

Nowości bibliograficzne

Poszukiwanie ekstraktów roślinnych i wyizolowanych związków naturalnych o potencjale przeciwwirusowym

Obecna pandemia, która nawiedziła świat w grudniu 2019 roku i trwa do dziś, jest najbardziej śmiertelnością po pandemii grypy z 1918 roku. Została ona spowodowana nowym koronawirusem, określanym przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) jako koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2), odpowiedzialny za chorobę układu oddechowego nazywaną chorobą koronawirusową 2019 (COVID-19). COVID-19 okazał się bardziej śmiertelny niż rozprzestrzenione wcześniej koronawirusy SARS i MERS (koronawirus bliskowschodniego zespołu niewydolności oddechowej). Z powodu COVID-19 na całym świecie zmarło już ponad 2 miliony osób i liczba ta ciągle rośnie. Powodem, dla którego uznanie obecnej sytuacji za „pandemię” zajęło tylko ok. 2 miesiące, są wzajemne powiązania i coraz częstsze podróże po całym świecie. Pandemia skłoniła naukowców z różnych dziedzin do pracy nad zrozumieniem pochodzenia wirusa, jego struktury, charakteru wywołanej choroby, narzędzi diagnostycznych i opcji leczenia. Obecnie leczenie pacjentów z COVID-19 skupia się na łagodzeniu objawów (kaszel, osłabienie, zaburzenia układu pokarmowego, niepokój) i podawaniu leków zapobiegających współzakażeniu bakteriami. Duże nadzieje wiąże się z dostępnymi od niedawna szczepionkami.

Ekstrakty roślinne i związki pochodzenia roślinnego są szeroko stosowane w leczeniu różnych dolegliwości, w tym infekcji układu oddechowego, kaszlu i grypy. Szacuje się, że 1/4 najczęściej stosowanych leków zawiera składnik pochodzenia roślinnego. Rośliny lecznicze mogą zatem stanowić bardzo wiarygodną platformę do poszukiwania kandydatów na leki do przetestowania pod kątem COVID-19. Metabolizm wtórny wielu roślin jest skarbnicą związków, które wykazują obiecujące wyniki w walce z ludzkimi wirusami, w tym zwalczające koronawirusy. Za stosowaniem preparatów roślinnych przemawia fakt, że są one bezpieczne w dawkach leczniczych w porównaniu ze

związkami syntetycznymi, wywołującymi szereg działań ubocznych i niepożądanych. Ostatnio w światowym piśmiennictwie gwałtownie wzrosła liczba publikacji na temat wyciągów roślinnych i wyizolowanych związków o potencjale przeciwwirusowym, co może ułatwić naukowcom skupienie się na nich w celu przetestowania w kierunku skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu COVID-19.

Korzeń lukrecji może okazać się przydatny w walce z COVID-19

Sinha S.K., Prasad S.K., Islam M.A. i wsp. Identification of bioactive compounds from Glycyrrhiza glabra as possible inhibitor of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and non-structural protein-15: a pharmacoinformatics study. J Biomol Struct Dyn 2020, 1-15.

Obecnie świat stoi w obliczu pandemii wywołanej przez wirus SARS-CoV-2, który powoduje chorobę określaną jako COVID-19. Tradycyjna medycyna chińska w leczeniu infekcji wywołanych przez SARS-CoV-2 zaleca stosowanie lukrecji (gatunki rodzaju *Glycyrrhiza*). Stosując metodę *in silico*, przeprowadzono badanie w celu zidentyfikowania związków z lukrecji aktywnych wobec różnych białek docelowych koronawirusa. Badanie molekularnej symulacji dokowania 20 związków wraz z dwoma standardowymi lekami przeciwwirusowymi (Lopinawir i Ribawirin) przeprowadzono za pomocą oprogramowania Autodock vina przy użyciu dwóch docelowych białek koronawirusa, tj. białka fuzyjnego (glikoproteiny powierzchniowej PDB ID:6VSB) i białka 15 niestrukturalnej endorybonukleazy (Nsp15, PDB ID:6W01). Na podstawie zaobserwowanej energii wiązania i interakcji wiążących się cząsteczek wykazano, że gliasperylna A (prenylowany flawonol z lukrecji) posiada wysokie powinowactwo do endorybonukleazy Nsp15 ze swoistością urydyny, podczas gdy kwas glicyryzynowy (glicyryzyna) wykazywał najlepsze powinowactwo do kieszeni wiążącej glikoproteiny powierzchniowej, a także zapobiegał przedostawaniu się wirusa do komórki gospodarza. Zbadano też dynamiczne zachowanie najlepiej zadokowanych cząsteczek wewnątrz glikoproteiny powierzchniowej i endorybonukleazy

Nsp15 za pomocą symulacji dynamiki molekularnej wszystkich atomów (MD). Kilka parametrów z symulacji MD potwierdziło stabilność wiązania białko-ligand. Wolną energię wiązania zarówno gliasperyne A, jak i kwasu glicyryzynowego obliczono z całej trajektorii symulacji MD w badaniu MM-PBSA i stwierdzono, że wykazują wysokie powinowactwo wiązania do odpowiedniej wnęki receptora białkowego. Tak więc gliasperyne A i kwas glicyryzynowy można uznać za aktywne związki lukrecji, która może okazać się przydatna w walce z COVID-19.

Liczne związki z grupy wtórnych metabolitów roślinnych wykazują aktywność przeciwwirusową, w tym przeciwko SARS-CoV-2

Bhuiyan F.R., Howlader S., Raihan T., Hasan M. Plants Metabolites: Possibility of Natural Therapeutics Against the COVID-19 Pandemic. Front Med (Lausanne) 2020, 7, 444.

COVID-19, choroba wywołwana przez SARS-CoV-2 (koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2), stał się przyczyną trwającej światowej pandemii i globalnego kryzysu zdrowotnego. Pomimo prowadzenia licznych prac badawczych, nadal brak skutecznych środków terapeutycznych przeciwko SARS-CoV-2. Autorzy niniejszego referatu dokonali przeglądu wtórnych metabolitów roślinnych (ang. *plant secondary metabolites* – PSM) o różnorodnych strukturach chemicznych, które mogłyby być wykorzystane w leczeniu groźnych chorób, w tym potencjalnie skutecznych w terapii COVID-19. Niektóre ze związków roślinnych brane są już pod uwagę jako prekursorzy nowych preparatów, np. zwalczających drobnoustroje odporne na wiele leków (ang. *multi drug resistant* – MDR). Autorzy podjęli próbę przedstawienia tych metabolitów roślinnych, które wykazują terapeutyczny potencjał w zwalczaniu szerokiej gamy patogenów wirusowych, potencjalnych kandydatów na leki przeciwwirusowe, które można by zasugerować do leczenia COVID-19, jednocześnie podali mechanizm działania tych związków. Udowodnili oni, że około 219 roślin z 83 rodzin botanicznych ma aktywność przeciwwirusową. Wśród nich 149 roślin z 71 rodzin zostało przebadanych pod kątem identyfikacji głównych roślinnych metabolitów wtórnych, które mogą być skuteczne jako potencjalne związki o aktywności przeciw SARS-CoV-2. Ponadto mogą też służyć do dalszej optymalizacji i opracowania leków i terapii molekularnych do leczenia COVID-19 i w ewentualnych przyszłych pandemiach wywołanych przez

wirusy, a także zmobilizować naukowców do dalszych badań nad lekami przeciwwirusowymi pochodzenia roślinnego, skupiając się na PMS przedstawionych w referacie. Spośród związków roślinnych o działaniu przeciwwirusowym poprzez hamowanie różnych struktur białkowych (np. ACE-2, M Pro, Rd Rp, PL pro), a także wpływających na różne etapy cyklu życiowego SARS-CoV-2 (przyłączanie się wirusa, wnikanie do komórki, interakcje wirus-gospodarz) można wymienić: kurkuminę, EGCG (galusan epigalokatechiny), chryzoeriol, kwercetynę, luteolinę, naryngeninę, apigeninę, hesperydinę, piperynę, berberynę, andrografolidy, sylibinę, krocynę, hyperycynę, kwas ursolowy i oleanolowy, resweratrol, fitoestrogeny (genisteina, formononetyna), kwas chlorogenowy, kwas *p*-kumarowy, aldehyd cynamonowy, kwas betuliny i szereg innych związków.

Lek tradycyjnej medycyny chińskiej LH łagodzi niekorzystne objawy u pacjentów z COVID-19

Liu M., Gao Y., Yuan Y. i wsp. Efficacy and safety of herbal medicine (Lianhuaqingwen) for treating COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Integr Med Res 2021, 10(1), 100644.

Lianhuaqingwen (LH) okazał się skuteczny w leczeniu grypy, jednak stosowanie tego preparatu w terapii pacjentów z COVID-19 jest kontrowersyjne. Przedstawione badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa LH w leczeniu pacjentów z COVID-19 poprzez systematyczny przegląd i metaanalizę. Autorzy przeszukali piśmiennictwo za okres od 1 grudnia 2019 do 2 czerwca 2020 roku za pomocą 6 elektronicznych baz danych. Do oceny jakości randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) wykorzystano narzędzie Cochrane Risk of Bias, do oceny jakości badań kontrolnych – Skalę Newcastle-Ottawa, a do oceny jakości studiów przypadków – listę kontrolną Agency for Healthcare Research and Quality. Wszystkie analizy zostały przeprowadzone przez RevMan 5.3. W przypadku wyników, których nie można było poddać metaanalizie, przeprowadzono analizę opisową. Uwzględniono 8 badań z udziałem 924 pacjentów, których jakość była raczej niska. Trzy badania to RCT, 3 – badania kontrolne, a 2 – studia przypadków. W porównaniu z pacjentami poddanymi terapii konwencjonalnej, pacjenci leczeni LH w połączeniu z konwencjonalnym leczeniem mieli wyższy ogólny współczynnik skuteczności (RR = 1,16, 95% CI: 1,04–1,30, P = 0,01) i odsetek wyzdowień (RR = 1,21, 95% CI: 1,02–1,43, P = 0,03). Pacjenci otrzymujący LH mieli istotną

statystycznie ($P = 0,026$) mniejszą częstość występowania biegunki (5,6 vs 13,4%). Natomiast wskaźnik nieprawidłowej czynności wątroby w grupie otrzymującej skojarzone leki był wyższy niż w grupie łącznie z LH. Stwierdzono, że LH może złagodzić objawy kliniczne pacjentów z COVID-19, takie jak gorączka, zmęczenie i bóle mięśni. Niektóre badania wykazały też, że LH może wpływać na wytwarzanie cytokin i łagodzić uszkodzenia płuc związane z infiltracją komórek zapalnych. Kiedy jednak LH łączy się z innymi lekami w terapii pacjentów z COVID-19, bezpieczeństwo jest niepewne, stąd konieczne jest aktualizowanie tego badania i wykonanie bardziej kompleksowych analiz, aby odpowiedzieć na pytania, które pomogą w praktyce klinicznej.

Lek tradycyjnej medycyny chińskiej LH wykazuje aktywność przeciwwirusową, hamuje *in vitro* replikację SARS-CoV-2 oraz wpływa na regulację odporności

Runfeng L., Yunlong H., Jicheng H. i wsp. *Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2)*. *Pharmacol Res* 2020, 156, 104761.

Lianhuaqingwen (LH) jako lek tradycyjnej medycyny chińskiej (TCM) jest stosowany w leczeniu grypy i wykazuje szerokie spektrum działania na szereg wirusów grypy oraz wpływa na regulację odporności. Celem badania było wykazanie aktywności przeciwwirusowej LH przeciwko nowemu wirusowi SARS-CoV-2 i jego potencjalnego wpływu na regulację odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Aktywność przeciwwirusową LH przeciwko SARS-CoV-2 oceniano w komórkach Vero E6 przy użyciu CPE i testu redukcji łysek (ang. *plaque reduction assay*). Wpływ LH na morfologię wirionów wizualizowano pod elektronowym mikroskopem transmisyjnym. Poziomy ekspresji cytokin prozapalnych po zakażeniu SARS-CoV-2 w komórkach Huh-7 mierzono ilościowymi testami PCR w czasie rzeczywistym. Wykazano, że LH znacząco hamował replikację SARS-CoV-2 w komórkach Vero E6 i znacznie zmniejszał, na poziomie mRNA, produkcję cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-6, CCL-2/MCP-1 i CXCL-10/IP-10). Ponadto LH powodował nieprawidłową morfologię cząstek wirionu w komórkach. Podsumowując, LH znacząco hamuje replikację SARS-CoV-2, wpływa na morfologię wirusa oraz wywiera działanie przeciwwirusowe *in vitro*, co wskazuje, że chroni on przed atakiem wirusa, stanowiąc nową strategię kontrolowania choroby COVID-19.

***Artemisia annua* znana za swej aktywności przeciwmalarycznej może mieć znaczenie w leczeniu COVID-19**

Law S., Leung A.W., Xu C. *Is the traditional Chinese herb "Artemisia annua" possible to fight against COVID-19?* *Integr Med Res* 2020, 9(3), 100474.

Artemisia annua posiada uznaną aktywność przeciwwirusową, hamując *in vitro* takie wirusy, jak: HSV1, wirus polio, RSV, wirus zapalenia wątroby typu C, wirus dengi typu 2, hantawirus, ludzki cytomegalowirus oraz HIV. Za tą aktywność odpowiadają zawarte w ziele flawonoidy (kwercetyna) i kwasy dikawoilo-chinowe, chociaż ważne są również inne składniki, jak artemisymina, minerały i witaminy. Mechanizm farmakologicznego działania *Artemisia annua* polega głównie na hamowaniu aktywności enzymu CLPro (proteazy podobnej do chymotrypsyny), który jest produkowany przez SARS-CoV-2 podczas infekcji wywołującej COVID-19. Efektem działania *Artemisia annua* jest poprawa odporności i modulacja odpowiedzi zapalnej poprzez regulację produkcji cytokin prozapalnych, takich jak prostaglandyna E2 (PGE2), IL-6, IL-10 i TNF-alfa, a także wpływ na poziom populacji limfocytów CD4, CD8, stymulujących limfocyty B odpowiedzialne za produkcję przeciwciał skierowanych przeciwko koronawirusowi. Wzrost poziomu IL-10 i TNF-alfa zmniejszałyby liczbę CD4, powodując funkcjonalne wyczerpanie komórek odpornościowych oraz indukując w miejscu ich działania (wątroba, śródbłonek naczyń) niekontrolowane wytwarzanie i działanie białek zapalnych, powodując u pacjentów wtórne nasilenie objawów COVID-19. *Artemisia annua* może być więc dobrym wyborem w leczeniu COVID-19, potrzebne są jednak badania potwierdzające jej bezpieczeństwo i skuteczność w walce z COVID-19.

Szereg ekstraktów roślinnych i wyodrębnionych z nich związków wykazuje potencjał przeciwwirusowy, w tym działa przeciw wirusowi wywołującemu COVID-19

Adhikari B., Marasini B.P., Rayamajhee B. i wsp. *Potential roles of medicinal plants for the treatment of viral diseases focusing on COVID-19: A review*. *Phytother Res* 2020 Oct 9:10.1002/ptr.6893.VID-19.

Ekstrakty lub związki wyodrębnione z roślin leczniczych, takich jak *Artemisia annua* – Bylica roczna, *Agastache rugosa* – Kłosowiec pomarszczony, *Astragalus membranaceus* – Traganek błoniasty, *Cassia*

alata – Strączyniec oskrzydłony, *Ecklonia cava* – glon, *Gymnema sylvestre* – gurmar, *Glycyrrhiza uralensis* – Lukrecja uralaska, *Houttuynia cordata* – Pstrolistka sercowata, *Lindera aggregata*, *Lycoris radiata* – Lilia pajęczna, *Mollugo polygoniana* – Uglasta, *Pyrrhosia lingua* – Pyrozja językowata, *Saposhnikovia divaricata*, *Tinospora cordifolia* – Guduchi i inne wykazały obiecujące działanie hamujące koronawirusa. Szereg związków, w tym: akacetyna, amentoflawon, allicyna, blankoksanton, kurkumina, daidzeina, diosmina, galusan epigallokatechiny, emodyna, hesperydyna, herbacetyna, hirsutenon, iguesteryna, jubanina G, kemferol,

likoryna, pektolinaryna, floeoekol, silwestrol, taksyfolina, rhoifolina, ksantoangelol E, zingerol i inne wyizolowane z roślin mogą również być potencjalnymi kandydatami na leki przeciwko COVID-19. Ponadto mogą one wykazywać obiecujące działanie hamujące wirusy grypy i paragrypy, syncytialnego wirusa oddechowego, ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS) i koronawirusa bliskowschodniego zespołu niewydolności oddechowej (MERS-CoV). W pracy przedstawiono 93 kandydatów, którzy mogą być potencjalnym obszarem badań w zakresie odkrywania nowych leków przeciwwirusowych.

Wybór i opracowanie
prof. dr hab. n. farm. Irena Matławska