Neki od prirodnih izvora supstanci sa antitumorskim efektima

Some natural sources of substances with antitumor effects

Mihailo Z. Kipić¹, Olivera Z. Milovanović¹

Mihailo Z. Kipić¹, Olivera Z. Milovanović¹

1. Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

1. Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN 03.05.2014.

PRIHVAĆEN 02.07.2014.

RECEIVED 03.05.2014.

ACCEPTED 02.07.2014.

SAŽETAK

Podaci o upotrebi prirodnih supstanci u terapiji tumora datiraju od davnina o čemu govore zapisi iz Rusije, Indije, Kine i Japana. Prirodne supstance koje pokazuju antitumorske efekte se koriste u vidu osnovne ili pomoćne terapije. Antitumorske supstance izolovane iz biljaka koje su našle kliničku primenu su npr. *Vinca rosea* (vinka alkaloidi), *Camptotheca acuminata* (kamptotecin), *Podophyllum peltatum* (epipodofilotoksini), *Taxus brevifolia* (paklitaksel, docetaksel). Druge biljke sadrže velike hemijske grupe aktivnih principa, među kojima su detaljnije istražene pojedinačne supstance koje su pokazale antitumorsko dejstvo npr. flavopirodol, homoharringtonin, beta lapačon, kombretastatin i dr. Antitumorski efekat imaju i supstance izolovane iz drugih prirodnih izvora (gljive, mikrorganizmi). Neke gljive sadrže supstance koje imaju antitumorsko dejstvo, a među njima su i jestive vrste (*Agaricus bisporus*, *Agaricus blazei*, *Pleurotus ostreatus*, *Lentinus edodes*, *Grifola frondosa* i dr.). U ovom radu naveden je ograničen broj primera prirodnih izvora supstanci sa antitumorskim efektima, ali je broj onih koji nalaze put do kliničke primene, kao i onih koji su u aktuelnom procesu istraživanja sve veći usled porasta pojave različitih malignih oboljenja.

Ključne reči: biološki proizvodi; biljke, medicinske; antitumorski lekovi.

ABSTRACT

There has been an evidence of use of natural substances against tumors since ancient times as confirming records originate from Russia, India, China and Japan. Natural substances with antitumor effects could be used as basic or adjuvant therapy. There are antitumor substances which have found way in clinical use e.g. *Vinca rosea* (vinca alkaloids), *Camptotheca acuminata* (camptothecin), *peltatum* (epipodophyllotoxins), *Taxus brevifolia* (paclitaxel, docetaxel). There are other plants containing large groups of chemically active principles, among which some substances have been studied more thoroughly for antitumor activity as are flavopirodol, homoharringtonin, beta lapachon, flavopiridol, homoharringtonine, beta lapachone, combretastatin etc. Some species of fungi and microorganisms represent also the source of antitumor substances. Among some mushrooms which contain antitumor substances are also some edible species (*Agaricus bisporus*, *Agaricus blazei*, *Pleurotus ostreatus*, *Lentinus edodes*, *Grifola frondosa* i dr.). In this work we presented a limited number of natural sources of antitumor substances, but the number of those in clinical practice as well as of those which are being currently studied are constantly growing, as a consequence of increasing presence of different malign diseases.

Key words: biological products; plants, medicinal; antineoplastic agents.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Olivera Z. Milovanović, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, tel: 034306800 lok. 225, e-mail: olivera.milovanovic@fondmt.rs

Olivera Z. Milovanović, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia, Phone: +38134306800 ext. 225, e-mail: olivera.milovanovic@fondmt.rs

Tumor je bolest o kojoj postoje svedočanstva iz vremena koje se danas smatra davnom prošlošću - u egipatskim papi-rusima iz 3730. god. pre nove ere postoje zapisi o zloćudnim tumorima. Primenjivana terapija tumora u različitim de-lovima sveta je bila hirurška i često uz upotrebu lekovitih biljaka, o čemu postoje stari zapisi u Rusiji, Indiji, Kini, Ja-panu.^{1,2} Jedan broj supstanci korišćenih u savremenoj tera-piji tumora potiču iz prirodnih izvora (kopnene ili morske biljke, mikroorganizmi i životinje). Najpoznatiji klasični primeri antitumorske terapije poreklom iz prirodnih izvora su vinkristin, irinotekan, etopozid i paklitaksel, a razvijene su i novije generacije (taksani, antraciklini). Osim lekovitih biljaka, prirodni izvori antitumorskih supstanci su mikroor-ganizmi (aktinomycin D, bleomicin, doksorubicin), morske životinje - prva antitumorska supstanca izolovana iz orga-nizma morske životinje je bio citarabin i gljive, od kojih su mnoge i jestive. Neke od ovih supstanci poreklom iz prirod-nih izvora su deo savremene terapije, a neke su u različitim fazama ispitivanja. Autori su želeli da izlože kraći pregled aktuelnih podataka o supstancama prirodnog porekla sa an-titumorskim delovanjem.

Biljni izvori prirodnih antitumorskih supstanci

Smatra se da je za tumor Hipokrat prvi upotrebio grčku reč karkinos, ali je istorija oboljevanja od tumora beležena i pre toga. Staro-kineska medicina je tumore klasifikovala kao „proste“, „zlataste“, „postojane“, a indijska medicina je tumore odstranjivala hirurški u 15. veku pre nove ere. U starim ruskim letopisima iz 1287. god. opisani su slučajevi tumora donje usne i želuca, a termini „kankrin“ i „kanser“ su korišćeni u periodu od 13.-15. veka kada su se pojavili u ruskim rečnicima stranih izraza označavajući „rak“ vodenu životinju i bolest. Termin „rak“ za zloćudne tumore se u Rusiji utvrdio krajem 17. veka, što se može smatrati porek-lom i identičnog termina u našem jeziku.² Saznanja o tu-morima i antitumorskoj terapiji su bila spora i uslovljena razvojem patološke anatomije, koja je napredovala tokom 18. veka, zbog čega se smatra da se onkologija formirala u 19. veku. Nasuprot tome u toku poslednjih 50 godina nova saznanja su se pojavljivala brzo, a razvoj komunikacije omogućio je akumulaciju relevantnih podataka.

Lekovite biljke su korišćene u lečenju tumora u različitim delovima sveta. U starim japanskim zapisima se spominje upotreba zelenog čaja protiv tumora dojke, što je danas i potvrđeno - epigalokatehin-3-galat (ECGC) kao najvažniji antioksidant zelenog čaja usporava rast raka dojke na životinjskom modelu.¹ Antitumorsko delovanje šafrana (*Crocus sativus*) i njegovog izolovanog sastojka krocina je utvrđeno i na životinjama i na kulturama ćelija. Šafran je začinska biljka, ali se u tradicionalnoj medicini koristi pro-

tiv povraćanja, astme, bronhitisa, kardiovaskularnih bolesti i kancera. Smatra se da osim antitumorskog delovanja ima antioksidantno, hipolipemijsko, antikonvulzivno delovanje. Posebno je proučavan mehanizam antitumorskog delovanja na kanceru pluća.³⁻⁵ Tradicionalna upotreba nekih smola *Commiphora* vrsta (*Commiphora wightii*, sin. *C. mukul*) je bila najčešća u kombinacijama biljaka koje koristi Ajurveds-ka medicina. Savremena istraživanja su potvrdila opravdan-ost ove upotrebe. *Commiphora* vrste (*Commiphora mukul*, *Commiphora myrrha* itd.) imaju antitumorsko delovanje.⁶⁻⁸

Antitumorsko delovanje je utvrđeno za određene sup-stance izolovane iz lekovitih biljaka. Vinka alkalodi potiču iz biljke *Vinca rosea* sin. *Catharanthus roseus*, a prvi izo-lovani alkaloidi su bili vinkristin, vinblastin i vindesin. Kas-nije su se pojavili vinka alkaloidi druge generacije. Prvi od njih je bio vinorelbin, koji je nastao modifikovanjem struk-ture vinblastina, a njegov sintetski derivat je vinflunin koji se danas koristi za tumore urinarnog trakta.^{1,9,10} Klinički se upotrebljavaju vinblastin, vinorelbin, vinkristin i vindesin. Vinka alkalodi su standardna hemioterapijska sredstva, a druga grupa po stepenu upotrebe hemioterapijskih leko-va. Klasični vinka alkaloidi se primenjuju za hematološke i limfatične neoplazme (vinkristin) ili za tumore dojke ili testisa (vinblastin). Noviji oblici vinka alkaloida se koriste protiv čvrstih tumora pluća, dojke i ovarijuma, a neželjena dejstva su mijelosupresija i neurotokičnost. Vinorelbin se koristi protiv čvrstih tumora pluća i dojki, ima manju neurološku toksičnost, a neželjeno dejstvo je granulocitope-nija. Vinflunin se koristi za urinarne tumore, tumore dojke i pluća, a neželjeni efekti su mijelosupresija i opstipacija. Vinka alkaloidi se primenjuju kratkom intravenoznom in-jekcijom jednom nedeljno (1-15 min.), a vrlo retko u obliku infuzije. Vinorelbin je jedni oralni oblik koji se takođe pri-menjuje jedanput nedeljno.^{9,10}

Kamptotecin je izolovan 1966. god iz biljke *Camp-totheca acuminata* koja raste u Kini. Ekstrakt ove biljke je pokazao delovanje protiv leukemije i čvrstih tumora. Zbog velike toksičnosti kamptotecina bilo je potrebno skoro 30 godina rada na prevazilaženju ovog nedostatka. Formulacije koje imaju terapijsku primenu u praksi su dva semisintetska analoga kamptotecina - irinotekan za terapiju kolorektal-nog i topotekan za terapiju ovarijalnog i plućnog kancera. U toku su ispitivanja drugih derivata - lurtotekan, egzatekan mezilat, gimatekan, zbog prednosti da nisu substrati za P-gp (P-glikoprotein) i BCRP (Breast Cancer Resistance Protein).

Epipodofilotoksini su dobijeni iz korena *Podophyllum* pelatum i uvedeni su u antitumorsku terapiju. Tokom 50'-tih i 60'-ih godina ispitivano je oko 600 derivata, da bi danas u terpiji bila prihvaćena dva oblika - etopozid i tenipozid. Etopozid se upotrebljava protiv ovarijalnog, kancera pluća

i testisa, horiokarcinoma, limfoma i akutne mijeloidne leukemije. Tenipozid je odobren za tumore u CNS-u, maligni limfom i kancer bešike. Etopozid pokazuje kao neželjeno dejstvo mijelosupresiju, a toksičnost ograničava veličinu doze zbog pojave leukopenije, dok je trombocitopenija izražena u manjem stepenu. Neželjena dejstva u digestivnom traktu su u većem procentu bila prisutna kod pacijenata koji su koristili oralni oblik etopozida u odnosu na infuzioni, a pojava alopecije je reverzibilna.¹

Paklitaksel je prvobitno dobijen ekstrakcijom iz vrste *Taxus brevifolia*, a danas se dobija semisintetski od 10-deacetilbakatina III iz vrste *Taxus baccata*. Docetaksel se takođe dobija iz 10-deacetilbakatina III. Da bi se smanjila pojava rezistencije tumorskih ćelija na taksane, kao i poboljšala podnošljivost noviji oblici se ispituju u kombinaciji sa različitim supstancama (albumin, emulzije, nanočestice, lipozomi, prekursori), a za neka srodna jedinjenja je utvrđeno da deluju na tumorske ćelije rezistentne na paklitaksel (abraxan, ST-2103). Paklitaksel i docetaksel su hidrofobni. Sadrže taksansko jezgro i dve grupe koje su odgovorne za njihovu biološku aktivnost - estarsku grupu na položaju S13 i četvoročlani prsten u položaju S-4.⁵ Zbog slabe rastvorljivosti, u terapiji se aplikuju uz dva različita polioksietilovana surfaktanta, koji su nažalost uzrok neželjenog dejstva (periferna neuropatija, hiperosetljivost, a zabeleženo je i da menjaju farmakokinetički profil taksana). U upotrebi su za čvrste tumore (ovarijuma, dojki, pluća, glave, vrata, ezofagusa, bešike, testisa) i za hematološke neoplazme. Koriste se kao pojedinačni sastojci ili u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim sredstvima. Neželjena dejstva su pojava neutropenije, mukozitisa, neuropatije, hiperosetljivosti. Docetaksel ima manju neurotoksičnost od paklitaksela.

Molekulski mehanizmi delovanja biljnih antitumorskih supstanci

Antitumorske supstance prirodnog porekla imaju različite molekulske mehanizme delovanja. Epigalokatehin (ECGC) inhibira preživljavanje tumorske ćelije na više načina – suprimira ekspresiju androgen receptora, a na apoptozu utiče aktivacijom kaspaze. ECGC takođe inhibira telomerazu i smanjuje produkciju NO. Svi polifenoli utiču na mitogen-aktivirajuće protein kinaze i protein kinaze C, smanjuju ili povećavaju odnose protein/mRNA uključujući onkogene i tumor- supresirajuće gene. Polifenoli sprečavaju metastaze delovanjem na urokinazu i matriks metaloproteinaze, smanjuju angiogenezu snižavajući vaskularni endotelni faktor rasta. Najskorija istraživanja su pokazala da ECGC smanjuje aktivnost dihidrofolat reduktaze, čime utiče na sintezu proteina.¹

Šafran (*Crocus sativus*) dovodi do morfološke promene i apoptoze kulture ćelija humanog alvelarnog tumora (bazalnih epitelijalnih ćelija), aktivacijom kaspaza-zavisnog mehanizma.³⁻⁵

Gugulsteron je glavni aktivni sastojak smole biljke *Commiphora wightii* (sin. *C. mukul*) za koji je utvrđeno da suprimira nastanak i rast tumora. Ima steroidnu strukturu kojom može da se veže za farnezoidni X receptor i modulira ekspresiju proteina koji učestvuju u apoptozu, angiogenezi i metastatskim procesima, utičući tako na proliferaciju tumorskih ćelija i njihovo preživljavanje. Gugulsteron utiče na ekspresiju gena regulacijom različitih transkripcijskih faktora (NF- κ B, STAT-3 i C/EBP alfa) i drugih receptora steroidne strukture (androgeni i glukokortikoidni receptori).⁶⁻⁸

Mehanizam delovanja *Commiphora myrrha* vrste je privukao pažnju istraživača zbog osobine da deluje ne samo na tumorske ćelije, već posebno na one na koje drugi antitumorski lekovi nisu delovali. Smatra se da ova biljna vrsta sadrži supstance koje inaktiviraju protein koji hiperprodukuje posebno tumorske ćelije dojke i prostate (Bcl-2). Iako je delotvornost sastojaka ove vrste manja od drugih antitumorskih sastojaka izolovanih iz biljka (vinkristin, paklitaksel i dr.) njihova posebna prednost je u tome što deluju na tumorske ćelije ne oštećujući zdrave, što je retka osobina ovakvih supstanci.⁹

Klasični vinka alkaloidi (vinblastin) prekidaju mitotske procese, tako što se vezuju za beta tubulin i sprečavaju njegovu polimerizaciju sa alfa tubulinom u mikrotubule. Noviji vinka alkaloidi (vinorelbin i vinflunin) imaju drugačiji mehanizam delovanja od vinblastina i koji nije razjašnjen. Poznato je da delovanje novijih generacija vinka alkaloida nije isključivo vezano za mikrotubule, s obzirom da se oni slabije vezuju za beta tubulin od vinblastina. Pojava multiple rezistencije je primećena, a vezana je za prekomernu ekspresiju p-glikoproteina (P-gp) i MRP proteina (Multidrug Resistance Protein), usled čega se smanjuje intracelularna akumulacija vinka alkaloida u tumorskoj ćeliji i smanjuje citotoksičnost.

Irinotekan i topotekan deluju kao inhibitori topoizomerase I. Koriste se za terapiju hematoloških i čvrstih neoplazmi. Kamptotecinski derivati imaju petočlanu strukturu koja sadrži hiralni centar u poslednjem laktoskom prstenu. Za citotoksičnu aktivnost je odgovorna hidroksilna grupa na hiralnom centru, a laktoski prsten obezbeđuje specifično delovanje na topoizomerasu I. Topoizomerase I i II smanjuju torzioni napon dvostruko uvijenog lanca DNK i nakon odvijanja lanca olakšavaju replikaciju, rekombinaciju i transkripciju DNK. Topoizomerasa I se vezuje kovalent-

nom vezom za dvostruko uvijeni lanac DNK reverzibilnom transesterifikacijom gradeći kompleks topoizomeraza I-DNK, koji se lako može raskinuti. Topotekan i irinotekan uzrokuju oštećenje tumorske DNK stabilizacijom kovalentne veze u kompleksu topoizomeraza I-DNK.

Epipodofilotoksini etopozid i tenipozid primnjeni u terapijskim dozama, za razliku od kamptotecina, ne deluju preko mikrotubula, već je cilj njihovog delovanja topoizmeraza II. Topoizmeraza II, kao nuklearni enzim menja terciarnu strukturu DNK i uzrokuje reverzibilno odvrtnje i prekidanje lanca DNK, što etopozid i tenipozid ometaju formirajući kompleks sa topoizmerazom II i DNK. Sprečavajući ponovno spajanje DNK lanca na mestu prekida, prisustvom epipodofilotoksina DNK lanac se trajno prekida i uzrokuje ćelijsku smrt. Tumorske ćelije razvijaju rezistenciju na ove supstance – oba epipodofilotoksina su substrati za membransku pumpu P-gp, a u rezistentnim ćelijama uočava se i ekspresija gena *mdr-1* koji dekodira P-gp. Da bi se prevazišao problem rezistencije, klinički su ispitivane kombinacije etopozida i substrata za P-gp, koji nije citotoksičan. Od drugih vidova rezistencije su uočeni mutacije (*r53*) ili smanjena ekspresija topoizomeraze II.

Taksani deluju citotoksično stabilizujući mikrotubule (suprotno od vinka alkaloida koji ih destabilišu). Pošto oni promovišu spajanje mikrotubula i sprečavaju time njihovu depolimerizaciju, na ovaj način utiču na veliki broj normalnih ćelijskih funkcija koje zavise od ravnoteže između tubulina i mikrotubula. I paklitaksel i docetaksel se vezuju za subjedinicu 3 tubulina, ali na različitom mestu od mesta vezivanja gunaozin trifosfata, kolhicina, vinblastina i podofilotoksina. Docetaksel ima skoro 2 puta veći afinitet za mesto vezivanja od paklitaksela i izaziva polimerizaciju tubulina pri nižoj kritičnoj koncentraciji tubulina. Ova dva taksana utiču različito na ćelijski ciklus – paklitaksel inhibira G2-M fazu, dok je docetaksel najjači citotoksični efekat u S fazi. Taksani deluju i drugim mehanizmima koji ne uključuju mikrotubule – izazivaju apoptozu pojačanom fosforilacijom Bcl-2, smanjuju ekspresiju alfa tumor nekroze faktora (TNF- α) i pojačavaju oslobađanje TNF- α . Nažalost javlja se rezistencija tumorskih ćelija na taksane, ali mehanizam nije potpuno razjašnjen zbog čega se smatra da više faktora utiču na pojavu rezistencije: prekomerna ekspresija membranske pumpe P-gp proteina, mutacije alfa i beta tubulina, poremećena ekspresija MAP proteina (Microtubule-Associated Protein) i dr. Ukrštena rezistencija između paklitaksela i docetaksela nije klinički uočena.¹¹

Druge biljne antitumorske supstance

Istraživani su flavopirodoli, homoharingtonin, beta lapačoni, kombretastatin.

Flavopiridol – sintetski flavon, derivat rohitukina izolovanog iz herbe *Amoora rohituka* i *Dysoxylum binectariferum*. Ispitivan je u fazama I i II, za hematološke i čvrste tumore. Neželjeno dejstvo je dijareja. Ispitivana je i kombinacija flavopiridola sa paklitakselom ili cisplatinom za ovarijski i peritonealni kancer. Pozitivan klinički efekat flavopiridola i cisplatina je uočen na ćelijama rezistentnim na cisplatin.^{1,12}

Homoharingtonin je alkaloid izolovan iz vrste *Phalotaxus harringtonia*, a istražuje se delovanje u leukemiji.¹³

Beta lapačoni su izolovani iz južno-američkog lapačnog drveta *Tabebuia avellanedae*, a predloženi mehanizam je inhibicija topoizomeraze I.^{14,15}

Kombretastatin je izolovan iz vrste *Combretum caffreum* i smatra se da inhibira tumorsku vaskularizaciju.^{16,17}

Neke biljne supstance su ispitivane u kom stepenu usporavaju karcinogenezu (kurkumin, rezveratrol). Antitumorsko delovanje kurkumina izolovanog iz *Curcuma longa* je detaljno proučavano i na kulturama ćelija i na životinjskim modelima, zbog čega su predloženi i unapređeni modeli sa nanočesticama kao nosačima za biljnu komponentu.¹⁸ Kurkumin ima dobar toksikološki profil – bezbednim unosom smatraju se količine do 8000 miligrama na dan, zbog čega je u fazi II ispitivanja. Rezveratrol deluje na sve tri faze karcinogeneze (inicijacija, promocija i progresija) i ispitivan je in vivo i in vitro, i njegovi prekurzori i derivati. Polidatin se smatra prirodnim prekurzorom rezveratrola koji deluje na kolorektalni kancer.^{19,20}

Ekstrakt korena vrste *Astragalus membranaceus* decenijama je korišćen u tradicionalnoj Kineskoj medicini kao efikasni tretman prehlada, dijareja, stanja umora, anoreksije i srčanih oboljenja, ali je proučavan i kao potencijalno antitumorsko sredstvo. Ukupni saponini izolovani iz vrste *Astragalus membranaceus* su pokazali inhibiciju rasta ćelijske linije kancera želuca, smanjujući invazivnost kancera i indukujući apoptozu.²¹ Efikasnost ekstrakta *Astragalus membranaceus* kao pomoćne terapije u terapiji kancera je utvrđena i meta analizom kliničkih studija sprovedenih na pacijentima obolelim od karcinoma pluća. Primenjen uz radioterapiju, zabeležen je porast terapijske efikasnosti i smanjenje toksičnih efekata.²² Formononetin, jedan od izoflavona izolovan iz vrste *Astragalus membranaceus* je ispitivan za terapiju cervikalnog karcinoma, jer je utvrđena dozno-zavisna indukcija apoptoze kancerogenih HeLa ćelijskih linija cerviksa.²³

Druge prirodne antitumorske supstance

Biološki aktivni polisaharidi izolovani iz kvasaca, gljiva ili mikroorganizama su pokazali antitumorsko dejstvo.

Kordicepin, nuklozdni derivat izolovan iz vrste *Cordyceps* pokazao je imunomodulatorno i antitumorsko delovanje.^{24,25} Ekstrakt vrste *Cordyceps militaris* na modelu tumora kod miševa pojačava odgovor T ćelija, a na drugom modelu je pokazao da uzrokuje dozno zavisnu stimulaciju produkcije NO i aktivaciju transkripcijskog faktora NF- κ B, zbog čega je predložen kao pomoćni tretman u terapiji kancera.

Posebno su proučavani polisaharidi beta glukani, koji se mogu izolovati iz različitih vrsta gljiva imaju antitumorsko delovanje. Nejestiva gljiva *Ganoderma lucidum* je tradicionalno korišćena protiv različitih oboljenja, uključujući i kancer, ali i jestive gljive sadrže antitumorska jedinjenja - *Agaricus bisporus*, *Agaricus blazei*, *Pleurotus ostreatus*, *Lentinus edodes*, *Grifola frondosa* i dr.²⁶

Jedan u vodi rastvoran polisaharadid izolovan iz gljiva maitake (*Grifola frondosa*) pokazao je imunomodulatorno delovanje. Stimulaciju sekrecije citokina smatra se da ostvaruje vezivanjem za dektin-1 (dendritic cell-associated C-type lectin-1). Proučavan je i njegov uticaj na angiogenezu. U in vitro testu ovaj polisaharad inhibirao je proliferaciju endotelijalnih ćelija, zbog čega se dozno-zavisni odgovor u inhibiciji angiogeneze smatra mehanizmom antitumorskog delovanja. Oralno ili intraperitonealno aplikovan izolovani polisaharid iz maitake gljiva je smanjio rast tumora na mišjem modelu tumora.²⁷⁻²⁹

Druga vrsta jestivih gljiva, poznata kao šitake (*Lentinus edodes*) takođe poseduje antitumorsko dejstvo. Izolovan je polisaharid koji se sastoji od glukoze, galaktoze, manoze i ksiloze koji je u in vivo testu usporio rast tumorskih ćelija.³⁰ Kao efekat pomoćnog post-operativnog tretmana pacijenata obolelih od kancera dojke, a koji su simultano dobijali hormonsku terapiju i ekstrakt šitake gljiva zabeležen je poboljšan rezultat na skali za kvalitet života i nivo citokina.³¹ Iz šitake gljiva je u prečišćenom obliku dobijen lentinan -osnova β -(1, 3)-glukana koji sadrži β -(1, 6) bočne grane. Odobren je za pomoćnu terapiju gastričnog kancera u Japanu. Hemioterapija i imunoterapija primenjena uz lentinan produžila je život pacijentima sa uznapredovalim oblikom gastričnog kancera u poređenju sa pacijentima koji nisu dobijali lentinan. Pokazan je i citotoksični sinergizam lentinana sa monoklonskim antitelima u toku terapije trastuzumabom.³²

Polisaharid tipa β -glukana izolovan iz jestive gljive *Agar-*

icus blazei Murill, koja spada u zdrave hranljive namirnice, deluje imunostimulatorno i smatra se da sprečava nastanak hroničnih patoloških procesa uključujući i kancer. Hemo-protektivna aktivnost β -glukana se objašnjava modulacijom genske ekspresije, a utvrđena je na ćelijskim linijama sa osteosarkomom, gde je zabeležena indukcija apoptoze uz minimalne toksične efekte.^{33,34} In vivo studija sprovedena na miševima obolelim od leukemije pokazala je da primena ekstrakta *Agaricus blazei* Murill uzrokuje dozno-zavisno pojačanu aktivnost prirodnih ćelija ubica i fagocitozu, a ekstrakt ove gljive utiče na određene citokine (rast nivoa interleukina (IL)-1 β , IL-6 i interferona- γ a redukcija nivoa IL-4).³⁵

Polisaharidni kompleks izolovan iz opni gljivica kvasca je još '50tih godina prošlog veka nazvan zimozan. Sastoji se od glukana i manana. Dobija se u obliku praška koji se ne rastvara u vodi, a sastav i biološki kvalitet zavise u velikoj meri od tehnologije dobijanja. U prvim eksperimentima uočena je sposobnost zimozana da uzokuje dvofaznu promenu otpornosti organizma. Na životinjskom modelu zimozan je uzrokovao prvo kratkotrajnu fazu snižene otpornosti, a zatim se uspostavila trajna povišena rezistentnost. Utvrđeno je da zimozan sprečava rast indukovano ili transplatanog tumora, a primenjivan simultano sa citotoksičnim supstancama štiti limfocite od toksičnog dejstva hemioterapije. Klinički je ispitivan '70tih godina u Ukrajini u toku hemioterapije i radioterapije na pacijentkinjama obolelim o tumora reproduktivnih organa gde je zabeležena smanjena pojava leukopenije.² Savremena istraživanja zimozana na implantiranom tumoru životinja takođe potvrđuju efekat usporavanja tumorskog rasta pri simultanom tretmanu zimozanom i radioterapijom.³⁶ Mišljenja o mogućnosti široke upotrebe u antitumorskoj terapiji zimozanom su podeljena, zbog čega je trenutno na raspolaganju u obliku suspenzije za intramuskularnu primenu kao stimulator hematopoeze, za prevenciju leukopenije u toku hemioterapije i radioterapije.

Područje istraživanja o antitumorskom dejstvu prirodnih supstanci je široko i bogato je podacima. Autori smatraju da se nisu približili iscrpnom pregledu podataka o aktuelnim vrstama biljaka koje su istraživane u terapiji karcinoma kao i ostalih prirodnih izvora antitumorskih supstanci (*Viscum album*, *Innotus obliquus* i dr.),^{37,38} već da su ovim izlaganjem ukazali na bogatstvo prirodnog materijala i nekih iskorišćenih mogućnosti u antitumorskoj terapiji koje on pruža.

LITERATURA

1. Nobili S, Lippi D, Witort E, et al. Natural compounds for cancer treatment and prevention. *Pharmacol Res* 2009; 59: 365-78.
2. Balickij KP, Voroncova AL. Lekovite biljke i rak. Nauka, Beograd 1994.
3. Samarghandian S, Borji A, Farahmand SK, Afshari R, Davoodi S. Crocus sativus L. (saffron) stigma aqueous extract induces apoptosis in alveolar human lung cancer cells through caspase-dependent pathways activation. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 417928.
4. Bolhassani A, Khavari A, Bathaie SZ. Saffron and natural carotenoids: Biochemical activities and anti-tumor effects. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1845: 20-30.
5. Bathaie SZ, Miri H, Mohagheghi MA, Mokhtari-Dizaji M, Shahbazfar AA, Hasanzadeh H. Saffron Aqueous Extract Inhibits the Chemically-induced Gastric Cancer Progression in the Wistar Albino Rat. *Iran J Basic Med Sci* 2013; 16: 27-38.
6. Xiao D, Zeng Y, Prakash L, Badmaev V, Majeed M, Singh SV. Reactive oxygen species-dependent apoptosis by gugulipid extract of Ayurvedic medicine plant *Commiphora mukul* in human prostate cancer cells is regulated by c-Jun N-terminal kinase. *Mol Pharmacol* 2011; 79: 499-507.
7. Mothana RA, Lindequist U, Gruenert R, Bednarski PJ. Studies of the in vitro anticancer, antimicrobial and antioxidant potentials of selected Yemeni medicinal plants from the island Soqatra. *BMC Complement Altern Med* 2009; 9: 7.
8. Shishodia S, Harikumar KB, Dass S, Ramawat KG, Aggarwal BB. The guggul for chronic diseases: ancient medicine, modern targets. *Anticancer Res* 2008; 28: 3647-64.
9. Schutz FA, Bellmunt J, Rosenberg JE, Choueiri TK. Vinflunine: Drug safety evaluation of this novel synthetic vinca alkaloid. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 645-53.
10. Moudi M, Go R, Yien CY, Nazre M. Vinca Alkaloids. *Int J Prev Med* 2013; 4: 1231-1235.
11. Kinghorn D, Farnsworth N, Soejarto D, Cordell G, Pezzuto J, Udeani G. Novel strategies for the discovery of plant-derived anticancer agents. *Pure Appl Chem* 1999; 71: 1611-18.
12. Bible KC, Peethambaram PP, Oberg AL, et al. A phase 2 trial of flavopiridol (Alvocidib) and cisplatin in platinum-resistant ovarian and primary peritoneal carcinoma: MC0261. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 55-62.
13. Huang BT, Zeng QC, Zhao WH, Tan Y. Homoharringtonine contributes to imatinib sensitivity by blocking the EphB4/RhoA pathway in chronic myeloid leukemia cell lines. *Med Oncol* 2014; 31: 836.
14. Kim IS, Kim Y, Kwak TH, Yoo HH. Effects of β -lapachone, a new anticancer candidate, on cytochrome P450-mediated drug metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72: 699-702.
15. Blanco E, Bey EA, Khemtong C, et al. Beta-lapachone micellar nanotherapeutics for non-small cell lung cancer therapy. *Cancer Res* 2010; 70: 3896-904.
16. Greene LM, Wang S, O'Boyle NM, et al. Combretazet-3 a novel synthetic cis-stable combretastatin A-4-azetidinone hybrid with enhanced stability and therapeutic efficacy in colon cancer. *Oncol Rep* 2013; 29: 2451-8.
17. Zaninetti R, Cortese SV, Aprile S, et al. A concise synthesis of pyrazole analogues of combretastatin A1 as potent anti-tubulin agents. *ChemMedChem* 2013; 8: 633-43.
18. Bisht S, Feldmann G, Soni S, et al. Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): A novel strategy for human cancer therapy. *J Nanobio* 2007; 5:1-18.
19. De Maria S, Scognamiglio I, Lombardi A, et al. Polydatin, a natural precursor of resveratrol, induces cell cycle arrest and differentiation of human colorectal Caco-2 cell. *J Transl Med* 2013; 11: 264.
20. Qiao H, Chen X, Xu L, et al. Antitumor effects of naturally occurring oligomeric resveratrol derivatives. *FASEB J* 2013; 27(11): 4561-71.
21. Wang T, Xuan X, Li M, et al. Astragalus saponins affect proliferation, invasion and apoptosis of gastric cancer BGC-823 cells. *Diagn Pathol* 2013; 8:179.
22. He H, Zhou X, Wang Q, Zhao Y. Does the Couse of Astragalus-Containing Chinese Herbal Prescriptions and Radiotherapy Benefit to Non-Small-Cell Lung Cancer Treatment: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 426207.

23. Jin YM, Xu TM, Zhao YH, Wang YC, Cui MH. In vitro and in vivo anti-cancer activity of formononetin on human cervical cancer cell line HeLa. *Tumour Biol.* 2014; 35: 2279-84
24. Shin S, Kwon J, Lee S, et al. Immunostimulatory Effects of *Cordyceps militaris* on Macrophages through the Enhanced Production of Cytokines via the Activation of NF-kappaB. *Immune Netw* 2010; 10: 55-63.
25. Jeong MH, Lee CM, Lee SW, et al. Cordycepin-enriched *Cordyceps militaris* induces immunomodulation and tumor growth delay in mouse-derived breast cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 1996-2002.
26. Xu T, Beelman RB, Lambert JD. The cancer preventive effects of edible mushrooms. *Anticancer Agents Med Chem* 2012; 12: 1255-63.
27. Wang Y, Shen X, Liao W, et al. A heteropolysaccharide, L-fuco-D-manno-1,6- α -D-galactan extracted from *Grifola frondosa* and antiangiogenic activity of its sulfated derivative. *Carbohydr Polym* 2014; 101: 631-41.
28. Wang Y, Fang J, Ni X, et al. Inducement of cytokine release by GFPBW2, a novel polysaccharide from fruit bodies of *Grifola frondosa*, through dectin-1 in macrophages. *J Agric Food Chem* 2013; 61: 11400-9.
29. Masuda Y, Inoue H, Ohta H, Miyake A, Konishi M, Nanba H. Oral administration of soluble β -glucans extracted from *Grifola frondosa* induces systemic antitumor immune response and decreases immunosuppression in tumor-bearing mice. *Int J Cancer* 2013; 133: 108-19.
30. Wu H, Tao N, Liu X, et al. Polysaccharide from *Lentinus edodes* inhibits the immunosuppressive function of myeloid-derived suppressor cells. *PLoS One* 2012; 7: e51751.
31. Suzuki N, Takimoto Y, Suzuki R, et al. Efficacy of oral administration of *Lentinula edodes* mycelia extract for breast cancer patients undergoing postoperative hormone therapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 3469-72.
32. Ina K, Kataoka T, Ando T. The use of lentinan for treating gastric cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13: 681-8.
33. da Silva AF, Sartori D, Macedo FC Jr, Ribeiro LR, Fungaro MH, Mantovani MS. Effects of β -glucan extracted from *Agaricus blazei* on the expression of ERCC5, CASP9, and CYP1A1 genes and metabolic profile in HepG2 cells. *Hum Exp Toxicol* 2013; 32: 647-54.
34. Wu B, Cui J, Zhang C, Li Z. A polysaccharide from *Agaricus blazei* inhibits proliferation and promotes apoptosis of osteosarcoma cells. *Int J Biol Macromol* 2012; 50: 1116-20.
35. Lin JG, Fan MJ, Tang NY, et al. An extract of *Agaricus blazei* Murill administered orally promotes immune responses in murine leukemia BALB/c mice in vivo. *Integr Cancer Ther* 2012; 11: 29-36.
36. Mariani CL, Rajon D, Bova FJ, Streit WJ. Nonspecific immunotherapy with intratumoral lipopolysaccharide and zymosan A but not GM-CSF leads to an effective anti-tumor response in subcutaneous RG-2 gliomas. *J Neurooncol* 2007; 85: 231-40.
37. Stan RL, Hangan AC, Dican L, et al. Comparative study concerning mistletoe viscotoxins antitumor activity. *Acta Biol Hung* 2013; 64: 279-88.
38. Chen Y, Gu X, Huang SQ, Li J, Wang X, Tang J. Optimization of ultrasonic/microwave assisted extraction (UMAE) of polysaccharides from *Inonotus obliquus* and evaluation of its anti-tumor activities. *Int J Biol Macromol* 2010; 46: 429-35.