УДК 615.277.3:547.94

Максим ЛУЦИК[1,2], Наталія БОЙКО[1], Максим ЛУЦИК (мол.)[2], Ростислав СТОЙКА[1]

ПРОТИПУХЛИННІ АЛКАЛОЇДНІ ПРЕПАРАТИ НОВОГО ПОКОЛІННЯ

[1]Інститут біології клітини НАН України, м. Львів
[2]Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Наведено огляд отриманих за останній час протипухлинних алкалоїдів, частину з яких застосовують у клінічній онкології (таксол, таксотер камптотецин і його похідні, елліптицин), тоді як інші ще перебувають на стадії клінічного випробування (гомоаррінгтонін, доластатини 10–16, майтанзин, різоксин, індірубін). Приведена хемічна структура алкалоїдів, механізм їхньої дії на клітини, селективність, дозування та способи застосування. Коротко розкрито результати власних досліджень авторів щодо протипухлинної активності алкалоїдів чистотілу хелідоніну і хелеритрину.

Ключові слова: пухлини, алкалоїди, протипухлинна дія.

В арсеналі препаратів, які застосовують у хіміотерапії пухлин, алкалоїди займають визначне місце. Інформація про протипухлинні препарати, у тім числі алкалоїди, які застосовуються в онкології впродовж тривалого часу і ефективність яких чітко охарактеризована, міститься у довідниках З.П. Булкіної [1] і Олійніченко П.І і співавтори [2]. У зазначених довідниках описано алкалоїди вінкристин, вінбластин, колхамін, цитарабін і таксол, тому в нашому огляді вони не наведені, за винятком таксолу. Доцільність розгляду таксолу зумовлена появою таксотеру – нового препарату з аналогічною протипухлинною активністю.

За останні 15 років кількість отриманих алкалоїдів із визначеною структурою стрімко збільшилась, що зумовлено швидким прогресом високих технологій в галузі препаративної і аналітичної хемії (сучасні хроматографічні методи) і встановлення структури органічних сполук (ЯМР, мас-спектрометрія, спектральні методи аналізу, рентгеноструктурний аналіз). За найдетальнішими даними Cordell G. et al. [3], станом на 1950 р. було відомо 1000 індивідуальних алкалоїдів, на 1973 р.– 3300, на 1995 р. – 26900, у тім числі 21900 рослинного походження.

Біологічну активність алкалоїдів досліджено значно гірше, ніж їхню хемічну структуру, причому з двох і більше видів біологічної активності досліджено лише 12,7% відомих препаратів [3]. У результаті інтенсивного скринінгу виявлено багато нових речовин алкалоїдної природи із протипухлинною активністю й короткий огляд саме цієї групи алкалоїдів наведено у цій статті. Серед них є декілька препа-

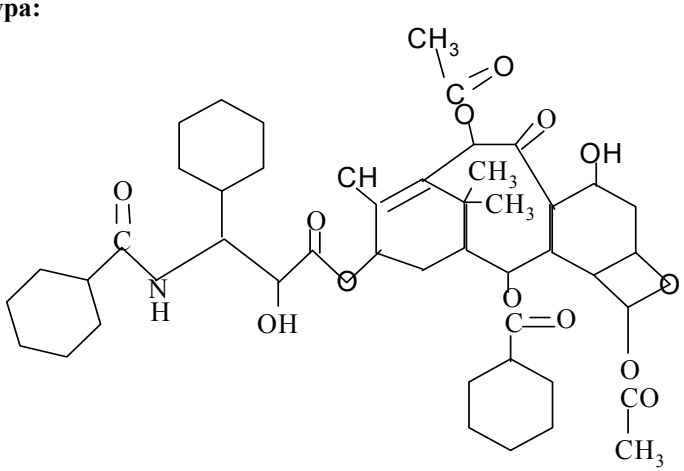
ратів (таксол, таксотер, камптотецин і його похідні), які офіційно застосовують у хіміотерапії пухлин, тоді як більша частина з них перебуває на стадії доклінічного або клінічного випробування. Досвід їхнього клінічного застосування незначний, тому наведена інформація має орієнтовний характер і знайомить із алкалоїдами, які в недалекому майбутньому можуть з'явитись в клінічному арсеналі протипухлинних препаратів. Крім того, ми навели вибрані результати власних досліджень протипухлинної активності алкалоїдів чистотілу – хелідоніну і хелеритрину.

Таксол

Отриманий із кори тиса виду *Taxus brevifolia* [4]. Протипухлинну активність і ефективність продемонстрували у 1979 р. і з того часу його застосовують у хіміотерапії пухлин як офіційний медичний препарат.

Властивості. Білий або білуватий кристалічний порошок, емпірична формула $C_{47}H_{51}NO_{14}$, молекулярна маса 853,9. Нерозчинний у воді, температура плавлення 216–217°C.

Структура:



Механізм дії. Біологічна активність зумовлена стабілізацією полімерного тубуліну, відповідно – мікротрубочок, що призводить до блокування мітозу. Таксол зв'язується з N-кінцевим фрагментом β-тубуліну із 31 амінокислотних залишків. Для зв'язування з тубуліном мають важливе значення гідрофобний боковий ланцюг при (C_{13}), кетонна група і гідроксильна група при C_2. Сама циклічна частина молекули без гідрофобного ланцюга при C_{13} не має біологічної активності. Таксол дуже слаборозчинний у водних середовищах, тому багато зусиль було присвячено синтезу похідних, розчинних у воді зі збереженням біологічної активності.

Спектр пухлин, чутливих до препарату. Таксол застосовують для лікування карцином яйника, молочної залози, легенів (недрібноклітинної карциноми), саркоми Капоші [4].

Препарат рекомендовано вводити один раз на 3 тижні у дозі 175 мг/м^2 поверхні тіла довенним тригодинним вливанням з наступним застосуванням препарату платини. Альтернативно застосовіють міелосупресивну схему, в якій таксол вводять шляхом 24-годинного довенного вливання у дозі 135 мг/м^2 з наступним введенням препарату платини кожні 3 тижні.

Перед введенням таксолу проводять премедикацію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами і антагоністами H_2 рецепторів.

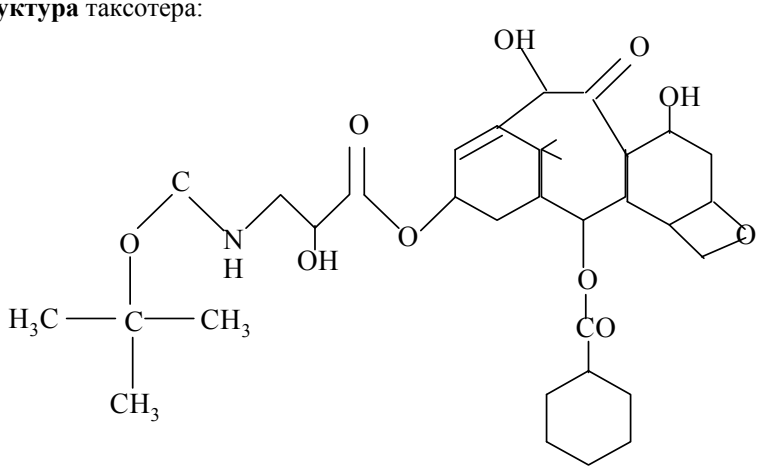
Побічна дія. Пригнічення функції кісткового мозку є головним токсичним ефектом, що обмежує дозу таксолу. При лікуванні препаратом може простежуватися нейтропенія та лейкопенія різного ступеня вираженості, тромбоцитопенія, анемія, кровоточивість. Можливі ускладнення з боку серцево-судинної системи (гіпотензія, брадикардія), нервової системи (периферійна нейропатія), шлунково-кишкового тракту (нудота, блювота, пронос).

Таксотер

Сировиною для отримання таксолу слугує кора малодоступного тису Taxus brevifolia, що ускладнює отримання препарату у великих кількостях, а також призводить до винищення рослини. В 1986 р. в лабораторіях компанії Rhone-Poulenc з біомаси голок європейського тиса Taxus baccata було одержано алкалоїд баккатин, який став основою для хімічного синтезу іншого таксанового похідного – доцетаксела, який дістав назву таксотер (Taxotere) [5].

Емпірична формула таксотера $C_{43}H_{53}N0_{14}$, молекулярна маса 807,9; нерозчинний у воді, для виготовлення лікарської форми як розчинник використовують полісорбат 80.

Структура таксотера:



Механізм дії. Таксотер має більшу порівняно з таксолом здатність стабілізувати полімерний тубулін, завдяки чому у клітині утворюється більша кількість дефектних мікротрубочок, він удвічі ефективніше гальмує деполімеризацію тубуліну [6]. Таксотер повільніше виводиться з пухлинної клітини і може накопичуватись там у великих концентраціях.

Спектр пухлин, чутливих до препарату. Таксотер ефективний при лікуванні раку молочної залози, недрібноклітинного раку легені, раку яйника, плоскоклітинного раку голови і шиї, раку шлунка і підшлункової залози, раку сечового міхура, при меланомі та м'якоклітинній саркомі.

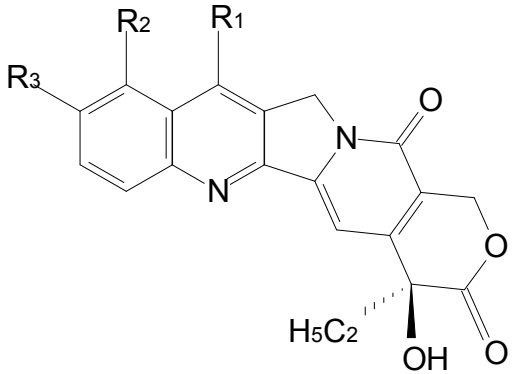
Спосіб застосування і дозування. Стандартним режимом введення таксотера є одногодинна інфузія в дозі 100 мг/м^2 поверхні тіла при монохіміотерапії або 75 мг/м^2 у комбінаціях 1 раз на 3 тижні.

Побічна дія. може простежуватися нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, нудота, блювання, шкірні висипання, бронхоспазми, набряки.

Камптотецин

Отримано у 1966 р. з китайського чагарника Camptotheca accuminata [7].

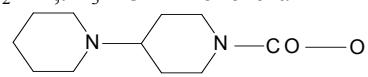
Структура камптотецину і його похідних [8]:



$R_1 = R_2 = R_3 =$ - H - камптотецин

$R_1 = R_3 =$ -H, $R_2 =$ -NH_2 – 9-амінокамптотецин

$R_1 =$ -CH_2-$N(CH_3)_2$, $R_2 =$ -H,. $R_3 =$ -OH – топотекан

$R_1 =$ -C_2H_5, R_2 = -H,  R_3 = – іринотекан

Механізм дії. цитотоксичні властивості камптотецину пов'язані з інгібуванням синтезу РНК і ДНК, він викликає незворотні однониткові розриви у ДНК [9–11]. Специфічною внутрішньоклітинною мішенню камптотецину є ДНК-топоізомераза-1 [12]. У результаті численних спроб синтезувати похідні камптотецину з меншою токсичністю отримано водорозчинний препарат СТР-11, або іринотекан, який швидко піддається гідролізу *in vivo* до активного метаболіту SN-38, який має протипухлинну активність у 100-разів вищу порівняно з камптотецином [13, 14].

Спектр пухлин, чутливих до дії препарату. Іринотекан застосовують при лікуванні колоректального раку, недрібноклітинного раку легені, у комбінації з іншими цитостатиками препарат є ефективним при лікуванні раку яйника, шийки матки, шлунка.

Спосіб застосування і дозування. препарат вводять у дозі 350 мг/м^2 поверхні тіла у вигляді 30-хвилинної довенної інфузії один раз на 3 тижні, або раз на 2 тижні по 200–225 мг/м^2, або щотижня по 125 мг/м^2. Найбільш рекомендованим є застосування препарату один раз на 3 тижні.

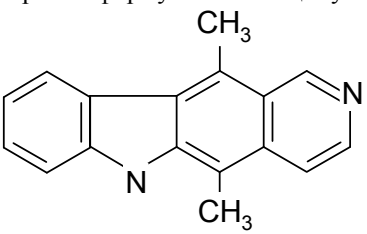
Побічна дія. До ранніх ускладнень належить гострий холінергічний синдром, який простежується у 85% пацієнтів протягом першої доби після прийому препа-

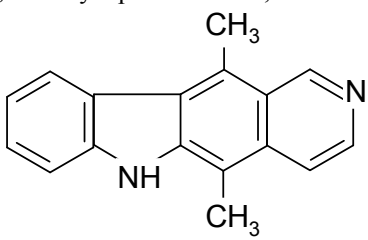
рату. Клінічно це виявляється у вигляді діареї, спастичного болю у животі, міозу, підвищеної пітливості і слиновідділення [15]. Дозолімітуючими ускладненнями при лікуванні іринотеканом є розлади травної системи (нудота, блювання, пронос) і кровотворної системи (анемія, лейко- і нейтропенія).

Елліптицин

Виділений з вічнозеленого дерева Ochrosia elliptica. Володіє протипухлинною активністю. Доочеревинне введення мишам 9-гідроксиелліптицину в дозі 50 мг/кг через 24 години після інокуляції клітин лейкозу L1210 повністю пригнічувало ріст асцитної пухлини [16]. Описано також виражену мутагенну дію.

Емпірична формула елліптицину $C_{17}H_{14}N_2$, молекулярна маса 246,3.





Механізм дії. антинеопластична дія елліптицину зумовлена інгібуванням ДНК-топоізомерази II.

Спектр пухлин, чутливих до дії препарату. Елліптицин апробований при лікуванні раку молочної залози, саркоми м'яких тканин, раку нирки. У 67 пацієнтів із пухлинами різної локалізації регресію пухлини спостерігали у 37 %, зменшення розмірів пухлини на 50% – у 10% хворих. Ліпший терапевтичний ефект спостерігали при раку молочної залози (позитивний результат у 10 із 24 пацієнтів). При саркомі покращання простежували у 3 із 9 лікованих, при раку нирки – у 2 із 8 лікованих хворих [17].

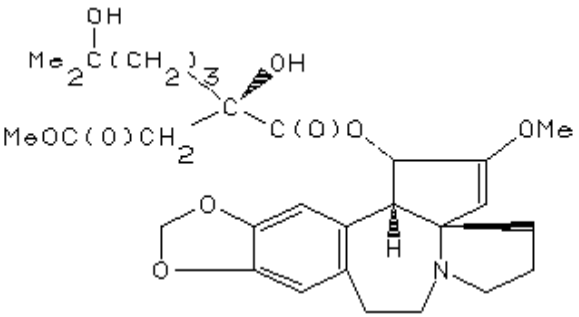
Спосіб застосування і дозування. Препарат вводять шляхом 1-годинної інфузії в дозі 100 мг/м^2 поверхні тіла у 250 мл ізотонічного розчину глюкози один раз на тиждень.

Побічна дія. токсичний ефект елліптицину зумовлений його гемолітичною активністю.

Гомогаррінгтонін

Одержаний з китайського вічнозеленого дерева *Cephalotaxus harringtonia* Powell R.G et al. [18, 19]. Емпірична формула: $C_{29}H_{39}NO_9$, молекулярна маса 546.

Структура гомогаррінгтоніну:



Біологічна активність. Гомогаррінгтонін гальмує дозо- і часозалежно синтез білка в рибосомах пухлинних клітин. Він блокує клітинний цикл від G1 до S-фази і від G2- до M-фази [20].

Спектр пухлин, чутливих до дії препарату. Гомогаррінгтонін застосовують при гострій і хронічній мієлоїдній лейкемії, мієлодиспластичному синдромі, проте він не ефективний при гострій лімфобластичній лейкемії і солідних пухлинах.

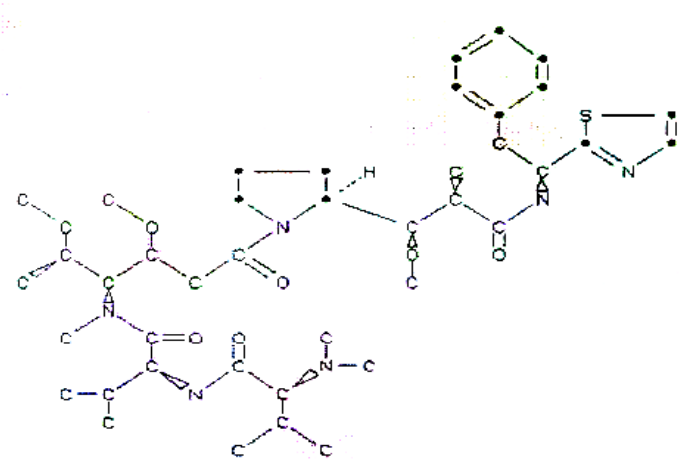
Спосіб застосування і доза. При хронічній мієлоїдній лейкемії застосовують у дозі 2,5 мг/м^2 протягом 14 днів до досягнення ремісії і протягом 7 днів щомісячно для закріплення результату. Препарат пропонують поєднувати з іншими активними речовинами, зокрема, інтерфероном [21]. При мієлодиспластичному синдромі рекомендують застосовувати препарат у дозі 5 мг/м^2 у вигляді 24-годинної інфузії щоденно протягом 9 днів [22].

Побічна дія. Дозолімітуючою токсичністю препарату є гіпотензивна дія і пригнічення мієлопоезу [20]. При застосуванні препарату може бути нудота, блювання, діарея, підвищення температури тіла, алопеція [23], гіперглікемія [24].

Доластатин 10

Відомий також як NSC-376128. Вперше виділений з рослини *Dolabella auricularia*. Молекулярна маса – 785 Да. Доластатин стійкий, при кімнатній температурі не руйнується щонайменше 6 місяців. Його розчин (0,5 мг/мл) в цитратному буфері (pH=4,7) або фосфатному буфері (pH=7) зберігає активність протягом 3-х місяців при температурі 35^{o}C.

Для доластатину 10 встановлено таку структуру:



Біологічна активність. Доластатин 10 є антитубуліновим чинником, яктй інгібує полімеризацію тубуліну й має антимітотичну дію [25]. Він зв'язується з тубуліном через так званий vinca-домен, з яким також зв'язуються алкалоїди барвінку, [26]. У клінічних дослідженнях доластатин 10 виявив досить низьку протипухлинну активність, тому в останні роки синтезують і досліджують його похідні: доластатини 11, 12, 13, 14 15, 16, 18, 19, симплостатин 3, LU103793 та ін.

Спектр пухлин, чутливих до дії препарату. Доластатин 10 апробували у лікуванні дрібноклітинного раку легені [27] та аденокарциномі простати [28].

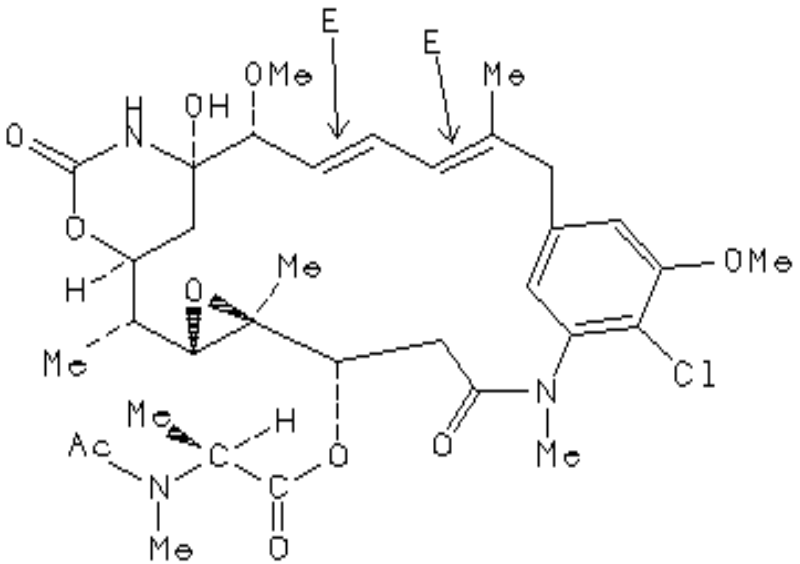
Спосіб застосування і дозування. У результаті клінічних досліджень у пацієнтів із солідними пухлинами були запропоновано такі дози: 400 мг/м^2 для пацієнтів, що пройшли мінімальну премедікацію, і 325 мг/м^2 для пацієнтів, які пройшли не менш, ніж 2 курси попередньої хіміотерапії. Препарат вводили внутрішньовенно раз на три тижні [29].

Побічна дія. Головна побічна дія препарату, яка обмежує його дозування – гранулоцитопенія. Спостерігали також порушення з боку периферичної нервової системи [29].

Майтанзин

Вперше виділений у 1972 р. з африканської рослини Maytenus ovatus (M. serrata) [30]. Володіє протипухлинною активністю стосовно лейкозу Р 388 миші.

Структура. Структуру майтанзину показано на схемі:



Біологічна активність. Майтанзин, як і доластатини, є антитубуліновим чинником, який зв'язується з тубуліном через vinca-домен [26]. Оскільки майтанзин високотоксичний і виявив недостатню терапевтичну ефективність у субтоксичних дозах, зараз продовжується пошук похідних цього препарату з меншою токсичністю, зокрема мертанзин, анзамітоцин P-3 та інші майтанзиноїди [31–33].

Спектр пухлин, чутливих до дії препарату. До препарату виявляли чутливість: меланома, карцинома молочної залози, світлоклітинна карцинома голови та шиї [34].

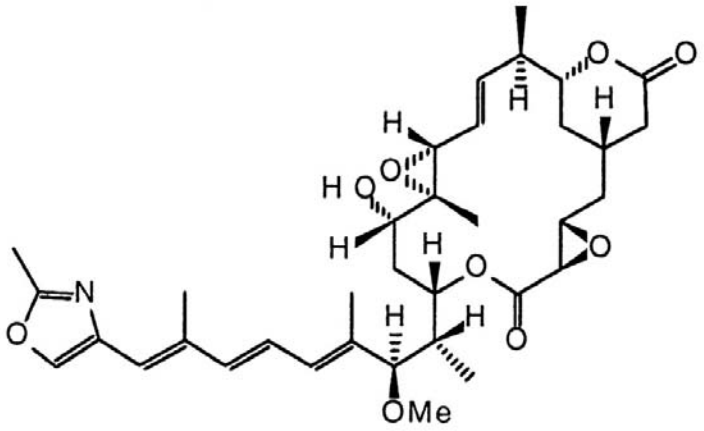
Спосіб застосування і дозування. Препарат застосовували шляхом внутрішньовенних ін'єкцій один раз на три тижні. Максимально толерантною була доза 2,0 мг/м^2 поверхні тіла [35].

Побічна дія. Доза майтанзину обмежується токсичною дією на травну і нервову системи. Можуть також виявлятися нудота, блювання, пронос, стоматит і алопеція [34].

Різоксин

Отримали у 80-х роках XX сторіччя, як вважали, з гриба *Rhizopus chinensis*, що спричиняє специфічне захворювання насіння рису (blight) [36]. Пізніше з'ясували, що різоксин продукують бактерії-ендосимбіонти цього гриба *Burkholderia rhizoxina* [37].

Структура. За даними Roberge M. et al. [38] різоксин має таку структуру:



Біологічна активність. Різоксин – макролідний лактонний антибіотик, який інгібує мітоз подібно до алкалоїдів, блокаторів мітозу. Також він виявляє антимітотичну дію й щодо ліній пухлинних клітин, резистентних до вінкристину й адріаміцину [39]. З'ясовано, що різоксин зв'язується з тубуліном через майтанзинзв'язуючий сайт [40].

Спектр пухлин, чутливих до препарату. Клінічні випробування проведені у хворих на рак молочної залози і меланому [41], а також недрібноклітинний рак легені [42].

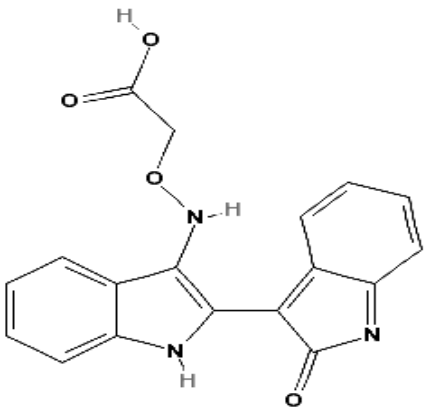
Спосіб застосування і дозування. Препарат вводили шляхом довенної інфузії в дозі 2 мг/м^2 поверхні тіла раз на 3 тижні [41, 42]. На пізніх стадіях солідних пухлин проводили 72-годинне неперервне довенне вливання у дозі 1,2 мг/м2 поверхні тіла [43].

Побічна дія. При застосуванні різоксину у пацієнтів спостерігали нейтропенію та тромбоцитопенію різної вираженості. Негематологічна токсичність препарату виявляється у вигляді алопеції, стоматиту, астенії [42].

Індірубін

Індірубін міститься у фітопрепараті китайської традиційної медицини Ganggui Luhui Wan, який складається з декількох рослин і застосовується при хронічних захворюваннях, в тім числі при лейкемії [44, 45]. Індірубін і його гомологи (індигоїди) отримують із рослин *Baphicacanthus cusia* (род. *Acanthaceae*) та *Indigofera suffruticosa* (род. *Fabaceae*).

Структура:



Біологічна активність. Індірубін та його похідні гальмують проліферацію пухлинних клітин шляхом інгібування циклін-залежної кінази-2 і зупинки клітинного циклу, а також індукують апоптоз клітинних ліній карциноми молочної залози і простати шляхом блокування сигнального шляху за участю Stat3[46].

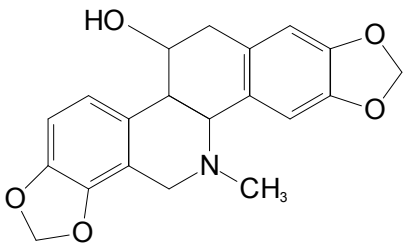
Спектр пухлин, чутливих до дії препарату. За попередніми даними індірубін може бути ефективним при хронічній мієлоїдній лейкемії, меланомі, аденомах, саркомі, лімфомі, нейробластомі, при метастазуванні [47].

Спосіб застосування і дозування. Даних щодо способу застосування та дозування препарату немає.

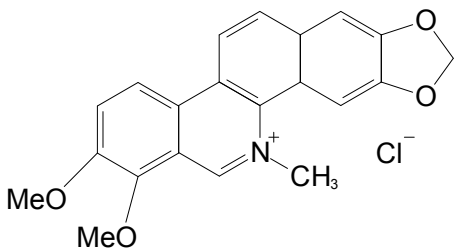
Алкалоїди чистотілу хелідонін і хелеритрин

Препарати чистотілу широко застосовують у народній медицині, у тім числі для лікування пухлин [48]. Вважається, що діючими чинниками чистотілу є алкалоїди, яких налічується біля 30. Методи аналізу і отримання чистих алкалоїдів чистотілу добре розроблені та систематично приведені в працях Slavik J. & Slavikova L. і їхньої школи [49, 50]. На підставі цих даних нами розроблено оригінальні схеми фракціонування суми алкалоїдів, отримано ряд чистих препаратів і досліджено протипухлинну активність хелідоніну і хелеритрину *in vitro* та *in vivo.*

Нижче приведена структура зазначених алкалоїдів [51].



Хелідонін



Хелеритрин

Варто зазначити важливу відмінність у структурі цих алкалоїдів, яка полягає у повній ароматизації бензофенантренового циклу у хелеритрину і гідрогенізації кілець 2 і 3 цього циклу у хелідоніну. Це має важливі стереохемічні наслідки: молекула хелеритрину має копланарну структуру, тоді як молекула хелідоніну зігнута під певним кутом. Це зумовлює їхню різну біологічну активність, зокрема взаємодію із ДНК (див. далі).

Біологічна активність. Згідно з даними літератури і результатами наших досліджень хелідонін є антитубуліновим чинником і володіє антимітотичною дією, хелеритрин є цитотоксичним чинником, діючи на декілька внутріклітинних мішеней [52–57].

Зазначені алкалоїди різко відрізняються за токсичністю. У культурі клітин L1210 токсична концентрація хелеритрину становила 2 мкг/мл, хелідонін проявляв слабу цитотоксичність в концентрації 100 мкг/мл. LD_{50} при доочеревинному введенні мишам становила для хелеритрину 30 мг/кг, а для хелідоніну – 110 мг/кг. Токсичність алкалоїдів тісно корелює із їхньою здатністю інтеркалювати в структуру ДНК: хелеритрин дуже ефективний інтеркалятор, кращий, ніж актиноміцин Д, тоді як хелідонін не володіє властивостями інтеркалятора [53]. Це зумовлено різною стереохемічною конфігурацією цих алкалоїдів. Крім взаємодії із ДНК, хелеритрин виявляв виражену пошкоджуючу дію на ізольовані мітохондрії печінки щурів, що виявлялось у вивільненні іонів кальцію і пригніченні окисного фосфорилювання, а хелідонін такої дії не виявив [56].

Вплив на пухлинні клітини *in vitro* та *in vivo*. Хелеритрин виявляв цитотоксичний ефект в культурі клітин L1210 в концентрації 2–4 мкг/мл, індукуючи загибель клітин і зменшення їхньої кількості порівняно з початковим рівнем. Хелідонін у концентрації 50 мкг/мл гальмував проліферацію цих клітин, однак не приводив до їхньої загибелі і зменшення їхньої кількості в культурі.

Дослідження протипухлинної активності алкалоїдів *in vivo* на модельній пухлині L1210 не виявило достовірного впливу на ріст асцитної форми пухлини і тривалість життя тварин (трикратне введення хелеритрину в дозі 2,5 мг/кг, хелідоніну – 25 мг/кг, початок доочеревинного введення через 24 години після інокуляції пухлинних клітин). Негативний результат отримано також на асцитній лімфомі Немета-Кельнера (NK/Ly). Звідси можна зробити висновок, що алкалоїди чистотілу неефективні *in vivo* у лікуванні пухлин лімфоїдного походження. Враховуючи досвід народної медицини, можна припустити їхню дію на пухлини епідермального походження, однак це потребує додаткової експериментальної перевірки.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Булкина З.П.* Противоопухолевые препараты: справочник. – К.: Наук. думка, 1991. – 304 с.
2. *Олійниченко П.И., Булкина З.П., Синиборова Т.И.* Справочник по полихимиотерапии опухолей. – Київ: Здоров'я, 2000. – 293 с.
3. *Cordell G.A., Quinn-Beattie M.L., Farnsworth N.R.* The potential of alkaloids in drug discovery // Phytother. Res. – 2001. – Vol. 15. – P. 183–205.
4. *Rowinsky E.K., Donehower R.C.* Paclitaxel (Taxol) // The New England Journal of Medicine. – 1995. – Vol. 332, N 15. – P. 1004–1914.

5. *Ringel I., Horwitz S.B.* Studies with RP 56976 (Taxotere): a semi-synthetic analog of Taxol // J.Nat.Cancer Inst. – 1991. – Vol. 83. – P. 288–291.
6. *Bissery M.C., Nohynek G., Sanderink G.J., Lavelle F.* Docetaxel (Taxotere): a review of preclinical and clinical experience. Part I: preclinical experience // Anticancer Drugs. – 1995. – Vol. 6. – P. 339–368.
7. *Wall M.E., Wani M.C., Cook C.E., Palmer K.H., McPhail A.T., Sim G.A.* Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin: a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from Camptotheca accuminata // J. Am. Chem. Soc. – 1966. – Vol. 88. – P. 3808.
8. *Lee Kuo-Hsiung.* Novel antitumor agents from higher plants // Med. Res. Rev. – 1999. – Vol. 19. – P. 569–596.
9. *Bosmann H.B.* Camptothecin inhibits macromolecular synthesis in mammalian cells but not in isolated mitochondria or E.coli // Biochem. Biophys. Res. Comm. – 1970. – Vol. 41. – P. 1412–1420.
10. *Horwitz S. B., Horwitz M.S.* Studies on camptothecin: effects on nucleic acid and protein synthesis // Mol. Pharm. – 1971. – Vol. 7. – P. 632–644.
11. *Horwitz S. B., Horwitz M. S.* Effects of camptothecin on the breakage and repair of DNA during the cell cycle // Cancer Res. – 1973. – Vol. 33. – P. 2834–2836.
12. *Hsiang Y.H.* Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I // J. Biol. Chem. – 1985. – Vol. 260. – P. 14873–14878.
13. *Burris H.A., Fields S.M.* Topoisomerase I inhibitors: an overview of the camptothecin analogues // Hemat./Oncol. Glin. North America. – 1994. – Vol. 8, N 2. – P. 333–355.
14. *Kawato Y., Furuta T., Aonuma M., Yasuoka M., Yokokura T., Matsumoto K.* Antitumor activity of a camptothecin derivative, CPT-11, against human tumor or xenografts in nude mice. // Cancer Chemother. Pharmacol. – 1991. – Vol. 28. – P. 192–198.
15. *Gandia D., Abigerges D., Armand J.P.* Cpt-11 induced cholinergic effects in cancer patients // Clin. Oncol. – 1993. – Vol. 11. – P. 196–197.
16. *Le Pecq J.B., Paoletti C., Nguyen Dat-Xuong* 9-hydroxyellipticine. – US Patent N 4 045 565, published 30.08.1977.
17. *Rouesse J., Tursz T., Le Chevalier T., Huertas D., Amiel J.L., Brule G., Callet B., Droz J.P., Voisin P.M., Sancho-Garnier H., Le Pecq J.B., Paoletti C.* N-Methyl-9 hydroxy-ellipticine (NSC 264-137) in the treatment of malignant metastases. Preliminary results // Nouv. Presse Med. – 1981. – Vol. 10, N 24. – P. 1997–1999.
18. *Powell R.G., Weislerder D., Smith C.R.Jr.* Structures of harringtonine, isoharringtonine and homoharringtonine // Tetrahedron Lett. – 1970. – Vol. 11. – P. 815–818.
19. *Powell R.G., Weislerder D., Smith C.R.Jr.* Antitumor alkaloids from Cephalotaxus harringtonia: structures and activity // J. Pharm. Sci. – 1972. – Vol. 61. – P. 1227–1230.
20. *Zhou D.C., Zittoun R., Marie J.P.* Homoharringtonine: an effective new natural product in cancer chemotherapy // Bull. Cancer. – 1995. – Vol. 82, N 12. – P. 987–995.
21. *O'Brien S., Kantarjian H., Keating M., Beran M., Koller C., Robertson L.E., Hester J., Rios M.B., Andreeff M., Talpaz M.* Homoharringtonine therapy induces responses in patients with chronic myelogenous leukemia in late chronic phase // Blood. – 1995. – Vol. 86, N 9. – P. 3322–3326.
22. *Feldman E.J., Seiter K.P., Ahmed T., Baskind P., Arlin Z.A.* Homoharringtonine in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) and MDS evolving to acute myeloid leukemia // Leukemia. – 1996. – Vol. 10, N 1. – P. 40–42.
23. *Legha S.S., Keating M., Picket S., Ajani J.A., Ewer M., Bodey G.P.* Phase I clinical investigation of homoharringtonine // Cancer Treat Rep. – 1984. – Vol. 68, N 9. – P. 1085–1091.
24. *Kantarjian H.M., Keating M.J., Walters R.S., Koller C.A., McCredie K.B., Freireich E.J.* Phase II study of low-dose continuous infusion homoharringtonine in refractory acute myelogenous leukemia // Cancer. – 1989. – Vol. 63, N 5. – P. 813–817.

25. *Bai R.L., Pettit G.R., Hamel E.* Structure-activity studies with chiral isomers and with segments of the antimitotic marine peptide dolastatin 10 // Biochem Pharmacol. – 1990. – Vol. 40, N 8. – P. 1859–1864.
26. *Hamel E.* Natural products which interact with tubulin in the vinca domain: maytansine, rhizoxin, phomopsin A, dolastatins 10 and 15 and halichondrin B // Pharmacol. Ther. – 1992. – Vol. 55, N 1. – P. 31–51.
27. *Kalemkerian G.P., Ou X., Adil M.R., Rosati R., Khoulani M.M., Madan S.K., Pettit G.R.* Activity of dolastatin 10 against small-cell lung cancer in vitro and in vivo: induction of apoptosis and bcl-2 modification // Cancer. Chemother. Pharmacol. – 1999. – Vol. 43, N 6. – P. 507–515.
28. *Vaishampayan U., Glode M., Du W., Kraft A., Hudes G., Wright J., Hussain M.* Phase II study of dolastatin-10 in patients with hormone-refractory metastatic prostate adenocarcinoma // Clin. Cancer. Res. – 2000. – Vol. 6, N 11. – P. 4205–4208.
29. *Pitot H.C., McElroy E.A. Jr., Reid J.M., Windebank A.J., Sloan J.A., Erlichman C., Bagniewski P.G., Walker D.L., Rubin J., Goldberg R.M., Adjei A.A., Ames M.M.* Phase I trial of dolastatin-10 (NSC 376128) in patients with advanced solid tumors // Clin. Cancer. Res. – 1999. – Vol. 5, N 3. – P. 525–531.
30. *Kupchan S.M., Komoda Y., Court W.A., Thomas G.J., Smith R.M., Karim A., Gilmore C.J., Haltiwanger R.C., Bryan R.F.* Maytansine, a novel antileukemic ansa macrolide from Maytenus ovatus // J.Amer.Chem.Soc. – 1972. – Vol. 94, N 4. – P. 1354–1356.
31. *Widdison W.C., Wilhelm S.D., Cavanagh E.E., Whiteman K.R., Leece B.A., Kovtun Y., Goldmacher V.S., Xie H., Steeves R.M., Lutz R.J., Zhao R., Wang L., Blattler W.A., Chari R.V.* Semisynthetic maytansine analogues for the targeted treatment of cancer // J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 49, N 14. – P. 4392–4408.
32. *Liu Z., Floss H.G., Cassady J.M., Chan K.K.* Metabolism studies of the anti-tumor agent maytansine and its analog ansamitocin P-3 using liquid chromatography/tandem mass spectrometry // J. Mass. Spectrom. – 2005. – Vol. 40, N 3. – P. 389–399.
33. *Wang L., Amphlett G., Blattler W.A., Lambert J.M., Zhang W.* Structural characterization of the maytansinoid-monoclonal antibody immunoconjugate, huN901-DM1, by mass spectrometry // Protein. Sci. – 2005. – Vol. 14, N 9. – P. 2436–2446.
34. *Cabanillas F., Rodriguez V., Hall S.W., Burgess M.A., Bodey G.P., Freireich E.J.* Phase I study of maytansine using a 3-day schedule // Cancer. Treat. Rep. – 1978. – Vol. 62, N 3. – P. 425–428.
35. *Blum R.H., Wittenberg B.K., Canellos G.P., Mayer R.J., Skarin A.T., Henderson I.C., Parker L.M., Frei E.* 3rd. A therapeutic trial of maytansine // Cancer. Clin. Trials. – 1978. – Vol. 1, N 2. – P. 113–117.
36. *Iwasaki S., Kobayashi H., Furukawa J., Namikoshi M., Okuda S., Sato Z., Matsuda I., Noda T.* Studies on macrocyclic lactone antibiotics. VII. Structure of a phytotoxin "rhizoxin" produced by Rhizopus chinensis // J. Antibiot. (Tokyo). – 1984. – Vol. 37, N 4. – P. 354–362.
37. *Scherlach K., Partida-Martinez L.P., Dahse H.M., Hertweck C.* Antimitotic rhizoxin derivatives from a cultured bacterial endosymbiont of the rice pathogenic fungus Rhizopus microsporus // J. Am. Chem. Soc. – 2006. – Vol. 128, N 35. – P. 11529–11536.
38. *Roberge M., Cinel B., Anderson H.J., Lim L., Jiang X., Xu L., Bigg C.M., Kelly M.T., Andersen R J.* Cell-based Screen for Antimitotic Agents and Identification of Analogues of Rhizoxin, Eleutherobin, and Paclitaxel in Natural Extracts // Cancer Research. – 2000. – Vol. 60. – P. 5052–5058.
39. *Tsuruo T., Oh-hara T., Iida H., Tsukagoshi S., Sato Z., Matsuda I., Iwasaki S., Okuda S., Shimizu F., Sasagawa K., Fukami M., Fukuda K., Arakawa M.* Rhizoxin, a macrocyclic lactone antibiotic, as a new antitumor agent against human and murine tumor cells and their vincristine-resistant sublines // Cancer Res. 1986 – Vol. 46, N 1. – P. 381–385.

40. *Takahashi M., Iwasaki S., Kobayashi H., Okuda S., Murai T., Sato Y.* Rhizoxin binding to tubulin at the maytansine-binding site // Biochim. Biophys. Acta. – 1987. – Vol. 926, N 3. – P. 215–223.
41. *Hanauske A.R., Catimel G., Aamdal S., ten Bokkel Huinink W., Paridaens R., Pavlidis N., Kaye S.B., te Velde A., Wanders J., Verweij J.* Phase II clinical trials with rhizoxin in breast cancer and melanoma. The EORTC Early Clinical Trials Group // Br. J. Cancer. – 1996. – Vol. 73, N 3. – P. 397–399.
42. *Kaplan S., Hanauske A.R., Pavlidis N., Bruntsch U., te Velde A., Wanders J., Heinrich B., Verweij J.* Single agent activity of rhizoxin in non-small-cell lung cancer: a phase II trial of the EORTC Early Clinical Trials Group // Br. J. Cancer. – 1996. – Vol.73, N 3. – P. 403–405.
43. *Tolcher A.W., Aylesworth C., Rizzo J., Izbicka E., Campbell E., Kuhn J., Weiss G., Von Hoff D.D., Rowinsky E.K.* A phase I study of rhizoxin (NSC 332598) by 72-hour continuous intravenous infusion in patients with advanced solid tumors // Ann. Oncol. – 2000. – Vol. 11, N 3. – P. 333–338.
44. *Xiao Z., Hao Y., Liu B., Qian L.* Indirubin and meisoindigo in the treatment of chronic myelogenous leukemia in China // Leuk. Lymphoma. – 2002. – Vol. 43, N 9. – P. 1763–1768.
45. *Eisenbrand G., Hippe F., Jakobs S., Muehlbeyer S.* Molecular mechanisms of indirubin and its derivatives: novel anticancer molecules with their origin in traditional Chinese phytomedicine // J. Cancer. Res. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 130, N 11. – P. 627–635.
46. *Nam S. , Buettner R., Turkson J., Kim D., Cheng J.Q., Muehlbeyer S., Hippe F., Vatter S., Merz K.H., Eisenbrand G., Jove R.* Indirubin derivatives inhibit Stat3 signaking and induce apoptosis in human cancer cells // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2005. – Vol. 102, N 17. – P. 5998–6003.
47. *Frankie H., Eisenbrand G.* Indirubin derivatives and their use for the treatment of cancer. МПК 7 C 07 D 209/36. № 02003241.3; заявл. 20.02.2002; опубл. 03.09.2003.
48. *Потопальский А.И.* Препараты чистотела в биологии и медицине. – К.: Наукова думка, 1992. – 237 с.
49. *Slavik J., Slavikova L.* Alkaloide der Mohngewasche (Papaveraceae). II. Trennung des Chelerythrins und Sanguinarins und Auffindung von zwei neuen Alkaloiden im Schollkraut (Chelidonium majus L.) // Collection Czechoslov. Chem. Commun. – 1955. – Vol. 20. – P. 21–26.
50. *Slavik J., Slavikova L.* Minor alkaloids from Chelidonium majus L. // Collection Czechoslov. Chem. Commun. – 1977. – Vol. 42. – P. 2686–2693.
51. *Орехов А.П.* Химия алкалоидов. М.: Изд. АН СССР, 1955. – 805 с.
52. *Colombo M., Bosisio E.* Pharmacological activities of Chelidonium majus L. (Papaveraceae) // Pharmacological Research. – 1996. – Vol. 33. – P. 127–134.
53. *Осип Ю.Л.* Вплив алкалоїдів і тритерпенів чистотілу на проліферативну активність та метаболічні показники клітин in vitro. Дисертація … канд. біол. наук. – Львів, 2005.
54. *Завелевич М.П., Фільченков О.О., Храновська Н.М., Осип Ю.Л., Камінський В.О., Луцик М.Д., Стойка Р.С.* Вплив хелідоніну, хелеритрину та сангвінарину на клітинний цикл лімфобластної лейкемії людини МТ-4: порівняльний аналіз із їх ДНК-зв'язувальною здатністю // Матеріали міжнародного науково-практичного форуму «Основи молекулярно-генетичного оздоровлення людини і довкілля». – Київ, 2005. – С. 67–69.
55. *Kaminsky V.O., Lootsik M.D., Stoika R.S.* Cytotoxic activity of various Greater celndine alkaloids correlates with their DNA intercalating properties and ability to induce breaks in DNA of NK/Ly murine lymphoma // Central European Journal of Biology. – 2005. – Vol. 1, N 1. – P. 2–15.

56. *Камінський В.О., Крив'як Н.В., Луцик М.Д., Стойка Р.С.* Вплив алкалоїдів чистотілу на кальцієву ємність та окисне фосфорилювання мітохондрій у залежності від здатності інтеркалювати в структуру ДНК // Укр. біохім. журн. – 2006. – Т. 78, № 2. – С. 28–33.
57. *Kaminskyy V., Lin K.-W., Filyak Y., Stoika R.* Differential effect of sanguinarine, chelerythrine and chelidonine on DNA damage and cell viability in primary mouse spleen cells and mouse leukemic cells // Cell Biology International. – 2008. – Vol. 32. – P. 271–277.

SUMMARY

Maxim LOOTSIK[1,2], Natalya BOIKO[1], Maxim LUTSYK (Jr)[2], Rostyslav STOIKA[1]

ANTICANCER ALKALOIDS OF NEW GENERATION

[1]Institute of Cell Biology, National Academy of Sciences of Ukraine,

[2]Danylo Halytsky National Medical University, Lviv, Ukraine

Review is presented on recently obtained antitumor alkaloids some of which are actually used in clinical oncology for tumor treatment (taxol, taxotere, camptothecine and its derivatives, ellipticine), while others are being at the stage of clinical study (homoharringtonine, dolastatins 10–16, maytansine, rhizoxine, indirubin). Chemical structure of alkaloids is shown, as well as the mechanisms of their effect upon cells, tumor selectivity, dosage and mode of application. The results of authors" investigations on the antitumor activity of Greater celandine alkaloids chelidonine and chelerythrine are also elucidated.

Key words: tumors, alkaloids, anticancer action.