

# Rožmarinska kislina

## Rosmarinic acid

Matej Sova

**Povzetek:** Rožmarinska kislina, ester kavne in 3,4-dihidroksifenilmlečne kisline, je aktivna sestavina številnih zdravilnih rastlin in začimb. V prispevku so predstavljeni njena biosinteza, kratek pregled glavnih bioloških učinkov in potencialna terapevtska uporaba.

**Ključne besede:** rožmarinska kislina, biosinteza, antioksidant, protimikrobno delovanje, protivnetno delovanje

**Abstract:** Rosmarinic acid, an ester of caffeic acid and 3,4-dihydroxyphenyllactic acid, is an active component of several medicinal plants and spices. This article presents the biosynthesis of rosmarinic acid and provides a brief description of its main biological activities and potential therapeutic use.

**Keywords:** rosmarinic acid, biosynthesis, antioxidant, antimicrobial activity, anti-inflammatory activity

### 1 Uvod

Rožmarinska kislina je ester kavne in 3,4-dihidroksifenilmlečne kisline (slika 1). Najdemo jo v številnih rastlinah, predvsem v različnih vrstah družin srhkolistovk (*Boraginaceae*) in ustnatnic (*Lamiaceae*). Predstavlja eno izmed aktivnih sestavin zdravilnih rastlin, kot so žajbelj (*Salvia officinalis*), poprova meta (*Mentha piperita*), vrtni timijan (*Thymus vulgaris*), melisa (*Melissa officinalis*) in navadni gabez (*Symphium officinale*) (1). Zaradi njene polifenolne strukture jo uvrščamo med čreslovine oziroma tanine. Italijanska kemika Scarpati in Oriente sta jo leta 1958 prvič izolirala iz navadnega rožmarina (*Rosmarinus officinalis*) in jo po tej rastlini tudi poimenovala. Ima pomembno vlogo v rastlinah, saj predvidevajo, da nastopa kot obrambna molekula proti številnim patogenom in herbivorom (2).

Rožmarinska kislina vsebuje dva kateholna (1,2-dihidroksibenzenska) obroča, kar prispeva k njeni polarnosti. Po intravenski aplikaciji izkazuje zelo nizko toksičnost (pri miših je LD<sub>50</sub> 561 mg/kg) in se hitro odstrani iz

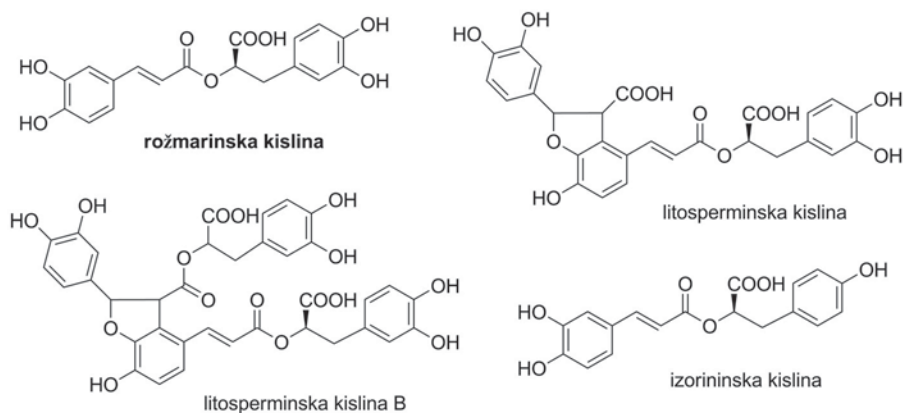
krvnega obtoka (razpolovni čas je devet minut) (2). V literaturi so opisani številni biološki učinki rožmarinske kisline (1, 2). Predvsem je poznana po svojem antioksidativnem in protivnetnem delovanju, zato jo najdemo v številnih kozmetičnih pripravkih in prehranskih dopolnilih (1, 2).

### 2 Biosinteza in kemizem

V rastlinah se rožmarinska kislina sintetizira iz L-fenilalanina ali L-tirozina (slika 2) (1, 2). Identificirani so bili številni derivati rožmarinske kisline, med katerimi so najbolj poznane izorininska kislina, litosperminska kislina (konjugat rožmarinske in kavne kisline) in litosperminska kislina B (slika 1) (2).

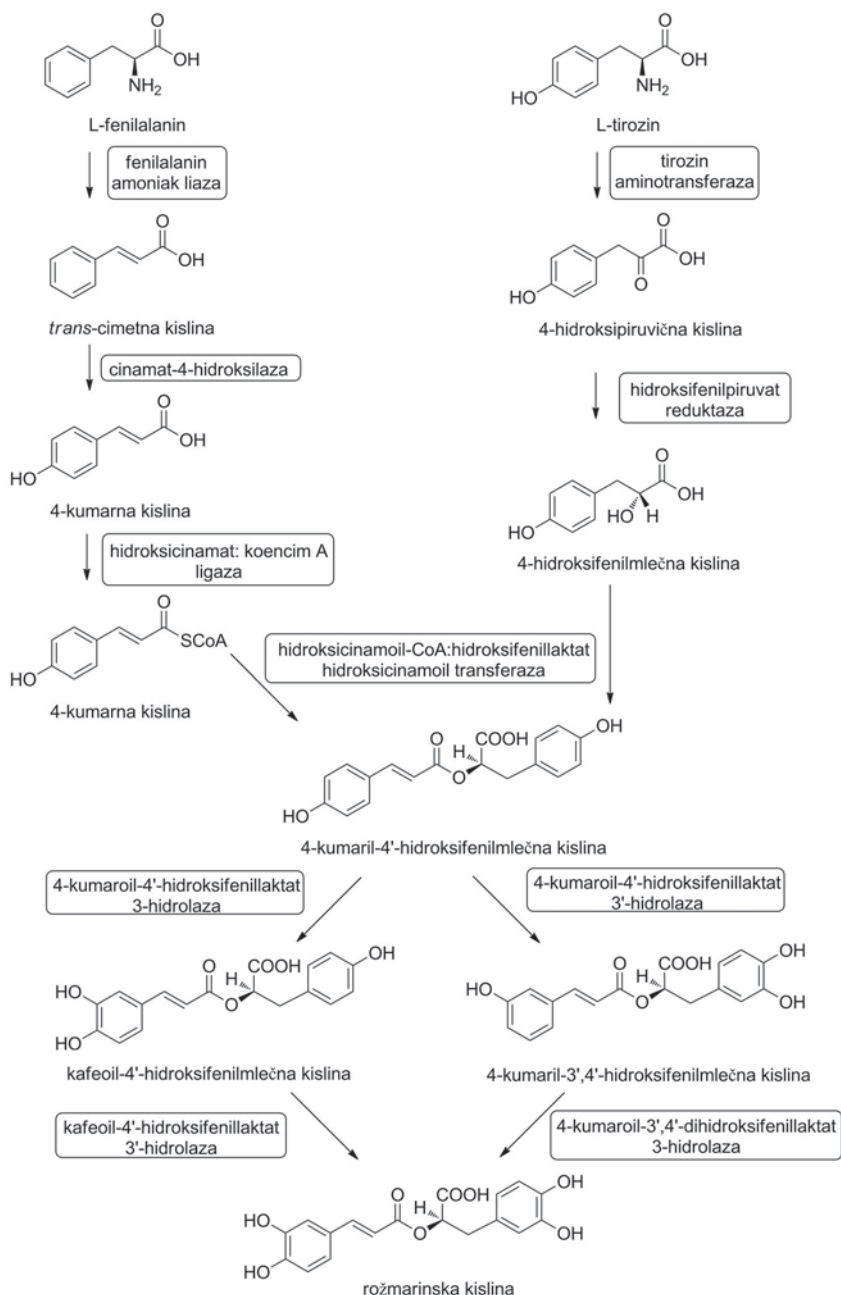
### 3 Biološki učinki

Za rožmarinsko kislino so opisani številni biološki učinki, med katerimi so glavni predvsem antioksidativno, protivnetno, antikarcenogeno, antiangiogeno, protimikrobno, hepatoprotektivno, antidepresivno, antinevrogeno in antifibrozo delovanje (2–4).



**Slika 1:** Rožmarinska kislina in njeni derivati.

**Figure 1:** Rosmarinic acid and its derivatives.



Slika 2: Biosinteza rožmarinske kisline (2).

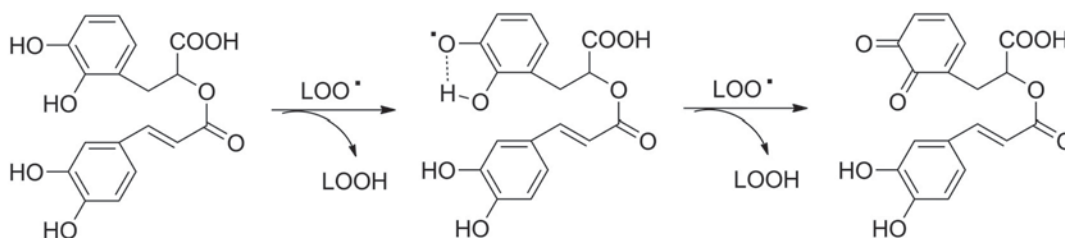
Figure 2: Biosynthesis of rosmarinic acid (2).

### 3.1 Antioksidativno delovanje

Antioksidativne lastnosti rožmarina in žajblja so poznane že kar nekaj časa in jih pripisujejo predvsem trem glavnim sestavinam: karnozoijski kislini, karnozolu in rožmarinski kislini (5). Dokazano je, da rožmarinska kislina deluje kot lovilec reaktivnih kisikovih vrst in je inhibitor lipidne peroksidacije (3, 5). V *in vitro* študijah je značilno inhibirala tvorbo superoksidnega radikala in peroksidov v celični kulturi človeških levkemijskih celic HL-60 in se izkazala kot boljši lovilec superoksidnega radikala v primerjavi z askorbinsko kislino (6). Prepreči tudi oksidacijo lipoproteinov nizke gostote (LDL) in kaže sinergistično delovanje z likopenom. Med testiranimi antioksidanti likopenom, vitaminom E,

tokotrienolom, glabridinom, karnozolno kislino in česnom je rožmarinska kislina v največjem obsegu zavirala oksidacijo LDL, ki so jo inducirali s pomočjo APPH (2,2'-azobis(2-amidino-propan)dihidroklorida) (7). Kot ena izmed glavnih sestavin naj bi rožmarinska kislina prispevala k antioksidativnemu delovanju zdravilnih rastlin, kot sta rožmarin in ženikej (*Sanicula europaea*) (3), ki se uporabljajo v kozmetični industriji.

Antioksidativno delovanje rožmarinske kisline povezujejo z njeno strukturo, v kateri je nujni strukturni fragment za delovanje katehol, ki tvori intramolekulsko vodikovo vez med prostim vodikom hidroksilne skupine in fenoksilnim radikalom, kar vpliva na večjo stabilnost radikala (slika 3).



**Slika 3.** Mehanizem antioksidativnega delovanja rožmarinske kisline;  $LOO^{\bullet}$  je lipidni peroksilni radikal (8).

**Figure 3.** Antioxidant activity mechanism of rosmarinic acid;  $LOO^{\bullet}$  is the lipid peroxyl radical (8).

Dodatni vodik lahko tako prispeva k sposobnosti rožmarinske kisline, da nadzira oksidacijo radikala. Prednost rožmarinske kisline je zato ravno v prisotnosti štirih fenolnih skupin, ki se kot donorji protonov vpletajo v radikalske reakcije (8).

### 3.2 Protivnetno delovanje

Poleg antioksidativnega delovanja je rožmarinska kislina poznana tudi po svojem protivnetnem delovanju. Osnova protivnetnega delovanja naj bi bila zaviranje lipoksigenaz in ciklooksigenaz ter vmešavanje v sproščanje histamina iz mastocitov (2, 9). Opisano je tudi, da rožmarinska kislina zavira aktivacijo komplekta *in vitro* kot tudi *in vivo*, aktivacijo pa zavira po obeh poteh, klasični in alternativni (9–11). Eden izmed mehanizmov za protivnetno delovanje rožmarinske kisline naj bi bilo tudi zaviranje signalizacije, ki poteka preko receptorjev na T-celicah (9). Poleg tega sta omenjena še dva splošna mehanizma za protivnetno delovanje rožmarinske kisline: zaviranje sinteze adhezijskih molekul, kemokinov in eikozanoidov ter zaviranje aktivacije vnetnih celic, inducirane preko oksidativnega stresa (12).

### 3.3 Antikarcenogeno delovanje

Objavljene so bile številne *in vitro* študije, v katerih so dokazali potencialno protirakavo delovanje rožmarinske kisline. Na različnih rakavih celičnih linijah je rožmarinska kislina kazala protitumorno, apoptotno in antiproliferativno delovanje. Tako je na primer rožmarinska kislina inducirala apoptozo pri dveh celičnih linijah humanega karcinoma debelega črevesa HCT-15 in CO115; pri človeških levkemijskih celicah U937 pa je zavirala preko TNF- $\alpha$  povzročeno tvorbo reaktivnih kisikovih zvrsti in aktivacijo proteinskega kompleksa, ki nadzira transkripcijo DNK (Nf $\kappa$ B), ter ojačala preko TNF- $\alpha$  povzročeno apoptozo (13).

Podobno so protitumorne učinke rožmarinske kisline opazili tudi pri študijah na živalskih modelih. Peroralna aplikacija rožmarinske kisline (100 mg/kg telesne teže) pri hrčkih, ki so jim inducirali karcinogenozo s 7,12-dimetilbenz[a]antracenom, je popolnoma preprečila tvorbo tumorjev. Dokazali so, da rožmarinska kislina zavre karcinogenozo preko spodbujanja aktivnosti detoksifikacijskih encimov ter izboljša status lipidne peroksidacije in antioksidantov (14). Podobne rezultate so dobili pri ekstraktih iz rastlinske vrste *Perilla frutescens*, kjer antikarcenogeno delovanje rožmarinske kisline pripisujejo dvema mehanizmom: protivnetnemu delovanju (zaviranje sinteze adhezijskih molekul, kemokinov in eikozanoidov) in antioksidativnemu delovanju, kot je na primer zaviranje antioksidativne poškodbe DNK (15).

### 3.4 Antiangiogeno delovanje

Rožmarinska kislina zavira številne pomembne korake pri angiogenezi (fiziološkem procesu rasti novih krvnih žil iz že obstoječih žil), vključno s proliferacijo, migracijo in adhezijo pri človeških umbilikalnih venskih endotelijskih celicah (HUVEC). Prav tako tudi znižuje znotrajcelične koncentracije reaktivnih kisikovih zvrsti, od peroksida odvisno ekspresijo žilnega endotelijskega rastnega dejavnika in sproščanje interleukina 8 v endotelijskih celicah. Na podlagi tega sklepajo, da je antiangiogeno delovanje povezano z njenim antioksidativnim delovanjem (16).

### 3.5 Protimikrobno delovanje

Rožmarinska kislina izkazuje opazno protibakterijsko delovanje proti bakterijam vrst *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* in *Escherichia coli* (17). Protibakterijsko delovanje pa je značilno tudi za številne ekstrakte rastlin, ki vsebujejo rožmarinsko kislino in eterična olja. Metanolni ekstrakti rožmarina, ki so vsebovali 30 % karnozojske kisline, 16 % karnozola in 5 % rožmarinske kisline, so bili učinkoviti proti številnim po Gramu pozitivnim bakterijam (minimalna inhibitorna koncentracija, MIC, med 2 in 15  $\mu$ g/mL), po Gramu negativnim bakterijam (MIC med 2 in 60  $\mu$ g/mL) in kvasovkam (MIC 4  $\mu$ g/mL). Vodni ekstrakti, ki so vsebovali približno 15 % rožmarinske kisline, in prav tako čista rožmarinska kislina so imeli protibakterijsko delovanje proti *Staphylococcus aureus* (18).

Poleg protibakterijskega delovanja ima rožmarinska kislina tudi protivirusno delovanje. Najbolj pogosto se omenja njen protivirusni učinek proti virusu *Herpes simplex*, ki ga izkoriščamo pri terapiji okužb s tem virusom v obliki ekstraktov melise, ki vsebujejo rožmarinsko kislino (2). Omeniti je treba tudi protivirusno delovanje derivatov kavne kisline, med katerimi je tudi rožmarinska kislina, proti virusu HIV (19). Rožmarinska kislina izkazuje zaviralno delovanje na HIV-1 integrazo, prav tako pa neposredno zavira reverzno transkriptazo in vpliva na značilne faze zgodnje naravne endogene reverzne transkripcije (20).

Opisano je tudi protiglivno delovanje rožmarinske kisline, saj naj bi zavirala rast glivice *Candida albicans*, ki je pri človeku lahko priložnostni patogen (21).

### 3.6 Ostali biološki učinki

Zaradi antioksidativnega delovanja rožmarinske kisline številni ekstrakti rastlin izkazujejo hepatoprotektivno delovanje pri študijah na podganah in miših (22, 23). V literaturi je opisano tudi antidepresivno delovanje rožmarinske kisline, vendar natančen mehanizem delovanja še ni dokončno poznan (24). Zaradi zaščite človeških dopaminergičnih živčnih

celic pred z vodikom peroksidom inducirano apoptozo ima rožmarinska kislina tudi antinevrodgenerativni učinek in ima zato pomembno vlogo pri preprečevanju nevrodgenerativnih bolezni, kot so Alzheimerjeva bolezen, parkinsonizem, Huntingtonova bolezen in bolezen motoričnih nevronov (25, 26). Zanimiv je tudi njen *in vitro* in *in vivo* antifibrozni učinek, ki so ga dokazali na kulturi jetrnih celic z inducirano fibrozo (4).

Rožmarinska kislina ima potencialno uporabo pri preprečevanju ali zdravljenju bronhialne astme, peptične razjede, vnetnih bolezni, hepatotoksičnosti, ateroskleroze, ishemične bolezni srca, katarakte, raka in slabe mobilnosti spermijev (27). Lahko bi jo uporabljali tudi kot alternativo pri antiretrovirusni terapiji, vendar pa so za omenjeno uporabo potrebne še dodatne študije (20). Na eksperimentalnem modelu je bilo tudi dokazano, da rožmarinska kislina ščiti pred sepso preko zaviranja sproščanja proinflamatornega faktorja in preko izboljšanja hemodinamike (28). Ker je močan antioksidant, se kaže njena potencialna uporaba pri različnih alergijskih protivnetnih boleznih pri človeku. V klinični študiji so dokazali, da je rožmarinska kislina iz perile (*Perilla frutescens*) učinkovita pri zdravljenju sezonskega alergijskega rinokonjunktivitisa (8, 29).

## 4 Terapevtska uporaba in uporaba v kozmetologiji

Rožmarinska kislina je znana sestavina različnih kozmetičnih pripravkov in parfumov. Raztopljena v mandljevem olju se uporablja pri različnih masažah, kjer kaže pozitivne relaksacijske učinke na mišice in živce, izboljšuje cirkulacijo v koži in ima zato pozitivne učinke pri zatekanju in celulitu. Zaradi njene protimikrobne aktivnosti jo lahko uporabljamo pri aknah in ostalih kožnih infekcijah. Pogosto se uporablja tudi proti izgubi las, saj izboljšuje cirkulacijo krvi in posledično povečuje rast las. Za rastlinske ekstrakte so dokazali zaščitno vlogo las pred zunanjimi agensi predvsem zaradi njenega antioksidativnega delovanja. Uporabljamo jo lahko pri različnih težavah z lasmi oziroma lasiščem, kot so zgodnja plešavost in prhljaj, zato se pogosto uporablja kot ena izmed aktivnih sestavin v šamponih in losjonih (30).

## 5 Sklep

Rožmarinska kislina se kot sestavina začimb uporablja v vsakodnevni prehrani. Čista spojina in različni rastlinski ekstrakti imajo številne dokazane biološke učinke, med katerimi se najbolj pogosto omenjajo antioksidativno, protivnetno in protimikrobno delovanje. Dandanes se rožmarinska kislina uporablja predvsem v kozmetičnih izdelkih in v obliki rastlinskih ekstraktov za zdravljenje infekcij z virusom herpes. Zaradi netoksičnosti, dobre peroralne absorpcije in zdravju koristnih učinkov ima rožmarinska kislina velik potencial za uporabo pri preprečevanju in tudi zdravljenju številnih bolezni.

## 6 Literatura

- Petersen M, Abdullah Y, Benner J, Eberle D, Gehlen K, Hücherig S, Janiak V, Kim KH, Sander M, Weitzel C, Wolters S. Evolution of rosmarinic acid biosynthesis. *Phytochemistry* 2009; 70(15–16): 1663–1679.
- Petersen M, Simmonds MSJ. Rosmarinic acid. *Phytochemistry* 2003; 62: 121–125.
- Furtado RA, Rezende de Araujo FR, Resende FA, Cunha WR, Tavares DC. Protective effect of rosmarinic acid on V79 cells evaluated by the micronucleus and comet assays. *J Appl Toxicol* 2010; 30: 254–259.

- Li GS, Jiang WL, Tian JW, Qu GW, Zhu HB, Fu FH. *In vitro* and *in vivo* antifibrotic effects of rosmarinic acid on experimental liver fibrosis. *Phytomedicine* 2010; 17(3–4): 282–288.
- Kosar M, Göger F, Can Başer KH. In vitro antioxidant properties and phenolic composition of *Salvia virgata* Jacq. from Turkey. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 2369–2374.
- Nakamura Y, Ohto Y, Murakami A, Ohgishi H. Superoxide scavenging activity of rosmarinic acid from *Perilla frutescens* Britton Var. *acuta* f. *viridis*. *J Agric Food Chem* 1998; 46: 4545–4550.
- Fuhrman B, Volkova N, Rosenblatt M, Aviram M. Lycopene synergistically inhibits LDL oxidation in combination with vitamin E, glabridin, rosmarinic acid, carnosic acid, or garlic. *Antioxid Redox Signal* 2000; 2(3): 491–506.
- Hall III CA, Cuppett SL. Structure-activities in natural antioxidants. In: Aruoma OI, Cuppett SL. *Antioxidant methodology: in vivo and in vitro concepts*. The American Oil Chemists Society, 1997: 145–157.
- Lee J, Jung E, Lee J, Park D. Rosemary (Rosmarinic acid). In: Aggarwal BB, Kunnumakkara AB. *Molecular targets and therapeutic uses of spices: modern uses for ancient medicine*. World Scientific Publishing, 2009: 341–371.
- Peake PW, Pussell BA, Martyn P, Timmermans V, Charlesworth JA. The inhibitory effect of rosmarinic acid on complement involves the C5 convertase. *Int J Immunopharmacol* 1991; 13(7): 853–857.
- Englberger W, Hadding U, Etschenberg E, Graf E, Leyck S, Winkelmann J, Parnham MJ. Rosmarinic acid: a new inhibitor of complement C3-convertase with anti-inflammatory activity. *Int J Immunopharmacol* 1988; 10(6): 729–737.
- Osakabe N, Takano H, Sanbongi C, Yasuda A, Yanagisawa R, Inoue K, Yoshikawa T. Anti-inflammatory and anti-allergic effect of rosmarinic acid (RA); inhibition of seasonal allergic rhinoconjunctivitis (SAR) and its mechanism. *Biofactors* 2004; 21(1–4): 127–131.
- Mutanen M, Niku M, Oikarinen S. Green leafy vegetables in cancer prevention. In: Mutanen M, Pajari A-M. *Vegetables, whole grains, and their derivatives in cancer prevention*. Springer, 2011: 41.
- Anusuya C, Manoharan S. Antitumor initiating potential of rosmarinic acid in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2011; 30(3): 199–211.
- Osakabe N, Yasuda A, Natsume M, Yoshikawa T. Rosmarinic acid inhibits epidermal inflammatory responses: anticarcinogenic effect of *Perilla frutescens* extract in the murine two-stage skin model. *Carcinogenesis* 2004; 25(4): 549–557.
- Huang SS, Zheng RL. Rosmarinic acid inhibits angiogenesis and its mechanism of action in vitro. *Cancer Lett* 2006; 239(2): 271–280.
- Kuhnt M, Pröbstle A, Rimpler H, Bauer R, Heinrich M. Biological and pharmacological activities and further constituents of *Hyptis verticillata*. *Planta Med* 1995; 61: 227–232.
- Moreno S, Scheyer T, Romano CS, Vojnov AA. Antioxidant and antimicrobial activities of rosemary extracts linked to their polyphenol composition. *Free Radic Res* 2006; 40(2): 223–231.
- Bailly F, Cotellet P. Anti-HIV activities of natural antioxidant caffeic acid derivatives: toward an antiviral supplementation diet. *Curr Med Chem* 2005; 12(15): 1811–1818.
- Dubois M, Bailly F, Mbemba G, Mouscadet JF, Debyser Z, Witvrouw M, Cotellet P. 2008. Reaction of rosmarinic acid with nitrite ions in acidic conditions: discovery of nitro- and dinitro-rosmarinic acids as new anti-HIV-1 agents. *J. Med. Chem.* 51: 2575–2579.
- Gohari AR, Saeidnia S, Shahverdi A, Yassa N, Malmir M, Mollazade K, Naghinejad A. Phytochemistry and antimicrobial compounds of *Hymenocraete calycinus*. *EurAsia J BioSci* 2009; 3: 64–68.
- Amin A, Hamza AA. Hepatoprotective effects of Hibiscus, Rosmarinus and Salvia on azathioprine-induced toxicity in rats. *Life Sci* 2005; 77(3): 266–278.
- Osakabe N, Yasuda A, Natsume M, Sanbongi C, Kato Y, Osawa T, Yoshikawa T. Rosmarinic acid, a major polyphenolic component of *Perilla frutescens*, reduces lipopolysaccharide (LPS)-induced liver injury in D-galactosamine (D-GalN)-sensitized mice. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 798–806.
- Ito N, Yabe T, Gamo Y, Nagai T, Oikawa T, Yamada H, Hanawa T. Rosmarinic acid from *Perillae Herba* produces an antidepressant-like effect in mice through cell proliferation in the hippocampus. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 1376–1380.
- Lee HJ, Cho HS, Park E, Kim S, Lee SY, Kim CS, Kim do K, Kim SJ, Chun HS. Rosmarinic acid protects human dopaminergic neuronal cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis. *Toxicology* 2008; 250: 109–115.

26. Alkam T, Nitta A, Mizoguchi H, Itoh A, Nabeshima T. A natural scavenger of peroxynitrites, rosmarinic acid, protects against impairment of memory induced by A $\beta$ 25-35. *Behavioural Brain Research* 2007; 180 (2): 139–145.
27. al-Sereiti MR, Abu-Amer KM, Sen P. Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials. *Indian J Exp Biol* 1999; 37(2): 124–130.
28. Jiang WL, Chen XG, Qu GW, Yue XD, Zhu HB, Tian JW, Fu FH. Rosmarinic acid protects against experimental sepsis by inhibiting proinflammatory factor release and ameliorating hemodynamics. *Shock* 2009; 32(6): 608–613.
29. Osakabe N, Takano H, Sanbongi C, Yasuda A, Yanagisawa R, Inoue K, Yoshikawa T. Anti-inflammatory and anti-allergic effect of rosmarinic acid (RA); inhibition of seasonal allergic rhinoconjunctivitis (SAR) and its mechanism. *Biofactors* 2004; 21(1–4): 127–131.
30. Monographs in herbal principles: Rosemary. In: Burlando B, Verotta L, Comara L, Bottini-Massa E. *Herbal Principles in Cosmetics: Properties and mechanisms of action*. CRC Press, Taylor & Francis Group, 2010: 303–307.



Svoj rojstni dan  
si deliš še z najmanj  
devetimi milijoni ljudi  
po vsem svetu.

Naše glavno poslanstvo je izboljševanje kakovosti življenja. Na temeljih te vrednote smo postali ena vodilnih svetovnih v raziskave in razvoj usmerjenih farmacevtskih družb. Raziskujemo, razvijamo, proizvajamo in tržimo zdravila in cepiva, ki preprečujejo in zdravijo številne bolezni. Proizvajamo tudi izdelke za nego zob in ustne votline. S prisotnostjo na vseh svetovnih trgih, tudi v Sloveniji, želimo aktivno prispevati k zdravju vseh ljudi.

Naredite več, počutite se bolje, živite dlje.

 GlaxoSmithKline