

Prirodni produkti u terapiji malarije

Marinović, Marina; Poje, Goran; Rajić, Zrinka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2019, 75, 371 - 386**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:982388>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



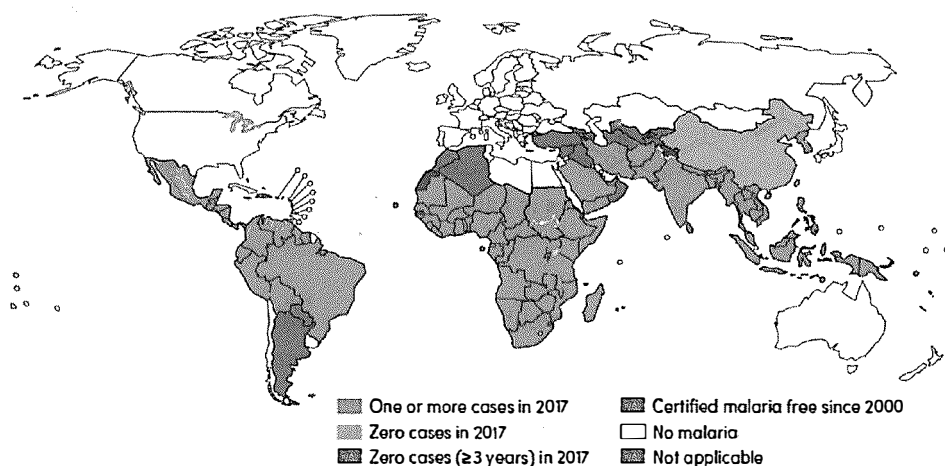
Prirodni produkti u terapiji malarije

MARINA MARINOVIĆ, GORAN POJE, ZRINKA RAJIĆ

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku kemiju, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb

Malarija

Malarija je jedna od najopasnijih tropskih/subtropskih bolesti (1). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), broj oboljelih od malarije u 2017. procjenjuje se na 219 milijuna, a broj povezanih smrtnih slučajeva iznosio je 435 000 (2). Gotovo polovina svjetske populacije izložena je riziku obolijevanja od malarije (slika 1.). Najveći je broj oboljelih i umrlih u Africi, čak 90 %, dok su najugroženija populacija djeca i trudnice. Područja jugoistočne Azije, istočnog Mediterana, zapadnog Pacifika i Južne Amerike također su pod povećanim rizikom. Globalno zatopljenje te sve učestalije pojave prirodnih katastrofa dovode do toga da se malarija pojavljuje u područjima gdje je već bila



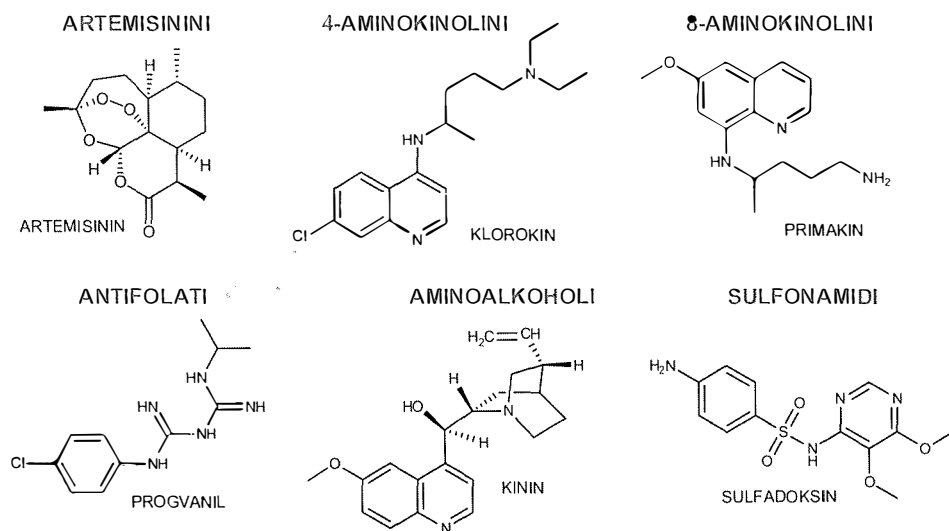
Slika 1. ► Države i područja autohtonih slučajeva malarije u 2000. i njihov status do 2017. godine (2)

iskorijenjena (3). ●sim toga, zbog migracija stanovništva te putovanja u tropske krajeve, malarija se može sporadično javiti i u drugim dijelovima svijeta.

Malarija je zarazna bolest čiji je uzročnik parazit roda *Plasmodium*, a prijenosnici parazita ženke su komarca roda *Anopheles*. Malariju kod čovjeka uzrokuje pet vrsta, *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* i *P. knowlesi*, od kojih je najopasniji *P. falciparum* (3). Simptomi se obično pojavljuju 10–15 dana nakon uboda zaraženog komarca. Prvi simptomi, povišena tjelesna temperatura, glavobolja i opća slabost, mogu biti blagi i teško prepoznatljivi kao simptomi malarije. Ako se pravodobno ne liječi, malarija koju uzrokuje *P. falciparum* može prijeći u teški oblik bolesti, kojeg karakteriziraju anemija, akutno zatajenje bubrega, gubitak svijesti i poremećaji u SŽS-u. U tom slučaju čest je smrtni ishod bolesti (4, 5).

Budući da je životni ciklus parazita vrlo složen, antimalarijski lijekovi imaju različite mete i mehanizme djelovanja. Prema selektivnosti na određenu fazu životnog ciklusa parazita možemo ih podijeliti na tkivne shizontocide (djeluju na egzoeritrocitni stadij parazita u jetri te sprječavaju ulaz parazita u krv), krvne shizontocide (djeluju na eritrocitni stadij parazita), gametocide (djeluju na gamete plazmodija koje se prenose u komarca, sprječavaju prenošenje bolesti) i sporontocide (djeluju na sporozoite koji u čovjeka ulaze nakon uboda komarca) (6).

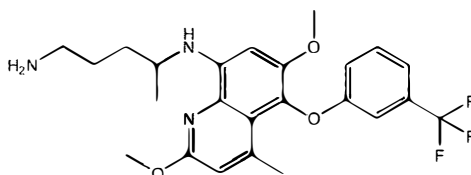
Prema kemijskoj strukturi antimalarijske lijekove možemo podijeliti na 4- i 8-aminokinoline, aminoalkohole, artemisinine, sulfonamide, antifolate i ostale te su njihovi najznačajniji predstavnici prikazani na slici 2. (7).



Slika 2. ► Kemijske strukture najznačajnijih predstavnika pojedinih skupina antimalarika

Dugogodišnji naponi u istraživanju cjepiva protiv malarije rezultirali su RTS,S cjepivom (Mosquirix®), koje je odobrila Europska agencija za lijekove 2015. godine. Navedeno cjepivo razvijeno je prvenstveno radi zaštite djece od najsmrtonosnijeg oblika malarije uzrokovanog s *P. falciparum*, a djeluje poticanjem imunološkog sustava na djelovanje u prvoj fazi životnog ciklusa *P. falciparum*, čime se sprječava ulaz parazita u jetru čovjeka, te posljedično sazrijevanje i razmnožavanje parazita, ulaz u krvotok i infekcija eritrocita. SZO je najavila, u studenom 2016., da će pokrenuti pilot projekte evaluacije učinkovitosti i sigurnosti cjepiva u tri zemlje subsaharskog područja: Gani, Keniji i Malaviju. Osigurano je financiranje za početnu fazu programa, a cijepljenje treba započeti početkom 2019. godine. U slučaju pozitivnog ishoda, ti bi projekti mogli otvoriti put za širu primjenu cjepiva te tako spasiti milijune ljudskih života (4, 8).

Iako je broj zabilježenih slučajeva malarije diljem svijeta smanjen od 2010., stope smrtnosti već su godinama jako visoke (607 000 umrlih 2010., 435 000 umrlih 2017. godine) (2). Dodatni problem stvara rezistencija parazita na već postojeće antimalarijske lijekove, što dovodi do značajne potrebe za razvojem novih lijekova (3). U srpnju 2018. registriran je tafenokin, derivat 8-amonokinolina, prvi novi antimalarik nakon više od 60 godina (slika 3.). Naime, procjenjuje se da je 8,5 milijuna slučajeva malarije u područjima jugoistočne Azije, južne Amerike te jugoistočne Afrike uzrokovano parazitom *P. vivax*. Nakon uboda zaraženog komarca parazit krvotokom dospijeva u hepatocite, gdje se može zadržati u obliku hipnozoita te tako uzrokovati povratak bolesti mjesecima, pa čak i godinama nakon pojave prvih simptoma. Tafenokin je učinkovit protiv svih faza životnog ciklusa *P. vivax*, uključujući i hipnozoite. Glavna je prednost tafenokina, u odnosu na stariji 8-aminokinolin primakin, povećana učinkovitost u prevenciji i liječenju bolesti pa se može primijeniti u znatno nižim dozama (9).



Slika 3. ► Struktura tafenokina

Prirodni produkti

U širem smislu, prirodni produkti su sve kemijske tvari koje sintetiziraju živi organizmi, dakle primarni i sekundarni metaboliti živih organizama (10). U užem smislu, prirodni produkti su samo sekundarni metaboliti. Za razliku od primarnih, sekundarni metaboliti nisu uključeni u fiziološke procese u živom organizmu, ali organizmu daju određene prednosti. Antibiotici služe bakterijama za obranu, različiti pigmenti i toksini služe životinjama kako bi upozorile

neprijatelja ili ga uništile. Ostali poznati primjeri sekundarnih metabolita su ergot alkaloidi, terpeni te brojni steroidi (11, 12). Sekundarni metaboliti često ostvaruju farmakološki učinak, stoga nije začuđujuće da su u središtu pozornosti farmaceutske kemije. Štoviše, neki od njih su izravno postali lijekovi, dok su drugi poslužili kao spojevi uzori u razvoju novih lijekova. Među najpoznatijim prirodnim produktima koji su izravno postali lijekovi valja spomenuti morfin, paklitaksel, ciklosporin te lovastatin (12).

Prirodne produkte vrlo je često moguće izolirati iz organizma tek u malim količinama, zbog čega je neophodno razviti sintetske puteve za njihovo dobivanje. Ponekad je potpuna sinteza presložena te se u tom slučaju prirodni produkti dobivaju polusintetski od dostupnijeg, srodnog prirodnog produkta. Tipičan primjer je paklitaksel, jedan od najpoznatijih i najprimjenjivijih citostatika. Godine 1962. otkriveno je da paklitaksel ima citostatsko djelovanje, dok je njegova struktura utvrđena 1971. godine. No, nedostatak prirodnih resursa značajno je usporio proizvodnju lijeka. Iako je paklitaksel uspješno sintetiziran, njegova potpuna sinteza bila je prekomplikirana i neekonomična. Početni postupak sakupljanja kore i ekstrakcije kasnije je zamijenila polusinteza iz 10-deacetyl-bakatina III dobivenog iz iglica europske tise *Taxus baccata L.*, koja se sve do danas koristi kao standardni postupak za proizvodnju paklitaksela (13, 14).

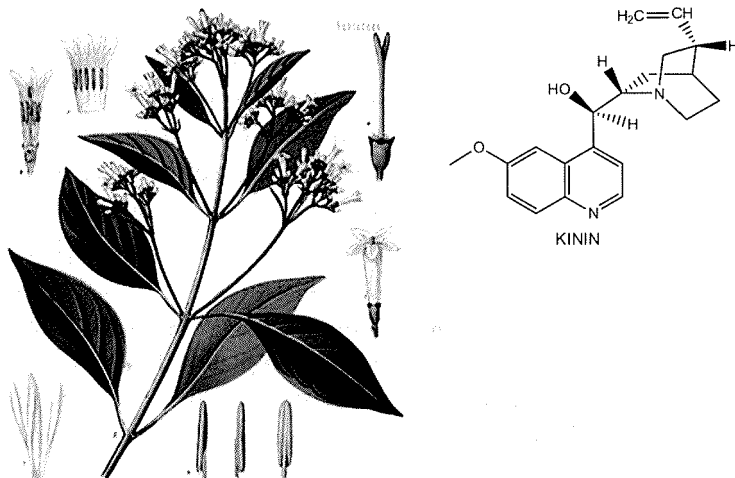
Prirodni produkti često ostvaruju relativno slabi farmakološki učinak, podložni su metaboličkim promjenama u organizmu ili uzrokuju neželjene nuspojave, zbog čega se nastoje sintetizirati njihovi derivati s boljim učinkom i svojstvima. Brojni su primjeri prirodnih produkata koji su poslužili kao spojevi uzori: kokain je bio spoj uzor za lokalne anestetike, penicilin G izoliran iz *Penicilium chrysogenum* bio je osnova za razvoj cijele palete antibakterijskih lijekova, peptid izoliran iz venoma zmije *Bothrops jararaca* omogućio je razvoj inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima, poznatih antihipertenziva (12).

Sličan trend nalazimo i među lijekovima dostupnim za liječenje malarije: kinin i artemisin su prirodni produkti koji se koriste za liječenje te bolesti, dok je lapahol poslužio kao spoj uzor za razvoj atovakvona. Spojevi poput harmina i manzamina A pokazuju antimalarijsko djelovanje te su dobri spojevi uzori za razvoj novih antimalarika.

Kinin

Kinin je alkaloid izoliran iz kore kininovca (*Cinchona sp.*) (slika 4.). Već se u 17. stoljeću osušena kora stabla preoblikovala u prah, a zatim se, pomiješana s tekućinom (najčešće vinom) primjenjivala u liječenju malarije. Pierre Joseph Pelletier i Joseph Caventou su 1820. prvi put izolirali kinin iz kore kininovca. Od

Slika 4. ►
Cinchona officinalis
i struktura
kinina (17)



tada, pa sve do sredine 20. stoljeća, ovaj je alkaloid bio jedini dostupni antimalarik (15). Upravo je kinin poslužio kao polazni spoj za razvoj novih skupina anti-malarika, 4- i 8-aminokinolina, kao što su klorokin i primakin (slika 2.) (16).

Kinin je krvni shizontocid. Mehanizam djelovanja kinina nije u potpunosti poznat. Široko rasprostranjena hipoteza uključuje inhibiciju detoksikacije parazita. Naime, tijekom eritrocitne faze, plazmodij proteolitički razgrađuje hemoglobin te koristi globin kao izvor esencijalnih aminokiselina. Ogromna količina slobodnog hema koja se oslobađa tijekom razgradnje hemoglobina toksična je i za eritrocite i za parazita, stoga se hem procesom biokristalizacije u probavnoj vakuoli parazita oksidira do α -hematina (feriprotoporfirin IX), a nakon toga polimerizira u hemozoin (netoksični oblik hemoglobina). Kinin se nakuplja u probavnoj vakuoli parazita, gdje se protonira i veže na hemozoin, čime je inhibiran spontani proces biokristalizacije (16).

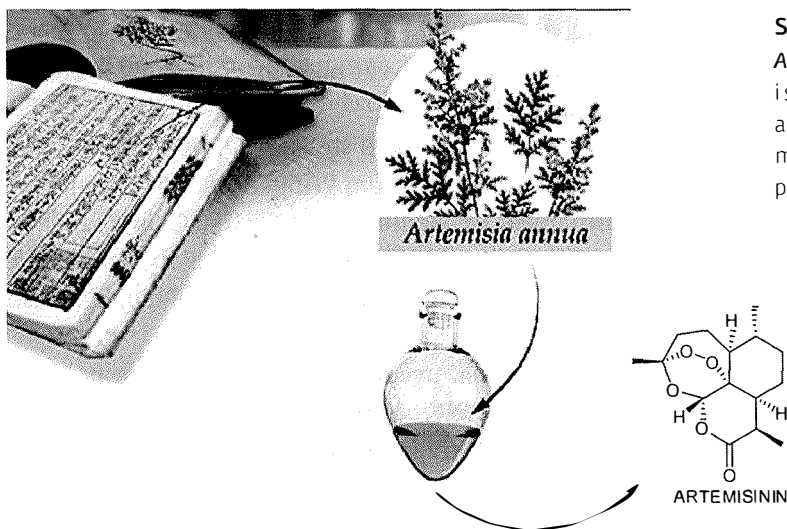
Kinin može uzrokovati razne nuspojave kao što su blagi poremećaj sluha, glavobolja i mučnina. Teže manifestacije uključuju vrtoglavicu, povraćanje, bol u trbuhu, proljev i vizualne simptome, uključujući gubitak vida. Osim toga, kod osoba s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze može doći do hemolitičke anemije, stoga je njegova primjena danas ograničena, iako se još uvijek koristi kao lijek prvog izbora u većini afričkih zemalja (15).

U terapiju malarije, 1950-ih godina, uveden je klorokin, koji se pokazao vrlo učinkovitim u suzbijanju bolesti. No, već 10 godina poslije zabilježeni su slučajevi rezistencije na navedeni lijek. Potraga za novim lijekovima dovela je do otkrića drugog prirodnog produkta koji je danas nezamjenjiv u terapiji malarije: artemisinina (12).

Artemisinin

Artemisinin je kemijski spoj s antimalarijskim djelovanjem koji se nalazi u biljci *Artemisia annua* L. (jednogodišnji ili slatki pelin, slika 5.). Otkrio ga je istraživački tim kineske znanstvenice Tu Youyou u okviru znanstvenog projekta (Project 523). Cilj projekta bio je pronaći odgovarajući lijek za malariju pretraživanjem tradicionalnih kineskih recepata za izradu ljekovitih pripravaka. Proučili su više od 2000 recepata te izdvojili često korištene biljke, uključujući i slatki pelin. Ekstrakt ove biljke imao je dobro antimalarijsko djelovanje, ali rezultati su često varirali i bili nekonzistentni. Rješenje problema profesorica Tu našla je u bilješkama autora Ge Honga starima otprilike 1700 godina. Prema njemu, za dobivanje »soka« slatkog pelina koriste se isključivo listovi biljke, a ekstrakcija se provodi hladnom vodom. Ispravno je zaključila da je upravo visoka temperatura potrebna za ekstrakciju etanolom, uzrok nekonzistentnih rezultata te je odlučila provesti ekstrakciju eterom koji ima niže vrelište pa su potrebne i niže temperature pri ekstrakciji. Tako dobiveni ekstrakt biljke pokazao je antimalarijsko djelovanje kod svih ispitanih pokusnih životinja (18).

Izrazito zadovoljavajuće rezultate pokazala su i klinička ispitivanja na 21 pacijentu, zbog čega se intenzivnije počelo raditi na izolaciji veće količine aktivne tvari i određivanju njene strukture (18). Kao djelatna supstancija ekstrakta identificiran je artemisinin (slika 5.). U razdoblju kada je lijek otkriven rastuća rezistencija plazmodija na postojeće lijekove dovela je do velikog broja novih slučajeva malarije, pa je artemisinin kao nova terapijska mogućnost bio prava



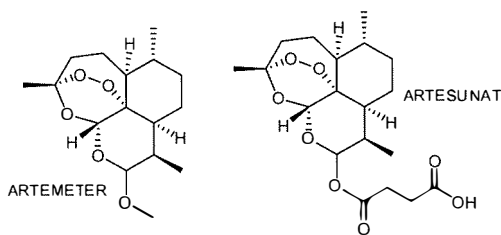
Slika 5. ◀
Artemisia annua
i struktura
artemisinina,
modificirano
prema (19)

revolucija u liječenju te bolesti. S obzirom na veliki značaj artemisinina, profesora Tu je za njegovo otkriće 2015. dobila Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu (19).

Artemisinin je seskviterpenski lakton s endoperoksidnim mostom, koji je odgovoran za antimalarijsko djelovanje (slika 5.). Slobodni Fe^{2+} ioni reduciraju endoperoksid te nastaju slobodni radikali artemisinina, a potom i drugi radikali i elektrofilni koji uzrokuju alkilaciju, oksidaciju i poprečno povezivanje biomolekula, zbog čega nastupa smrt stanice. Artemisinin pokazuje selektivnu toksičnost prema plazmodiju, odnosno inficiranim eritrocitima, zbog prisutnosti slobodnih Fe^{2+} iona oslobođenih iz hemoglobina tijekom njegove razgradnje u inficiranim eritrocitima. U neinficiranim eritrocitima se Fe^{2+} nalazi unutar hemoglobina, pa na njih artemisinin ne djeluje (20).

Iako su provedene kemijske sinteze artemisinina iz dostupnih bioloških prekursora, uključivale su brojne reakcijske korake i niska iskorištenja te nisu bile ekonomične (21). Isto tako, razvijene su i metode genetičkog inženjeringa. Primjerice, kvasac *Saccharomyces cerevisiae* genetički je modificiran tako da proizvodi artemisininsku kiselinu, koja se nakon izolacije prevodi u artemisinin (22). Danas se artemisinin uglavnom dobiva ekstrakcijom iz listova biljke (23).

Artemisinin se slabo otapa u vodi, što rezultira slabom apsorpcijom i bioraspoloživosti nakon peroralne primjene. Ovaj lijek također karakteriziraju značajna metabolička razgradnja tijekom prvog prolaska kroz jetru i kratko poluvrijeme života što može uzrokovati nepotpuno uklanjanje parazita iz tijela i remisiju bolesti (24). S obzirom na navedene nedostatke razvijeni su polusintetski derivati artemisinina: artemeter i artesunat (slika 6.). Artemeter je lipofilniji u odnosu na artemisinin, dobro se apsorbira iz gastrointestinalnog sustava te se može primjenjivati peroralno. Artesunat u organizmu vrlo brzo neenzimski prelazi u aktivni dihidroartemisinin. Zbog prisutstva slobodne karboksilne skupine u strukturi topljiv je u vodi te se može primjenjivati intravenski. Ovaj put primjene posebno je značajan za bolesnike s teškim oblicima malarije budući da ostali putovi primjene nisu mogući (25).



Slika 6. ► Polusintetski derivati artemisinina

Artemisinini se mogu samostalno koristiti za liječenje nekomplikirane malarije, ali zbog visokog postotka remisije SZO preporuča artemisininsku

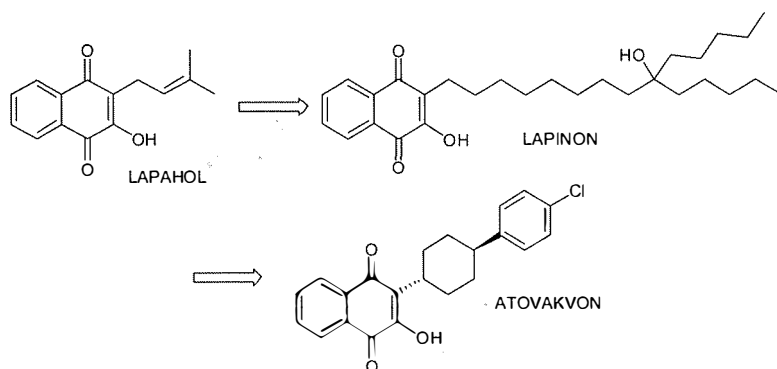
kombiniranu terapiju (engl. *artemisinin combination therapy*, ACT) koja uz artemisinin uključuje i antimalarik iz druge skupine lijekova (primjerice meflokin ili amodiakin). Kod težih stadija malarije, iz već spomenutih razloga, prednost se daje artesunatu, a posebno jer smanjuje broj smrtnih slučajeva uzrokovanih teškom malarijom (26).

U terapijskim dozama artemisinini se dobro podnose. Nuspojave su slične simptomima malarije: mučnina, povraćanje, anoreksija. Teža nuspojava jest alergijska reakcija, dok su kod primjena viših doza zabilježeni slučajevi upale jetre (27).

Od lapahola do atovakvona

Atovakvon je antimalarik iz skupine hidroksinaftokinona. Inhibira enzim ubi-
kvinon reduktazu i prijenos elektrona u respiratornom lancu zbog čega dolazi do poremećaja mitohondrijskog membranskog potencijala i smanjene sinteze ATP-a (24). Često se koristi u kombinaciji s progvanilom, koji smanjuje koncentraciju atovakvona potrebnu za inhibiciju enzima parazita. Osim u liječenju malarije, atovakvon se koristi i u terapiji pneumocistoze (28).

Atovakvon je razvijen iz prirodnog produkta lapahola, kojeg nalazimo u kori biljaka iz porodice *Bignoniaceae* (slika 7.). Ekstrakt kore još se u 19. stoljeću koristio za liječenje malarije i vrućice (29). Otkriće lapahola kao sastavnice ekstrakta usmjerilo je pažnju znanstvenika na istraživanje hidroksinaftokinona i sintezu brojnih derivata. Neki od njih su pokazali dobro antimalarijsko djelovanje pri testiranju na zaraženim guskama, međutim nakon *p.o.* primjene kod pacijenata učinak bi izostao. Razlog je bio slaba *p.o.* apsorpcija i brza metabolička



Slika 7. ► Razvoj atovakvona

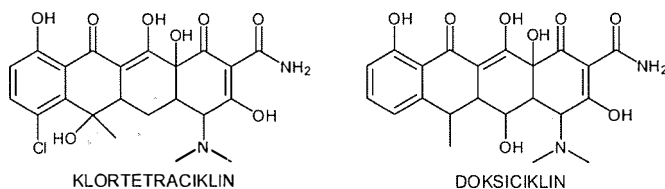
razgradnja. Daljnja istraživanja dovela su do otkrića lapinona, koji je nakon *i.v.* primjene pokazao dobar antimalarijski učinak. Konačno je razvijen atovakvon, spoj snažnog antimalarijskog djelovanja, značajno poboljšane *p.o.* apsorpcije i slabije metaboličke razgradnje (30, 31).

Antibiotici u terapiji malarije

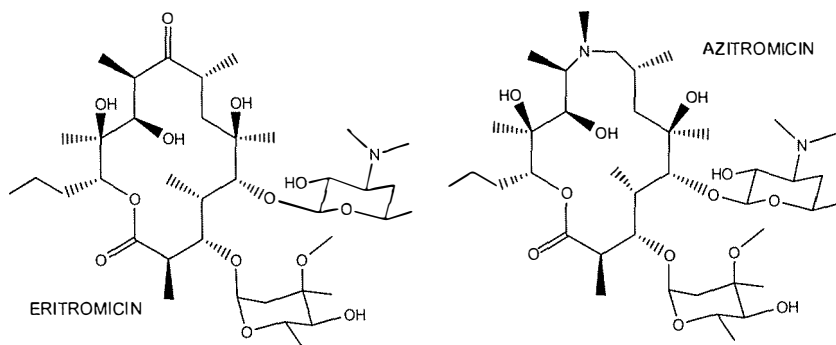
U terapiji i profilaksi malarije koriste se i prirodni produkti bakterija ili njihovi polusintetski derivati, odnosno antibiotici. U liječenju malarije antibiotici pokazuju odgođeni učinak uništenja (engl. *deleyed kill effect*), zbog čega se u terapiji akutne malarije koriste jedino uz brzodjelujući lijek poput kinina ili artesunata. Pri tome brzodjelujući klasični antimalarik smanjuje koncentraciju parazita, dok antibiotik uništava preostale parazite ili one koji su rezistentni (25).

Prvi tetraciklin bio je klortetraciklin, izoliran 1945., iz bakterije *Streptomyces aureofaciens* (slika 8.). Temeljem njega razvijeni su i drugi tetraciklini, a svi oni inhibiraju sintezu proteina u bakterijama i djeluju bakteriostatski (32). Doksiciklin je polusintetski tetraciklin, koji se koristi i u profilaksi i u terapiji malarije (slika 8.). U literaturi je opisano nekoliko mogućih mehanizama djelovanja. Smatra se da doksiciklin inhibira sintezu proteina u mitohondrijima plazmodija te smanjuje aktivnost mitohondrijskih enzima, primjerice dihidroorotat dehidrogenaze, bitne za sintezu pirimidina (33). Novija istraživanja upućuju na njegov negativni učinak na apikoplast plazmodija, mjesto sinteze lipida. Doksiciklin pokazuje shizontocidni učinak, ali ne djeluje na gamete plazmodija (34). Često se kombinira s kininom ili artesunatom za liječenje nekomlicirane i komplicirane malarije te u profilaksi bolesti. Ne smiju ga koristiti djeca mlađa od 8 godina ili trudnice jer se ugrađuje u kosti i zube (25).

Slika 8. ►
Tetraciklini u
terapiji malarije



Druga skupina antibiotika koji se koriste u liječenju malarije su makrolidi (slika 9.). U bakterijama se makrolidi vežu za 50S podjedinicu ribosoma, inhibiraju translokaciju i zaustavljaju sintezu proteina, dok u plazmodiju inhibiraju sintezu proteina u apikoplastu (35).



Slika 9. ► Makrolidi u terapiji malarije

Eritromicin, najstariji predstavnik, izoliran je 1952. iz *Streptomyces erythreus*. Njegov glavni nedostatak je osjetljivost na kiselinu u želucu, zbog čega dolazi do stvaranja ketala i gastrointestinalnih nuspojava (36). Problem je riješen razvojem druge generacije povećane stabilnosti u kiselom mediju. Metiliranjem hidroksilne skupine eritromicina na položaju C6 dobiven je klaritromicin, čime je ujedno poboljšana i oralna bioraspodjeljivost. Uvođenjem metiliranog dušika na položaj C10 makrolidnog prstena dobiven je azalid azitromicin. Ovom promjenom u strukturi lijeka postignute su mnoge prednosti: bolja penetracija u makrofage, fibroblaste i polimorfonuklearne neutrofile, nakupljanje u kiselim vakuolama mikroorganizma, dulje poluvrijeme života, a poboljšana je i aktivnost protiv Gram-negativnih bakterija i parazita (37).

Ostali prirodni produkti s antimalarijskim djelovanjem

Postoje mnogi drugi prirodni produkti koji pokazuju antimalarijsko djelovanje te su potencijalni kandidati za razvoj antimalarijskih lijekova. Neki od njih prikazani su u tablici 1.

Biljke *Peganum harmala* i *Eurycoma longifolia* (slika 10.) više od dva tisućljeća koriste se u orijentalnoj medicini za liječenje malarije i karcinoma (38). Djelatne supstancije ekstrakta biljke su harmin (slika 10.) i srodni alkaloidi harmalin, harmalol i harman. *In vitro* i *in vivo* studije dokazale su da harmin ima antimalarijsko djelovanje (39). Njegov mogući mehanizam djelovanja inhibicija je proteina toplinskog šoka 90 iz *P. falciparum*, koji je nužan za normalni razvoj parazita te ima ulogu u razvoju rezistencije na postojeće lijekove. Prema tome, derivati harmina mogli bi biti antimalarici s novim mehanizmom djelovanja, koji bi ujedno omogućavali djelovanje postojećih lijekova na rezistentne sojeve parazita (40).

Tablica 1. ► Ostali prirodni produkti s antimalarijskim djelovanjem (29)

Prirodni produkt	Izvor	Mehanizam djelovanja
Yingzhaosu A	<i>Artabotrys uncinatus</i> (Lam.) Merr. (por. Annonaceae)	Aktivacija u prisutnosti Fe ²⁺ iona oslobođenih razgradnjom hemoglobina u inficiranim eritrocitima, produkcija slobodnih radikala
Kriptolepin	<i>Cryptolepis sanguinolenta</i> (Lindl.) Schltr. (por. Apocynaceae)	Interkalacija DNA
Kurkumin	<i>Curcuma longa</i> L. (por. Zingiberaceae)	Antioksidativno djelovanje
Gedunin	<i>Azadirachta indica</i> A. Juss. (por. Meliaceae)	Inhibitor PfHSP90
Vernodalin	<i>Vernonia amygdalina</i> Del. (por. Asteraceae)	Nije poznat
Febrifugin	<i>Dichroa febrifuga</i> Lour. (por. Hydrangeaceae)	Nije poznat

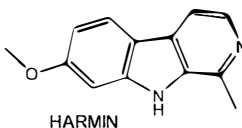
Slika 10. ► *Peganum harmala*, *Eurycoma longifolia* i struktura harmina (41, 42)



Peganum harmala

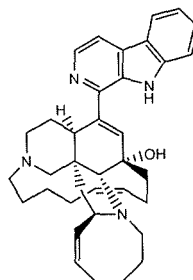
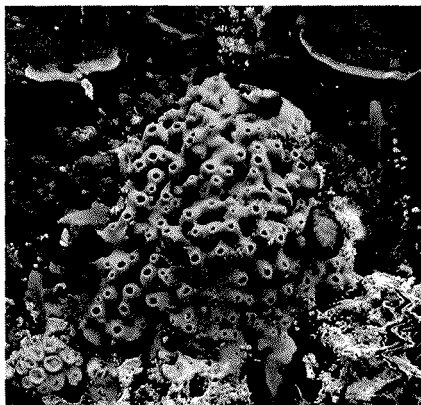


Eurycoma longifolia listovi



Manzamani su jedinstvena grupa alkaloida podrijetlom iz različitih vrsta morskih spužvi koje nastanjuju Tih i Indijski ocean. U strukturi sadrže sustav heterocikličkih prstenova povezan β-karbolinskim motivom. So sada je poznato više od 100 različitih manzamina izoliranih iz 16 različitih morskih spužvi (43). Manzamani ostvaruju brojne biološke učinke: citotoksični, antimikrobni, insekticidni i protuupalni (44). Najpoznatiji i prvi otkriven je manzamin A, izoliran

1986. iz morske spužve roda *Haliclona*, podrijetlom iz mora kod japanskog otoka Okinawa (slika 11.) (45). Nekoliko alkaloida iz ove skupine pokazuje *in vitro* i *in vivo* antimalarijsko djelovanje na rezistentne sojeve plazmodija. Štoviše, neki pokazuju jači učinak od klasičnih antimalarika poput klorokina i artemisinina, što ih čini obećavajućim spojevima uzorima za razvoj novih antimalarika (46).



Slika 11. ◀ Morska spužva iz roda *Haliclona* (47) i struktura manzamina A

Zaključak

Razvoj rezistencije na postojeće antimalarike predstavlja problem i izazov na svjetskoj razini, te se nameće potreba za razvojem novih i učinkovitijih lijekova. Brojne istraživačke skupine sintetiziraju knjižnice spojeva i modificiraju strukture postojećih lijekova nastojeći otkriti nove farmakofore, no za sada bez većih uspjeha. Možda bismo se trebali vratiti prirodi, njenom bogatstvu i raznolikosti pri traženju spojeva uzora za razvoj novih i boljih antimalarika, ali i lijekova općenito. Spomenuti spojevi harmin i manzamin A predmet su proučavanja brojnih znanstvenika te bi mogli pokazati dobre rezultate.

Zahvale

Pisanje ovoga rada financijski je pomogla Hrvatska zaklada za znanost (projekt UIP-05-2017-5160). Rad doktorandice Marine Marinović financiran je iz »Projekta razvoja karijera mladih istraživača – izobrazba novih doktora znanosti« Hrvatske zaklade za znanost koji je financirala Europska unija iz Europskog socijalnog fonda.



Natural products in malaria therapy

M. Marinović, G. Poje, Z. Rajić

Abstract Malaria is an infectious disease that mainly affects tropical and subtropical parts of the world. Despite numerous therapeutics options, disease eradication is hampered by the development of the resistance. Many of the known antimalarial drugs are secondary metabolites, *i.e.* natural products. Quinine and artemisinin were directly isolated from plants, whereas others are semisynthetic. Artemether and artesunate were obtained by modifying the artemisinin structure, while atovaquone was developed from a natural product lapachole. Antibiotics used in the treatment of malaria (macrolides and doxycycline) are either natural products isolated from bacterial species or their semisynthetic derivatives. Some other plant families produce secondary metabolites with antimalarial activity also, which might serve as lead compounds for the development of novel antimalarial drugs.

Literatura – References

1. Guantai E, Chibale K. How can natural products serve as a viable source of lead compounds for the development of new/novel anti-malarials? *Malar J.* 2011; 10:S1–S8.
2. <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>, datum pristupa: 22.11.2018.
3. Mishra M, Mishra VK, Kashaw V, Iyer AK, Kashaw SK. Comprehensive review on various strategies for antimalarial drug discovery. *Eur J Med Chem.* 2017; 125:1300–1320.
4. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>, datum pristupa: 22.11.2018.
5. <http://www.malaria.com/overview/malaria-symptoms-causes>, datum pristupa: 6.12.2018.
6. Aderibigbe BA, Mukaya HE. *Nanoarchitectonics for Smart Delivery and Drug Targeting*. 1. izdanje. Amsterdam: Elsevier, 2016.
7. Delves M, Plouffe D, Scheurer C, Meister S, Wittlin S, Winzeler EA, Sinden RE, Leroy D. The Activities of Current Antimalarial Drugs on the Life Cycle Stages of *Plasmodium*: A Comparative Study with Human and Rodent Parasites. *PLoS Med.* 2012; 9:100–114.
8. https://www.malariavaccine.org/files/content/page/files/RTSS%20vaccine%20candidate%20Factsheet_FINAL.pdf, datum pristupa: 22.11.2018.

9. https://www.mmv.org/sites/default/files/uploads/docs/press_releases/US_FDA_approves_Krintafel.pdf, datum pristupa: 6.12.2018.
10. Samuelson G. *Drugs of Natural Origin: A Textbook of Pharmacognosy*. 5. izdanje. Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press, 2014.
11. Hanson JR. *Natural Products: The Secondary Metabolite*. 1. izdanje. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2003.
12. Patrick GL. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 5. izdanje. Oxford: Oxford University Press, 2013.
13. Priyadarshini K, Keerthi AU. Paclitaxel against cancer: A short review. *Med Chem*. 2012; 2:139–141.
14. Tyagi AK, Prasad S. Drug discovery inspired by mother nature for cancer therapy. *Biochem Physiol*. 2015; 4:128–131.
15. Achan J, Talisuna OA, Erhart A, Yeka A, Tibenderana JK, Baliraine FN, Rosenthal PJ, D'Alessandro U. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malar J*. 2011; 10:144–156.
16. Pezzuto JM, Kato MJ. *Phytochemistry and Pharmacognosy. Encyclopedia of Life Support Systems*. 1. izdanje. Oxford: Eolss Publishers, 2011.
17. https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Cinchona_officinalis_-K%C3%B6hler%E2%80%93Medizinal-Pflanzen-180.jpg, datum pristupa: 7.2.2019.
18. Su X, Miller LH. The discovery of artemisinin and the Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Sci China Life Sci*. 2015; 58:1175–1179.
19. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2015/summary/>, datum pristupa: 18.11.2018.
20. Meshnick SR. Artemisinin: mechanisms of action, resistance and toxicity. *Int J Parasitol*. 2002; 32:1655–1660.
21. Pirrung MC, Morehead AT. *A Sesquidecade of Sesquiterpenes*. 1. izdanje. New York: Wiley, 1997.
22. Ro DK, Paradise EM, Ouellet M, Fisher KJ, Newman KL, Ndungu JM, Ho KA, Eachus RA, Ham TS, Kirby J, Chang MC, Withers ST, Shiba Y, Sarpong R, Keasling JD. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature*. 2006; 440:940–943.
23. Lapkin AA, Peters M, Greiner L, Chemat S, Leonhard K, Liauw MA, Leitner W. Screening of new solvents for artemisinin extraction process using ab initio methodology. *Green Chem*. 2010; 12:241–251.
24. Wong JW, Yuen KH. Improved oral bioavailability of artemisinin through inclusion complexation with α - and β -cyclodextrins. *Int J Pharm*. 2001; 227:177–185.
25. Schlitzer M. *Antimalarial Drugs: What is in Use and What is in the Pipeline*. Arch Pharm (Weinheim). 2008; 341:149–163.
26. <https://www.who.int/malaria/areas/treatment/overview/en/>, datum pristupa: 6.12.2018.

27. Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf.* 2004; 27:25–61.
28. Srivastava IK, Vaidya AB. A mechanism for the synergistic antimalarial action of atovaquone and proguanil. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43:1334–1339.
29. Wells NCT. Natural products as starting points for future anti-malarial therapies: going back to our roots? *Malar J.* 2011; 10:1–12.
30. Hudson AT. Atovaquone: A Novel Broad-spectrum Anti-infective Drug. *Parasitol Today.* 1993; 9:66–68.
31. Palmer MJ, Wells TNC. Neglected diseases and drug discovery. 1. izdanje. London: Royal Society of Chemistry, 2012.
32. Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G, Villarreal F. Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010; 299:539–548.
33. Gaillard T, Madamet M, Pradines B. Tetracyclines in malaria. *Malar J.* 2015; 14:445–455.
34. Dahl EL, Shock JL, Shenai BR, Gut J, DeRisi JL, Rosenthal F. Tetracyclines Specifically Target the Apicoplast of the Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50:3124–3131.
35. Gaillard T, Dormoi J, Madamet M, Pradines B. Macrolides and associated antibiotics based on similar mechanism of action like lincosamides in malaria. *Malar J.* 2016; 15:85–96.
36. Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74:613–634.
37. Jelić D, Antolović R. From Erythromycin to Azithromycin and New Potential Ribosome Binding Antimicrobials. *Antibiotics (Basel).* 2016; 5:29–42.
38. Chen Q, Chao R, Chen H, Hou X, Yan H, Zhou S, Peng W, Xu A. Antitumor and neurotoxic effects of novel harmine derivatives and structure-activity relationship analysis. *Int J Cancer.* 2014; 114:675–682.
39. Cao R, Fan W, Guo L, Mac Q, Zhang G, Li J, Chen X, Ren Z, Qiu L. Synthesis and structure activity relationships of harmine derivatives as potential antitumor agents. *J Med Chem.* 2013; 60:135–143.
40. Genetu Bayih A, Folefoc A, Mohon AN, Eagon S, Anderson M. In vitro and in vivo antimalarial activity of novel harmine-analog heat shock protein 90 inhibitors: a possible partner for artemisinin. *Malar J.* 2016; 15:579–590.
41. Chevallier A. *Encyclopedia of Herbal Medicine.* 3. izdanje. New York: DK Publishing, 2016.
42. Koh Hwee Ling, Chua Tung Kian, Tan Chay Hoon. *A Guide to Medicinal Plants.* 1. izdanje. Singapur: World Scientific Publishing, 2009.
43. Ashok P, Ganguly S, Murugesan S. Manzamine alkaloids: isolation, cytotoxicity, antimalarial activity and SAR studies. *Drug Discov Today.* 2014; 19:1781–1791.

44. Magnier E, Langlois Y. Manzamine alkaloids, syntheses and synthetic approaches. *Tetrahedron*. 1998; 54:6201–6202.
45. Sakai R, Higa T, Jefford CW, Bernardinelli G. Manzamine A, a novel antitumor alkaloid from a sponge. *J. Am. Chem. Soc.* 1986; 108:6404–6405.
46. Ang KK, Holmes MJ, Higa T, Hamann MT, Kara UA. In vivo antimalarial activity of the beta-carboline alkaloid manzamine A. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44:1645–1649.
47. <https://en.wikipedia.org/wiki/Haliclona>, datum pristupa: 7.2.2019.
Primljeno 13. prosinca 2018.