

SYLWIA KLASIK-CISZEWSKA<sup>1</sup>, ILONA KACZMARCZYK-SEDLAK<sup>2</sup>, WERONIKA WOJNAR<sup>2</sup>

## Zioła w leczeniu nowotworów. Część 1

### Herbs in the treatment of tumors. Part 1

<sup>1</sup>Śląska Wyższa Szkoła Medyczna w Katowicach<sup>2</sup>Katedra i Zakład Farmakognozji i Fitochemii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

#### KEYWORDS

sesquiterpene lactones, alkaloids, phytoestrogens, carotenoids, curcuminoids

#### SUMMARY

Cancer is currently one of the major problems for modern medicine. Still looking for the effective but also safe methods of treatment. Today there are many the cancer treatments methods such as chemotherapy, hormonal therapy, immunotherapy, radiotherapy and the most modern method the gene therapy. Unfortunately, these methods often prove to be ineffective for certain patients and are associated with the appearance of the body debilitating side effects. Therefore, despite the existence of such complex therapies, oncology patients are increasingly turning to herbs. The main motive for which they are doing this is a very low risk of side effects. The first mention of the plant, which was attributed antitumor activity appeared in the book of Dioscorides, a Greek fitoterapeuty. The plants exhibit antitumor activity primarily include those which comprise the following groups of active substances: sesquiterpene lactones, alkaloids, phytoestrogens, carotenoids, indole derivatives, curcuminoids. Chemical compounds belonging to these specific groups are characterized by very different mechanisms of antitumor activity.

Jedną z najpoważniejszych chorób, z jaką przyszło się zmierzyć współczesnej medycynie, jest choroba nowotworowa, dla wielu ludzi rozpoznawana pod nazwą „rak”. Słowo „nowotwór” lub „rak” kojarzy się większości osobom z nieuleczalną, szybko postępującą chorobą, której finałem najczęściej jest śmierć. W większości przypadków to skojarzenie jest niestety nadal słuszne, ale wraz z rozwojem medycyny choroba ta staje się coraz częściej chorobą uleczalną dla lekarzy onkologów.

Nowotwór (łac. *neoplasma*, skrót *npl* – z greckiego *neoplasia*) to grupa chorób, w których komórki organizmu dzielą się w sposób niekontrolowany przez organizm, a nowo powstałe komórki nowotworowe nie różnicują się w typowe komórki tkanki. Proces powstawania nieprawidłowych komórek określa się nazwą „kancerogeneza”, czyli „nowotworzenie”. Kancerogeneza jest z punktu widzenia fizjologicznego bardzo skomplikowanym procesem, zajmującym czasami nawet kilka lat. Do czynników inicjujących kancerogenezę należą m.in.: narażenie na szkodliwe promieniowanie, zakażenie określonym wirusem, narażenie na substancje rakotwórcze, mutacje w materiale genetycznym komórki czy po prostu pewne predyspozycje genetyczne w postaci wrodzonych zespołów nieprawidłowości (1, 2).

Nowotwory można podzielić na: łagodne, miejscowo złośliwe, złośliwe, nabłonkowe i nienabłonkowe (1).

Jedną z metod leczenia choroby nowotworowej jest chemioterapia, czyli leczenie za pomocą naturalnych i syntetycznych leków cytostatycznych. Oprócz chemioterapii wyróżnia się również: hormonoterapię, immunoterapię, radioterapię oraz najnowocześniejszą metodę, czyli terapię genową (3, 4). Głównym celem postępowania leczniczego w chorobach nowotworowych jest wyprowadzenie chorego z ewolucyjnej fazy choroby oraz jak najdłuższe utrzymanie uzyskanej poprawy, co pozwala na przedłużenie życia i zachowanie sprawności chorego (3).

Oprócz wyżej wymienionych metod leczenia nowotworów istnieje również tzw. naturalna terapia choroby nowotworowej, czyli po prostu fitoterapia nowotworów.

Rośliny od dawien dawna stanowią bogate źródło substancji o działaniu leczniczym. Fitoterapię stosowano już ponad cztery tysiące lat temu w starożytnych Chinach oraz cywilizacji Sumerów, ale prawdziwy jej rozkwit obserwujemy dopiero w starożytnym Egipcie. Substancje pochodzenia roślinnego wykazują bardzo szerokie spektrum działania leczniczego. Znajdują zastosowanie prawie we wszystkich jednostkach chorobowych. Jeśli chodzi o chorobę

nowotworową, to trudno powiedzieć, kiedy po raz pierwszy świadomie zastosowano zioła. Prawdopodobnie pierwszą rośliną o rozpoznanym działaniu przeciwnowotworowym była koniczyna łąkowa (*Trifolium pratense*), którą opisał w swoim dziele „De Materia Medica” Dioskurides. Tutaj pojawiła się również pierwsza wzmianka o zimowicie jesiennym (*Colchicum autumnale*), który do dzisiaj jest nieraz wykorzystywany przez onkologów (5).

Wyzolowane z surowców roślinnych substancje czynne wykazują dosyć zróżnicowane mechanizmy działania przeciwnowotworowego (6-8):

- hamują syntezę kwasów nukleinowych,
- hamują syntezę białek potrzebnych do wzrostu i podziałów komórek rakowych,
- hamują polimeryzację białek wrzeciona kariokinetycznego (podziałowego),
- wzmagają układ odpornościowy,
- blokują receptory dla adhezji komórek rakowych,
- zlepiają i niszczą komórki rakowe (cytotoksyczność szeroko pojęta).

Istnieje kilka grup substancji biologicznie czynnych wyizolowanych z komórek roślinnych, które wykazują działanie antyrakowe.

## SUBSTANCJE PRZECIWNOWOTWOROWE

### POCHODZENIA ROŚLINNEGO

#### Laktony seskwiterpenowe

Dla roślin są to metabolity wtórne. Występują we włókach gruczołowych występujących na liściach, w kwiatach i nasionach. Wykazują działanie głównie przeciwzapalne i przeciwnowotworowe. Ich mechanizm działania przeciwnowotworowego polega na hamowaniu podziałów komórek nowotworowych.

Przykładem substancji należących do tej grupy związków są: guajanolid (w *Cynara scolymus*, *Eupatorium laeve*), pseudoguajanolid (w *Arnica montana*), eudesmanolid (w *Spiranthes acmella*, *Taraxacum officinale*), vernolepin (w *Vernonia amygdalina*), melampodin A (w *Melampodium americanum*), eupatoriopicrin (*Eupatorium cannabinum*), arglabina (w *Artemisia labella*) (5, 9-11).

#### Alkaloidy

Są to organiczne zasady roślinne posiadające atom azotu w pierścieniu heterocyklicznym. Występują najczęściej w liściach i korzeniach roślin. Wykazują bardzo szerokie spektrum działania, które często jest uzależnione od ich budowy chemicznej. Działanie przeciwnowotworowe wykazują alkaloidy, których szkieletem jest pierścień indolowy lub indolinowy. Mechanizm ich działania przeciwnowotworowego polega na hamowaniu podziału komórki w stadium metafazy. Wiążąc się z białkiem, tubuliną, która buduje wrzeciono kariokinetyczne, powodują jego zniekształcenie. To przyczynia się do zakłócenia rozmieszczenia chromosomów, one grupują się chaotycznie w cytoplazmie, co skutkuje śmiercią komórki (3, 12, 13). Przykładem takich alkaloidów

są: winblastyna, winkrystyna, windezyna i winorelbina, które zostały wyizolowane z barwinka różowego (*Vinca rosea*) (14, 15).

#### Fitoestrogeny

Fitoestrogeny występują w liściach, kwiatach, korzeniach, owocach i nasionach roślin. Pełnią funkcje budulcowe, grzybobójcze, chronią tkanki rośliny przed promieniowaniem UV, uczestniczą w kiełkowaniu pyłku oraz stanowią barwniki kwiatów. Fitoestrogeny zmniejszają proliferację komórek nowotworowych i indukują ich apoptozę, co wiąże się z ich działaniem przeciwnowotworowym. Wyróżnia się trzy klasy fitoestrogenów: flawonoidy, lignany i stilbeny.

#### Pochodne stilbenu

Do tej grupy związków należy resweratrol, wytwarzany przez roślinę w wyniku stresu środowiskowego lub w sytuacji kontaktu z patogenem. Jego przeciwnowotworowa aktywność objawia się głównie proapoptotycznym i przeciwangiogennym działaniem poprzez wpływ na wiele komórkowych szlaków sygnałowych oraz ekspresję genów i kodowanych przez nie białek. Występuje on głównie w winogronach, owocach morwy, orzeszkach ziemnych (11).

#### Lignany

Przykładem lignanów o działaniu przeciwnowotworowym jest podofilotoksyna. Została ona wyizolowana ze Stopkowca tarczowatego (*Podophyllum peltatum*) (5). Jej działanie przeciwnowotworowe związane jest głównie z antymitotycznymi właściwościami, które polegają na hamowaniu agregacji (polimeryzacji) tubuliny, niezbędnej do przebiegu podziału komórki (16, 17).

#### Karotenoidy

Naturalne substancje nadające barwę od żółtej do czerwonej roślinom, jak i zwierzętom. W połączeniu z niektórymi białkami dają zabarwienie od niebieskiego, poprzez purpurowe aż do zielonego. Są to związki o bardzo wielokierunkowym działaniu, głównie antyoksydacyjnym i antynowotworowym.

Jednym z najważniejszych przykładów karotenoidów o działaniu przeciwnowotworowym jest likopen, którego głównym źródłem jest pomidor (*Lycopersicon esculentum*). Jego mechanizm działania antynowotworowego jest prawdopodobnie związany z dezaktywacją czynnika wzrostu insuliny (IGF-1) (11, 18, 19).

#### Pochodne indolu

Jednym z przedstawicieli tej grupy związków jest indolo-3-karbinol, występujący w roślinach z rodziny *Brassicaceae* takich jak brokuły, kapusta, brukselka. Jego mechanizm działania polega na detoksykacji substancji kancerogennych, indukowaniu apoptotycznej śmierci komórki, hamowaniu procesów zapalnych, ograniczaniu namnażania komórek nowotworowych. Ponadto wpływa na cykl komórkowy i wspomaga naprawę DNA (20).

## Kurkuminoidy

Głównym przedstawicielem tej grupy związków jest kurkumina wyizolowana z korzenia ostryżu długiego (*Curcuma longa*). Jej mechanizm działania przeciwnowotworowego polega między innymi na wzmaganiu apoptozy w komórkach nowotworowych (poprzez aktywowanie proapoptotycznego białka Bax), hamowaniu aktywności metastaz oraz hamowaniu angiogenezy poprzez zahamowanie ekspresji czynnika VEGF (11, 20-23).

## PODSUMOWANIE

Znajomość grup substancji czynnych pochodzenia roślinnego o działaniu przeciwnowotworowym daje nam możliwość skomponowania mieszanek ziołowych, które mogą okazać się bardzo pomocne dla pacjentów onkologicznych. Nieraz połączenie kilku surowców roślinnych o różnym składzie chemicznym pozwala uzyskać bardzo silny efekt terapeutyczny.

## KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów  
None

## ADRES DO KORESPONDENCJI

Sylwia Klasik-Ciszewska  
Śląska Wyższa Szkoła Medyczna  
w Katowicach  
ul. Mickiewicza 29  
Katowice 40-085  
tel. +48 604-666-765  
sylwona@poczta.onet.pl

## PIŚMIENNICTWO

1. Krajowy Rejestr Nowotworów, [www.onkologia.org.pl](http://www.onkologia.org.pl). 2. Dudziak K, Regulska-Ilow B: Znaczenie ładunku glikemicznego diety w rozwoju chorób nowotworowych. *Postępy Hig Med Dośw* (online) 2013; 67: 449-462. 3. Janiec W: Kompendium farmakologii. PZWL Wydawnictwo Lekarskie. Warszawa 2008; 2: 158-162. 4. Statkiewicz M, Małecki M: Macierzyste komórki nowotworowe a oporność nowotworów na terapię. *Nowotwory* 2009; 59(6): 456-463. 5. Wieczorek M, Sobiak S, Meissner R: Rozwój badań nad wykorzystaniem substancji pochodzenia roślinnego w terapii nowotworów. *Now Lek* 2006; 74(4): 407-413. 6. Piasek A, Bartoszek A, Namieśnik J: Substancje pochodzenia roślinnego przeciwdziałające kardiotoxyczności towarzyszącej chemioterapii nowotworów. *Postępy Hig Med Dośw* (online) 2009; 63: 142-158. 7. Świątek Ł: Natura w walce z nowotworami. *Aptekarz Polski* 2009; 30: 8-10. 8. Bielawska K, Malinowska M, Cyuńczyk M: Wpływ kumaryny na organizm człowieka. *Bromat Chem Toksykol* 2014; XLVII(2): 213-221. 9. Kałędkiewicz E, Lange E: Znaczenie wybranych związków pochodzenia roślinnego w diecie zapobiegającej chorobom nowotworowym. *Post Fitoter* 2013; 1: 42-47. 10. Grech-Baran M, Pietrosiuk A: Argłabina – lakton seskwiterpenowy o właściwościach przeciwnowotworowych. *Biul Wydz Farm WUM* 2010; 3: 22-26. 11. Matławska I: Farmakognozja. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań 2008: 110-122. 12. Orzechowska-Juzwenko K: Leki stosowane w leczeniu nowotworów. [W:] Janiec W (red.): Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji. PZWL Wydawnictwo Lekarskie. Warszawa 2009; 2: 834-838. 13. Szczepański M, Grzanka A, Izdebska M: Mikrotubule – cel terapii przeciwnowotworowej. *Nowotwory* 2007; 57: 579-585. 14. Huszno J, Nowara E: Farmakokinetyka i farmakogenetyka w systemowym leczeniu chorych na raka piersi. *Onkol Prakt Klin* 2010; 6(4): 159-170. 15. Balaji H: Versatile Therapeutic effects of *Vinca rosea* Linn. *Int J Biol Pharm Allied Sci* 2014; 4(1): 59-76. 16. Wojtanowska-Rzytki M: Rola naturalnych antyoksydantów w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. *Farm Przegl Nauk* 2009; 1: 23-27. 17. Kraszewska O, Nynca A, Kamińska B, Cureszko R: Fitoestrogeny. I. Występowanie, metabolizm i znaczenie biologiczne u samic. *Post Biol Komorki* 2007; 34: 189-205. 18. Kurzeja E, Stec M, Kościółek A et al.: Biological activity of lycopene. *Farm Przegl Nauk* 2009; 10: 17-19. 19. Gryszczyńska A, Gryszczyńska B, Opala B: Karotenoidy. Naturalne źródła, biosynteza, wpływ na organizm ludzki. *Post Fitoter* 2011; 2: 127-143. 20. Deptuła T, Gruber B, Krówczyński A: Kurkumina i jej pochodne – zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej i chemoprewnencyjnej. *Post Fitoter* 2014; 3: 155-157. 21. Maliszewska M: Kurkumina, indolo-3-karbinol i resweratrol w chemoprewnencji raka sutka. *Post Fitoter* 2013; 1: 28-35. 22. Patocka J: Curcumin – spice or a new remedy of Alzheimer's disease? *Psychiatrie* 2005; 9: 129-133. 23. Szczepański M, Grzanka A: Chemoprewnencyjne i przeciwnowotworowe właściwości kurkuminy. *Nowotwory* 2009; 59(5): 377-384.

nadesłano: 17.10.2016

zaakceptowano do druku: 02.11.2016