

Honokiol – potencjalne możliwości zastosowania w chorobach układu nerwowego

Honokiol – an attractive candidate for treatment of central nervous system disease

Jan Kochanowski

Klinika Neurologii

II Wydział Lekarski

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jan Kochanowski

Klinika Neurologii II Wydziału Lekarskiego WUM

Szpital Bielański im. ks. J. Popieluszki

ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa

tel.: 22 56 90 207; e-mail: own@tlen.pl

Streszczenie

Honokiol jest związkiem polifenolowym, tradycyjnie stosowanym w praktyce medycznej w większości krajów Azji Południowo-Wschodniej, a obecnie szeroko badanym ze względu na swoje pleiotropowe działanie. W modelach doświadczalnych stwierdzono działanie neuroprotektoryjne związku, które uzyskiwano dzięki wykorzystaniu różnych mechanizmów jego działania. Honokiol znajduje zastosowanie w terapii przeciwłękowej i przeciwbólowej, przy wykorzystaniu jego właściwości przeciwzapalnych. Udowodniono skuteczność związku w ograniczaniu ogniska niedokrwiennego mózgu u zwierząt oraz w hamowaniu napadów padaczkowych. Zaobserwowano korzystny wpływ honokiolu w leczeniu zaburzeń poznawczych w modelach doświadczalnych. Większość aktualnych badań dotyczących tego związku skupiła się także na jego właściwościach chemioterapeutycznych.

Honokiol może również być skutecznym środkiem neuroochronnym. Przegląd podsumowuje to, co obecnie wiadomo szczególnie w odniesieniu do mechanizmów zaangażowanych w działanie neuroprotektoryjne, przeciwbólowe, przeciwnowotworowe tego związku oraz identyfikuje potencjalne obszary dalszych badań.

Abstract

Honokiol is a poly-phenolic compound that is traditionally used in medical practice throughout Southeast Asia, and is gaining popularity in western studies due to its pleiotropic activities. Its neuroprotective effects have been studied in experimental models, through various pharmacologic actions. Honokiol exhibits potency, particularly anxiolytic and analgesic through its anti-inflammatory effect. Honokiol has been found to mitigate effect of stroke and epileptic seizures and also improves performance on learning and memory tests in animal models. Honokiol has been shown to exert chemopreventive effect.

Honokiol appears to have a neuroprotective action and it easily crosses the blood barrier. This review summarizes the current state of research, particularly with respect to its potential neuroprotective, analgesic and antitumorigenic role and defines major fields of future investigation.

Słowa kluczowe: honokiol, neuroprotekcja, ból, udar, padaczka, zaburzenia poznawcze

Keywords: honokiol, neuroprotection, pain, stroke, epilepsy, cognitive disorders

Honokiol jest związkiem bioaktywnym uzyskanym z kilku gatunków rodzaju *Magnolia*: (*officinalis*, *obovata* i *grandiflora*) z rodziny *Magnoliaceae* [1]. Nazwa rodzaju *Magnolia* została nadana przez Charles'a Plumiera i była związana z upamiętnieniem francuskiego botanika Pierre'a Magnola.

Magnolie rosną dziko w Azji Wschodniej oraz w Ameryce Południowej i Północnej, gdzie znane są jako *houpa*. W Japonii *Magnolia obovata* była używana w podobny sposób i jest znana jako *koboku*.

Kora, szyszki i liście pochodzące z rośliny *Magnolia officinalis* są od dawna stosowane w tradycyjnej medycynie chińskiej.

Magnolia obovata jest składnikiem herbat ziołowych pochodzących z Azji, w tym *houpo* i *saiboku-tu*.

Ostatnie, dość liczne badania na zwierzętach i modelach *in vitro* wykazały wiele właściwości biologicznych honokiolu, w tym działanie:

- antyarytmiczne [2],
- przeciwzapalne [3],
- przeciwplatekcyjne [4],
- hamujące angiogenezę [5, 6],
- przeciwnowotworowe [7],
- anksjolityczne [8],
- antyoksydacyjne [9].

Stwierdzono również, że honokiol posiada aktywność o szerokim spektrum działania przeciwno:

- drobnoustrojom [10],
- zakażeniom grzybiczym [11],
- HIV (ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności) [12].

Zauważono ponadto, że honokiol hamuje procesy związane z tworzeniem zakrzepów dzięki hamowaniu powstawania tromboksanu, a także przez wewnątrzkomórkową mobilizację wapnia w płytkach krwi [13]. W latach 90. odnotowano ponadto, że honokiol wykazuje aktywność jako:

- zmiatacz rodników hydroksylowych,
- substancja hamująca peroksydację lipidów,
- substancja modulująca aktywność acetylotransferazy acetylo-CoA, biorąca udział w syntezie 1-alkilo-sn-glicero-3-fosfocholiny – głównego związku pośredniego w wytwarzaniu czynnika aktywującego płytki krwi (*platelet-activating factor* – PAF) [14].

Honokiol jest małym bifenolowym lignanem o wzorze cząsteczkowym $C_{18}H_{18}O_2$ i masie cząsteczkowej 266 g/mol. Składa się z para-allilofenolu i orto-allilofenolu, które są połączone ze sobą za pomocą sprzężenia orto-, para-C-C.

Honokiol wykazuje dwufazowy profil kinetyczny, składający się z fazy szybkiej dystrybucji, po której następuje wolniejsza faza eliminacji [15].

W licznych badaniach udowodniono, że honokiol może przechodzić przez barierę krew-mózg [16]. Można więc założyć, że z uwagi na jego łatwą dostępność do tkanki nerwowej, związek ten wywiera bezpośredni korzystny wpływ na komórki nerwowe. Natomiast jego działanie związane z neuroprotekcją prawdopodobnie odbywa się przez promowanie alternatywnych biochemicznych szlaków endogennych

przez modulowanie różnych mechanizmów zapalnych [17].

W badaniach przedklinicznych wykazano, że honokiol łagodzi skutki udaru mózgu [18, 19] i napadów padaczkowych [20] oraz poprawia wyniki testów uczenia się i pamięci w modelach behawioralnych [21].

Działanie neuroochronne substancji być może jest związane ze wspieraniem istniejących połączeń między komórkami nerwowymi, ponieważ honokiol i jego syntetyczne analogi mają silną aktywność neurotropową *in vitro* [22].

Kolejna grupa badań dotyczy wpływu honokiolu na zaburzenia o charakterze lękowym i depresyjnym. Uważa się, że działanie przeciwlękowe jest związane z powinowactwem do receptora GABA-ergicznego (*gamma-aminobutyric acid A* – GABA_A), który jest punktem docelowym działania benzodiazepin – leków o działaniu przeciwlękowym.

Kuribara i wsp. badając wpływ podawanego doustnie honokiolu w modelu zachowania zwierząt, wykazali, że pojedyncza doustna dawka honokiolu zwiększała zakres zachowań eksploracyjnych, przy jednoczesnym zmniejszeniu objawów związanych z lękiem. Efekt ten obserwowano przy powtarzanych i bardzo niskich dawkach (0,2 mg/kg). Autorzy doszli do wniosku, na podstawie analizy uzyskanych wyników, że honokiol ma lepszy profil działania przeciwlękowego, a przy tym mniej działań ubocznych niż diazepam. Być może jest to związane z innymi mechanizmami działania przeciwlękowego honokiolu niż w przypadku diazepamu [23].

Honokiol wykazuje swoistą selektywność dla różnych podtypów receptora GABA_A. Taferner i wsp. badali wpływ związku i jego pochodnych (m.in. magnololu) na czynność receptorów GABA_A, zwracając uwagę na ich aktywność w stosunku do poszczególnych podtypów receptora. Uważają, że głównie jest to zasługa grupy acetylamidowej honokiolu [24].

Kolejnym mechanizmem działania honokiolu, aktywującym układ GABA-ergiczny, jest stwierdzony wpływ tego związku na dekarboksylazę kwasu glutaminianowego (*glutamic acid decarboxylase* – GAD). GAD jest enzymem, który bierze udział w syntezie kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Stwierdzano znacząco zwiększoną aktywność w obrębie hipokampa GAD u myszy leczonych honokiolem, co sugeruje, że honokiol może wpływać na wielkość syntezy GABA w mózgu [25].

Ostatnie doświadczenia miały na celu zbadać wpływ honokiolu na sen. Stwierdzono, że związek [10 mg/kg i 20 mg/kg] znacznie skraca czas zasypiania i zwiększa ilość (czas) snu w fazie non REM bez wpływu na sen w fazie REM. Wyka-

zono także, że pobudzające neurony stymulujące sen znajdują się w okolicach pól przedwzrostowych podwzgórza [26].

Przechodząc do kolejnych możliwości wykorzystania honokiolu, należy wspomnieć o działaniu przeciwzapalnym i immunomodulacyjnym, które może zostać wykorzystane w leczeniu szeroko pojętych procesów zapalnych, w tym zapalnego komponentu, jaki stwierdzamy w procesie bólu.

Stwierdzono, że honokiol i magnolol wykazują podobną zdolność blokowania odpowiedzi na ból wywołanej zarówno przez glutaminian, substancję P, jak i prostaglandynę (PGE₂). Odnotowano jednak pewne różnice w działaniu obu substancji. Na przykład niższe dawki honokiolu niż magnololu były potrzebne do wywołania efektu przeciwbólowego w doświadczalnym modelu bólu indukowanego przez substancję P i PGE₂ [10].

Badania doświadczalne Chao i wsp. związane z wywoływaniem procesu zapalnego i jego reakcją na podanie honokiolu dowiodły, że hamuje on aktywność tlenku azotu, którego ekspresję badano w makrofagach, a także kinaz białkowych C- α i aktywację NF- κ B [27]. Badania te są poparte pracami Murakamiego i wsp., którzy stwierdzili podobne hamujące działanie honokiolu na czynność NF- κ B i cyklooksygenazy (*cyclooxygenase 2* – COX-2) [28].

Wydaje się zatem, że działanie przeciwbólowe honokiolu jest wieloczynnikowe, prawdopodobnie mające wpływ na:

- procesy zapalne,
- receptor NMDA,
- hamowanie aktywności glutaminianu i substancji P.

Honokiol może być prawdopodobnie użytecznym dodatkiem do leczenia u człowieka stanów bólowych, przebiegających z wyraźnymi objawami stanu zapalnego.

Chociaż od tysięcy lat honokiol znajduje zastosowanie w tradycyjnych lekach, dogłębne zrozumienie jego bioaktywności pomoże w stosowaniu tego związku lub jego pochodnych u osób w różnych stanach patologicznych. Wydaje się, że jego celowane działanie na komórki nowotworowe w OUN, przy zachowaniu i ochronie zdrowych neuronów oraz skuteczny udział w zapobieganiu szkodliwym skutkom niedokrwienia mózgu, napadu padaczkowego, lęku, depresji i bólu czyni go wszechstronnym, ale przede wszystkim wartym dalszych badań na ludziach [8, 29, 30, 31, 32, 33]. Możliwe jest, że wiele efek-

tów przeciwzapalnych honokiolu może wynikać z modulacji tylko jednego czynnika, który nie został jeszcze poznany. Jego rozpuszczalność w lipidach prawdopodobnie dalej przyczynia się do działania w wielu miejscach, w tym także po przekroczeniu bariery krew–mózg. Być może plejotropowe efekty honokiolu można częściowo przypisać strukturze chemicznej, która czyni go podobnym w swoim działaniu do propofolu.

Polifenole, podobnie jak fenole, są związkami zdolnymi do interakcji z białkami błonowymi dzięki wiązaniom wodorowym i oddziaływaniom hydrofobowym. Propofol, podobnie jak honokiol, odgrywa rolę nie tylko jako środek znieczulający, lecz także jako środek neuroochronny, przeciwzapalny i przeciwnowotworowy [34]. Prawdopodobne, że w miarę prowadzenia dalszych badań przy użyciu propofolu, honokiolu i innych związków o podobnej strukturze odkryjemy więcej wspólnych cech, które pomogą w dokładniejszym zdefiniowaniu ich mechanizmów działania.

Stosowanie honokiolu nie jest całkowicie pozbawione ryzyka, chociaż badania nad tym związkiem u pacjentów w dawkach terapeutycznych do tej pory nie wskazują na istnienie ważnych działań niepożądanych. Badania toksykologiczne ekstraktu z kory i szyszek magnolii nie wykazały żadnych patologicznych zmian w wątrobie, płucach, nerkach, śledzionie, mózgu, sercu, trzustce, jelitach ani szpiku kostnym zwierząt po podaniu dożylnym lub doustnym, co sugeruje, że jest substancją bezpieczną.

Badania dotyczące neuroprotekcji wskazują, że niskie dawki honokiolu działają neuroochronnie, wysokie (10 μ mol) zaś zwiększają śmiertelność neuronów *in vitro* (podawanych bezpośrednio do neuronów korowych płodu) [35]. Sugeruje to potrzebę dalszej analizy parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych u ludzi, zanim zostanie ustalona potencjalnie toksyczna dawka tej substancji.

Mimo że farmakodynamika i farmakokinetyka honokiolu zostały dokładnie zbadane na szczurach, to przed jego szerokim zastosowaniem konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań u pacjentów. Modyfikacja jego struktury, a także sposobów jego podawania to kolejne kierunki działań nad poszukiwaniem możliwości zastosowania honokiolu u ludzi.

Reasumując, wydaje się, że honokiol ma kilka potencjalnych zalet jako środek terapeutyczny dla anestezjologów, neurologów i lekarzy zajmujących się bólem.

1. Esumi T, Makado G, Zhai H, Shimizu Y, Mitsumoto Y, Fukuyama Y (2004) Efficient synthesis and structure-activity relationship of honokiol, a neurotrophic biphenyl-type neolignan. *Bioorg Med Chem Lett* 14: 2621-2625.
2. Tsai SK, Huang CH, Huang SS, Hung LM, Hong CY (1999) Antiarrhythmic effect of magnolol and honokiol during acute phase of coronary occlusion in anesthetized rats: influence of L-NAME and aspirin. *Pharmacology* 59: 227-233.
3. Liou KT, Lin SM, Huang SS, Chih CL, Tsai SK (2003) Honokiol ameliorates cerebral infarction from ischemia-reperfusion injury in rats. *Planta Med* 69: 130-134.
4. Hu H, Zhang XX, Wang YY, Chen SZ (2005) Honokiol inhibits arterial thrombosis through endothelial cell protection and stimulation of prostacyclin. *Acta Pharmacol Sin* 26: 1063-1068.
5. Bai X, Cerimele F, Ushio-Fukai M, Waqas M, Campbell PM, Govindarajan B et al (2003) Honokiol, a small molecular weight natural product, inhibits angiogenesis in vitro and tumor growth in vivo. *J Biol Chem* 278: 35501-35507.
6. Hu J, Chen LJ, Liu L, Chen X, Chen PL, Yang G et al (2008) Liposomal honokiol, a potent anti-angiogenesis agent, in combination with radiotherapy produces a synergistic antitumor efficacy without increasing toxicity. *Exp Mol Med* 40: 617-628.
7. Yang SE, Hsieh MT, Tsai TH, Hsu SL (2002) Down-modulation of Bcl-XL, release of cytochrome c and sequential activation of caspases during honokiol-induced apoptosis in human squamous lung cancer CH27 cells. *Biochem Pharmacol* 63: 1641-1651.
8. Kuribara H, Stavinocha WB, Maruyama Y (1999) Honokiol, a putative anxiolytic agent extracted from magnolia bark, has no diazepam-like side-effects in mice. *J Pharm Pharmacol* 51: 97-103.
9. Zhao C, Liu ZQ (2011) Comparison of antioxidant abilities of magnolol and honokiol to scavenge radicals and to protect DNA. *Biochimie* 93: 1755-1760.
10. Park J, Lee J, Jung E, Park Y, Kim K, Park B et al (2004) In vitro antibacterial and anti-inflammatory effects of honokiol and magnolol against *Propionibacterium* sp. *Eur J Pharmacol* 496: 189-195.
11. Ho KY, Tsai CC, Chen CP, Huang JS, Lin CC (2001) Antimicrobial activity of honokiol and magnolol isolated from *Magnolia officinalis*. *Phytother Res* 15: 139-141.
12. Amblard F, Delinsky D, Arbiser JL, Schinazi RF (2006) Facile purification of honokiol and its antiviral and cytotoxic properties. *J Med Chem* 49: 3426-3427.
13. Hamasaki Y, Muro E, Miyajima S, Yamamoto S, Kobayashi I, Sato R, Zaitu M, Matsuo M, Ichimaru T, Tasaki H, Miyazaki S (1996) Inhibition of leukotriene synthesis by honokiol in rat basophilic leukemia cells. *Int Arch Allergy Immunol* 110: 278-281.
14. Yamazaki R, Sugatani J, Fujii I, Kuroyanagi M, Umehara K, Ueno A, Suzuki Y, Miwa M. (1994) Development of a novel method for determination of acetyl-CoA:1-alkyl-sn-glycerol-3-phosphocholine acetyltransferase activity and its application to screening for acetyltransferase inhibitors: inhibition by magnolol and honokiol from magnolia cortex. *Biochem Pharmacol* 47: 995-1006.
15. Tsai TH, Chou CJ, Cheng FC, Chen CF (1994) Pharmacokinetics of honokiol after intravenous administration in rats assessed using high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl* 655: 41-45.
16. Lin JW, Chen JT, Hong CY, Lin YL, Wang KT, Yao CJ et al (2012) Honokiol traverses the blood-brain barrier and induces apoptosis of neuroblastoma cells via an intrinsic bax-mitochondrion-cytochrome c-caspase protease pathway. *Neuro Oncol* 14(3): 302-314.
17. Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G (2000) Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem* 7(2): 249-271.
18. Liou KT, Lin SM, Huang SS, Chih CL, Tsai SK (2003) Honokiol ameliorates cerebral infarction from ischemia-reperfusion injury in rats. *Planta Med* 69(2): 130-134.
19. Liou KT, Shen YC, Chen CF, Tsao CM, Tsai SK (2003) Honokiol protects rat brain from focal cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting neutrophil infiltration and reactive oxygen species production. *Brain Res* 992(2): 159-166.
20. Chang-Mu C, Jen-Kun L, Shing-Hwa L, Shuei-Yn LS (2010) Characterization of neurotoxic effects of NMDA and the novel neuroprotection by phytopolyphenols in mice. *Behav Neurosci* 124(4): 541-553.
21. Matsui N, Takahashi K, Takeichi M, Kurohata T, Noguchi K, Yamazaki K et al (2009) Magnolol and honokiol prevent learning and memory impairment and cholinergic deficit in SAMP8 mice. *Brain Res* 1305: 108-117.
22. Praveen Kumar V, Gajendra Reddy R, Vo DD, Chakravarty S, Chandrasekhar S, Gree R (2012) Synthesis and neurite growth evaluation of new analogues of honokiol, a neolignan with potent neurotrophic activity. *Bioorg Med Chem Lett* 22(7): 1439-1444.
23. Kuribara H, Stavinocha WB, Maruyama Y (1998) Behavioural pharmacological characteristics of honokiol, an anxiolytic agent present in extracts of *Magnolia* bark, evaluated by an elevated plus-maze test in mice. *J Pharm Pharmacol* 50(7): 819-826.
24. Taferner B, Schuehly W, Huefner A, Baburin I, Wiesner K, Ecker GF et al (2011) Modulation of GABA_A-receptors by honokiol and derivatives: subtype selectivity and structure-activity relationship. *J Med Chem* 54(15): 5349-5361.
25. Ku TH, Lee YJ, Wang SJ, Fan CH, Tien LT (2011) Effect of honokiol on activity of GAD(65) and GAD(67) in the cortex and hippocampus of mice. *Phytomedicine* 18(13): 1126-1129.
26. Qu WM, Yue XF, Sun Y, Fan K, Chen CR, Hou YP et al (2012) Honokiol promotes non-rapid eye movement sleep via the benzodiazepine site of the GABA(A) receptor in mice. *Br J Pharmacol* 167(3): 587-598.
27. Li CY, Chao LK, Wang SC, Chang HZ, Tsai ML, Fang SH et al (2011) Honokiol inhibits LPS-induced maturation and inflammatory response of human monocyte-derived dendritic cells. *J Cell Physiol* 226(9): 2338-2349.
28. Murakami Y, Kawata A, Seki Y, Koh T, Yuhara K, Maruyama T et al (2012) Comparative inhibitory effects of magnolol, honokiol, eugenol and bis-eugenol on cyclooxygenase-2 expression and nuclear factor-kappa B activation in RAW264.7 macrophage-like cells stimulated with fimbriae of *Porphyromonas gingivalis*. *In vivo* 26(6): 941-950.
29. Harada S, Kishimoto M, Kobayashi M, Nakamoto K, Fujita-Hamabe W, Chen HH et al (2012) Honokiol suppresses the development of post-ischemic glucose intolerance and neuronal damage in mice. *J Nat Med* 66(4): 591-599.
30. Qiang LQ, Wang CP, Wang FM, Pan Y, Yi LT, Zhang X et al (2009) Combined administration of the mixture of honokiol and magnolol and ginger oil evokes antidepressant-like synergism in rats. *Arch Pharm Res* 32(9): 1281-1291.
31. Li CY, Chao LK, Wang SC, Chang HZ, Tsai ML, Fang SH et al (2011) Honokiol inhibits LPS-induced maturation and inflammatory response of human monocyte-derived dendritic cells. *J Cell Physiol* 226(9): 2338-2349.
32. Lee YJ, Lee YM, Lee CK, Jung JK, Han SB, Hong JT (2011) Therapeutic applications of compounds in the *Magnolia* family. *Pharmacol Ther* 130(2): 157-176.
33. Crane C, Panner A, Pieper RO, Arbiser J, Parsa AT (2009) Honokiol-mediated inhibition of PI3K/mTOR pathway: a potential strategy to overcome immunoresistance in glioma, breast, and prostate carcinoma without impacting T cell function. *J Immunother* 32(6): 585-592.
34. Yang SC, Chung PJ, Ho CM, Kuo CY, Hung MF, Huang YT et al (2013) Propofol inhibits superoxide production, elastase release, and chemotaxis in formyl peptide-activated human neutrophils by blocking formyl peptide receptor 1. *J Immunol* 190(12): 6511-6519.
35. Fukuyama Y, Nakade K, Minoshima Y, Yokoyama R, Zhai H, Mitsumoto Y (2002) Neurotrophic activity of honokiol on the cultures of fetal rat cortical neurons. *Bioorg Med Chem Lett* 12(8): 1163-1166.