicę.

Przeciwciała monoklonalne znalazły szerokie zastosowanie w leczeniu i diagnostyce chorób, w związku

z czym odnotowano znaczny wzrost zapotrzebowania na te rekombinowane białka (12). Od momentu zastosowania tytoniu do wytwarzania rekombinowanych przeciwciał (rAbs) zauważono, że roślina ta jest bardzo korzystnym systemem, który można wykorzystać do produkcji tych farmaceutyków (ang. *plantibodies*). W roślinie tej zachodzi proces łączenia złożonych przeciwciał, składających się z kilku podjednostek. Wśród wytwarzanych przeciwciał możemy wyróżnić IgA, IgG, chimeryczne i wydzielnicze IgG-IgA, jednołańcuchowe fragmenty Fv (scFv) oraz fragmenty Fab (18). Przeciwciała mogą być również sprzężone z różnymi peptydami, enzymami, toksynami lub wirusami (12).

Oprócz tytoniu do produkcji przeciwciał wykorzystywane są także ziemniaki, lucerna, soja, pszenica i ryż. Wiele przeciwciał jest w fazie badań. Dla przykładu chimeryczne wydzielnicze przeciwciało IgG-IgA, skierowane przeciw antygenowi powierzchniowemu *Streptococcus mutans* (powodującemu próchnicę), przeszło pierwszą fazę badań klinicznych i okazało się bardzo skuteczne (18).

Wytwarzanie metabolitów wtórnych

Rośliny uważane są za fabryki związków biologicznie czynnych, nie tylko w odniesieniu do produkcji metabolitów podstawowych, ale także do produkcji metabolitów wtórnych. Obecnie znanych jest ok. 20 000 związków wyizolowanych z roślin. Są to przeważnie związki o złożonej budowie i syntetyzowane z bardzo niewielką wydajnością, zależną od fizjologii oraz stadium rozwojowego rośliny. Rośliny wyższe są w stanie syntetyzować metabolity wtórne (tab. 2), które mają znaczenie w farmacji jako substancje naturalne pochodzenia roślinnego i znajdujące zastosowanie jako fitofarmaceutyki w leczeniu wielu chorób. Wśród takich substancji możemy wyróżnić trzy główne grupy: związki fenolowe (np. flawonoidy), terpenoidy i związki azotowe (np. alkaloidy, glikozydy).

Roślinne metabolity wtórne są substancjami biologicznie aktywnymi wytwarzanymi przez rośliny z niewielką wydajnością (niecały 1% suchej masy) w odpowiedzi na interakcje z otoczeniem. Mogą być wytwarzane przez roślinę jako substancje obronne i ochronne przed drobnoustrojami lub owadami (9, 20). Synteza chemiczna tych związków jest trudna i nieoptymalna, co spowodowało zainteresowanie pozyskiwaniem tych substancji z roślin technikami biotechnologicznymi, głównie poprzez stosowanie hodowli komórek (20). Istnieje szereg różnych metod pozwalających na zwiększenie wydajności syntezy tych związków w warunkach *in vitro*. Do tych metod należą: regulacja fitohormonalna, dodatek prekursorów, biotransformacja, biokonwersja, immobilizacja

Tab. 2. Produkcja metabolitów roślinnych przez wybrane gatunki roślin (wg 19)

Gatunek rośliny	Metabolit wtórny
<i>Lithospermum erythrorhizon</i>	szikonina
<i>Coleus blumei</i>	kwas rozmarynowy
<i>Papaver somniferum</i>	morfina
<i>Taxus chinensis</i>	taksol
<i>Thalictrum rugosum</i>	berberyna
<i>Dioscorea deltoidea</i>	diosgenina
<i>Catharanthus roseus</i>	ajmalicina
<i>Lycopersicon esculentum</i>	skopoletyna
<i>Eschscholtzia californica</i>	sangwinaryna
<i>Sanguinaria canadensis</i>	dopamina
<i>Vitis vinifera</i>	resweratrol
<i>Glycine max</i>	genisteina
<i>Salvia miltiorrhiza</i>	tanszinton

komórek roślinnych, hodowla korzeni włośnikowych oraz komórki modyfikowane genetycznie.

Wykazano, że stosowanie zawiesin hodowli komórkowych jest korzystniejsze w pozyskiwaniu metabolitów wtórnych niż tradycyjna uprawa roślin. Hodowle komórkowe nie są narażone na działanie drobnoustrojów chorobotwórczych. Metabolity wtórne można otrzymywać w kontrolowanych warunkach i regulować ich powstawanie w kalusie. Możliwy jest także wybór najbardziej produktywnych szczepów oraz stosowanie technik transformacji i immobilizacji (21). Jedną z metod pozyskiwania metabolitów wtórnych jest hydroponika, czyli hodowla całych roślin w warunkach jałowych umożliwiającą odzyskiwanie metabolitów wtórnych z pożywki, na której rosną, dzięki wydzielaniu tych związków poprzez korzenie do podłoża (22).

Elicytory

Wytwarzanie wtórnych metabolitów może być wzmocnione poprzez dodanie do hodowli komórkowych elicytorów, tj. substancji, które dodane w niewielkich ilościach są zdolne do zapoczątkowania i poprawy biosyntezy konkretnych metabolitów w systemach komórkowych (20). Po raz pierwszy określenie to zostało wprowadzone w 1975 roku (23).

Elicytory możemy zakwalifikować do dwóch głównych grup, w zależności od ich pochodzenia oraz charakteru. Ze względu na pochodzenie, związki te dzielimy na dostarczane spoza komórki – egzogenne (np.

kwasy tłuszczowe, polisacharydy) oraz substancje występujące wewnątrz komórki – endogenne (powstające jako skutek drugorzędnych reakcji wywołanych przez odpowiedni bodziec). Natomiast biorąc pod uwagę charakter tych substancji, możemy wyróżnić elicytory abiotyczne, czyli czynniki fizyczne i jony nieorganiczne oraz elicytory biotyczne, będące substancjami pochodzenia biologicznego, np. polisacharydy ścian komórkowych drobnoustrojów lub związki uwalniane przez komórki roślinne w odpowiedzi na atak drobnoustrojów chorobotwórczych.

Potraktowanie komórek roślinnych elicytorami powoduje pojawienie się reakcji obronnych, które obejmują wytwarzanie metabolitów wtórnych, gromadzących się w roślinach lub hodowlach komórek roślinnych. Efektywność elicytacji zależy od stężenia elicytora, czasu jego oddziaływania, wieku hodowli komórkowej, składu podłoża i warunków środowiska (20).

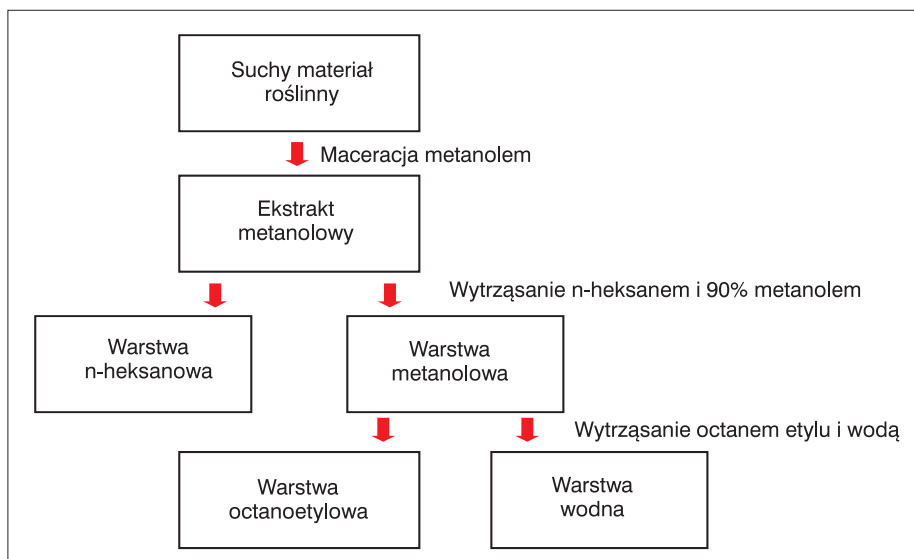
Lek roślinny

Metabolity wtórne wytwarzane w roślinach wykorzystywane są do otrzymywania leków naturalnych, których historia sięga początków cywilizacji (24). W przeciągu kilku ostatnich lat odnotowuje się zwiększenie zainteresowania lekami roślinnymi, które wspomagają leczenie oraz zapobiegają rosnącej liczbie chorób (w tym chorób cywilizacyjnych). Wzrost zainteresowania lekami pochodzenia naturalnego wynika z rosnących cen leków syntetycznych, wzrostu liczby nowych substancji biologicznie aktywnych istotnych dla ochrony zdrowia, a także skłonności społeczeństwa do samoleczenia (1). Za przykład niedawno odkrytych substancji biologicznie aktywnych, których źródłem są rośliny, można podać takie związki, jak boldyna, hypercyna i ginkgolidy (25).

Według międzynarodowej definicji przyjętej przez WHO, leki roślinne są preparatami farmaceutycznymi stosowanymi w celach leczniczych, które składają się wyłącznie z surowców roślinnych (sproszkowane części pojedynczych roślin, wydzielane olejki i soki, alkoholowe ekstrakty i mieszanki ziołowe (tab. 3)). Według tego pojęcia lekiem roślinnym nie są np.

Tab. 3. Postacie leku roślinnego (wg 28)

Formy leku roślinnego	Charakterystyka
Surowce roślinne	wykorzystywane do sporządzania mieszanek ziołowych, granulatów
Preparaty galenowe	ekstrakty, nalewki, syropy, olejki, alkoholatury
Jednorodne związki chemiczne	substancje izolowane na skalę przemysłową



Ryc. 1. Proces ekstrakcji surowca roślinnego (wg 29)

digoksyna, mentol i tymol, mimo że ich źródłem są rośliny (24, 26).

Skuteczność lecznicza preparatów roślinnych opiera się na wzajemnym oddziaływaniu na siebie związków biologicznie aktywnych. Wielokierunkowa aktywność tych substancji sprawia, że leki roślinne mają dość szeroki zakres działania. Wyizolowane pojedyncze substancje mogą wykazywać odmienne działanie niż cały ekstrakt (25). Sposób uprawy, przechowywanie zebranych materiałów roślinnych, suszenie, a także metoda ekstrakcji (ryc. 1) mają duży wpływ na zawartość substancji biologicznie aktywnych w leku (27).

Ekstrakty ziołowe ocenia się na podstawie ich skuteczności działania, bezpieczeństwa stosowania oraz jakości. Przeprowadzana jest analiza jakościowa i ilościowa w celu scharakteryzowania i oznaczenia stężenia związków biologicznie aktywnych. Na skutek tego ekstrakty roślinne dzieli się na preparaty o znanym składzie, na leki o nieznanym składzie oraz na złożone mieszaniny składające się z kilku ekstraktów (27).

Największe znaczenie gospodarcze i rosnące zainteresowanie mają leki przeciwmiażdżycowe, środki nasercowe, adaptogenne oraz wpływające na funkcjonowanie przewodu pokarmowego. Źródłem tych produktów są w większości rośliny stosowane w tradycyjnej medycynie ludowej, np. rumianek, czosnek, szalwia, mięta, dziurawiec, imbir, żeń-szeń. Natomiast ciągle odnajdywane są nowe rośliny o właściwościach farmakologicznych, wśród nich możemy wymienić: guaranę (wykazuje właściwości immunostymulujące), traganka liposokowego (preparat kardiostymulacyjny), kozieradkę pospolitą (mającą właściwości przeciwcukrzycowe) (28).

Piśmiennictwo

1. Hoareau L, DaSilva E-J. Medicinal plants: a re-emerging health aid. *Electronic J Biotechnol* 1999; 2:56-70.
2. Fischer R, Stoger E, Schillberg S i wsp. Plant-based production of biopharmaceuticals. *Current Opinion Plant Biol* 2004; 7:152-8.
3. http://www.eioba.pl/a78573/rosliny_najstarsze_zrodlo_lekow.
4. Olas B. Antyoksydanty obecne w diecie w walce z miażdżycą. *Kosmos* 2003; 52:249-58.
5. Jelaska S, Mihaljević S, Bauer N. Production of biopharmaceuticals and edible vaccines in transgenic plants. *Curr Stud Biotechnol* 2005; 4:121-7.
6. Fischer R, Emans NJ, Twyman RM i wsp. Molecular farming in plants: Technology platforms. *Encycl Plant Crop Sci* 2004; 753-6.
7. Nagle PC, Gerdes LA, Schmeichel CJ i wsp. Characteristics and trends in the late-stage biopharmaceutical pipeline. *Am J Manag Care* 2008 14:226-9.
8. Jarecka M, Borowicz P. Terapeutyczne i rynkowe perspektywy rekombinowanych leków. *Biotechnol* 2005; 4:7-27.
9. Szlichcińska J. Odbiór społeczny innowacyjnych terapii i biofarmaceutyków w Polsce i Europie. *Biotechnol* 2007; 2:128-36.
10. Knablein J. Plant-based expression of biopharmaceuticals. *Encycl Molec Cell Biol Molec Med* 2005; 2:385-410.
11. Nowicki M, Zimmer-Nowicka J. Biofarmaceutyki oryginalne i leki biopodobne – co należy o nich wiedzieć, aby zapewnić bezpieczeństwo leczenia? *Onkol Prakt Klin* 2007; 3:120-27.
12. Chikwamba RK, Mason HS, Mahoney R i wsp. Transgenic plants: A new biopharmaceutical manufacturing platform. The 8th International Symposium on the Biosafety of Genetically Modified Organisms, Montpellier, 26-30 Sept 2004: 144-8.
13. Rader AR. (Re)defining biopharmaceutical. *Nat Biotechnol* 2008; 26:743-51.
14. Mundae MK, Ostor AJK. The long road of biopharmaceutical drug development: from inception to marketing. *QJ Med* 2010; 103:3-7.
15. Goldstein DA, Thomas JA. Biopharmaceuticals derived from genetically modified plants. *QJ Med* 2004; 97:705-16.
16. Dobrowolska A. Wykorzystanie roślin do wytwarzania biofarmaceutyków. *Kosmos* 2004; 53:201-6.
17. Abdullah MA, Anisa ur Rahmah Rha CK. Cell engineering and molecular pharming for biopharmaceuticals. *Open Med Chem J* 2008; 2:49-61.
18. Daniell H, Streatfield SJ, Wycoff K. Medical molecular farming: production of antibodies, biopharmaceuticals and edible vaccines in plants. *Trends Plant Sci* 2001; 6:219-26.
19. Giddings G, Allison G, Brooks D i wsp. Transgenic plants as factories for biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol* 2000; 18:1151-5.
20. Namdeo AG. Plant cell elicitation for produc-

tion of secondary metabolites: a review. *Pharmacogn Rev* 2007; 1:69-79. **21.** Vanisree M, Lee Ch-Y, Lo S-F i wsp. Studies on the production of some important secondary metabolites from medicinal plants by plant tissue cultures. *Botan Bull Acad Sinica* 2004; 45:1-22. **22.** Tran TLM, Vu Thi D, Mignard B i wsp. Hydroponics as a model technology for producing plant root secondary metabolites. *Proceedings of International Workshop on Biotechnology in Agriculture*, Nong Lam University Ho Chi Minh City, 20-21 Oct 2006; 188-91. **23.** Szpitter A, Królicka A. Stymulujący wpływ elicytorów biotycznych na produkcję farmakologicznie czynnych metabolitów wtórnych w roślinnych kulturach *in vitro*. *Biotech-*

nol 2005; (4):82-108. **24.** Strzelecka H. Lek roślinny – stan obecny i perspektywa rozwoju. *Panacea* 2002; 1, <http://www.panacea.pl/articles.php?id=12>,. **25.** Lutomski J. Znaczenie ziół w terapii i dietyce. *Post Fitoter* 2001; (3):3-8. **26.** Samochovec L. Lek roślinny w świetle nowoczesnej farmakoterapii. *Post Fitoter* 2001; (1):2-6. **27.** Gawrońska-Szklarz B. Ocena farmakokinetyczna preparatów roślinnych ze szczególnym uwzględnieniem dostępności biologicznej. *Post Fitoter* 2001; (1):25-8. **28.** Lutomski J. Zioła, fitofarmaceutyki i nutraceutyki. *Post Fitoter* 2000; (1):4-6. **29.** Hołderna-Kędzia E, Kędzia B, Mścisz A. Poszukiwanie wyciągów roślinnych o wysokiej aktywności antybiotycznej. *Post Fitoter* 2009; (1):3-11.

Konflikt interesów**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 10.06.2015

zaakceptowano/accepted: 22.09.2015

Adres/address:

*dr hab. Beata Olas, prof. nadzw. UŁ

Katedra Biochemii Ogólnej

Uniwersytet Łódzki

ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź

tel./fax +48 (42) 635-44-84

e-mail: olasb@biol.uni.lodz.pl