

Neuroprotecyjne właściwości związków pochodzenia roślinnego: triterpeny pentacykliczne

Neuroprotective properties of compounds of vegetable origin: pentacyclic triterpenes

Zakład Fizjologii Doświadczalnej, Międzywydziałowa Katedra Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.
Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. prof. nadzw. Monika Orłowska-Majdak
Correspondence to: Dr hab. n. med. prof. nadzw. Monika Orłowska-Majdak, Zakład Fizjologii Doświadczalnej MKFDiK UM w Łodzi,
ul. Mazowiecka 6/8, 92-215 Łódź, tel.: +48 42 272 56 63, faks: +48 42 272 56 52, e-mail: monika.orlowska-majdak@umed.lodz.pl
Praca była finansowana z działalności statutowej – 503/0-079-02/503-01

Streszczenie

Ludzki mózg to struktura wykazująca ogromną zmienność w ciągu życia osobniczego. W pierwszym okresie zmiany budowy i czynności spowodowane są procesami rozwoju i dojrzewania. Następnie, dzięki niezwykłej plastyczności synaptycznej, poszczególne ośrodki mózgu przystosowują się do wymagań środowiska, w jakim człowiek funkcjonuje, i do stylu jego życia. Po 40. roku życia włącza się proces zaprogramowanej śmierci neuronów, czyli apoptozy, a w stanie choroby neurony mogą ginąć w procesie nekrozy lub aponekrozy. Neurogeneza na bazie miejscowych albo transplantowanych komórek macierzystych mózgu pełni funkcję naprawczą w powstałych uszkodzeniach, ale może także mieć związek z chorobami psychicznymi i neurologicznymi. U podstaw neuroprotekcji leżą procesy antyoksydacyjne, przeciwzapalne, antyapoptotyczne i przeciwdziałające destrukcyjnemu działaniu jonów wapnia. Wspierającą funkcję w działaniu neuroprotekcijnym mogą mieć związki pochodzenia roślinnego, podawane w ramach fitoterapii. W ostatnich latach zwrócono uwagę na neuroprotecyjne właściwości pentacyklicznych triterpenów i ich pochodnych. W pracy omówiono właściwości neuroprotecyjne kwasu ursolowego, oleanolowego, maslinowego, asjatowego, betulinowego, bosweliowego oraz saponin triterpenowych pozyskiwanych z roślin *Bupleurum* i *Panax ginseng*. Saponiny ginseng dodatkowo nasilają neurogenezę w mózgu. Sugeruje się potencjał stosowania wymienionych związków w terapii wielu chorób neurologicznych i psychicznych – z kilkoma zastrzeżeniami: 1) kierunek działania może zależeć od dawki; 2) związki te mogą różnie działać na neurony różnych rodzajów; 3) mogą istnieć niekorzystne interakcje z innymi lekami stosowanymi równocześnie. Większość doświadczeń z użyciem triterpenów wykonano na zwierzętach bądź w hodowlach komórkowych, zagadnienie wymaga więc dalszych badań na ludziach.

Słowa kluczowe: plastyczność synaptyczna, neurogeneza, neuroprotekcja, fitoterapia, triterpeny pentacykliczne

Abstract

The brain is a structure of great variability during the ontogenetic human life. In the first period of life, changes in its structure and activities are due to the processes of development and maturation. Then, due to the remarkable synaptic plasticity, individual brain centres adapt to the requirements of the environment in which the man lives, and his lifestyle. After the age of 40 years, apoptosis, the process of programmed cell death of neurons begins. In a state of disease, the process of necrosis or aponecrosis may cause additional destruction of neurons. The process of neurogenesis based on local or transplanted brain stem cells has a repairing effect in the damaged structures, but may be also associated with psychiatric and neurological diseases. Underlying processes of neuroprotection include antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic processes and antidestructive action of Ca. Phytotherapy based on compounds of plant origin has been found to have a supporting function in neuroprotection. In recent years, particular attention is paid to neuroprotective properties of pentacyclic triterpenes and their derivatives. The article presents neuroprotective properties of ursolic, oleanolic, maslinic, asiatic, betulinic, boswellic acid and triterpene saponins from *Bupleurum* and *Panax ginseng*. Ginseng saponins additionally increase neurogenesis in the brain. The possibility of using these triterpene compounds in the treatment of many neurological and psychiatric diseases has been suggested. However, it should be pointed out that the direction of their action may depend on the dosage, they may have a different effect on various types of neurons, and they can interact with other drugs used simultaneously. Most of the experiments using triterpenes were performed on animals or cell cultures. Further studies in humans are required to further determine triterpene effect in humans.

Key words: synaptic plasticity, neurogenesis, neuroprotection, phytotherapy, pentacyclic triterpenes

PRZYCZYNY I PRZEJAWY ZMIENNOŚCI BUDOWY I CZYNNOŚCI MÓZGU W ŻYCIU OSOBNICZYM CZŁOWIEKA

Ludzki mózg wykazuje ogromną zmienność w czasie życia osobniczego. Najpierw dojrzewa i się rozwija, a potem doskonalą swoje funkcje, by dostosować się do środowiska zewnętrznego i stylu życia jednostki. Równocześnie zaprogramowany jest na stratę komórek nerwowych, dość stałą po 40. roku życia (Blakemore i Frith, 2008). Dodatkowo zagrażają mu czynniki patologiczne, mogące powodować dodatkowe straty neuronów i uruchamiać szereg innych patologicznych zmian.

Zmiany rozwojowe

Badania z zastosowaniem rezonansu magnetycznego wykazały redukcję gęstości istoty szarej i stały przyrost gęstości istoty białej w korze czołowej i skroniowej. Największy ubytek istoty szarej wiąże się z wycinaniem niepotrzebnych synaps mniej więcej po 12. roku życia, w okresie dorastania, po pokwitaniu. Przyrost istoty białej wynika natomiast ze wzrostu mielinizacji włókien nerwowych, przy czym stały przyrost w płatach czołowych oceniono najpierw do 30. roku życia, a w kolejnych badaniach – do 60. roku życia. Tym procesom towarzyszą naturalnie zmiany funkcji wykonawczych mózgu (Blakemore i Frith, 2008).

Okresy najbardziej sprzyjające nauce to czas od urodzenia do 3. roku życia i od 10. do 15. roku życia. Reorganizacja mózgu jest wtedy bardzo radykalna. Zmiany wynikają ze sposobu życia i kontaktu ze środowiskiem oraz są skojarzone z indywidualnym ogólnym rozwojem organizmu. Obserwuje się ponadto zmiany w strukturach mózgowych, które dana osoba specjalnie angażuje do jakichś czynności. Przykładowo: u ludzi grających na pianinie powiększa się obszar ruchowy odpowiedzialny za ruchy palców. Wiadomo także, że neurony w danym ośrodku są uniwersalne i mogą przejmować nowe funkcje w zależności od potrzeb. I tak u osób głuchych, czytających z ruchów ust, neurony kory słuchowej pobudzają się podczas obserwacji tych ruchów, a neurony wzrokowe u niewidomych pobudzane są dotykiem podczas czytania pisma Braille'a. Następuje „relokacja” funkcji w mózgu. Największe możliwości w tym względzie ma mózg osób młodych, do 10. roku życia (Blakemore i Frith, 2008), ale i u starszych obserwuje się powrót funkcji motorycznych utraconych wskutek udaru mózgu. Wymaga to pracy, ale bywa efektywne. Prawdopodobnie nie wszystkie struktury mózgu są równie plastyczne – trwają badania nad tym zagadnieniem.

Plastyczność synaptyczna

U podstaw stwierdzonej plastyczności mózgu leżą zarówno zmiany w budowie i czynności pojedynczych neuronów, jak i zmiany siły połączeń synaptycznych między nimi, czyli plastyczność synaptyczna. Pod wpływem dużej ilości

informacji neuron intensywnie pracujący rośnie – rozgałęzia się jego drzewko dendrytyczne i przyrasta liczba kolców dendrytycznych, czyli zwiększa się powierzchnia odbioru informacji. Oczywiście wiąże się to ze zwiększoną ekspresją odpowiednich genów. Jeżeli cała struktura intensywnie pracuje przez jakiś czas, zmieniają się jej rozmiary, co opisano na przykładzie londyńskich taksówkarzy, u których odkryto wyraźnie powiększony obszar tylnego hipokampa, związanego z orientacją w przestrzeni, i zmniejszony obszar hipokampa przedniego (Blakemore i Frith, 2008). Ponieważ neurony pracują całymi zespołami, zmienia się siła ich synaps, czego wyrazem jest długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (*long-term potentiation*, LTP). Neurony zwiększają wydolność do tego stopnia, że w danym czasie przesyłają sobie dwukrotnie więcej informacji. Szczególną rolę w procesie plastyczności odgrywają kolce dendrytyczne. Każdy kolec tworzy osobną jednostkę synaptyczną, wykazuje indywidualne zmiany biochemiczne i okazuje się dość samodzielny w działaniu.

Śmierć komórek nerwowych

Komórki nerwowe umierają na dwa sposoby: w mechanizmie apoptozy albo nekrozy. Apoptoza to zaprogramowana śmierć komórki – proces aktywny, włączany przez samą komórkę, a nekroza – proces bierny, śmierć spowodowana działaniem destrukcyjnych czynników, które tak uszkadzają neuron, że nie może on już istnieć. Paradoksalnie, proces fizjologicznej apoptozy został odkryty i opisany dopiero w drugiej połowie XX wieku. Do tego czasu sądzono, iż komórki nerwowe umierają tylko wskutek nekrozy. Podsumowując: proces apoptozy odbywa się zgodnie z jakimś planem, a nekroza to chaos zakończony miejscowym stanem zapalnym. Istnieją także formy pośrednie śmierci neuronów, np. aponekroza, czyli proces wywołany przez duże stężenie aminokwasów pobudzających w mózgu (Yakovlev i Faden, 2004).

NEUROGENEZA I JEJ ROLA NAPRAWCZA W USZKODZENIACH MÓZGU

Od niedawna wiadomo, że mózg broni się przed ubywaniem neuronów mechanizmem neurogenezy, funkcjonującym przez całe życie człowieka. Zjawisko odkryto w latach 60. XX wieku u szczurów, ale świat naukowy tego nie zauważył. Dopiero w latach 90., gdy zastosowano bromodeoksyurydynę (BrdU) w celu monitorowania guza nowotworowego u ludzi, wykazano nowo powstałe neurony (Eriksson *et al.*, 1998).

Nowe neurony powstają z komórek macierzystych. W sposób najbardziej znaczący neurogeneza zachodzi w strefie okołokomorowej, podwyściółkowej i komór bocznych oraz w zakręcie zębatym hipokampa. Neurony powstałe w strefie okołokomorowej migrują stałym szlakiem do opuszki węchowej (Braun i Jessberger, 2014). Pojawiają się kontrowersje dotyczące tego, czy omówiony szlak do opuszki

węchowej jest aktywny u ludzi. Natomiast w hipokampie z całą pewnością neurogeneza zachodzi przez całe życie człowieka: wraz z wiekiem neurony ukształtowane w okresie embriogenezy umierają, ale są stale zastępowane przez tysiące nowych (Spalding *et al.*, 2013). Większość danych na ten temat uzyskano podczas badań na gryzoniach. Wykazano, iż neurony te w ciągu 3–6 tygodni włączają się w normalną czynność struktur, w których się znalazły. Wiele danych wskazuje na to, że wzrostowi liczby neuronów towarzyszą lepsze wyniki uzyskiwane przez zwierzęta w różnorodnych testach pamięciowych. Zgodnie z powszechnym przekonaniem o celu zachowania zdolności poznawczych, malejących wraz z wiekiem, warto działać w kierunku nasilenia neurogenezy – albo chociażby w kierunku jej ochrony, tak aby nie zmniejszała tempa.

W sposób naturalny neurogeneza wykorzystywana jest jako mechanizm naprawczy w przypadku uszkodzeń struktur mózgowych. Wykazano to nie tylko na modelach zwierzęcych, np. udaru mózgu (Jin *et al.*, 2001) czy napadu padaczkowego u szczura (Parent *et al.*, 2002), lecz także u ludzi – przy okazji koniecznej interwencji chirurgicznej związanej z uszkodzeniem urazowym mózgu (Zheng *et al.*, 2013). Odkryto szereg czynników modyfikujących tempo neurogenezy. W sposób niezależny od człowieka maleje ono wraz z wiekiem, ale da się ten proces hamować przez określone działania. Pozytywnie wpływają: urozmaicone życie, bogate w nowe wrażenia, aktywność fizyczna i umysłowa, powściągliwość w jedzeniu (pod względem ilości i kaloryczności). Bardzo niekorzystne są natomiast: przejadanie się, stres i glikokortykoidy mu towarzyszące. Inne hormony aktywne w tym procesie to prolaktyna, estrogeny, androgeny i serotonina, nasilające neurogenezę (Braun i Jessberger, 2014). Wykrycie neuronów macierzystych dla neuronów w mózgu daje nadzieję na ich wykorzystanie w procesach leczniczych i naprawczych w przypadku różnych uszkodzeń. Takie możliwości stwarzają zarówno własne, endogenne neurony macierzyste, jak i komórki transplantowane z różnych źródeł. Okazało się, że endogenne komórki macierzyste nie tylko uaktywniają się w miejscu uszkodzenia, lecz także migrują w odległe miejsca uszkodzeń (Arvidsson *et al.*, 2002). Wykazano też pozytywne efekty transplantowanych neuronów macierzystych. Są one źródłem nowych neuronów, a dodatkowo źródłem czynników troficznych nasilających angiogenezę, co przyczynia się do neuroprotekcji. Mogą być również źródłem komórek glejowych w chorobach degeneracyjnych (Braun i Jessberger, 2014).

Poszukuje się związków między tempem neurogenezy a chorobami neurologicznymi i psychicznymi. Najsilniejszy związek dotyczy depresji – u chorych znacznie zmniejsza się tempo neurogenezy w hipokampie, a nawet dochodzi do zmniejszenia jego rozmiarów (Sahay i Hen, 2007). Fluoksetyna nasilała podupadającą neurogenezę (Malberg *et al.*, 2000), ale poprawa stanu pacjenta po różnych lekach antydepresyjnych nie zawsze wiązała się z nasileniem neurogenezy. Podobnie w schizofrenii: u zmarłych

stwierdzono zmniejszone rozmiary hipokampa. U osób cierpiących na schizofrenię obserwowano znaczne nasilenie neurogenezy i redukcję objawów po regularnych ćwiczeniach fizycznych (Pajonk *et al.*, 2010). W przypadku choroby Alzheimera na modelu zwierzęcym zaobserwowano poprawę pamięci zbieżną z nasileniem neurogenezy po zwiększonej aktywności fizycznej (Kim *et al.*, 2014). Ciekawe wyniki uzyskano podczas obserwowania na modelu zwierzęcym wpływu padaczki skroniowej na proces neurogenezy. U zwierząt wzrosło tempo neurogenezy w hipokampie, ale nowe neurony nie dojrzewały i nie migrowały prawidłowo, miały nieprawidłowo ukształtowane dendryty i tworzyły nieprawidłowe synapsy, co przyczyniało się do zaburzeń w przekazie informacji w omawianej strukturze (Scharfman i Hen, 2007).

ROLA TRITERPENÓW PENTACYKLICZNYCH W NEUROPROTEKCJI

Wszelkie mechanizmy przeciwstawiające się ubywaniu neuronów i nasilające neurogenezę można zaliczyć do mechanizmów neuroprotektoryjnych, a związki o działaniu ochronnym dla neuronów to neuroprotektory. W ramach mechanizmów ochronnych zachodzą procesy antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwdziałające aktywności jonów Ca^{+2} i antyapoptotyczne.

Stale poszukuje się związków o działaniu neuroprotektoryjnym. Ogromną ich pulę stanowią związki roślinne – wykorzystywane przez fitoterapię, przede wszystkim w medycynie chińskiej. Najlepiej poznane związki neuroprotektoryjne to: resweratrol (polifenol czerwonych winogron), flawonoidy, laktony i polisacharydy miłorzębu (*Ginkgo biloba*), karoteny i flawonoidy szafranu (*curcumin*) oraz polifenole zielonej herbaty. Znacznie mniej znane są właściwości neuroprotektoryjne związków o charakterze terpenów i ich pochodnych z podstawnikami niewęglowodorowymi – terpenoidy. Nazwa „terpeny” zarezerwowana jest dla związków pochodzenia roślinnego, których budowa opiera się na strukturze izoprenu (C_5H_8) – jego wielokrotności. Osobną grupę stanowią bardzo aktywne biologicznie pentacykliczne triterpenoidy ($C_{30}H_{48}$) o właściwościach antyoksydacyjnych i przeciwzapalnych.

Kwas ursolowy

Kwas ursolowy (*ursolic acid*) występuje dość powszechnie w liściach szalwii, rozmarynu, lawendy i tymianku oraz w owocach (głównie skórkach) jabłek. Zastosowany u myszy natychmiast po doświadczałnie wywołanym niedokrwieniu mózgu zmniejszał obszar martwicy niedokrwiennej oraz liczbę produktów peroksydacji lipidów i cytokin prozapalnych w mózgu, hamował apoptozę neuronów (Li *et al.*, 2013). Na hodowli neuronów hipokampa wykazano, iż kwas ursolowy zabezpieczał neurony przed toksycznym działaniem kainianu (Shih *et al.*, 2004). Na modelu starzejącego się mózgu, tj. u myszy poddanych działaniu

D-galaktozy, powodującej efekt neurotoksyczny, stwierdzono, że kwas ursolowy hamował wszystkie efekty działania tej neurotoksyny na poziomie komórkowym, nasilał produkcję białka plastyczności i wzrostu GAP43, jak również poprawiał pamięć – badaną dwoma testami behawioralnymi (Lu *et al.*, 2007). Postuluje się przydatność omawianego kwasu w leczeniu choroby Alzheimera – jak wynika z badań na hodowlach komórkowych, może on hamować proces rozwoju choroby przez hamujący wpływ na receptory CD36 komórek mikrogleju, wiążące amyloid β (Wilkinson *et al.*, 2011); od tego wiązania zaczyna się produkcja wolnych rodników i innych neurotoksyn przez mikroglej.

Kwas oleanolowy

Kwas oleanolowy (*oleanolic acid*) występuje w owocach oliwki oraz w liściach i kwiatach wielu innych roślin, np. lawendy czy melisy. W zwierzęcym modelu stwardnienia rozsianego (*sclerosis multiplex*) obserwowano przeciwzapalne działanie tego związku, prowadzące do zmniejszenia objawów chorobowych (Martin *et al.*, 2010). Potwierdzono pozytywne działanie omawianego kwasu w hodowli komórkowej aktywowanego mikrogleju. Duży udział w tym działaniu ma wpływ na integralność bariery krew–mózg, dzięki czemu zmniejszają się migracja leukocytów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i prozapalna reakcja mikrogleju (Martin *et al.*, 2012). Jak wykazano na mysim modelu starzenia się wywołanego D-galaktozą, kwas oleanolowy przeciwdziała glikacji w mózgu zwierząt. Na bazie oznaczeń różnych wskaźników molekularnych oceniono także, iż kwas oleanolowy działa antyapoptotycznie. Wszystko to skłoniło autorów do wniosku, że można go polecić jako środek hamujący proces starzenia (Yin, 2012). W ostatnim czasie opisano ochronne działanie kwasu oleanolowego na mózg szczurów zagrożonych dysfunkcją wywołaną fluorem. Działanie to wykazano dla wszystkich badanych struktur: półkul mózgowych, mózdzku, mostu i rdzenia przedłużonego (Sarkar *et al.*, 2014). Zaprezentowano też antydepresyjne działanie kwasu oleanolowego u myszy, ze wskazaniem na działanie poprzez BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), 5-HT i NA (Yi *et al.*, 2013).

Kwas maslinowy

Kwas maslinowy (*maslinic acid*) również należy do pentacyklicznych triterpenów. Jest składnikiem wosku skórki owoców oliwki europejskiej (*Olea europaea*). W hodowli astrocytów uzyskanych z obszaru kory mózgowej szczurów tłumiał stan zapalny wywołany lipopolisacharydem (Huang *et al.*, 2011). W hodowlach szczurzych neuronów kory mózgowej symulowano stan niedokrwienia mózgu i następnej reperfuzji. Stwierdzono, że kwas maslinowy zmniejszał nasilenie apoptozy komórek nerwowych (Qian *et al.*, 2011). Nasilał za to działanie białka GLT-1 – transportera glutaminianów w błonie komórkowej astrocytów (Guan *et al.*, 2011).

Kwas asjatykowy

Kwas asjatykowy (*asiatic acid*) jest triterpenem izolowanym z rośliny wąkrota azjatycka – Gotu kola (*Centella asiatica*), rosnącej na mokradłach Azji. Stwierdzono jego działanie ochronne w niedokrwionym mózgu szczura za sprawą ochrony mitochondriów (Lee *et al.*, 2014). Ekstrakt z wąkroty wzmacniał też osłabione wiekiem procesy poznawcze u człowieka, co wykazano metodą słuchowych potencjałów wywołanych (wzrost amplitudy załamka N100), i poprawiał nastrój (Wattanathorn *et al.*, 2008). Nasilał procesy regeneracyjne uszkodzonych aksonów u szczura, przyspieszał wzrost i wydłużanie aksonów w hodowanych ludzkich neuronach (Soumyanath *et al.*, 2005). Jednocześnie badania na hodowlach komórkowych i na modelu zwierzęcym demencji wywołanej kwasem glutaminowym (Glu) wykazały, iż kwas asjatykowy redukuje aktywność wolnych rodników powstających w tych komórkach pod wpływem Glu, zmniejszał nasilenie procesu apoptozy neuronów, redukuje deficyty pamięciowe, sprowadzał do poziomu wyjściowego enzymy antyoksydacyjne w hipokampie i korze mózgowej zwierząt doświadczalnych (Xu *et al.*, 2012). Kwas ma działanie protekcyjne w stosunku do neurotoksycznego działania β -amyloidu (Jew *et al.*, 2000). Sugeruje się traktowanie tego związku jako potencjalnego leku na choroby neurodegeneracyjne, ale opublikowano również informację, że pozytywne efekty zależą od dawki – w dużych dawkach kwas asjatykowy jest cytotoksyczny (Xu *et al.*, 2012).

Kwas betulinyowy

Z kory brzozy uzyskuje się trzy najważniejsze związki triterpenowe: betulinę, kwas betulinyowy (*betulinic acid*) i lupoel. Jak wykazano, kwas betulinyowy działa ochronnie na mózg w mysim modelu udaru. Zmniejsza zasięg udaru, naprawia neurologiczne uszkodzenia wywołane doświadczalnym udarem, a konkretnie – reperfuzyją po niedokrwieniu. Redukuje bowiem stres oksydacyjny przez aktywację enzymu syntazy eNOS (endotelialna) i wazodylatację wywołaną NO. Jednocześnie nNOS (neuronalna) oraz iNOS (indukowalna), przyczyniające się do uszkodzenia mózgu, ulegają zahamowaniu (Lu *et al.*, 2011).

Kwas bosweliowy

Znamy sześć kwasów bosweliowych (*boswellic acids*), obecnych w ekstrakcie rośliny *Boswellia serrata* z rodziny kadzidłowców – rosnących w Indiach, Nigerii i wschodniej Afryce. Kwasy stanowią 30% żywicy tych roślin. Mają mocny zapach, dlatego na ich bazie produkuje się kadzidła. Najsilniejsze właściwości przeciwzapalne ma kwas acetylo-keto-beta-bosweliowy (AKBA), hamujący aktywność enzymu 5-lipooksygenazy (5-LOX). Działa jak ibuprofen i jest lekiem stosowanym w zapaleniach stawów. W doświadczeniach na myszach ustalono, że wspomaga inhibitory cyklooksygenazy (COX-2), stosowane w celu

tłumienia efektów neurotoksycznego działania Glu w mózgu. Sam kwas boswelinowy takiego efektu nie wykazał (Bishnoi *et al.*, 2007). U starych myszy z zaburzeniami pamięci spowodowanymi wiekiem uzyskiwano poprawę pamięci po 15 dniach stosowania kwasu boswelinowego w diecie (Bishnoi *et al.*, 2005). W badaniach *in vitro* do hodowli szczurzych neuronów z hipokampa dodawano kwas AKBA, a po 8 dniach analizowano te komórki pod względem parametrów morfometrycznych i dynamiki polimeryzacji mikrotubul (Karima *et al.*, 2010). Stwierdzono zwiększenie tempa polimeryzacji i przyrost masy wypustek aksonów. W medycynie Wschodu żywica rośliny *Boswellia serrata* polecana jest do ssania, jako lek na poprawę pamięci, a w medycynie perskiej podaje się ją kobietom ciężarnym. Autorzy prac sugerują włączenie omawianego związku do leczenia chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimerera.

Saponina triterpenowa *Bupleurum*

Znane są w medycynie lecznicze związki uzyskiwane z rośliny *Bupleurum* – przewiercienia z rodziny selerowatych, szeroko rozpowszechnionego na półkuli północnej. Wśród związków zidentyfikowanych w ekstraktach znajduje się saikosaponina (*saikosaponin*) z grupy saponin terpenowych. W ostatnim czasie opublikowano informację, że saikosaponina z *Bupleurum yinchowense* ma właściwości neuroprotektoryjne. Jej działanie przebadano na komórkach nerwowych w hodowli z dodatkiem kortykosteronu. U myszy kortykosteron powoduje objawy podobne do depresji, prawdopodobnie wywołane destrukcją neuronów hipokampa. Saikosaponina dodawana do hodowli częściowo odwracała efekt kortykosteronu na zasadzie homeostazy wewnątrzkomórkowego Ca i przywracania funkcji mitochondriów uszkodzonych kortykosteronem. Dzięki temu hamowała apoptozę komórek (Li *et al.*, 2013).

Saponina triterpenowa *Panax ginseng*

Jedną z najlepiej poznanych i przebadanych roślin jest żeń-szeń właściwy (*Panax ginseng*), od dawna stosowany w lecznictwie. Aktywnym związkiem są w tym przypadku saponiny ginseng (*ginsenosides*). Opisano ponad 60 ich rodzajów; mają w swoim składzie glikozydy steroidowe (nasercowe) i saponiny triterpenowe. Preparaty lecznicze tworzone na bazie tych związków, wykorzystywane w licznych dziedzinach medycyny, zawierają rozmaite kombinacje wybranych saponin i różne ich proporcje, w zależności od właściwości terapeutycznych i przeznaczenia. Efekty działania pojedynczych rodzajów saponin w układzie nerwowym zbadano w zróżnicowanych układach doświadczalnych, na zwierzętach, a także na hodowlach komórek nerwowych. Śmierć neuronów wywoływano różnymi czynnikami. Stwierdzono, że saponiny mają działanie neurotroficzne i neuroprotektoryjne oraz hamują proces starzenia. W ramach właściwości neuroprotektoryjnych

działają antyoksydacyjnie, przeciwzapalnie i immunomodulatoryjnie. Zapobiegają śmierci neuronów wywołanej niedokrwieniem i neurotoksycznością Glu (Chen *et al.*, 2010), przyspieszają regenerację po niedokrwieniu mózgu i w przypadkach kompresyjnych uszkodzeń rdzenia kręgowego (Sakanaka *et al.*, 2007). Hamują neurotoksyczne działanie β -amyloidu, co wskazuje na możliwość stosowania ich w terapii choroby Alzheimerera (Fang *et al.*, 2012). Wykazano także pozytywny wpływ saponin żeń-szenia na proces neurogenezy. U szczurów w modelu doświadczalnie wywołanego niedokrwienia mózgu zwiększały one proliferację hipokampalnych komórek macierzystych i liczbę nowych neuronów w tej okolicy (Wang *et al.*, 2011). Może się to odbywać przez wpływ na wzrost produkcji BDNF i zmniejszenie wydzielania białka kaspazy-3. Część saponin nasilała proliferację komórek macierzystych, ale nie prowadziła do różnicowania na neurony, astrocyty i oligodendrocyty (Lin *et al.*, 2012). Neuroprotektoryjne działanie saponin triterpenowych wykazano ponadto w uszkodzeniach szczurzego mózgu wywołanych łożyskiem – zmniejszało się nasilenie gliozy i hamowanie proliferacji komórek macierzystych (Wang *et al.*, 2013). Efekty działania saponin badano w zwierzęcych modelach procesów pamięciowych i uzyskiwano pozytywne wyniki. Postuluje się, że omawiane związki mogą znaleźć zastosowanie w terapii choroby Parkinsona, choroby Alzheimerera i choroby Huntingtona. Na podstawie badania procesu neurogenezy obserwowano na zwierzęcym modelu depresji działanie antydepresyjne. Odnotowano zupełne zahamowanie odpowiedzi glikokortykoidowej na stres, podobnie jak w przypadku leków antydepresyjnych. Ponadto obserwowano wzmoczoną produkcję BDNF, zwiększoną gęstość kolców dendrytycznych i nasiloną neurogenezę (Jiang *et al.*, 2012).

Jednocześnie należy podkreślić, że: 1) efekt działania saponiny może się niekorzystnie zmienić za sprawą zmiany dawki; 2) związek może odmiennie wpływać na neurony w różnych strukturach mózgu; 3) saponiny mogą wchodzić w interakcje z lekami jednocześnie stosowanymi przez pacjentów – opisano szereg takich przykładów.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Arvidsson A, Collin T, Kirik D *et al.*: Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain stroke. *Nat Med* 2002; 8: 965–970.
- Bishnoi M, Patil CS, Kumar A *et al.*: Co-administration of acetyl-11-keto-beta-boswellic acid, a specific 5-lipoxygenase inhibitor, potentiates the protective effect of COX-2 inhibitors in kainic acid-induced neurotoxicity in mice. *Pharmacology* 2007; 79: 34–41.
- Bishnoi M, Patil CS, Kumar A *et al.*: Protective effects of nimesulide (COX inhibitor), AKBA (5-LOX inhibitor), and their combination in aging-associated abnormalities in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005; 27: 465–470.

- Blakemore SJ, Frith U: Jak uczy się mózg. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2008.
- Braun SMG, Jessberger S: Adult neurogenesis and its role in neuropsychiatric disease, brain repair and normal brain function. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014; 40: 3–12.
- Chen Z, Lu T, Yue X *et al.*: Neuroprotective effect of ginsenoside Rb1 on glutamate-induced neurotoxicity: with emphasis on autophagy. *Neurosci Lett* 2010; 482: 264–268.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T *et al.*: Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Met* 1998; 4: 1313–1317.
- Fang F, Chen X, Huang T *et al.*: Multi-faced neuroprotective effects of Ginsenoside Rg1 in an Alzheimer mouse model. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 286–292.
- Guan T, Qian Y, Tang X *et al.*: Maslinic acid, a natural inhibitor of glycogen phosphorylase, reduces cerebral ischemic injury in hyperglycemic rats by GLT-1 up-regulation. *J Neurosci Res* 2011; 89: 1829–1839.
- Huang L, Guan T, Qian Y *et al.*: Anti-inflammatory effects of maslinic acid, a natural triterpene, in cultured cortical astrocytes via suppression of nuclear factor-kappa B. *Eur J Pharmacol* 2011; 672: 169–174.
- Jew SS, Yoo CH, Lim DY *et al.*: Structure-activity relationship study of asiatic acid derivatives against beta amyloid (A β)-induced neurotoxicity. *Bioorg Med Chem Lett* 2000; 10: 119–121.
- Jiang B, Xiong Z, Yang J *et al.*: Antidepressant-like effects of ginsenoside Rg1 are due to activation of the BDNF signalling pathway and neurogenesis in the hippocampus. *Br J Pharmacol* 2012; 166: 1872–1887.
- Jin K, Minami M, Lan JQ *et al.*: Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4710–4715.
- Karima O, Riazi G, Yousefi R *et al.*: The enhancement effect of betaboswellic acid on hippocampal neurites outgrowth and branching (an *in vitro* study). *Neurol Sci* 2010; 31: 315–320.
- Kim BK, Shin MS, Kim CJ *et al.*: Treadmill exercise improves short-term memory by enhancing neurogenesis in amyloid beta-induced Alzheimer disease rats. *J Exerc Rehabil* 2014; 28: 2–8.
- Lee KY, Bae ON, Weinstock S *et al.*: Neuroprotective effect of asiatic acid in rat model of focal embolic stroke. *Biol Pharm Bull* 2014; 37: 1397–1401.
- Li L, Zhang X, Cui L *et al.*: Ursolic acid promotes the neuroprotection by activating Nrf2 pathway after cerebral ischemia in mice. *Brain Res* 2013; 1497: 32–39.
- Li ZY, Guo Z, Liu YM *et al.*: Neuroprotective effects of total saikosaponins of *Bupleurum yinchowense* on corticosterone-induced apoptosis in PC12 cells. *J Ethnopharmacol* 2013; 148: 794–803.
- Lin T, Liu Y, Shi M *et al.*: Promotive effect of ginsenoside Rd on proliferation of neural stem cells *in vivo* and *in vitro*. *J Ethnopharmacol* 2012; 142: 754–761.
- Lu J, Zheng YL, Wu DM *et al.*: Ursolic acid ameliorates cognition deficits and attenuates oxidative damage in the brain of senescent mice induced by D-galactose. *Biochem Pharmacol* 2007; 74: 1078–1090.
- Lu Q, Xia N, Xu H *et al.*: Betulinic acid protects against cerebral ischemia-reperfusion injury in mice by reducing oxidative and nitrosative stress. *Nitric Oxide* 2011; 24: 132–138.
- Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ *et al.*: Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104–9110.
- Martin R, Carvalho-Tavares J, Hernandez M *et al.*: Beneficial actions of oleanolic acid in an experimental model of multiple sclerosis: a potential therapeutic role. *Biochem Pharmacol* 2010; 79: 198–208.
- Martin R, Hernández M, Córdova C *et al.*: Natural triterpenes modulate immune-inflammatory markers of experimental autoimmune encephalomyelitis: therapeutic implications for multiple sclerosis. *Br J Pharmacol* 2012; 166: 1708–1723.
- Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O *et al.*: Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 133–143.
- Parent JM, Valentin VV, Lowenstein DH: Prolonged seizures increase proliferating neuroblasts in the adult rat subventricular zone-olfactory bulb pathway. *J Neurosci* 2002; 22: 3174–3188.
- Qian Y, Guan T, Tang X *et al.*: Astrocytic glutamate transporter-dependent neuroprotection against glutamate toxicity: an *in vitro* study of maslinic acid. *Eur J Pharmacol* 2011; 651: 59–65.
- Sahay A, Hen R: Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1110–1115.
- Sakanaka M, Zhu P, Zhang B *et al.*: Intravenous infusion of dihydroginsenoside Rb1 prevents compressive spinal cord injury and ischemic brain damage through upregulation of VEGF and Bcl-XL. *J Neurotrauma* 2007; 24: 1037–1054.
- Sarkar C, Pal S, Das N *et al.*: Ameliorative effects of oleanolic acid on fluoride induced metabolic and oxidative dysfunctions in rat brain: experimental and biochemical studies. *Food Chem Toxicol* 2014; 66: 224–236.
- Scharfman HE, Hen R: Neuroscience. Is more neurogenesis always better? *Science* 2007; 315: 336–338.
- Shih YH, Chein YC, Wang JY *et al.*: Ursolic acid protects hippocampal neurons against kainate-induced excitotoxicity in rats. *Neurosci Lett* 2004; 362: 136–140.
- Soumyanath A, Zhong YP, Gold SA *et al.*: *Centella asiatica* accelerates nerve regeneration upon oral administration and contains multiple active fractions increasing neurite elongation *in vitro*. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57: 1221–1229.
- Spalding KL, Bergmann O, Alkass K *et al.*: Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013; 153: 1219–1227.
- Wang B, Feng G, Tang C *et al.*: Ginsenoside Rd maintains adult neural stem cell proliferation during lead-impaired neurogenesis. *Neurol Sci* 2013; 34: 1181–1188.
- Wang C, Zhang M, Sun C *et al.*: Sustained increase in adult neurogenesis in the rat hippocampal dentate gyrus after transient brain ischemia. *Neurosci Lett* 2011; 488: 70–75.
- Wattanathorn J, Mator L, Muchimapura S *et al.*: Positive modulation of cognition and mood in healthy elderly volunteer following the administration of *Centella asiatica*. *J Ethnopharmacol* 2008; 116: 325–332.
- Wilkinson K, Boyd JD, Glicksman M *et al.*: A high content drug screen identifies ursolic acid as an inhibitor of amyloid β protein interaction with its receptor CD36. *J Biol Chem* 2011; 286: 34914–34922.
- Xu M, Liu J, Qian J *et al.*: Asiatic acid, a pentacyclic triterpene in *Centella asiatica*, attenuates glutamate-induced cognitive deficits in mice and apoptosis in SH-SY5Y cells. *Acta Pharmacol Sin* 2012; 33: 578–587.
- Yakovlev AG, Faden AI: Mechanisms of neural cell death: implications for development of neuroprotective treatment strategies. *NeuroRx* 2004; 1: 5–16.
- Yin MC: Anti-glycative potential of triterpenes: a mini-review. *Bio-Medicine* 2012; 2: 2–9.
- Zheng W, ZhuGe Q, Zhong M *et al.*: Neurogenesis in adult human brain after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2013; 30: 1872–1880.