

Uważa się, że resweratrol, jeden ze składników czerwonego wina, jest w dużej mierze odpowiedzialny za efekt zwany *francuskim paradoksem*. Na podstawie badań epidemiologicznych zaobserwowano, że mieszkańcy Francji, mimo spożywania bogatych w tłuszcze posiłków, rzadziej, w porównaniu z innymi populacjami, zapadają na choroby sercowo-naczyniowe. Zjawisko to związane jest z regularnym spożywaniem czerwonego wina, bogatego w związki polifenolowe, w tym resweratrol. To dobroczynne działanie na układ krążenia jest spowodowane właściwościami antyoksydacyjnymi tych związków. Reaktywne formy tlenu, które mogą powstawać w przebiegu procesów zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych, indukują peroksydację lipidów a także bezpośrednio uszkadzają śródbłonek naczyń krwionośnych. Resweratrol neutralizuje wolne rodniki tlenowe oraz posiada właściwości chelatowania jonów miedzi Cu (II), działając ochronnie na lipidy błon komórkowych i lipoproteiny krążące we krwi [Romero-Perez i wsp., Fremont, Makowska-Wąs-Janeczko]. Związek ten posiada także aktywność antyagregacyjną. Polega ona na inaktywacji wolnych rodników w płytkach krwi oraz hamowaniu aktywności cyklooksygenazy typu 1 (COX-1), prowadząc do zahamowania powstawania trombosanu A_2 , odpowiedzialnego za agregację [Czczot i wsp., Olas-Wachowicz]. Istnieją także doniesienia,

że resweratrol hamuje odkładanie triglicerydów i cholesterolu w wątrobie [Arichi i wsp.]. Resweratrol posiada również właściwości przeciwzapalne, związane ze wspomnianym wcześniej hamowaniem aktywności COX-1 i peroksydazy. Uważa się za istotne również hamowanie przez resweratrol czynnika NF- κ B, który odpowiada za ekspresję wielu białek związanych z procesem zapalnym, m.in. IL-8, COX-2, czy iNOS [Jang i wsp., Donnelly i wsp., de la Lastra-Villegas].

Neuroprotektoryjne właściwości resweratrolu dają możliwość zastosowania tego związku w leczeniu

chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera. Działanie to wynika głównie z aktywności antyoksydacyjnej oraz modyfikacji sygnalizacji wewnątrzkomórkowej [Jang i wsp., Han i wsp., Marambaud i wsp.].

Resweratrol uważa się za związek bezpieczny, pozbawiony praktycznie działań niepożądanych.

Istnieją doniesienia o działaniu nefrotoksycznym, jednakże pojawiającym się przy stosowaniu bardzo dużych dawek resweratrolu [Juan i wsp.].

Działanie przeciwnowotworowe

Najbardziej obiecującym działaniem resweratrolu jest jego aktywność przeciwnowotworowa. Ma ona różnorodny i skomplikowany mechanizm. Resweratrol hamuje procesy związane z trzema etapami kancerogenezy: inicjacji, promocji i progresji. Na etapie inicjacji wykorzystywane są działania antyoksydacyjne resweratrolu: następuje zmniejszenie tworzenia się proonkogennych reaktywnych form tlenu. Związek ten hamuje aktywność enzymów fazy I metabolizmu, dzięki czemu zmniejsza się ilość aktywnych kancerogenów. Następuje także pobudzenie enzymów fazy II, co przyspiesza i ułatwia eliminację kancerogenów z organizmu. Na etapie promocji resweratrol hamuje aktywność czynników stymulujących wzrost komórek nowotworowych, takich jak czynniki NF- κ B i AP-1, cyklooksygenazy czy kinazy tyrozynowej. Aktywność przeciwnowotworowa w etapie progresji polega na stymulacji różnicowania komórek. Stwierdzono ponadto uwrażliwienie komórek nowotworowych na apoptozę [Fremont, Makowska-Wąs-Janeczko, Jang i wsp.].

Szpiczak mnogi

jest jednym z nowotworów, wobec którego resweratrol jest aktywny. Obecnie prowadzone są liczne badania z tym związane [Jazirehi-Bonavida, Bhardwaj i wsp., Sun i wsp., Hu i wsp.]. Szpiczak mnogi jest nowotworem powstałym z komórek plazmatycznych (prawidłowe komórki szpiku kostnego, produkujące przeciwciała). Jest to choroba złożona, przebiegająca w różny sposób, trudna do zdiagnozowania i nadal nieuleczalna.

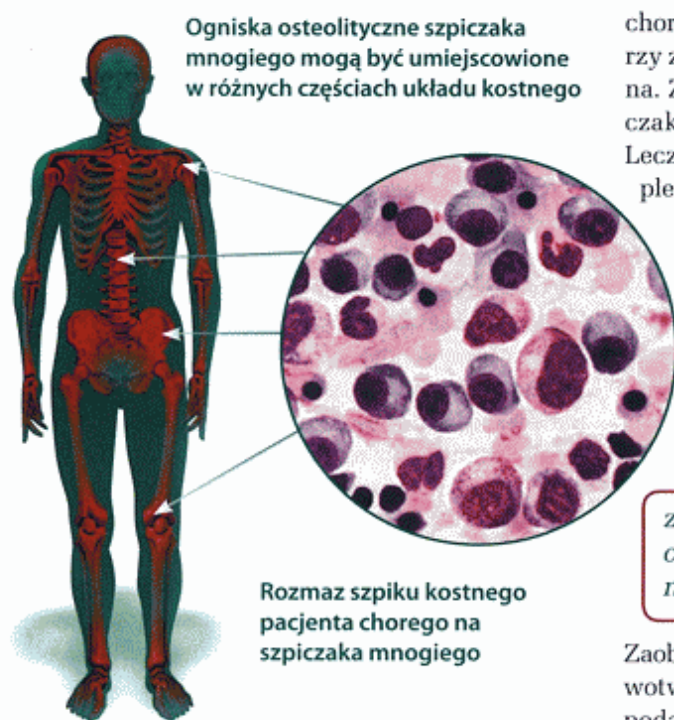


Humulus lupulus
- chmiel zwyczajny
obok:
Vitis vinifera
- winorośl właściwa



Vaccinium vitis-idaea
- borówka brusznica





Ogniska osteolityczne szpiczaka mnogiego mogą być umiejscowione w różnych częściach układu kostnego

Rozmaz szpiku kostnego pacjenta chorego na szpiczaka mnogiego

Jednak mamy wiele leków, dzięki którym można tę chorobę kontrolować i często – szczególnie w ostatnich 10 latach – mówi się, że jest to choroba przewlekła. Nie jest znany pojedynczy czynnik wywołujący chorobę, wiadomo natomiast, że częściej występuje u osób dorosłych po 50. roku życia, szczególnie u mężczyzn.

Szpiczak mnogi stanowi około 1% wszystkich nowotworów i jest drugim najczęstszym nowotworem krwi po chłoniakach nieziarniczych. Obecnie szacuje się około 750 tysięcy chorych na całym świecie; aktualna liczba pacjentów w Polsce to około 10 tysięcy. W 2008 r. w Krakowie, w Klinice Hematologii UJ, została założona Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, której najważniejszym celem jest wybudowanie, zorganizowanie, wyposażenie oraz finansowanie ośrodka diagnostyczno-leczniczego Centrum Leczenia Szpiczaka, gdzie pacjenci z tym schorzeniem znajdą wielospecjalistyczną pomoc oraz będą optymalnie leczeni, zgodnie z aktualnym stanem światowej wiedzy medycznej i obowiązujących standardów.

Szpiczak mnogi może przebiegać w różnym tempie i powodować wielorakie problemy. Zależy to m.in. od rozległości zmian w szpiku kostnym, umiejscowienia zmian (np. kości kręgosłupa, miednicy, kończyn górnych lub dolnych), obecności lub braku niewydolności nerek oraz aktywności komórek szpiczakowych. Także decyzja o terapii i dobór odpowiedniego schematu jest indywidualny. Ze względu na to, że szpiczak mnogi jest rzadką

chorobą, liczba specjalistycznych ośrodków i lekarzy zajmujących się jego leczeniem jest ograniczona. Założyciele Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka planują, by tworzone przez nich Centrum Leczenia Szpiczaka zajmowało się w sposób kompleksowy diagnostyką i terapią szpiczaka.

Związek nadziei

Resweratrol posiada właściwości przeciwnowotworowe. Wpływa na różne mechanizmy, wykazano jego aktywność w przypadku wielu typów nowotworów. Nadal są prowadzone liczne badania. Wykazano w nich również, że

zastosowanie kombinacji resweratrol-chemioterapeutyk powoduje zwiększenie efektywności kuracji.

Zaobserwowano także uwrażliwienie komórek nowotworowych na radioterapię, przy jednoczesnym podawaniu resweratrolu [Landis-Piowar i wsp.].

prof. dr hab. **Zbigniew Janeczko**, mgr farm. **Barbara Bochenek**
- Katedra Farmakognozji Collegium Medicum UJ w Krakowie
dr n. med **Artur Jarczyszyn**
- Klinika Hematologii Collegium Medicum UJ w Krakowie

Piśmiennictwo: Aggarwal B.B. i wsp. Role of Resveratrol in Prevention and Therapy of Cancer: Preclinical and Clinical Studies. *Anticancer Research* 2004; 24:3-59; Alcarón de la Lastra C., Villegas I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: Mechanisms and clinical implications. *Mol. Nutr. Food Res.* 2005, 49, 405-430; Arichi H. i wsp. Effects of stilbene components of the roots of *Polygonum cuspidatum* Sieb. et. Zucc. on lipid metabolism. *Chem. Pharm. Bull.* 1982; 30:1766-1770; Bhardwaj A. i wsp. Resveratrol inhibits proliferation, induces apoptosis, and overcomes chemoresistance through down-regulation of STAT3 and nuclear factor- κ B-regulated antiapoptotic and cell survival gene products in human multiple myeloma cells. 2007, 109 (6): 2293-2302; Bhat K.P.L. i wsp. Estrogenic and antiestrogenic properties of resveratrol in mammary tumor models. *Cancer Res* 2001; 61:7456-7463; Bowers J.L. i wsp. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen. *Endocrinology* 2000; 141:3657-3666; Cassidy A. i wsp. Isoflavones, lignans and stilbenes - origins, metabolism and potential importance to human health. *J. Sci. Food Agric.* 2000; 80:1044-1062; Czeczot H. i wsp. Farmakologiczne działanie resweratrolu. „Farmacja Polska” 2004; 60:357-364; Donnelly L. E. i wsp. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. *Am J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004;287:774-783; Frémont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci.* 2000; 66:663-673; Han Y. S. i wsp. Neuroprotective effects of resveratrol against β -amyloid-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons: involvement of protein kinase C. *Br. J. Pharmacol.* 2004;141:997-1005; Hu Y. i wsp. Anti-myeloma effects of resveratrol through inhibition of angiogenesis. *Med. J* 2007; 120 (19):1672-1677; Jang M. i wsp. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997;275:218-220; Jazirehi A.R., Bonavida B. Resveratrol modifies the expression of apoptotic regulatory proteins and sensitizes non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma cell lines to paclitaxel-induced apoptosis. *Mol Cancer Ther.* 2004; 3 (1):71-84; Jerkovic V. i wsp. Determination of stilbenes in hop pellets from different cultivars. *J. Agric. Food Chem.* 2005; 53:4202-4206; Juan M. E. i wsp. The daily oral administration of high doses of trans-resveratrol to rats for 28 days is not harmful. *J. Nutr.* 2002; 132:257-260; Landis-Piowar K.R. i wsp. The proteasome as a potential target for novel anticancer drugs and chemosensitizers. *Drug Resistance Updates* 2006; 9:263-273; Lyons M. M. i wsp. Resveratrol in raw and baked blueberries and bilberries. *J. Agric. Food Chem.* 2003; 51:5867-5870; Makowska-Wąs J., Janeczko Z. Stilbeny pochodzenia naturalnego, cz. I. „Rośliny Lecznicze w Polsce i na Świecie”, 2008; 2(14):7-15; Makowska-Wąs J., Janeczko Z.; Stilbeny pochodzenia naturalnego, cz. II. „Rośliny Lecznicze w Polsce i na Świecie”, 2008; 3-4 (15-16):8-18; Marambaud P. i wsp. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid- β peptides. *J. Biol. Chem.* 2005; 280:37377-37382; Möller F. i wsp. Subtype-specific activation of estrogen receptors by a special extract of *Rheum rhaponticum* (Er 731*), its aglycones and structurally related compounds in U2OS human osteosarcoma cells. *Phytomedicine* 2007; 14:716-726; Olas B., Wachowicz B. Resveratrol, a phenolic antioxidant with effects on blood platelet functions. *Platelets*, 2005; 16 (5):251-260; Rimando A.M. i wsp. Resveratrol, pterostilbene, and piceatannol in Vaccinium berries. *J. Agric. Food Chem.* 2004; 52:4713-4719; Romero-Pérez A.I. i wsp. Piceid, the major resveratrol derivative in grape juices. *J. Agric. Food Chem.* 1999; 47:1533-1536; Sun Ch. i wsp. Resveratrol downregulates the constitutive activation of nuclear factor- κ B in multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and invasion, arrest of cell cycle, and induction of apoptosis. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 165 (2006) 9-19; Sun Ch. i wsp. Resveratrol as a novel agent for treatment of multiple myeloma with matrix metalloproteinase inhibitory activity. *Acta Pharmacologica Sinica* 2006; 27 (11): 1447-1452; Takaoka M. Resveratrol, a new phenolic compound, from *Veratrum grandiflorum*. *Nippon Kagaku Kaishi (J. Chem. Soc. Jap.)* 1939;60:1090-1100; Tanaka T. i wsp. Vaticanol D, a novel resveratrol hexamer isolated from *Vatica rassak*. *Tetrahedron Lett* 2000; 41:7929-7932; Wanjala C. C. W., Majinda R. R. T. A new stilbene glycoside from *Elephantorrhiza goetzei*. „Fitoterapia” 2001; 72:649-655; Vastano B. C. i wsp. Isolation and identification of stilbenes in two varieties of *Polygonum cuspidatum*. *J. Agric. Food Chem.* 2000; 48:25-256.

Prof. dr hab. **Zbigniew Janeczko** jest kierownikiem (2002) Katedry Farmakognozji Collegium Medicum UJ w Krakowie.

Dr n. med. **Artur Jarczyszyn** jest starszym asystentem w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Współzałożyciel Fundacji Centrum Leczenia Szpiczaka.

Mgr farm. **Barbara Bochenek** jest doktorantką na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum.