

# Primjena terpena u medicini

---

**Hraste, Jure**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:606542>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-03**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Science](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



Sveučilište u Splitu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Odjel za kemiju

Jure Hraste

# **Primjena terpena u medicini**

Završni rad

Split, 2024.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Splitu

Završni rad

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za kemiju

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

### PRIMJENA TERPENA U MEDICINI

**Jure Hraste**

Terpeni su najveća skupina prirodnih spojeva koje uglavnom nalazimo u biljkama kod kojih su glavni sastojak eteričnih ulja. Na temelju broja izoprenskih jedinica od kojih se sastoje dijele se na mono, seskvi, di, tri, tetra i politerpene. Ovi spojevi imaju značajne biološke aktivnosti zbog čega imaju širok raspon medicinskih namjena. Tako su zapaženi antiplazmodijalno djelovanje, antivirusna, antiseptička, protuupalna, antikancerogena, antidijabetička i druga svojstva. Lako difundiraju kroz staničnu membranu kako bi inducirali biološke reakcije, a glavni nedostaci su nestabilnost i slaba topljivost. Tako su novija istraživanja najviše usmjerena ka nanotehnologiji odnosno korištenju nanoisporuke za njihov transport kroz tijelo.

**Ključne riječi:** terpeni, biosinteza, medicina

**Rad sadrži:** 27 stranica, 8 slika, 1 tablicu i 52 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

**Mentorica:** izv. prof. dr. sc. Renata Odžak, izvanredni profesor

**Ocjenjivači:** izv. prof. dr. sc. Renata Odžak, izvanredni profesor

Doc. dr. sc. Ivana Anđelić, docent

Mag. chem. Kristian Nakić, asistent

**Rad prihvaćen:** 11. rujna 2024

## Basic documentation card

University of Split

Final thesis

Faculty of science

Department of Chemistry

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split

### Application of terpenes in medicine

**Jure Hraste**

Terpenes are the largest group of natural compounds that are mainly found in plants where they are the main constituent of essential oils. Based on the number of isoprene units they consist of, they are divided into mono, sesqui, di, tri, tetra and polyterpenes. These compounds have significant biological activities, which is why they have a wide range of medicinal uses. Anti-plasmodial, antiviral, antiseptic, anti-inflammatory, anti-cancer, anti-diabetic and other properties have been observed. They easily diffuse through the cell membrane to induce biological reactions, and the main disadvantages are instability and low solubility. Thus, recent research is mostly focused on nanotechnology, i.e. the use of nanodelivery for their transport through the body.

**Keywords:** terpenes, biosynthesis, medicine

**Thesis consist of:** 27 pages, 8 figures, 1 table, and 52 references, original in: Croatian

**Mentor:** Renata Odžak, Ph.D. *Associate Professor*

**Reviewers:** Renata Odžak, Ph.D. *Associate Professor*

Ivana Anđelić, Ph.D. *Assistant Professor*

Kristian Nakić, M.Chem. *Instructor*

**Thesis accepted:** September 11<sup>th</sup> 2024

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. TERPENI.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Izoprensko pravilo.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2. Klasifikacija terpena.....</b>	<b>3</b>
2.2.1. Poluterpeni.....	5
2.2.2. Monoterpeni.....	5
2.2.3. Seskviterpeni.....	7
2.2.4. Diterpeni.....	7
2.2.5. Sesterpeni.....	8
2.2.6. Triterpeni.....	8
2.2.7. Tetraterpeni.....	9
2.2.8. Politerpeni.....	10
<b>2.3. Biosinteza.....</b>	<b>11</b>
<b>3. TERPENI U MEDICINI.....</b>	<b>13</b>
3.1. Primjena terpena kod onkoloških bolesti.....	13
3.2. Protuupalno djelovanje terpena.....	16
3.3. Terpeni kod kardiovaskularnih bolesti.....	18
3.4. Novija istraživanja.....	21
<b>4. SAŽETAK.....</b>	<b>22</b>
<b>5. POPIS LITERATURE.....</b>	<b>23</b>

## 1. UVOD

Pojam „terpena“ uveo je Kekulé još davne 1866. godine jer je htio izdvojiti skupinu ugljikovodika empirijske formule  $C_{10}H_{16}$ . Na taj način je pokušao smanjiti konfuziju među ugljikovodicima istog sastava koji su imali drugačija imena (Croteau, 1998). Danas se, navode Mabou i Yossa (2021) i Croteau (1998), terpeni objašnjavaju kao ugljikovodici koji pripadaju najvećoj skupini sekundarnih biljnih metabolita. Izgrađeni su od izoprenskih jedinica koje su najčešće povezane u rasporedu glava-rep, ali mogu biti i u drugim konfiguracijama. Različitim mogu biti stupanj nezasićenosti, stupanj oksidacije ili funkcionalne skupine. Njihov način dobivanja, objašnjavaju Salha i sur., (2019), jest putem ekstrakcije ili parne destilacije koje služe za dobivanje eteričnih ulja specifičnih mirisnih biljki. Upravo dobiveni parni destilati imaju široku upotrebu u kozmetičkoj i farmaceutskoj industriji, biotehnologiji i medicini.

U ovom radu obradit će se sam pojam terpena, njihova biosinteza te primjena terpena u medicini. Naglasak će biti na njihovoj primjeni kod kardiovaskularnih bolesti, onkoloških oboljenja te njihova protuupalna djelovanja gdje su se pokazali kao najučinkovitiji. Također zbog napretka u polju medicine proučiti će se i njihova uloga u najnovijim istraživanjima.

Cilj rada je vidjeti postoje li otkrića u polju medicine koja su vezana za utjecaj terpena na određene bolesti i stanja, kao i postoje li indikacije za budući dodatni razvoj i korištenje terpena na suvremenije načine.

## 2. TERPENI

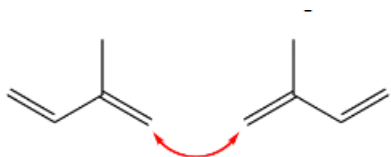
Terpeni su najveća skupina prirodnih biljnih tvari koji sadrže najmanje 30 000 spojeva (Degenhardt i sur., 2009). Većina terpena izolirana je iz biljaka i to iz cvjetova, stabljika, lišća, korijenja ali i drugim dijelovima brojnih biljnih vrsta. Neki od njih su također dobiveni iz drugih izvora. Kada se spominju terpeni uz njih se još veže i naziv „terpenoidi“, što označava pojam modificiranog ugljikovodika koji se osim u biljkama mogu još pronaći u nekim kukcima i morskim organizmima, objašnjavaju Mabou i Yossa (2021). Terpeni su ugljikovodici koji imaju važne fiziološke uloge, npr. neki od njih djeluju kao hormoni, a neki sudjeluju u održavanju strukture membrane. Imaju i ekološku ulogu kao obrambeni spojevi te su važni kod privlačenja životinja, a posebice insekata kod oprašivanja (Jiang et.al., 2016). Terpeni su, navode Salha i sur. (2019), još i spojevi karakterističnog ugodnog mirisa, zbog čega se često koriste u parfemima i kozmetičkim proizvodima. Korištenje u ove svrhe je moguće objašnjavaju Jiang i sur. (2017) zbog toga što se mogu modificirati sa širokim rasponom klasa spojeva (npr, ketoni ili alkoholi) i dodatkom supstituenata (šećeri ili masne kiseline).

### 2.1. Izoprensko pravilo

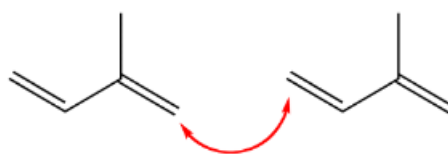
Izopren je jedan od najviše proizvedenih ugljikovodika na Zemlji. Približno 40% hlapljivih, organskih spojeva su izopreni. Zanimljivo je spomenuti da je glavni ugljikovodik identificiran u ljudskom dahu, navode Hillier i Lathe (2019) iz (McGenity i sur. 2018). Prvi put je otkriven procesom spaljivanja gume u eksperimentu Michaela Faradaya 1826. godine, Williams ga tridesetak godina kasnije izolira kao produkt destilacije prirodnih guma te mu dodjeljuje ispravnu empirijsku formulu  $C_5H_8$  i ime *izopren*, objašnjavaju isti autori. Tilden je nastavio s istraživanjima te je destilirao izopren iz terpentinskog ulja i pokazao kako se može dimerizirati u "dipenten" zagrijavanjem ili obradom sa sumpornom kiselinom. U međuvremenu je Kekulé skovao naziv „terpen“ za skupinu ugljikovodika dobivenih iz terpentinskog ulja. Kada je Otto Wallach započeo svoja sustavna istraživanja terpena, uočio je da njihove strukture sadržavaju višestruke jedinice od 5 ugljikovih atoma što se kasnije pokazalo da je u pitanju izopren. (Hillier i Lathe, 2019 iz Wallach, 1887). Kako ističu Mabou i Yossa (2021) toplinskom razgradnjom terpena kao jedan od proizvoda nastaje izopren. Pojam izoprena se formirao 1940ih godina kada su biokemičari shvatili daje to nešto više od kemijske hipoteze. Tada su prema izoprenskom pravilu terpeni predstavljeni kao ponavljajuće

jedinice izoprena. Nadalje, kako objašnjava Bano (2007), britanski kemičar Ingold je 1924. godine predložio da su izoprenske jedinice u terpenima spojene na način "glava-rep".

Ružička je pravilo oblikovao u "biogenetičko izoprensko pravilo" koje je dovelo do kalsifikacije kolesterola kao triterpenoidne tvari. Njegova verzija pravila omogućila je objašnjenje ili predviđanje struktura terpena na temelju prihvaćenih reakcijskih mehanizama koji uključuju acikličke prekursore koji su proizvodi kondenzacije izoprena (Hillier i Lathe, 2019 iz Ruzicka, 1953). Općenito postoje tri načina na koje se dvije izoprenske jedinice povezuju s obzirom na to da su glava i rep molekule primarno uključeni u vezu. Tako se glava izoprenske jedinice može povezati s glavom ili s repom druge izoprenske jedinice ili s druge strane se rep jedne može povezati s repom druge jedinice. Na idućim slikama su prikazane opisane veze prema Gunawardena:



Slika 1. Povezivanje po principu „glava-glava“



Slika 2. Povezivanje po principu „glava-rep“



Slika 3. Povezivanje po principu „rep-rep“

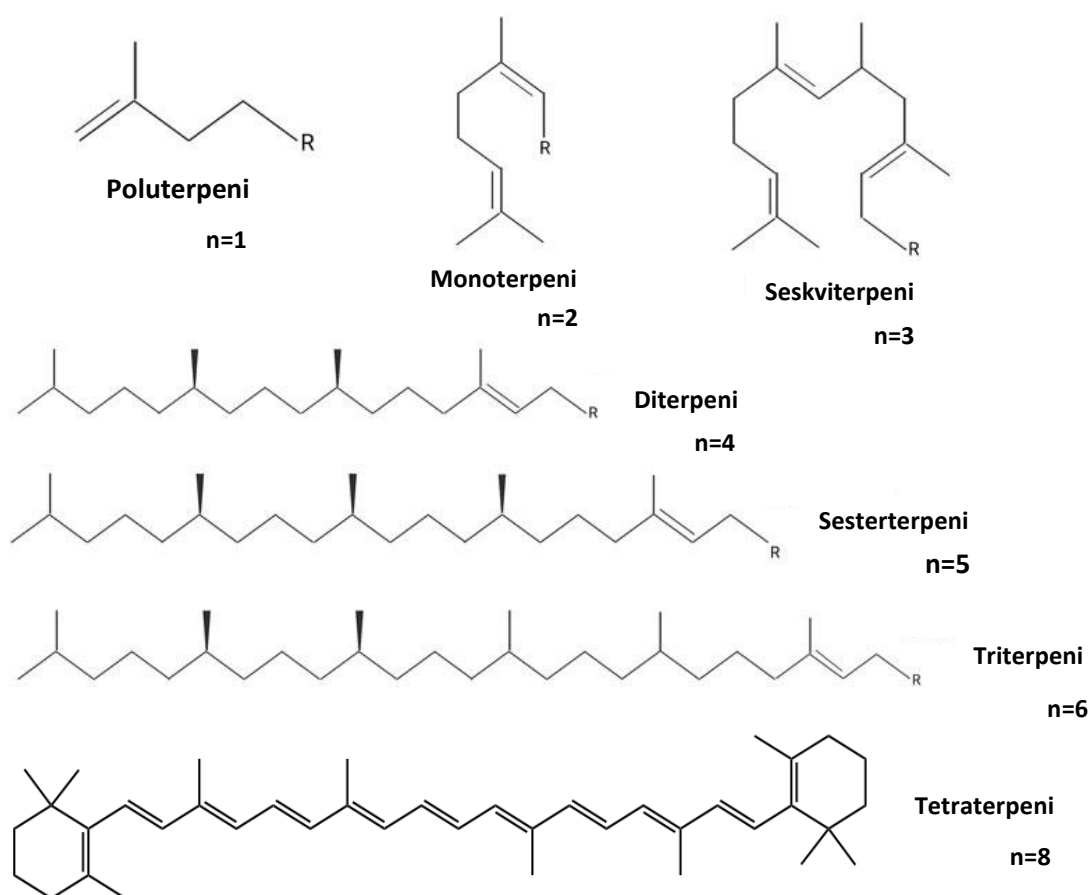
## 2.2. Klasifikacija terpena

Terpeni imaju veliku strukturnu raznolikost, a njihova klasifikacija se bazira prema broju izoprenskih jedinica u molekuli. U idućoj tablici (Tablica 1.) je prikazana osnovna podjela terpena prema broju izoprenskih jedinica.



Tablica 1. Osnovna podjela terpena (Izvor: Wink, 2010)

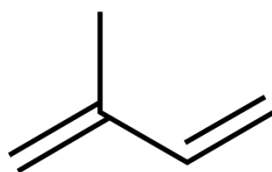
Broj izoprenskih jedinica	Broj ugljikovih atoma	Naziv
1	5	Poluterpeni (C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> )
2	10	Monoterpeni (C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> )
3	15	Seskviterpeni (C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> )
4	20	Diterpeni (C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> )
5	25	Sesterterpeni (C <sub>25</sub> H <sub>40</sub> )
6	30	Triterpeni (C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> )
8	40	Tetraterpeni (C <sub>40</sub> H <sub>64</sub> )
9-30 000	>40	Politerpeni (C <sub>40</sub> H <sub>64</sub> ) <sub>n</sub>



Slika 4. Strukture terpena, (Izvor: Prado-Audelo i sur., 2021)

### 2.2.1. Poluterpeni

Ova skupina terpena je najjednostavnija. Izgrađena je od pet ugljikovih atoma, odnosno jedne izoprenske jedinice ( $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$ ). Postoji oko 50 vrsta spojeva koje se mogu smatrati poluterpenima u biljkama, navode Salha i sur. (2019) iz Breitmaier (2006). Poluterpeni se nalaze u različitim vrstama biljaka, a posebno kod četinjača, vrba te hrastova. Mnoge vrste su izolirane iz različitih morskih gljiva kao na primjer *Acremonium persicinium*, (Perveen, 2021). Najpoznatiji poluterpeni su izopren te izovalerinska, kofeinska i tiglinska kiselina (Mabou i Yossa, 2021). Izopren je hlapljivi ugljikovodik zbog čega je njegovo prikupljanje iz biljka teško pa je prikladniji način njegove proizvodnje uzgoj mikroorganizama u zatvorenom bioreaktoru (Abdallah i Quax, 2017). Kako navode prethodni autori, izopren je potencijalno biogorivo i vrijedan građevni blok u industriji sintetske kemije, a trenutno se oko 95% proizvedenog izoprena koristi za proizvodnju sintetske inačice prirodnog kaučuka.



Slika 5. Izoprenska jedinica, (Izvor: Wikipedia, <https://bs.wikipedia.org/wiki/Izopren>)

### 2.2.2. Monoterpeni

Monoterpeni su vrlo raznolika skupina i do sada ih je zabilježeno oko 1500. Ova skupina terpena je izgrađena od 10 ugljikovih atoma odnosno dvije izoprenske jedinice (Mabou i Yossa, 2021). Široko su rasprostranjeni u sekretornim tkivima kao što su uljne žlijezde te u smolnim kanalima, a izolirani su iz tkiva insekata, gljiva i morskih organizama te u jednosupnicama i dikotiledonim angiospermama, gljivama, bakterijama i golosjemenjačama (Ninkuu i sur. 2021). Monoterpeni se pojavljuju u više od 30 različitih ugljikovih kostura. Podijeljeni su u tri strukturne skupine: aciklički (linearni), monociklički (s jednim prstenom) i biciklički (s dva prstena). Unutar svake od ovih skupina monoterpeni mogu biti jednostavni nezasićeni ugljikovodici ili mogu imati funkcionalne skupine i biti alkoholi, aldehidi ili ketoni.. Jedna od važnih značajki je njihova lakoća s kojom osnovni kosturi mogu

interkonvertirati da bi se dobio bilo koji monoterpen (ili njihovi derivati) počevši od bilo kojeg obilnog prekursora, objašnjavaju Belgacem i Gandini (2008). Monoterpeni su i mirisni spojevi koji se nalaze u eteričnim uljima ekstrahiranim iz mnogih biljaka te tako djelomično objašnjavaju miris cvjetova i voća, začina i bilja (Loza-Tavera (1999). Približno 18 monoterpenoida koji se nalaze u riži imaju različite uloge koje između ostalog uključuju obranu od patogena i štetnika. Terpeni su aktivni sastojci u raznim industrijskim primjenama, a najčešći su:

- *pineni*- monoterpen kojeg se najčešće može pronaći u borovim iglicama, ulju eukaliptusa, ružmarinu, bosiljku. Koristi ga se u proizvodima za čišćenje i dezinfekciju kućanstva što im daje karakterističan miris

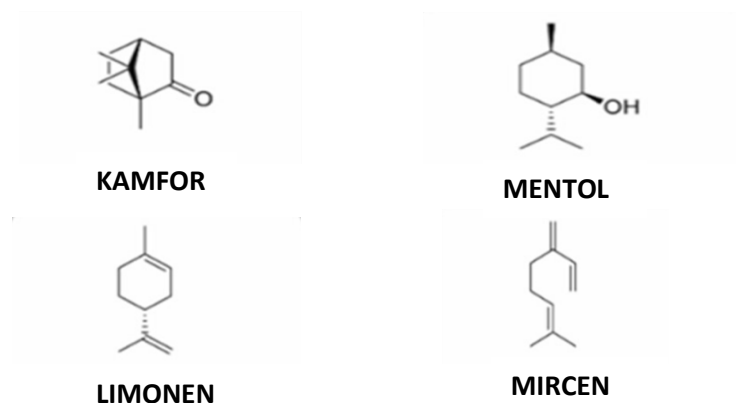
- *karveol* - prirodno ga se može pronaći u origanu kao i u plemenitom stolisniku

- *kamfor*- biciklički terpenski keton, a najčešće je korišten u širokoj upotrebi kao sredstvo protiv moljaca. Te za proizvodnju celulozida i eksploziva, i medicinskih pripravaka

- *mentol*- blagi anestetik, najčešće ga se koristi kao sredstvo za umanjivanje iritacije grla, a dolazi u obliku pastila, sirupa i bombona. Može ga se naći u lišću raznih biljaka, a posebno kod paprene metvice

- *limonen* najzastupljeniji je u limunu, ali i ostalom citrusnom voću te se koristi u raznim industrijama od kozmetičkih do farmaceutskih (Ninkuu i sur., 2021).

- *Mircen* – pronalazi ga se u hmelju, limunskoj travi, lovoru i divljem timjanu, pripravlja se sintetski. Poznat je po svom mirisu koji je najčešće prepoznat kod nekih vrsta piva, a koristi se kao lijek protiv nesanicice i za smirenje.



Slika 6. Strukture monoterpena, (Izvor:Zielinska-Bjalet i Feder-Kubis, 2020.)

### 2.2.3. Seskviterpeni

Poznato je otprilike 10 000 seskviterpena koji potječu od 2,6,10 – trimetildodekana odnosno farnezena, (Salha i sur., 2019). Sastoje se od tri izoprenske jedinice i mogu se naći u linearnim, cikličkim, bicikličkim, tricikličkim i policikličkim oblicima. Raznolikost proizlazi iz rasporeda skeleta od 15 ugljikovih atoma, slojevitosti funkcionalnih skupina i supstituenata na njihovoj okosnici, (Ninkuu i sur., 2021). U prirodi se pojavljuju kao ugljikovodici ili u oksigeniranim oblicima koji uključuju laktone, alkohole, kiseline, aldehide i ketone, (Mabou i Yossa 2021), a mogu objašnjavati Rucker (1973), sadržavati 3-7 članske eterske i furanove prstenove. Pojavljuju se, prvenstveno kod viših biljaka (rjeđe kod nižih), pa se tako seskviterpen nalazi u porodici *Asteraceae* (glavočike) kao što je to primjerice kostunolid (Perveen, 2021). Ovi spojevi imaju citotoksična, antitumorska, antibakterijska i protugljivična svojstva. Seskviterpeni se nalaze u eteričnim uljima kao i aromatičnim komponentama iz biljaka zbog čega su i jedni od aktivnih sastojaka u parfumerijskoj industriji navode Ninkuu i sur., (2021). Raznolika biološka aktivnost seskviterpena sugerira na evolucijski značaj u biljkama kao sredstva za odvratanje od biljojeda (Perveen, 2021).

### 2.2.4. Diterpeni

Diterpeni su strukturno različiti nehlapljivi ugljikovodici izgrađeni od 20 ugljikovih atoma odnosno četiri izoprenske jedinice (Abdallah i Quax, 2017). Mogu se klasificirati kao linearni, biciklički, triciklički, tetraciklički, pentaciklički ili makrociklički diterpeni ovisno o njihovoj skeletnoj jezgri, navode Mabou i Yossa, (2021). Kako ističu prethodni autori, u prirodi se obično nalaze u polioksinegiranom obliku s keto i hidroksilnim skupinama, te su često esterificirani alifatskim ili aromatskim kiselinama malih veličina. Ukupno u prirodi postoji oko 2700 diterpena naglašavaju Salha i sur., (2019), te zbog njihove složene strukture sinteza ovih spojeva je teška zaključuju Abdallah i Quax (2016). Prirodna ekstrakcija je zahtjevna pa je proizvodnja u mikrobnih domaćina od velikog interesa. Prema Abdallah i Quax (2016), uglavnom potječu iz biljnih ili gljivičnih izvora, ali ih stvaraju i neki insekti kao i morski organizmi, a u višim biljkama prisutni su u smolama i giberelinima (Salha i sur., 2019). Ugljikovodik fitan roditeljski je spoj za oko 5000 acikličkih diterpena među kojima nalazimo fitol koji je sastavni dio molekule klorofila, a upotrebljava se za sintezu vitamina K i E, (Salha

i sur., 2019), a ostatak koji predstavlja većinu diterpena je u cikličkom obliku i derivat je ciklofitana. Najpoznatiji u ovoj obitelji su dva oblika vitamina A; retinol i retinal. Među diterpenima se još ističu i *ginkolidi* i *taksol*. Ginkolide nalazimo isključivo u stablu dvorežnjastog ginka (*Ginkgo biloba*) navode Mabou i Yossa, (2021), dok se taksol koristi u liječenju raka (Abdallah i Quax, 2017). Diterpeni su pokazali inhibicijski učinak protiv patogenih mikroba, biljojednih životinja i korova. (Ninkuu i sur., 2021). Obećavajuće biološke aktivnosti diterpena svrstali su ih među značajne poljoprivredne sekundarne metabolite s potencijalom u proizvodnji biopesticida.

### 2.2.5. Sesterpeni

Sesterpeni se sastoje od 25 ugljikovih atoma i čine najrjeđu skupinu terpena koja je do sada otkrivena (Chen i sur., 2021). Kako navode prethodni autori, do sada je izolirano nešto više od 1000 sesterpena iz različitih prirodnih izvora, a približno 140 ih je identificirano u više biljnih porodica uključujući *Asteraceae*, *Lamiaceae*, *Lobariaceae* i *Pteridaceae*. Osim u biljkama prisutni su u gljivama, morskim organizmima, spužvama, lišajevima i zaštitnim voskovima insekata (Mabou i Yossa, 2021). Ovi spojevi imaju složenu strukturu zbog prisutnosti mnogih prstenastih sustava koji čine njihove jedinstvene kosture objašnjava Perveen, (2021) pa tako postoje u velikom broju različitih oblika uključujući linearne, monocikličke, bicikličke, tricikličke, tetracikličke i makrocikličke (Mabou i Yossa, 2021). Funkcije većine izoliranih biljnih sesterpena su nepoznate, a razlog tome je mali broj pročišćenih sesterpena dobivenih iz prirodnih izvora (Chen i sur., 2021). Prema Perveenu (2021), zabilježene su značajne biološke aktivnosti koje uključuju citotoksičnu, protuupalnu i antimikrobnu aktivnost kao i inhibiciju enzima.

### 2.2.6. Triterpeni

Triterpeni su ugljikovodici izgrađeni od šest  $C_5$  jedinica, s više od 20 000 poznatih spojeva (Ninkuu i sur., 2021). Formiraju se povezivanjem dviju molekula seskviterpena po principu „glava-glava“ pa su tako biosintetski izvedeni iz acikličkog  $C_{30}$  ugljikovodika skvalena objašnjavaju Mabou i Yossa (2021). Kako navode Abdallah i Quax (2017), na temelju brojnih načina zatvaranja prstena u skvalenu moguće je proizvesti veliki broj triterpena s različitom strukturom skeleta. Sam skvalen prirodni je antioksidans i koristi se uglavnom u

kozmetici, prehrani i farmaciji. Ovi spojevi imaju relativno složene cikličke strukture (tetracikličkog ili pentacikličkog oblika) dok je aciklički oblik vrlo rijedak (Salha i sur., 2019). Većinom su alkoholi, aldehidi ili karboksilne kiseline, te imaju veliki broj metilnih skupina. Na njihovoj strukturi može se pronaći više aktivnih mjesta za glikozilaciju koja ih prevodi u drugu veliku skupinu spojeva triterpenske glikozide poput saponina navode Mabou i Yossa, (2021). Takvi glikozilirani triterpeni štite biljke od patogenih mikroba i insekata. Dodatno, neki jednostavni triterpeni su signalne molekule koje su također sastojci u prehrambenoj, zdravstvenoj i biotehnološkoj industriji (Ninkuu i sur., 2021).

### 2.2.7. Tetraterpeni

Tetraterpeni sastoje se od 8 izoprenskih jedinica među njima su najviše proučavani karotenoidi kojih ima više od 750 (Ninkuu i sur., 2021). Karotenoidi su vjerojatno najrasprostranjeniji prirodni pigmenti topljivi u mastima koje nalazimo u svim biljkama, bakterijama i gljivama ističe Seigler, (1998). Imaju važne biološke uloge zahvaljujući antioksidativnom djelovanju pa su tako uključeni u mnogim važnim procesima kao što je na primjer fotosinteza ali i vid sisavaca, a također imaju komercijalnu upotrebu kao bojila za hranu (Abdallah i Quax, 2017). Kako navode Mabou i Yossa (2017), karotenoidi strukturno imaju tri aspekta:

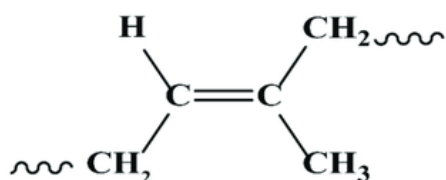
- Najpoznatiji karotenoidi su jednostavni nezasićeni ugljikovodici koji imaju osnovnu likopensku strukturu ili njihove odgovarajuće oksigenirane analoge koji su poznati kao i ksantofili (lutein ili zeaksantin)
- U likopenu su izoprenske jedinice spojene po principu „glava-rep“ kako bi se dobio konjugirani sustav koji je odgovoran za kromoforne karakteristike tj. za proizvodnju boje
- Ciklizacijom likopena na oba kraja molekule dovodi do nastanka bicikličkog ugljikovodika poznatijeg kao i  $\beta$ -karoten koji se najviše pojavljuje kod viših biljaka

Visoki stupanj nezasićenosti čini ih osjetljivima na toplinu i svjetlost, kako objašnjava Seigler (1998), metode pročišćavanja slične su onima za druge terpene no najvažnija briga je izbjegavanje oksidacije. Tetraterpene proizvode kopnene biljke, alge i cijanobakterije te njihove biološke uloge uključuju hvatanje svjetla i zaštitu biljaka od slobodnih radikala. Nadalje, uključeni su u sintezu biljnih hormona i čine strukturne komponente staničnih

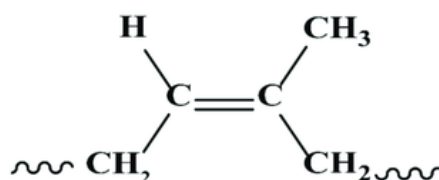
membrana te su također aktivni sastojci u farmaceutskoj i prehrambenoj industriji (Ninkuu i sur., 2021).

### 2.2.8. Politerpeni

Terpeni s više od osam izoprenskih jedinica klasificiraju se kao politerpeni te se ovi spojevi često nalaze u dva izomerna obilka, *cis* i *trans*. (Salha i sur., 2019). Kako navode Mabou i Yossa (2017), ova skupina spojeva uključuje gume pa je tako molekula prirodne gume polimer visoke molekulske mase koji se sastoji od izoprenskih jedinica u *cis*-konfiguraciji. S druge strane neke biljke proizvode poliizopren s *trans* dvostrukim vezama kao što je gutaperka iz *Palaquium gutta* ili balata iz *Mimusops balata*. Politerpeni koji imaju do 10 izoprenskih jedinica nazivamo prenilkini, a među njima nalazimo vitamine K1, K2 i E ističu Salha i sur. (2019). Danas se polimeri na bazi terpena primjenjuju u mnogim područjima poput biorazgradive ambalaže, antimikrobnih filmova, premaza, vlakana kao i u farmaciji i medicini kako objašnjavaju Sahu i sur. (2020), te će u budućnosti imati sve veću primjenu u industriji polimera.



**Gutaperka (*trans*-1,4-poliizopren)**



**Prirodna guma (*cis*-1,4-poliizopren)**

Slika 7. Primjeri politerpena, (Izvor: Wu i sur., 2021)

### 2.3. Biosinteza

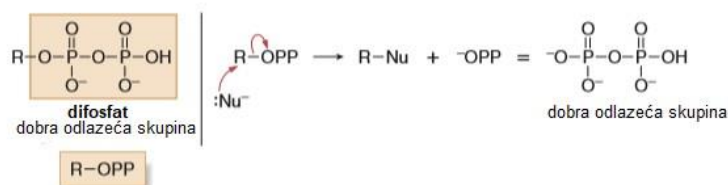
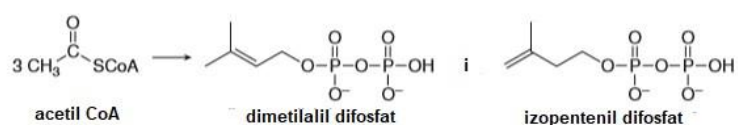
U biljkama su strukture terpena, supstrati iz kojih dolaze, enzimske reakcije uključene u njihovu biosintezu i stanični dijelovi u kojima se sintetiziraju brojniji u odnosu na bilo koju drugu vrstu spojeva (Zhou i Pichersky, 2020). Battaile i Loomis (1961) navode kako je opća pretpostavka da postoji osnovni mehanizam za biosintezu terpena koji je uobičajen za sve biljke koje ih proizvode. Također, objašnjavaju kako raznolikost terpena koja se pojavljuje u jednoj vrsti nastaje nizom međusobnih pretvorbi od početno formiranog terpena, a ne neovisnim putovima.

Unatoč golemim strukturnim razlikama između terpena svi su izvedeni iz istog C5 kostura izoprena. Terpenska osnovica sintetizira se iz dva prekursora: izopentenil pirofosfata (IPP) i dimetilalil pirofosfat (DMAPP) kroz niz ponavljanja, preuređivanja i ciklizacijskih reakcija (Abdallah i Quax, 2016). Postoje dva različita biosintetska puta za nastanak navedenih prekursora, a to su put *mevalonske kiseline* (MVA) i novootkriveni put *2C-metil-D-eritritol-4-fosfata* (MEP) objašnjavaju Wink (2010) i Abdallah i Quax (2016). MVA put prisutan je kod eukariota (svi sisavci, biljke, gljive, citosol i mitohondriji), arheja i nekih eubakterija. S druge strane nemevelonatni put se javlja u eubakterija, algi, cijanobakterija i kloroplasti biljaka navode isti autori.

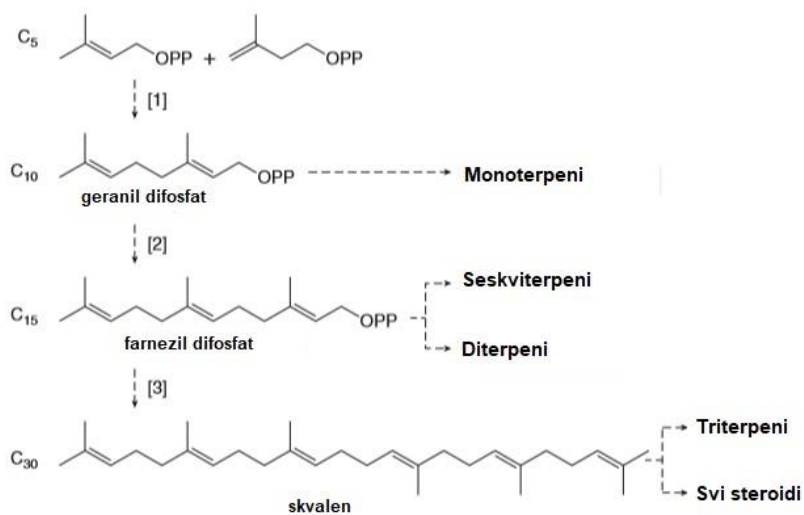
MVA put obuhvaća 7 enzimskih reakcija za pretvorbu acetil-CoA u IPP i DMAPP, dok MEP put pretvara početne materijale, piruvat i gliceraldehid-3-fosfat u IPP i DMAPP kroz 8 enzimskih reakcija. Wink (2010) je opisao četiri faze biosinteze terpena. Prva faza uključuje formiranje IPP-a, gdje biljke sintetiziraju IPP i DMAPP jednim od dva već navedena puta. U drugoj fazi osnovne C5 jedinice se kondenziraju kako bi generirale tri veća prenila difosfata (geranil difosfat (GPP), farnezil difosfat (FPP) i geranilgeranil difosfat (GGPP)). Ključan proces formiranja veze između dva ugljikova atoma uključuje dvostruku vezu izopentenil pirofosfata (IPP) koja djeluje kao nukleofil prema alilnom ugljiku dimetilalil pirofosfata (DMAPP). Nastali karbokation može izgubiti proton pri čemu nastaje dvostruka veza, a nastali spoj naziva se geranil pirofosfat prekursor monoterpena. Abdallah i Quax (2016) objašnjavaju kako skupina enzima zvanih preniltransferaze opetovano dodaju aktivnu izoprensku jedinicu (IPP) DMAPP-u, ili prenil difosfat u uzastopnim „glava-rep“ kondenzacijama koje dovode do proizvodnje niza molekula. Kod treće faze sva tri prenil difosfata podliježu širokom rasponu ciklizacija i preuređenja za proizvodnju matičnih ugljikovih kostura svake skupine terpena. Četvrta i posljednja faza obuhvaća razne oksidacije,



redukcije, izomerizacije, konjugacije i druge transformacije kojima se matični kosturi svake skupine terpena pretvaraju u tisuće različitih spojeva.



Biosinteza terpena



Slika 8. Pregled faza biosinteze terpena (Izvor: Momčilov, M., 2017)

### **3. TERPENI U MEDICINI**

Terpeni su kao što je prethodno objašnjeno prirodni spojevi koji se nalaze u biljkama i životinjama, a dobivaju se najčešće iz eteričnih ulja biljaka. Posebnost ovih spojeva, objašnjavaju Srivastava i Singh (2019), leži u njihovoj posebnosti da lako difundiraju kroz staničnu membranu kako bi inducirali biološke reakcije. Ove molekule mogu biti prirodno prisutne u svom aktivnom obliku u biljci ili se mogu aktivirati specifičnim enzimima kada je biljka podvrgnuta posebnom biotičkom ili abiotičkom stresu navodi Srivastava i Singh, (2019), te ih terpen svojom aktivacijom štiti od ovih stresova objašnjavaju Cox-Georgian i sur. (2019).

#### **3.1. Primjena terpena kod onkoloških bolesti**

Rak je vodeći uzrok smrti s čak 51% smrtnosti diljem svijeta što ga čini vrlo smrtonosnom bolesti, odmah iza srčanih bolesti, navode Muhseen i Li (2019). Isti autori objašnjavaju kako se tijekom razvoja raka zdrave stanice oštećuju i postaju kancerogene na različite načine kao što su stanični signalni stres, oštećenje DNK, poremećaj međustaničnih i unutarstaničnih odgovora te gubitak odgovora na mikronutrijente. Nepravilno funkcioniranje promjene/mutacije i inaktivacija gena p53 glavni su razlozi su razvoj raka te se procjenjuje da je 50% karcinoma rezultat promjene u genu p53.

Više medicinskih studija dovode u vezu sekundarne metabolite odnosno terpena i karcinoma. To je upravo zbog toga što je dokazano kako terpeni imaju sposobnost selektivnog ubijanja tumorskih stanica bez ometanja rada zdravih (nekancerogenih) stanica, objašnjavaju Sharda i sur. (2023), te mogu biti čak i u pomoći u prevenciji kao i terapiji liječenja karcinoma naglašavaju Srivastava i Singh (2019). U ranijim studijama zaključeno je kako se kombinacija monoterpena, diterpena i seskviterpena može učinkovito koristiti u liječenju karcinoma koji se javljaju u debelom crijevu, mozgu, prostati i kostima (Cox-Georgian i sur. 2019. iz Meyer i sur. 1997). Tvrdilo se kako primjena terpena kod ljudi inhibira rast stanica raka prostate i čini tumor osjetljivim na način da postaje osjetljiv na radioterapiju. Današnje studije pokazuju kako terpeni suzbijaju ili inhibiraju rast nekoliko vrsta raka kao što su: karcinom dojke, kože, želuca, gušterače, debelog crijeva i prostate i to bez oštećenja ili pridonosa ikakve toksičnosti normalnim („zdravim“) stanicama, pojašnjavaju Attr i sur., (2023). Način djelovanja terpena jest kemopreventivno i terapijsko djelovanje monoterpena u

kasnijim fazama karcinogeneze koji uključuje indukciju apoptoze stanica raka. Zapravo najvažniji mehanizam na koji monoterpeni djeluju je posttranslacijska izoprenilacija proteina koji reguliraju rast stanica, zaključuju Srivastava i Singh (2019).

Neke od glavnih prednosti korištenja terpena u liječenju karcinoma jest biokompatibilnost, sigurnost, neinvazivnost, praktičnost i niska cijena u usporedbi sa konvencionalnim liječenjem odnosno kemoterapijom. Međutim s druge strane postoje i određeni nedostaci u korištenju terpena u liječenju i prevenciji karcinoma, a glavni je problem njihova transporta kroz tijelo, objašnjavaju Attri i sur., (2023). Isti autori navode kako se kao takvi, terpeni koriste u obliku hrane ili dodataka prehrani kao i lijekovima, ali su sa njima povezani određeni kemijski i farmakološki problemi kao što su niska topljivost u vodi, niska propusnost, stabilnost, smanjena bioraspoloživost, osjetljivost na uvjete u okolišu i isparavanje. Ali nedvojbeno je raznim studijama dokazano kako su terpeni važan izvor spojeva za upotrebu u borbi protiv karcinoma koji mogu djelovati sinergistički te pomoći u liječenju raka. Neki od najčešće korištenih terpena u svrhe liječenja i prevencije karcinoma prema Attri i sur., (2023) i Kamran i sur., (2022) su:

### *Limonen*

Limonen je ciklički monoterpen i glavna komponenta ulja kore citrusa i naranče, a može ga se pronaći i u ostalom citrusnom voću. Limonen je jedan od najčešće korištenih monoterpena u liječenju karcinoma, a pokazao je antikancerogene učinke u nekoliko vrsta raka *in vitro* i *in vivo* smanjenjem rasta tumora i induciranjem apoptoze kroz nekoliko mehanizama objašnjavaju Tomko i sur., (2020). Također, zaključuju isti autori kako je limonen pokazao citotoksične učinke na stanice raka mokraćnog mjehura inducirajući zaustavljanje staničnog ciklusa G2/M faze i tako smanjujući migraciju i invaziju, uzrokujući apoptozu. Cox-Georgian i sur., (2019) navodi kako su studije o limonenu objavile kako je lipofilan i da ima sklonost taloženja u masnom tkivu pri oralnom uzimanju. Ovo otkriće ukazuje na to kako limonen može djelovati kao izvrstan kemopreventivni lijek upravo zbog njegove sposobnosti zadržavanja u tijelu. Limonen, kako navode Paduch i sur., (2007), služi kao prekursor drugih oksigeniranih monocikličkih monoterpena kao npr. perililni alkohol i karvon za koje se također pokazalo kako djeluju antikancerogeno, a posebno kod raka gušterače, dojke i jetre. Tomko i sur., (2020) zamjećuju najveći učinak pri korištenju terpena limonena u kombinaciji sa berberinom (alkaloidom) gdje su uočeni sinergistički učinci protiv karcinoma u usporedbi s

bilo kojim spojem pojedinačno. Karcinomi gdje se limonen pokazao kao najdjelotvorniji su: rak mokraćnog mjehura, debelog crijeva, želuca, pluća pa čak i kod neuroblastome (neuroendokrini tumor).

### *Pinen*

Monoterpen pinen postoji u sturkturi dva izomera i to  $\alpha$ -pinen i  $\beta$ -pinen. Može ga se pronaći u eteričnim uljima borova i četinjača ali i u nekim drugim biljkama poput ružmarina, kopra, bosiljka i peršina (Aydin i sur., 2013). Pinen je pri korištenju u liječenju protiv karcinoma zabilježio sniženu vitalnost kancerogenih stanica kod raka jajnika, a to je postignuto apoptozom posredovanom kaspazom-3 (Tomko i sur., 2020). Antikancerogeno djelovanje pinena, navode Ye i sur., (2019), uključuje različite molekularne mehanizme kao što su regulacija napredovanja staničnog ciklusa, suzbijanje upale i stimulacija apoptoze posredovanu mitohondrijima kod raznih vrsta karcinoma. Razne kliničke studije su ispitivale utjecaj pinena na karcinome te se došlo do zaključka kako je pinen potencijalni spoj za imunoterapiju raka jer aktivira NK stanice i povećava citotoksičnost NK stanica te induciraju apoptozu u ciljanim stanicama ( Jo i sur., 2021). Pinen je prepoznat u borbi protiv idućih karcinoma: prostate, želuca, jajnika te čak i leukemije.

### *Taksol*

Taksol je jedan od najučinkovitijih diterpena koji se koriste za liječenje karcinoma, još od 1960-ih godina. To je kemolijek koji ima antimitotski učinak, te ima sposobnost da stabilizira i spriječi depolimerizaciju mikrotubula što dovodi do zaustavljanja staničnog ciklusa u G2/M fazi i naposljetku stanične smrti (Lim i sur., 2022 i Weaver, 2017). Također taksol može „napasti“ kalcij koji je pohranjen u endoplazmatskom retikulumu i dovesti do njegovog opuštanja što može poremetiti homeostazu kalcija i komplicirati preživljavanje stanice, navode Lim i sur., (2022). Koristi se većinom u liječenju raka jajnika, dojke, pluća kao i Kaposijeva sarkoma, a također se i neslužbeno koristi za liječenje karcinoma endometrija, vrata maternice, prostate i glave (Weaver, 2017).

### 3.2. Protuupalno djelovanje terpena

Upala je složen biološki odgovor koji proizlazi iz štetnih podražaja kao što su rane, infekcije, bakterije, gljivice, virusi i toksične kemikalije. U tom slučaju, organizam se kreće braniti od infekcije tako što pokušava ukloniti štetne podražaje, objašnjavaju Prado-Audelo i sur., (2021). Također, deregulirani upalni odgovori mogu rezultirati akutnim i kroničnim upalnim bolestima koje uzrokuje prekomjerna ili dugotrajna oštećenja tkiva, navode Kim i sur., (2020).

Studije posljednjih desetljeća su pokazale kako terpeni ublažavaju različite simptome uzrokovane upalom kao na primjer atopični dermatitis, crijevne upale, upale dišnih sustava, artritis, i neuroinflamacije. Otkriveno je pet skupina odnosno mehanizama protuupalnog djelovanja terpena na molekularnoj razini, prikazuju Kim i sur., (2020), i one su sljedeće:

**1. Regulacija proupalnih medijatora-** većina protuupalnih funkcija terpena posredovana je smanjenjem razina proupalnih medijatora kao što su NO (dušikovi oksidi), interleukini i slično.

**2. Regulacija transkripcijskih čimbenika uključenih u upalne reakcije** – budući da je NF- $\kappa$ B glavni transkripcijski čimbenik koji regulira ekspresiju proupalnih medijatora, često se smatra metom protuupalnih molekula.

**3. Transdukcija signala i izravne mete terpenskih spojeva-** ne postoji mnogo zabilježenih studija koje su ispitivale učinke terpena na prijenos signala. Međutim, protein kinaza aktivirana mitogenom MAPK putovi prijenosa signala, kao što su ERK, JNK i p38 igraju važnu ulogu u upalnim odgovorima, a pokazalo se da različiti terpeni inhibiraju te signalne putove i pokazuju protuupalne aktivnosti u raznim eksperimentima.

**4. Funkcija terpenskih spojeva protiv oksidativnog stresa-** oksidativni stres bi bio posljedica neravnoteže između proizvodnje ROS i njihove eliminacije zaštitnim mehanizmima. Prekomjerna proizvodnja ROS-a uzrokuje ozljedu tkiva koja može dovesti do upalnog procesa. Glavni ciljevi oksidativnog stresa su proizvodnja proteina, lipida i DNA/RNA, te modifikacije u tim molekulama mogu povećati mogućnost mutageneze kao i ireverzibilnog oštećenja stanica. Terpenski spojevi u ovim slučajevima mogu smanjiti katalitičku aktivnost enzima uključenih u stvaranje ROS-a ili mogu zaštititi od oksidativnog oštećenja kroz nekoliko mehanizama. ROS također mogu neizravno indicirati mehanizme autofagije.

**5. Autofagija-** ima ključnu ulogu u patološkim stanjima kao što su Parkinsonova bolest, Alzheimerova bolest, Crohnova bolest i rak. To je proces samoprobave u kojem stanice koriste lizosome za razgradnju vlastitih makromolekula i organela, odnosno putem autofagije stanice mogu eliminirati oštećene ili štetne komponente, omogućujući tako stanicama da prežive kada reagiraju na više stresora. Terpeni djeluju na način da mogu smanjiti ili pojačati autofagiju.

### *Karvakrol*

Karvakrol je fenolni monoterpen koji ima opisana farmakološka djelovanja, uključujući antioksidativno, antibakterijsko i najvažnije protuupalno djelovanje. Prisutan je u eteričnim uljima brojnih aromatičnih biljaka i začina kao što su: mažuran, origano i majčina dušica (Imran i sur., 2022). Karvakrol, navode Da Silva Lima i sur., (2012), se općenito smatra sigurnim za konzumaciju i to na načine da se njegova aroma može dodavati u pića, hrani i bombonima. Osim toga, karvakrol je široko rasprostranjen kao dodatak prehrani i to u borbi protiv infekcija i ublažavanja probavnih i kožnih problema. Neke od bioloških aktivnosti karvakrola (protuupalno, analgetsko i antitrombotično djelovanje) djelomično može biti uzrokovano inhibicijom jednog ili oba enzima ciklooksigenaze (COX), naglašavaju Da Silva Lima i sur., (2012). Imran i sur., (2022) ističu kako je liječenje karvakrolom izazvalo povećanje aktivnosti katalaze (CAT), superoksid dismutaze (SOD) i glutation peroksidaze (GPx). Antioksidativni sustav skup je molekula i enzima koji reagiraju s reaktivnim kisikovim vrstama (ROS) i inaktiviraju ih kako bi spriječili oksidativni stres. Ovakvi nalazi zaključuju Imran i sur., (2022) da je primjena karvakrola djelovala smanjenjem upalnog i oksidativnog oštećenja u proučavanom modelu.

### *Linalol*

Linalol je aciklički monoterpen koji u prirodi postoji kao dva enantiomera, navode Weston-Green i sur., (2021), te je također biosintetski prekursor nekoliko drugih alkohola i aldehida. Stoga biljke koje eksprimiraju enzim linalol sintazu također proizvode niz derivata linalola npr. linalol oksid i linalil acetat. Linalol, njegovi derivati i ulja bogata tim spojevima su opisani kao netoksični u brojnim istraživanjima bez značajnog potencijala za stvaranje genotoksičnih ili mutagenih učinaka, te ne iritiraju niti izazivaju preosjetljivost na ljudskoj

koži. Istraživanja su dokazala, navode Peana i sur., (2002), kako linalol igra glavnu ulogu u protuupalnom djelovanju, i to iz bilo koje biljke koja ga sadrži. Upalne reakcije kako navode Pereira i sur., (2018), uzrokovane bolestima kao što su dijabetes i kardiovaskularne bolesti mogu biti ublažene upotrebom linalola koji u interakciji s proteinima kao što su COX-2, NF- $\kappa$ B i Nrf-2. Linalol također može stupiti u interakciju s enzimom dušikov oksid sintazom (NOS) inhibirajući proizvodnju dušikovog oksida bez smanjenja enzima sintaze. Djelovanje linalola na dušikov oksid može biti povezano sa protuupalnim svojstvima monoterpena.

### **3.3. Terpeni kod kardiovaskularnih bolesti**

Kardiovaskularne bolesti su skupina poremećaja koji utječu na krvne žile i/ili srce i vodeći su uzrok smrti i invaliditeta u svijetu, tvrde Silva i sur., (2020). Među glavnim čimbenicima rizika, ističu prethodni autori su: arterijska hipertenzija, pušenje, dijabetes, sjedilački način života i pretilost. Kao odgovor na nuspojave kod trenutnih terapija za kardiovaskularne bolesti pojavili su se biljni metaboliti (terpeni), hlapljivi ekstrakti i spojevi, kao obećavajući terapijski reagensi. Razvoj lijekova za kardiovaskularne bolesti usporio se u posljednjih 20ak godina, uglavnom zbog povećanih sigurnosnih zahtjeva, skraćenog trajanja patenata, troška i složenosti kliničkih suđenja, pojašnjavaju Silva i sur., (2018). Zbog toga su i učinci terpena na kardiovaskularni sustav i dalje rijetki, što ograničava njihovu potencijalnu upotrebu kao kardioprotektivna i/ili kardioterapijska sredstva, objašnjavaju Silva i sur., (2016). Međutim, dosadašnja istraživanja su pokazala kako terpeni mogu imati utjecaj na neke od glavnih čimbenika rizika kardiovaskularnih bolesti poput visokog kolesterola i dijabetesa. Stoga je moguće zaključiti kako terpeni imaju blagotvoran učinak koji djeluje izravno na srce ili neizravno kroz krvožilni sustav (Silva i sur., 2016).

Kod kardiovaskularnih bolesti najviše su zapaženi učinci monoterpena, zaključuju Santos i sur., (2011), gdje se uočila vazorelaksacija, smanjen broj otkucaja srca i hipotenzija. Primjerice, zapaženi su učinci Lpinena kao induktora hipotenzije povezane s tahikardijom, kao i linalool i citronelol koji su izazvali hipotenziju povezanu s tahikardijom i vazorelaksacijom. Za većinu prijavljenih studija nisu otkriveni mehanizmi pomoću kojih su terpeni ispoljavali svoje blagotvorne učinke. Ipak, u nekim je slučajevima provedena detaljnija studija koja je pružila uvid u moguće temeljne mehanizme, pojašnjavaju Alves-Silva i sur., (2021). U daljnjem tekstu su opisana tri monoterpena koja imaju blagotvoran učinak na kardiovaskularni sustav.

### *β – Citronelol*

Citronelol je hlapljivi aciklički monoterpen koji se nalazi u eteričnom ulju nekoliko biljnih vrsta diljem svijeta kao što su *Cymbopogon winterianus* i *Lippia alba* (Santos i sur., 2011 i Ribeiro-Filho i sur., (2016.)) Biljke koje ga proizvode su poznate po svojim antihipertenzivnim svojstvima pa se koriste u medicini odnosno citronelol ima hipotenzivno djelovanje zbog svoje vazodilatatorske sposobnosti. Bastos i sur., (2010) su kroz svoja istraživanja pokazali kako citronelol primijenjen intravenozno izaziva hipotenziju i tahikardiju kod štakora pri svijesti. Također su izveli i eksperimente *in vitro* gdje su pokazali kako citronelol može izazvati vazorelaksaciju pri čemu je do otpuštanja krvnih žila došlo zbog inhibicije dotoka  $Ca^{2+}$  kroz membranu i otpuštanja  $Ca^{2+}$  iz unutarstaničnih zaliha. Tako dolaze do zaključka kako je hipotenzivni učinak vjerojatno posljedica smanjenja perifernog vaskularnog otpora zbog izravnog učinka na glatke mišićne stanice. Riberio-Filho i sur.,(2016) su pokazali kako kod anesteziranih štakora intravenozna injekcija citronelola uzrokovala dvofaznu hipotenziju, bradikardiju i apneju, a *in vitro* je  $\beta$  – citronelol inhibirao spontanu i električno izazvanu kontrakciju i lijevog i desnog atrija štakora. Te kako autori zaključuju razumno je smatrati da trajanje njegovih farmakoloških učinaka vjerojatno odražava brzi metabolizam  $\beta$  –citornelola.

### *Mentol*

Mentol je ciklički monoterpenski alkohol prisutan uglavnom u nekoliko vrsta metvice te je odgovoran za njihov prepoznatljiv hladan/svjež miris i okus (Silva, 2020). Kako navode Patel i sur., (2007) mentol ima višestruku upotrebu koja uključuje proizvode za oralnu higijenu, lijekove, kozmetiku, pesticide kao i sredstva za poboljšanje okusa. Osim toga njegova uporaba u dermatologiji sveprisutna, gdje je često dio topikalnih antipruritika kao i analgetskih i rashlađujućih formulacija. Farmakološka svojstva mentola za kardiovaskularni sustav postala su očita tek 1920-ih, a već je desetljećima poznato kako djeluje na vaskulaturu izravno u endotelu ili vaskularnom glatkom mišiću. Mehanizmi na kojima se temelji vaskularno djelovanje mentola su složeni zbog raznolikosti staničnih ciljeva, međudjelovanja između signalnih putova i varijabilnosti u smislu odgovora. Široko je prihvaćeno kako su glavne mete mentola receptori TRPM8 koji su eksprimirani i u živčanim i vaskularnim stanicama (Craighead i Alexander, 2016). Kako objašnjavaju Wang i sur., 2019, TRPM8 je



za kalcijeve ione propustan neselektivni kationski kanal koji je termički reguliran te se aktivira niskim temperaturama ili agensima koji oponašaju osjet hladnoće kao što je mentol. Silva, (2020) navodi kako u vaskularnom glatkom mišiću mentol inducira izvanstanični priljev kalcijevih iona zajedno s oslobađanjem istih iz Golgijevog aparata i/ili sarkoplazmatskog retikuluma pri čemu su oba odgovora posredovana TRPM8 kanalima. Priljev kalcijevih iona dovodi do aktivacije dušikov oksid sintaze (NOS) posredovane kalmodulinom koja povećava sintezu dušikova oksida te posljedično dovodi do relaksacije mišića i vazodilatacije.

### *Eukaliptol*

Eukaliptol ili 1,8-cineol je monociklički monoterpenski eter (oksid) s aromatičnim mirisom poput kamfora koji se nalazi u eteričnim uljima raznih biljaka, a zbog toga što se u obilju nalazi u eukaliptusu dobio je ime eukaliptol (Bhowal i Gopal, 2015). Kako navode Soares i sur., 2005, često se koristi u proizvodnji kozmetike, za povećanje perkutane penetracije lijekova, kao sredstvo protiv kašlja, u aromaterapiji kao stimulans kože i stomatologiji. Kardiovaskularne učinke eukaliptola su proučavali Lahlou i sur., 2002 *in vivo* i *in vitro*. Kako navode u svojim istraživanjima intravenska primjena eukaliptola značajno je smanjila krvni tlak i kod svjesnih i kod anestetiziranih štakora. Također su pokazali kako dodatak eukaliptola izoliranoj aorti štakora ima vazorelaksirajuće djelovanje što ih je dovelo do zaključka kako je do hipotenzivni učinak vjerovatno rezultat smanjenja perifernog vaskularnog otpora zbog izravnog opuštanja glatkih mišića krvnih žila. Moon i sur., 2014 su proučavali antihipertenzivne učinke na hipertenziju izazvanu kroničnom izloženošću nikotinu. Rezultati njihova istraživanja su pokazali kako eukaliptol može sniziti krvni tlak te da se taj učinak može povezati s regulacijom dušikovog oksida i oksidativnog stresa.

### 3.4. Novija istraživanja

Novija istraživanja se većinom vežu za prethodna istraživanja koja su pokazala kako postoje određeni nedostaci kod korištenja terpena za liječenje ili prevenciju bolesti. Jedan od najvećih problema predstavlja njihova slaba topljivost i visoka nestabilnost. Isto tako navode Kamran i sur. (2022), terpeni imaju hidrofobno svojstvo što značajno utječe na bioraspoloživost lijeka i ograničava njegovu kliničku upotrebu. Dodatno, postoji i nedostatak opsežnih istraživanja kako bi se procijenila njihova klinička učinkovitost i sigurnosni profil kao i nekoliko nuspojava koje su ovisne o koncentraciji terpena. Ovaj nedostatak je primijećen kod protuupalnih učinaka terpena, međutim postoje uvjerljivi dokazi o njihovoj učinkovitosti koje su nepobitne, objašnjavaju Prado-Audelo i sur., (2021). Novi pristup pri upotrebi terpena djeluje obećavajuće navode Attri i sur. (2023), a to je korištenje nanotehnologije, odnosno sustava nanoisporuke, te objašnjavaju kako korištenje sustava nanoisporuke služi za povećanje antikancerogene i antimikrobne moći lijekova kao i rješavanje nedostataka uključujući problem ciljane isporuke, stabilnost i slično čineći ih tako prikladnima za liječenje raka. Korištenje sustava nanoisporuke funkcionira na način da se omogućava isporuka hidrofobnih i hidrofilnih spojeva u cijelom tijelu. Među sustavima nanoisporuke možemo pronaći nanoemulzije, čvrste lipidne nanočestice i nanostrukturirane lipidne nosače, objašnjavaju Gomez-Favela i sur., (2023). Jednako zaključuju i Kamran i sur., (2022), dodajući kako proizvodnja više hidrofilnih derivata može povećati njihove farmakokinetičke značajke, poput oralne bioraspoloživosti i koncentracije u plazmi. Na taj način se može čak i smanjiti toksičnost terpena strukturnim promjenama kao što je smanjena epoksidacija ili oksidacija alilnih metilnih skupina. Također, Attri i sur., (2023) objašnjavaju kako je nanotehnologija postala privlačna zbog svojih brojnih prednosti, a posebno u polju raznih uređaja koji se temelje na nanotehnologiji. Oni se razvijaju zbog svojih korisnih uloga u otkrivanju, isporuci lijekova, genskoj i ciljanoj terapiji, mapiranju biomarkera, bioimagingu, ranoj dijagnozi i brzom testiranju. Isto tako, navode isti autori, nedavni napredak u nanotehnologiji, posebno u sintezi čestica, pomogli su u rješavanju nekih problema koji inače nisu bili mogući, ako što je niska specifičnost i poboljšana sposobnost dijagnosticiranja bolesti u smislu osjetljivosti, kvalitete, brzine, ranog otkrivanja, biokompatibilnosti, stabilnosti i učinkovitosti lijekova.

#### 4. SAŽETAK

Terpeni su još odavno postali privlačni spojevi koji su prepoznati kao vrlo korisni u raznim poljima, a posebno u polju medicine. To su sekundarni biljni metaboliti poznati po svome mirisu koji spadaju u skupinu nezasićeni ugljikovodika. Kroz rad je istaknuta primjena terpena u medicini, kroz različite bolesti i stanja je vidljivo kako je njihova uloga višestruka. Istraženo je kako terpeni imaju snažan utjecaj na liječenje karcinoma te je opisano kako terpeni imaju sposobnost selektivnog ubijanja tumorskih stanica bez ometanja rada zdravih, uz to djeluju na suzbijanje ili inhibiranje rasta nekoliko različitih vrsta karcinoma. Uz to terpeni imaju i protuupalno djelovanje, više istraživanja ih je pokazalo kao izvrsnima jer ublažavaju različite simptome uzrokovane upalnim procesom kroz pet načina protuupalnog djelovanja terpena na molekularnoj razini. Istraživanja su pokazala da terpeni mogu utjecati i na kardiovaskularne bolesti. Kod njih je veća koncentracija upotrebe terpena na preventivnom djelovanju na primjer kolesterola ili dijabetesa. Također primijećeni su i učinci na tahikardiju, vazorelaksaciju, smanjen broj otkucaja srca i hipotenziju. Učinak terpena je nedovoljno istražen, te se u budućnosti očekuju i nova otkrića terapijskog djelovanja kao i načini njihove primjene. Navedeni su i njihovi nedostaci koji ne dopuštaju potpuno djelovanje terpena na bolesti. Zaključak je da je moguće rješenje za mnoge nedostatke upravo korištenje nanotehnologije i sustava nanoisporuke koji bi umanjivali ili u potpunosti ukinuli ograničenja.

## 5. POPIS LITERATURE

1. Abdallah, I. I. i Quax, W. J. (2017). A Glimpse into the Biosynthesis of Terpenoids, *International Conference on Natural Resources and Life Sciences*. 81-98.
2. Alves-Silva, J.M., Zuzarte, M., Girao, H. i Salgueiro, L. (2021). The role of essential oils and their main compounds in the management of cardiovascular disease risk factors, *Biomolecules from essential oil bearing plants: Biological and industrial applications*, 26(12).
3. Attri, K., Sharda, D., Chudasama, B., Mahjan, L.R. i Choudhury, D. (2023). A review on terpenes for treatment of gastric cancer: current status and nanotechnology-enabled future. *RSC Sustainability*, 5. 1109-1124.
4. Aydin, E., Turkez, H. i Geyikoglu, F. (2013). Antioxidative, anticancer and genotoxic properties of  $\alpha$ -pinene on N2a neuroblastoma cells, *Biologia*, 68. 1004-1009.
5. Bano, S. (2007). Terpenoids, *Chemistry of natural products*.
6. Bastos, J. F. A., Moreira, I. J. A., Ribeiro, T. P., Medeiros, I. A., Antonioli, A. R., De Sousa, D. P. i Santos, M. R. V. (2010). Hypotensive and Vasorelaxant Effects of Citronellol, a Monoterpene Alcohol, in Rats, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 106(4). 331-337.
7. Battaile, J. i Loomis, W.D. (1961). Biosynthesis of terpenes: II. The site and sequence of terpene formation in peppermint, *Biochimica et Biophysica Acta*, 51(3). 545-552.
8. Belgacem, M.N. i Gandini, A. (2008). Monomers, Polymers and composites from renewable resources
9. Bhowal, M. i Gopal, M. (2015). Eucalyptol: Safety and Pharmacological Profile 5(4). 125-130.
10. Chen, Q., Li, J., Ma, Y., Yuan, W., Zhang, P. i Wang, G. (2021). Occurrence and biosynthesis of plant sesterterpenes (C25), a new addition to terpene diversity, *Plant communications*, 2(5).
11. Cox-Georgian, D., Ramadoss, N., Dona, C. i Basu, C. (2019). Therapeutic and Medicinal Uses of Terpenes, *Medicinal Plants*. 333-359.

12. Craighead, D. H. i Alexander, L. M. (2016). Topical menthol increases cutaneous blood flow, *Microvascular Research*, 107. 39-45.
13. Croteau, R. (1998). The discovery of terpenes, *Discoveries in plant biology*, 329-343.
14. Da Silva Lima, M., Quintans-Junior, L. J., De Santana, W. A., Kaneto, C. M., Botelho Pereira Soares, M. i Villarreal, C. F. (2012). Anti-inflammatory effects of carvacrol: Evidence for a key role of interleukin-10, *European Journal of Pharmacology*, 699. 112-117.
15. Degenhardt, J., Kollner, T. G. i Gershenzon, J. (2009). Monoterpene and sesquiterpene synthases and the origin of terpene skeletal diversity in plants, *Phytochemistry*, 70(15). 1621-1637.
16. Gomez-Fvela, M.A., Santos-Ballarado, D.U., Berges-Tiznado, M.E., Ambriz-Perez, D.L., (2023). Chapter six-Nanoformulations applied to the delivery of terpenes, *Phytochemical nanodelivery systems as potential biopharmaceuticals*. 221-256.
17. Hillier, S. G. i Lathe, R. (2019). Terpenes, hormones and life: isoprene rule revisited, *Journal of endocrinology*, 242(2).
18. Imran, M., Aslam, M., Alsagaby, S. A., Saeed, F., Ahmad, I., Afzaal, M., Arshad, M. U., Abdelgawad, M. A., El-Ghorab, A. H., Khames, A., Shariati, M. A., Ahmad, A., Hussain, M., Imran, A. i Islam, S. (2022). Therapeutic application of carvacrol: A comprehensive review, *Food Science & Nutrition*, 10(11). 3544-3561.
19. Jiang, Z., Kempinski, C. i Chappell, J. (2017). Extraction and Nlysis of terpenes/terpenoids, *Current protocols in plant Biology*, 1(2). 345-358.
20. Jo,H., Cha B., Kim, H., Brito, S., Kwak, M.B., Kim, S.T., Bin, B.H. i Lee, M. (2021).  $\alpha$ -Pinene, enhances the anticancer activity of natural killer cells via ERK/AKT pathways, 22(2).
21. Kamran, S., Sinniah, A., Abdulghani, M.A. i Alshawsh, M.A. (2022). Therapeutic potential of certain terpenoids as anticancer agents: A scoping review, *Cancers* 2022, 14(5).
22. Kim, T., Song, B., Cho, K.S. i Lee, I.S. (2020). Therapeutic potential of colatile terpenes and terpenoids from forests for inflammatory diseases, *Terpenes and essential oils: health risks and benefits*, 21(6).

23. Lahlou, S., Figueiredo A. F., Caldas Magalhaes, P. J. i Leal-Cardoso, J. H. (2002). Cardiovascular effects of 1,8-cineole, a terpenoid oxide present in many plant essential oils, in normotensive rats, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 80. 1125-1130.
24. Lim, P. T., Goh, B. H. i Lee, W. L. (2022). 3-Taxol: Mechanisms of action against cancer, an update with current research, *Paclitaxel*. 47-71.
25. Loza-Tavera, H. (1999). Monoterpenes in essential oils: Biosynthesis and properties, *Chemical via higher plant bioengineering*, 49-51.
26. Mabou, F. D. i Yossa, I. B. N. (2021). TERPENES: structural classification and biological activities, *Journal of pharmacy and biological sciences*, 16(3). 25-40.
27. Moon, H. K., Kang, P., Lee, H.S., Min, S. S. i Seol, G. H. (2014). Effects of 1,8-cineole on hypertension induced by chronic exposure to nicotine in rats, *Journal of pharmacy and pharmacology*, 66(5). 688-693.
28. Muhseen, Z. T. i Li, G. (2019). Promising Terpenes as Natural Antagonists of Cancer: An In-Silico Approach, *Molecules* 2020, 25(1).
29. Paduch, R., Kandefler-Szerszen, M., Trytek, M. i Fiedurek, J. (2007). Terpenes: substances useful in human healthcare, 55. 315-327.
30. Patel, T., Ishiuj, Y. i Yosipovitch, G. (2007). Menthol: A refreshing look at this ancient compound, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57(5). 873-878.
31. Peana, A.T., D'Aquila, P.S., Panin, F., Serra, G., Pippia, P., Moretti, M.D.L., (2002). Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils, *Phytomedicine*, 9. 721-726.
32. Peana, A.T., D'Aquila, P.S.D., Chessa, L.M., Moretti, M.D.L., Serra, G. i Pippia, P. (2003). Linalool produces antinociception in two experimental models of pain, *European journal of Pharmacology*, 460. 37-41.
33. Pereira, I., Severino, P., Santos, A. C., Silva, A. M. i Souto, E. B. (2018). Linalool bioactive properties and potential applicability in drug delivery systems, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 171. 566-578.

34. Perveen, S. (2021). Introductory chapter: Terpenes and Terpenoids, *Terpenes and Terpenoids- recent advances*
35. Prado-Audelo, M.L., Caballeo-Floran, I.H., Escutia-Guadarrama, L., Giraldo-Gomez, D.M., Leyva-Gomez, G., Cortes, H., Gonzalez-Torres, M., Bernal-Chavez, S.A. i Magana, J.J. (2021). Therapeutic applications of terpenes on inflammatory diseases, *Metabolic and neurological modulation by glucosinolates isothiocynates and terpenes to improve health*, 12.
36. Ribeiro-Filho, H. V., de Souza Silva, C. M., de Siqueira, S. L., dos Santos, A. A. i Magalhaes P. J. C. (2016). Biphasic cardiovascular and respiratory effects induced by  $\beta$ -citronellol, *European Journal of Pharmacology*, 775. 96-105.
37. Rucker, G. (1973). Sesquiterpenes, *Angewandte chemie international edition in english*, 12(10). 793-806.
38. Sahu, P., Bhowmick, A. K. i Kali, G. (2020). Terpene Based Elastomers: Synthesis, Properties, and Applications, *Processes*, 8(5).
39. Salha, G.B., Abderrabba, M. i Labidi, J. (2019). A status review of terpenes and their separation methods, *Reviews in chemical engineering*.
40. Santos, M. R. V., Moreira, F. V., Fraga, B. P., De Sousa, D. P., Bonjardim, L. R. i Quintans-Junior, L. J. (2011). Cardiovascular effects of monoterpenes: a review, *Brazilian journal of pharmacognosy*, 21(4). 764-771.
41. Seigler, D. S. (1998). Tetraterpenes or Carotenoids, *Plant Secondary Metabolism*. 486-505.
42. Silva, H., (2020). Current Knowledge on the Vascular Effects of Menthol, *Frontiers in Physiology*, 11.
43. Soares, M. C. M. S., Damiani, C. E. N., Moreira, C. M., Stefanon, I. i Vassallo, D. V. (2004). Eucalyptol, an essential oil, reduces contractile activity in rat cardiac muscle, *Brazilian Journal of medical and biological research*, 38(3). 454-460.
44. Srivastava, A.K. i Singh, V.K. (2019). Biological action of essential oils (terpenes), *International Journal of biological i medical research*, 10(3), 6854-6859.

45. Tholl, D., Rebholz, Z., Morozov, A. i O'Maille, P. (2023). Terpene synthases and pathways in animals: enzymology and structural evolution in the biosynthesis of volatile infochemicals, *Natural product reports*, 40. 766-793.
46. Tomko, A.M., Whynot, E.G., Ellis, L.D. i Dupre, D. J. (2020). Anti-cancer potential of cannabidiols, terpenes, and flavonoids present in cannabis, *Medicinal plants and their active ingredients in cancer*, 12(7).
47. Wang, Q., Yang, Y., Chen, K., Li, D., Tang, B., Peng, K., Wang, Z., Yang, P., Yang, D. i Yang, Y. (2020). Dietary Menthol Attenuates Inflammation and Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction via the Transient Receptor Potential Melastatin 8, *American Journal of Hypertension*, 33(3). 223-233.
48. Weaver, B. A. (2017). How Taxol/paclitaxel kills cancer cells, *Molecular Biology of the Cell*, 25(18). 2677-2681.
49. Weston-Green, K., Clunas, H. i Jimenez Naranjo C. (2021). A Review of the Potential Use of Pinene and Linalool as Terpene-Based Medicines for Brain Health: Discovering Novel Therapeutics in the Flavours and Fragrances of Cannabis, *Frontiers in Psychiatry*, 12.
50. Wink, M. (2010). Biochemistry of plant secondary metabolism, *Annual plant reviews*, vol. 40, 258-286.
51. Ye, L., Zhang, X., Xu, Q., Cai, Y., Gao, W. i Chen, W. (2019). Anti-tumor activities and mechanism study of  $\alpha$ -pinene derivative in vivo and in vitro, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 85. 367-377.
52. Zhou, F. i Pichersky, E. (2020). More is better: the diversity of terpene metabolism in plants, *Current Opinion in Plant Biology*, 55. 1-10.