

Léky přírodního původu a jejich potenciální protinádorový účinek

Pavel Klener¹, Pavel Klener jr.^{1,2}

¹1. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

²Ústav patologické fyziologie 1. LF UK v Praze

Extrakty z rostlin jsou důležitým zdrojem většího počtu klinicky používaných protinádorových léčiv. Většina působí jako konvenční cytostatika modulující mikrotubuly (vinkristin, vinblastin, taxany), nebo inhibitory topoizomeráz jako např. deriváty epipodofylotoxinu a kamptotecinu (etopozid, irinotecan). Z rostlin či mořských organismů jsou odvozeny také látky s účinkem na cílené nitrobuňkové struktury (flavopiridol, kombrestatin aj). Řada látek obsažených v ovoci a zelenině může interferovat z různými etapami kancerogeneze. Je uveden stručný přehled těchto chemopreventivních substancí.

Klíčová slova: vinca alkaloidy, podofylotoxiny, kamptoteciny, cílená léčiva rostlinného původu, chemopreventiva.

Natural compounds and their anticancer potential

Plant derived compounds have been an important source of many clinically useful anti-cancer agents. These include drugs acting as conventional cytostatics, such as microtubule modifiers (vincristin, vinblastin, taxanes), or topoisomerase inhibitors, such as epipodophyllotoxin and camptothecin derivatives (etoposid, irinotecan). From plant or marine organisms derived also drugs against cancer-related molecular targets (flavopiridol, combrestatin etc.), which are under clinical or preclinical development. Numerous phytochemicals derived from edible plants have been reported to interfere with a specific stage of the carcinogenic process. These chemopreventive phytochemicals are shortly reviewed.

Key words: vinca alkaloids, epipodophyllotoxins, camptothecins, cell cycle specific inhibitors, chemopreventive substances.

Onkologie 2013; 7(1): 47–49

V léčbě nádorových onemocnění se od starověku uplatňovaly nejrůznější látky přírodního původu. Návody na používání extraktů různých rostlin najdeme ve staré čínské, indické i antické literatuře (1). Čínská medicína používá látky přírodního původu dodnes, jak k léčbě, tak zejména k prevenci vzniku nádorových onemocnění. Tradice v jejich použití a deklarované úspěchy podnítily studium účinných látek herbálního původu a moderní metody biochemie a farmakologie umožnily jejich chemickou identifikaci a exaktní testování. Látky s protinádorovým účinkem byly zjištěny ve stovkách rostlin a v extraktech různých mořských živočichů a hub (2). Po určení jejich chemické struktury se staly předmětem studia a inspirací pro vhodnou modifikaci jejich molekuly, což umožnilo jejich klinickou aplikaci. Byl odhalen mechanismus jejich účinku, který u většiny z nich odpovídá mechanismu konvenčních cytostatik (3, 4). Vážou se na různé buňkové struktury (DNA, RNA, cytoskelet, proteiny) a působí zástavu buňčného dělení. Molekulární biologické metody však ukázaly, že některé z přírodních látek a jejich derivátů působí jako cílená léčiva a specificky ovlivňují nitrobuňkové pochody (5). Značný počet přírodních látek může bránit maligní transformaci buněk a má tedy chemopreventivní účinek. Ve stručném přehledu uvedeme používaná

cytostatika odvozená od přírodních látek, podle mechanismu jejich účinku.

I. Konvenční cytostatika odvozená od rostlinných látek

A) Látky ovlivňující mikrotubuly (tabulka 1)

Poškození tvorby a funkce mikrotubulů může být způsobeno dvojím mechanismem – inhibicí polymerace nebo depolymerizace. To vede

nejen k zástavě mitózy, ale i k poškození dalších buňkových funkcí, jako je motilita, invazivita, metastazování či angiogeneze.

Inhibici polymerace mikrotubulů vyvolávají alkaloidy z rostliny *Catharanthus roseus*, tzv. vinca alkaloidy (6). *Vincristin* se stal nepostradatelnou součástí mnoha chemoterapeutických kombinací u hematologických malignit, *vinblastin* našel uplatnění v léčbě maligních lymfomů a nádorů varlat. Kromě vinkristinu a vinblastinu se do klinické praxe zaváděly postupně

Tabulka 1. Klinicky používaná cytostatika odvozená od protinádorových látek z rostlin

Přírodní zdroj	Účinná látka
A.	
<i>Catharanthus roseus</i>	vincristin, vinblastin
<i>Maytenus ovatus</i>	maytansin
<i>Combretum caffrum</i>	kombretastatin
<i>Dolabella auricularia</i>	dolastatin
<i>Taxus brevifolia</i>	paclitaxel
<i>Taxus baccata</i>	docetaxel
<i>Tacca chantrieri</i>	takalonolidy
B.	
<i>Podophyllum peltatum</i>	podophyllotoxiny (etoposid, teniposid)
<i>Camptotheca accuminata</i>	camptoteciny (irinotecan, topotecan)
C.	
<i>Ectenascidia turbinata</i>	ectenascidin-trabectedin
<i>Cephalotaxus harringtonia</i>	homoharringtonin
<i>Cryptotheca crypta</i>	gemcitabin, cytarabin
A = působící modifikaci mikrotubulů, B = inhibující topoizomerázy, C = působící jako jiná konvenční cytostatika	

další polosyntetické deriváty vinca alkaloidů. *Vindezin* jako doplňkový lék bronchogenního karcinomu, *vinorelbin*, který doznal uplatnění v kombinované chemoterapii karcinomu prsu, plic a ovaria, *vinflunin* pro léčbu karcinomu močového měchýře. Většina dalších derivátů (vonzolidin, vintripol, vinxaltin) se v klinické praxi neuplatnila. Jiným účinným inhibitorem polymerizace mikrotubulů je *maytansin*, izolovaný z křoviny *Maytenus ovatus*. Využívá se jako toxin konjugovaný s řadou monoklonálních protilátek, např. *trastuzumab DM-1* (proti epidermálnímu růstovému faktoru – ERBB2/HER2/NEU). Z africké rostliny *Combretum caffrum* byly izolovány *kombrestatiny*, které destabilizují mikrotubuly endotelií. Indukce apoptózy u endotelií, kterou *kombrestatiny* působí, může vést k rozrušení nádorové vaskulatury. Jako inhibitor tubulinu působí též *dolastatin*, oligopeptid izolovaný z mořského měkkýše *Dolabella auricularia*. Je bohužel poměrně toxický. Naopak některé polosyntetické deriváty *dolastatinu* (*dolastatin-10* a jeho analoga – syntetický tetrapeptid *soblidotin*, *dolastatin 15*, *synthadotin* aj.) jsou předmětem klinického testování, podobně jako plně syntetický analog *dolastatinu* *auristatin*. *Monomethylauristatin E* (*MMAE*) se zkouší ve vazbě na chimerickou monoklonální protilátku anti-CD30 (přípravek *Adcetris*) v terapii Hodgkinova lymfomu a jiných CD30 pozitivních lymfomů. Ve vazbě na lidskou monoklonální protilátku proti prostatickému specifickému antigenu (PSA) se zdá *auristatin* efektivní u hormon – independentního karcinomu prostaty (7).

Inhibice depolymerace urychluje tvorbu mikrotubulů a stabilizuje již vytvořené mikrotubuly. Podobně jako u inhibitorů polymerace je mitóza narušena v G_2 -M kontrolním bodě, dochází k indukci apoptózy a k blokádě pochodu vyžadujících neporušenou funkci mikrotubulů (motilita, angiogeneze, metastazování). Inhibici depolymerace mikrotubulů vyvolávají **taxany**, látky izolované z kůry tichomořského tisů (*Taxus brevifolia*) – *paclitaxel* (*Taxol*) nebo z jehličí tisů červeného (*Taxus baccata*) – *docetaxel* (*Taxotere*) (8). Zavedení taxanů zásadním způsobem zlepšilo možnosti léčby některých typů solidních tumorů (zejména karcinomu prsu, karcinomu ovaria či nemalobuněčného karcinomu plic). Nadějným přípravkem se jeví i polosynteticky připravený perorální taxan *tesetaxel*, který podle klinických studií jeví účinnost u maligního melanomu a u karcinomu žaludku. K látkám nové generace patří tzv. **taxoidy** (*larotaxel* a *ortataxel*), které jsou ve stadiu preklinického a klinického testování.

Ve fázi preklinického zkoušení je několik dalších látek, jejichž protinádorový účinek spočívá v patologické stabilizaci mikrotubulů. Jsou to produkty mořských hub *discodermolid*, *dictyostatin*, *laulimalid*, *pelorusid A* či *halichondrin* (a jeho analog *eribulinmesylát*). V klinickém zkoušení u karcinomu prsu a nemalobuněčného karcinomu plic je další účinný inhibitor mikrotubulů *eribulin* (*E7389*), syntetický derivát *halichondrinu B*. Zkoumá se též produkt mořského korálu *eleutherobin* nebo zcela nová skupina pentacyklických steroidů, získaných extrakcí z vietnamské rostliny taka velkoveřetá (*Tacca chantrieri*), zvané **takalonolidy** (*taccalonolides*). V experimentu jeví tyto látky obvykle vyšší účinnost než *paclitaxel* a bývají účinné i u nádorových linií rezistentních na taxany a/nebo *epothilony*.

B) Látky působící inhibicí topoizomeráz

Tyto přípravky jsou ve své většině rovněž odvozeny z přírodních látek. Topoizomerázy, nebo lépe DNA-topoizomerázy jsou nukleární enzymy, které mají zásadní význam pro hladký průběh replikace. Dvojspirála DNA prodělává torzi kolem vlastní osy, což může vést k překroucení šroubovice a indukci zlomu v jednom či obou řetězcích dvojspirály DNA. Kritické období je zejména v S-fázi, kdy vzniká tzv. replikační vidlice. *Topoizomeráza I* se váže na jeden řetězec dvojspirály, který rozpojí, uvolní nadměrnou torzi a přerušovaný řetězec opět spojí, což umožní kontinu replikačního procesu. *Topoizomeráza II* se váže na oba řetězce dvojspirály, působí jejich přerušování a opětné spojení. Umožní tak separaci chromozomů při mitóze. Při blokádě funkce topoizomeráz nedojde k opětnému spojení řetězců a vzniklé zlomy v DNA mají pro osud buňky letální účinek. Mezi **inhibitory topoizomeráz I** patří deriváty *camptothecinu*, látky izolované z kůry čínské stromu *Camptotheca acuminata* (*Happy Tree*): *topotecan* (*Hycamtin*), používaný v léčbě gynekologických nádorů, a *irinotecan* (*Campto*), který se kromě léčby kolorektálního karcinomu nově uplatňuje i v léčbě glioblastomů (9). K derivátům *camptothecinu* nové generace patří *rubitecan*

(*Orathecine*) a *gimatecan*. Mezi **inhibitory topoizomeráz II** se řadí deriváty epipodofylotoxinu, látky izolované z kořene severoamerické rostliny *Podophyllum peltatum*: *etopozid* *Vepezid*, *VP-16*, *Lastet*, *tenipozid* (*Vumon*) (10). Byl připraven též hydrosolubilní ester etopozidu *etoposid fosfát* (*Etophophos*), z něhož se po nitrožilním podání uvolňuje účinkem *fosfatáz* etopozid. Tato léková forma je zvláště výhodná při nutnosti aplikace vysokých dávek etopozidu.

C) Cytostatika působící jinými mechanismy

Lze jmenovat extrakt z mořského láchovce *Ectenascidia turbinata* – *ectenascidin* – *trabectedin* (*Yondelis*) jeví aktivitu u sarkomů (11), dále *homoharringtonin* a jeho deriváty připravené na základě látky získané z rostliny *Cephalotaxus harringtonia*. Slouží jako doplňkový lék pro chronickou myeloidní leukemii. Syntéza dvou velmi důležitých antimetabolitů (*cytarabinu* a *gemcitabinu*) byla také inspirována na základě poznatků o cytotoxickém účinku C-nukleosidů izolovaných z mořské houby *Cryptotheca crypta* (12).

Objev protinádorového účinku ještě neznamená, že objevená látka najde své uplatnění v onkologické praxi. Dokonce i přípravky, které projdou počátečním přísným screeningem jsou schváleny pro použití v klinické praxi za 10 a více let. Tak např. struktura *taxolu* byla objasněna v r. 1971, ale ke klinickému použití byl schválen až v r. 1990. Tato doba je nutná k důkladnému prověření tolerance u člověka a k nalezení vhodné aplikační formy.

II. Látky přírodního původu jako cílené léky

Toto dělení uvádíme jen jako hrubě orientační, neboť kategorie konvenčních a cílených léčiv se do značné míry překrývají. Většina léčiv uváděných v této skupině jsou dosud ve fázi klinického zkoušení a o jejich praktickém využití rozhodnou až konečné výsledky těchto zkoušek. Přehled nejvýznamnějších látek uvádíme v tabulce 2.

Bryostatin byl izolován z rostliny *Bugula neritina*. Bylo zjištěno, že moduluje aktivi-

Tabulka 2. Prověřované protinádorové substance působící jako cílená léčiva

Přírodní zdroj	Účinná látka
<i>Bugula neritina</i>	bryostatin
<i>Dysoxylum binectariferum</i>	flavopiridol
<i>Berberis amurensis</i>	berbamin
<i>Genista tinctoria</i>	genistein
<i>Aplidium albicans</i>	plitidepsin
<i>Gossypium</i>	gossypol

tu proteinkinázy C (PKC) a má diferenciační účinky (13). Zkouší se u refrakterní chronické lymfatické leukemie. Flavopiridol (Alvocidib) je derivát alkaloidu získaného z indické rostliny *Dysoxylum binectariferum*. Je inhibitorem cyklin dependentních kináz (Cdk1, Cdk2 a Cdk4) a zkouší se u chronické lymfatické leukemie. Odvozené deriváty jsou více než 200x účinnější (14). Působí zástavu buněčného cyklu v G1-S a v G2-M fázi. Inhibicí RNA-polymerázy dochází k účinné blokádě exprese celé řady genů s antiapoptotickým účinkem (MCL1, XIAP, survivin). Berbamin je alkaloid z čínské rostliny *Berberis amurensis*, který inhibuje konstitutivní aktivaci signálních drah STAT3 a NFkappaB, čímž indukuje apoptózu (15). Zdá se perspektivním lékem u hematologických malignit (16). Genistein z *Genista tinctoria* aktivuje PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) a inhibuje EGFR (receptor pro epidermální růstový faktor). Kromě toho působí stimulací estrogenních receptorů (17). Plitidepsin (Aplidin) je cyklický peptid izolovaný z mořského láchovce *Aplidium albicans*. Plitidepsin inhibuje sekreci vaskulárního endoteliálního faktoru a jeho receptoru (VEGF a VEGFR1) (18, 19). Zkouší se v léčbě solidních nádorů (karcinom pankreatu, žaludku, močového měchýře a prostaty). V r. 2003 byl schválen jako orphan drug pro léčbu akutní lymfoblastické leukemie (20). Nověji se zkouší u medulárního karcinomu štítné žlázy (21). Gossypol byl izolován ze semen bavlníku *Gossypium*. Patří mezi nespecifická BH3 mimetika. Inhibuje antiapoptotické BCL2 proteiny. Zkouší se u karcinomu prostaty a u kolorektálního karcinomu.

III. Látky přírodního původu jako chemopreventiva

Chemopreventivní účinky se preklinicky i klinicky studují u mnoha desítek přirozených látek (tabulka 3). Řada přírodních látek působí u nádorů blokádu aberantně aktivovaných signálních drah (např. JAK-STAT, NFkappaB, AP-1 aj.) a kromě chemopreventivního účinku potencují účinek cytostatik (22).

Zelený čaj (*Camellia sinensis*) patří mezi přirozené nápoje s obzvláště vysokým obsahem antioxidantů a dalších chemopreventivních látek. K nejhodnotněji zastoupeným polyfenolům zeleného čaje patří *epigallocatechin-3-gallát* (EGCG). Četné studie prokázaly příznivý vliv EGCG na potlačení vzniku a progresu nádorových onemocnění, včetně chronické lymfatické leukemie, indolentních B-nehodgkinských lymfomů, karcinomu prsu a kolorektálního karcinomu.

Tabulka 3. Chemoprotektivní látky v potravinách

Původní zdroj	Účinná látka	Potravina
<i>Camellia sinensis</i>	polyfenoly	zelený čaj
<i>Curcuma longa</i>	kurkumin	koření kurkuma
<i>Vitis vinifera</i>	resveratrol	víno, arašidy, borůvky, moruše
<i>Lycopersicum</i>	lykopen	rajčata, mrkev, papája, meloun, skořice, červené zelí, červená paprika
<i>Salvia fomatosa</i>	luteolin	listová zelenina, celer, zelená paprika, heřmánek, máta, tymián, oregano
<i>Genista tinctoria</i>	genistein	soja, bob zahradní, káva

EGCG také vykazuje významný synergistický účinek s mnoha konvenčními a experimentálními látkami (erlotinib, TRAIL aj.). **Kurkumin**, žlutý pigment z kořenů *Curcuma longa* je schopen inhibovat iniciaci, promoci i progresi karcinogeneze. Podobně jako čajové polyfenoly i kurkumin prokazuje protinádorový synergizmus s řadou konvenčních cytostatik (5-fluorouracil, vinkristin, vinorelbin, gemcitabin) či dalšími chemopreventivními látkami (genistein, EGCG). Pilotní studie prokázaly signifikantní pokles premaligních lézí u sledovaných pacientů (22). **Resveratrol** (*Vitis vinifera*, *arachis hypogaea*) je součást červeného vína a slupek vinné révy a arašídů. Vykazuje mnohočetné kardiopreventivní a chemopreventivní účinky (23). **Lykopen** (*Lycopersicum*) je přírodní antioxidant, který se vyskytuje ve vysokém množství v rajčatech, mrkvi, melounu a papáje. Lykopen je účinnější antioxidant než beta-karoten a má prokazatelné chemopreventivní účinky u karcinomu plic, prostaty, kolorektálního karcinomu aj. Zkoumá se ještě řada dalších látek jako flavonoid **luteolin** izolovaný z rostliny *Salvia fomatosa*, obsažený hlavně v listové zelenině a celeru. Inhibuje např. IGF1 či IL6 a působí jako fytoestrogen (24). **Genistein** z rostlin *Flumigia vestita* a *Genista tinctoria* je přítomen v sóje a sójových produktech, Extrakty z jinanu dvojlaločného (*Ginkgo biloba*) obsahující polynenasycené mastné kyseliny, flavonoidy a terpenoidy rovněž vykazují chemopreventivní účinky (25). Stojí za zmínku, že také perspektivní inhibitory cyklin dependentních kináz (roscovitín, olomoucín a bohemín) byly syntetizovány po studiu rostlinných hormonů obsažených v listu topolu.

Závěr

Rostliny a mořští živočichové jsou cenným zdrojem látek s protinádorovým účinkem. Pro prevenci nádorových onemocnění se doporučují nejrůznější směsi rostlinných výtažků, které však nemusí být zcela bez rizika. Při jejich analýze byly totiž zjištěny nepřiměřené koncentrace některých výtažků s opačným, kancerogenním potenciálem. Příkladem může

být výsledek analýzy některých čínských čajů obsahujících vysokou koncentraci rostliny podražce, které pro obsah kyseliny aristocholové mají kancerogenní účinky a zvyšují incidenci uroteliálních karcinomů (26). Proto je vhodné chemoprevenci omezit na přiměřenou konzumaci ovoce a zeleniny obsahující výše uvedené chemoprotektivní látky.

Literatura

1. Wachtel-Galor S, Bentine IFF. Herbal medicine An introduction to its history, usage, regulation, current trends, and research needs. in: Bentine IFF, Wachtel-Galor S (Eds). BocaRaton, CRC Press, Philadelphia 2011.
2. Balunas MJ, Kinghorn AD. Drug discovery from medicinal plants. Life Sci 2005; 78: 431–441.
3. Patel B, Sattwik D, Prakash R. Natural bioactive compound with anticancer potential. Int J Adv. Pharm Sciences 2010; 1: 32–34.
4. Pandey G, Madhuri S. Some medicinal plants as natural anticancer agents. Phcog Rev. 2009; 3: 259–263.
5. Amin A, Gali-Muhtasib H, Ocker M, et al. A review of major classes of plant-derived anticancer drugs. Int J Biomed Sci 2009; 5: 1–11.
6. Klener P. Vinca alkaloid. Experimental and clinical trials. Acta Univ. Carol. Monographia LVIII, Praha 1974: 157.
7. Klener P, Klener P, jr. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. Grada Publishing. Praha 2010: 209.
8. Dumontet C. Antitubulin agents. Bull Cancer 2011; 11: 1275–1285.
9. Robová H. Topotecan. Remedia 2008; 8: 402–406.
10. Gordaliza M, Castro MA delCoral JM, et al. Antitumor properties of podophylotoxin and related compounds. Curr Pharm Des 2000; 6: 1811–1839.
11. Schofski P, Wolter P, Clement P, et al. Trabectedin (ET 743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: Multi-center phase II and pharmacokinetic study. J Clin Oncol 2007; 23: 5484–5492.
12. Sithranga N, Kathiresan K. Anticancer drugs from marine flora: An overview. J Oncol. 2010; 214: 186–196.
13. Ahmad I, Al Katib AM, Beck FE, et al. Sequential treatment of a resistant chronic lymphocytic leukemia patient with bryostatín 1 followed by 2-chlorodeoxyadenosin. Clin Cancer Res 2000; 6: 1328–1332.14. Zhai S, Senderowicz AM, Sausville EA, et al. Flavopiridol, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor, in clinical development. Ann Pharmacother 2002; 35: 905–911.
15. Xie J, Ting M, Gu Y, et al. Berbamín derivatives: A novel class of compounds for anti-leukemia activity. Eur. J. Med Chem 2009; 44: 3293–3296.
16. Nam S, Xie J, Perkins A, et al. Novel synthetic derivatives of the natural product berbamin inhibit Jak2/Stat3 signaling and induce apoptosis of human myeloma cells. Molecul Oncol 2012 in press.
17. Li HQ, Luo Y, Qiao CH. The mechanisms of anticancer agents by genistein and synthetic derivatives of isoflavone. Mini Rev Med Chem 2012; 12: 350–362.

18. Schwartzmann G, Brondani da Rocha A, Berlinsk R, et al. Marine organisms as a source of new anticancer agents. *The Lancet Oncol* 2001; 2: 221–225.

19. Broggin M, Marchini SV, Galliera E, et al. Aplidine, a new anticancer agent of marine origin, inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion and blocks VEGF-VEGFR-1 (Flt-1) autocrine loop in human leukemia cell line MOLT 4. *Leukemia* 2003; 17: 52–59.

20. LeTourneau C, Sandrine F, Ciruelos E, et al. Reports of clinical benefit of plitidepsin (Aplidine), a new marine-derived anticancer agent, in patients with advanced medullary thyroid carcinoma. *Amer J Clin Oncol* 2010; 33: 132–136.

21. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 768–780.

22. Gullet NP, Ruhul Amin AR, Bayraktar S, et al. Cancer prevention with natural compounds. *Semin Oncol* 2010; 37: 258–281.

23. Aziz MH, Kumar R, Ahmad N. Cancer prevention with resveratrol. *Int J Oncol* 2003; 23: 17–28.

24. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 768–780.

25. Tsao AS, Kim ES, KiHong W. Chemoprevention of cancer. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 150–180.

26. Arit VM, Stiborova N, Schmeiser HH. Aristocholic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. *Mutagenesis* 2002; 17: 265–277.

Článek přijat redakcí: 25. 7. 2012
Článek přijat k publikaci: 21. 8. 2012

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

1. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
Pavel.Klener@ruk.cuni.cz
