REVIEW

BIOAKTIVNÍ LÁTKY PELYŇKU ROČNÍHO (*ARTEMISIA ANNUA* L.) A JEJICH UPLATNĚNÍ V TERAPII MALÁRIE

Biologically active substances of the annual wormwood (*Artemisia annua* L.)
and their use in the therapy of malaria

Zdeňka Navrátilová¹, Jiří Patočka²

¹Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, katedra botaniky

²Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie
a toxikologie

Summary

The annual wormwood (*Artemisia annua* L.) is a plant from the family *Asteraceae*. It comes from China, where it is an important part of the traditional Chinese medicine. Terpenoids (particularly sesquiterpenic lactones), flavonoids, coumarins and other metabolites of shikimic acid are the prevalent substances in the species *A. annua*, as is also the case in many other species of the genus *Artemisia*. The most important substance is biologically active sesquiterpene artemisinin (*Qinghaosu*). Artemisinin, sesquiterpenic lactone with endoperoxide bond, found in above-ground parts of *A. annua*, is more effective, more rapid and less toxic in the treatment of malaria compared to chloroquine. Malaria is currently the most severe infectious disease worldwide with at least 300 million reported cases annually. The annual wormwood is the main natural botanical source of artemisinin and potential source of essential oil for the manufacture of perfumes. Contents of artemisinin are very dependent on the plant ecotype, ecological conditions and seasonal and geographical variations. The annual wormwood is currently cultivated in China, Vietnam, India, Romania, Kenya and Tanzania. Methods of the chemical and biological synthesis of artemisinin are ever being studied due to poor yields from natural sources, but the natural or cultivated forms of *A. annua* are still the main sources of this substance. The medicinal value of artemisinin is unfortunately limited due to its low solubility in both oil and water, which resulted in developing semi-synthetic derivatives exerting pharmacological characteristics superior to those of the original substance. The most important derivatives of this type are artemether, arteether and artesunate, which exert higher efficacy and also higher solubility and metabolic and hydrolytic stability compared to artemisinin. In addition, artemisinin and its semi-synthetic derivatives are characterized by their strong anti-cancer activity, antibacterial effects and by possibility of their use as pesticides.

Key words: annual wormwood – *Artemisia annua* – sesquiterpene – artemisinin – malaria

Souhrn

Pelyněk roční (*Artemisia annua* L.) je rostlina z čeledi hvězdnicovitých (*Asteraceae*). Pochází z Číny, kde je důležitou součástí tradiční čínské medicíny. Mezi obsahovými látkami *A. annua* dominují terpenoidy (zvláště seskviterpenické laktony), flavonoidy, kumariny a další

Submitted: 2012-03-26 • Accepted: 2012-08-23 • Published online: 2012-12-21

KONTAKT: 14/4: 505–513 • ISSN 1212-4117 (Print) • ISSN 1804-7122 (Online)

metabolity kyseliny šikimové, jako je tomu u mnoha jiných druhů rodu *Artemisia*. Nejdůležitější látkou je biologicky aktivní seskviterpen artemisinin (*Qinghaosu*). Artemisinin, seskviterpenický lakton z endoperoxidovým můstkem nacházející se v nadzemních částech *A. annua*, je při léčbě malárie účinnější, rychlejší a méně toxický než chlorochin. Malárie je v současné době nejzávažnějším infekčním onemocněním na světě s nejméně 300 miliony hlášených případů ročně. Pelyněk roční je hlavním přírodním botanickým zdrojem artemisininu a potenciálním zdrojem esenciálních olejů pro výrobu parfémů. Obsah artemisininu je velmi závislý na rostlinném ekotypu, ekologických podmínkách a sezonních a zeměpisných variacích. Pelyněk roční se nyní pěstuje v Číně, Vietnamu, Indii, Rumunsku, Keni a Tanzanii. Způsoby chemické a biologické přípravy artemisininu jsou stále předmětem výzkumu kvůli špatnému výtěžku z přírodního zdroje, nicméně přírodní nebo kultivované formy *A. annua* jsou pořád hlavním zdrojem artemisininu. Léčebná hodnota artemisininu je bohužel omezena jeho nízkou rozpustností v oleji i ve vodě, což vedlo k vývoji semisyntetických derivátů s farmakologickými vlastnostmi, které předčí mateřskou látku. Nejdůležitějšími takovými deriváty jsou artemether, arteether a artesunát, které vykazují větší účinnost než artemisinin samotný a také mají vyšší rozpustnost i metabolickou a hydrolytickou stabilitu. Kromě toho artemisinin a jeho polosyntetické deriváty vykazují silnou protinádorovou aktivitu, působí antibakteriálně a je možné je využít jako pesticidy.

Klíčová slova: pelyněk roční – *Artemisia annua* – seskviterpen – artemisinin – malárie

ÚVOD

Pelyněk roční (*Artemisia annua* L.) je jednoletá, silně aromatická bylina z čeledi *Asteraceae*, která má své pevné místo v tradiční čínské medicíně (Hsu, 2006). Farmakologický výzkum pelyňku ročního objevil řadu biologicky účinných látek a poukázal na to, že by tato rostlina mohla hrát důležitou roli v biomedicíně, zejména v boji proti malárii a jiným infekčním a parazitárním onemocněním (Weathers et al., 2011). Infekční nemoci celosvětově představují jednu z nejčastějších příčin úmrtí. Dlouhodobě mají infekční a parazitární onemocnění na svědomí kolem 16 % úmrtí, přičemž polovina připadá na tři nejčastější: tuberkulózu, AIDS a malárii. Zejména v rozvojových zemích jsou velmi častá parazitární onemocnění, kromě malárie také spavá nemoc, schistosomiáza, filarióza a leishmanióza. I když proti těmto nemocem existují účinné léky, pro rozvojové země jsou často finančně nedostupné. Mnohem více se používají k chemoprophylaxi turistů z rozvinutých zemí než k profylaxi domorodého obyvatelstva zemí rozvojových. Pro většinu z nich jsou tyto léky příliš drahé.

Velkým problémem je stále vzrůstající rezistence patogenů vůči používaným léčivům, což platí zejména v případě malárie. Další problém představuje fakt, že vývoj léčiv určených k léčbě onemocnění rozšířených zejména v rozvo-

jových zemích není příliš finančně atraktivní. Např. mezi roky 1975 a 1999 bylo uvedeno na trh 1 393 nových léčiv, z toho ale antiprotozoárních pouze sedm (Dupouy-Camet, 2004). Je velmi pravděpodobné, že vzhledem ke globálnímu oteplování se některá onemocnění, např. právě malárie, rozšíří i do dalších oblastí (Bezirtzoglou et al., 2011). Pak se problém bude týkat i rozvinutých zemí. Hledání nových léčiv se neomezuje jen na syntetické látky. Stále větší význam má studium a testování látek, které jsou obsaženy v rostlinách tradičně používaných k léčbě těchto onemocnění. Jednou z těchto rostlin je i *Artemisia annua* (Barat, Bloland, 1997; Dupouy-Camet, 2004; Andrews et al., 2012), které je věnován tento přehledný článek.

Malárie

Malárie představuje v současnosti jedno z nejčastějších infekčních onemocnění; ročně onemocní nejméně 300 milionů lidí a až 2 miliony, často děti, zemřou. Ohroženo malárií je až 40 % světové populace (Brown, 2010). Než byli objeveni původci malárie, předpokládalo se, že onemocnění způsobuje špatný vzduch v bažinatých oblastech. Slovo malárie pochází z italského, ze slov *male* = nemoc a *aria* = vzduch, poprvé ho v roce 1740 použil britský politik a spisovatel Horace Walpole (MacArthur, 1946).

Původcem malárie jsou mikroskopičtí prvoci rodu *Plasmodium* (česky zimnička), velcí řádově několik μm (Protozoa, řád *Hemosporina*, krvinkovky), kteří mají složitý životní cyklus. Parazit dokončuje svůj vývoj v samicích komárů rodu *Anopheles*, které představují definitivního hostitele. Člověk slouží jako mezipřenositel, nakazí se při sání komára s infekčními stadii plasmodií (sporozoity) ve slinných žlázách. U člověka dochází k sérii rozmnožovacích cyklů tohoto prvoka (schizogonií), přičemž první cyklus probíhá asymptomaticky v jaterních buňkách, kde může parazit dlouhodobě přežívat ve formě hypnozoitů. Odtud parazité (merozoiti) infikují erythrocyty, kde probíhají další schizogonie. Erythrocyty naplněné parazity praskají a během toho dochází k imunitní reakci a typickému malarickému záchvatu. Schizogonie probíhají u jednotlivých druhů s různou časovou periodicitou, čemuž odpovídá periodicitu horečnatých záchvatů. Po určité době se v krvi objevují sexuální stadia (gametocyty), která zahajují další vývoj parazita v komárovi po nasátí infikované krve (Bednář et al., 1994; Fendrich, 2005).

Malárii způsobuje několik druhů plasmodií: *Plasmodium falciparum* (tropická malárie, tropika), *P. vivax* a *P. ovale* (malárie třídní, terciána) a *P. malariae* (malárie čtyřdní, kvartána). Nejzávažnější formy malárie, zejména infekci mozku, způsobuje druh *Plasmodium falciparum*. Malárie je rozšířena především v tropech a subtropích (zejména v subsaharské Africe, Asii, Oceánii a v Latinské Americe); druhy *P. vivax* a *P. malariae* zasahují přirozeným výskytem i do mírného pásma. Ojedinelé případy všech druhů malárie se objevují i v mírném pásmu, kam mohou být importovány jedinci nakaženými v malarických oblastech. Vhodní komáři přenašeči žijí i v mírném pásmu, parazit je však schopen ukončit vývoj, jen pokud teplota vzduchu nepoklesne po určitou dobu pod určitou hodnotu (Bednář et al., 1994; Vaništa, 2005; Kappagoda et al., 2011).

Po 2. světové válce se zdál problém s malárií vyřešen. K hubení hmyzu se používal DDT a k léčbě malárie byla vyvinuta nová léčiva – deriváty chininu, zejména chlorochin. V 60. letech 20. století se však ukázalo, že hmyz si vyvinul rezistenci k DDT a *Plasmodium falciparum*, které způsobuje nejtěžší formy malárie, rezistenci vůči chlorochinu. Původní naděje na eradikaci

malárie se tedy neuskutečnily a v současnosti probíhá pouze omezování malárie na „přijatelnou“ míru (Bednář et al., 1994; Liao, 2009; Brown, 2010). Naději představují nová léčiva, především deriváty seskviterpenického laktonu artemisininu, který pochází z asijské rostliny *Artemisia annua* (Yeung et al., 2004).

Léčba malárie

Historicky prvním léčivem k léčbě malárie byl chinin, chinolinový alkaloid pocházející z jihoamerických dřevin rodu *Cinchona* (chinovník), zejména *Cinchona succirubra* a *C. officinalis*. Od chininu jsou pak odvozena další léčiva, zejména chlorochin. Tyto látky působí proti plasmodiím v erythrocytárním stadiu, proti plasmodiím přežívajícím v játrech jsou však neúčinné, proto se dále používá také primachin. Problémem však je častá rezistence plasmodií vůči těmto léčivům a také časté nežádoucí účinky. K dalším léčivům tohoto parazitárního onemocnění patří meflochin, pyrimethamin, halofantril, lumefantril a proguanil. Z antibiotik se používá doxycyklin a klindamycin. Jako velmi účinné a dobře snášené látky se jeví deriváty artemisininu – artesunát, artemonil, arteether a artemether; možná je také kombinace s dalšími léčivy. Jako výhodná se ukazuje zejména kombinace artemetheru a lumefantrinu, kde artemether zvyšuje biologickou dostupnost lumefantrinu. Další výzkum probíhá (Wright, 2001; Yeung et al., 2004; van Wyk, Wink, 2005; Nosten, White, 2007; Ritter et al., 2008).

Pelyněk roční – botanika

Pelyněk roční (*Artemisia annua* L.) je jednolletá silně aromatická bylina z čeledi *Asteraceae* (obr. 1). Rostliny jsou 30–100 cm vysoké, větvené, často do červena zbarvené. Listy jsou peřenosečné, v obrysu vejčité, přisedlé, svěže zelené až žlutozelené. Květy jsou žlutavé, uspořádané v kulovitých úborech. Úbory jsou drobné (2–2,5 mm v průměru), nicí, uspořádané v bohatě větvených latách. Plodem jsou světle šedé až nazelenalé elipsoidní nažky 0,8–1 mm dlouhé. Rostliny kvetou od července do října. V České republice nažky dozrávají jen zřídka, proto mají naleziště často přechodný charakter a rostlina se expanzivně nešíří. Rostliny rostou na rumišťích a okrajích cest, vzácněji jako polní plevel (Grulich, 2004).

Obr. 1 Pelyněk roční (*Artemisia annua* L.)

Pelyněk roční pochází ze střední a východní Asie, od severního Iráku až po jižní Sibiř a Nepál, na východ do Japonska a na Tchaj-wan. Druhotně je rozšířen v jižní a střední Evropě a v Severní i Jižní Americe (Grulich, 2004). Pěstuje se hlavně v Číně, na Balkáně, v Indii a v Africe (van Wyk, Wink, 2005).

Pelyněk roční a tradiční čínská medicína

Pelyněk roční se odedávna používá v tradiční čínské medicíně (TČM), a to pod jménem *Qing Hao*. První zmínka o jeho používání (k léčbě hemoroidů) je v textu Wu Shi Er Bin Fang, který pochází z doby dynastie Han, cca 168 let př. n. l. O využívání *Qing Hao* k léčbě horečky se poprvé zmiňuje text Zhou Hou Bei Ji Fang z roku 340 n. l. V roce 1596 se *Qing Hao* stal součástí čínské *Materia Medica*, Ben Cao Gang Mu, používal se k léčbě horečky a malárie. V současnosti je *Qing Hao* součástí čínského lékopisu (Chinese Pharmacopoeia) (Hsu, 2006).

V roce 1967 začal v Číně intenzivní výzkum rostlin používaných v TČM a hledání nových léčiv k léčbě malárie, v roce 1972 pak byl izolován artemisinin (čínsky *Qinghaosu*) a identifikován jako účinná složka pelyňku ročního. V roce 1979

objevila pelyněk roční i západní medicína, když se hledala nová léčiva k léčbě malárie rezistentní k dosud používaným léčivům. Ukázalo se, že artemisinin působí i proti *Plasmodium falciparum* rezistentnímu vůči chlorochinu, navíc se při jeho používání objevuje minimum nežádoucích účinků. V současnosti probíhá intenzivní výzkum a hledání dalších vhodných derivátů artemisininu (Wright, 2001; Liao, 2009; Tu, 2011).

V TČM je pelyněk roční charakterizován jako droga chladná, hořké, pálivé chuti, která má tropismus k dráze jater a žlučníku. Používá se k léčbě horečky, dyzenterie, nechutenství, jaterních a žlučnickových onemocnění a revmatismu, zevně při svrabu, abscesech a dalších kožních problémech. Užívá se odvar z nati, denní dávka je 3–8 g drogy. Zevně se na kožní choroby používá čerstvá šťáva, suché listy bývají součástí masť (Ando et al., 1994; Williamson, 2003; Wu, 2005).

Obsahové látky

Pelyněk roční obsahuje více než 600 různých sekundárních metabolitů, z nichž mnohé vykazují biologickou aktivitu. Nicméně z farmakologického hlediska nejvýznamnější obsahovou látkou je seskviterpenický lakton artemisinin (Jain et al., 1996). Dále byly v pelyňku nalezeny alifatické uhlovodíky, aldehydy, alkoholy a ketony, organické kyseliny a estery, alkeny, cyklické uhlovodíky, furany, fenoly, kys. benzoová, salicylová a další, fenylypropanoidy, estery kys. skořicové, kávové a ferrulové, kumariny, flavonoidy, monoterpenoidy, seskviterpenoidy, diterpenoidy, triterpenoidy, steroly a peptidy (Ferreira et al., 2010). Jedná se o neobyčejně pestrá směs chemických individuů mnoha rozdílných struktur (Brown, 2010). Co je důležité, v pelyňku ročním není přítomen toxický α -thujon, který je součástí pelyňku pravého (*Artemisia absinthium*), významné suroviny pro přípravu absintu (Patočka, Plucar, 2003).

Artemisinin – chemie

Artemisinin je seskviterpenický lakton obsažený v nadzemních částech pelyňku ročního (*Artemisia annua*) v množství 0,8–1 %; v malém množství je přítomen i v druzích *Artemisia apiacea* a *A. lancea*. Nově byl artemisinin zjištěn také v druzích *A. sieberi* a *A. absinthium*. Artemisinin je bezbarvá krystalická látka o molekulové hmotnosti 282 Da a molekulárním vzorcem $C_{15}H_{22}O_5$.

Látka taje při 156–157 °C. Artemisinin je málo rozpustný ve vodě (51,9 mg/l), rozdělovací koeficient pro soustavu oktanol-voda $\log P = 2,9$. Při přípravě čaje nebo vodných výluhů z drogy je jeho rozpustnost ve vodě zvyšována přítomností dalších obsahových látek pelyňku – flavonoidů a saponinů (Arab et al., 2006; Zia et al., 2007; de Ridder et al., 2008; Liao, 2009).

Charakteristickým uskupením molekuly artemisininu je přítomnost endoperoxidového můstku, který se považuje za hlavní část zodpovědnou za jeho účinek. Na rozdíl od jiných antimalarik neobsahuje artemisinin v molekule heterocyklický dusík (Dhingra et al., 2000; Ferreira et al., 2010; Tu, 2011).

Produkce artemisininu

Pelyněk roční se pro léčebné účely pěstuje na polích v mnoha zemích světa (WHO, 2006), nevýhodou však je značné ovlivnění obsahu artemisininu vnějšími faktory (Liersch et al., 1986; Delabays et al., 1993; Kumar et al., 2004). Ze sušené drogy se artemisinin extrahuje diethyletherem, hexanem či petroletherem (Covello, 2008). Totální syntéza artemisininu je složitá a ekonomicky nevýhodná, proto se hledají další způsoby jeho produkce. Možná je produkce *in vitro* v tkáňových a buněčných kulturách a v bioreaktorech. Zajímavé jsou také biotechnologické postupy a genetické inženýrství, kdy je gen pro produkci artemisininu začleněn do genomu rostlinných buněk, bakterií či kvasinek, které

pak artemisinin vyrábějí (Liu et al., 2006; Zeng et al., 2008; Brown, 2010; Lévesque, Seeberger, 2012). Díky šlechtění byl získán kultivar 'Artemis' s vysokým obsahem artemisininu (de Ridder et al., 2008).

Farmakokinetika a metabolismus artemisininu

Artemisinin se metabolizuje v játrech (cytochrom P450, isoformy CYP2C19 a CYP2B6). Kvůli first-pass efektu je jeho biologická dostupnost pouze 32 %. Biologický poločas artemisininu je cca 1 hodina. Díky rychlé eliminaci nezůstávají v krvi jeho rezidua a tím je menší pravděpodobnost vzniku rezistence (de Ridder et al., 2008; Cui, Su, 2009). Flavonoidy inhibují enzymy CYP450 a tím snižují odbourávání artemisininu a zvyšují jeho účinnost. Flavonoidy také působí příznivě na imunitní systém (Ferreira et al., 2010).

Toxicita artemisininu

Artemisinin je relativně málo toxická látka. Akutní toxicita (LD_{50}) artemisininu u několika druhů zvířat při různých způsobech podání je sumarizována v tabulce 1. Zvířata intoxikovaná artemisininem byla neklidná, trpěla ataxií a tremorem, vykazovala tedy známky neurotoxicity (Meshnick et al., 1993). Podobné příznaky byly pozorovány i u lidí (Toovey, 2006a). O chronické toxicitě artemisininu neexistuje dostatek informací, ale látka je považována za bezpečnou i pro člověka (Toovey, 2006b).

Tabulka 1 Literární údaje o akutní toxicitě (LD_{50}) artemisininu

Organismus	Způsob podání *	LD_{50} (mg/kg)	Literatura
Myš	i.m.	2571	Anonym, 1982
Myš	i.p.	1558	Anonym, 1982
Myš	p.o.	4228	Anonym, 1982
Myš	neuvedeno	>2000	Meshnick et al., 1993
Potkan	i.m.	2571	Anonym, 1982
Potkan	p.o.	5576	Anonym, 1982
Pes	i.m.	> 800	Anonym, 1982

* i.m. = intramuskulární, i.p. = intraperitoneální, p.o. = perorální

Účinek artemisininu u malárie

Artemisinin a jeho deriváty jsou pro plasmodia toxické již v nanomolárních koncentracích, zatímco pro buňky savců až v mikromolárních koncentracích. Důvodem této selektivity je uptake artemisininu do buněk; erythrocyty infikované plasmodii obsahují artemisinin a dihydroartemisinin až ve 100× vyšší koncentraci než erythrocyty neinfikované (Meshnick et al., 1996).

Artemisinin způsobuje rychlé snížení počtu parazitů v krvi již krátce po podání, mnohem rychlejší než u jiných antimalarik. Mechanismus účinku dosud není detailně znám, pravděpodobně dochází především k ničení plasmodií prostřednictvím volných radikálů. Bylo zjištěno, že hem a Fe^{2+} ionty v erythrocytech způsobují otevření peroxidového můstku artemisininu, které vede ke vzniku volných radikálů. Artemisinin interaguje s hemem a vznikající volné radikály působí na proteiny jako alkylační činidlo a ničí organely a membrány parazita. K protimalarickému účinku není zapotřebí kompletní cyklická struktura, nezbytný je však peroxidový můstek (C-O-O-C) (Meshnick et al., 1996; de Ridder et al., 2008; O'Neill et al., 2010).

Artemisinin působí proti všem stádiím parazita v krvi, nepůsobí však proti parazitům v játrech a v komárech. Artemisinin také ovlivňuje

produkci gametocytů a díky tomu dochází ke snížení přenosu plasmodií z člověka na komára. Artemisinin působí i proti plasmodiím rezistentním vůči jiným léčivům (MDR – multi-drug resistance). Artemisinin však působí krátkodobě, nezničí všechny parazity v krvi a po ukončení podávání dochází k rekurenci onemocnění, proto je vhodné jeho podávání s dalšími, dlouhodobě působícími léčivy (White, 1999; Posner, O'Neill, 2004; de Ridder et al., 2008).

Deriváty artemisininu

Artemisinin se po podání redukuje na dihydroartemisinin, který je účinnější než původní látka. Z dihydroartemisininu byla syntetizována řada derivátů: artemether, arteether, artesunová kyselina a artelinová kyselina. Artesunát funguje jako pro-drug a transformuje se na dihydroartemisinin. Také artemether a arteether se transformují na různé metabolity s antimalarickým účinkem. Další výzkum probíhá (Balint, 2001). Chemická struktura artemisininu a některých jeho významných syntetických derivátů je zobrazena na obr. 2. Syntéza těchto látek byla motivována snahou získat zdroj léčiv nezávislý na biologickém zdroji, event. látek s nižší neurotoxitou a výhodnějšími farmakologickými vlastnostmi (Nontprasert et al., 2002).

Obr. 2 Chemické vzorce artemisininu a jeho semisyntetických derivátů: artemetheru, arteetheru a artesunátu

Další léčivé účinky

Artemisinin a jeho deriváty působí také proti dalším prvokům způsobujícím závažná onemocnění: *Schistosoma mansoni* a *S. japonicum*, *Leishmania major*, *Toxoplasma gondii* a *Trypanosoma brucei*, účinky byly potvrzeny *in vitro* i v experimentech na zvířatech (Meshnick et al., 1996; Efferth et al., 2011).

Artemisinin má také antibakteriální účinek, zjištěn byl účinek proti *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis* a *Escherichia coli* (Li et al., 2011). Zjištěn byl také cytotoxický účinek artemisininu proti nádorovým buňkám. Artemisinin inhibuje proliferaci, zvyšuje oxidativní stres, indukuje apoptózu a inhibuje angiogenezi. Zajímavé je, že artemisinin působí i proti nádorovým buňkám rezistentním vůči klasické chemoterapii i radioterapii. Artemisinin také ovlivňuje imunitní systém a je účinný u autoimunitních nemocí (Wang et al., 2007). Účinek proti nádorovým buňkám vykazuje zejména dimer složený ze 2 molekul artemisininu (O'Neill

et al., 2010; Efferth et al., 2011; Crespo-Ortiz, Wei, 2012) a dihydroartemisinin (Zhang et al., 2012).

ZÁVĚR

Přírodní seskviterpenický lakton artemisinin, sekundární metabolit pelyňku ročního, je farmakologicky účinná látka s významným terapeutickým efektem u malárie. Rostlina je proto pěstována v mnoha zemích světa jako přírodní zdroj artemisininu a jsou hledány způsoby, jak zvýšit množství této látky v rostlině nebo jak ji připravit synteticky. Syntetizovány jsou také deriváty artemisininu se snahou připravit účinnější a bezpečnější léčiva malárie – parazitární nemoci, která ohrožuje velké množství lidí na celém světě.

Poděkování:

Článek byl vytvořen v rámci projektu EPZ2012_003 ZSF JU v Českých Budějovicích.

LITERATURA

1. Ando V, Čížek H, Potužák M, Valíček P (1994). Léčivé rostliny tradiční čínské medicíny. Svítání Hradec Králové. 321 s.
2. Andrews KT, Haque A, Jones MK (2012). HDAC inhibitors in parasitic diseases. *Immunol Cell Biol.* 90/1: 66–77.
3. Anonym (1982). Studies on the toxicity of qinghaosu and its derivatives. China Cooperative Research Group on qinghaosu and its derivatives as antimalarials. *J Tradit Chin Med.* 2/1: 31–38.
4. Arab HA, Rahbari S, Rassouli A, Moslemi MH, Khosravirad F (2006). Determination of artemisinin in *Artemisia sieberi* and anticoccidial effects of the plant extract in broiler chickens. *Trop Anim Health Prod.* 38/6: 497–503.
5. Balint GA (2001). Artemisinin and its derivatives. An important new class of antimalarial agents. *Pharmacol Ther.* 90/2–3: 261–265.
6. Barat LM, Bloland PB (1997). Drug resistance among malaria and other parasites. *Infect Dis Clin North Am.* 11/4: 969–987.
7. Bednář M, Souček A, Vávra J (1994). Lékařská speciální mikrobiologie a parazitologie. Triton Praha. 226 s.
8. Bezirtzoglou C, Dekas K, Charvalos E (2011). Climate changes, environment and infection: facts, scenarios and growing awareness from the public health community within Europe. *Anaerobe.* 17/6: 337–340.
9. Brown GD (2010). The Biosynthesis of Artemisinin (Qinghaosu) and the Phytochemistry of *Artemisia annua* L. (Qinghao). *Molecules.* 15/11: 7603–7698.
10. Covello P (2008). Making artemisinin. *Phytochemistry.* 69/17: 2881–2885.
11. Crespo-Ortiz MP, Wei MQ (2012). Antitumor activity of artemisinin and its derivatives: from a well-known antimalarial agent to a potential anticancer drug. *J Biomed Biotechnol.*, 18 p. ID 247597.
12. Cui L, Su XZ (2009). Discovery, mechanisms of action and combination therapy of artemisinin. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 7/8: 999–1013.
13. de Ridder S, van der Kooy F, Verpoorte R (2008). *Artemisia annua* as a self-reliant treatment for malaria in developing countries. *J Ethnopharmacol.* 120/3: 302–314.

14. Delabays N, Benakis A, Collet G (1993). Selection and breeding for high artemisinin (Qinghaosu) yielding strains of *Artemisia annua*. Acta Hort (ISHS). 330: 203–208.
15. Dhingra V, Vishweshwar Rao K, Lakshmi Narasu M (2000). Current status of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs. Life Sci. 66/4: 279–300.
16. Dupouy-Camet J (2004). New drugs for the treatment of human parasitic protozoa. Parassitologia. 46/1–2: 81–84. [article in French]
17. Efferth T, Herrmann F, Tahrani A, Wink M (2011). Cytotoxic activity of secondary metabolites derived from *Artemisia annua* L. towards cancer cells in comparison to its designated active constituent artemisinin. Phytomedicine. 18/11: 959–969.
18. Fendrich Z (2005). Malárie a její léčba. Klin Farmakol Farm. 19/2: 89–94.
19. Ferreira JF, Luthria DL, Sasaki T, Heyerick A (2010). Flavonoids from *Artemisia annua* L. as Antioxidants and Their Potential Synergism with Artemisinin against Malaria and Cancer. Molecules. 15/5: 3135–3170.
20. Grulich V (2004). *Artemisia* L. In: Slavík B, Štěpánková J (eds.). Květena České republiky 7. Academia Praha, s. 163–185.
21. Hsu E (2006). The history of qing hao in the Chinese materia medica. Trans Royal Soc Tropical Med Hyg. 100/6: 505–508.
22. Jain DC, Mathur AK, Gupta MM, Singh AK, Verma RK, Gupta AP, Kumar S (1996). Isolation of high artemisinin-yielding clones of *Artemisia annua*. Phytochemistry. 43/5: 993–1001.
23. Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG (2011). Antiparasitic therapy. Mayo Clin Proc. 86/6: 561–583.
24. Kumar S, Gupta SK, Singh P, Bajpai P, Gupta MM, Singh D, Gupta AK, Ram G, Shasany AK, Sharma S (2004). High yields of artemisinin by multi-harvest of *Artemisia annua* crops. Ind Crops Prod. 19/1: 77–90.
25. Lévesque F, Seeberger PH (2012). Continuous-flow synthesis of the anti-malaria drug artemisinin. Angew Chem Int Ed Engl. 51/7: 1706–1709.
26. Li Y, Hu H-B, Zheng X-D, Zhu J-H, Liu L-P (2011). Composition and antimicrobial activity of essential oil from the aerial part of *Artemisia annua*. J Med Plants Res. 5/16: 3629–3633.
27. Liao F (2009). Discovery of Artemisinin (Qinghaosu). Molecules. 14/12: 5362–5366.
28. Liersch R, Soicke H, Stehr C, Tullner HU (1986). Formation of artemisinin in *Artemisia annua* during one vegetation period. Planta Med. 52/5: 387–390.
29. Liu C, Zhao Y, Wang Y (2006). Artemisinin: current state and perspectives for biotechnological production of an antimalarial drug. Appl Microbiol Biotechnol. 72/1: 11–20.
30. MacArthur W (1946). A brief story of English malaria. Postgrad Med J. 22/249: 198–200.
31. Meshnick SR, Yang YZ, Lima V, Kuypers F, Kamchonwongpaisan S, Yuthavong Y (1993). Iron-dependent free radical generation from the antimalarial agent artemisinin. Antimicrob Agents Chemother. 37/5: 1108–1114.
32. Meshnick SR, Taylor TE, Kamchonwongpaisan S (1996). Artemisinin and the Antimalarial Endoperoxides: from Herbal Remedy to Targeted Chemotherapy. Microbiol Rev. 60/2: 301–315.
33. Nontprasert A, Pukrittayakamee S, Prakongpan S, Supanaranond W, Looareesuwan S, White NJ (2002). Assessment of the neurotoxicity of oral dihydroartemisinin in mice. Trans R Soc Trop Med Hyg. 96/1: 99–101.
34. Nosten F, White NJ (2007). Artemisinin-based combination treatment of falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg. 77/Suppl. 6: 181–192.
35. O'Neill PM, Barton VE, Ward SA (2010). The Molecular Mechanism of Action of Artemisinin – The Debate Continues. Molecules. 15/3: 1705–1721.
36. Patočka J, Plucar B (2003). Pharmacology and toxicology of absinth. J Appl Biomed. 1/1: 199–205.
37. Posner GH, O'Neill PM (2004). Knowledge of the Proposed Chemical Mechanism of Action and Cytochrome P450 Metabolism of Antimalarial Trioxanes Like Artemisinin Allows Rational Design of New Antimalarial Peroxides. Acc Chem Res. 37/6: 397–404.
38. Ritter JM, Lewis LD, Mant TGK, Ferro A (2008). A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 5th ed. Hodder Arnold London. 465 p.
39. Toovey S (2006a). Are currently deployed artemisinins neurotoxic? Toxicol Lett. 166/2: 95–104.
40. Toovey S (2006b). Safety of artemisinin antimalarials. Clin Infect Dis. 42/8: 1214–1215.
41. Tu Y (2011). The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. Nat Med. 17/10: 1217–1220.
42. van Wyk B-E, Wink M (2005). Medicinal plants of the world. Timber Press, Portland, Oregon, USA. 480 p.

43. Vaništa J (2005). Farmakoterapie malárie v České republice. *Klin Farmakol Farm.* 19/2: 95–99.
44. Wang Z, Qiu J, Guo TB, Liu A, Wang Y, Li Y, Zhang JZ (2007). Anti-inflammatory properties and regulatory mechanism of a novel derivative of artemisinin in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 179/9: 5958–5965.
45. Weathers PJ, Arsenault PR, Covello PS, McMickle A, Teoh KH, Reed DW (2011). Artemisinin production in *Artemisia annua*: studies in planta and results of a novel delivery method for treating malaria and other neglected diseases. *Phytochem Rev.* 10/2: 173–183.
46. White N (1999). Antimalarial drug resistance and combination chemotherapy. *Phil Trans R Soc Lond B.* 354/1384: 739–749.
47. White NJ (2008). Qinghaosu (artemisinin): the price of success. *Science.* 320/5874: 330–334.
48. WHO (2006). World Health Organization monograph on good agricultural and collection practices (GACP) for *Artemisia annua* L. Geneva.
49. Williamson EM (2003). *Potter's Herbal Cyclopaedia*. The authoritative reference work on plants with a known medicinal use. Saffron Walden, The C. W. Daniel Company Limited. 503 p.
50. Wright CW (2001). *Artemisia* (Medicinal and Aromatic Plants – Industrial Profiles). CRC Press, Taylor & Francis, London, New York. 344 p.
51. Wu J-N (2005). *An Illustrated Chinese Materia Medica*. Oxford University Press New York. 706 p.
52. Yeung S, Pongtavornpinyo W, Hastings IM, Mills AJ, White NJ (2004). Antimalarial drug resistance, artemisinin-based combination therapy, and the contribution of modeling to elucidating policy choices. *Am J Trop Med Hyg.* 71/Suppl. 2: 179–186.
53. Zeng Q, Qiu F, Yuan L (2008). Production of artemisinin by genetically-modified microbes. *Biotechnol Lett.* 30/4: 581–592.
54. Zhang CZ, Zhang H, Yun J, Chen GG, Lai PB (2012). Dihydroartemisinin exhibits antitumor activity toward hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Pharmacol.* 83/9: 1278–1289.
55. Zia M, Abdul-Mannan, Chaudhary MF (2007). Effect of growth regulators and amino acids on artemisinin production in the callus of *Artemisia absinthium*. *Pak. J. Bot.* 39/3: 799–805.

✉ **Kontakt:**

Mgr. Zdeňka Navrátilová, Přírodovědecká fakulta UK, katedra botaniky, Benátská 2, 128 01 Praha 2
E-mail: navratil@natur.cuni.cz