

*Aleksandra Gurgul, Anna Lityńska

Substancje pochodzenia roślinnego w terapii nowotworów

Plant-derived compounds in the treatment of cancer

Zakład Biochemii Glikokoniugatów, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych,
Wydział Biologii i Nauk o Ziemi, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
Kierownik Zakładu: dr hab. n. biol. Małgorzata Przybyło

SUMMARY

Cancer is a common cause of death in developed countries. There are several methods of cancer therapy. Plant-derived compounds such as Vinca alkaloids, paclitaxel or camptothecin and podophyllotoxin derivatives are also used in the treatment of this disease. Vinblastine and vincristine are the examples of Vinca alkaloids. Their mechanism of action is based on their interaction with microtubules. They are used in the treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma among others. Microtubules are also the target for paclitaxel which was isolated from *Taxus brevifolia*. Paclitaxel is used in the therapy of such tumors as ovarian cancer and breast cancer. There are also plant compounds whose derivatives are used in the treatment of some types of cancer, for example camptothecin which occurs in *Camptotheca acuminata* and podophyllotoxin (from *Podophyllum peltatum* and *P. emodi*). There are some problems connected with the use of the aforementioned compounds in cancer treatment, including side effects. Nevertheless, Vinca alkaloids, paclitaxel, camptothecin and podophyllotoxin derivatives are the examples of plant-derived compounds which are successfully used in cancer therapy. In addition, various plant compounds are being investigated for their anticancer potential.

Keywords: vinblastine, paclitaxel, camptothecin, podophyllotoxin, cancer

STRESZCZENIE

Choroby nowotworowe są częstą przyczyną śmiertelności w krajach rozwiniętych. W terapii nowotworów wykorzystuje się różne metody. Zastosowanie w leczeniu tej choroby mają również substancje pochodzenia roślinnego, takie jak: alkaloidy barwinka, paklitaksel oraz pochodne kamptotecyny i podofilotoksyny. Przykładami alkaloidów barwinka są winblastyna i winkrystyna. Mechanizm przeciwnowotworowego działania tych związków opiera się na ich interakcji z mikrotubulami wrzeciona mitotycznego. Mają one zastosowanie w leczeniu m.in. ziarnicy złośliwej i chłoniaków niezłośliwych. Mikrotubule są również celem dla paklitakselu, wyizolowanego z cisa (*Taxus brevifolia*). Paklitaksel jest stosowany w terapii takich nowotworów, jak rak jajnika i rak piersi. Przykładami substancji roślinnych, których pochodne są używane w leczeniu niektórych typów nowotworów, są kamptotecyna, występująca w *Camptotheca acuminata*, i podofilotoksyna wyizolowana z *Podophyllum peltatum* i *P. emodi*. Jednym z problemów związanych ze stosowaniem wymienionych związków w leczeniu nowotworów są skutki uboczne. Mimo to, alkaloidy barwinka, paklitaksel, pochodne kamptotecyny i podofilotoksyny są przykładami substancji pochodzenia roślinnego stosowanymi z powodzeniem w terapii nowotworów. Oprócz tego różne substancje roślinne są w trakcie badań pod względem ich potencjału przeciwnowotworowego.

Słowa kluczowe: winblastyna, paklitaksel, kamptotecyna, podofilotoksyna, nowotwory

Wprowadzenie

Choroby nowotworowe są jedną z głównych przyczyn śmiertelności w krajach rozwiniętych (1). W Polsce nowotwory złośliwe stanowią drugą najpowszechniejszą przyczynę śmierci, podobnie jak w Stanach Zjednoczonych, w których spowodowały 23% zgonów w 2012 roku (2, 3). Przewiduje się też wzrost globalnej zachorowalności (4). Przyczyną tej choroby mogą być zarówno czynniki wewnętrzne, jak i zewnętrzne (1). Do czynników ryzyka należą: palenie

tytoniu, niewielka aktywność fizyczna oraz niewłaściwa dieta (4). Rozwój nowotworu jest związany z nabywaniem przez komórki nowotworowe pewnych cech, takich jak zdolność do podtrzymywania sygnalizacji związanej z proliferacją oraz unikanie śmierci komórkowej i sygnałów hamujących ich wzrost. Komórki te potrafią również powodować angiogenezę i są zdolne do nieograniczonych podziałów i tworzenia przerzutów (5). Mimo złożoności chorób nowotworowych i wywoływanej przez nie śmiertelności, liczba

zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe zmniejszyła się w niektórych krajach (na przykład w USA). Przyczyniło się do tego zmniejszenie palenia tytoniu, jak również postęp w zapobieganiu, wczesnym wykrywaniu i leczeniu tej choroby (2, 4, 5).

W związku z tym, że części nowotworów można zapobiec, skutecznym rozwiązaniem może być profilaktyka pierwotna, m.in. poprzez dietę zawierającą owoce (np. borówki, poziomki, maliny, winogrona), warzywa nieskrobiowe czy soję (4, 6). W leczeniu nowotworów wykorzystuje się chemioterapię, radioterapię, chirurgię, terapię hormonalną, immunoterapię i terapię celowaną (7). Chemioterapia jest ważną możliwością w leczeniu nowotworów, a do postępów w jej rozwoju znacząco przyczyniły się czynniki chemioterapeutyczne pochodzenia roślinnego. Wśród substancji pochodzenia roślinnego stosowanych obecnie w terapii nowotworów można wyróżnić winblastynę, winkrystynę (alkaloidy barwinka), paklitaksel oraz pochodne kamptotecyny i podofilotoksyny (8, 9).

Alkaloidy barwinka

Alkaloidy barwinka są grupą związków naturalnych lub półsyntetycznych, które można uzyskać z rośliny o nazwie *Catharanthus roseus* G. Don (syn. *Vinca rosea* L.) (10). Zaliczają się do nich winblastyna i winkrystyna, których izolacja rozpoczęła erę wykorzystywania substancji roślinnych jako związków przeciwnowotworowych (1, 11). *Catharanthus roseus*, należący do rodziny *Apocynaceae*, jest rośliną ozdobną i leczniczą. Wytwarza ponad 130 terpenoidowych alkaloidów indolowych. Winblastyna i winkrystyna, alkaloidy wykazujące działanie przeciwnowotworowe, są obecne w *C. roseus* tylko w niewielkich ilościach. Dlatego poszukuje się sposobów wydajnego wytwarzania tych związków przy użyciu roślinnych hodowli *in vitro* (12). Winblastyna i winkrystyna mają strukturę dimeryczną i powstają z połączenia katarantyny i windoliny. Różnią się od siebie pojedynczą grupą przyłączoną do części windolinowej – metylową w przypadku winblastyny i formylową w strukturze winkrystyny. Ta różnica wpływa na odmienną aktywność farmakologiczną i toksyczność tych związków (10, 12). Oprócz naturalnie występujących alkaloidów, istnieje szereg półsyntetycznych analogów, takich jak windezyna, winorelbina i winflunina (1).

Przeciwnowotworowe działanie alkaloidów barwinka opiera się na ich wpływie na mikrotubule, które są polimerami białkowymi złożonymi z heterodimerów α - i β -tubuliny i wykazują dynamikę, objawiającą się między innymi naprzemiennym wydłużaniem i skracaniem ich końców (11). Mikrotubule tworzą wrzeciono mitotyczne i są bardzo ważne w procesie

mitozy, co sprawia, że są dobrym celem dla leków przeciwnowotworowych (11, 12). Winblastyna, jeden z alkaloidów barwinka, wiąże się z podjednostką β dimerów tubuliny. Może łączyć się szybko i odwracalnie z rozpuszczalną tubuliną albo wiązać się bezpośrednio z mikrotubulami (11). Alkaloidy barwinka wiążą się z dużym powinowactwem do końców mikrotubul oraz słabiej wzdłuż ich długości (10). W drugim przypadku, występującym przy wysokich stężeniach ($> 1\text{-}2\ \mu\text{mol}$), dochodzi do dezintegracji mikrotubul poprzez rozdzielenie ich na spiralne protofilamenty, które mogą następnie tworzyć parakryształy – duże polimery tubuliny (10, 12). W wysokich stężeniach związki te powodują więc depolimeryzację mikrotubul i zniszczenie wrzeciona mitotycznego, co prowadzi do zablokowania komórek w stanie mitozy (11). Natomiast przy niskich stężeniach ($< 1\ \mu\text{mol}$) alkaloidy barwinka hamują dynamikę mikrotubul i stabilizują je, wiążąc się z dużym powinowactwem do ich końców. Ponieważ dynamika mikrotubul wrzeciona mitotycznego jest bardzo ważna w przebiegu podziału komórkowego, powoduje to zahamowanie mitozy w stadium podobnym do metafazy i prowadzi do apoptozy (10, 11). Szybko dzielące się komórki nowotworowe są szczególnie wrażliwe na działanie alkaloidów barwinka (11).

Alkaloidy barwinka są powszechnie stosowane w terapii nowotworów, zarówno paliatywnej, jak i prowadzącej do wyleczenia (10, 12). Mogą być używane w kombinacji z innymi związkami, zwłaszcza że nie występuje oporność krzyżowa pomiędzy nimi a lekami alkilującymi DNA (10). Winblastyna jest stosowana w leczeniu ziarnicy złośliwej (choroby Hodgkina), chłoniaków nieziarnicznych, raka jąder, piersi i płuc, nerwiaka płodowego i innych typów nowotworów (10, 12). W leczeniu choroby Hodgkina winblastyna może być stosowana jako element schematu zwanego w skrócie ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) (10). Innym połączeniem mającym zastosowanie w leczeniu tego typu nowotworu jest BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon). W badaniu porównującym te dwa schematy leczenia wyniki wskazywały na lepszy pięcioletni czas przeżycia wolnego od progresji w przypadku stosowania zwiększonych dawek BEACOPP w porównaniu do ABVD, jednak ten pierwszy schemat wiązał się również z większym ryzykiem powikłań (13). Winkrystyna, oprócz leczenia ziarnicy złośliwej (na przykład jako składnik BEACOPP), jest stosowana w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL), chłoniaków nieziarnicznych, mięsaków i wielu innych rodzajów nowotworów oraz niezłośliwych zaburzeń hematologicznych (10, 12, 13). Półsyntetyczne alkaloidy

barwinka również zostały zatwierdzone w różnych krajach jako leki przeciwnowotworowe. Windezyina jest stosowana w kilku krajach Europy i używa się jej w terapii ALL, a winorelbina została zaakceptowana jako lek przeciw niedrobnokomórkowemu rakowi płuca (NSCLC) (1).

Paklitaksel

Paklitaksel jest kolejnym związkiem pochodzenia roślinnego, który podobnie jak alkaloidy barwinka, wykazuje właściwości przeciwnowotworowe (1). Został on wyizolowany z kory cisa, *Taxus brevifolia* Nutt., w wyniku programu prowadzonego w latach 1960-1981 przez NCI (National Cancer Institute) i USDA (US Department of Agriculture). Program ten miał na celu poszukiwanie i identyfikację nowych związków roślinnych o właściwościach przeciwnowotworowych (14, 15). Ponieważ jednak wydajność izolacji paklitakselu z kory cisa jest niewielka, podejmowano próby uzyskania tego związku na drodze półsyntetycznej lub pełnej syntezy, przy czym ta ostatnia okazała się nieopłacalna (16). W strukturze paklitakselu, należącego do klasy taksanów, można wyróżnić pierścień taksanowy oraz łańcuch boczny przy węglu 13, który odpowiada za wiązanie się do mikrotubul i aktywność cytotoksyczną (14). Paklitaksel jest związkiem nierozpuszczalnym w wodzie, dlatego prowadzone są próby zsyntetyzowania jego analogów o lepszej rozpuszczalności, które dodatkowo byłyby mniej toksyczne i bardziej skuteczne w przypadku oporności nowotworów (1, 14). Przykładami półsyntetycznych pochodnych są docetaksel i kabazytaksel (1).

Paklitaksel, podobnie jak alkaloidy barwinka, jest lekiem przeciwmityotycznym, dla którego celem są mikrotubule (11). Związek ten wiąże się odwracalnie z podjednostką β -tubuliny przy jej końcu, w miejscu odmiennym od alkaloidów barwinka (11, 14). Miejsce wiązania paklitakselu znajduje się po wewnętrznej stronie mikrotubul, z którymi łączy się on z dużym powinowactwem, w przeciwieństwie do jego słabego wiązania z rozpuszczalną tubuliną. Efekt działania paklitakselu na mikrotubule jest zależny od jego stężenia. W przypadku wysokich stężeń związek ten stymuluje polimeryzację mikrotubul, a więc działa inaczej niż alkaloidy barwinka, które tę polimeryzację hamują. Mechanizm ten jest prawdopodobnie związany z wywołaniem zmian dostosowawczych tubuliny, które powodują zwiększenie wzajemnego powinowactwa wśród cząsteczek tego białka w obrębie mikrotubul. Niskie stężenia paklitakselu powodują natomiast stabilizację dynamiki mikrotubul bez zwiększania ich masy. Zjawisko to, występujące również przy niskich stężeniach alkaloidów barwinka,

prowadzi do zablokowania lub spowolnienia mitozy i ostatecznie śmierci apoptotycznej komórki. Wydaje się, że to właśnie ten mechanizm związany z hamowaniem dynamiki mikrotubul wrzeciona podziałowego ma największe znaczenie w przypadku działania takich leków, jak paklitaksel, winblastyna i winkrystyna (11). Istnieją również dane, że klinicznie istotne stężenia paklitakselu mogą powodować śmierć komórki nie w wyniku zahamowania mitozy, ale poprzez podziały wielobiegunowe i nieprawidłową segregację chromosomów (15).

Paklitaksel ma zastosowanie w terapii raka piersi i jajnika, NSCLC oraz mięsaka Kaposiego (1, 11). Może być stosowany pojedynczo lub w połączeniu z takimi lekami, jak cisplatyna czy karboplatyna. W leczeniu nabłonkowego raka jajnika w stadium zaawansowanym, standardowo stosuje się paklitaksel w połączeniu z karboplatiną i podaje dożylnie co 3 tygodnie przez 6 cykli, po uprzednim zabiegu chirurgicznym. Po takiej terapii często występuje jednak nawrót choroby, dlatego podejmowane są próby innego schematu leczenia, na przykład zwiększenie częstości dawek lub podawanie leku dootrzewnowo (14). Paklitaksel jest też stosowany w terapii raka piersi z przerzutami (MBC) i wraz z docetakselem jest uznawany za najbardziej skuteczny lek cytotoksyczny w leczeniu tej choroby. Problemem jest jednak hydrofobowość tego związku, która wprowadza potrzebę stosowania syntetycznych rozpuszczalników, co wiąże się z wystąpieniem między innymi reakcji uczuleniowych. W celu uniknięcia takich efektów toksycznych opracowano preparat, który nie zawiera rozpuszczalnika i wykorzystuje albuminę surowicy ludzkiej (*nab*-paklitaksel). Okazał się on być skuteczny w leczeniu MBC u pacjentów, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia taksanami (17). W przypadku NSCLC paklitaksel dawał kliniczne korzyści jako składnik chemioterapii opartej na platynie. Istnieją też sugestie, że występuje synergia pomiędzy tym lekiem i bewacyzumabem oraz że połączenie cotygodniowo podawanego paklitakselu i bewacyzumabu może być obiecującą możliwością w terapii NSCLC (18).

Kamptoteczyna

Kamptoteczyna jest alkaloidem chinolinowym, wykazującym właściwości przeciwnowotworowe (1, 16). Została ona odkryta i opracowana przez tę samą grupę osób, która pracowała nad paklitakselem (19). Źródłem tego związku jest *Camptotheca acuminata* – kamptoteczyna występuje w korze, drewnie i owocach tej rośliny (20). Strukturalnie alkaloid ten składa się z pięciu pierścieni. Istotnym elementem dla zachowania aktywności przeciwnowotworowej kamptoteczyny

jest α -hydroksylakton w obrębie pierścienia E, którego otwarcie prowadzi do inaktywacji tego związku. Hydroliza następuje szybko w pH fizjologicznym (20, 21). Utrata aktywności może również nastąpić w wyniku zmiany ukształtowania przestrzennego S, obecnego w naturalnie występującym alkaloidzie, na ukształtowanie przestrzenne R przy węglu 20 (19, 20). Innym ograniczeniem związanym z kamptotecyną jest jej duża toksyczność oraz słaba rozpuszczalność w wodzie (1). Właściwości te spowodowały wycofanie tego związku z badań klinicznych, jednakże jego pochodne – rozpuszczalne w wodzie topotekan i irynotekan – zostały zatwierdzone do użytku klinicznego (1, 19). Kamptotecyna i jej analogi nazywane są łącznie kamptotecynami (21).

Kamptotecyna jest inhibitorem topoizomerazy I i powoduje śmierć komórki poprzez uszkodzenie DNA (1). Topoizomerazy są powszechnie występującymi enzymami, niezbędnymi podczas replikacji i transkrypcji. W trakcie tych procesów dochodzi do otwarcia i rozdzielenia na dwie nici podwójnej helisy DNA, co powoduje powstanie napięcia torsyjnego, usuwanego przez topoizomerazy (21). Topoizomeraza I (TOP1) likwiduje to napięcie poprzez pęknięcie jednej nici DNA i umożliwienie jej kontrolowanej rotacji wokół nienaruszonej nici. Pośredni etap pęknięcia nazywany jest kompleksem rozszczepialnym (TOP1cc) i w normalnych warunkach jest on krótkotrwały. W następnej kolejności enzym przywraca kowalencyjne wiązanie w obrębie pęknięć nici. Kamptotecyna wiąże się równocześnie z topoizomerazą I poprzez wiązania wodorowe i z DNA pomiędzy parami zasad otaczającymi miejsce pęknięcia, tworząc trójskładnikowy kompleks. Ważną rolę w przyłączaniu się kamptotecyn do TOP1cc odgrywa nienaruszony α -hydroksylaktonowy pierścień E (19, 21). Kamptotecyna powoduje stabilizację kompleksu TOP1 i pękniętego DNA (20). Chociaż przyłączenie się tego związku do TOP1ccs jest odwracalne, to napotkanie takiego połączenia przez kompleks replikacyjny i transkrypcyjny powoduje przekształcenie TOP1ccs w nieodwracalne kompleksy kowalencyjne TOP1 i uszkodzenie DNA. Wywołane przez proces replikacji pęknięcia obu nici są prawdopodobnie główną przyczyną powstania uszkodzeń DNA w komórkach nowotworowych traktowanych kamptotecynami, których działanie jest specyficzne dla fazy S cyklu komórkowego. Proces transkrypcji wydaje się mieć mniejsze znaczenie dla przeciwnowotworowych właściwości tych związków w intensywnie proliferujących komórkach nowotworowych (19, 20). Nieodwracalne kompleksy kowalencyjne TOP1 mogą zostać naprawione, spowodować zatrzymanie cyklu komórkowego lub apoptozę (19).

Jak już wspomniano powyżej, kamptotecyna została wycofana z badań klinicznych ze względu na jej ograniczenia, jednakże rozpuszczalne w wodzie pochodne tego alkaloidu – topotekan i irynotekan – zostały zaakceptowane (w postaci chlorowodorków) przez FDA (US Food and Drugs Administration) (1, 19). Topotekan ma zastosowanie w leczeniu drugiego rzutu raka jajnika z przerzutami i drobnokomórkowego raka płuca (SCLC). Lek ten, jako pojedynczy czynnik, jest uznawany za standardową chemioterapię drugiego rzutu dla chorych na wrażliwego, nawrotowego drobnokomórkowego raka płuca i jest jedynym lekiem zaakceptowanym w Unii Europejskiej i USA w chemioterapii drugiego rzutu tej choroby. Natomiast irynotekan, będący prolekiem, jest używany w leczeniu nowotworów żołądkowo-jelitowych (19, 21, 22). Połączenie zawierające irynotekan, 5-fluorouracyl i leukoworynę (FOLFIRI) jest stosowane standardowo w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami. Inny schemat, IRIS, złożony z irynotekanu i S-1, doustnego leku przeciwnowotworowego, daje podobne efekty jak FOLFIRI w leczeniu drugiego rzutu. W terapii pierwszego i drugiego rzutu tego typu raka wydaje się sprawdzać również kombinacja S-1, bewacyzumabu i przedłużonego wlewu irynotekanu (23). Irynotekan i topotekan mają również zastosowanie w przypadku raka szyjki macicy, glejaków i mięsaków (21). Mimo swojej skuteczności, kamptotecyny nie mogą być stosowane pojedynczo w dawkach umożliwiających wyleczenie, ze względu na ich dużą toksyczność (19, 21).

Podofilotoksyna

Podofilotoksyna jest związkiem lignanowym występującym w żywicy zwanej podofiliną, którą można otrzymać z gatunków *Podophyllum peltatum* i *Podophyllum emodi*. Po raz pierwszy została wyizolowana z *P. peltatum* (pochodzenia amerykańskiego), natomiast w żywicy pochodzącego z Azji *P. emodi* związek ten występuje w większych ilościach (9, 16, 24). Podofilotoksyna została również wykryta w innych roślinach, na przykład w gatunkach z rodzaju *Linum* czy *Juniperus* (9). Związek ten jest układem pięciopierścieniowym i ma pierścień laktonowy w konfiguracji *trans* (16, 24). Podstawienia w pozycji C-4 pierścienia C powodują nasilenie działania przeciwnowotworowego (24). Półsyntetyczne pochodne podofilotoksyny – etopozyd i tenipozyd – są ważnymi lekami przeciwnowotworowymi (9).

Mechanizm działania podofilotoksyny jest związany z hamowaniem polimeryzacji tubuliny (9). Związek ten przyłącza się do tubuliny w domenie kolchicyny (a więc w innym miejscu niż paklitaksel i alkaloidy barwinka), co wpływa hamująco na

tworzenie się mikrotubul i powoduje zablokowanie cyklu komórkowego w metafazie. W związku z tym, podofilotoksyna należy do tej samej grupy czynników destabilizujących mikrotubule co alkaloidy barwinka (11, 24). W przeciwieństwie do podofilotoksyny, jej pochodne (etopozyd i tenipozyd) nie wpływają na polimeryzację tubuliny, natomiast działają jako inhibitory topoizomerazy II (1, 9). Eukariotyczna topoizomeraza II (TOP2) jest enzymem usuwającym napięcie torsyjne poprzez pęknięcie obu nici podwójnej helisy DNA (dupleksu) i umożliwienie przejścia innego dupleksu DNA przez to pęknięcie, które następnie zostaje usunięte (21, 25). Etopozyd powoduje stabilizację pośrednich kompleksów rozszczepialnych utworzonych przez topoizomerazę II i pęknięty DNA oraz indukcję uszkodzeń DNA i apoptozę za pośrednictwem enzymu (8, 9). Wywnioskowano też, że związki podobne do etopozydu hamują rozwój komórki w późnej fazie S lub wczesnej fazie G2 cyklu komórkowego (9).

Podofilotoksyna jest skuteczna w terapii kłykcin kończystych u dzieci oraz mięczaka zakaźnego, jednak z powodu toksycznych skutków ubocznych okazała się nieodpowiednim czynnikiem przeciwnowotworowym do zastosowania klinicznego (9). Etopozyd i tenipozyd są natomiast używane w terapii m.in. raka płuc, raka jądra, chłoniaka i glejaka (24). W leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) w postaci uogólnionej stosuje się etopozyd w połączeniu z cisplatyną (EP) jako chemioterapię pierwszego rzutu. W przypadku tej choroby skuteczne jest również zastosowanie irynotekanu z cisplatyną (IP), przy czym zaobserwowano częstsze występowanie biegunki 3./4. stopnia w przypadku IP i częstsze występowanie toksyczności hematologicznej 3./4. stopnia przy użyciu EP (26). Wykazano również, że połączenie cisplatyny, etopozydu i irynotekanu wydłużało całkowite przeżycie pacjentów z wrażliwym, nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca w stosunku do monoterapii topotekaniem (w chemioterapii drugiego rzutu), chociaż wiązało się też z częstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi (22). Innym przykładem są wyniki badania porównującego dwa schematy leczenia – R-CHOP-14, zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon, oraz R-CHOEP-14, zawierający dodatkowo etopozyd – u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). Zastosowanie schematu z dodatkiem etopozydu (R-CHOEP-14) skutkowało lepszym czasem przeżycia wolnego od nawrotów i całkowitym przeżyciem pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka w wieku 18-60 lat w stosunku do tego schematu bez etopozydu (27).

Problemy i perspektywy

Ze stosowaniem wymienionych substancji pochodzenia roślinnego w terapii nowotworów mogą wiązać się pewne problemy. Przykładem mogą być skutki uboczne, takie jak mielosupresja i neurotoksyczność w przypadku alkaloidów barwinka i paklitakselu (11). Podofilotoksyna, z powodu toksycznych skutków ubocznych, okazała się nieodpowiednim czynnikiem przeciwnowotworowym do użytku klinicznego (9). Oprócz silnej toksyczności, ograniczeniem może być też słaba rozpuszczalność w wodzie, jak w przypadku kamptotecyny (1).

Zmniejszenie efektów toksycznych, jak również zwiększenie stabilności laktonu oraz dostarczenie kamptotecyn do miejsca docelowego, jest możliwe dzięki zastosowaniu liposomów, jako nośników tych związków. Nanocząsteczkowe systemy dostarczania leków (w tym liposomy) mogą też być wykorzystywane w przypadku takich związków, jak winkrystyna i paklitaksel (20). Istotną kwestią związaną z działaniem przeciwnowotworowym niektórych leków są też możliwości rozwoju lekooporności (11). W celu przewyższenia ograniczeń w terapii takich związków jak paklitaksel i docetaksel, próbuje się syntetyzować analogi o lepszej rozpuszczalności i cytotoksyczności względem opornych nowotworów oraz mniejszej toksyczności (1).

Winblastyna, winkrystyna, paklitaksel oraz pochodne kamptotecyny i podofilotoksyny są substancjami pochodzenia roślinnego stosowanymi obecnie w leczeniu nowotworów (9). W 2012 roku zatwierdzono użycie półsyntetycznej wersji homoharringtoniny w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej odpornej na inhibitory kinazy tyrozynowej. Homoharringtonina jest alkaloidem występującym w kilku gatunkach z rodzaju *Cephalotaxus*, a jej działanie opiera się na hamowaniu syntezy białek (1, 8, 28). Oprócz tego różne cząsteczki pochodzenia roślinnego znajdują się w trakcie badań klinicznych jako potencjalne leki onkologiczne. Poza związkami opartymi na winblastynie, winkrystynie, paklitakselu, kamptotecynie i epipodofilotoksynie, są to np. kombretastatyna A4 i A1 (w postaci proleków), resweratrol, genisteina oraz kurkumina (1, 8). Niektóre inne substancje roślinne, na przykład berberyna, także wykazały potencjał przeciwnowotworowy w badaniach *in vitro* i *in vivo* (29).

Podsumowując, mimo pewnych ograniczeń, substancje pochodzenia roślinnego mogą być z powodzeniem stosowane w terapii nowotworów. Oprócz związków zatwierdzonych klinicznie jako leki onkologiczne, różne substancje roślinne wykazujące potencjał przeciwnowotworowy znajdują się w trakcie badań.

Piśmiennictwo

1. Khazir J, Mir BA, Pilcher L i wsp. Role of plants in anticancer drug discovery. *Phytochem Lett* 2014; 7:173-81.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7-30.
3. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2014.
4. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet* 2014; 383:549-57.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144:646-74.
6. Kaładkiewicz E, Lange E. Znaczenie wybranych związków pochodzenia roślinnego w diecie zapobiegającej chorobom nowotworowym. *Post Fitoter* 2013; (1):42-7.
7. Jones R. Cytotoxic chemotherapy: Clinical aspects. *Medicine* 2016; 44:25-9.
8. Pan L, Chai H-B, Kinghorn AD. Discovery of new anticancer agents from higher plants. *Front Biosci* 2012; 4:142-56.
9. Yousefzadi M, Sharifi M, Behmanesh M i wsp. Podophyllo-toxin: current approaches to its biotechnological production and future challenges. *Eng Life Sci* 2010; 10:281-92.
10. Rowinsky E. The *Vinca* alkaloids. [In:] Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR i wsp. (eds.). *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th ed., BC Decker, Hamilton (ON) 2003.
11. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:253-65.
12. Almagro L, Fernández-Pérez F, Pedreño MA. Indole alkaloids from *Catharanthus roseus*: bioproduction and their effect on human health. *Molecules* 2015; 20:2973-3000.
13. Mounier N, Brice P, Bologna S i wsp. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles \geq 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol* 2014; 25:1622-8.
14. Kampan NC, Madondo MT, McNally OM i wsp. Paclitaxel and its evolving role in the management of ovarian cancer. *Biomed Res Int* 2015; 2015:1-21.
15. Weaver BA. How taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell* 2014; 25:2677-81.
16. Kohlmünzer S. *Farmakognozja*. Wyd 5, Wyd Lek PZWL, Warszawa 2007; 199, 487, 492.
17. Fabi A, Giannarelli D, Malaguti P i wsp. Prospective study on nanoparticle albumin-bound paclitaxel in advanced breast cancer: clinical results and biological observations in taxane-pretreated patients. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9:6177-83.
18. Habib S, Delourme J, Dhalluin X i wsp. Bevacizumab and weekly paclitaxel for non-squamous non small cell lung cancer patients: a retrospective study. *Lung Cancer* 2013; 80:197-202.
19. Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:789-802.
20. Patankar N, Waterhouse D. Nano-particulate drug delivery systems for camptothecins. *Cancer Ther* 2012; 8:90-104.
21. Pommier Y. Drugging topoisomerases: lessons and challenges. *ACS Chem Biol* 2013; 8:82-95.
22. Goto K, Ohe Y, Shibata T i wsp. Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1147-57.
23. Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A i wsp. A phase II trial of combined chemotherapy with oral S-1 and 24-hour infusions of irinotecan plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2015; 88:353-9.
24. Khaled M, Jiang Z-Z, Zhang L-Y. Deoxy podophyllotoxin: a promising therapeutic agent from herbal medicine. *J Ethnopharmacol* 2013; 149:24-34.
25. Nitiss JL. DNA topoisomerase II and its growing repertoire of biological functions. *Nat Rev Cancer* 2009; 9:327-37.
26. Xiao X, Wang S, Xia S i wsp. Retrospective study of irinotecan/cisplatin followed by etoposide/cisplatin or the reverse sequence in extensive-stage small cell lung cancer. *Oncol Targets Ther* 2015; 8:2209-14.
27. Gang AO, Ström C, Pedersen M i wsp. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. *Ann Oncol* 2012; 23:147-53.
28. Lü S, Wang J. Homoharringtonine and omacetaxine for myeloid hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2014; 7:2.
29. Lu J-J, Bao J-L, Chen X-P i wsp. Alkaloids isolated from natural herbs as the anticancer agents. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012:485042.

Adres/address:

*Aleksandra Gurgul

Zakład Biochemii Glikokoniugatów
Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych
Wydział Biologii i Nauk o Ziemi
Uniwersytet Jagielloński
ul. Gronostajowa 9, 30-387 Kraków
tel.: +48 (12) 664-50-06
e-mail: aleksandra.gurgul741@gmail.com

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 15.05.2017

zaakceptowano/accepted: 30.06.2017