

## RECENZO (rh)

Bertrand Ducrey

*"Plantes Médicinales et Troubles de la Prostate"*

Thèse, Faculté des Sciences, Lausanne (CH), 1995, 218 p.

## Medicinalaj Plantoj kaj Sufero de la Prostatato

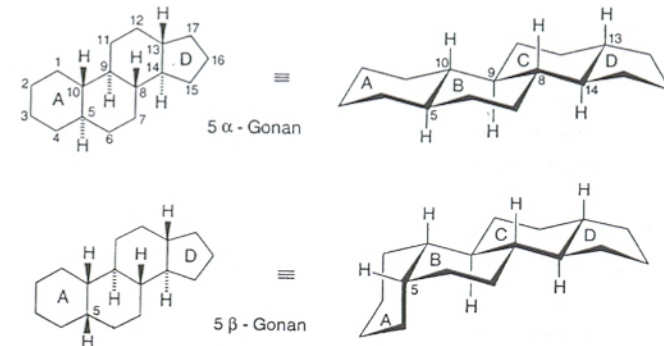
(Perspektivoj al la sintezajo *Finasterid*)

En Medicina Internacia Revuo raportis Saburo Yamazoe (1980) pri prostaglandinoj. Tiuj estas naturaj au sintezaj hormonsimilaj substancoj (t. n. 'histohormonoj' - *transmitter* - resp. transigatoj, modulatoroj, mediatoroj, mesaĝistoj) kun diversmaniera granda efiko por la enĉelaj eventoj. La nomo prostaglandinoj derivas de la erara opinio, ke tiuj substancoj estus produktitaj en la prostatato. Fakte ili estis nur la unuan fojon izolita el la sekrecio de la prostatato (Euler und Goldblatt, 1935), sed poste trovitaj preskau en ĉiuj organoj.

La recenzita tezo de B. Ducrey (1995) reale koncernas la prostataton (P) kaj ties patologiojn. La prostatato ekzistas kiel organo ĉe ĉiuj viraj mamuloj; ĝi havas glatan muskolaron kaj ĉirkaŭas la uretron; ĝi funkcias per internaj glandoj (kiuj estas sub androgen-estrogen-influo) kaj per eksteraj glandoj (kiuj estas sub testosteron-influo). La P-hipertrofiio, ankau nomata P-adenomo, povas esti benigna sekve de pliiĝo de la ĉeloj kaj glandoj de la subtena histo, oni parolas pri benigna prostatohiperplazio (BPH). Tamen ĝi kausas ĝenon de la urinmalpliigo kaj retenon de resturino en la veziko kun ebleco al infekto. Maligna estas la P-karcinomo; ĉe prostatito temas pri inflamo ne influebla per steroidoj.

Celpunkto de la laboro estas diversaj intervenoj surbaze de substancoj, eltrovitaj kaj izolitaj el plantoj kapablaj influi la metabolon en la P; ĝi efektiviĝas per enzimoj kaj hormonoj:  $5\alpha$ -reduktazo (R), aromatazo, liberigo de LH kaj de T kaj influo de adrenergaj  $\alpha_1$ -receptoroj.

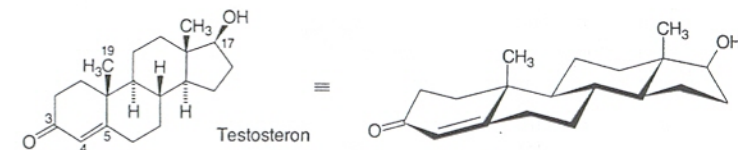
La sekshormonoj apartenas laustrukture kune kun la kortikoidoj, koroglukozidoj kaj galaj acidoj al la steroidoj, kies baza strukturo estas la 17-C-atoma gonano: [p.356]



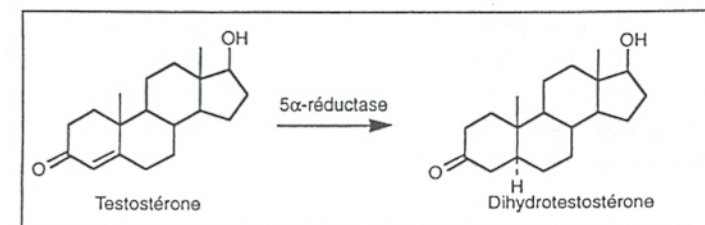
Oni diferencigas laŭ viraj kaj virinaj sekshormonoj: androgenoj kun la bazo-strukturoj androstano ( $C_{19}$ ) kaj estrogenoj, bazostrukturo estrano ( $C_{18}$ ) resp. gestagenoj, bazostrukturo pregnano ( $C_{21}$ ).

Naturaj estrogenoj estas la foliklohormonoj estradiolo, estrono kaj estriolo, nativa gestageno estas la *corpus-luteum*-hormono progesterono.

La esenca kaj plej grava gonada hormono estas la vira androgeno testosterono (17 $\beta$ -hidroksi-androst-4-en-3-on):[p.569]



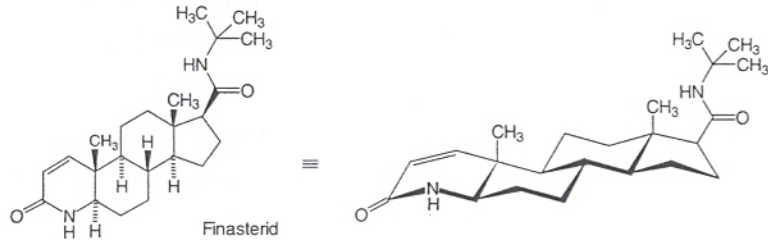
Metabolitoj de testosterono estas androstendiono, androsterono kaj androstandiolo, sed montriĝas ke la aktiva metabolito de testosterono (T) en rilato al la prostatato estas dihidrotestosterono (DHT); la intraĉela enzimo  $5\alpha$ -reduktazo (R) transformas T en DHT: [p.8]



La signifo de tiu enzimo evidentiĝis ĝuste per ne-ĉeesto en kazo de specifa genetica anomalia: ekestas naskiĝa pseudoherm-afrodismo, senbarbeco, mankas juneca akneo kaj montriĝas nek kalvajo nek haroperdo en la regiono de la tempioj. Sekve, la rolo de T estas: evoluo de la muskoloj, de peniso, de libido, etendiĝo de la voĉbendoj; la rolo de DHT estas: kresko de la brusthariĝo, sed tempia haroperdo, juneca akneo kaj kresko de la P.

Tiuj reserĉadoj montris, ke la prostato estas sub la kontrolo de la DHT. Pro tio ekestis la hipotezo, ke substanco, kiu kapablas selektive inhibicii la  $5\alpha$ -reduktazon (R), povus esti efikanto kontraŭ BPH.

Progreso en la terapio de la BPH estas la sintezajo *Finasterid* (*Proscar*®), kompetitiva inhibiciilo de R, kiu *in vitro* kaj *in vivo* blokas la transformadon de T en DHT: [p.572]



Necesas komenci la kuracadon sufiĉe frue kaj ankaŭ daurigi ĝin seninterrompe. Tamen, *Finasterid* malpliigas ne nur la cirkulantan kaj la intraprostatan T, sed ankaŭ diminiigas en la sero la prostatospecifican antigenon (PSA), kiu estas histospecifica sekrecia glikoproteino kaj grava indikilo de ebla P-karcinomo.

Ankaŭ la estrogenoj estas implikitaj ĉe BPH per pligrandigo de la receptornombro pri androgenoj ĉe la prostato. La riĉigado de la androgenoj per estrogenoj okazas per enzima komplekso nomata aromatazo. En la sinteza substanco *Atamastan* oni trovis inhibicianton de aromatazo; ĝi estas citokrom-P-450-dependa enzimo katalizanta, per aromatigo de la A1-ringo de androgenaj steroidhormonoj, la sintezon de estrogenoj: [p.56]

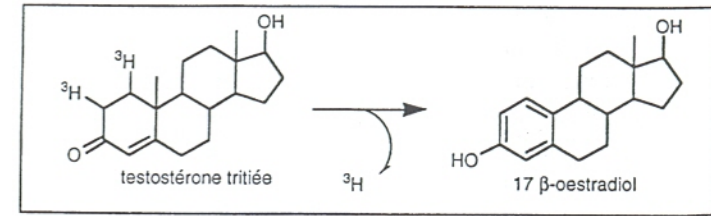


Figure 5.1. Test d'inhibition de l'aromatase

La glata muskolaro de la prostato estas submetita sub la simpata autonoma nervosistemo. La malgrandigo de la muskola tensio pro tio povas malgrandigi la sekvon de la BPH. Nur, la autonoma nervosistemo kun siaj neurotransmetantoj kiel ekz. noradrenalino stimulas ĉiujn adrenergajn receptorojn  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ . Specife ĉe prostato rolas nur  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ; sed la neselektivaj  $\alpha$ -blokiloj pligrandigas samtempe la ne-intencitajn efikojn sur la korvasosistemo (hipotensio, taĥikardio). Necesas do medikamentoj pli selektivaj sur la  $\alpha_1$ -receptoroj (ekz. *Terazosin* kiel periferia  $\alpha_1$ -simptomimetiko).

Entute, la direktado de la reciproka T kaj DHT mekanismoj estas tre kompleksa. Certaj plantekstraktoj ekzamenitaj de Ducrey (1995) inhibicias la sekrecion de la glikoproteino LH, kiu agas specife sur la t. n. *Leydig*-ĉeloj. La sekrecio de LH mem estas stimilita per *Gonadorelin* I.N.N. {gonadotropin-liberigofaktoro = *luteiniza-hormon-releasing-hormono* LHRH}, formita de la hipotalamo, stimulante - helpe de la hipofizo - la gonadotropinojn {folikulostimula proteohormono FSH kaj *luteiniza proteohormono* LH}, kiuj siaflanke stimulas ĉe viroj la spermoestiĝon (en la *Sertoli*-ĉeloj) kaj la estiĝon de testosterono (T) (en la *Leydig*-ĉeloj de la testikoj).

[T efikas negativan retrokuplon sur hipotalamo-{LHRH}-hipofizo-{FSH kaj LH}-sistemo; tiuj impulsoj devas esti ĉi tie neglektitaj, same kiel la efiko kaj apliko de la t. n. anti-androgenoj *Flutamid* kaj *Cyproteron* malhelpantaj la stimulon, kiu kondukas al sekrecio de la gonadotropino, per kio la T-sintezo estas inhibiciata].

Aldona rimarko al *Finasterid*. Haroperdo, precize la *alopecia*

*androgenetica*, estas ĝenerale ne ŝatata kaj povas esti au genetika dispozicio au konsekvenco de la aĝiĝo. La sama efikanto *Finasterid*, (en *Proscar*® uzata je dozado de 5 mg), diminiĝas - laŭ informo de la sama farmakofirmao - en kvanto nur de kvinono ol en *Proscar*® la koncentreco de DHT en la kapohauto; kaj estas DHT, kiu plimallongigas la kreskadofazon de la kapharoj. Tiel ekestis nova medikamento *Propecia*® [kun kvinona kvanto nur de 1 mg je dozo de efikanto *Finasterid*, sed kun sama prezo]. Laŭ pli supre menciita karakterizo *Propecia*® ne subtenas la harkreskon sur aliaj korpopartoj, sed gravedaj virinoj eĉ ne kontakti buŝe au mane la substancon pro ebla deformaĵo de la seksorganoj ĉe viraj fetoj. Ĉe natura manko de la R la viroj evoluas normale, sen brustharoj kaj sen P-adenomo, sed kun densaj kapharoj, kiuj ne elfalas.

Post priskribo de la T-DHT-metabolo la tezo de Ducrey okupiĝas pri P-rilataj aplikoj de jam de longe konataj plantoj (Sabal serrulata Roem k Schult. - *Arecaceae*; Cucurbita pepo L. - *Cucurbitaceae*; polenoj de graminacoj; Prunus africana Kalkm. - *Rosaceae*; Urtica dioica L. - *Urticaceae*; Hypoxis rooperi Moore - *Hypoxidaceae*; Asplenium ruta-muraria L. - *Polypodiaceae*) kaj specife detale pri la familio de la *Onagraceae* kun ĉ. 650 specoj, dispartitaj en 20 genroj, el kiuj la plej interesaj estas *Epilobium* kaj *Oenothera* (ĉiu kun ĉ. 200 specoj).

*Epilobium* estas jam priskribita de Theophrastos de Eresos, disciplo de Aristoteles, poste de Dioskorides, Plinius, Galenus kaj laste de la austra herbistino Maria Treben (1983). En la genro *Epilobium* estis trovitaj kaj ekzamenitaj grasacidoj, fitosteroloj triterpenoj, polifenoloj, flavonoidoj, galacido, taninoj (oenoteinoj).

Oni provis en la laboratorio aktivecojn anti-inflaman (sekve diminiĝo de la prostaglandinoj), anti-tumoran, citotoksan, inhibiciojn kontraŭ la sekrecioj de LH kaj T, 5 $\alpha$ -reduktazo, aromatazo kaj  $\alpha_1$ -blokan aktivecon.

Oni laboris farmakologie per ekstraktoj (kvazau laŭ metodoj de la *Spagyrik*) kaj ekzamenis per diversspecaj preparaj kromatografiaj metodoj, masospektrometrio, magnetokern-resonanco.

La laboroj de Ducrey estas de praktika intereso pro la diversaj influoj de naturaj substancoj sur la T-DHT-metabolo kaj pro la ebleco, uzi ilin por la terapeuta perplanta kuracado de la BPH.

La merkaton cetere, parte por tro multekostaj au eĉ dubindaj naturproduktitaj 'medikamentoj', oni taksas nur en Germanio je 100 milionoj da markoj. Al la seksrilata merkato-ofensivo de Pfizer pri *Viagra*® aldoniĝas, sur pli milda, sed simila tereno, la ofertoj de Merck Sharp & Dohme pri *Proscar*® kaj *Propecia*®.

#### Literaturo

- Yamazoe, Saburo, (1980), Historio kaj lastatempa progreso de la esploro pri prostaglandinoj, *Med. Int. Rev (MIR)*, **9**(1), 27-39
- Treben, Maria, (1983) *Kleinblütiges Weidenröschen* en *Gesundheit aus der Apotheke Gottes*, Ennsthaler Verlag, Steyr, 54-58
- Ducrey, Bertrand, (1995), *Plantes Médicinales et Troubles de la Prostate: Etude de plusieurs Espèces du Genre Epilobium (Onagraceae)*, Thèse, Faculté des Sciences, Lausanne (CH), 218 p.
- Ducrey, B., Wolfender, J. L., Marston, A., Hostettmann, K., (1995) *Analysis of flavonol glycosides of thirteen Epilobium species (Onagraceae) by LC-UV and thermospray LC-MS*, *Phytochemistry*, **38**(1), 129-137
- Ducrey, B., Marston, A., Göhring, S., Hartmann, R. W., Hostettmann, K., (1997) *Inhibition of 5 $\alpha$ -Reductase and Aromatase by the Ellagitannins Oenotherin A and Oenotherin B from Epilobium Species*, *Planta Medica*, **63**(2), 111-114
- Merck & CO. Inc., (1983) *The Merck Index*, 10<sup>th</sup> Ed., Rahway N.J. (USA)
- Keller, H., (1991) *Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis*, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart (DE)
- Hunnius *Pharmazeutisches Wörterbuch*, (1993) 7. Aufl., Walter de Gruyter Verlag, Berlin (DE)
- Roth, H. J., Fenner, H., *Arzneistoffe*, (1994) 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart (DE)
- La formuloj [p.356], [p.569], [p.572] el Roth, H. J. et al., (1994), [p.8], [p.56] el Ducrey, B., (1995).