

BIOLOGICKÉ ÚČINKY TRITERPENOIDŮ: PROTIZÁNĚTLIVÉ, ANTIMIKROBIÁLNÍ, HEPATOPROTEKTIVNÍ, ANALGETICKÉ A DALŠÍ FARMAKOLOGICKÉ AKTIVITY

Petr Džubák¹, Jan Šarek², Karel Cwiertka³, Marián Hajdúch^{1,3}, David Vydra¹

¹Laboratoř experimentální medicíny při Dětské klinice, LF UP a FN Olomouc

²Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze

³Onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc

Článek navazuje na předchozí část zaměřenou na protinádorové účinky triterpenoidů a podává podrobným způsobem přehled dalších farmakologických aktivit, které se často mezi sebou překrývají. Protizánětlivé, antiulcerózní, antimikrobiální, antiprotozoální, ale také virostatické a analgetické patří mezi ty nejvýznamnější. Vlastní mechanismus působení je různorodý, přes ovlivnění prozánětlivých enzymů, transkripčních faktorů, blokádu uvolnění histaminu, až k inhibici enzymů důležitých pro replikaci virionu, či patogenitu bakterie. Pokročilé metody izolace a přesná identifikace přírodních triterpenoidů otevírá cestu k syntetickým modifikacím a screeningu semisyntetických sloučenin s potenciálně vyšším žádoucím a nižším nežádoucím účinkem.

Klíčová slova: triterpenoidy, protizánětlivé, antiulcerogenní, antimikrobiální, virostatické.

BIOLOGICAL ACTIVITY OF TRITERPENOIDS: ANTIINFLAMMATORY, ANTIMICROBIAL, HEPATOPROTECTIVE, ANALGESIC AND OTHERS PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES

This article is the second part of the review about triterpenoids and their biological activities. The first part focuses on the anticancer effects and the second part is about other pharmacological activities. These effects have been found to often overlap. Antiinflammatory, antiulcerogenic, antimicrobial, antiprotozoal, virostatic and analgesic activity are the most significant effects. The mechanism of action is heterogeneous over inhibition of pro-inflammatory enzymes, transcriptional factors to inhibition of release of histamine, and inhibition of enzymes important for the replication of viroids or pathogenicity of bacteria. Isolation and precise identification of triterpenoids occurring in nature is ongoing. Advanced analysis opens up new ways to other synthetic modifications and to the screening of more effective semi-synthetic compounds with higher activity and eliminated adverse reactions.

Key words: triterpenoids, anti-inflammatory, antiulcerogenic, antimicrobial, virostatic.

Úvod

Druhá část našeho přehledu navazuje na předchozí sdělení pojednávající o protinádorových účincích triterpenoidů (82). Zde rozebíráme další biologické účinky a to převážně protizánětlivé, antimikrobiální, virostatické, hepatoprotektivní, analgetické a další. Pokud je známo, popisujeme jejich mechanismus účinku a účinné koncentrace.

Protizánětlivé účinky triterpenoidů

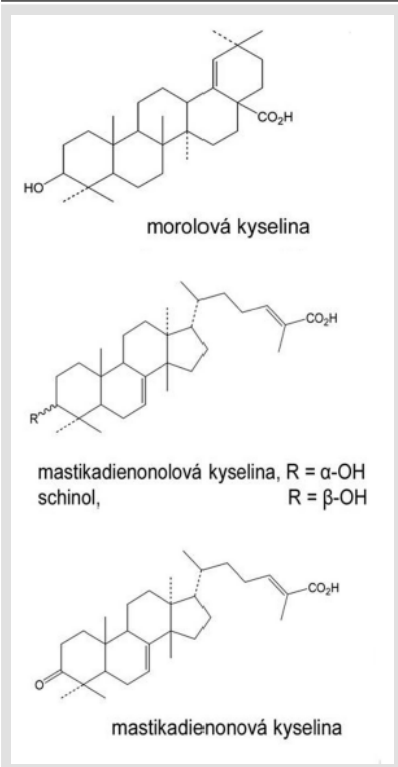
Protizánětlivý účinek triterpenoidů se převážně připisuje jejich schopnosti inhibovat 5-lipoxygenázu (5-LO), lidskou leukocytární elastázu (HLE) a také jejich potenciálu modulovat imunitní odpověď ovlivněním komplementu a tvorby protilátek. 5-LO je klíčovým enzymem v syntéze leukotrienů. Leukotrieny jsou biologickými mediátory u onemocnění vyznačujících se zánětlivou reakcí a hypersenzitivitou, jako je astma, artritida, ulcerózní

kolitida, Crohnova choroba a onemocnění kardiovaskulárního systému - šok a ischemie myokardu (1). Inhibice tvorby leukotrienu B₄ (LTB₄) je popsána po působení extraktu *Boswellia serrata*, oleanolové kyseliny a jejich derivátů IC₅₀ = 17 μM (2, 3). Inhibice 5-LO je v případě 3α-acetoxy-11-oxo-β-boswellové kyseliny (AKBA), hlavní obsahové látky tohoto extraktu, nekompetitivní a kalcium dependentní. Neinhibující nebo jen částečně inhibující analogy kyseliny boswellové – amyryl, 3β-acetoxy-11-oxo-amyryl, 11-oxo-β-boswellová a β-boswellová kyselina mají paradoxně schopnost tuto inhibici zvrátit (4, 5) (viz náš přehledový článek 82). Proběhla také studie hodnotící vliv boswellové kyseliny na rejekci po alogenní transplantaci srdce u myši. Ačkoliv se nepodařilo inhibovat rejekci kompletně, bylo pozorováno signifikantní prodloužení přežívání transplantátu. Výsledky byly přitom plně srovnatelné s účinkem vysokodávkovaných steroidů nebo s toxickými

dávkami jiných protizánětlivých léčiv jako je kyselina acetylsalicylová (6).

Dalším faktorem podílejícím se na zánětlivé odpovědi, je zvýšená aktivita HLE, která může být zahrnuta v patogenezi plicního emfyzému, cystické fibrózy, chronické plicní fibrózy, ARDS, glomerulonefritidy, revmatoidní artritidy (7). Jedním z prvních dobře popsaných inhibitorů HLE byla ursolová kyselina (K_i = 4–6 μM). Ursolová kyselina je sloučenina široce rozšířená a vyskytující se v poměrně vysoké koncentraci v rostlinné říši. Například jedno zralé jablko může ve své slupce obsahovat více než 50 mg ursolové kyseliny (81). Inhibici HLE ursolovou kyselinou je možné vysvětlit její obecně protizánětlivé, antiartritické a antiulcerózní vlastnosti (8, 9). Podobný účinek pozorujeme u boswellové kyseliny a AKBA a to vůči HLE a 5-LO (10). Deriváty boswellové a oleanolové kyseliny (CDDO) (viz náš přehledový článek 82) jsou unikátními inhibitory HLE, 5-LO,

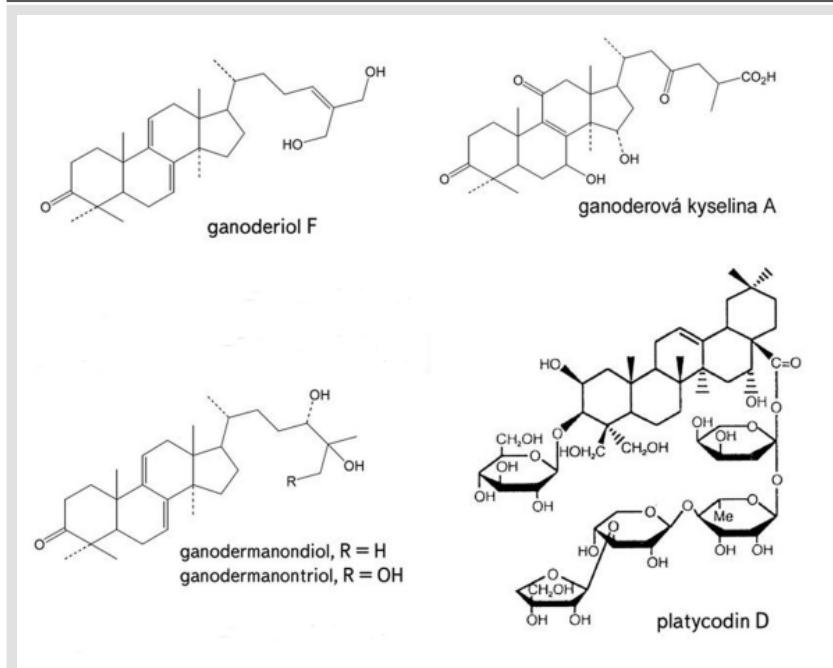
Obrázek 1. Strukturální vzorce biologicky aktivních triterpenoidů



a matrixových metaloproteináz, bez nežádoucích účinků steroidních i nesteroidních antiflogistik (11, 12). Na rozdíl od nich je v případě léčby artritidy pozorována redukováná degradace glykosaminoglykanů v artritických podmínkách ve tkáni. Tento efekt byl pozorován v klinické studii po podávání extraktu z *Boswellia serrata* (extrakt – B15) (13). Na druhou stranu, dvojité zaslepená studie hodnotící účinek extraktu B15 u pacientů trpících revmatoidní artritidou neprokázala zlepšení stavu (14). Proběhly a probíhají klinické studie využívající protizánětlivý efekt extraktu B15 u nespecifických střevních zánětů, a to jak u Crohnovy choroby (15), tak i u pacientů trpících ulcerózní kolitidou (16, 17). Efekt je v tomto případě srovnatelný se sulfasalazinem a mesalazinem, přičemž poměr zisk/riziko převažuje ve prospěch derivátů boswellové kyseliny. Srovnatelný počet relabujících pacientů v obou skupinách je přičítán na vrub krátkodobému podávání extraktu. Proběhla také krátkodobá studie hodnotící účinnost extraktu *Boswellia serrata* u pacientů trpících bronchiálním astmatem s poměrem účinnosti extrakt/placebo – 70 % / 27 % (18). Výhodou je téměř nulová toxicita.

Dalším enzymem podílejícím se na zánětlivé odpovědi je fosfolipáza A2. Byly popsány inhibiční vlastnosti betulinu a betulinové kyseliny (vzorci viz náš přehledový článek 82) a také i dalších triterpenoidů vůči tomuto enzymu (19) (mastikadienonová, mastikadienolová a morolová kyselina, schinol, ganoderové ky-

Obrázek 2. Strukturální vzorce biologicky aktivních triterpenoidů



seliny R, S, T, Xi(50) = 0,016–0,08 mol (20, 3) (obrázky 1, 2)).

Komplement je další systém, který lze ovlivnit triterpenoidy. Byl popsán inhibiční efekt oleanolové kyseliny na komplementem zprostředkovanou zánětlivou reakci (21), což dle této práce souvisí s její schopností inhibice C3-konvertázy klasické komplementové dráhy, včetně inhibiční schopnosti vůči jednotlivým složkám komplementového systému IC₅₀ = 72,3 μ M (22). Podobnou aktivitu i když ve vyšších koncentracích vykazují i její deriváty IC₅₀ = 488–633 μ M (23). Schopnost inhibice klasické dráhy komplementového systému mají i další triterpenoidy: ganoderiol F IC₅₀ = 4,8 μ M, ganodermanondiol IC₅₀ = 41,7 μ M a ganodermanontriol IC₅₀ = 17,2 μ M izolované z houby *Ganoderma lucidum* (obrázek 2), která je na dalším východě používána od pradávna pro své protizánětlivé účinky (24). Byla také popsána redukce zánětlivé infiltrace leukocytů a množství exsudátu u experimentálně vyvolané pleuritidy po podání oleanolové kyseliny (25).

Snížení tvorby prostaglandinu-2 inhibiční aktivity cyklooxygenázy-2 (COX2) je další terapeutickou snahou vedoucí k potlačení zánětlivé odpovědi. Tento inhibiční efekt dosahuje triterpenoidní glykosid platycodin D IC₅₀ = 10 μ M izolovaný z kořene *Platycodon grandiflorum* (obrázek 2) (26), ursolová kyselina IC₅₀ = 130 μ M (selektivita COX2/COX1 = 0,6) a oleanolové kyseliny IC₅₀ = 295 μ M (selektivita 0,8) (27, 28) (vzorci viz náš přehledový článek 82). Kromě toho oleanolová kyselina stimuluje uvolnění NO a TNF- α , včetně indukce aktivity iNOS a TNF- α genové exprese u makrofágů. Tento

efekt je zprostředkován její schopností aktivovat protein/DNA vazbu vůči NF- κ B transkripčnímu komplexu a tím i jeho transaktivaci (29). Podobný vliv na expresi iNOS v makrofázích má 18 β -glycyrrhetová kyselina (30) (vzorci viz náš přehledový článek 82). Naproti tomu cytotoxický derivát – 2-kyano-3,12-dioxoleana-1,9(11)-dien-28-ová kyselina (CDDO) vykazuje schopnost potlačit indukci a de novo formaci iNOS a indukibilní COX-2 zánětlivými cytokiny (IFN- γ , IL-1 a TNF- α) (31).

Lupeol, betulin, uvaol, α -amyrin, ursolová kyselina, 19 α -hydroxyursolová kyselina, 19 α ,24-dihydroxyursolová kyselina, vykazují supresivní efekt na indukovanou produkci kyslíkových radikálů (vzorci viz náš přehledový článek 82). Je obecně známo, že produkce kyslíkových radikálů neutrofily úzce koreluje s různými zánětlivými stavy a to zejména v dermatologii. Tento nálezní je zároveň v souladu s výše popsanými protizánětlivými účinky těchto látek (32, 33, 34).

Tripterin a jemu příbuzné triterpenoidní deriváty (pristimerin a tingenon) byly identifikovány jako látky inhibující uvolnění IL-1 β a to již v koncentraci IC₅₀ = 40 nM (35). Interleukin-1 β je hlavním mediátorem v patogenezi chronických a akutních zánětlivých onemocnění. Proto je hledání malých molekul, které jsou účinnými inhibitory IL-1 β atraktivním tématem. Pokračující studie derivátů odvozených od tripterinu prokázaly inhibiční vliv také na uvolnění dalších cytokinů (IL-1 β , IL-1 α , TNF- α , IL-6, IL-8, PGE2) (36). Podobně i další triterpenoidy – tingenin B, celastrol a jeho deriváty vykazovaly silnou inhibiční aktivitu vůči produkci IL-1 β a IL-1 α . Koncentrace plně (100 %) inhibující produkci IL-1 β a IL-1 α byla 1 μ g/ml (37).

Antitumorogenní efekt

Antitumorogenní efekt derivátů odvozených od β -amyrinu (glycyrrhetová a oleanolová kyselina (vzorci viz náš přehledový článek 82)) (39) a α -amyrinu (ursolová kyselina) je dlouhou dobu známý a z velké části souvisí s jejich protizánětlivými účinky. Mezi nejznámější sloučeniny používané klinicky patří 18 β -glycyrrhetová kyselina (enoxolon), která byla později nahrazena svým rozpustnějším sukcinátem (carbenoxolon (obrázek 3)) syntetizovaným v roce 1960 v Biorex Laboratories. V současnosti probíhá intenzivní hledání a syntéza nových, účinnějších derivátů, které by postrádaly inhibiční vliv na enzym 5 β -reduktázu, který klíčově zasahuje do metabolismu kortizolu i aldosteronu a je spojován s výskytem hlavních nežádoucích účinků glycyrrhetové kyseliny, převážně hyperaldosteronismem a jeho důsledky, z nichž nejzávažnější je hypertenzní encefalopatie. Pro podrobnější přehled viz review Farina 1998 (38).

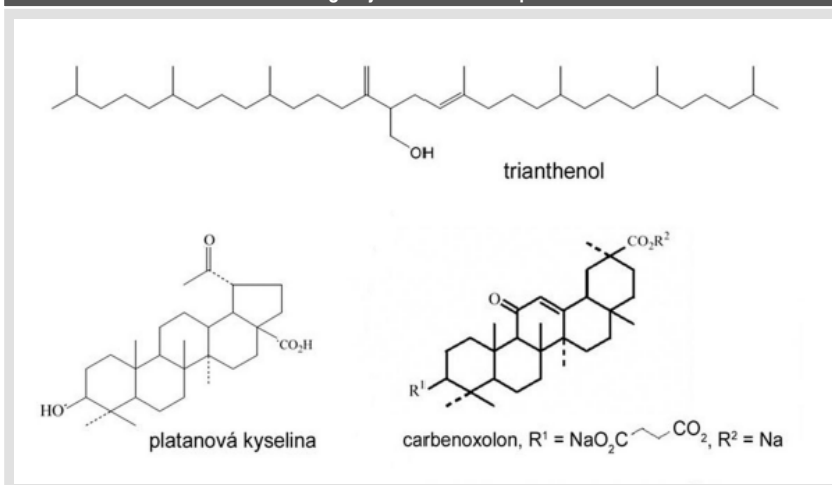
Antimikrobiální

a antiplazmodiální účinky

Při screeningu biologické aktivity látek obsažených v *Tovomita* krukovi, se kyselina betulínová ukázala v koncentraci 6,5 $\mu\text{g/ml}$ účinným inhibitorem sekretované aspartamové proteázy (SAP). SAP *Candidy albicans* je jedním z nejvirulentnějších faktorů kandidové infekce (40). Kromě tohoto účinku byla betulínová kyselina popsána jako aktivní antiplazmodiální látka v *Triphylophyllum peltatum* a *Ancistrocladus heyneanus*. Vůči *Plasmodium falciparum* má betulínová kyselina in vitro $\text{EC}_{50} = 10,46 \mu\text{g/ml}$, včetně přibližně stejných hodnot pro chloroquin rezistentní kmeny (41). Ovšem v in vivo modelu byla v redukci parazitémie neefektivní až do koncentrací 250 mg/kg/den (42). Pro pochopení vztahu struktury a antileishmaniální aktivity saponinů přispěli ve své práci zaměřené na saponiny izolované z břečťanu popínavého – *Hedera helix* jako první Majester-Sarvonin a kol. (43). Monodesmosidy získané z *Hedera helix* poškozovaly makrofágové hostitelské buňky v koncentracích mezi 5 a 25 $\mu\text{g/ml}$, ale hladina toxicity byla ve stejném rozsahu jako pro Glucantim. Oketch-Rabah a kol. (1997) izolovali steroidní saponin muzanzagenin z *Asparagus africanus*, který měl antileishmaniální a antiplazmodiální aktivitu s EC_{50} pohybující se v desítkách μM (44, 45). Antiplazmodiální aktivita je popisovaná také u iridalu (46).

Řada triterpenoidů (hopanové, lupanové, oleananové a ursanové deriváty) má antimykobakteriální účinky, a to v rozsahu $\text{MIC} = 4\text{--}128 \mu\text{g/ml}$, přičemž účinek je velice obtížné vztahovat ke struktuře jednotlivých

Obrázek 3. Strukturní vzorce biologicky aktivních triterpenoidů



sloučenin. Pro podrobnější přehled viz Cantrell 2001 (47).

Podobně byly popsány i triterpenoidní sloučeniny s antifungální aktivitou jako je triantenol (obrázek 3) (48).

Antikariogenní aktivita

Oleanolová kyselina byla identifikována jako účinná látka u houby *Ganoderma lucidum* používané tradiční orientální medicínou v prevenci zubního kazu, což bylo ověřeno i v in vitro anti-plaque assay (49). Tato aktivita velmi pravděpodobně souvisí s inhibicí glukosyltransferázy u *Streptococcus mutans* – primární kariogenní bakterie (50). Z dalších triterpenoidů vykazuje antikariogenní aktivitu glycyrrhizin (51).

Antivirové a anti-HIV účinky triterpenoidů

Betulínová kyselina má inhibiční aktivitu vůči HIV replikaci v H9 lymfocytech s $\text{EC}_{50} = 1,4 \mu\text{M}$ a terapeutickým indexem (TI) = 9,3. Příbuzná platanová kyselina (obrázek 3) je aktivní o něco méně, s lehce horší hodnotou $\text{EC}_{50} = 6,5 \mu\text{M}$. 3 β -O-(3',3'-dimethylhemisukcinyl) a dihydro deriváty betulínové kyseliny byly ovšem mnohem účinnější a měly lepší terapeutické indexy než i v léčbě HIV používaný AZT. Také další 3 β -acyl deriváty byly účinnými inhibitory HIV replikace s hodnotami EC_{50} v rozsahu od 0,04 do $2,3 \times 10^{-3} \mu\text{M}$ a TI v rozmezí 292–2344. Ve studiích zaměřených na mechanismus účinku byla u vybraných derivátů betulínové kyseliny prokázána kompletní inhibice tvorby syncytia $\text{IC}_{100} = 20\text{--}40 \mu\text{M}$. Jeden z derivátů inhiboval HIV-indukovanou membránovou fúzi s $\text{IC}_{100} = 20 \mu\text{g/ml}$ (52–56). Tento účinek, který blokuje vstup HIV-1 do buněk, je u derivátů betulínové kyseliny popsán také dalšími autory (57, 58). Betulin je ve srovnání s betulínovou kyselinou méně účinný (asi 16 $\times$), ačkoliv jeho deriváty jsou účinné mimořádně (3 β ,28-bis(3',3'-dimethylhemigluta-

rát)) $\text{EC}_{50} = 6,6 \times 10^{-4} \mu\text{M}$ a $\text{TI} = 21515$, (3 β -(3',3'-dimethylhemisukcinyl)-28-(2'',2''-dimethylhemisukcinyl)) $\text{EC}_{50} = 8,7 \times 10^{-4} \mu\text{M}$ a $\text{TI} = 42,400$ (59). Je zde možné vypořovovat závislost aktivity na jejich struktuře. Nejúčinnější byly diacylderiváty a nenasycená analoga betulínu (60, 61). Dva další přírodní triterpenoidy oleanolová a pomolová kyselina měly hodnoty $\text{EC}_{50} = 1,7 \mu\text{g/ml}$ a $1,4 \mu\text{g/ml}$ pro HIV replikaci v H9 lymfocytech ($\text{TI} = 12,8$). Podobně modifikací oleanolové kyseliny bylo dosaženo aktivity až k hodnotám $\text{EC}_{50} = 5,0 \times 10^{-4} \mu\text{g/ml}$ a $\text{TI} = 22\,400$ (62). Řada triterpenoidů vykazuje inhibiční efekt na HIV-1 reverzní transkriptázu jako například cykloartenol-ferulát ($\text{IC}_{50} = 2,2 \mu\text{M}$), 24-metylcycloartenol-ferulát ($\text{IC}_{50} = 1,9 \mu\text{M}$), lupenon ($\text{IC}_{50} = 2,1 \mu\text{M}$), betulín-diacetát ($\text{IC}_{50} = 1,4 \mu\text{M}$), karunoidiol-29-benzoát ($\text{IC}_{50} = 2,2 \mu\text{M}$) (63).

Dalším enzymem, kterým lze inhibovat HIV zrání je HIV-1 proteáza. Triterpeny v tomto případě inhibují dimerizaci, která je nezbytná k proteázové aktivitě. IC_{50} ursolové kyseliny, uvaolu, oleanolové kyseliny, α -hederinu a betulínové kyseliny je 2; 3,5; 1; 5 a 2,5 μM (64).

Amidický derivát betulínové kyseliny, označovaný též YK-FH312, vykazuje anti-HIV aktivitu při koncentraci $\text{EC}_{50} = 0,011 \mu\text{g/ml}$. Dalším studiem tohoto derivátu bylo objasněno, že inhibuje uvolnění virionové částice z buňky a také stavbu virionu. Tím zasahuje do jeho zrání, což je jeden z dalších mechanismů antivirových účinků triterpenoidních derivátů (65).

Hepatoprotektivní účinky

Ursolová a oleanolová kyselina jsou již dlouhou dobu zkoumány pro své hepatoprotektivní účinky. První studie zaměřená na oleanolovou kyselinu byla publikována již v roce 1975 (66). Mechanismus účinku je komplexní. Zahrnuje supresi enzymů podílejících se na jaterním poškození jako je cytochrom P450, cytochrom b5, CYP1A, CYP2A

a zároveň zvyšuje množství antioxidantních látek jako je glutathion, metalotionein, zinek, glutathion-S-transferáza a glukuronosyltransferáza. Pro podrobnější review viz Liu 1995 (67). Oleanolová kyselina chrání játra myši před hepatotoxickou tetrachlormetanu (inhibicí exprese P450 2E1) (68), acetaminofenu (AA) (zvýšením glukuronosyltransferázové aktivity, glukuronidací a zvýšeným vylučováním AA močí) (69), brombenzenu, faloidinu, kadmia (indukcí tvorby metalotieninu) (70) a současně snižuje hepatotoxicitu D-galaktosaminu, endotoxinu, tioacetamidu, furosemidu a kolchicinu. Oleanolová kyselina ovšem nemá žádný efekt na toxicitu dimetylnitrosaminu, α -amanitinu, chloroformu a allylalkoholu (71). Účinnější protektivní aktivitu, včetně redukce tvorby pojivové tkáně ve srovnání s oleanolovou kyselinou, vykazuje v experimentálním modelu akutní a chronické hepatitidy jediný ginsenosid odvozený od oleanolové kyseliny – Ro (72). Hepatoprotektivní aktivita není vlastní jen těmto sloučeninám, ale i řadě dalších triterpenoidů. Ursolová kyselina, betulin, frie-

delin, soyasapogenol A a B, uvaol, α -hederin, glycyrrhizin, 18 α - 18 β -glycyrrhetová kyselina, lupeol, lupeol-linoleát, vykazovaly významnou protektivní aktivitu (v různém poměru), vůči AA, CCl₄, CdCl₂ indukované hepatotoxicitě v myším modelu (69, 73, 74, 75, 76).

Analgetické účinky

Kůra brazilského stromu Ocotea suaveolens, je v tradiční medicíně používána pro úlevu bolesti, dále jako tonikum a pro léčbu astmatu. 24-hydroxytomentiková kyselina izolovaná z kůry tohoto stromu vykazovala v modelu na myši (IC₅₀ = 12,5 mg/kg) antinociceptivní účinek bez vedlejších efektů, jako je svalová relaxace nebo sedace (77). Z dalších triterpenoidů vykazuje podobně i extrakt Boswellia serrata značný sedativní a analgetický efekt (78). Také α - a β -amyrin-acetát, filicin a nimbin, ursolová a hydroxyursolová kyselina vykazují analgetickou aktivitu (PD₅₀ = 18,6-50 mg/kg), která je srovnatelná nebo v některých případech předčí účinnost kyseliny acetylsalicylové (79, 80).

Závěr

Po výčtu těchto farmakologických aktivit (pro přehled viz tabulka 1) nemůžeme zůstat na pochybách, že triterpenoidy byly a jsou perspektivní a rozrůstající se skupinou potenciálních léčiv závažných lidských onemocnění. Řada nově studovaných látek překonává svými farmakologickými parametry doposud používané drogy. Další pokrok můžeme očekávat s probíhajícím vývojem nových, na základě farmakologického modelování cíleně modifikovaných semisyntetických derivátů.

Poděkování

Práce na tomto projektu je finančně podporována granty MSMT J14/98 151100001, GAČR 301/03/1570, grantem FRVŠ 24/63/2004 a Nadací pro výzkum rakoviny. Autoři děkují za spolupráci ing. S. Kuzminovi, J. O. Thomson a personálu Laboratoře experimentální medicíny při dětské klinice LF UP. Rovněž děkujeme Dr. Martinu Dančákovi, Ph.D. z PŘF UP v Olomouci za laskavou pomoc při vyhledání českých jmen některých rostlin.

Tabulka 1. Nejvýznamnější triterpenoidy vyskytující se v rostlinné říši, přehled účinků (s výjimkou cytotoxických).

latinský název	český název	izolovaná účinná látka	účinek účinné látky	ref.
Boswellia serrata	kadidlovník pilovitý	boswellová kys.	inhibice 5-LO	4, 5
Boswellia carteri	kadidlovník pravý	(der.kys. boswellové)	inhibice HLE	10
			inhibice rejekce transplantátu	6
			antiartritický účinek	13
		extrakt - H15	terapie Crohnovy choroby	15
		extrakt - H15	terapie ulcerózní kolitidy	16, 17
		extrakt - H15	terapie astma bronchiale	18
			sedativní a analgetický účinek	78
Ganoderma lucidum	lesklokorka světlá	oleanolová kyselina	inhibice C3 konvertázy	21, 22
Plantago major	jitrocel větší		inhibice COX-2	27, 28
Olea europaea	olivovník evropský		antiulcerogenní účinek	38, 39
Caryophyllus aromaticus	hřebíčkovec vonný		antikariogenní aktivita	49
Panax ginseng	všehoj ženšenový		inhibice HIV-1 proteázy	64
			hepatoprotektivní aktivita	66-71
Malus domestica	jabloň domácí	ursolová kyselina	inhibice HLE	81, 8,9
Calluna vulgaris	vřes obecný		inhibice COX-2	79, 80
Arctostaphylos uva-ursi	medvědice lékařská		suprese produkce kyslíkatých radikálů	32-34
Sambucus chinensis	bez čínský		antiulcerogenní účinek	38
Solanum incanum	lilek šedý		inhibice HIV proteázy	64
Crataeva nurvala	kapara trojlístá		hepatoprotektivní aktivita	69, 73-76
			analgetický účinek	79, 80
Anemone raddeana	sasanka Raddeova	betulinová kyselina	inhibice fosfolipázy A2	19
Lycopodium cernuum	plavuň níčí		inhibice SAP	40
Syzygium claviflorum	hřebíčkovec kyjokvětý		antiplazmodiální aktivita	41, 42
			inhibice HIV replikace	52, 56
Betula alba	bříza bělokora	betulin	inhibice fosfolipázy A2	19
Anemone raddeana	sasanka Raddeova		hepatoprotektivní aktivita	69, 73-76
Schinus terebinthifolius	pepřovec brazilský	mastadienonová kyselina	inhibice fosfolipázy A2	20, 3
Pistacia terebinthus	řečík terebinthový			
Schinus terebinthifolius	pepřovec brazilský	mastikadienonová kyselina	inhibice fosfolipázy A2	20, 3
Pistacia terebinthus	řečík terebinthový			
Pistacia terebinthus	řečík terebinthový	morolová kyselina	inhibice fosfolipázy A2	3
Schinus terebinthifolius	pepřovec brazilský	schinol	inhibice fosfolipázy A2	20

latinský název	český název	izolovaná účinná látka	účinek účinné látky	ref.
<i>Ganoderma lucidum</i>	lesklokorka světlá	Ganoderiol F	inhibice komplementu	24
<i>Ganoderma lucidum</i>	lesklokorka světlá	Ganodermanontriol	inhibice komplementu	24
<i>Ganoderma lucidum</i>	lesklokorka světlá	Ganodermanondiol	inhibice komplementu	24
<i>Platycodon grandiflorum</i>	boubelík větší	Platycodin D	inhibice COX-2	26
<i>Anemone raddeana</i>	sasanka Raddeova	Lupeol	suprese produkce kyslíkatých radikálů	32, 33
<i>Crataeva nurvala</i>	kapara trojlístá		hepatoprotektivní aktivita	69, 73–76
<i>Diospyros kaki</i>	tomel japonský	Uvaol	suprese produkce kyslíkatých radikálů	34
			inhibice HIV-1 proteázy	64
<i>Diospyros kaki</i>	tomel japonský	α -amyrin	suprese produkce kyslíkatých radikálů	34
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	lékořice lysá		analgetický účinek	79, 80
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	lékořice lysá	Glycyrrhetová kyselina (Glycyrrhizin)	antiulcerogenní účinek	38
			antikariogenní aktivita	51
			hepatoprotektivní aktivita	69, 73–76
<i>Asparagus africanus</i>	chřest africký	Muzanzagenin	antileishmaniální aktivita,	44
			antiplazmodiální aktivita	45
<i>Iris germanica</i>	kosatec německý	Iridal	antiplazmodiální aktivita	46
<i>Trianthema portulacastrum</i>	české jméno neexistuje	Trianthanol	antifungální aktivita	48
<i>Syzygium claviflorum</i>	hřebíčkovce kyjokvětý	Platanová kyselina	inhibiční aktivita vůči HIV replikaci	52–56
<i>Panax ginseng</i>	všehoj ženšenový	Ginsenosid R0	hepatoprotektivní aktivita	72
<i>Ocotea suaveolens</i>	české jméno neexistuje	Hydroxytormentická kys.	analgetický účinek	7

Literatura

- Wasserman SI. Mediators of immediate hypersensitivity. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1983; 72: 101–119.
- Ammon HP, Mack T, Singh GB, et al. Inhibition of leukotriene B₄ formation in rat peritoneal neutrophils by an ethanolic extract of the gum resin exudate of *Boswellia serrata*. *Planta Medica* 1991; 57: 203–207.
- Giner-Larza EM, Manes S, Recio MC, et al. Oleanolic acid, a 3-oxotriterpene from *Pistacia*, inhibits leukotriene synthesis and has anti-inflammatory activity. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 28: 137–143.
- Sailer ER, Subramanian LR, Rall B, et al. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA): structure requirements for binding and 5-lipoxygenase inhibitory activity. *Br. J. Pharmacol.* 1996; 117: 615–618.
- Sailer ER, Schweizer S, Boden SE, et al. Characterization of an acetyl-11-keto-beta-boswellic acid and arachidonate-binding regulatory site of 5-lipoxygenase using photoaffinity labeling. *Eur. J. Biochem.* 1998; 256: 364–368.
- Dahmen U, Gu YL, Dirsch O, et al. Boswellic acid, a potent antiinflammatory drug, inhibits rejection to the same extent as high dose steroids. *Transplant. Proc.* 2001; 33: 539–541.
- Bernstein PR, Edwards PD, Williams JC. Inhibitors of human leukocyte elastase. *Prog. Med. Chem.* 1994; 31: 59–120.
- Gupta MB, Nath R, Gupta GP, et al. Antiulcer activity of some plant triterpenoids. *Indian J. Med. Res.* 1981; 73: 649–652.
- Hirota M, Mori T, Yoshida M, et al. Suppression of tumor promoter-induced inflammation of mouse ear by ursolic acid and 4,4-dimethylcholesterol derivatives. *Agric. Biol. Chem.* 1990; 54: 1073–1075.
- Safayhi H, Rall B, Sailer ER, et al. Inhibition by boswellic acids of human leukocyte elastase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 281: 460–463.
- Elliott S, Hyas E, Mayor M, et al. The triterpenoid CDDO inhibits expression of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-13 and Bcl-3 in primary human chondrocytes. *Arthritis Res. Ther.* 2003; 5: R385–R291.
- Mix KS, Coon CI, Rosen ED, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ -independent repression of collagenase gene expression by 2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9-dien-28-oic acid and prostaglandin 15-deoxy- Δ (12,14)J₂: a role for Smad signaling. *Mol. Pharmacol.* 2004; 65: 309–318.
- Reddy GK, Chandrakan G, Dhar SC. Studies on the metabolism of glycosaminoglycans under the influence of new herbal anti-inflammatory agents. *Biochem. Pharm.* 1989; 38: 3527–3534.
- Sander O, Herborn G, Rau R. Is H15 (resin extract of *Boswellia serrata*, "incense") a useful supplement to established drug therapy of chronic polyarthritis? Results of a double-blind pilot study. *Z. Rheumatol.* 1998; 57: 11–16.
- Gerhardt H, Seifert F, Buvari P, et al. Therapy of active Crohn disease with *Boswellia serrata* extract H 15. *Z. Gastroenterol.* 2001; 39: 11–17.
- Gupta I, Parihar A, Malhotra P, et al. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *Eur. J. Med. Res.* 1997; 2: 37–43.
- Gupta I, Parihar A, Malhotra P, et al. Effects of gum resin of *Boswellia serrata* in patients with chronic colitis. *Planta Med.* 2001; 67: 391–395.
- Gupta I, Gupta V, Parihar A, et al. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study. *Eur. J. Med. Res.* 1998; 17: 511–514.
- Bernard P, Scior T, Didier B, et al. Etnopharmacology and bioinformatic combination for leads discovery: application to phospholipase A(2) inhibitors. *Phytochemistry* 2001; 58: 865–874.
- Jain MK, Yu BZ, Rogers JM, et al. Specific competitive inhibitor of secreted phospholipase A2 from berries of *Schinus terebinthifolius*. *Phytochemistry*. 1995; 39: 537–547.
- Kapil A, Sharma S. Effect of oleanolic acid on complement in adjuvant- and carrageenan-induced inflammation in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 1995; 47: 585–587.
- Kapil A, Sharma S. Anti-complement activity of oleanolic acid: an inhibitor of C3-convertase of the classical complement pathway. *J. Pharm. Pharmacol.* 1994; 46: 922–923.
- Assefa H, Nimrod A, Walker L, et al. Enantioselective synthesis and complement inhibitory assay of A/B-ring partial analogues of oleanolic acid. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001; 11: 1619–1623.
- Min BS, Gao JJ, Hattori M, et al. Anticomplement activity of terpenoids from the spores of *Ganoderma lucidum*. *Planta Med.* 2001; 67: 811–814.
- Singh GB, Singh S, Bani S, et al. Anti-inflammatory activity of oleanolic acid in rats and mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 1995; 47: 585–587.
- Kim YP, Lee EB, Kim SY, et al. Inhibition of prostaglandin E₂ production by platycodin D isolated from the root of *Platycodon grandiflorum*. *Planta Med.* 2001; 67: 362–364.
- Ringbom T, Segura L, Noreen Y, et al. Ursolic acid from *Plantago major*, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 catalyzed prostaglandin biosynthesis. *J. Nat. Prod.* 1998; 61: 1212–1215.
- Subbaramaiah K, Michaluart P, Sporn MB, et al. Ursolic acid inhibits cyclooxygenase-2 transcription in human mammary epithelial cells. *Cancer Res.* 2000; 60: 2399–2404.
- Choi CY, You HJ, Jeong HG. Nitric oxide and tumor necrosis factor- α production by oleanolic acid via nuclear factor- κ B activation in macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 288: 49–55.
- Jeong HG, Kim JY. Induction of inducible nitric oxide synthase expression by 18 β -glycyrrhetic acid in macrophages. *FEBS Lett.* 2002; 513: 208–212.
- Suh N, Wang Y, Honda T, et al. A novel synthetic oleanane triterpenoid, 2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid, with potent differentiating, antiproliferative, and anti-inflammatory activity. *Cancer Res.* 1999; 59: 336–341.
- Yamashita K, Lu H, Lu J, et al. Effect of three triterpenoids, lupeol, betulin, and betulinic acid on the stimulus-induced superoxide generation and tyrosyl phosphorylation of proteins in human neutrophils. *Clin. Chim. Acta.* 2002; 325: 91–96.
- Geetha T, Varalakshmi P, Latha RM. Effect of triterpenes from *Crataeva nurvala* stem bark on lipid peroxidation in adjuvant induced arthritis in rats. *Pharmacol Res.* 1998; 37: 191–195.
- Chen G, Lu H, Wang C, et al. Effect of five triterpenoid compounds isolated from leaves of *Diospyros kaki* on stimulus-induced superoxide generation and tyrosyl phosphorylation in human polymorphonuclear leukocytes. *Clin. Chim. Acta.* 2002; 320: 11–16.
- Huang FC, Chan WK, Moriarty KJ, et al. Novel cytokine release inhibitors. Part I: Triterpenes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998; 8: 1883–1886.
- He W, Huang FC, Gavai A, et al. Novel cytokine release inhibitors. Part III: Truncated analogs of tripterine. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998; 15: 3659–3664.
- Takaishi Y, Wariishi N, Tateishi H, et al. Triterpenoid inhibitors of interleukin-1 secretion and tumour-promotion from *Tripterium wilfordii* var. *Regelii*. *Phytochemistry*. 1997; 45: 969–974.

38. Farina C, Pinza M, Pifferi G. Synthesis and anti-ulcer activity of new derivatives of glycyrrhetic, oleanolic and ursolic acids. *Farmaco*. 1998; 53: 22–32.
39. Rodríguez JA, Astudillo L, Schmeda-Hirschmann G. Oleanolic acid promotes healing of acetic acid-induced chronic gastric lesions in rats. *Pharm. Res.* 2003; 48: 291–294.
40. Zhang Z, ElSohly HN, Jacob MR, et al. Natural products inhibiting *Candida albicans* secreted aspartic proteases from *Lycopodium cernuum*. *J. Nat. Prod.* 2002; 65: 979–985.
41. Bringmann G, Saeb W, Assi LA, et al. Betulinic acid: isolation from *Triphyophyllum peltatum* and *Ancistrocladus heyneanus*, antimalarial activity, and crystal structure of the benzyl ester. *Planta Med.* 1997; 63: 255–257.
42. Steele JC, Warhurst DC, Kirby GC, et al. In vitro and in vivo evaluation of betulinic acid as an antimalarial. *Phytother. Res.* 1999; 13: 115–119.
43. Majester-Savornin B, Elias R, Diaz-Lanza AM, et al. Saponins of the ivy plant, *Hedera helix*, and their leishmanicidal activity. *Planta Med.* 1991; 57: 260–262.
44. Oketch-Rabah HA, Dossaji SF, Christensen SB, et al. Antiprotozoal compounds from *Asparagus africanus*. *J. Nat. Prod.* 1997; 60: 1017–1022.
45. Camacho MR, Mata R, Castaneda P, et al. Bioactive compounds from *Celaenodendron mexicanum*. *Planta Med.* 2000; 66: 463–468.
46. Benoit-Vical F, Imbert C, Bonfils J. Antiplasmodial and antifungal activities of iridal a plant triterpenoid. *Phytochemistry* 2003; 62: 747–775.
47. Cantrell ChL, Franzblau SG, Fischer NH. Antimycobacterial Plant Terpenoids. *Planta Med.* 2001; 67: 685–694.
48. Nawaz HR, Malik A, Ali MS. Trianthenol: an antifungal tetraterpenoid from *Trianthema portulacastrum* (Aizoaceae). *Phytochemistry* 2001; 56: 99–102.
49. Hada S, Hattori T, Namba T. Dental caries prevention by traditional medicines. Effect of components of *Ganoderma lucidum* on glucosyltransferase from *Streptococcus mutans*. *Chemical Abstracts* 1990; 113, 91423f.
50. Kozai K, Miyake, Kohda H, et al. Inhibition of glucosyltransferase from *Streptococcus mutans* by oleanolic acid and ursolic acid. *Caries Research* 1987; 21, 104–108.
51. Steinberg D, Sgan-Cohen HD, Stabholz A, et al. The anticariogenic activity of glycyrrhizin: preliminary clinical trials. *Isr. J. Dent. Sci.* 1989; 2: 153–157.
52. Kashiwada Y, Hashimoto F, Cosentino LM, et al. Betulinic acid and dihydrobetulinic acid derivatives as potent anti-HIV agents. *J. Med. Chem.* 1996; 39: 1016–1017.
53. Kashiwada Y, Wang HK, Nagao T, et al. Anti-AIDS agents. 30. Anti-HIV activity of oleanolic acid, pomolic acid, and structurally related triterpenoids. *J. Nat. Prod.* 1998; 61: 1090–1095.
54. Hashimoto F, Kashiwada Y, Cosentino LM, et al. Anti-AIDS agents--XXVII. Synthesis and anti-HIV activity of betulinic acid and dihydrobetulinic acid derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 1997; 5: 2133–2143.
55. Baltina LA, Flekhter OB, Nigmatullina LR. Lupane triterpenes and derivatives with antiviral activity. *Bioorganic and Medic. Chem. Lett.* 2003; 13: 3549–3552.
56. Cichewicz RH, Kouzi SA. Chemistry, biological activity, and chemotherapeutic potential of betulinic acid for the prevention and treatment of cancer and HIV infection. *Medicinal Research Reviews* 2004; 24: 90–114.
57. Mayaux JF, Bousseau A, Pauwels R, et al. Triterpene derivatives that block entry of human immunodeficiency virus type 1 into cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 3564–3568.
58. Holz-Smith SL, Sun IC, Jin L, et al. Role of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 envelope in the anti-HIV activity of the betulinic acid derivative IC9564. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2001; 45: 60–66.
59. Kashiwada Y, Chiyo J, Ikeshiro Y, et al. 3,28-Di-O-(dimethylsuccinyl)betulin isomers as anti-HIV agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2001; 11: 183–185.
60. Sun IC, Shen JK, Wang HK, et al. Anti-AIDS agents. 32. Synthesis and anti-HIV activity of betulin derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998; 8: 1267–1272.
61. Sun IC, Wang HK, Kashiwada Y, et al. Anti-AIDS agents. 34. Synthesis and structure-activity relationships of betulin derivatives as anti-HIV agents. *J. Med. Chem.* 1998; 41: 4648–4657.
62. Zhu YM, Shen JK, Wang HK, et al. Synthesis and anti-HIV activity of oleanolic acid derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001; 11: 3115–3118.
63. Akihisa T, Ogihara J, Kato J, et al. Inhibitory effects of triterpenoids and sterols on human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase. *Lipids* 2001; 36: 505–512.
64. Quere L, Wenger T, Schramm HJ. Triterpenes as potential dimerization inhibitors of HIV-1 protease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 227: 484–488.
65. Kanamoto T, Kashiwada Y, Kanbara K, et al. Anti-human immunodeficiency virus activity of YK-FH312 (a betulinic acid derivative), a novel compound blocking viral maturation. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2001; 45: 1225–1230.
66. Hunan Med. Inst. Pharmacological studies of hepatoprotective compounds from *Swertia mileensis*. *Traditional Medicine*. 1975; 6: 47–62.
67. Liu J. Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid. *J. Ethnopharmacol.* 1995; 49: 57–68.
68. Jeong HG. Inhibition of cytochrome P450 2E1 expression by oleanolic acid: hepatoprotective effects against carbon tetrachloride-induced hepatic injury. *Toxicol. Lett.* 1999; 105: 215–222.
69. Liu J, Liu Y, Madhu C, et al. Protective effects of oleanolic acid on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 266: 1607–1613.
70. Liu Y, Kreppel H, Liu J, et al. Oleanolic acid protects against cadmium hepatotoxicity by inducing metallothionein. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 266: 400–406.
71. Liu J, Liu Y, Parkinson A, et al. Effect of oleanolic acid on hepatic toxicant-activating and detoxifying systems in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 275: 768–774.
72. Matsuda H, Samukawa K, Kubo M. Anti-hepatitic activity of ginsenoside Ro. *Planta Med.* 1991; 57: 523–526.
73. Liu J, Liu Y, Mao Q, et al. The effects of 10 triterpenoid compounds on experimental liver injury in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1994; 22: 34–40.
74. Miura N, Matsumoto Y, Miyairi S, et al. Protective effects of triterpene compounds against the cytotoxicity of cadmium in HepG2 cells. *Mol. Pharmacol.* 1999; 56: 1324–1328.
75. Shim SB, Kim NJ, Kim DH. Beta-glucuronidase inhibitory activity and hepatoprotective effect of 18 beta-glycyrrhetinic acid from the rhizomes of *Glycyrrhiza uralensis*. *Planta Med.* 2000; 66: 40–43.
76. Sunitha S, Nagaraj M, Varalakshmi P. Hepatoprotective effect of lupeol and lupeol linoleate on tissue antioxidant defence system in cadmium-induced hepatotoxicity in rats. *Fitoterapia*. 2001; 72: 516–523.
77. Beirith A, Santos AR, Calixto JB, et al. Study of the antinociceptive action of the ethanolic extract and the triterpene 24-hydroxytormentonic acid isolated from the stem bark of *Ocotea suaveolens*. *Planta Med.* 1999; 65: 50–55.
78. Menon MK, Kar A. Analgesic and psychopharmacological effects of the gum resin of *Boswellia serrata*. *Planta Medica* 1971; 19: 333–341.
79. Bhalla TN, Gupta MB, Bhargava KP. Antipyretic and analgesic activity of some natural products. *Ind. J. Pharmac.* 1971; 3: 194–196.
80. Tapondjou LA, Lontsi D, Sondengam BL, et al. In vivo anti-nociceptive and anti-inflammatory effect of the two triterpenes, ursolic acid and 23-hydroxyursolic acid, from *Cussonia bancoensis*. *Arch. Pharm. Res.* 2003; 26: 143–146.
81. Fernandes AMS, Baker EA, Martin JT. Studies on plant cuticle VI. Isolation and fractionation of cuticular waxes. *Ann. appl. Biol.* 1964; 53, 43–58.
82. Džubák P, Šarek J, Hajdúch M. Biologické účinky triterpenoidů: protinádorová aktivita. *Klin. Farmakol. Farm.* 2004; 18: 14–21.