

## VÝZNAM CHMELOVÝCH PRENYLFLAVONOIDŮ PRO LIDSKÉ ZDRAVÍ

MARCEL KARABÍN, TEREZA HUDCOVÁ,  
LUKÁŠ JELÍNEK a PAVEL DOSTÁLEK

Ústav biotechnologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6  
Marcel.Karabin@vscht.cz

Došlo 18.4.12, přijato 18.6.12.

Klíčová slova: chmel, xanthohumol, prenylované flavonoidy, fytoestrogeny, antikancerogenní účinky

### Obsah

1. Úvod
2. Prenylované flavonoidy
3. Pozitivní účinky prenylflavonoidů na lidské zdraví
  - 3.1. Metabolismus prenylovaných flavonoidů
  - 3.2. Antioxidační vlastnosti
  - 3.3. Antikancerogenní vlastnosti
  - 3.4. Estrogenní vlastnosti
  - 3.5. Další pozitivní zdravotní účinky
4. Závěr

### 1. Úvod

Samičí hlávky chmele otáčivého (*Humulus lupulus* L.), používané v různě upravené podobě jako jedna ze základních surovin pro výrobu piva, obsahují kromě technologicky cenných látek (silice,  $\alpha$ -hořké kyseliny, polyfenolové sloučeniny) i řadu dalších sekundárních metabolitů s pozitivními účinky na lidské zdraví. Už ve středověku byl chmel znám jako léčivá rostlina pro své uklidňující účinky, byl využíván i při jaterních chorobách a na čištění krve<sup>1</sup>. Bakteriostatických a protizánětlivých vlastností odvaru z chmele bylo využíváno pro léčení špatně se hojících ran. Je tedy pochopitelné, že se chmel a další konopovité rostliny dostávají v posledních letech do popředí zájmu farmaceutického výzkumu jako zdroje nových fytoterapeutik<sup>2</sup>.

Z látek, obsažených ve chmelové rostlině se nejvíce pozornosti věnuje prenylovanému chalkonu xanthohumolu, jehož jediným zdrojem v lidské výživě je právě pivo. Této látce jsou přisuzovány zajímavé antioxidační, protizánětlivé, antikancerogenní a antimikrobiální vlastnosti a podobně jako chmelová pryskyřice humulon inhibuje také proces resorpce vápníku z kostí. V neposlední řadě jsou některé další prenylované flavonoidy, jmenovitě

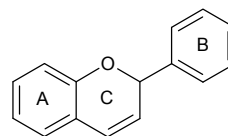
8-prenylnaringenin, velmi silnými fytoestrogeny, což umožňuje jejich aplikaci v odpovídajících oblastech medicíny<sup>3,4</sup>.

Lze předpokládat, že zmíněné vlastnosti a skutečnost, že se jedné o látky z přírodního zdroje, otevrou v budoucnu dveře využití prenylovaných flavonoidů v prevenci celé řady chorob, nejen v podobě léčiv, ale i potravinových doplňků a zejména klasických (pivo) i funkčních potravin a nápojů s uměle zvýšeným obsahem těchto sloučenin.

### 2. Prenylované flavonoidy

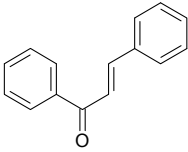
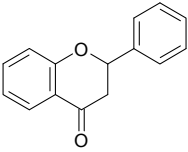
Flavonoidy jsou látky spadající do rozsáhlé skupiny rostlinných polyfenolů, pro které je charakteristická centrální struktura vycházející z molekuly flavanu (obr. 1), přičemž všechny tři cykly v tomto skeletu bývají substituovány (nejčastěji hydroxy- a methoxy- skupinami)<sup>5</sup>. Chmelové prenylflavonoidy se řadí do podskupin flavanonů a chalkonů, lišících se rozštěpením heterocyklu ve flavanovém skeletu (tab. I) a je pro ně charakteristická přítomnost prenylového nebo méně často geranylového řetězce na kruhu A. Svou strukturou i některými vlastnostmi tedy spíše připomínají chmelové pryskyřice. Skutečnost, že se jedná o látky na pomezí polyfenolových sloučenin a chmelových pryskyřic lze dokumentovat tím, že na rozdíl od jiných polyfenolových sloučenin nedochází k jejich syntéze v nespecifických buňkách pletiv chmelové rostliny, ale téměř výhradně (stejně jako je tomu u pryskyřic) v lupulinových žlázkách na trichomech listenů chmelových hlávek. Také samotná biosyntetická dráha je obdobná<sup>6</sup>, liší se pouze v druhu vstupující aminokyseliny, jak je uvedeno na obr. 2. V případě prenylflavonoidů je touto aminokyselinou tyrosin.

Nejvýznamnějším zástupcem prenylflavonoidů ve chmelu je xanthohumol ((*E*)-1-[2,4-dihydroxy-6-methoxy-3-(3-methylbut-2-enyl)fenyl]-3-(4-hydroxyfenyl)prop-2-en-1-on), jehož koncentrace se ve chmelových hlávkách pohybuje v rozmezí 0,2 až 1,1 hm.% v závislosti na odrůdě, ročníku sklizně a agrotechnických podmínkách. Spolu s ním se ve chmelu vyskytuje i řada dalších příbuzných sloučenin, jejichž obsahy jsou ovšem o jeden až dva řády nižší. Jedná se zejména o chalkon desmethylxanthohumol a odpovídající flavanony isoxanthohumol a 6- a 8-prenylnaringenin<sup>4</sup>.



Obr. 1. Základní flavanová struktura

Tabulka I  
Prenylované chalkony a flavanony

Název skupin látek	Základní strukturální motiv	Konkrétní sloučeniny
Chalkony		xanthohumol desmethylxanthohumol xanthogalenol
Flavanony		isoxanthohumol 8-prenylnaringenin 6-prenylnaringenin 8-geranylnaringenin

### 3. Pozitivní účinky prenylflavonoidů na lidské zdraví

Přestože byl xanthohumol poprvé izolován a charakterizován už na počátku 20. století a podrobněji popsán<sup>7</sup> v roce 1957, nebyla mu po dlouhou dobu, na rozdíl od jiných složek chmele, věnována větší pozornost. Důvodem byla skutečnost, že během klasické pivovarské technologie prakticky všechny xanthohumol isomeruje na isoxanthohumol (obr. 3), případně je odstraňován spolu s odpadními produkty<sup>8</sup>, takže se nepředpokládaly jeho významné technologické nebo biologické účinky. Teprve nástup moderní vědy, spojený v posledních desetiletích se snahou o nalezení nových zdraví prospěšných látek zejména v přírodních zdrojích, umožnil důkladné ověření celé řady jeho pozitivních vlastností.

#### 3.1. Metabolismus prenylflavonoidů

Flavonoidy jsou, stejně jako ostatní polyfenoly, pro lidský organismus cizorodými látkami – xenobiotiky. V organismu existuje celá řada mechanismů, sloužících k jejich přeměně a následnému vyloučení. Na tomto procesu se kromě lidského metabolismu podílejí i bakterie kolonizující tlusté střevo<sup>9</sup>.

##### *Vstup flavonoidů do organismu*

Polyfenoly, vstupující do trávicího ústrojí spolu s potravou jsou velmi často konjugovány se sacharidy v podobě glykosidů. Tyto jsou následně v tenkém střevě deglykosylovány  $\beta$ -glukosidasami a takto vzniklé aglykony jsou vstřebávány stěnou střeva a transportovány do jater<sup>9</sup>. Prenylované flavonoidy piva naproti tomu obvykle glykosylovány nejsou a mohou se tedy vstřebávat spontánně v nezměněné podobě<sup>10</sup>.

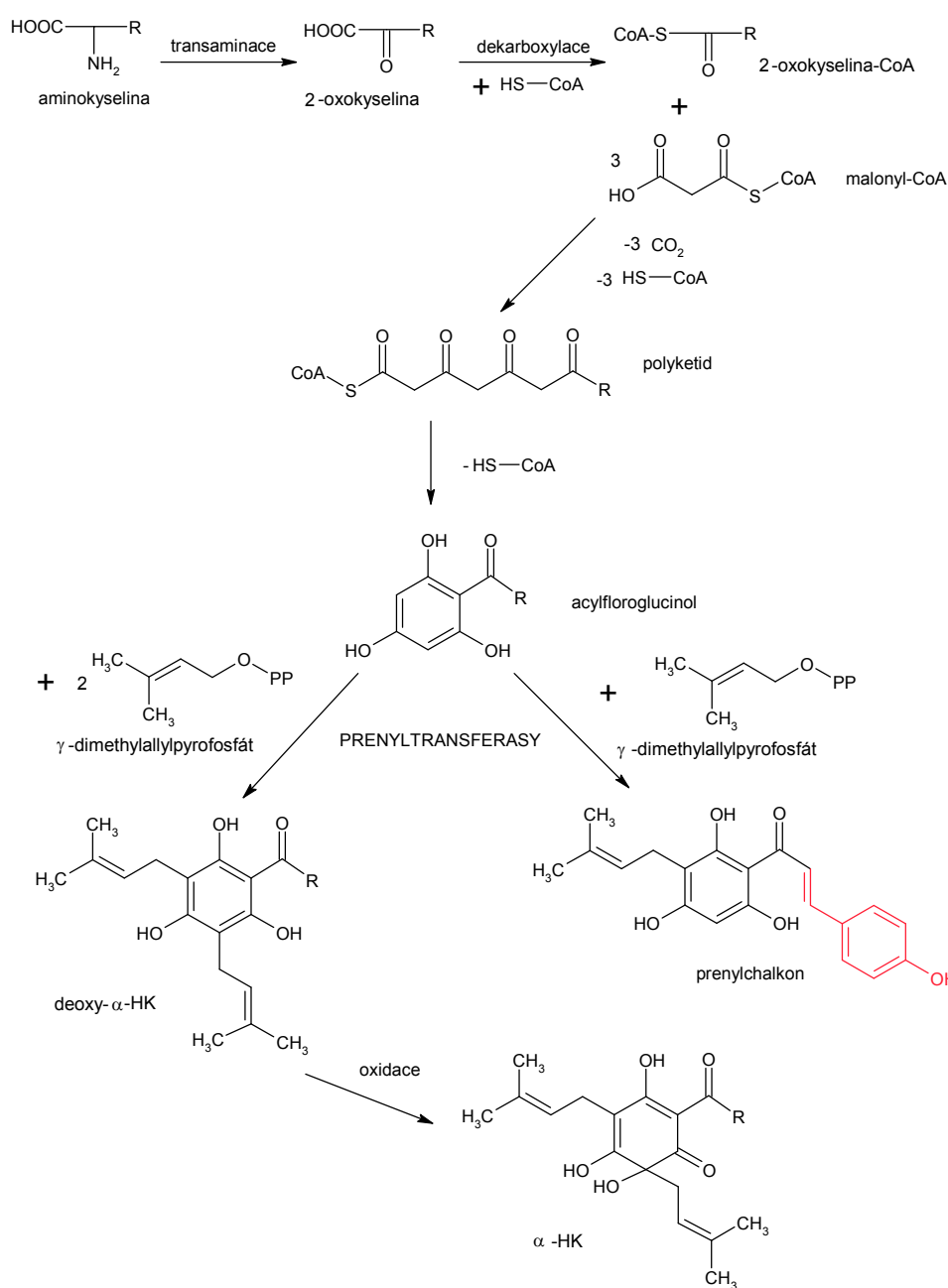
##### *Metabolismus prenylflavonoidů v játrech*

Významný podíl zmíněných látek procházejících stěnou tenkého střeva (zejména dvanáctníku) do krve je následně v játrech konjugován s kyselinou glukuronovou<sup>11</sup>. Konjugát je následně se žlučí vyloučen zpět do tenkého střeva a dále přeměňován bakteriemi ve střevě tlustém. Kromě tohoto procesu mohou být prenylflavonoidy metabolizovány také sledem oxidačních reakcí<sup>12</sup>, postihujícím převážně prenylový řetězec, kterých se účastní zejména enzymy cytochromu P450. Skutečnost, že jsou známy konkrétní enzymy podílející se na těchto přeměnách, otevírá cesty, které mohou v budoucnu vést k cílenému omezení těchto degradačních procesů a tím i k lepšímu využití přijímaných prenylflavonoidů v organismu.

##### *Přeměny prenylflavonoidů v tlustém střevě*

Kromě vstřebávání vody a solí se v tlustém střevě odehrává celá řada biochemických reakcí, majících v případě xenobiotik za následek toxifikaci případně detoxifikaci potenciálních jedů nebo naopak pozitivní i negativní změny příznivých účinků některých látek. Prenylované flavonoidy vykazují poměrně vysokou metabolickou stabilitu. Při pokusech na krysách bylo prokázáno, že až 89 % xanthohumolu je z organismu vylučováno v nezměněné podobě<sup>13</sup>. Příčinou je pravděpodobně nízká polarita, v důsledku přítomnosti prenylové skupiny. Bez ní by stejně jako u většiny ostatních flavonoidů docházelo k narušení základní flavanové struktury, poměrně rychlé degradaci střevními bakteriemi a tím i vymizení biologické aktivity<sup>9,14</sup>.

Zvláštní pozornost v metabolismu prenylflavonoidů zasluhuje přeměna isoxanthohumolu na 8-prenylnaringenin, spočívající v demethylaci methoxyskupiny na 5' uhlíku<sup>15</sup>. 8-Prenylnaringenin, jehož silným estrogením účinkům bude věnována pozornost v samostatné kapitole, se do lidského organismu přirozenou cestou v potravě dostává jen ve velmi malém množství a tato reakce by tak mohla mít stěžejní význam pro jeho dostupnost v tkáních.



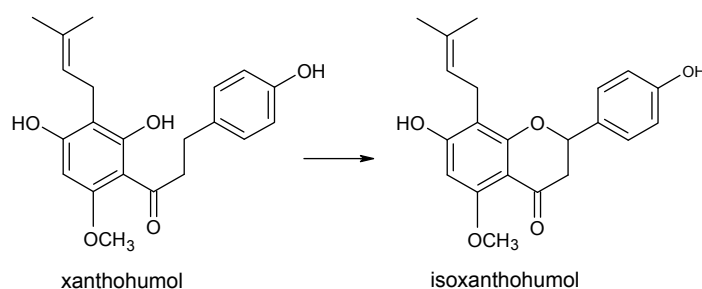
Obr. 2. Schéma biosyntézy prenylflavonoidů a měkkých pryskyřic

### 3.2. Antioxidační vlastnosti

Celá řada pozitivních zdravotních účinků prenylflavonoidů má svůj původ v antioxidačních vlastnostech, které jsou vlastní většině polyfenolových sloučenin<sup>16</sup>. Způsoby, kterými se tyto vlastnosti projevují, je možno shrnout do tří základních skupin<sup>17–19</sup>. Polyfenoly jsou lapači volných

reaktivních (nejčastěji kyslíkatých) částic, jsou schopny inhibovat aktivitu lipoxygenas (EC 1.13.11.12) a prostřednictvím chelatace kovových iontů brání jejich katalytickému působení a tím i vzniku reaktivních částic.

Reaktivními formami kyslíku (reactive oxygen species – ROS) se rozumí částice, nejčastěji radikály, jako jsou např. hydroxylový, superoxidový a hydroperoxidový



Obr. 3. Isomerace xanthohumolu na isoxanthohumol

radikál, případně singletový kyslík a peroxidový aniont<sup>20</sup>. Tyto molekuly jsou schopny iniciovat sled reakcí, kterými jsou v organismu modifikovány polynenasycené mastné kyseliny, proteiny a nukleové kyseliny<sup>21</sup>. Tyto změny bývají spojovány s rozvojem primárních fází řady civilizačních chorob, jakými jsou určité typy rakoviny<sup>22</sup>, kardiovaskulární onemocnění<sup>23</sup>, případně některé druhy neurodegenerativních onemocnění<sup>24</sup>. Experimentálně bylo potvrzeno, že xanthohumol je už v koncentraci 1  $\mu\text{M}$  výrazně účinnější v pohlcování hydroxylového (8,9-krát) i peroxylového (2,9-krát) radikálu než referenční antioxidant (derivát vitamínu E – TROLOX). Podobně byla potvrzena schopnost xanthohumolu pohlcovat superoxidový radikál<sup>25</sup>.

Schopnost flavonoidů inhibovat enzymovou aktivitu lipoxygenas (EC 1.13.11.12) bezprostředně souvisí se vznikem atherosklerózy. Jednou z příčin vzniku tohoto onemocnění je oxidace některých typů lipidových sloučenin, zejména lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL), ke které může docházet přímo, za katalytického přispění  $\text{Cu}^{2+}$  iontů. Bylo prokázáno, že prenylované flavonoidy, zejména xanthohumol a ostatní prenylchalkony jsou schopny této reakci bránit účinněji než například  $\alpha$ -tokoferol<sup>26</sup>. Druhá cesta oxidace lipidů využívá specifických enzymů – lipoxygenas, kterých má lidský organismus k dispozici několik typů, lišících se místem inkorporace kyslíku do molekuly mastné kyseliny. Enzymová aktivita těchto enzymů může být inhibována několika způsoby, zejména chelatací iontů železa, které jsou součástí vazebných míst enzymů, inhibicí translokace enzymu a nebo pohlcováním vzniklých hydroperoxidů, které umožňují regeneraci enzymu prostřednictvím oxidace železnatých iontů v jeho molekule. Byly prokázány vysoké inhibiční schopnosti celé řady flavonoidů, často specifické jen pro některé lipoxygenasy. Příčinou této specifity je zejména počet a vzájemná poloha jednotlivých hydroxy- a methoxyskupin, konformace daného enzymu a případná glykosylace flavonoidní sloučeniny<sup>23</sup>.

V současné době je při studiu tohoto tématu věnována prenylovaným flavonoidům jen malá pozornost (důvodem je jejich nízký příjem v potravě). Na druhou stranu přítomnost navázané prenylové skupiny činí tyto sloučeniny výrazně lipofilnějšími. Tato skutečnost by v případě zajištění

dostatečného přísunu prenylflavonoidů, mohla zajistit významné zvýšení ochrany LDL před oxidací a tím napomoci účinné prevenci vzniku artherosklerózy<sup>4</sup>.

### 3.3. Antikancerogenní vlastnosti

Rakovinné bujení je ve vyspělých zemích druhou nejčastější příčinou smrti (po kardiovaskulárních chorobách<sup>27</sup>). Proto se do popředí zájmu v posledních letech dostávají látky s chemopreventivním účinkem, tj. látky schopné zastavit nebo zvrátit proces vzniku nádoru prostřednictvím inhibice dějů, které tento proces iniciují. Významnou skupinou látek s těmito vlastnostmi jsou mimo jiné i prenylované flavonoidy. Kromě přímého antioxidantního účinku těchto látek, který byl popsán v předchozí kapitole, spočívá mechanismus jejich chemopreventivního účinku zejména v inhibici metabolické aktivace prokancerogenů a indukcii aktivity kancerogen-detoxifikačních enzymů. V pokročilé fázi růstu nádoru jsou prenylflavonoidy schopny tento proces zpomalit prostřednictvím inhibice syntézy DNA, inhibice angiogeneze a navození apoptózy nádorových buněk. Soubor těchto vlastností a v běžných koncentracích prakticky nulová cytotoxicita činí z xanthohumolu a ostatních prenylflavonoidů jednu z nejnadanějších skupin látek s antikancerogenními účinky<sup>28</sup>.

#### *Inhibice metabolické aktivace prokancerogenů*

Smyslem biotransformace xenobiotik (včetně kancerogenů nebo prokancerogenů) je zejména zvýšení jejich polarity, tím i zvýšení jejich rozpustnosti ve vodě a snazší vylučování z organismu. U živočichů probíhá obvykle ve dvou fázích, z nichž první se nazývá oxidační (derivatizační), využívá zejména enzymového systému monooxygenas cytochromu P450 a spočívá v souboru oxidačních, demetylačních a hydroxylačných reakcí<sup>12</sup>. Ve druhé fázi (konjugační) dochází ke konjugaci těchto aktivovaných produktů a malých hydrofilních molekul (glukuronát, glycin, aktivní sulfát, cystein, aktivní acetylát), čímž se dále zvýší polarita molekuly. Zmíněné procesy mohou kromě detoxifikace vést i ke vzniku řady produktů s toxickými, mutagenními a kancerogenními vlastnostmi<sup>29,30</sup>.

Typickým příkladem pozitivních vlastností prenylovaných flavonoidů může být například jejich vliv na metabolismus potenciálních kancerogenů ze skupiny heterocyklických aminů (HA), například 2-amino-methylimidazo[4,5-f]chinolinu, 2-amino-1-methyl-6-fenylimidazo[4,5-b]pyridinu a dalších prokancerogenů (benzopyren), vznikajících při kulinární úpravě potravin. Xanthohumol a další prenylflavonoidy jsou schopny inhibovat aktivitu celé řady enzymů patřících do skupiny již zmíněného cytochromu P450, které se účastní metabolismu těchto látek<sup>31–33</sup>.

Studie prováděné *in vitro* naznačují, že na rozdíl od jednoduchých polyfenolových látek, jako jsou deriváty kyseliny hydroxybenzoové a skořicové, jsou flavonoidy a zejména prenylované flavonoidy silnými inhibitory aktivit některých monoxygenas (EC 1.14.14.1), zejména Cyp1A1, Cyp1B1 a Cyp1A2<sup>30,34</sup>. Podstatný je také fakt, že se tyto vlastnosti projevují už ve velmi nízkých koncentracích (0,02  $\mu\text{M}$  u xanthohumolu a 0,5  $\mu\text{M}$  u isoxanthomolu a 8-prenylaringenin<sup>25,35</sup>). Jednotlivé práce se liší v interpretaci pořadí jednotlivých prenylflavonoidů z pohledu jejich účinnosti. Zatímco Miranda a spol.<sup>31</sup> uvádí pokles účinnosti v pořadí 8-prenylaringenin > isoxanthohumol > xanthohumol, v jedné z dalších studií<sup>35</sup> bylo zjištěno pořadí opačné. Důvodem těchto rozdílů budou pravděpodobně určité odlišnosti v použité metodice a zejména ve spektru enzymů, pro které byly hodnoty sledovány. V každém případě je možné konstatovat, že inhibice exprese a aktivity enzymů cytochromu P450 prenylovanými flavonoidy může být rozhodujícím procesem v ochraně organismu před těmito významnými potravními kancerogeny.

#### *Indukce tvorby kancerogen-detoxifikačních enzymů*

Kromě inhibice enzymové aktivity enzymů aktivujících prokancerogeny, která byla zmíněna v předchozí kapitole, může být chemopreventivní účinek zajištěn detoxifikací kancerogenů prostřednictvím tzv. enzymů II. fáze<sup>30</sup>. Jedním z těchto enzymů je NAD(P)H: chinonreduktasa (EC 1.6.5.2), katalyzující přeměnu chinonů redukcí na hydrochinony, které jsou vhodnějšími substráty pro následnou konjugaci.

Bylo zjištěno, že xanthohumol a nejméně šest dalších prenylchalonů a prenylflavanonů je schopno v koncentracích nad 1  $\mu\text{M}$  několikanásobně zvyšovat aktivitu chinonreduktasy v jaterních buňkách myši (Hepa 1c1c7). Pro jednotlivé látky se koncentrace nezbytné pro dvojnásobné zvýšení aktivity enzymu pohybovaly v rozmezí 1,8 až 10,1  $\mu\text{M}$ , přičemž lepších (nižších) hodnot bylo dosaženo použitím prenylovaných chalonů. Naproti tomu flavonoidy neobsahující prenylový nebo geranylový řetězec byly v tomto směru prakticky neúčinné. Je pravděpodobné, že kromě přítomnosti tohoto řetězce hraje opět roli i počet, druh a poloha jednotlivých substituentů u jednotlivých flavonoidů<sup>36</sup>.

#### *Inhibice růstu nádoru*

V případě, že selžou ochranné mechanismy spojené s metabolismem prokancerogenů a dojde k iniciaci buňky

a vzniku nádoru, existuje celá řada mechanismů schopných tento proces zpomalit nebo zcela zastavit. Z tohoto pohledu byly prenylované flavonoidy zkoumány s ohledem na jejich antiproliferační schopnosti.

Odhaduje se, že přibližně 18 % všech případů rakoviny souvisí s chronickými záněty<sup>37</sup>. Jedním z důvodů je nadměrná produkce tkáňových hormonů, především prostaglandinů a oxidu dusnatého. Tyto látky se podílejí na vzniku zánětlivých reakcí a iniciují formování krevních a lymfatických cév (angiogenesi), které následně slouží k zásobování nekontrolovatelně rostoucích buněk nádoru. Zvýšená tvorba prozánětlivých faktorů je způsobena aktivací regulačního jaderného faktoru  $\kappa\text{B}$ . Tento regulační protein následně umožní transkripci genu pro tvorbu enzymů ze skupiny cyklooxygenas (zejména induktivní formy COX-2), katalyzujících vznik prostaglandinů oxidací a cyklizací molekul kyseliny arachidonové. Narušená regulace tohoto děje může mít za následek nadměrnou produkci prostaglandinů, vznik chronických zánětů, nadměrnou proliferaci buněk a rozvoj rakovinného bujení<sup>38,39</sup>.

Jednou z možných cest, kterou v těchto případech prenylflavonoidy uplatňují své chemopreventivní vlastnosti, je právě inhibice funkce zmíněného jaderného faktoru  $\kappa\text{B}$  (cit.<sup>40</sup>). Jeho aktivace je závislá na vnitrobuněčném redox potenciálu (často je reakcí na poškození buněk volnými radikály), takže je zřejmé, že flavonoidy mohou, v důsledku svých antioxidačních vlastností, tento děj významným způsobem ovlivnit<sup>41</sup>. Významnější je však funkce xanthohumolu jako inhibitoru tvorby enzymů cyklooxygenasy1 (COX-1, konstitutivní enzym, EC 1.14.99.1,  $\text{IC}_{50}$  pro xanthohumol je 17  $\mu\text{M}$ ) a cyklooxygenasy2 (COX-2, induktivní enzym, EC 1.14.99.1,  $\text{IC}_{50}$  pro xanthohumol je 42  $\mu\text{M}$ )<sup>25</sup>.

Xanthohumol rovněž působí jako inhibitor vzniku oxidu dusnatého (NO), látky se silnými vasodilatačními účinky, která se významně podílí na rozšiřování cévního řečiště a tím na vzniku a vyživování nádoru<sup>42</sup>. Další nebezpečí oxidu dusnatého spočívá v reakci s volnými radikály za vzniku peroxydusitanových iontů, jejichž silné oxidační účinky mohou způsobit poškození buněčné membrány. V zásadě může být prenylflavonoidy inhibován přímo jeho vychytáváním či potlačením exprese enzymu iNOS (synthasa oxidu dusnatého, EC 1.14.13.39)<sup>37,42</sup>.

Přirozený ochranný mechanismus organismu proti nadměrné proliferaci buněk je apoptóza (řízená buněčná smrt), využívající bohatý enzymový aparát, do kterého patří zejména rozsáhlá skupina proteolytických enzymů (kaspas). Pro nádorové buňky je charakteristická značná rezistence vůči tomuto ději<sup>43</sup>. *In vitro* byla prokázána schopnost prenylflavonoidů (jmenovitě xanthohumolu a isoxanthohumolu) urychlovat uvolňování cytochromu c a aktivaci kaspas 3 a 7 u embryonálních fibroblastů myši (3T3-L1)<sup>44,45</sup>. Tato skutečnost kromě již zmíněných proapoptických vlastností naznačuje určité možnosti využití prenylovaných flavonoidů pro léčbu nebo zmírnění obezity. Experimentálně bylo také prokázáno, že xanthohumol *in vitro* působí antiproliferačně vůči buňkám karcinomu prsu (MCF-7,  $\text{IC}_{50}$  je 13  $\mu\text{M}$ ), tlustého střeva (HT-29)

a vaječnicků (A-2780,  $IC_{50}$  je  $0,52 \mu M$ )<sup>46</sup>.

Prenylflavonoidy mají rovněž schopnost zastavovat buněčný cyklus, a to především v S-fázi,  $G_1$  fázi a na jejich rozhraní<sup>38</sup>. Xanthohumol dokáže *in vitro* inhibovat aktivitu DNA polymerasy  $\alpha$  (EC 2.7.7.7,  $IC_{50}$  pro xanthohumol je  $23 \pm 3,2 \mu M$ )<sup>25</sup>, tím dochází ke zpomalení replikace DNA, a nádorové buňky se dále nedělí. DNA polymerasa  $\alpha$  je jediný eukaryotní enzym, který dokáže zahájit DNA syntézu *de novo*. Prenylflavonoidy rovněž inhibují funkci DNA-topoisomerasy (EC 5.99.1.2), která katalyzuje topologické změny v DNA, které jsou nezbytné pro její replikaci<sup>47</sup>. V pozdějším stádiu kancerogeneze se uplatňuje schopnost navodit ukončení buněčné diferenciaci v transformovaných buňkách.

### 3.4. Estrogenní vlastnosti

Klimaktérium (přechod) je přirozené období v životním cyklu ženy, kdy dochází k postupnému utlumování funkce vaječnicků a tím i k snižování produkce pohlavních hormonů, zejména estrogenů (17- $\beta$ -estradiol)<sup>48</sup>. Nedostatek hormonů má dopad například na úbytek kostní hmoty (osteoporóza), což vede k častějším zlomeninám. Dále dochází důsledkem tohoto poklesu ke zvýšení hodnot obsahu cholesterolu, což má za následek nárůst rizika kardiovaskulárních onemocnění. Menopauza je doprovázena řadou dalších nepříjemných symptomů, jako jsou návaly horka, pocení, poruchy spánku, časté změny nálad, závratě či deprese<sup>49</sup>.

Jedno z možných řešení těchto problémů by mohlo spočívat v dietě zajišťující dostatečný přísun fytoestrogenů, které vykazují obdobnou biologickou (estrogenní) aktivitu jako samičí pohlavní hormony<sup>50</sup>.

Chmel je považován za velmi bohatý zdroj přírodních fytoestrogenů<sup>51</sup>. Dříve byly jeho estrogenní účinky přisuzovány xanthohumolu, ovšem novější studie naznačují, že tato látka, jinak velice biologicky aktivní, nevykazuje významnou estrogenní aktivitu<sup>8,52</sup>. Stejně je tomu také u ostatních prenylovaných chalconů chmele. Jejich význam spočívá ve skutečnosti, že isomerací prenylchalconů v průběhu trávicího procesu vznikají odpovídající prenylflavanony, což jsou prakticky bez výjimky látky estrogenně aktivní<sup>15</sup>. Isomerací chalconu desmethylxanthohu-

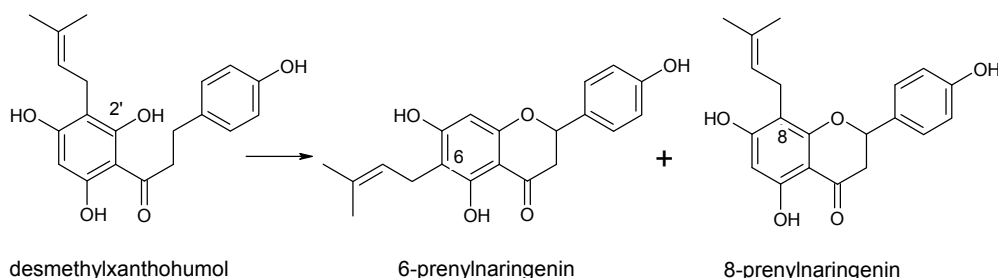
molu (obr. 4) tak vzniká 8-prenylnaringenin, který je považován za jeden z nejučinnějších dosud izolovaných fytoestrogenů. Tato sloučenina, vyskytující se ve chmelu v koncentraci kolem  $100 \text{ mg kg}^{-1}$  (cit.<sup>53</sup>), vykazuje přibližně stokrát vyšší aktivitu než fytoestrogen genistein<sup>54</sup>. Koncentrace potřebná k dosažení 50% jejího maximálního estrogenního vlivu ( $EC_{50}$ ) byla stanovena u 8-prenylnaringenu 4,4 nM, zatímco  $EC_{50}$  17- $\beta$ -estradiolu je 0,82 nM (cit.<sup>55</sup>). Estrogenní účinky chmelových prenylflavonoidů klesají v řadě 8-prenylnaringenin  $\gg$  6-prenylnaringenin  $\gg$  8-geranylaringenin a 6,8-diprenylnaringenin<sup>52</sup>. Slabé estrogenní účinky byly prokázány rovněž u isoxanthohumolu, který navíc během trávení podléhá demethylaci právě na 8-prenylnaringenin<sup>15</sup>, což významně zvyšuje estrogenní potenciál chmele a zejména piva, ve kterém se isoxanthohumol vyskytuje v koncentracích až okolo  $3,5 \text{ mg l}^{-1}$  (cit.<sup>3</sup>).

Mechanismus účinku spočívá v aktivaci estradiolových receptorů, jež jsou známy ve dvou subtypech: typ ER $\alpha$  a ER $\beta$ . 8-Prenylnaringenin má přibližně dvakrát větší afinitu k estrogennímu receptoru ER $\alpha$  a je ve vztahu k tomuto receptoru jen asi 70 $\times$  méně aktivní než 17- $\beta$ -estradiol<sup>54</sup>.

Fytoestrogeny vykazují kromě estrogenního účinku také účinky antiestrogenní, a to kompetitivní inhibicí zabraňující navázání estrogenu na receptor. Tento efekt je závislý na mnoha faktorech, například na koncentraci fytoestrogenů a endogenních estrogenů<sup>50</sup>. Vliv má věk (antiestrogenní účinky se projevují především před menopausou, kdy je hladina endogenního estrogenu vysoká), zdravotní stav a pohlaví subjektu.

Účinek fytoestrogenů se nemusí projevovat pouze interferencí s těmito estrogenními receptory, ale mohou ovlivňovat aktivitu různých enzymů. Významná je interference s enzymem aromatasou (EC 1.14.14.1), která reguluje hladinu estradiolu v krvi prostřednictvím katalýzy reakce přeměňující androgeny na estrogény (z androstenedionu a testosteronu)<sup>40</sup>.

Nedostatečná produkce estradiolu je v lékařské praxi často kompenzována náhradní hormonální terapií, spočívající v aplikaci poměrně vysokých dávek hormonů<sup>55</sup>. Tato léčba, která na jednu stranu významně eliminuje negativní příznaky klimakteria a snižuje riziko některých kardiovaskulárních onemocnění, může mít ovšem negativní



Obr. 4. Isomerace desmethylxanthohumolu na estrogenně aktivní prenylnaringeniny

dopady zejména v souvislosti se zvýšeným rizikem výskytu karcinomu prsu a dělohy<sup>50,56</sup> a zvýšeným rizikem vzniku trombózy v důsledku zvýšení srážlivosti krve<sup>57</sup>. Naproti tomu nebyly prozatím u fytoestrogenů prokázány žádné negativní vedlejší účinky ani v případě poměrně vysokých dávek<sup>4</sup>. I přes výrazně slabší (o tři až čtyři řády) estrogenní vlastnosti by se tak mohly tyto látky stát významným doplňkem konvenční léčby menopauzálních problémů<sup>2</sup>.

### 3.5. Další pozitivní zdravotní účinky

#### *Antibakteriální a antivirotické vlastnosti*

Prenylované flavonoidy působí prokazatelně antiinfekčně proti celé řadě mikroorganismů, zahrnujících bakterie, viry, plísňe i protozoa<sup>58</sup>. Bylo zjištěno, že xanthohumol inhibuje růst gram pozitivních bakterií *Staphylococcus aureus*<sup>59</sup>, a *Streptococcus mutans*, která se podílí na infekcích dutiny ústní a vzniku zubního kazu<sup>60</sup>. Nejnižší koncentrace, schopná zabránit viditelnému nárůstu zubního plaku způsobenému bakterií *Streptococcus mutans* byla 35,3  $\mu\text{M}$  (cit.<sup>60</sup>). V souvislosti s případným využitím v hygieně ústní dutiny je ovšem třeba zmínit jen omezenou použitelnost většiny chmelových extraktů, zejména v souvislosti s jejich hořkou chutí.

Antivirotická aktivita xanthohumolu v kombinaci s interferonem  $\alpha$ -2b byla testována vůči hovězímu viru způsobujícímu průjem (bovine viral diarrhoea virus – BVDV E2), který vykazuje značnou podobnost s virem způsobujícím lidskou hepatitidu typu C. Bylo prokázáno, že přidávek xanthohumolu zesiluje antivirotické účinky interferonu už při koncentraci 3,13  $\mu\text{g ml}^{-1}$  (cit.<sup>61</sup>). Byla také publikována rozsáhlá studie, věnující se sledování antivirotických vlastností nejvýznamnějších chmelových látek ( $\alpha$ - a  $\beta$ -hořké kyseliny, silice, iso-hořké kyseliny a prenylované flavonoidy). Ze jmenovaných složek byla prokázána antivirotická aktivita pouze u xanthohumolu, isoxanthohumolu a iso- $\alpha$ -hořkých kyselin, zejména vůči viru oparu (herpes simplex virus – HSV 1 a HSV 2), cytomegaloviru (CMV), rhinoviru a už zmíněnému BVD viru<sup>62</sup>. Práce čínských autorů naznačuje také určitou aktivitu xanthohumolu ve vztahu k inhibici replikace viru HIV-1, i když doposud nebylo upřesněno, jakým mechanismem k tomu dochází<sup>63</sup>.

#### *Využití vlastností prenylflavonoidů v kosmetice*

Zmíněné pozitivní zdravotní účinky prenylovaných flavonoidů i dalších složek chmelové rostliny nalézají v poslední době uplatnění, kromě klasické medicíny, také v kosmetickém průmyslu.

Pozornost je věnována zejména jejich antioxidačním a protizánětlivým vlastnostem, kterých by bylo možno využít pro ochranu pleti před stárnutím<sup>64</sup> a baktericidním účinkům, díky kterým by se mohly začít využívat jako složky prostředků pro léčbu akné (acne vulgaris)<sup>65</sup>.

## 4. Závěr

I přes obrovský rozmach, který zažívá vývoj a výroba nových, zcela syntetických léčiv, si rostliny zachovávají svoji nezastupitelnou roli zdroje řady sekundárních metabolitů se specifickými terapeutickými vlastnostmi. Mezi tyto rostliny patří také chmel, jehož samičí hlávky obsahují unikátní látky ze skupiny prenylovaných flavonoidů. Tyto sloučeniny již byly zkoumány s ohledem na své antioxidační, antikancerogenní, antitrombotické a estrogenní účinky a získané výsledky prokazují jejich jednoznačné pozitivní vlastnosti. Zvláštní pozornost zasluhují prenylflavonoidy pro své antikancerogenní vlastnosti. Jsou schopny pozitivně ovlivňovat řadu dějů v průběhu kancerogeneze, počínaje inhibicí aktivace prokancerogenů, až po schopnost zpomalovat růst již vzniklého nádoru. Velká pozornost je věnována také estrogenním vlastnostem jednoho z nejsilnějších doposud známých fytoestrogenů – 8-prenyl-naringenin, který je již součástí některých potravních doplňků pro zmírnění obtíží žen během menopausy. Lze tedy očekávat, že v budoucnu prenylované flavonoidy naleznou uplatnění v celé řadě oborů humánní medicíny.

*Tato práce vznikla za finanční podpory MZe ČR (QI111B053).*

## LITERATURA

- Blumenthal M.: *The complete German Commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines*. American Botanical Council, Thieme, Austin 1998.
- Zanolli P., Zavatti M.: *J. Ethnopharmacol.* 116, 383 (2008).
- Magalhães P. J., Carvalho D. O., Cruz J. M., Guido L., F., Barros A. A.: *Nat. Prod. Commun.* 4, 591 (2009).
- Stevens J. F., Page J. E.: *Phytochemistry* 65, 1317 (2004).
- Velišek J.: *Chemie potravin*. Osis, Tábor 1999.
- Briggs D. E., Boulton C. A., Brookes P. A., Stevens R.: *Brewing: Science and Practise*. Woodhead Publishing, Cambridge 2004.
- Verzele M., Stockx J., Fontijn F., Anteunis M.: *Bull. Soc. Chim. Belg.* 66, 452 (1957).
- Hofta P., Dostálek P., Basařová G.: *Chem. Listy* 98, 825 (2004).
- Possemiers S., Verstraete W., Van De Wiele T., v knize: *Beer in Health and Disease Prevention* (Preedy V. R., ed.), kap. 74. Elsevier, San Diego 2009.
- Nikolic D., Yongmei L., Chadwick L. R., Van Breen R. B.: *Pharm. Res.* 23, 864 (2006).
- Yilmazer M., Stevens J. F., Buhler D. R.: *FEBS Lett.* 491, 252 (2001).
- Guo J., Nikolic D., Chadwick L. R., Pauli G. F., Van Breen R.: *Drug Metab. Dispos.* 34, 1152 (2006).
- Nookandeh A., Frank N., Steiner F., Ellinger R., Schneider B., Gerhäuser C., Becker H.: *Phytochemis-*

- try 65, 561 (2004).
14. Possemiers S., Heyerick A., Robbens V., De Keukeleire D., Verstraete W.: *J. Agric. Food Chem.* 53, 6281 (2005).
  15. Possemiers S., Bolca S., Grootaert C., Heyerick A., Decroos K., Dhooge W., De Keukeleire D., Rabot S., Verstraete W., Van De Wiele T.: *J. Nutr.* 136, 1862 (2006).
  16. Čepička J., Karabín M.: *Chem. Listy* 96, 90 (2002).
  17. Basařová G., Šavel J., Basař P., Lejsek T.: *Přívodství*. Vydavatelství VŠCHT, Praha 2010.
  18. Cook C. N., Samman S.: *J. Nutr. Biochem.* 7, 66 (1996).
  19. Pietta G. P.: *J. Nat. Prod.* 63, 1035 (2000).
  20. Réblová Z.: *Chem. Listy* 105, 667 (2011).
  21. Cooke M. S., Evans M. D., Dizdaroglu M., Lunec J.: *FASEB J.* 17, 1195 (2003).
  22. Manda G., Nechifor M. T., Neagu T. M.: *Curr. Chem. Biol.* 3, 22 (2009).
  23. Mladěnka P., Zatloukalová L., Filipický T., Hrdina R.: *Free Radical Biol. Med.* 49, 963 (2010).
  24. Aslan M., Özben T.: *Curr. Alzheimer Res.* 1, 111 (2004).
  25. Gerhäuser C., Alt A., Heiss E., Gamal-Eldeen A., Klimo K., Knauff J., Neumann I., Scherf H., Frank N., Bartsch H., Becker H.: *Mol. Cancer Ther.* 1, 959 (2002).
  26. Miranda C. L., Stevens J. F., Ivanov V., McCall M., Frei B., Deinzer M. L., Buhler D. R.: *J. Agric. Food Chem.* 48, 3876 (2000).
  27. Cibíková P., Šturdíková M., Maruna M.: *Chem. Listy* 104, 12 (2010).
  28. Gerhäuser C.: *Eur. J. Cancer* 41, 1941 (2005).
  29. Knejzlík Z., Káš J., Ruml T.: *Chem. Listy* 94, 913 (2000).
  30. Moon Y. J., Wang X., Morris M. E.: *Toxicol. In Vitro* 20, 187 (2006).
  31. Miranda C. L., Yang Y. H., Henderson M. C., Stevens J. F., Santana-Rios G., Deinzer M. L., Buhler D. R.: *Drug Metab. Dispos.* 28, 1297 (2000).
  32. Plazar J., Žegura B., Lah T. T., Filipič M.: *Mutat. Res.* 638, 1 (2007).
  33. Ferik F., Huber W. W., Filipič M., Bichler J., Haslinger E., Mišík M., Nersesyan A., Grasl-Kraupp B., Žegura B., Knasmüller S.: *Mutat. Res.* 691, 17 (2010).
  34. Nozawa H., Kondo K., v knize: *Beer in Health and Disease Prevention* (Preedy V. R., ed.), kap. 65. Elsevier, San Diego 2009.
  35. Henderson M. C., Miranda C. L., Stevens J. F., Deinzer M. L., Buhler D. R.: *Xenobiotica* 30, 235 (2000).
  36. Miranda C. L., Aponso G. L. M., Stevens J. F., Deinzer M. L., Buhler D. R.: *Cancer Lett.* 149, 21 (2000).
  37. Gerhäuser C., v knize: *Beer in Health and Disease Prevention* (Preedy V. R., ed.), kap. 68. Elsevier, San Diego 2009.
  38. Ramos S.: *Mol. Nutr. Food Res.* 52, 507 (2008).
  39. Araújo J. R., Gonçalves P., Martel F.: *Nutr. Res.* 31, 77 (2011).
  40. Monteiro R., Faria A., Azevedo I., Calhau C.: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 105, 124 (2007).
  41. Ramos S.: *J. Nutr. Biochem.* 18, 427 (2007).
  42. Nozawa H., Zhao F., Kondo K., v knize: *Beer in Health and Disease Prevention* (Preedy V. R., ed.), kap. 77. Elsevier, San Diego 2009.
  43. Ficková M., Nagy M.: *Chem. Listy* 101, 131 (2007).
  44. Yang J., Della-Fera M. A., Rayalam S., Baile C. A.: *Apoptosis* 12, 1953 (2007).
  45. Deeb D., Gao X., Jiang H., Arbab A. S., Dulchavsky S. A., Gautam S. C.: *Anticancer Res.* 30, 3333 (2010).
  46. Miranda C. L., Stevens J. F., Helmrich A., Henderson M. C., Rodriguez R. J., Yang Y. H., Deinzer M. L., Barnes D. W., Bughler D. R.: *Food Chem. Toxicol.* 37, 271 (1999).
  47. Ross J. A., Kasum Ch. M.: *Annu. Rev. Nutr.* 22, 19 (2002).
  48. Lobo R. A., Kelsey J. L., Marcus R.: *Menopause. Biology and Pathobiology*. Academic Press, Orlando 2000.
  49. Lapčik O., Sosvorová L.: *Interní Med.* 13, 38 (2011).
  50. Moravcová J., Kleinová T.: *Chem. Listy* 96, 282 (2002).
  51. Kuřec M., Hofta P., Dostálek P.: *Kvasny Prum.* 10 (51), 342 (2005).
  52. Milligan S. R., Kalita J. C., Pocock V., Kauter V. V., Stevens J. F., Deinzer M. L., Rong H., De Keukeleire D.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 4912 (2000).
  53. Milligan S. R., v knize: *Beer in Health and Disease Prevention* (Preedy V. R., ed.), kap. 72. Elsevier, San Diego 2009.
  54. Schaefer O., Humpel M., Fritzeimer K. H., Bohlmann R., Schleuning W. D.: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 84, 359 (2003).
  55. Milligan S., Kalita J., Pocock V., Heyerick A., De Cooman L., Rong H., De Keukeleire D.: *Reproduction* 123, 235 (2002).
  56. Effenberger K. E., Westendorf J., v knize: *Beer in Health and Disease Prevention* (Preedy V. R.), kap. 74. Elsevier, San Diego 2009.
  57. Van Hylckama Vlieg A., Mideldorp S.: *J. Thromb. Haemostasis* 9, 257 (2011).
  58. Gerhäuser C.: *Mol. Nutr. Food Res.* 49, 827 (2005).
  59. Mizobuchi S., Sato Y.: *Agric. Biol. Chem.* 48, 2771 (1985).
  60. Bhattacharya S., Virani S., Zavro M., Haas G. J.: *Economic Botany* 57, 118 (2003).
  61. Zhang N., Liu Z., Han Q., Chen J., Lv Y.: *Phytomedicine* 17, 310 (2010).
  62. Buckwold V. E., Wilson R. J. H., Nalca A., Beer B. B., Voss T. G., Turpin J. A., Buckheit R. W., Wei J., Wenzel-mathers M., Walton E. M., Smith R. J., Pallansch M., Ward P., Wells J., Chuvala L., Sloane S., Paulman R., Russel J., Hartman T., Ptak R.: *Antiviral Res.* 61, 57 (2004).
  63. Wang Q., Ding Z., Liu J., Zheng Y.: *Antiviral Res.* 64, 189 (2004).



64. Philips N., Bynum D., Hwang H.: Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents *Med. Chem.* 9, 142 (2010).
65. Yamaguchi N., Satoh-Yamaguchi K., Ono M.: *Phyto-medicine* 16, 369 (2009).

**M. Karabín, T. Hudcová, L. Jelínek, and P. Dostálek** (*Department of Biotechnology, Institute of Chemical Technology, Prague*): **The Importance of Hop Prenylflavonoids for Human Health**

In recent years, a growing interest in health-promoting effects of hop constituents has been observed. Xanthohumol is a hop prenylated chalcone, which shows a wide range of biological activities such as antioxidant, anticarcinogenic, antimicrobial and estrogenic. Most interesting findings obtained with xanthohumol and other prenylated hop flavonoids in preclinical and clinical studies are summarized. The review is primarily focused on the effects on human health. Biosynthesis of prenylated flavonoids in plants and their biotransformations in humans are also mentioned.