

Roślinne glikozydy irydoidowe: właściwości biologiczne i potencjał farmakologiczny

STRESZCZENIE

Glikozydy irydoidowe stanowią grupę roślinnych metabolitów wtórnych o szerokim spektrum aktywności biologicznej i potencjalnym znaczeniu farmakologicznym. Ich działanie opiera się na oddziaływaniu z organizmem człowieka i regulowaniu jego funkcjonowania na poziomie molekularnym. Glikozydy irydoidowe stanowią grupę roślinnych metabolitów wtórnych o zróżnicowanej budowie chemicznej i szerokim spektrum aktywności biologicznej. Praca ma charakter przeglądowy i omawia strukturę, biosyntezę, właściwości biologiczne oraz potencjał farmakologiczny roślinnych glikozydów irydoidowych. Uwzględniono ich występowanie w świecie roślin, podstawy strukturalne, główne szlaki biosyntezy wywodzące się z IPP i DMAPP, w tym dobrze scharakteryzowany szlak sekoirydoidów oraz słabiej poznana ścieżkę prowadzącą m.in. do aukubiny i katalpolu. Zestawiono najważniejsze aktywności biologiczne irydoidów, obejmujące działanie przeciwbakteryjne, przeciwzapalne, neuroprotektoryjne, gastroprotektoryjne i przeciwnowotworowe, z wyraźnym rozróżnieniem danych pochodzących z badań *in vitro*, modeli zwierzęcych oraz ograniczonych badań klinicznych. Podkreślono, że większość dostępnych danych ma charakter przedkliniczny, natomiast liczba badań klinicznych pozostaje niewielka z uwagi na niską biodostępność części związków, zmienną stabilność chemiczną, brak standaryzacji ekstraktów oraz trudności w przeniesieniu wyników z modeli eksperymentalnych do praktyki klinicznej.

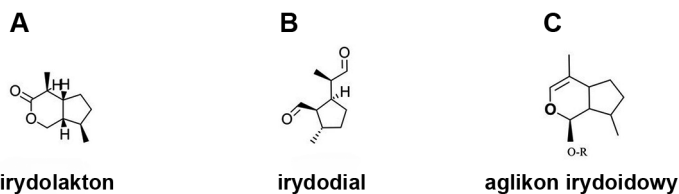
WPROWADZENIE

DEFINICJA I CHARAKTERYSTYKA BIOCHEMICZNA GLIKOZYDÓW IRYDOIDOWYCH

Glikozydy irydoidowe to grupa związków chemicznych zaliczanych do monoterpenoidów. Do chwili obecnej znanych jest ich ponad 600 z 57 rodzin roślin i są one obecne u np.: *Plantaginaceae* (babkowate), *Verbenaceae* (werbenowate), *Rubiaceae* (marzanowate), *Apocynaceae* (toinowate), *Genianaceae* (goryczkowate), *Scrophulariaceae* (trędownikowate), a także w niektórych gatunkach oliwek (*Olea europaea*) [1, 2]. Całkowita liczba zidentyfikowanych struktur irydoidowych, obejmujących również pochodne i związki niesklasyfikowane jako typowe glikozydy, przekracza 3000 [3]. Pierwszym, wyizolowanym w 1853 roku irydoidem była verbenalina (kornina) z derenia *Cornus* (*Cornaceaceae*) [1]. Natomiast jedno z pierwszych doniesień na temat obecności irydoidów u zwierząt pochodzi z pracy Bohlmana i Zdero (1986). Autorzy przebadali różne gatunki zwierząt, w tym mięczaki, skorupiaki, ryby, owady i stwierdzili obecność irydoidów w ich organizmach [4]. Termin „irydoidy” pochodzi od związków wyizolowanych z wydzieliny obronnej mrówek australijskich *Iridomyrmex detectus*, zawierającej irydolakton i irydodial [5] (Ryc.1A i B).

U roślin irydoidy występują przede wszystkim jako glikozydy, najczęściej związane z glukozą (O-D-glikozydy) i pełnią funkcje obronne przeciwko roślinożercom, ponieważ mają gorzki smak. Występują w zielonych częściach roślin, głównie w liściach i młodych pędach, a czasami także w owocach i rzadziej w kielkach [6]. Glikozydy irydoidowe składają się z dwóch głównych części: aglikonu irydoidowego oraz reszt cukrowych, które są związane z aglikonem za pomocą wiązań glikozydowych.

Aglikon irydoidowy składa się z pierścienia cyklopentanowego, który stanowi podstawę struktury, z przyczepioną



Rycina 1. Wzory strukturalne podstawowych irydoidów. A – irydolakton, B – irydodial, C pierścień cyklopentanowy aglikonu irydoidowego. Wzory powstały przy użyciu oprogramowania Chemdoodle (<https://www.chemdoodle.com/>).

dr hab. Ewa Młodzińska-Michta¹✉,

Natalia Gaik²

¹Zakład Fizjologii Molekularnej Roślin, Uniwersytet Wrocławski, Wrocław

²Zakład Farmakologii, Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja, Polska Akademia Nauk, Kraków

<https://doi.org/10.18388/wbg5q048>

✉ Autor korespondencyjny:

ewa.mlodzinska-michta@uwr.edu.pl

Słowa kluczowe: aktywność przeciwzapalna; biosynteza monoterpenoidów glikozydy irydoidowe; sekoirydoidy

Wykaz skrótów: ACC – karboksylaza acetylo-CoA; AGE/RAGE – końcowe produkty zaawansowanej glikacji / receptor końcowych produktów zaawansowanej glikacji; AMPK – kinaza białkowa aktywowana przez AMP; BDNF – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego; COX-2 – cyklooksigenaza-2; DMAPP – dimetyloallilodifosforan; DSS – siarczan dekstranu sodowego; IPP – difosforan izopentenylu; JAK/STAT – szlak kinaz Janusowych i przekaźników sygnału oraz aktywatorów transkrypcji; NF-κB – jądrowy czynnik transkrypcyjny κB

przy nim grupą aldehydową oraz resztami alkoholowymi (Ryc. 1C). Badania dotyczące glikozydów irydoidowych prowadzone były już w XX wieku. Od tego czasu wiele prac naukowych opisuje budowę chemiczną, podział na grupy na podstawie struktury aglikonu, pochodzenie oraz działanie farmakologiczne tych związków. Do tej pory zostały potwierdzone badaniami *in vitro* i *in vivo* takie oddziaływania na organizm człowieka jak: moczopędne, przeciwzapalne, antyoksydacyjne, przeciwłękowe, przeciwbólowe, hepatoprotekcyjne, a nawet przeciwnowotworowe [6]. Właściwości prozdrowotne irydoidów wynikają głównie z ich działania przeciwutleniającego i przeciwzapalnego.

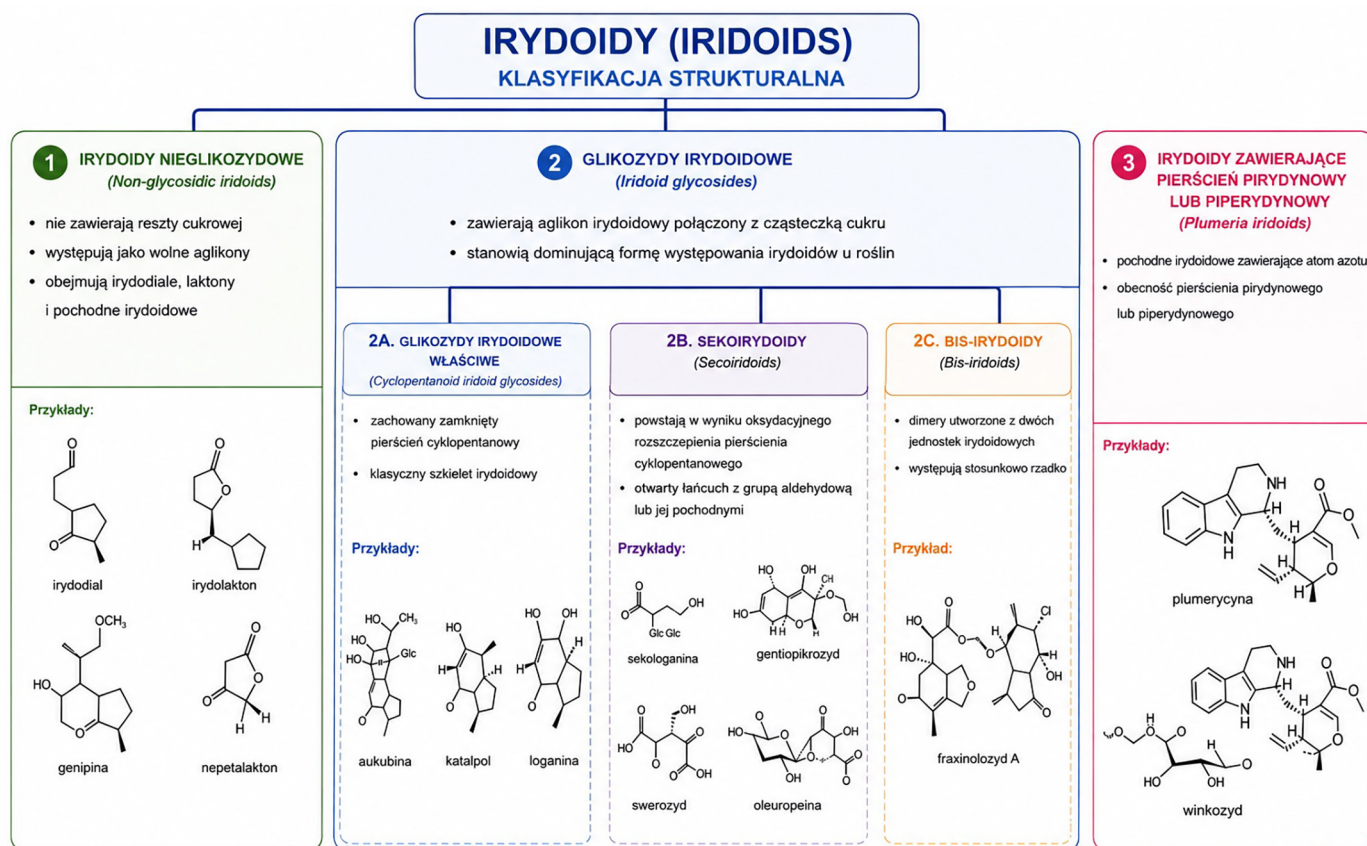
Pod względem strukturalnym irydoidy można podzielić na kilka grup. Pierwszą stanowią glikozydy irydoidowe, obejmujące m.in. irydoidy karbocykliczne, takie jak katalpol i loganina, oraz sekoirydoidy, np. sekologaninę. Drugą grupę tworzą irydoidy nieglikozydowe, w tym irydodiale, takie jak aukubigenina i genipina, oraz laktony irydoidowe, np. irydomyrmektyna i nepetalakton. Odrębną kategorię stanowią irydoidy zawierające pierścień pirydynowy lub piperydynowy, m.in. plumerycyna i winkozyd, określane w literaturze jako „*Plumeria iridoids*” (Ryc. 2) [7, 8].

SZLAKI BIOSYNTETY

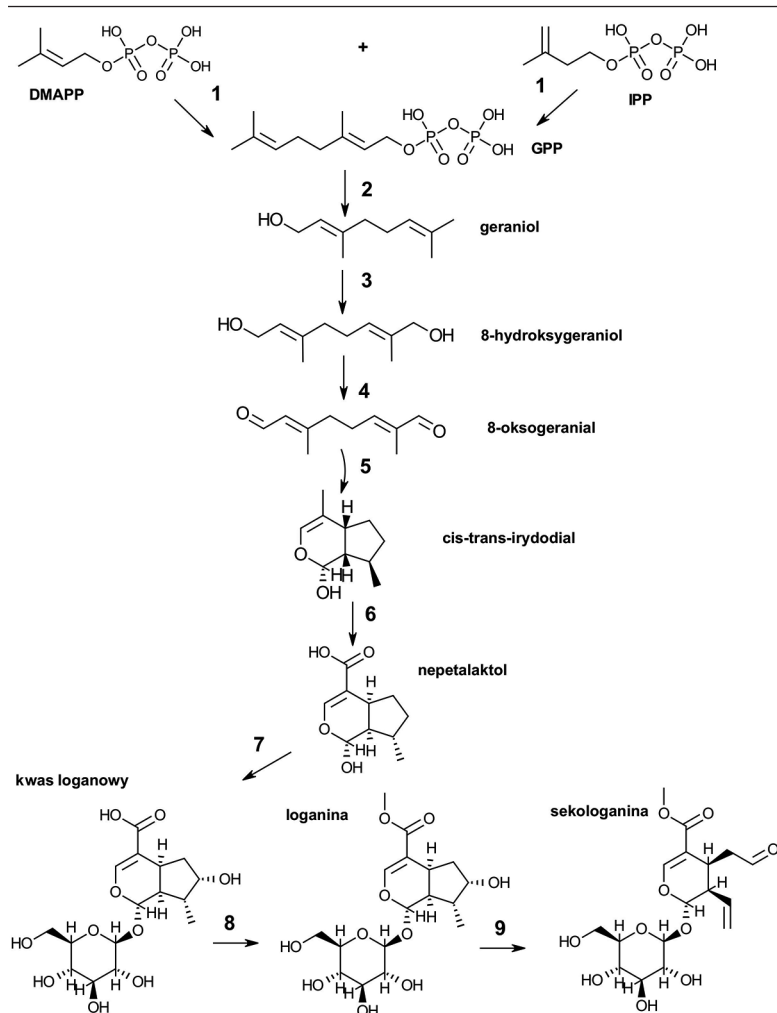
Irydoidy są pochodnymi difosforanu izopentenyłu (IPP) oraz jego izomeru dimetyloallilodifosforanu (DMAPP). W roślinach wyższych, IPP powstaje zarówno poprzez ścieżkę

2-C-metylo-D-erytrytolu-4-fosforanu (MEP) w plastydach, jak i w cytozolu poprzez kwas mewalonowy (MVA). I chociaż eksperymenty wskazują na istnienie interakcji między ścieżkami MVA i MEP w procesie biosyntezy terpenoidów u niektórych gatunków, to jednak przyjmuje się, że poprzez MEP powstają głównie monoterpenny, diterpenny, łańcuchy prenylowe chlorofilów i karotenoidów, a także fitohormony np. kwas abscysynowy, cytokiny i gibereliny. Natomiast ścieżka MVA głównie prowadzi do syntezy steroli, seskwiterpenoidów i ubichinonów [9].

Obecne dane wskazują na współistnienie co najmniej dwóch odrębnych dróg biosyntezy irydoidów, określanych jako szlak I i szlak II [25]. Szlak I, nazywany również szlakiem sekoirydoidów, prowadzi od irydodialu przez kwas deoksyloganowy, loganinę i sekologaninę do złożonych alkaloidów indolowych. Irydoidy powstające w tej drodze, takie jak asperulozyd, genipozyd i kwas genipozydowy, są szczególnie charakterystyczne dla rodziny *Rubiaceae* [11]. Drugi szlak obejmuje biosyntezę dekarboksylowanych irydoidów, prowadzącą do aukubiny i katalpolu. Opisano go m.in. u *Plantaginaceae* i *Scrophulariaceae*, jednak jego regulacja genetyczna i molekularna pozostaje znacznie słabiej poznana niż w przypadku szlaku sekoirydoidowego [25]. Najpełniej poznany szlak I scharakteryzowano u barwinka różowego (*Catharanthus roseus*), będącego źródłem monoterpennydowych alkaloidów indolowych, m.in. winkrystyny i winblastyny, wykorzystywanych w terapii przeciwnowotworowej. W tym szlaku DMAPP i IPP tworzą difosforan



Rycina 2. Klasyfikacja strukturalna irydoidów na podstawie ich budowy chemicznej. Wzory powstały przy użyciu oprogramowania Chemdoodle (<https://www.chemdoodle.com/>).



Rycina 3. Szlak I biosyntezy irydoidów zidentyfikowany u barwinka różowego (*Catharanthus roseus*). Numery 1-10 wskazują kolejność reakcji enzymatycznych, wzory powstały przy użyciu oprogramowania Chemdoodle (<https://www.chemdoodle.com/>).

geranylu, który następnie przekształcany jest do geraniolu, 8-hydroksygeraniolu, 8-oksogeraniolu, irydodialu, nepetalaktolu, kwasu 7-deoksyloganowego, kwasu loganowego, loganiny i sekologaniny (Ryc.3). Reakcje te obejmują utlenianie, redukcję, cyklizację, glikozylację, metylację oraz oksydacyjne rozszczepienie pierścienia cyklopentanowego i wymagają udziału około 10 enzymów [7]. Dodatkowo u *Rehmannia glutinosa* (Remania kleista) zaproponowano prawie 500 sekwencji EST reprezentujących 21 rodzin genów potencjalnie związanych z biosyntezą irydoidów [12]. W szlaku I, alternatywnie zwanym szlakiem sekoirydoidów, z irydodialu powstają poprzez kwas deoksyloganowy, logaininę i sekologaininę złożone alkaloidy indolowe - sekoirydoidy. Irydoidy z tego szlaku, takie jak asperulozyd, genipozyd i kwas genipozydowy, występują głównie w rodzinie marzanowatych [10].

Drugim szlakiem jest ścieżka biosyntezy dekarboksylowanych irydoidów, prowadząca do powstania aukubiny i katalpolu. Ta droga została opisana dla rodziny babkowatych i trędownikowatych, jednak nie jest tak dobrze poznana jak szlak I, a wiedza na temat regulacji na poziomie genetycznym i molekularnym jest bardzo fragmentaryczna [25]. Szlak sekoirydoidowy rozpoczyna się od reakcji pi-

rofosforanu dimetyloallilu z pirofosforanem izopentenyłu tworząc difosforan geranylu, który następnie przekształcany jest w geraniol przy udziale syntazy geraniolu. Geraniol przechodzi w 8-hydroksygeraniol, a reszta diolowa tego związku jest utleniana do dialdehydu, dając 8-oksogeraniol. Obie reakcje utleniania katalizuje oksydaza 8-geraniolu. 8-oksogeraniol ulega reakcji cyklizacji (reakcja Diels-Aldera lub reakcja Michaela), co prowadzi do powstania cis/trans irydodialu, a z niego nepetalaktolu. Z nepetalaktolu poprzez kwas 7-deoksyloganetowy tworzony jest następnie kwas loganowy, który po metylacji przekształca się w logaininę. W końcowym etapie loganina po oksydacyjnym rozszczepieniu pierścienia cyklopentanowego zostaje przekształcona w sekologaininę (Ryc.3). W tych wszystkich reakcjach prowadzących do powstania sekologaininy bierze udział około 10 enzymów katalizujących reakcje utleniania, redukcji, cyklizacji, glikozylacji, metylacji oraz rozszczepienia pierścienia cyklopentanowego [7]. Ponadto, zaproponowano łącznie prawie 500 sekwencji EST (ang. *Expression Sequence Tag*), reprezentujących 21 rodzin genów, które są potencjalnie zaangażowane w biosyntezę irydoidów zidentyfikowanych u *Rehmannia glutinosa* [11].

W szlaku II irydodial jest przekształcany w irydodial, a następnie w kwas deoksyloganowy. Kwas deoksyloganowy ulega przekształceniu w kwas genipozydowy. Z kwasu genipozydowego powstaje bartiozyd będący bezpośrednim prekursorem aukubiny i katalpolu [10] (Ryc. 4). Ścieżka biosyntezy katalpolu została opisana przez Damtofta w 1994 roku dzięki eksperymentom z podawaniem znakowanych prekursorów, a nazwana „szlakiem II” przez Jensena [12].

WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNE GLIKOZYDÓW IRYDROIDOWYCH

Glikozydy irydoidowe wykazują zróżnicowane aktywności biologiczne, ale poziom wiarygodności dostępnych danych nie jest jednakowy dla wszystkich efektów. Najwięcej dowodów pochodzi z badań *in vitro* oraz modeli zwierzęcych, natomiast dane kliniczne są nieliczne i dotyczą głównie wybranych związków, zwłaszcza katalpolu i preparatów zawierających harpagozyd. Najczęściej opisywane efekty obejmują działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, przeciwbakteryjne, neuroprotektoryjne, gastroprotektoryjne i przeciwnowotworowe. Na poziomie molekularnym powtarzają się przede wszystkim modulacja NF-κB, MAPK, JAK/STAT, STAT3/NF-κB, AMPK/PI3K/Akt, regulacja cytokin prozapalnych, hamowanie stresu oksydacyjnego oraz wpływ na apoptozę i integralność bariery jelitowej [14-19].

AKTYWNOŚĆ PRZECIWBAKTERYJNA

Irydoidy glikozydowe stanowią grupę związków chemicznych, które wykazują obiecujące właściwości antybakteryjne. Badania naukowe przeprowadzone w ostatnich latach skupiły się na identyfikacji i ocenie aktywności tych związków w walce z bakteriami, które są przyczyną wielu chorób zakaźnych. Doniesienia eksperymentalne wskazują na aktywność przeciwbakteryjną irydoidów zarówno wo-

bec bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych. Przykładowo, irydoidy glikozydowe takie jak aukubina, katalpol i harpagozyd wykazują działanie antibakteryjne wobec bakterii Gram-dodatnich, takich jak *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes* [13-15].

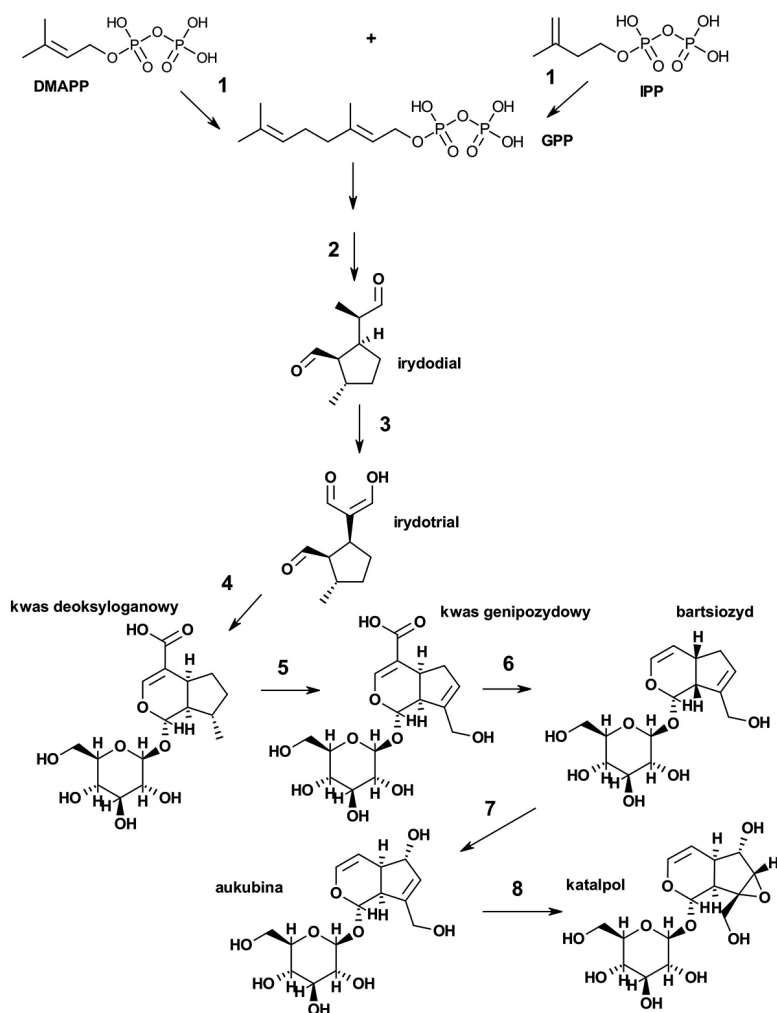
Z kolei genipozyd, loganina i swerozyd są skuteczne przeciwko bakteriom Gram-ujemnym, takim jak *Escherichia coli* (pałeczka okrężnicy) i *Pseudomonas aeruginosa* (pałeczka błękitnej). *Escherichia coli* jest naturalnym składnikiem mikrobioty jelitowej człowieka, jednak niektóre szczepy patogenne mogą wywoływać zakażenia układu moczowego, biegunki, zapalenie jelit oraz posocznice. *Pseudomonas aeruginosa* jest oportunistycznym patogenem odpowiedzialnym za zakażenia ran, oparzeń, płuc oraz dróg moczowych, szczególnie u pacjentów z obniżoną odpornością. Aukubina wykazuje aktywność przeciwbakteryjną wobec bakterii Gram-dodatnich, co sugeruje potencjalne zastosowanie w leczeniu zakażeń skóry, takich jak trądzik i liszajec zakaźny [14,15]. Badania wykazały również, że aukubina hamuje wzrost *Staphylococcus aureus* (gronkowca złocistego), bakterii odpowiedzialnej za liczne zakażenia skóry i tkanek miękkich, zakażenia ran pooperacyjnych, zapalenie płuc oraz zakażenia szpitalne wywoływane przez szczepy odporne na antybiotyki, w tym MRSA [16]. Aukubina wyekstrahowana z liści *Eucommia ulmoides* wyraźnie hamowała wzrost *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus* [17].

Genipozyd wykazuje aktywność przeciwbakteryjną wobec *Helicobacter pylori* (pałeczki *Helicobacter pylori*), bakterii odpowiedzialnej za przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka, chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy oraz zwiększone ryzyko rozwoju raka żołądka [13]. Ekstrakty z surowców bogatych w irydoidy, w tym związki raportowane analitycznie jako loganina, wykazują aktywność przeciwbakteryjną m.in. wobec bakterii Gram-ujemnych, takich jak *Salmonella enterica* (pałeczka salmonelli), będącej czynnikiem etiologicznym salmonellozy objawiającej się najczęściej ostrym nieżytem żołądkowo-jelitowym, gorączką i biegunką [18]. Swerozyd wykazuje działanie przeciwbakteryjne wobec bakterii z rodzaju *Bacillus* (laseczki), w tym *Bacillus cereus* (laseczki woskowej) i *Bacillus subtilis* (laseczki siennej). *Bacillus cereus* jest znanym czynnikiem zatruc pokarmowych związanych ze spożyciem skażonej żywności, natomiast *Bacillus subtilis* rzadko wywołuje zakażenia u ludzi i jest powszechnie wykorzystywana jako organizm modelowy w badaniach mikrobiologicznych [16].

AKTYWNOŚĆ PRZECIWPALNA

Związki irydoidowe wykazują również właściwości przeciwzapalne. Ich działanie opiera się m. in. na zdolności do modulacji aktywności centralnego regulatora odpowiedzi zapalnej – szlaku jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B. Aktywacja tego szlaku prowadzi do ekspresji genów kodujących mediatory prozapalne, takie jak cytokiny. Badania na myszach wykazały, że bis-irydoidy skutecznie redukowały ból i obrzęk ucha wywołany przez kwas octowy i dimetylobenzen, hamując zależną od NF- κ B aktywność pro-

motorową genów związanych z odpowiedzią prozapalną. Właściwości te potwierdzono również na poziomie komórkowym - wykazano, że bis-irydoidy obniżają indukowaną przez TNF- α aktywację NF- κ B [3, 14]. Innym przykładem jest loganina obecna m.in. w dereniu właściwym (*Cornus mas*). Na podstawie badań na chondrocytach wykazano zdolność loganiny do supresji apoptozy i uwalniania enzymów katabolicznych, co powodowało zahamowanie degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej. Może to sugerować potencjalną rolę loganiny w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów [14]. Działanie przeciwzapalne aukubiny zostało powiązane z regulacją mediatorów prozapalnych, takich jak IL-1 β , IL-6 i TNF- α . W badaniach *in vitro* na komórkach tłuszcznych stymulowanych antygenem i makrofagach indukowanych lipopolisacharydami (LPS), aukubina znacząco ograniczała wydzielanie powyżej wymienionych mediatorów. Takie samo działanie potwierdzono również w innych modelach chorobowych, takich jak uszkodzenie błony śluzowej żołądka, choroba zwyrodnieniowa stawów, padaczka i choroba suchego oka [17]. Kluczowym przykładem jest również harpagozyd, główny składnik aktywny czarciego pazura (*Harpagophytum procumbens*). Badania wykazały, że harpagozyd skutecznie hamuje aktywację NF- κ B indukowaną przez lipopolisacharydy, co prowadzi



Rycina 4 Szlak II biosyntezy irydoidów prowadzący do powstania katalpolu. Numery 1-8 wskazują kolejność reakcji enzymatycznych, wzory powstały przy użyciu oprogramowania Chemdoodle (<https://www.chemdoodle.com/>).

do supresji ekspresji enzymów prozapalnych, w tym cyklooksygenazy-2 (COX-2) i indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOS) [18]. Pomimo różnic pomiędzy modelami badawczymi większość analizowanych irydoidów wykazuje zbieżne działanie przeciwzapalne związane z modulacją NF- κ B i ograniczaniem produkcji cytokin prozapalnych. Sugeruje to istnienie wspólnych mechanizmów biologicznych niezależnych od źródła roślinnego związku.

DZIAŁANIE PRZECIWNOWOTWOROWE

Glikozydy irydoidowe są szeroko badane pod kątem procesów związanych z nowotworzeniem, między innymi takimi jak kancerogeneza, proliferacja komórek, metastaza i angiogeneza. Działanie terapeutyczne tych związków zostało wykazane w wielu badaniach *in vitro* i *in vivo* oraz w jednym badaniu klinicznym z wykorzystaniem katalpolu [19]. Badanie kliniczne zostało przeprowadzone na grupie badawczej pacjentów, którzy przeszli chirurgiczne usunięcie miejscowo zaawansowanego raka jelita grubego, w celu oceny efektywności katalpolu. Wyniki jasno wskazują, iż katalpol znacząco wpłynął zarówno na ogólną przeżywalność pacjentów, jak i na długość okresu bez nawrotów choroby [20]. Silną aktywność przeciwnowotworową wykazano dla swertiamaryny B, sekoirydoidu izolowanego z etanolowego ekstraktu z nadziemnych części rośliny *Swertia mussotii*. Związek był testowany przeciwko czterem liniom komórkowym ludzkich nowotworów (rak jelita grubego, rak wątroby, rak żołądka, rak płuc - HCT-116, HepG2, MGC-803 i A549). Swertiamaryna B ograniczała proliferację komórek nowotworowych w badaniach *in vitro* [21]. Z liści zimozielonego krzewu *Prismatomeris tetrandra*, porastającego obszary Bangladeszu i Indii wyizolowano mieszaninę irydoidów, z czego jeden wykazał znaczną aktywność przeciwnowotworową. Pryzmatomeryna była badana pod kątem swojej aktywności przeciwko czterem liniom ssaczych komórek nowotworowych - L-929 (mysia tkanka łączna), KB-3-1 (ludzki rak szyjki macicy), A-549 (ludzki rak płuc) i SW-480 (ludzki rak jelita grubego). Najsilniejsze działanie cytotoksyczne wykazano dla linii komórkowej SW-480, przez co związek ten stanowi interesujący kierunek dalszych badań w terapii raka jelita grubego [10]. Warto jednak podkreślić, że większość dostępnych danych przeciwnowotworowych pochodzi z badań komórkowych, a translacja tych wyników do praktyki klinicznej pozostaje nadal ograniczona.

PRZYKŁADY ROŚLINNYCH GLIKOZYDÓW IRYDOIDOWYCH

Glikozydy irydoidowe występują w wielu rodzinach roślin, a identyfikacja ich głównych źródeł ma znaczenie zarówno poznawcze, jak i praktyczne. Pozwala ona lepiej interpretować tradycyjne zastosowania surowców roślinnych, projektować standaryzację ekstraktów i wybierać związki do dalszych badań farmakologicznych. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wybrane przykłady, kładąc nacisk nie tylko na aktywności biologiczne, lecz także na ograniczenia wynikające z biodostępności, stabilności chemicznej oraz poziomu potwierdzenia eksperymentalnego.

AUKUBINA

Aukubina wykazuje szerokie spektrum aktywności biologicznych, obejmujące działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe oraz ochronne wobec wątroby, układu nerwowego i kości [22]. Jednocześnie jej potencjalne zastosowanie ograniczają niska stabilność chemiczna, m.in. łatwa degradacja w środowisku kwaśnym i w wysokiej temperaturze, oraz słaba biodostępność doustna [23]. Związek ten występuje w wielu rodzinach roślin, m.in. *Garryaceae* (gariowate), *Plantaginaceae* (babkowate), *Orobanchaceae* (zarazowate), *Scrophulariaceae* (tredownikowate) i *Eucommiaceae* (eukomiowate), a także w rodzajach *Melampyrum* (pszeniec), *Buddleia* (budleja) i *Utricularia* (pływacz). Największe ilości aukubiny opisano w *Eucommia ulmoides* (Eukomia wiązowata), *Aucuba japonica* (Aukuba japońska) i *Plantago asiatica* (Babka azjatycka), zwłaszcza w nasionach *Eucommia ulmoides*, gdzie jej zawartość może sięgać 7–10% [23]. Aukubina zmniejsza poziom reaktywnych form tlenu i produktów peroksydacji lipidów, a jednocześnie zwiększa aktywność enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD, ang. *superoxide dismutase*), katalaza (CAT, ang. *catalase*) oraz peroksydaza glutationowa (GSH-Px, ang. *glutathione peroxidase*) [14]. W modelach przedklinicznych ogranicza produkcję prozapalnych cytokin IL-1, IL-6 i czynnika martwicy nowotworów TNF- α , zmniejsza aktywację komórek zapalnych oraz moduluje NF- κ B [23]. W badaniach neurobiologicznych chroniła neurony przed apoptozą i stresem oksydacyjnym, m.in. w modelach padaczki, choroby Parkinsona i encefalopatii cukrzycowej, a także wspierała wzrost aksonów i regenerację nerwów [24]. Opisano również indukcję apoptozy w wybranych liniach komórkowych raka płuc i białaczki [25]. Należy jednak podkreślić, że większość danych dotyczących aukubiny ma charakter przedkliniczny.

HARPAGOZYD

Harpagozyd, pozyskiwany głównie z korzeni *Harpagophytum procumbens*, wykazuje szereg istotnych właściwości biologicznych, które wpływają na jego potencjał terapeutyczny. Jedną z najlepiej udokumentowanych właściwości biologicznych harpagozydu jest jego działanie przeciwzapalne. Liczne badania wskazują, że harpagozyd może hamować wytwarzanie prozapalnych cytokin, takich jak TNF- α) oraz interleukiny (IL-1 β , IL-6), które odgrywają kluczową rolę w odpowiedzi zapalnej [26]. Oprócz właściwości przeciwzapalnych harpagozyd wykazuje silną aktywność antyoksydacyjną. Harpagozyd wzmacnia naturalne mechanizmy obrony antyoksydacyjnej organizmu poprzez zwiększenie aktywności enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa i katalaza [27]. Jednym z najważniejszych zastosowań harpagozydu jest jego rola w łagodzeniu bólu. Ponadto, harpagozyd może zmniejszać odczuwanie bólu poprzez wpływ na różne szlaki bólowe, m.in. modulację uwalniania neuroprzekaźników oraz hamowanie przewodzenia sygnałów bólowych w ośrodkowym układzie nerwowym. W odróżnieniu od wielu innych irydoidów, harpagozyd i preparaty z *Harpagophytum* spp. były oceniane także klinicznie, głównie w kontekście bólu dolnego odcinka kręgosłupa i choroby zwyrodnieniowej stawów [26, 27]. Pacjenci z chorobami takimi jak choroba

zwrodnieniowa stawów oraz ból dolnego odcinka kręgosłupa odczuwają istotną ulgę po zastosowaniu harpagozydu, co podkreśla jego potencjał jako naturalnej alternatywy dla konwencjonalnych leków przeciwbólowych [26].

KATALPOL

Katalpol, będący glikozydem irydoidowym, jest głównym składnikiem aktywnym pozyskiwanym z korzenia *Rehmannia glutinosa*. Roślina ta znajduje zastosowanie w tradycyjnej medycynie chińskiej i koreańskiej. Dodatkowo, katalpol został wyizolowany z wodnych ekstraktów babki lancetowatej (*Plantago lanceolata*) oraz liści gatunku *Buddleia*. Przeprowadzone badania na zwierzętach i hodowlach komórkowych wykazały, że katalpol wywiera różnorodne działanie plejotropowe: przeciwbólowe, uspokajające, hepatoprotekcyjne, przeczyszczające, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwnowotworowe oraz zapobiegające apoptozie w miocytach serca [12, 28, 29]. Katalpol wykazuje działanie przeciwcukrzycowe w badaniach na zwierzętach przy dawkach doustnych od 2,5 do 200 mg/kg. Chroni przed powikłaniami cukrzycy dotyczącymi nerek, serca, ośrodkowego układu nerwowego oraz kości. Mechanizmy działania katalpolu obejmują zmniejszanie stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego i apoptozy (programowanej śmierci komórki) poprzez regulację wielu szlaków sygnałowych. Należą do nich m.in. szlak AMPK/PI3K/Akt, związany z kontrolą metabolizmu komórkowego, przeżycia komórek i odpowiedzi na stres; szlak PPAR/ACC, uczestniczący w regulacji gospodarki lipidowej i metabolizmu kwasów tłuszczowych; oraz szlak JNK/NF-κB, odgrywający istotną rolę w procesach zapalnych i odpowiedzi na uszkodzenia komórkowe. Katalpol wpływa również na szlak AGE/RAGE/NOX4, związany z powstawaniem reaktywnych form tlenu i rozwojem powikłań cukrzycowych. Ponadto moduluje ekspresję kinazy białkowej Cγ (PKCγ, ang. *protein kinase C gamma*) oraz kaweoliny 1 (Cav-1, ang. *caveolin-1*), białek uczestniczących w przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych i utrzymaniu prawidłowej funkcji komórek. Dotychczasowe badania przedkliniczne sugerują korzystny profil tolerancji katalpolu, stanowiąc potencjalnie nowy „szkielet” do opracowania leków przeciwcukrzycowych [30].

Loganina oraz gentiopikrozyd wykazują przede wszystkim działanie przeciwzapalne i ochronne związane z funkcjonowaniem nerek i układu nerwowego oraz na zastosowania gastroprotektcyjne i dermatologiczne [31–34]. Oleuropeina charakteryzuje się wielokierunkowymi aktywnościami: przeciwutleniająca, przeciwzapalna, hipoglikemizująca oraz neuroprotektyjna [35, 36]. Najczęściej obserwowanymi efektami aktywności biologicznej irydoidów są modulacje stanu zapalnego i ochrona przed stresem oksydacyjnym, co przekłada się na działania ochronne w obrębie różnych narządów. Wybrane glikozydy irydoidowe, ich źródła roślinne, modele badawcze i mechanizm działania na poziomie molekularnym zestawiono w Tabeli 1.

ZNACZENIE I ZASTOSOWANIE TERAPEUTYCZNE GLIKOZYDÓW IRYDOIDOWYCH

Złożony mechanizm działania glikozydów irydoidowych znajduje odzwierciedlenie w ich potencjalnym zastosowaniu terapeutycznym przy różnych modelach chorobowych, których element wspólny stanowi najczęściej podłoże zapalne. Należy jednak podkreślić, że większość opisanych efektów terapeutycznych nie została dotąd zweryfikowana w dużych badaniach klinicznych. Zakres ich aktywności obejmuje m.in. łagodzenie zaburzeń w obrębie układu nerwowego, pokarmowego oraz immunologicznego. Przedstawione poniżej dane dotyczą wpływu irydoidów na normalizację poziomu markerów zapalnych, łagodzenie uszkodzeń tkankowych wywołanych zmianami chorobowymi oraz wielopoziomowe właściwości ochronne.

LECZENIE CHOROÓB ZAPALNYCH SKÓRY

Do najczęściej występujących chorób zapalnych skóry należy atopowe zapalenie skóry (AZS) oraz łuszczyca, będąca chorobą modelową przy badaniach nad rozwojem leków stosowanych w terapii przewlekłych stanów zapalnych. Patogeneza obu schorzeń obejmuje m. in. autoreaktywność komórek układu odpornościowego – limfocytów T oraz B, a tym samym nieadekwatną aktywację szlaków sygnałowych związanych z odpowiedzią zapalną, jak np. nadaktywacja szlaku kinaz Janusowych (ang. *Janus-activated kinases*, JAK) [37]. Dostępne dane dotyczące glikozydów irydoidowych w tym kontekście obejmują zwierzęce modele uszkodzeń skóry oraz testy *in vitro* na linii komórkowej ludzkich keratynocytów HaCaT, brak natomiast badań klinicznych oceniających ich praktyczne zastosowanie u człowieka. Mechanizmy działania tych związków pokrywają się jednak z kluczowymi szlakami zaangażowanymi w patogenezę omawianych chorób, co uzasadnia ich dalsze badanie. Działanie przeciwzapalne poprzez zahamowanie szlaku JAK/STAT potwierdzono dla monotropeiny, głównego glikozydu irydoidowego występującego w korzeniach rośliny *Morinda officinalis*, w mysim modelu AZS oraz *in vitro*. Doustne podawanie monotropeiny znacząco zredukowało rumień, obrzęk i łuszczenie skóry zwierząt. Towarzystwo temu obniżenie poziomu markerów zapalnych, w tym cytokin związanych z aktywnością limfocytów pomocniczych Th1 i Th2 [38]. W modelu zwierzęcym oceniono również właściwości oleuropeiny, polegające na hamowaniu reakcji zapalnej mediowanej przez aktywność limfocytów pomocniczych Th2. Wskazywało na to obniżenie poziomu immunoglobuliny IgE w surowicy, a także obniżenie poziomu COX-2 w tkance skórnej, wraz z złagodzeniem zmian chorobowych po aplikacji miejscowej związku na skórę [39]. Ze względu na hydrofilowy charakter glikozydów irydoidowych - wynikający z obecności polarnej reszty cukrowej - ich przenikanie przez tkankę skórną jest ograniczone, co skłania do poszukiwania odpowiednich systemów nośnikowych [40, 41]. Przykładem takiego podejścia jest gentiopikrozyd załadowany w nanocząstki chitozanu, badany w mysim modelu łuszczyca. Miejscowa aplikacja kremu z tak przygotowanym związkiem łagodziła zmiany skórne (parakeratozę, tworzenie mikroropni) i zmniejszała ekspresję mRNA cytokin prozapalnych oraz białka K17, będącego stymulatorem proliferacji keratynocytów. Zbieżne rezultaty uzyskano *in*

Tabela 1. Zestawienie wybranych glikozydów irydoidowych: źródła roślinne, aktywności biologiczne, mechanizmy działania oraz modele badawcze. Tabela stanowi zestawienie danych dotyczących wybranych glikozydów irydoidowych opisanych w manuskrypcie. Uwzględniono źródła roślinne, obszary potencjalnego zastosowania terapeutycznego, modele badawcze, główne mechanizmy działania na poziomie molekularnym oraz odpowiadające im referencje literaturowe.

Glikozyd irydoidowy	Główne źródło roślinne	Obszar terapeutyczny	Model badawczy	Aktywność biologiczna / mechanizm działania	Najważniejsze efekty biologiczne	Ref.
Monotropeina	<i>Morinda officinalis</i>	Choroby zapalne skóry	Mysi model AZS indukowany DNCB; linia komórkowa HaCaT	Hamowanie szlaku JAK/STAT	↓ IL-1β, IL-6, CCL17; redukcja rumienia, obrzęku i łuszczenia skóry	[38]
Oleuropeina	<i>Olea europaea</i>	Choroby zapalne skóry	Mysi model AZS indukowany DNCB	Hamowanie odpowiedzi immunologicznej Th2	↓ IgE, ↓ COX-2; osłabienie reakcji zapalnej skóry	[39]
Oleuropeina	<i>Olea europaea</i>	Choroby neurodegeneracyjne	Linia SK-N-SH; model PD u <i>C. elegans</i> ; mysy model PD indukowany rotenonem	Hamowanie agregacji α-synukleiny	↓ agregacja α-syn; poprawa funkcji motorycznych	[35], [46]
Oleuropeina	<i>Olea europaea</i>	Choroby neurodegeneracyjne	Szczurzy model neurodegeneracji indukowany promieniowaniem jonizującym	Działanie antyapoptotyczne i antyoksydacyjne	↓ Bax; ↑ Bcl-2	[36]
Gentiopikrozyd	<i>Gentiana lutea</i>	Choroby zapalne skóry	Mysi model łuszczycy indukowany imikwidem; linia HaCaT	Hamowanie proliferacji keratynocytów i odpowiedzi zapalnej	↓ IL-17A, IL-23, VEGF, K17	[42]
Gentiopikrozyd	<i>Gentiana lutea</i>	Choroby neurodegeneracyjne	Szczurzy model PD indukowany 6-OHDA	Hamowanie neurozapalenia	↓ aktywacja mikrogleju; ↓ NF-κB, TNF-α, IL-1β	[33]
Gentiopikrozyd	<i>Gentiana lutea</i>	Schorzenia układu pokarmowego	Mysi model WZJG indukowany DSS	Wzmocnienie bariery jelitowej; działanie hepatoprotekcyjne	↑ ZO-1, kładyna-1, mucyna-2; ↓ ALT, AST, ALP, LDH, CRP	[34]
Katalpol	<i>Rehmannia glutinosa</i>	Choroby neurodegeneracyjne	Mysi model AD indukowany Aβ25-35; hodowle neuronów	Neuroprotekcja i stymulacja neurotrofin	↑ BDNF, ↑ ChAT	[45], [43]
Katalpol	<i>Rehmannia glutinosa</i>	Cukrzyca i powikłania metaboliczne	Modele zwierzęce cukrzycy	Modulacja szlaków AMPK/PI3K/Akt, AGE/RAGE/NOX4	Działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne i przeciwapoptotyczne	[40]
Loganina	<i>Cornus officinalis</i>	Choroby neurodegeneracyjne	Mysi model upośledzenia pamięci; testy ChE i BACE1 in vitro	Hamowanie acetylocholinoesterazy	↓ AChE; poprawa pamięci	[31]
Morrizonid i loganina	<i>Cornus officinalis</i>	Schorzenia układu pokarmowego	Mysi model WZJG indukowany DSS	Hamowanie szlaku STAT3/NF-κB	↑ ZO-1, kładyna-3, okładyna, mucyna-2; ↓ IL-1β, IL-6, TNF-α	[49]
Aukubina	<i>Eucommia ulmoides</i>	Schorzenia układu pokarmowego	Mysi model WZJG indukowany DSS	Działanie antyoksydacyjne i ochrona bariery jelitowej	↑ SOD, GSH-Px, CAT; ↑ OCLN, CLDN1, ZO-2	[50]
Aukubina	<i>Eucommia ulmoides</i> ; <i>Plantago asiatica</i>	Działanie przeciwbakteryjne	Badania in vitro	Hamowanie wzrostu bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych	Hamowanie wzrostu <i>S. aureus</i> i <i>E. coli</i>	[20], [21], [22]
Harpagozyd	<i>Harpagophytum procumbens</i>	Choroby zapalne i bólowe	Badania in vitro i kliniczne	Hamowanie aktywacji NF-κB; ↓ COX-2 i iNOS	Działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe	[27], [38], [39]

in vitro, gdzie stwierdzono obniżoną proliferację keratynocytów i redukcję poziomu VEGF, czynnika wzrostu ulegającego nadekspresji w naskórku pacjentów z łuszczycą [42]. Skuteczność stosowania nośników przy podawaniu naskórnym glikozydów irydoidowych potwierdzono również w eksperymentach na 25 zdrowych ochotniczkach. Katalpol i

aukubina po enkapsulacji w nanocząstki lipidowe charakteryzowały się lepszą biodostępnością i wywierały działanie przeciwmarszczkowe, nawilżające i regeneracyjne na warstwę rogową naskórka [41]. Należy jednak zaznaczyć, że badanie przeprowadzono wyłącznie na zdrowych osobach, dlatego uzyskanych wyników nie można bezpośrednio

nio odnieść do pacjentów z chorobami dermatologicznymi lub innymi stanami patologicznymi skóry.

LECZENIE CHORÓB NEURODEGENERACYJNYCH

Stres oksydacyjny i przewlekły stan zapalny odgrywają kluczową rolę w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych. Procesom tym towarzyszy akumulacja patologicznych agregatów białkowych, takich jak złogi beta-amyloidu w chorobie Alzheimera (AD) oraz ciała Lewy'ego zawierające alfa-synukleinę (α -syn) w chorobie Parkinsona (PD) [15]. Glikozydy irydoidowe są w stanie promować wzrost i przeżywalność neuronów poprzez zwiększenie ekspresji czynników neurotroficznych oraz białek związanych z plastycznością synaptyczną. W modelach zwierzęcych katalpol poprawia pamięć poprzez zwiększenie ekspresji neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) i chroni w ten sposób neurony przedomózgowia przed degeneracją [43]. Katalpol może również łagodzić związaną z wiekiem utratę neuroplastyczności poprzez optymalizację poziomu białek presynaptycznych, takich jak synaptofizyna i GAP-43, i związanych z nimi szlaków sygnałowych u starszych szczurów [44]. Kolejnym aspektem jest modulacja układu cholinergicznego zarówno przez katalpol, jak i loganinę. Loganina wywiera działanie neuroprotektoryjne poprzez hamowanie cholinesterazy *in vitro* oraz *in vivo* w mysim modelu upośledzenia pamięci [31]. Z drugiej strony, w mysim modelu neurodegeneracji katalpol wzmacnia szlak cholinergiczny poprzez zwiększenie aktywności cholinooacetylotransferazy, odwracając w ten sposób skutki niedoboru acetylocholin w neuroprzekaznictwie [45]. Oba mechanizmy wzajemnie się uzupełniają, co może stanowić punkt wyjścia do badań nad ewentualnymi efektami synergistycznymi.

Badania *in vitro* nad aglikonem oleuropeiny wskazują na zdolność tego związku do stabilizacji formy monomerycznej α -syn, powodując zahamowanie powstawania wczesnych agregatów, jak i zredukowanie internalizacji dojrzałych agregatów przez komórki [35]. Zmniejszoną liczbę inkluzji α -syn wraz z poprawą funkcji motorycznych zaobserwowano także w modelach zwierzęcych – w badaniach na organizmach bezkręgowych (nicień modelowy – *Caenorhabditis elegans*) oraz na myszach [35, 46]. W szczurzym modelu neurodegeneracji indukowanej promieniowaniem jonizującym oleuropeina działa także neuroprotektoryjnie poprzez ograniczenie aktywności apoptotycznej – leczenie spowodowało obniżenie poziomu ekspresji pro-apoptycznego białka Bax wraz z przywróceniem kontrolnego poziomu anty-apoptycznego białka Bcl-2 [36]. Z kolei, istotną rolę przeciwzapalną wykazano dla gentiopikrozydu w szczurzym modelu PD. W testach behawioralnych leczenie gentiopikrozydem skutkowało znaczącą poprawą motoryki zwierząt – czemu towarzyszył blisko dwukrotny wzrost ilości neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej. Ponadto wykazano złagodzenie stanu neurozapalnego poprzez zahamowanie aktywacji mikrogleju, a tym samym spadek czynników prozapalnych [33]. Glikozydy irydoidowe wykazują zatem wielopoziomowe działanie neuroprotektoryjne, związane zarówno z regulacją szlaków kluczowych w patogenezie poszczególnych chorób neurodegeneracyjnych, jak i z normalizacją stanu zapalnego i promowaniem neu-

roplastyczności. Należy natomiast zaznaczyć, że związki selektywnie przepuszczane przez barierę krew-mózg charakteryzuje lipofilowość, więc zazwyczaj to aglikony i acylowe pochodne glikozydów irydoidowych będą przez nią preferencyjnie przenikać na drodze dyfuzji [15]. Dlatego przykładowo penta-acetyloigenipozyd, acetylowana pochodna genipozydu, ze względu na lepsze właściwości lipofilowe wykazuje silniejsze działanie przeciwdepresyjne niż genipozyd [32]. Badania kliniczne z użyciem katalpolu u pacjentów z cukrzycą typu II wskazują na całkowitą biodostępność katalpolu na poziomie 66,9%, wykazując przy tym niską toksyczność i efekty uboczne [47]. Katalpol jest szczególnie interesującym związkiem w kontekście działania neuroprotektoryjnego, dlatego konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych, które określiłyby skuteczność tego związku, jak i innych glikozydów irydoidowych, w przenikaniu bariery krew-mózg i wywieraniu działania ochronnego na ośrodkowy układ nerwowy.

LECZENIE SCHORZEŃ UKŁADU POKARMOWEGO

Schorzenia układu pokarmowego obejmują przede wszystkim nieswoiste choroby zapalne jelit, w tym wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) [48]. Dane dotyczące korzystnego wpływu glikozydów irydoidowych na układ trawienny stanowią wyniki z badań przedklinicznych prowadzonych na mysim modelu WZJG indukowanym siarczanem dekstranu sodowego (DSS) oraz testów na liniach komórkowych *in vitro*. W modelu tym morronizyd i loganina – oba związki pozyskiwane z rośliny *Cornus officinalis* – ograniczały utratę masy ciała zwierząt wraz z zachowaniem długości jelita i obniżeniem wskaźnika stopnia zaawansowania choroby DAI (ang. *disease activity index*). Warto odnotowania jest obserwacja dotycząca asymetrii pomiędzy stosowaną dawką a efektem terapeutycznym. Działanie ochronne morronizydu było silniejsze przy niższej dawce, natomiast barwienia immunohistochemiczne wskazały na redukcję uszkodzeń tkanki jelitowej, w szczególności dla wyższej dawki loganiny. Oba związki zwiększały ekspresję mRNA białek związanych z utrzymaniem integralności połączeń ścisłych w błonie śluzowej jelita oraz hamowały szlak STAT3/NF- κ B (zaangażowany w odpowiedź zapalną w jelitach) [49]. Wzrost markerów związanych z odbudową bariery jelitowej wykazano w tym samym modelu WZJG również dla aukubiny i gentiopikrozydu [34, 50]. Aukubinę wyróżniała przy tym aktywność przeciwutleniająca – zwiększała ona aktywność dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej i katalazy w surowicy oraz tkance jelitowej. Wyszczególniono również rolę glikozydów irydoidowych w regulowaniu składu flory jelitowej. Leczenie aukubiną skutkowało wzrostem udziału bakterii typu Bacteroidota, Firmicutes oraz Verrucomicrobiota, wraz ze spadkiem liczebności bakterii typu Proteobacteria i Deferribacteriota [50]. Złagodzenie dysbiozy jelitowej (zaburzenia równowagi mikrobioty jelitowej) opisano analogicznie dla gentiopikrozydu – zauważono zwiększenie liczebności bakterii z klastra IV Clostridium oraz bakterii z rodzaju Bacteroides.

Przewlekły stan zapalny w przebiegu WZJG może przyczynić się do wtórnego uszkodzenia wątroby poprzez rozregulowanie osi jelitowo-wątrobowej, co objawia się czę-

stym współwystępowaniem obu tych zaburzeń w warunkach klinicznych. Gentiopikrozyd obniżał poziom biomarkerów wykorzystywanych w ocenie uszkodzeń wątroby, takich jak aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, fosfataza alkaliczna i dehydrogenaza mleczanowa. Ponadto odnotowano spadek markerów zapalnych produkowanych przez hepatocyty – białka C-reaktywnego oraz prokalcytoniny, wraz z istotną poprawą morfologii hepatocytów i kolorytu tkanki wątrobowej, przywracając jej jasnoczerwony odcień [34].

Powyższe dane z badań przedklinicznych wskazują na wielokierunkowe działanie ochronne glikozydów irydoidowych w leczeniu schorzeń układu pokarmowego, obejmujące modulację odpowiedzi zapalnej, wzmocnienie bariery jelitowej wraz z przywróceniem korzystnego mikrobiomu, a także skuteczność w łagodzeniu powikłań wtórnych poprzez działanie hepatoprotekcyjne. Różnice w odpowiedzi biologicznej zależne od stężenia badanych związków natomiast wskazują na potrzebę ustalenia bezpiecznych i jednocześnie terapeutycznie skutecznych dawek przed potencjalnym wdrożeniem tych substancji do zastosowań klinicznych.

PERSPEKTYWY ROZWOJU BADAŃ NAD GLIKOZYDAMI IRYDOIDOWYMI

Rozwój badań nad glikozydami irydoidowymi powinien obejmować zarówno pogłębienie wiedzy o biosyntezie, jak i poprawę parametrów farmakologicznych wybranych związków. Ich złożone struktury, obecność układów pierścieniowych i różnorodnych grup funkcyjnych utrudniają syntezę chemiczną, kontrolę stereochemii oraz uzyskanie dobrej odtwarzalności produktów. Jednocześnie ta sama różnorodność strukturalna czyni irydoidy interesującymi punktami wyjścia w poszukiwaniu nowych związków biologicznie aktywnych [51]. Po identyfikacji celu biologicznego, irydoidy i ich pochodne mogą być oceniane w testach przesiewowych, a następnie poddawane modyfikacjom strukturalnym w celu poprawy siły działania, selektywności, biodostępności, farmakokinetyki i bezpieczeństwa. Szczególne znaczenie może mieć biologia syntetyczna, edycja genów oraz technologie omiczne, które umożliwiają projektowanie i modyfikowanie szlaków biosyntezy w mikroorganizmach. Narzędzia takie jak CRISPR-Cas9 mogą ułatwić celowaną modyfikację enzymów biosyntetycznych i otrzymywanie analogów niewystępujących naturalnie. W przyszłości integracja biologii syntetycznej, metod omicznych, modelowania *in silico* i sztucznej inteligencji może przyspieszyć identyfikację kandydatów lekowych opartych na irydoidach. Innowacje strategiczne w tych obszarach będą kluczowe dla przezwyciężenia obecnych ograniczeń oraz wykorzystania potencjału farmaceutycznego glikozydów irydoidowych.

PODSUMOWANIE

Glikozydy irydoidowe stanowią zróżnicowaną grupę metabolitów wtórnych o istotnym znaczeniu biologicznym i farmakologicznym. Najlepiej udokumentowane są ich właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne, powiązane głównie z modulacją szlaków NF- κ B, MAPK, JAK/STAT,

STAT3/NF- κ B oraz regulacją stresu oksydacyjnego i apoptozy. Dane dotyczące zastosowań terapeutycznych są jednak nierównomierne: większość pochodzi z badań *in vitro* i modeli zwierzęcych, a potwierdzenie kliniczne pozostaje ograniczone. Dlatego największe znaczenie dla dalszego rozwoju tej dziedziny będzie miało łączenie badań biochemicznych z analizą biodostępności, standaryzacją ekstraktów oraz dobrze zaprojektowanymi badaniami klinicznymi

PIŚMIENNICTWO

1. Andrzejewska-Golec E (1995) The occurrence of iridoids in plants. *Acta Soc Bot Pol* 64:181–186. <https://doi.org/10.5586/asbp.1995.026>
2. Bowers MD (1991) Iridoid glycosides, W: Rosenthal GA, Berenbaum MR (red) *Herbivores: Their Interactions with Secondary Plant Metabolites. Volume I: The Chemical Participants*, wyd. 2. Academic Press, San Diego, str. 297–325
3. Dinda B, Chowdhury DR, Mohanta BC (2009) Naturally Occurring Iridoids, Secoiridoids and Their Bioactivity. An Updated Review, Part 3. *Chem Pharm Bull* 57:765–796. <https://doi.org/10.1248/cpb.57.765>
4. Bohlmann F, Zdero C (1986) Iridoid glycosides from animals, W: *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Springer, Vienna, str. 1–118
5. Evans WC, Evans D (2009) Miscellaneous isoprenoids, W: *Trease and Evans' Pharmacognosy*, wyd. 16. Saunders Ltd./Elsevier, str. 333–346
6. Danielewski M, Matuszewska A, Nowak B, Kucharska AZ, Sozański T (2020) The Effects of Natural Iridoids and Anthocyanins on Selected Parameters of Liver and Cardiovascular System Functions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020:1–12. <https://doi.org/10.1155/2020/2735790>
7. Kouda R, Yakushiji F (2020) Recent Advances in Iridoid Chemistry: Biosynthesis and Chemical Synthesis. *Chem Asian J* 15:3771–3783. <https://doi.org/10.1002/asia.202001034>
8. Kim C-W, Choi K-C (2021) Potential Roles of Iridoid Glycosides and Their Underlying Mechanisms against Diverse Cancer Growth and Metastasis: Do They Have an Inhibitory Effect on Cancer Progression? *Nutrients* 13:2974. <https://doi.org/10.3390/nu13092974>
9. Wu S, Schalk M, Clark A, Miles RB, Coates R, Chappell J (2006) Redirection of cytosolic or plastidic isoprenoid precursors elevates terpene production in plants. *Nat Biotechnol* 24:1441–1447. <https://doi.org/10.1038/nbt1251>
10. Manzoni MG, Martorell M, Sharopov F, Bhat NG, Kumar NVA, Fokou PVT, Pezzani R (2020) Phytochemical and pharmacological properties of asperuloside, a systematic review. *European Journal of Pharmacology* 883:173344. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173344>
11. Sun P, Song S, Zhou L, Zhang B, Qi J, Li X (2012) Transcriptome Analysis Reveals Putative Genes Involved in Iridoid Biosynthesis in *Rehmannia glutinosa*. *IJMS* 13:13748–13763. <https://doi.org/10.3390/ijms131013748>
12. Damtoft S (1994) Biosynthesis of catalpol. *Phytochemistry* 35:1187–1189. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)94819-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)94819-2)
13. Chang CH, Wu JB, Yang JS, Lai YJ, Su CH, Lu CC, Hsu YM (2017) The Suppressive Effects of Geniposide and Genipin on *Helicobacter pylori* Infections *In Vitro* and *In Vivo*. *Journal of Food Science* 82:3021–3028. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13955>
14. Wang C, Gong X, Bo A, et al (2020) Iridoids: Research Advances in Their Phytochemistry, Biological Activities, and Pharmacokinetics. *Molecules* 25:287. <https://doi.org/10.3390/molecules25020287>
15. Dinda B (2019) *Pharmacology and Applications of Naturally Occurring Iridoids*. Springer International Publishing, Cham
16. Kumarasamy Y, Nahar L, Cox PJ, Jaspars M, Sarker SD (2003) Bioactivity of secoiridoid glycosides from *Centaurium erythraea*. *Phyto-medicine* 10:344–347. <https://doi.org/10.1078/094471103322004857>

17. Zeng X, Guo F, Ouyang D (2020) A review of the pharmacology and toxicology of aucubin. *Fitoterapia* 140:104443. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104443>
18. Huang TH-W, Tran VH, Duke RK, et al (2006) Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF- κ B activation. *Journal of Ethnopharmacology* 104:149–155. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.08.055>
19. Kim C-W, Choi K-C (2021) Potential Roles of Iridoid Glycosides and Their Underlying Mechanisms against Diverse Cancer Growth and Metastasis: Do They Have an Inhibitory Effect on Cancer Progression? *Nutrients* 13:2974. <https://doi.org/10.3390/nu13092974>
20. Fei B, Dai W, Zhao S (2018) Efficacy, Safety, and Cost of Therapy of the Traditional Chinese Medicine, Catalpol, in Patients Following Surgical Resection for Locally Advanced Colon Cancer. *Med Sci Monit* 24:3184–3192. <https://doi.org/10.12659/MSM.907569>
21. Wang H, Huang H, Lv J, et al (2021) Iridoid compounds from the aerial parts of *Swertia mussotii* Franch. with cytotoxic activity. *Natural Product Research* 35:1544–1549. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1660332>
22. Kartini K, Irawan MA, Setiawan F, Jayani NIE (2023) Characteristics, Isolation Methods, and Biological Properties of Aucubin. *Molecules* 28:4154. <https://doi.org/10.3390/molecules28104154>
23. Zeng X, Guo F, Ouyang D (2020) A review of the pharmacology and toxicology of aucubin. *Fitoterapia* 140:104443. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104443>
24. Yang P, Zhang Q, Shen H, Bai X, Liu P, Zhang T (2022) Research progress on the protective effects of aucubin in neurological diseases. *Pharmaceutical Biology* 60:1088–1094. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2074057>
25. Hung JY, Yang CJ, Tsai YM, Huang HW, Huang MS (2008) Anti-proliferative activity of aucubin is through cell cycle arrest and apoptosis in human non-small cell lung cancer A549 cells. *Clin Exp Pharma Physio* 35:995–1001. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2008.04935.x>
26. Gxaba N, Manganyi MC (2022) The Fight against Infection and Pain: Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) a Rich Source of Anti-Inflammatory Activity: 2011–2022. *Molecules* 27:3637. <https://doi.org/10.3390/molecules27113637>
27. Brendler T (2021) From Bush Medicine to Modern Phytopharmaceutical: A Bibliographic Review of Devil's Claw (*Harpagophytum* spp.). *Pharmaceuticals (Basel)* 14:726. <https://doi.org/10.3390/ph14080726>
28. Kaur H, Kumar D, Gauttam VK, Sutte A, Kaur R, Tanwar R, Kondaveeti SB, Choudhary N (2026) Decoding the mechanistic landscape of harpagoside: From molecular targets to translational pharmacology. *Fitoterapia* 188:107029. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2025.107029>
29. Ndongwe T, Witika BA, Mncwangi NP, Poka MS, Skosana PP, Demana PH, Summers B, Siwe-Noundou X (2023) Iridoid Derivatives as Anticancer Agents: An Updated Review from 1970–2022. *Cancers* 15:770. <https://doi.org/10.3390/cancers15030770>
30. Bai Y, Zhu R, Tian Y, Li R, Chen B, Zhang H, Xia B, Zhao D, Mo F, Zhang D, Gao S (2019) Catalpol in Diabetes and its Complications: A Review of Pharmacology, Pharmacokinetics, and Safety. *Molecules* 24:3302. <https://doi.org/10.3390/molecules24183302>
31. Zhang F, Yan Y, Zhang J, Li L, Wang YW, Xia CY, Lian WW, Peng Y, Zheng J, He J, Xu JK, Zhang WK (2022) Phytochemistry, synthesis, analytical methods, pharmacological activity, and pharmacokinetics of loganin: A comprehensive review. *Phytotherapy Research* 36:2272–2299. <https://doi.org/10.1002/ptr.7347>
32. Kou Y, Li Z, Yang T, Shen X, Wang X, Li H, Zhou K, Li L, Xia Z, Zheng X, Zhao Y (2022) Therapeutic potential of plant iridoids in depression: a review. *Pharmaceutical Biology* 60:2167–2181. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2136206>
33. Sun F, Ma Y, Li D, Yang Q, Yuan T, Liu T, Tian X, Zhu Z, Zheng W, Wang Y, Wang W (2025) Gentiopicroside Attenuated Dopaminergic Neurodegeneration via Inhibiting Neuroinflammatory Responses and Ferroptosis in Experimental Models of Parkinson's Disease. *Basic Clin Pharma Tox* 136:e70036. <https://doi.org/10.1111/bcpt.70036>
34. Cao L, Niu M, Tang X, Wang Y, Hu X, Dai W (2025) Gentiopicroside improves DSS-induced ulcerative colitis and secondary liver injury in mice by enhancing the intestinal barrier and regulating the gut microbiome. *Sci Rep* 15:27159. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-12255-5>
35. Singh R, Zahra W, Singh SS, Birla H, Rathore AS, Keshri PK, Dilnashin H, Singh S, Singh SP (2023) Oleuropein confers neuroprotection against rotenone-induced model of Parkinson's disease via BDNF/CREB/Akt pathway. *Sci Rep* 13:2452. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29287-4>
36. Kara U, Ozmen O, Sancer O, Garlı S (2025) Oleuropein Mitigates Radiation-Induced Neurodegeneration in Rats by Modulating Oxidative, Vascular, and Apoptotic Pathways. *Molecular Nutrition Food Res* 69:e70196. <https://doi.org/10.1002/mnfr.70196>
37. Ujiie H, Rosmarin D, Schön MP, Ständer S, Boch K, Metz M, Maurer M, Thaci D, Schmidt E, Cole C, Amber KT, Didona D, Hertl M, Recke A, Großhoff H, Hackel A, Schumann A, Riemekasten G, Bieber K, Sprow G, Dan J, Zillikens D, Sezin T, Christiano AM, Wolk K, Sabat R, Kridin K, Werth VP, Ludwig RJ (2022) Unmet Medical Needs in Chronic, Non-communicable Inflammatory Skin Diseases. *Front Med* 9:875492. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.875492>
38. Yang I, Jeong NH, Choi YA, Kwon TK, Lee S, Khang D, Kim SH (2024) Monotropein mitigates atopic dermatitis-like skin inflammation through JAK/STAT signaling pathway inhibition. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 176:116911. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116911>
39. Huang WC, Liou CJ, Shen SC, Hu S, Chao JC, Huang CH, Wu SJ (2025) Oleuropein attenuates inflammation and regulates immune responses in a 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis mouse model. *Asian Pac J Allergy Immunol* 43:486–497. <https://doi.org/10.12932/AP-200122-1309>
40. Habtemariam S, Lentini G (2018) Plant-Derived Anticancer Agents: Lessons from the Pharmacology of Geniposide and Its Aglycone, Genipin. *Biomedicines* 6:39. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6020039>
41. Dąbrowska M, Nowak I (2021) Lipid Nanoparticles Loaded with Selected Iridoid Glycosides as Effective Components of Hydrogel Formulations. *Materials* 14:4090. <https://doi.org/10.3390/ma14154090>
42. Zhao K, Pu S, Sun L, Zhou D (2023) Gentiopicroside-Loaded Chitosan Nanoparticles Inhibit TNF- α -Induced Proliferation and Inflammatory Response in HaCaT Keratinocytes and Ameliorate Imiquimod-Induced Dermatitis Lesions in Mice. *IJN Volume* 18:3781–3800. <https://doi.org/10.2147/IJN.S406649>
43. Wang Z, Liu Q, Zhang R, Liu S, Xia Z, Hu Y (2009). Catalpol ameliorates beta amyloid-induced degeneration of cholinergic neurons by elevating brain-derived neurotrophic factors. *Neuroscience*, 163(4), 1363–1372. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.07.041>
44. Chen H, Deng C, Meng Z, Meng S (2022) Effects of Catalpol on Alzheimer's Disease and Its Mechanisms. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2022:1–12. <https://doi.org/10.1155/2022/2794243>
45. Bhattamisra SK, Yap KH, Rao V, Choudhury H (2019) Multiple Biological Effects of an Iridoid Glucoside, Catalpol, and Its Underlying Molecular Mechanisms. *Biomolecules* 10:32. <https://doi.org/10.3390/biom10010032>
46. Basellini MJ, Granadino-Roldán JM, Torres-Ortega PV, Simmini G, Rubio-Martinez J, Marin S, Cappelletti G, Cascante M, Cañuelo A (2025) Oleuropein Aglycone, an Olive Polyphenol, Influences Alpha-Synuclein Aggregation and Exerts Neuroprotective Effects in Different Parkinson's Disease Models. *Mol Neurobiol* 62:15741–15758. <https://doi.org/10.1007/s12035-025-05208-6>
47. He G, Song J, Ma R, Zhou Y, Xue Y, Zhang F (2026) Catalpol: an natural multifunctional iridoid glycoside with promising therapeutic properties. *Front Mol Biosci* 13:1768334. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2026.1768334>
48. Zhang Y, Han D, Yu S, An C, Liu X, Zhong H, Xu Y, Jiang L, Wang Z (2020) Protective Effect of Iridoid Glycosides of the Leaves of *Sy-*

- ringa oblata Lindl. on Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis by Inhibition of the TLR2/4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway. *BioMed Research International* 2020:7650123. <https://doi.org/10.1155/2020/7650123>
49. Yuan J, Cheng W, Zhang G, Ma Q, Li X, Zhang B, Hu T, Song G (2020) Protective effects of iridoid glycosides on acute colitis via inhibition of the inflammatory response mediated by the STAT3/NF- κ B pathway. *International Immunopharmacology* 81:106240. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106240>
50. Zhang Y, Qiao H, Cao Y, Zhang M, Zhang X, Li P (2025) Protective Effects of Aucubin in DSS-Induced Colitis: Modulation of Inflammatory Pathways, Intestinal Barrier Integrity, and Gut Microbiota. *Foods* 14:3648. <https://doi.org/10.3390/foods14213648>
51. Rasul HO, Ghafour DD, Aziz BK, Hassan BA, Rashid TA, Kivrak A (2024) Decoding Drug Discovery: Exploring A-to-Z In silico Methods for Beginners. <https://doi.org/10.48550/ARXIV.2412.11137>

Plant Iridoid Glycosides: Biological Properties and Pharmacological Potential

Ewa Młodzińska-Michta^{1,✉}, Natalia Gaik²

¹Department of Molecular Plant Physiology, University of Wrocław, Wrocław, Poland; ²Department of Pharmacology, Maj Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Kraków, Poland

✉Corresponding author: ewa.mlodzinska-michta@uwr.edu.pl

Keywords: anti-inflammatory activity; monoterpene biosynthesis; iridoid glycosides; secoiridoids

Iridoid glycosides are a diverse group of plant secondary metabolites with broad biological activity and promising pharmacological potential. This review summarizes their structural diversity, occurrence in plants, biosynthetic pathways, and biological properties. Particular attention is given to the biosynthesis derived from IPP and DMAPP, including the well-characterized secoiridoid pathway and the less understood pathway leading to compounds such as aucubin and catalpol. The most important biological activities of iridoids, including antibacterial, anti-inflammatory, neuroprotective, gastroprotective, and anticancer effects, are discussed with clear distinction between in vitro studies, animal models, and limited clinical evidence. The review emphasizes that most available data remain preclinical, while clinical studies are still scarce. Major limitations affecting the therapeutic application of iridoids include low bioavailability, variable chemical stability, lack of extract standardization, and difficulties in translating experimental findings into clinical practice.

