

SESKVITERPENOVÉ LAKTONY: OD PLEVELU K LÉČIVU

LUCIE PETERKOVÁ^a, SILVIE RIMPELOVÁ^{a,c},
EVA KMONÍČKOVÁ^{a,b,c} a TOMÁŠ RUML^a

^a Ústav biochemie a mikrobiologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6,

^b Ústav experimentální medicíny, AV ČR, v. v. i., Videňská 1083, 142 20 Praha 4, ^c Ústav farmakologie a toxikologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, alej Svobody 1655/76, 323 00 Plzeň
silvie.rimpelova@vscht.cz

Došlo 21.8.18, přijato 25.9.18.

Klíčová slova: přírodní látky, seskviterpenové laktony, sarko-/endoplasmatická Ca²⁺-ATPasa (SERCA), thapsigargin, trilobolid, parthenolid, cynaropikrin, protinádorová aktivita

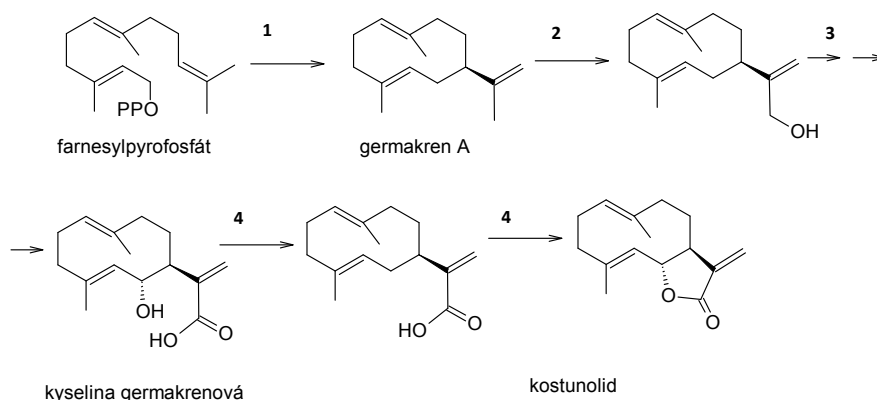
Obsah

1. Úvod
2. Struktura seskviterpenových laktonů a mechanismy bioaktivního působení
 - 2.1. Inhibice sarko-/endoplasmatické retikulární Ca²⁺-ATPasy (SERCA)
 - 2.2. Inhibice transkripčních faktorů z rodiny NF-κB
 - 2.3. Produkce reaktivních kyslíkových radikálů

3. Biologicky nejvýznamnější seskviterpenové laktony
 - 3.1. Thapsigargin a trilobolid
 - 3.2. Cynaropikrin
 - 3.3. Parthenolid
 - 3.4. Artemisinin
4. Závěr

1. Úvod

Přírodní látky obsažené v rostlinách jsou od nepaměti pro lidstvo zdrojem léků i jedů. V posledních letech dochází ke stále intenzivnějšímu hledání bioaktivních látek pro vývoj nových léčiv. Rostoucí pozornost si v současnosti získávají také seskviterpenové laktony (SL). Tyto sekundární metabolity odvozené od seskviterpenů jsou syntetizovány především planě rostoucími rostlinami čeledi hvězdnicovité (*Asteraceae*) a miříkovité (*Apiaceae*), ale byly také izolovány z rostlin čeledi vavřínovité (*Lauraceae*), šácholanovité (*Magnoliaceae*) nebo routovité (*Rutaceae*) a dalších¹. V různých koncentracích jsou SL přítomny ve všech částech těl rostlin; plní pro rostlinu ochrannou funkci, např. odpuzují hmyz nebo býložravce, mohou mít hořkou chuť, případně způsobují lokální podráždění pokožky². SL byla doposud izolována a po chemické stránce charakterizována celá řada (obšírně pojednáno v cit.^{3,4}, analytické metody viz cit.⁵) a jsou stále objevovány nové s novými biologickými účinky. Zcela prostudována přitom není ani biosyntetická dráha vedoucí ke vzniku konkrétních SL. Je známo, že SL jsou odvozeny od *trans*, *trans*-farnesyldifosfátu (C₁₅), který dále cyklizuje za

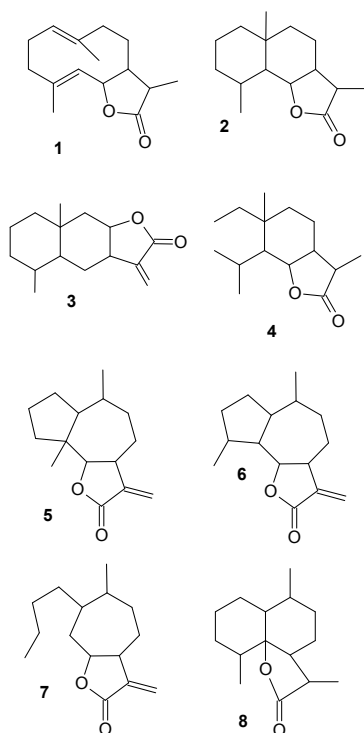


Obr. 1. Biosyntéza prekurzoru seskviterpenového laktonu (SL) kostunolidu. Farnesyldifosfát je germakren-A syntasou (1) cyklizován na germakren. Ten je postupně oxidován germakren-A hydroxylasou (2) a NADP-dependentními seskviterpenoid dehydrogenasami (3, 4) na C12 a poté na C6. Nakonec je laktonový kruh pravděpodobně uzavřen za vzniku kostunolidu, předpokládaného prekurzoru některých SL. Zjednodušeno podle cit.⁸

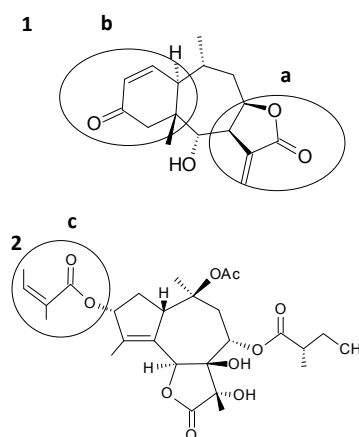
vzniku cyklododekadienového skeletu germakrenu za katalýzy germakren-A synthasou (EC 4.2.3.23)^{6,7}. Pak patrně dochází k postupné oxidaci postranního řetězce germakrenu za vzniku germakrenové kyseliny a následně laktonu (obr. 1). Vzniklý lakton se nazývá kostunolid a je považován za společný prekurzor všech SL (cit.^{7–9}).

2. Struktura seskviterpenových laktonů a mechanismy bioaktivního působení

SL jsou strukturně rozmanitou skupinou chemických látek lišících se především počtem a velikostí uhlovodíkových kruhů, z nichž jeden je obvykle laktonový. Těchto rozdílů je využíváno pro jejich klasifikaci do skupin (základní rozdělení viz obr. 2, podrobně viz cit.^{3,4}). Ačkoliv jsou definovány možné základní chemické³ i biochemické reakce SL, u řady konkrétních SL není znám přesný biologický mechanismus zodpovědný za jejich biologickou aktivitu; navíc jednotlivé SL mívají více biologických aktivit¹⁰. Pro jejich biologickou aktivitu jsou zvláště významnými motivy methylenová skupina konjugovaná s karbonylovým kyslíkem (na kruhu i v postranním řetězci), případně α,β -nenасыcený keton v rámci kruhu (obr. 3). Tyto konjugované systémy reagují alkylačně mechanismem Michaelovy adice za vzniku aduktů s nukleofilními



Obr. 2. Příklady strukturních typů seskviterpenových laktonů. Příklad jedné z izomerních struktur germakranolidu (1) a eudesmanolidu (2). Eremofilanolidový skelet (3), elemanolidový skelet (4) a guaianolidový skelet (5); skelety pseudoguaianolidů (6), xanthanolidů (7) a kadinanolidu (8). Upraveno podle cit.^{3,4}



Obr. 3. Reaktivní skupiny a motivy seskviterpenových laktonů (SL). Guaianolidové SL helenalin (1) s α -metylen- γ -laktonem (a) a α,β -nenасыceným ketonem v rámci cyklu (b) a trilobolid s konjugovaným esterem v postranním řetězci (c)

funkčními skupinami biologických látek, především s thioley cysteinových zbytků proteinů¹¹. Dalším zdrojem bioaktivity SL je jejich lipofilita související s délkou a funkcími skupinami postranního řetězce molekuly SL včetně jeho umístění na konkrétním uhlíku základního skeletu¹². Pro bioaktivitu SL je významná i flexibilita konformace nebo stereochemie hydroxylových skupin. Bioaktivita SL byla také zkoumána pomocí kvantitativní analýzy vztahů struktury a aktivity¹³ (QSAR, z angl. „quantitative structure-activity relationship analysis“) naznačující větší význam kyslíkových atomů oproti dvojným vazbám pro cytotoxicitu SL.

Tyto obecné chemické mechanismy tedy stojí za imunomodulační, antibakteriální, antiprotozoální, cytotoxickou či antifungální aktivitou SL (shrnutí v cit.^{14,15}). Mnohé SL přitom projevují více než jednu biologickou aktivitu a tedy působí více než jedním molekulárně biologickým mechanismem. Asi nejvýznamnějším z těchto mechanismů je inhibice sarko-/endoplasmatické retikulární Ca^{2+} -ATPasy (SERCA) popsaná u SL thapsigarginu¹⁶ a nověji i u dalších strukturně podobných SL, jako je trilobolid^{17,18}. Dále jsou SL schopny inhibovat transkripční faktory z rodiny nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B) a významné je i jejich působení na redoxní rovnováhu prostřednictvím reakce s glutathionem a dalšími molekulami obsahujícími thioley¹⁹, které je příčinou např. jejich antiprotozoální nebo protinádorové aktivity. Následující kapitoly jsou věnovány biologickým aktivitám SL a posléze jednotlivým zástupcům medicínsky nejzajímavějších SL.

2.1. Inhibice sarko-/endoplasmatické retikulární Ca^{2+} -ATPasy (SERCA)

SERCA je jedním z enzymů regulujících nitrobuňkovou koncentraci vápenatých iontů (Ca^{2+}) – jedné z klíčových signálních látek. Již z názvu je patrná intrace-

lulární lokalizace SERCA, tedy membrány endoplasmatického a sarkoplasmatického retikula. ER je buněčným rezervoárem Ca^{2+} iontů, které působí jako druhý posel a uplatňují se také při sbalování proteinů. Zatímco koncentrace Ca^{2+} v cytosolu je přibližně 100 nM, v ER je udržována koncentrace v řádu mM (cit.²⁰). Koncentrace Ca^{2+} v ER (SR) je udržována prostřednictvím SERCA, která přenáší dva Ca^{2+} do lumen ER za současné hydrolyzy jedné molekuly ATP (cit.²¹). Po uvolnění dvou Ca^{2+} iontů (konformační stav SERCA E2) dochází k její defosforylaci a přenosu dvou nebo tří protonů z lumen ER do buněčného cytosolu a k návratu do základního (E1) stavu. V případě setrvalé inhibice SERCA dochází ke zvýšení hladiny Ca^{2+} v cytosolu a poklesu v ER, což porušuje buněčnou Ca^{2+} homeostázu. Dochází k rozvoji stresu ER v podobě odpovědi na nesbalené proteiny (UPR, „unfolded protein response“). Uvolněné Ca^{2+} ionty v cytosolu jsou přijímány mitochondriemi, při setrvalém zvýšení koncentrace je však nasycena jejich kapacita. Pak dochází k fragmentaci mitochondrií, při níž je uvolněn spouštěč apoptotické dráhy cytochrom c a buňka směřuje k apoptóze.

Prvním objeveným a nejnámějším SERCA inhibitozem je SL thapsigargin (Tg, obr. 4, viz dále). Stechiometricky a ireverzibilně stabilizuje SERCA ve stavu E2 a znemožňuje opětovnou aktivaci enzymu Ca^{2+} ionty²³. Podstatou inhibice SERCA je lipofilita Tg. Tg se váže do kavity mezi třemi (M3, M5 a M7) z deseti transmembránových helixů SERCA; klíčovým aminokyselinovým zbytkem pro inhibici je Phe₂₅₆ (cit.²⁴). Méně známým, ale srovnatelně účinným inhibitorem SERCA, je strukturně podobný SL trilobolid (Tb, obr. 4, viz dále).

2.2. Inhibice transkripčních faktorů z rodiny NF- κ B

Dalším cílem řady SL v buňce jsou již výše zmíněné transkripční faktory z rodiny NF- κ B. Ty se účastní řady buněčných procesů a jsou hlavním regulátorem nespecifické imunitní odpovědi na vnitrobuněčné úrovni. NF- κ B reguluje expresi řady proteinů a peptidů účastnících se zánětu, např. prozánětlivých cytokinů jako je interferonu γ , a indukovatelných enzymů jako cyklooxygenasa 2 a indukovatelná syntasa oxidu dusnatého²⁵. Existují dvě teorie mechanismu inhibice NF- κ B SL: první spočívá v alkylní podjednotce NF- κ B p65 (cit.^{26,27}), druhá pak v inhibici degradace kinasy I κ B (cit.²⁸). Protizánětlivá aktivita spojená s inhibicí aktivity NF- κ B může mít podobu např. gastroprotektivních účinků, modulace uvolňování histaminu a serotoninu či regulaci syntézy prostaglandinů²⁹. Prozánětlivé působení je naproti tomu spojováno s nadprodukcí oxidu dusnatého (NO) indukovatelnou NO-synthasou. I SL spojené primárně s jinými biologickými účinky mívají v nízkých koncentracích imunomodulační potenciál^{30,31}.

2.3. Produkce reaktivních kyslíkových radikálů

SL také působí na metabolismus tzv. reaktivních kyslíkových částic (ROS). Tyto částice, např. peroxid vodíku

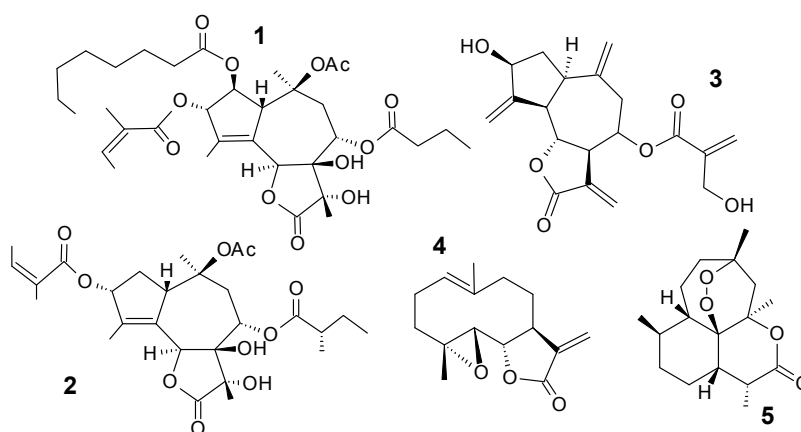
nebo superoxidový radikál, jsou běžnými produkty buněčného metabolismu a mají dokonce signální funkci. V buňkách jsou odstraňovány např. pomocí glutathionu (GSH), thioredoxinu nebo katalasy. Porušení rovnováhy mezi vznikem a zánikem ROS je označováno jako oxidační stres, který způsobuje poškození buněčných struktur a může vést až k zániku buňky³². SL jsou reaktivní vůči thiolovým skupinám; mohou tak vyčerpat vnitrobuněčné zásoby antioxidantů, především GSH (cit.³³), ale i dalších thiolů, a způsobit tak smrt buňky jak apoptotickým³⁴, tak nekrotickým mechanismem³² (shrnutí v cit.¹⁹).

3. Biologicky nejvýznamnější seskviterpenové laktony

3.1. Thapsigargin a trilobolid

Tg (izolovaný z *Thapsia garganica*, čeleď miříkovité) je v současnosti jedním z nejlépe studovaných SL, a to nejen jako nástroj pro studium Ca^{2+} signalizace, ale zejména pro svůj chemoterapeutický potenciál. Tg nebrání přímo průběhu mitózy, jako např. vinca alkaloidy interakcí s mikrotubuly³⁶. Místo toho je pro cytotoxické působení Tg klíčová jeho schopnost indukovat ER stres (viz výše), který signalizací za účasti p53/47 způsobí zastavení buněčného cyklu v G2 fázi³⁷ a při trvání ER stresu indukuje v buňce apoptózu. Toho využila firma Gensper/Inspyr Therapeutics (USA) při vývoji a testování mipsagarginu/G-202, léčiva založeného na molekule Tg (cit.³⁸). Specifita účinku je zajištěna konjugací s krátkými peptidy, které jsou následně štěpeny proteasou PSMA (prostatický specifický membránový antigen). Peptidová sekvence brání vstupu léčiva do buněk; teprve její odštěpení na membráně PSMA-positivních buněk umožní internalizaci a cytotoxické působení Tg. Ačkoli PSMA není striktně specifická pro nádorové buňky a cévy v pevných nádorech³⁹, mipsagargin úspěšně prošel II. fází klinických zkoušek proti hepatocelulárnímu karcinomu⁴⁰.

SL trilobolid (Tb) izolovaný⁴¹ z timoje trojlaločného (*Laser trilobum*, čeleď miříkovité) inhibuje SERCA podobně jako Tg (cit.^{17,18}). Oba SL mají na rozdíl od jiných SL včetně těch patřících do podskupiny guaianolidů specifické imunomodulační účinky. V makrofázích myši a potkana jsou obě látky schopny indukovat produkci oxidu dusnatého (NO) bez přítomnosti endotoxinu (LPS – lipopolysacharid), který se v *in vitro* podmínkách k indukci NO standardně používá⁴². Tg a trilobolid stimuluje produkci cytokinů, např. TNF- α (faktor zánětlivé nekrozy) a chemokinů, např. MIP-1 α (macrophage inflammatory protein 1-alpha)^{42,43}. Specifickou vlastností obou guaianolidů je vyvolání sekrece cytokinů interferonu gamma (IFN- γ) a interleukinu-2 (IL-2) v makrofázích hlodavců a lidských monocytárních buňkách z periferní krve^{42,44}. Modulace sekrece cytokinů a chemokinů závisí na dávce a uplatňuje se již v submikromolárních koncentracích obou SL (cit.⁴³). Kromě toho byla popsána i souvislost s Tg a Tb indukované produkce interferonu gamma (IFN- γ)



Obr. 4. Strukturální vzorce vybraných seskviterpenových laktonů: thapsigargin (1), trilobolid (2), cynaropikrin (3), parthenolid (4) a artemisinin (5)

s mitogenem-aktivovanou protein kinasou p38 a ERK1/2 (MAPKs, z angl. mitogen-activated protein kinase) a také s transkripčním faktorem NF- κ B (cit.³¹).

3.2. Cynaropikrin

Poněkud odlišnou biologickou aktivitu, resp. redoxní i imunomodulační účinky má další SL guaianolidového typu, cynaropikrin izolovaný z chrpovníku lopuchového (*Saussurea costus*, syn. *lappa*, čeleď hvězdicovité) nebo z artyčoku kardového [*Cynara cardunculus* L. var. *sylvestris* (Lam.) Fiori], či artyčoku zeleninového (*Cynara scolymus*, čeleď hvězdicovité). Cynaropikrin (obr. 4) např. inhibuje produkci prozánětlivých mediátorů TNF- α a oxidu dusnatého *in vitro*⁴⁵ a stimuluje produkci kyslíkových radikálů⁴⁶. Z jeho biologických vlastností byly nejdříve detegovány jeho cytostatické účinky⁴⁷ na nádorové leukocyty^{45,46}, které byly založeny na indukcii apoptózy prostřednictvím ROS. Kromě toho byl cynaropikrin též identifikován jako efektivní inhibitor produkce prozánětlivého cytokinu TNF- α a oxidu dusnatého v myších leukocytech^{48,45}. Cynaropikrin také inhiboval poškození epidermis UVB zářením na myším modelu v důsledku inhibice aktivace NF- κ B (cit.⁴⁹). Další experimenty prokázaly anti-oxidační působení cynaropikrinu v lidských keratinocytech *in vitro* po aktivaci UVB zářením⁵⁰.

Co ale přitahuje v současné době k cynaropikrinu největší pozornost, jsou jeho antitrypanosomální účinky. Aktivita cynaropikrinu byla nejdříve testována na *Trypanosoma cruzi*, původci Chagasovy nemoci rozšířené ve Střední a Jižní Americe, a posléze i na afrických formách, *T. brucei*. Pro *T. brucei rhodesiense* a *T. brucei gambiense* byly dosaženy submikromolární IC₅₀, v případě *T. cruzi* byla dosažena IC₅₀ v jednotkách μ M a podobná byla situace i v případě *P. falciparum*⁵¹. Podstatou účinku cynaropikrinu je jeho α -metylen- γ -laktonový motiv a jeho reakce s thioley, v případě trypanosom nejen s glutathionem, ale

i s trypanothionem, vedoucí k vyčerpání jejich zásob během 5 min po aplikaci⁵². Antitrypanosomální účinek dále zvyšují modifikace postranního řetězce cynaropikrinu. Zmíněný α -metylen- γ -laktonový motiv je však zároveň původcem toxicity cynaropikrinu pro příjemce případného terapeutika. Derivát, který by si zachoval shodnou antitrypanosomální aktivitu při snížené toxicitě, však zatím nebyl připraven^{53,54}.

3.3. Parthenolid

Parthenolid (obr. 4) je další ze SL s protirakovinnými a imunomodulačními účinky. Poprvé byl izolován počátkem 60. let v tehdejší Československu⁵⁵ z řimbaby obecné (*Tanacetum parthenium*, syn. *Chrysanthemum parthenium*, čeleď hvězdicovité). Posléze byla vyřešena jeho struktura. První indicie o jeho protinádorových účincích, resp. cytotoxicitě, byly publikovány již o deset let později⁵⁶. Parthenolid se nevyskytuje exkluzivně v řimbabě obecné, byl detegován i v rostlinách rodu šacholan (*Magnolia grandifolia*)⁵⁷. Parthenolid byl záhy identifikován jako jedna z příčin kontaktní alergie způsobované hvězdicovitými; v současnosti je parthenolid zařazen ve směsi TRUE (cit.⁵⁸, angl. Thin-Layer Rapid Use Epicutaneous Test) pro testování alergických kontaktních dermatitid⁵⁸. TRUE úspěšně prošla třetí fází klinických zkoušek⁶⁰. Extrakty z řimbaby se také těšily značné popularitě pro své údajné účinky na zmírnění a snížení četnosti záchvatů migrény⁶¹.

Podobně jako další SL, např. výše popsaný cynaropikrin, i parthenolid působí na redoxní rovnováhu^{33,35} buněk. Pro jeho protinádorové působení je ale patrně důležitější schopnost inhibovat faktory z rodiny NF- κ B (cit.⁶²) (viz výše), a také jeho epigenetické působení na histondeacetylasi 1 a metylaci DNA. Zásadní nevýhodou parthenolidu je poměrně vysoká lipofilita a s tím spojená snížená farmakologická dostupnost v tělních tekutinách, což vedlo

k vývoji rozpustnějšího analogu, DMAPT/LC-1 (shrnutí v cit.⁶³), efektivního proti kmenovým a progenitorovým buňkám akutní myeloidní leukemie. V současnosti pokračuje výzkum protinádorové aktivity vývojem a *in vivo* testováním na zvířecích modelech několika derivátů parthenolidu (shrnutí v cit.⁶⁴), zatím pouze na preklinické úrovni.

3.4. Artemisinin

Artemisinin (obr. 4) byl získán původně z pelyňku ročního (*Artemisia annua*, čeleď hvězdicovité) využívaného v tradiční čínské medicíně⁶⁵. Strukturně poněkud atypický SL artemisinin je příkladem významného klinického využití SL. Molekula artemisininu je zásadní v boji proti malárii, za což byla Nobelovou cenou v r. 2015 oceněna profesorka Youyou Tu. Deriváty artemisininu: dihydroartemisinin, artemether, artesunát a arteether se využívají pro kombinovanou léčbu malárie způsobované parazitickými prvky rodu *Plasmodium*. Artemisininy s krátkým biologickým poločasem jsou obvykle aplikovány v kombinaci s dalšími antimalariky; v současnosti bohužel v některých oblastech narůstá rezistence *P. falciparum* proti artemisininům⁶⁶. Kolem mechanismu působení artemisininu panují stále nejasnosti. *P. falciparum* např. disponuje ortologem SERCA, PfATP6, uvažovalo se proto i o inhibici tohoto enzymu artemisininem a jeho deriváty^{67,68}. Na základě studií mutantních PfATP6 se tato hypotéza ale jeví nepravděpodobnou, studie molekulární dynamiky⁶⁹ však naznačuje možnou inhibiční aktivitu aduktů artemisininu s železem vůči PfATP6. V současnosti (červen 2018) stále není k dispozici krystalická struktura PfATP6 (cit.⁷⁰), takže veškeré dokování vychází z modelování PfATP6 podle králičí SERCA 1a, která sdílí s PfATP6 46 % sekvenční homologie⁷¹. Další náhledy na aktivaci artemisininu, resp. jeho derivátů, předpokládají redukční štěpení endoperoxidové vazby artemisininů za účasti dvoumocných iontů železa, ať již volných nebo vázaných v hemu, který v infikovaných erytrocytech tráví *Plasmodium*. Vzniklé artemisininové radikály pak oxidují dostupné okolní molekuly, což vede ke snížení životaschopnosti prvoka⁷².

V současnosti se vedle antimalarické dostává do popředí protinádorová aktivita artemisininu a jeho derivátů. Artemisininy v nádorových buňkách mohou působit mechanismem indukce ROS a indukovat tak apoptózu včetně nově objeveného mechanismu ferroptózy [apoptóza závislá na železnatých iontech⁷³], nebo způsobit zastavení buněčného cyklu, či inhibovat angiogenesi⁷⁴. Derivát artesunát je v klinických zkouškách I a II pro několik typů nádorů, např. nemalobuněčný nádor plic nebo kolorektální karcinom⁶⁴. Artemisininy jsou také schopny interagovat s dráhou NF-κB. Kromě antiplasmodiální aktivity byly u artemisininu, resp. jeho derivátů, zaznamenány i antivirové, antibakteriální či protizánětlivé účinky⁷⁵.

4. Závěr

V tomto přehledovém článku byly shrnuty a prezentovány na příkladech několika zástupců nejzákladnější informace o biologických účincích a reálném či potenciálním využití SL pro farmakoterapii. SL je ale mnohem více, stále jsou izolovány nové, a tak lze předpokládat, že množství informací o nich se bude dále rozrůstat. Jsou to látky s velkým potenciálem pro medicínské využití. Podmínkou je však důkladné objasnění mechanismů účinku konkrétních aktivních látek. Na základě lépe prozkoumaných SL jsou již v současnosti vyvíjeny deriváty a semi-syntetické konjugáty pro cílenou klinickou aplikaci. Vývoj bioaktivních látek odvozených od SL přitom může ovlivnit nejen léčbu nádorových onemocnění, ale může být nadějí i pro tzv. „opuštěné“ nemoci – obvykle infekční zoonozy rozšířené v rozvojových zemích, které většinou stojí na okraji zájmu současného medicínského výzkumu.

Seznam zkratk

ER	endoplasmatické retikulum
GSH	glutathion
IFN-γ	interferon gamma
MAPK	mitogenem-aktivovaná protein kinasa
NF-κB	nukleární faktor kappa B
NO	oxid dusnatý
PfATP6	ortolog sarko-/endoplasmatické retikulární Ca ²⁺ -ATPasy
PSMA	prostatický specifický membránový antigen
QSAR	kvantitativní vztah mezi strukturou a aktivitou
ROS	reaktivní kyslíkové částice
SERCA	sarko-/endoplasmatická retikulární Ca ²⁺ -ATPasa
SL	seskviterpenové laktony
SR	sarkoplasmatické retikulum
UPR	odpověď nesbalených proteinů
Tb	trilobolid
Tg	thapsigargin
TNF	faktor nádorové nekrózy
TRUE	Thin-Layer Rapid Use Epicutaneous Test

Publikace byla připravena díky podpoře grantů SVV 2017/260693, OPPK CZ 2.16/3.1.00/24503 a NPU I LO1601.

LITERATURA

1. Robles M., Aregullin M., West J., Rodriguez E.: *Planta Med.* 61, 199 (1995).
2. Amorim M. H., Gil da Costa R. M., Lopes C., Bastos M. M.: *Crit. Rev. Toxicol.* 43, 559 (2013).
3. Fischer N. H., Olivier E. J., Fischer H. D., v knize: *Progress in the chemistry of organic natural Products – 1979*, díl 38 (Herz W., Grisebach H., Kirby G. W., ed.), kapitola 2, str. 47. Springer, Vídeň 1979.
4. Towers G. H. N., Stafford H., Fischer N., v knize: *Biochemistry of the Mevalonic Acid Pathway to Ter-*

- penoids*. Recent Advances in Phytochemistry, díl 24 (Neil Towers G. H., Stafford H. A., ed.), kapitola 4, str. 161, Springer, Boston, MA 1990.
5. Merfort I.: *J. Chromatogr. A* 967, 115 (2002).
 6. Colby S. M., Crock J., Dowdle-Rizzo B., Lemaux P. G., Croteau R.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 2216 (1998).
 7. de Kraker J. W., Franssen M. C., de Groot A., Shibata T., Bouwmeester H. J.: *Phytochemistry* 58, 481 (2001).
 8. de Kraker J. W., Franssen M. C., Joerink M., de Groot A., Bouwmeester H. J.: *Plant Physiol.* 129, 257 (2002).
 9. Drew D. P., Krichau N., Reichwald K., Simonsen H. T.: *Phytochem. Rev.* 8, 581 (2009).
 10. Ghantous A., Gali-Muhtasib H., Vuorela H., Saliba N. A., Darwiche N.: *Drug Discov. Today* 15, 668 (2010).
 11. Kupchan S. M., Eakin M. A., Thomas A. M.: *J. Med. Chem.* 14, 1147 (1971).
 12. Sohoel H., Lund Jensen A. M., Møller J. V., Nissen P., Denmeade S. R., Isaac J. T., Olsen C. E., Christensen S. B.: *Bioorg. Med. Chem.* 14, 2810 (2006).
 13. Scotti M. T., Fernandes M. B., Ferreira M. J., Emerenciano V. P.: *Bioorg. Med. Chem.* 15, 2927 (2007).
 14. Chadwick M., Trewin H., Gawthrop F., Wagstaff C.: *Int. J. Mol. Sci.* 14, 12780 (2013).
 15. Picman A. K.: *Biochem. Syst. Ecol.* 14, 255 (1986).
 16. Lytton J., Westlin M., Hanley M. R.: *J. Biol. Chem.* 266, 17067 (1991).
 17. Wictome M., Khan Y. M., East J. M., Lee A. G.: *Biochem. J.* 310, 859 (1995).
 18. Jurášek M., Rimpelová S., Kmoníčková E., Drašar P., Ruml T.: *J. Med. Chem.* 57, 7947 (2014).
 19. Gach K., Długosz A., Janecka A.: *Arch. Pharmacol.* 388, 477 (2015).
 20. Bygrave F. L., Benedetti A.: *Cell Calcium* 19, 547 (1996).
 21. Toyoshima C.: *Arch. Biochem. Biophys.* 476, 3 (2008).
 22. Jackisch C., Hahm H. A., Tombal B., McCloskey D., Butash K., Davidson N. E., Denmeade S. R.: *Clin. Cancer Res.* 6, 2844 (2000).
 23. Toyoshima C., Nomura H., Sugita Y.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 986, 1 (2003).
 24. Yu M., Zhong L., Rishi A. K., Khadeer M., Inesi G., Hussain A.: *J. Biol. Chem.* 273, 3542 (1998).
 25. Liang Y., Zhou Y., Shen P.: *Cell. Mol. Immunol.* 1, 343 (2004).
 26. García-Piñeres A. J., Castro V., Mora G., Schmidt T. J., Strunck E., Pahl H. L., Merfort I.: *J. Biol. Chem.* 276, 39713 (2001).
 27. Siedle B., García-Piñeres A. J., Murillo R., Schulte-Mönting J., Castro V., Rüngeler P., Klaas C. A., Da Costa F. B., Kisiel W., Merfort I.: *J. Med. Chem.* 47, 6042 (2004).
 28. Hehner S. P., Heinrich M., Bork P. M., Vogt M., Ratter F., Lehmann V., Schulze-Osthoff K., Dröge W., Schmitz M. L.: *J. Biol. Chem.* 273, 1288 (1998).
 29. Hall I. H., Starnes C. O., Lee K. H., Waddell T. G.: *J. Pharm. Sci.* 69, 537 (1980).
 30. Aldieri E., Atragene D., Bergandi L., Riganti C., Costamagna C., Bosia A., Ghigo D.: *FEBS Lett.* 552, 141 (2003).
 31. Kmoníčková E., Harmatha J., Vokáč K., Kostecká P., Farghali H., Zídek Z.: *Fitoterapia* 81, 1213 (2010).
 32. Circu M. L., Aw T. Y.: *Free Radical Biol. Med.* 48, 749 (2010).
 33. Wen J., You K. R., Lee S. Y., Song C. H., Kim D. G.: *J. Biol. Chem.* 277, 38954 (2002).
 34. Lee M. G., Lee K. T., Chi S. G., Park J. H.: *Biol. Pharm. Bull.* 24, 303 (2001).
 35. D'Anneo a 11 spoluautorů: *Cell Death Dis.* 4, e891 (2013).
 36. DiPaola R. S.: *Clin. Cancer Res.* 8, 3311 (2002).
 37. Bourougaa K., Naski N., Boularan C., Mlynarczyk C., Candeias M. M., Marullo S., Fähræus R.: *Mol. Cell* 38, 78 (2010).
 38. Andersen, B. T., López, Q. C., Manczak, T., Martinez, K., Simonsen, T. H.: *Molecules* 20, 6113 (2015).
 39. Kinoshita Y., Kuratsukuri K., Landas S., Imaida K., Rovito P. M. Jr, Wang C. Y., Haas G. P.: *World J. Surg.* 30, 628 (2006).
 40. Quynh Doan N. T., Christensen S. B.: *Curr. Pharm. Des.* 21, 5501 (2015).
 41. Holub M., Samek Z., de Groote R., Herout V., Šorm F.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 38, 1551 (1973).
 42. Kmoníčková E., Melkusová P., Harmatha J., Vokáč K., Farghali H., Zídek Z.: *Eur. J. Pharmacol.* 588, 85 (2008).
 43. Harmatha J., Buděšínský M., Vokáč K., Kostecká P., Kmoníčková E., Zídek Z.: *Fitoterapia* 89, 157 (2013).
 44. Kmoníčková E., Canová N. K., Farghali H., Holý A., Zídek Z.: *Biomed. Pap. Med. Fac. Palacky Univ. Olomouc Czech Repub.* 149, 321 (2005).
 45. Cho J. Y., Baik K. U., Jung J. H., Park M. H.: *Eur. J. Pharmacol.* 398, 399 (2000).
 46. Cho J. Y., Kim A. R., Jung J. H., Chun T., Rhee M. H., Yoo E. S.: *Eur. J. Pharmacol.* 492, 85 (2004).
 47. Gonzalez A. G., Bermejo J., Cabrera I., Massanet G. M., Mansilla H., Galindo A.: *Phytochemistry* 17, 955 (1978).
 48. Cho J. Y., Park J., Yoo E. S., Baik K. U., Jung J. H., Lee J., Park M. H.: *Planta Med.* 64, 594 (1998).
 49. Tanaka Y. T., Tanaka K., Kojima H., Hamada T., Masutani T., Tsuboi M., Akao Y.: *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 23, 518 (2013).
 50. Takei K., Hashimoto-Hachiya A., Takahara M., Tsuji G., Nakahara T., Furue M.: *Toxicol. Lett.* 234, 74 (2015).
 51. Zimmermann S., Kaiser M., Brun R., Hamburger M., Adams M.: *Planta Med.* 78, 553 (2012).
 52. Zimmermann S., Oufir M., Leroux A., Krauth-Siegel R. L., Becker K., Kaiser M., Brun R., Hamburger M., Adams M.: *Bioorg. Med. Chem.* 21, 7202 (2013).
 53. Usuki T., Sato M., Hara S., Yoshimoto Y., Kondo R.,

- Zimmermann S., Kaiser M., Brun R., Hamburger M., Adams M.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24, 794 (2014).
54. Elsebai M. F., Mocan A., Atanasov A. G.: *Front. Pharmacol.* 7, 472 (2016).
55. Souček M., Herout V., Šorm F.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 26, 803 (1961).
56. Ogura M., Cordell G. A., Farnsworth N. R.: *Phytochemistry* 17, 957 (1978).
57. el-Feraly F. S., Chan Y. M.: *J. Pharm. Sci.* 67, 347 (1978).
58. Nelson J. L., Mowad C. M.: *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 3, 36 (2010).
59. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Allergenic/UCM294327.pdf>, staženo 14. 6. 2018.
60. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00640614?term=parthenolide&rank=2>, staženo 14. 6. 2018.
61. Murphy J. J., Heptinstall S., Mitchell J. R.: *Lancet* 2, 189 (1988).
62. Hehner S. P., Hofmann T. G., Dröge W., Schmitz M. L.: *J. Immunol.* 163, 5617 (1999).
63. Ghantous A., Sinjab A., Herceg Z., Darwiche N.: *Drug Discovery Today* 18, 894 (2013).
64. Ren Y., Yu J., Kinghorn A. D.: *Curr. Med. Chem.* 23, 2397 (2016).
65. Tu Y.: *Nat. Med.* 17, 1217 (2011).
66. Phompradit P., Chaijaroenkul W., Na-Bangchang K.: *Parasitol. Res.* 116, 3331 (2017).
67. Eckstein-Ludwing U. a 9 spoluautorů: *Nature* 424, 957 (2003).
68. Arnou B., Montigny C., Morth J. P., Nissen P., Jaxel C., Møller J. V., Maire M. I.: *Biochem. Soc. Trans.* 39, 823 (2011).
69. Shandilya A., Chacko S., Jayaram B., Ghosh I.: *Sci. Rep.* 3, 2513 (2013).
70. <http://www.rcsb.org/pdb/results/results.do?tabtoshow=Current&qrid=5478B534>, staženo 14. 6. 2018.
71. Jung M., Kim H., Nam K. Y., No K. T.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, 2994 (2005).
72. Tilley L., Straimer J., Gnädig N. F., Ralph S. A., Fidock D. A.: *Trends Parasitol.* 32, 682 (2016).
73. Xie Y., Hou W., Song X., Yu Y., Huang J., Sun X., Kang R., Tang D.: *Cell Death Diff.* 23, 369 (2016).
74. Slezakova S., Ruda-Kucerova J.: *Anticancer Res.* 37, 5995 (2017).
75. Dai Y. F., Zhou W. W., Meng J., Du X. L., Sui Y. P., Dai L., Wang P. Q., Huo H. R., Sui F.: *Med. Chem. Res.* 26, 867 (2017).

L. Peterková^a, S. Rimpelová^{a,c}, E. Kmoníčková^{a,b,c}, and T. Ruml^a (^a Department of Biochemistry and Microbiology, University of Chemistry and Technology, Prague, ^b Institute of Experimental Medicine, The Czech Academy of Sciences, Prague, ^c Institute of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Pilsen): **Sesquiterpene Lactones: From Weed to Remedy**

Sesquiterpene lactones are bioactive natural compounds with anticancer, antiprotozoal, immunomodulatory, antibacterial and antiviral activity which have potential for drug development. The aim of this review article is to provide a brief insight into the field of sesquiterpene lactones: the main mechanisms of their biological actions, as well as particular compounds, are described, some of which have already become a basis of a drug development and are being tested in clinical trials.

Keywords: natural compounds, sesquiterpene lactones, sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA), thapsigargin, trilobolide, parthenolide, cynaropicrin, anti-cancer activity

Acknowledgements

Financial support from grants SVV 2017/260693, OPK CZ 2.16/3.1.00/24503 and NPU ILO1601.