

*Katarzyna Bielawska, Marta Malinowska<sup>1)</sup>, Monika Cyuńczyk*

## WPLYW KUMARYN NA ORGANIZM CZŁOWIEKA

Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
Kierownik: prof. dr hab. *E. Skrzydlewska*

<sup>1)</sup>Zakład Chemii Produktów Naturalnych, Instytutu Chemii  
Uniwersytetu w Białymstoku  
Kierownik: prof. dr hab. *J. W. Morzycki*

Słowa kluczowe: kumaryny naturalne, kumaryny syntetyczne, działanie przeciwnowotworowe i fotouczulające.

Key words: natural coumarins, synthetic coumarins, antitumor activity, photosensitizing effect.

Kumaryny stanowią dużą grupę naturalnych związków, powszechnie występujących w świecie roślin, określanych mianem metabolitów wtórnych. Głównym ich źródłem są owoce (głównie cytrusowe), warzywa (głównie pomidory, brokuły, papryka), rośliny strączkowe i selerowate, a także liczne rośliny lecznicze (cynamon, mięta pieprzowa, zielona herbata, lubczyk), rośliny storczykowate, motylkowate i jasnotowate oraz kawa i orzechy. Ponadto, wysoką zawartość kumaryn stwierdzono w olejkach eterycznych kasji, olejku z kory cynamonu oraz olejku lawendowym (1).

### **Działanie antynowotworowe kumaryn**

W przypadku większości naturalnie występujących kumaryn stwierdzono, iż posiadają one szerokie spektrum aktywności biologicznej, a istotny wpływ na aktywność biologiczną kumaryn ma ich struktura chemiczna. Kumaryny wykazują silną aktywność antyoksydacyjną a także działają przeciwnowotworowo (1). Badania nad zależnością aktywności przeciwnowotworowej kumaryn od ich struktury chemicznej wykazały, że cytotoksyczność (w stosunku do m.in. komórek drobnokomórkowego raka płuc GLC-4, komórek raka jelita grubego CoLo 320) determinowana jest występowaniem grupy katecholowej w strukturze kumaryn. Stwierdzono, iż kumaryna i jej hydroksylowa pochodna – umbelliferon (tab. I), hamują proliferację wielu linii komórek nowotworowych człowieka, w tym nowotworu nerki (786-O i A-498) i złośliwego raka prostaty (DU145 i LNCaP). 6,7-dihydroksykumaryna działa specyficznie cytotoksycznie w stosunku do komórek nowotworu jamy ustnej (HSC-2, HSC-3), czerniaka (A373) i białaczki promielocytowej (HL-60) (2), a ostol poprzez m.in. hamowanie aktywacji metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej hamuje migrację i inwazję komórek nowotworu sutka MCF-7 oraz MDA-MB 231 (3). Pochodne kumaryny tj.: 4-hydroksykumaryna, 7-hydroksykumaryna, jak również

Tabela I. Zwyczajowe i systematyczne nazwy pochodnych kumaryny

Table I. Common and systematic names of coumarin's derivatives

Nazwa zwyczajowa	Nazwa systematyczna
ammoresinol	2,7-dihydroksy-3-[(2E,6E)-3,7,11-trimetylododeka-2,6,10-trienilo]chromen-4-on
aurapten	7-geranyloksykumaryna
dafnetyna	7,8-dihydroksykumaryna
dentatyna	5-metoksy-8,8-dimetylo-10-(2-metylobut-3-en-2-ylo)-2H,8H-pirano[3,2-g]chromen-2-on
dikumarol	3,3'-metylobis(4-hydroksykumaryna)
eskuletyna	6,7-dihydroksykumaryna
eskulina	6-glukozyd 6,7-hydroksykumaryny
fraksyna	8-O-D-glukozyd 7,8-dihydroksy-6-metoksykumaryny
kumachlor	4-hydroksy-3-[1-(4-chlorofenilo)-3-okso-butylo]kumaryna
mendiaxon	7-hydroksy-4-metylokumaryna
niffcoumar	4-hydroksy-3-[1-(4-nitrofenilo)-3-oksobutylo]kumaryna
nor-dentatyna	5-hydroksy-8,8-dimetylo-10-(2-metylobut-3-en-2-ylo)-2H,8H-pirano[3,2-g]chromen-2-on
ostol	7-metoksy-8-izopentenokumaryna
ostrutyna	6-(3,7-dimetylo-2,6-oktadienilo)-7-hydroksykumaryna
skopoletyna	7-hydroksy-6-metoksykumaryna
umbelliferon	7-hydroksykumaryna
warfaryna	4-hydroksy-3-(3-okso-1-fenylbutylo)kumaryna

kwasy *o*-, *m*- i *p*-kumarowy, użyte w stężeniach powyżej 100 µg/mL, wywołują silny efekt cytotoksyczny w stosunku do komórek białaczki mysiej (P-815 i P-388). Cytotoksyczne działanie w stosunku do komórek nowotworowych wykazuje również *o*-dihydroksykumaryna – eskuletyna, która nasila apoptozę komórek nowotworowych jamy ustnej człowieka (SAS) i chroni pierwotne hodowle neuronów przed toksycznym działaniem m.in. *N*-metylo-*D*-asparagianu (4). Podobną cytotoksyczność wykazuje półsyntetyczny analog *o*-dihydroksykumaryn – 5-formylo-6-hydroksykumaryna. Ponadto, cytotoksyczność ta może być wzmocniona przez dodatkowe podstawienie wodoru grupą hydroksylową lub metoksyłową, w pozycjach 3 i 4 szkieletu benzopirany. Najwyższą cytotoksyczność wywołaną fragmentacją DNA w stosunku do komórek ludzkiej białaczki promielocytowej linii HL60, zaobserwowano po zastosowaniu pochodnych 6,12-dihydro-1-benzopirano[3,4-*b*][1,4] benzotiazyn (5). Natomiast analiza QSAR fosfonowych pochodnych kumaryny wykazała, że ich cytotoksyczność zwiększa się wraz ze wzrostem charakteru hydrofobowego podstawników przy 2, 3 i 4 węgla szkieletu benzopirany (6). Udowodniono także cytotoksyczne działanie piranokumaryn (grandiwityny, agasyliny i benzoesanu aegelinolu) wyizolowanych z korzeni roślin z rodziny selerowatych *Ferulago campestris* (*Apiaceae*) wobec komórek nowotworu płuc (linia A549). Natomiast 4-fenylfuranokumaryny, wyizo-

lowane z kory pnia oraz owoców drzewa *Calophyllum dispar* (*Clusiaceae*) z rodziny kluzjowatych, wykazują cytotoksyczność wobec komórek raka szyjki macicy (linia KB) (7). Działanie przeciwnowotworowe w stosunku do komórek mysiej białaczki (L1210, P388) i czerniaka (B16) wykazuje również chartreusin (aromatyczny poliketido-glikozyd), wyizolowany z bakterii *Streptomyces chartreusis* (1).

Odnotowano również istotną chemoprewencyjną rolę kumaryn w przypadku chemicznie indukowanej kancerogenezy. Wykazano, iż zarówno kumaryna, jak i umbelliferon wykazują działanie przeciwnowotworowe przeciwko nowotworowi piersi samicy szczura indukowanemu 7,12-dimetylobenzoantracenenem (DMBA), a badania kliniczne potwierdziły ich działanie przeciwnowotworowe w leczeniu raka prostaty, czerniaka złośliwego i raka nerki u ludzi (8). Kumaryna, użyta w stężeniach 10 i 40 mg/kg, wykazuje jedynie umiarkowane działanie przeciwnowotworowe w stosunku do allogenicznego mięśniaka Sarcoma-180 (6). Stwierdzono także, iż dieta bogata w kumaryny będące silnym inhibitorem reduktazy aldehydowej aflatoksyny B1, S-transferazy glutationowej A5 i P1 oraz oksydoreduktazy NAD(P)H-chinonowej w znaczący sposób chroni przed rozwojem nowotworu wątroby indukowanego przez aflatoksynę B1 (9). Ponadto zaobserwowano, że zastosowanie diety wzbogaconej w aurapten, występujący w owocach drzewa cytrusowego *Citrus natsudaoidai* Hayata, powoduje znaczny wzrost aktywności enzymów II fazy detoksykacji tj. reduktaza chinonowa i S-transferaza glutationowa w wątrobie i okrężnicy szczurów, a w nabłonku śluzówki okrężnicy zaobserwowano również znaczne zahamowanie ekspresji markerów proliferacji komórkowej tj. aktywność dekarboksylazy ornitynowej i biosynteza poliamin (10). Podawanie auraptenu przyczyniło się również do istotnej poprawy funkcji makrofagów oraz limfocytów u myszy, co sugeruje, że aurapten poprzez wzmocnienie układu odpornościowego może wpływać zapobiegawczo na rozwój nowotworów (10).

Ponieważ pochodne kumaryn wykazują specyficzną cytotoksyczność zależną od ich struktury, prowadzone są próby uzyskania celowanej struktury kumarynopodobnej o selektywnym działaniu zapobiegającym powstawaniu i rozwojowi nowotworów. Stwierdzono, że syntetyczne, heterocykliczne pochodne kumaryny, zawierające w swojej strukturze ugrupowanie 1,2,4-triazolowe, 4,5-dicyjanoimidazolowe lub purynowe działają wyjątkowo cytotoksycznie (11), przy czym pochodna 1,2,4-triazolo-3-karboksamidowa jest wysoce selektywna wobec ludzkich komórek nabłonkowych raka szyjki macicy (HeLa), natomiast związek zawierający ugrupowanie 2-amino-6-chloropurynowe oddziałuje cytostatycznie na komórki raka wątroby (HepG2) i okrężnicy (SW620), powodując mutacje w genie p53, prawdopodobnie na skutek upośledzenia syntezy DNA (11). 1,2,4-triazolokumaryny poza działaniem antynowotworowym, wykazują również aktywność przeciwko wirusowi HIV. Natomiast chloropurynowe pochodne kumaryn wykazują wyjątkowo silne działanie cytotoksyczne wobec komórek raka jelita grubego (Col2). Aktywność przeciwnowotworową wykazują również metaloorganiczne kompleksy kumaryn tj.: umbelliferon, mendiaxon, warfaryna, kumachlor i nifcoumar z lantanowcami w stosunku do linii komórkowych białaczki tj. P3HR1, K-562 i THP-1 (12).

Znaczącą cytotoksyczność wobec komórek nowotworowych melanocytów (SK-MEL-31) wykazują syntetyczne pochodne nitrowe 7-hydroskikumaryny tj. 7-hydroksy-6-nitrokumaryna oraz 7-hydroksy-3,6,8-trinitrokumaryna. Stwierdzono również

selektywną cytotoksyczność 6-nitro-7-hydroksykumaryny, podobnie jak dafnetyny, w stosunku do komórek raka nerki oraz komórek kanalików proksymalnych człowieka, przy czym cytotoksyczność indukowana przez 6-nitro-7-hydroksykumarynę, w odróżnieniu od drugiej pochodnej była nieodwracalna (13). Pochodne te hamują syntezę DNA, ale nie wpływają na interkalację DNA i nie wykazują właściwości mutagennych. Uzyskane wyniki sugerują, iż związki te mogłyby odgrywać rolę terapeutyczną w leczeniu raka nerki. Cytostatyczny i cytotoksyczny efekt zaobserwowano również w przypadku 7-hydroksy-8-nitrokumaryny, która poprzez zmianę cyklu komórkowego oraz hamowanie syntezy DNA prowadzi do apoptozy komórek ludzkiej białaczki (linia K562 i HL-60) (14).

Niezależnie od wykazanego działania cytotoksycznego w stosunku do komórek nowotworowych, jak i hamującego rozwój nowotworów, kumaryny wpływają również na powstawanie przerzutów nowotworowych oraz angiogenezę. Wykazano, że warfaryna, stosowana jako lek przeciwzakrzepowy, hamuje powstawanie przerzutów w przypadku raka sutka (MtlN3) u szczura, bez wpływu na rozwój nowotworu pierwotnego. Dikumarol oraz komadyna (sól sodowa warfaryny), kolejne leki z grupy leków przeciwzakrzepowych, również mają wpływ na zahamowanie powstawania przerzutów nowotworowych (15). W celu poprawienia efektywności oraz obniżenia toksyczności kumaryn badano różne kombinacje antymitotycznych kumaryn z innymi chemioterapeutykami. Wykazano, że połączenie dikumarolu z Taxolem potęguje hamowanie angiogenezy nowotworowej w wyniku synergizmu wynikającego z różnych mechanizmów działania leków (16). Dlatego też uważa się, że rozwój farmakoterapii skojarzonej z wykorzystaniem kumaryn stanowi racjonalne podejście do nowoczesnej chemioterapii.

Syntetyczne, tetrahydrobenzo- i benzopsoraleno- pochodne kumaryn, posiadające w pozycji 5 lub 8 szkieletu furanokumarynowego ugrupowanie metoksyłowe, hydroksyłowe lub dimetylamino- i propoksyłowe wykazują natomiast działanie fotoantyproliferacyjne. Ich aktywność biologiczna wynika z ich kowalencyjnej fotoaddycji do zasad azotowych A-T w DNA. Aktywując furanokumaryny, zawierające szkielet pirolowy i imidazolowy, za pomocą promieniowania UV stwierdzono wzrost ich potencjału fototoksycznego wobec komórek przewlekłej białaczki szpikowej (linii K562) (17). Wykazano, iż fototoksyczność analogów psoraleno-pirolowych jest ponad 300-krotnie wyższa niż fototoksyczność 8-metoksypsoralenu, 250-krotnie wyższa niż odpowiednich koniugatów kumaryny i 15-krotnie silniejsza niż toksyczność analogów imidazolowych. Związki te tworzą nieodwracalne połączenia z DNA pod wpływem promieniowania o dł. fali 366 nm (17). Ponieważ koniugaty psoralenu są bardziej fototoksyczne niż ich analogi kumarynowe, dlatego też tworzenie międzylańcuchowych wiązań sieciujących DNA może stanowić ważny mechanizm ich biologicznej aktywności w komórkach.

W odróżnieniu od cytotoksycznego działania kumaryny i jej pochodnych (tj.: 7-hydroksykumaryna, 4-hydroksykumaryna, kwas *o*-hydroksyfenylooctowy i kwas *o*-kumarowy) w stosunku do komórek nowotworowych, związki te wykazują efekt cytotoksyczny dopiero w stężeniu  $10^{-4}$  mol/dm<sup>3</sup> w stosunku do prawidłowych hepatocytów szczura, a hepatocyty człowieka są odporne nawet na takie stężenie tych związków (6). Wynika to z odmiennego metabolizmu kumaryn u różnych gatunków zwierząt (18). Cytotoksycznego wpływu nie stwierdzono również w przypadku

innych hydroksylowych i metoksyłowych pochodnych kumaryny w stosunku do komórek prawidłowych człowieka (fibroblastów skóry linii HGF, fibroblastów przyzębia linii HPLF i fibroblastów mięśni linii HPC) (2). Wykazano również, że kumaryna, 4-hydroksykumaryna, 7-hydroksykumaryna, jak również kwasy o-, m- i p-kumarowy użyte w niższych stężeniach (10 µg/mL i niższych) nie wykazywały aktywności mitogennej w stosunku do limfocytów śledziony myszy oraz limfocytów krwi obwodowej poddanych działaniu PHA (fitohemaglutynina) (6). Jedynie 7-hydroksykumaryna użyta w stężeniach 2 i 20 µg/mL wywołała znaczne nasilenie fagocytozy w granulocytach krwi obwodowej człowieka i makrofagach otrzewnowych myszy, odpowiednio o 124 i 84%. Stwierdzono natomiast, że fraksyna chroni komórki śródbłonka ludzkiej żyły pępowinowej (HUVEC) przed cytotoksycznym wpływem nadtlenu wodoru, a heterocykliczne pochodne kumaryny o działaniu cytotoksycznym wobec komórek nowotworowych nie są cytotoksyczne w stosunku do prawidłowych fibroblastów człowieka (11). Natomiast w przypadku metylo- pochodnych kumaryny, tj. 3-metylokumaryna, 4-metylokumaryna i 3,4-dimetylokumaryna, stwierdzono ich toksyczny wpływ jedynie na hepatocyty szczura (19).

### Inne aspekty działania biologicznego kumaryn

Oprócz działania przeciwnowotworowego, kumaryny wykazują również inne działania biologiczne. Wykazano, że piranokumaryny tj. dentatyna i nor-dentatyna, wyizolowane z *Clausaena excavata*, wpływają na zahamowanie działania wirusa HIV-1. Natomiast fenylokumaryny wyizolowane z drzewa *Calophyllum inophyllum* L. (*Guttiferae*), okazały się silnym inhibitorem wczesnego antygeny wirusa Epstein-Barr (EBV-EA) (1). Stwierdzono również, iż pochodne kumaryn tj.: inophyllum B i inophyllum P, wyizolowane z wydzieliny ślimaka z gatunku *Achatina fulica*, hamują aktywność odwrotnej transkryptazy HIV (RT) o wartość IC<sub>50</sub> równą odpowiednio 38 i 130 nM, i wykazują aktywność anti-HIV-1 w hodowlach komórkowych (odpowiednio o IC<sub>50</sub> 1,4 i 1,6 µM) (20). Kalanolid A (dipiranokumaryna) i B (piranokumaryna) wyizolowane z liści drzewa *Calophyllum lanigerum* (*Clusiaceae*, kluzjowate) stanowią całkowitą ochronę przeciwko replikacji HIV-1. Kumaryny te stanowią nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV. Piranokumaryny tj.: pseudocordalide C i calanolide F, obecne w ekstrakcie z *Calophyllum lanigerum* i *Calophyllum teysmannii* także wykazują znaczną aktywność anti-HIV. W ostatnim czasie zbadano również, że istotną aktywność anti-HIV wykazują piranokumaryny tj. khellacton i jego analogi (1).

Istotną aktywność przeciwbakteryjną stwierdzono natomiast w przypadku długołańcuchowych alkilowych pochodnych kumaryny tj.: ammosesinol i ostrutyna. Działają one przeciwbakteryjnie w stosunku do bakterii Gram-dodatnich tj.: *Bacillus megaterium*, *Micrococcus luteus*, *Micrococcus lysodeikticus* i *Staphylococcus aureus*. Imperatoryna, fumarokumaryna wyizolowana z *Angelica dahurica* i *Angelica archangelica* (*Umbelliferae*, selerowate) wykazuje natomiast aktywność przeciwbakteryjną wobec *Shigella dysenteriae* (1). W korzeniach roślin z rodziny selerowatych *Ferulago campestris* zidentyfikowano kilka piranokumaryn (grandwityna, agasylina i benzoesan aegelinolu) oraz stwierdzono ich znaczny potencjał antyoksydacyjny, jak również właściwości przeciwbakteryjne w stosunku do bakterii Gram-dodatnich

i Gram-ujemnych tj.: *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* oraz *Helicobacter pylori* (13). Natomiast novobiocyna, wtórny metabolit grzybów *Streptomyces niveus* i *Streptomyces spheroides* wykazuje również szerokie spektrum działania wobec zarówno bakterii Gram-dodatnich (tj.: *Corinebacterium diphtheria*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces pneumonia* i *Streptomyces pyogenes*), jak i Gram-ujemnych (tj.: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitides* i *Pasteurella*), działa on również hamująco na gyrazę DNA (21).

Kumaryna wykazuje również właściwości przeciwzapalne i dlatego znalazła ona zastosowanie m.in. w leczeniu obrzęków. Mechanizm jej działania polega na wspomaganiu usuwania białka i płynu z uszkodzonej tkanki poprzez stymulację fagocytozy, wytwarzanie enzymów proteolitycznych. Kolejnym związkiem działającym przeciwzapalnie jest imperatoryna z grupy furanokumaryn. Kumaryna ta blokuje ekspresję genów syntazy tlenku azotu (iNOS) i cyklooksygenazy-2 (COX-2). Aktywność przeciwzapalna eskuletyny, w zapaleniu jelita grubego u szczura, związana jest natomiast z zahamowaniem cyklooksygenaz i lipooksygenaz, jak i zahamowaniem generowania, zależnego od neutrofilii, anionorodnika ponadtlenkowego (22).

Wykazano, że bogaty w kumaryny tj.: ostol, imperatoryna, bergapten, izopimpinellina i ksantotoksyna, ekstrakt z nasion *Cnidium monnieri*, rośliny z rodziny baldaszkowatych, popularnej w chińskiej medycynie ludowej, oprócz działania przeciwhistaminowego, przeciwgrzybicznego i przeciwbakteryjnego, posiada właściwości tonizujące i pobudzające układ nerwowy. Stosowany jest także, jako afrodyzjak. Natomiast angeliczyna, furanokumaryna pochodzenia naturalnego i jej syntetyczne pochodne, posiadają właściwości przeciwgrzybicze wobec m.in.: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae* i *Aspergillus Niger*, ale również wykazują działanie ochronne wobec wątroby podczas stanu zapalnego indukowanego przez galaktozaminę-D (D-GalN) i lipopolisacharyd (LPS) (23).

Kumaryny są antagonistami witaminy K. Ich działanie przeciwkrzepliwie polega na upośledzeniu cyklu przemian witaminy K i jej 2,3-epoksydu. Witamina K jest kofaktorem w potranslacyjnej karboksylacji reszt kwasu glutaminowego do  $\gamma$ -karboksylglutaminowego w N-końcowych obszarach białek zależnych od witaminy K.  $\gamma$ -karboksylacja warunkuje aktywność biologiczną tych białek (czynniki krzepnięcia: II, VII, IX i X). Efekt antykoagulacyjny kumaryn polega na hamowaniu cyklu przemian witaminy K, czego wynikiem jest wytwarzanie w wątrobie częściowo karboksylowanych i dekarboksylowanych białek o zmniejszonej aktywności prokoagulacyjnej. Pod wpływem kumaryn zaburzeniu ulega również karboksylacja białek regulatorowych (białka C i białka S), mających działanie antykoagulacyjne, i dlatego mogą one też wywierać efekt prokoagulacyjny (24).

W ostatnich latach wiele naturalnych, jak i syntetycznych kumaryn oceniano pod kątem ich wpływu na centralny układ nerwowy. Stwierdzono, że kumaryny mogą wykazywać działanie antydepresyjne. Ponadto, niektóre kumaryny np. skopoletyna lub metoksalen są inhibitorami acetylocholinoesterazy (AChE), gdyż poprzez hamowanie metabolizmu ACh zwiększają jej poziom, dzięki czemu mogą znaleźć zastosowanie jako potencjalne środki łagodzące objawy choroby Alzheimera (25), chociaż niektórzy sugerują, iż wybrane furanokumaryny są inhibitorami raczej butyrylocholinoesterazy (BuChE). Ich funkcja i działanie w leczeniu choroby Alzheimera wymaga zatem dalszych badań (25).

Eskuletyna wyizolowana z mniszka lekarskiego *Taraxacum officinale* i rośliny ozdobnej *Alchemilla speciosa* znalazła zastosowanie w ziołolecznictwie, jak również jako środek przeciwbólowy i przeciwzapalny (26). Stwierdzono, iż ostol, występujący w owocach roślin z rodziny selerowatych (*Cnidium monnieri* L.), wykazuje szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego, przeciwko m.in.: *Rhizoctonia solani*, *Phytophthora capsici*, *Botrytis cinerea*, *Sclerotinia sclerotiorum* i *Fusarium graminearum*. Poza właściwościami przeciwgrzybiczymi, kumaryna ta działa również przeciwzapalnie, przeciwnowotworowo, zapobiega osteoporozie, przeciwdziała apoptozie, jak również charakteryzuje się wysokim potencjałem antyoksydacyjnym. Znaczną aktywność przeciwgrzybiczną wykazują także inne kumaryny, tj.: psoralen, imperatoryna i ostrutyna (27).

Charakterystyczną cechą kumaryn jest zdolność do fluorescencji (z wyjątkiem niepodstawionej kumaryny), np. 7-hydroksykumaryny pod wpływem promieniowania UV wykazują zdolność do fluorescencji w zakresie światła niebieskiego, fioletowego lub żółto-zielonego. Wykazano, że ekstrakt z *Fraxinus chinensis*, którego główne składniki to eskulina i eskuletyna, chronią ludzkie fibroblasty przed działaniem promieniowania UV. Z tego powodu przypuszcza się, iż ekstrakt z *Fraxinus chinensis* znajduje zastosowanie w produkcji kosmetyków chroniących skórę np. podczas opalania. Ponadto ekstrakty z roślin zawierających psoraleny były wykorzystywane w Egipcie oraz Indiach już ok. 2000 r. p.n.e. w celu zapobiegania hiperproliferacyjnym chorobom skóry (28). Psolareny tworzą fotoaddukty z DNA, skąd wynika ich działanie fotouczulające. W wyniku oddziaływania z DNA kumaryny dodatkowo hamują replikację DNA i zmniejszają szybkość podziału komórkowego. Mogą one oddziaływać również z innymi składnikami komórek tj. fosfolipidy, RNA i białka. W związku z powyższym, psolareny znalazły zastosowanie w leczeniu m. in. bielactwa, łuszczycy, chłoniaków, chorób autoimmunologicznych oraz atopowego zapalenia skóry (29).

Dihydromammea C/OB – kumaryna wyizolowana z nasion drzewa rosnącego w Afryce Zachodniej tj.: *Mammea africana* Sabine (*Guttiferae*) wykazuje działanie hipotensyjne. Spadek ciśnienia tętniczego krwi zaobserwowano także po zastosowaniu skopoletyny, w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Wisnadyna (piranokumaryna), aktywny składnik owoców *Ammi visnaga* (aminek egipski), rozszerza naczynia krwionośne obwodowe i wieńcowe, stosowana jest także w leczeniu duszniczy bolesnej. Właściwości rozszerzające naczynia krwionośne wykazuje także khellacton (piranokumaryna), wyizolowany z *Phlojodicarpus sibiricus* (30).

W przypadku skopoletyny, umbeliferonu, phellodenolu A, (+)-(S)-marmezyny oraz ksantyletyny stwierdzono ich aktywność wobec *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv i dzięki temu działanie przeciwgruźlicze (1). Natomiast imperatoryna i ostol wykazują działanie przeciwdrgawkowe. Sugeruje się, że ostol może być potencjalnym środkiem terapeutycznym w leczeniu stwardnienia rozsianego. Eskuletyna wspomaga redukowanie tkanki tłuszczowej wykazując silną aktywność wobec mysich preadypocytów 3T3-L1 oraz charakteryzuje się aktywnością neuroprotekcijną. Kumaryny wykazują również działanie przeciwcukrzycowe, np. fraksydyna hamuje powstawanie indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOS) i charakteryzuje się aktywnością przeciwhiperglikemiczną. Działanie przeciwcukrzycowe stwierdzono także w przypadku halogenopochodnej kumaryny – klorikromenu. Natomiast

izokumaryny, tj.: bergenina i norbergenina oraz piranokumaryna – luwangetyna, wykazują znaczną ochronę przed ligacją odźwiernika oraz indukowanymi przez aspirynę wrzodami żołądka u szczurów (1).

Kumaryny stanowią zatem dużą grupę związków aktywnych biologicznie, powszechnie stosowanych w medycynie naturalnej. Wykazują działanie terapeutyczne, w tym przeciwutleniające, antyproliferacyjne, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe (w tym anty-HIV), przeciwgruźlicze, przeciwzkrzepowe, hipotensyjne, rozkurczowe i przeciwcukrzycowe zarówno w warunkach *in vivo*, jak i *in vitro*. Ponadto stosowane są jako środki uspokajające, hipnotyczne, przeciwdrgawkowe, przeciwbólne czy przeciwwrzodowe.

K. Bielawska, M. Malinowska, M. Cyuńczyk

#### SYSTEMIC EFFECTS OF COUMARINS IN HUMANS

#### PIŚMIENNICTWO

1. Venugopala K.N., Rashmi V., Odhav B.: Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity. *BioMed Res Int*, 2013; Vol 2013 Article ID 963248, 14 pages. – 2. Kawase M., Sakagami H., Hashimoto K., Tani S., Hauer H., Chatterjee S.S.: Structure-cytotoxic activity relationships of simple hydroxylated coumarins. *Anticancer Res*, 2003; 23: 3243-6. – 3. Yang D., Gu T., Wang T., Tang Q., Ma C.: Effects of osthole on migration and invasion in breast cancer cells, *Biosci Biotech Biochem C*, 2010; 74(7): 1430-1434. – 4. Lee C.R., Shin E.J., Kim H.C., Choi Y.S., Shin T., Wie M.B.: Esculetin inhibits N-methyl-D-aspartate neurotoxicity via glutathione preservation in primary cortical cultures. *Lab Anim Res*, 2011; 27(3): 259-263. – 5. Shah A., Naliapara Y., Sureja D., Motohashi N., Kurihara T., Kawase M., Satoh K., Sakagami H., Molnar J.: Biological activity of 6,12-dihydro-1-benzopyrano (3,4-b)(1,4) benzothiazin-6-ones. *Anticancer Res*, 1998; 18: 61-3. – 6. Budzisz E., Brzezinska E., Krajewska U., Różalski M.: Cytotoxic effects, alkylating properties and molecular modelling of coumarin derivatives and their phosphonic analogues. *Eur J Med Chem*, 2003; 38/6: 597-603. – 7. Guilet D., Helesbeux J.J., Seraphin D., Sevenet T., Richomme P., Bruneton J.: Novel cytotoxic 4-phenylfuranocoumarins from *Calophyllum dispar*. *J Nat Prod*, 2001; 64: 563-68. – 8. Thornes R.D., Daly L., Lynch G., Breslin B., Browne H., Browne H.Y., Corrigan T., Daly P., Edwards G., Gaffney E.: Treatment with coumarin to prevent or delay recurrence of malignant melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1994; 120: S32-S34. – 9. Kelly V.P., Ellis E.M., Manson M.M., Chanas S.A., Moffat G.J., McLeod R., Judah D.J., Neal G.E., Hayes J.D.: Chemoprevention of aflatoxin B1 hepatocarcinogenesis by coumarin, a natural benzopyrone that is a potent inducer of aflatoxin B1-aldehyde reductase, the glutathione S-transferase A5 and P1 subunits, and NAD(P)H:quinone oxidoreductase in rat liver. *Cancer Research*, 2000; 60: 957-69. – 10. Tanaka T., Sugiura H., Inaba R., Nishikawa A., Murakami A., Koshimizu K., Ohigashi H.: Immunomodulatory action of citrus auraptene on macrophage functions and cytokine production of lymphocytes in female BALB/c mice. *Carcinogenesis*, 1999; 20: 1471-1476.

11. Benci K., Mandić L., Suhina T., Sedić M., Klobučar M., Kraljević Pavelić S., Pavelić K., Wittine K., Mintas M.: Novel Coumarin Derivatives Containing 1,2,4-Triazole, 4,5-Dicyanoimidazole and Purine Moieties: Synthesis and Evaluation of Their Cytostatic Activity. *Molecules*, 2012; 17: 11010-11025. – 12. Manolov I., Kostova I., Netzeva T., Konstantinov S., Karaivanova M.: Cytotoxic activity of cerium complexes with coumarin derivatives. Molecular modeling of the ligands. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2000; 333(4): 93-8. – 13. Finn G.J., Kenealy E., Creaven B.S., Egan D.A.: In vitro cytotoxic potential and mechanism of action of selected coumarins, using human renal cell lines. *Cancer Lett*, 2002; 183: 61-8. – 14. Egan D., James P., Cooke D., O'Kennedy R.: Studies on the cytostatic and cytotoxic effects and mode of action of 8-nitro-7-hydroxycoumarin. *Cancer Lett*, 1997; 118: 201-11. – 15. Smith G.F., Neubauer B.L., Sundboom J.L., Best K.L., Goode R.L., Tanzer L.R., Merriman R.L., Frank J.D., Herrmann R.G.: Correlation of the *in vivo* anticoagulant, antithrombotic, and antimetastatic efficacy of warfarin in the



- rat. *Thromb Res* 1988; 50(1): 163-74. – 16. *Madari H., Panda D., Wilson L., Jacobs R.S.*: Dicoumarol: a unique microtubule stabilizing natural product that is synergistic with Taxol. *Cancer Res*, 2003; 63(6): 1214-20. – 17. *Lee M., Roldan M.C., Haskell M.K., McAdam S.R., Hartley J.A.*: In vitro photoinduced cytotoxicity and DNA binding properties of psoralen and coumarin conjugates of netropsin analogues: DNA sequence-directed alkylation and cross-link formation. *J Med Chem*, 1994; 37(8): 1208-13. – 18. *Malinowska M., Bielawska K.*: Metabolizm i właściwości antyoksydacyjne kumaryn. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2013; 46(3): 393-403. – 19. *Fernyhough L., Kell S.W., Hammond A.H., Thomas N.W., Fry J.R.*: Comparison of in vivo and in vitro rat hepatic toxicity of coumarin and methyl analogues, and application of quantitative morphometry to toxicity in vivo. *Toxicology*, 1994; 88: 113-125. – 20. *Patil A.D., Freyer A.J., Eggleston D.S., Haltiwanger, R.C.; Bean M.F., Taylor P.B., Caranfa M.J., Breen A.L., Bartus H.R., Johnson R.K., Hertzberg R.P., Westley J.W.*: The inophyllums, novel inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase isolated from the Malaysian tree, *Calophyllum inophyllum* Linn. *J Med Chem*, 1993; 36(26): 4131-4138.
21. *Gellert M., O'Dea M.H., Itoh T., Tomizawa J.I.*: Novobiocin and coumermycin inhibit DNA supercoiling catalyzed by DNA gyrase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1976; 73(12): 4474-4478. – 22. *Fylaktakidou K.C., Hadjipavlou-Litina D.J., Litinas K.E., Nicolaides D.N.*: Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/antioxidant activities. *Curr Pharm Des*, 2004; 10(30): 3813-3833. – 23. *Matsuda H., Murakami T., Kageura T., Ninomiya K., Toguchida I., Nishida N., Yoshikawa M.*: Hepatoprotective and nitric oxide production inhibitory activities of coumarin and polyacetylene constituents from the roots of *Angelica furcijuga*. *Bioorg Med Chem Lett*, 1998; 8: 2191-6. – 24. *Malhotra O.P., Nesheim M.E., Mann K.G.*: The kinetics of activation of normal and  $\gamma$ -carboxyglutamic acid-deficient prothrombins. *J Biol Chem*, 1985; 260(1): 279-287. – 25. *Changwong N., Sabphon C., Ingkaninan K., Sawasdee P.*: Acetyl- and Butyryl-cholinesterase Inhibitory Activities of Mansorins and Mansonones. *Phytother Res*, 2012; 26(3): 392-396. – 26. *Kim S.H., Kang K.A., Zhang R., Piao M.J., Ko D.O., Wang Z.H., Chae S.W., Kang S.S., Lee K.H., Kang H.K., Kang H.W., Hyun J.W.*: Protective effect of esculetin against oxidative stress-induced cell damage via scavenging reactive oxygen species. *Acta Pharmacol Sin*, 2008; 29(11): 1319-26. – 27. *Liu M., Ma X., Jiang Y., Mao X., Hu X.*: Attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57 BL/6 mice by osthole, a natural coumarin. *Eur J Pharmacol*, 2010; 629(1-3): 40-46. – 28. *Dalla Via L., Uriarte E., Santana L., Magno S.M., Gia O.*: Methyl derivatives of tetracyclic psoralen analogues: antiproliferative activity and interaction with DNA. *ARKIVOC*, 2004; 2004(5): 131-146. – 29. *Zarebska Z., Waszkowska E., Caffieri S., Dall'Acqua F.*: PUVA (psoralen + UVA) photochemotherapy: processes triggered in the cells. *Farmaco*, 2000; 55(8): 515-520. – 30. *Iranshahi M., Askari M., Sahebkar A., Hadjipavlou-Litina D.*: Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and lipoxigenase inhibitory activities of the prenylated coumarin umbelliprenin. *DARU*, 2009; 17(2): 99-103.

Adres: 15-222 Białystok, ul. Mickiewicza 2D