

Antrachinony – małe cząsteczki, duże nadzieje

Łukasz Sobotta¹, Jadwiga Mielcarek¹, Stanisław Sobiak², Marcin Wierzchowski²

¹Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji: Łukasz Sobotta, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytet Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, e-mail: utak1x@wp.pl

Anthraquinones – small molecules big expectancy

Anthraquinones are a big group of compounds. Due to interesting properties they apply to chemist industry, technology and also to medicine. Many researchers are trying to find new strategies of cancer treatment using new, more active compounds, in which anthraquinone are very important. The main purpose of this paper is a review of importance of anthraquinones in medicine.

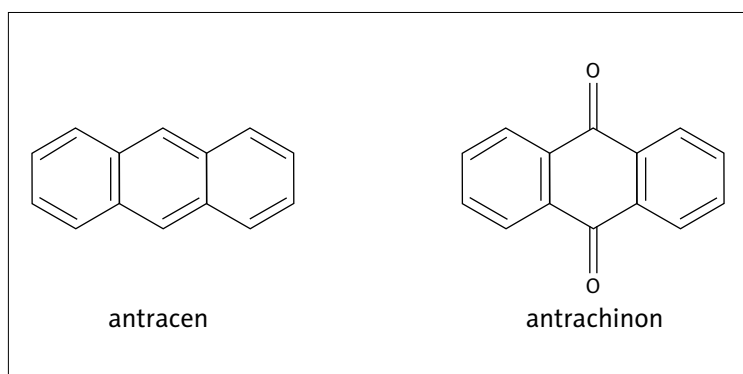
Keywords: anthraquinones in medicine, biological activity, antineoplastic activity, antimalarial activity.

© Farm Pol, 2010, 66(3): 162-167

Antrachinony, związki szeroko rozpowszechnione w przyrodzie, są pochodnymi antracenu (**rycyna 1**). Bardzo często występują jako składniki roślin niższych, grzybów, natomiast rzadko są spotykane w mszakach, paprotnikach i nagozalążkowych. Duże ilości antrazwiązków oraz ich pochodnych zawierają rośliny z rodzin *Polygonaceae*, *Rhamnaceae*, *Rubiaceae*, *Scrophulariaceae*. Już od starożytności stosowane były rośliny zawierające związki z grupy

antrachinonów o działaniu przeczyszczającym, jak np.: Aloes prawdziwy (*Aloë vera*) z rodziny liliowatych, roślina szczególnie bogata w pochodne antrachinonów (zawiera głównie aloinę). W skład wielu preparatów farmaceutycznych o działaniu przeczyszczającym wchodzi także kora z krzewu Kruszyny pospolitej (*Frangula alnus*) z rodziny szakłakowatych (*Rhamnaceae*), która zawiera znaczne ilości glikozydów emodyny, fiscjonu i chryzofanolu (**rycina 2**).

Często źródłem substancji czynnych w preparatach o działaniu przeczyszczającym są: Strączyńiec ostrolistny (*Cassia obtusifolia*) oraz wąskolistny (*Cassia angustifolia*) z rodziny motylkowatych (*Fabaceae*). Głównymi substancjami czynnymi wyżej wymienionych gatunków są sennozydy A i B, fiscjon, chryzofanol, emodyna i reina. Antrachinony występują pospolicie w roślinach zielnych. Przykładem tego rodzaju surowca jest Rzewień palczasty (*Rheum palmatum*), lekarski (*Rheum officinale*) oraz Rabarbar (*Rheum rhabarbarum*) z rodziny rdestowatych (*Polygonaceae*), które zawierają w znacznych ilościach aloemodynę, chryzofanol, fiscjon, emodynę oraz reinę. Surowiec roślinny zawierający pochodne antrazwiązków, który stosowany jest w depresji to Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), z rodziny dziurawcowatych (*Hypericaceae*). Jest to zielna roślina wieloletnia zawierająca hiperycynę, która jest produktem kondensacji antrachinonu – emodyny. Hiperycyna posiada właściwości fotosensybilizujące i pobudzające OUN, przeciwzapalne, oraz możliwość działania jako inhibitor MAO [1]. Poza surowcami farmaceutycznymi źródłem antrachinonów są powszechnie spotykane w uprawie rośliny zielne z rodziny motylkowatych i astrowatych. Przedstawicielami motylkowatych są: Groch zwyczajny (*Pisum sativum*) i Fasola zwykła (*Phaseolus vulgaris*), a astrowatych – Sałata siewna



Rycina 1. Ogólny wzór antrachinonów

(*Lactuca sativa*). W roślinach tych występuje przede wszystkim emodyna, chryzofanol i fiscjon [2].

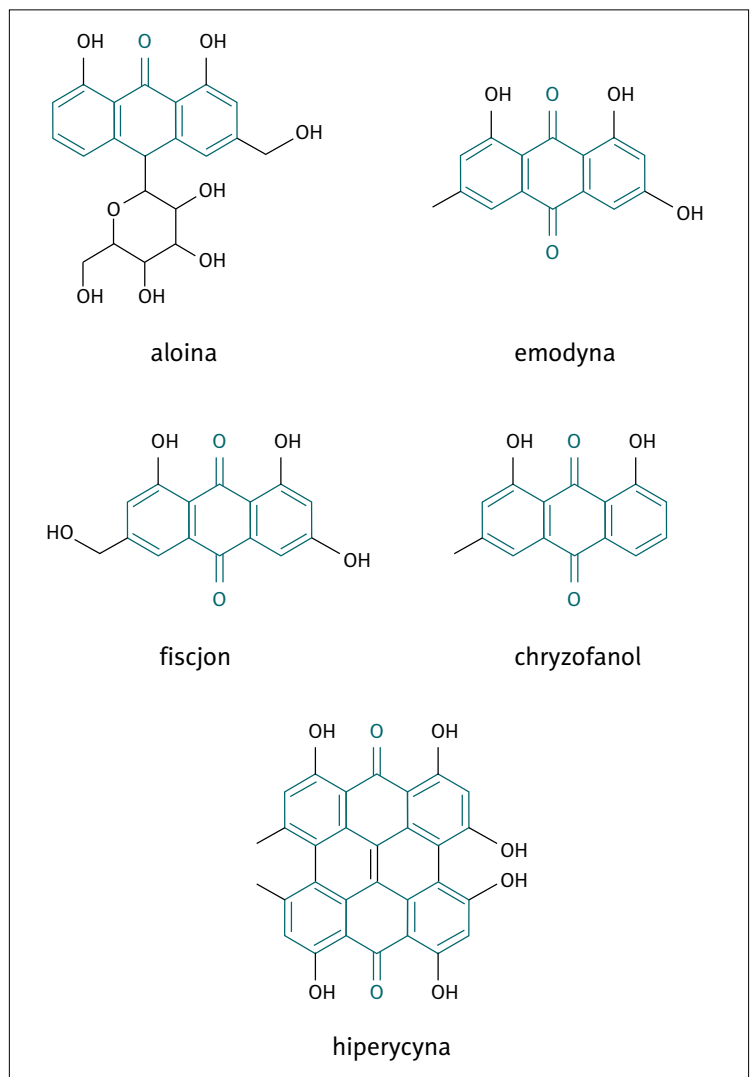
Właściwości biologiczne antrachinonów

Antrachinony wykazują szeroką aktywność biologiczną, której pewne aspekty, m.in. działanie przeczyszczające, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe są już wykorzystywane w farmakoterapii. Obecnie antrachinony testowane są jako leki przeciwmalaryczne, przeciwwirusowe i przeciwgrzybicze (są one na różnym etapie oceny, niektóre z nich na etapie badań klinicznych).

Antrachinony działające przeczyszczająco zawarte są w roślinach stosowanych jako surowce farmaceutyczne, tj.: *Sennae folium*, *Rei radix*, *Frangulae cortex* i wiele innych. Przykładami pochodnych antrachinonów o działaniu przeczyszczającym są: aloemodyna, emodyna, chryzofanol i reina. Po podaniu doustnym antrazwiązki częściowo wchłaniają się w jelicie cienkim i są wydalane z żółcią i mlekiem matki, natomiast glikozydowe połączenia przedostają się wraz z treścią jelitową do jelita grubego, gdzie następuje hydroliza do aglikonów oraz zachodzą reakcje utleniania i redukcji. W wyniku tych reakcji powstają antrony i antranole, drażniące bezpośrednio ściany jelita. Antrachinony powodują wzrost sekrecji jelita grubego, ruchów perystaltycznych i hamują wchłanianie wody z jelita (**rycina 3**), [3, 4]. Obecnie istnieje duży problem nadużywania antrachinonów w preparatach odchudzających oraz poprawiających przemianę materii. Podczas długiego stosowania związki te wywołać mogą: zapalenie jelita z objawami towarzyszącymi, przedłużenie krwawienia miesiączkowego u kobiet, a podczas częstego stosowania utrudniają wchłanianie substancji odżywczych [5].

W 2005 roku Manojlovic i wsp. odkryli aktywność przeciwgrzybiczą alizaryny i emodyny, wykazując największą aktywność alizaryny przeciwko *Trichoderma viride*, a emodyny względem *Alternaria alternata* [6]. Wysokie wskaźniki zachorowalności i umieralności na malarię wymusiły poszukiwanie nowych, bardziej aktywnych związków o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu. Odkryto że pochodna heksahydroksyantrachinonu – rufigallol wykazuje właściwości przeciwwimnicze. Związek ten podawany w połączeniu z exifone, o podobnym profilu działania, uzyskuje znaczny wzrost aktywności w porównaniu do każdej z substancji stosowanej oddzielnie. Zakłada się, że przyczyną wzmożonej siły działania są przemiany exifone do bardzo aktywnej postaci, na skutek obecności reaktywnych form tlenu (RFT) indukowanych przez rufigallol w erytrocytach (**rycina 4**) [7].

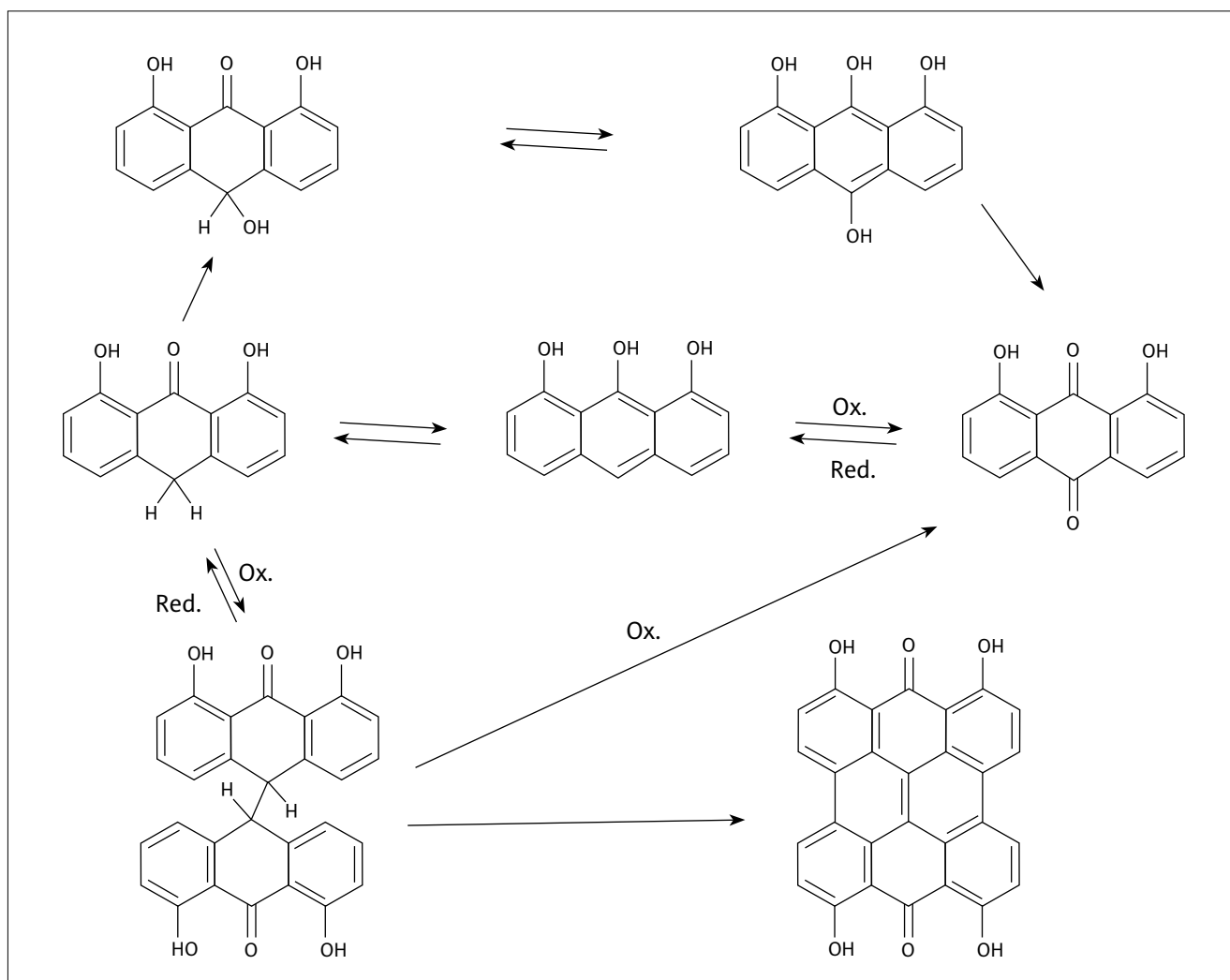
W wyniku przeprowadzonych badań okazało się, że pochodne antrachinonów mogą znaleźć



Rycina 2. Pochodne antrachinonów występujące w roślinach

zastosowanie w walce z HIV. HIV jest retrowirusem zawierającym dwie identyczne nici RNA, które umieszczone są w białkowym kapsydzie otoczonym membranową otoczką zbudowaną z glikoprotein [8]. Z uwagi na brak skutecznego leku przeciw AIDS i na powiększającą się populację zakażoną HIV, podejmuje się próby opracowania nowych, aktywniejszych leków. Prowadzone badania zmierzają do uzyskania inhibitorów integrazy HIV-1. W 1996 roku Farnet i wsp. opublikowali wyniki badań, w których wykazali, że skutecznymi inhibitorami integrazy są m.in. pochodne antrachinonów – alizaryna i purpuryna. Pochodne antrachinonów wykazywały aktywność przeciwko wyizolowanej integracie, a także hamowały aktywność przedintegracyjnego kompleksu PIC (*Pre-Integration Complex*) [9].

Antrachinony wykazują szeroką aktywność biologiczną, której pewne aspekty, m.in. działanie przeczyszczające, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe są już wykorzystywane w farmakoterapii. Obecnie antrachinony testowane są jako leki przeciwmalaryczne, przeciwwirusowe i przeciwgrzybicze (są one na różnym etapie oceny, niektóre z nich na etapie badań klinicznych).



Rycina 3. Przemiany antrachinonów w jelicie grubym [10]

Pochodne antrachinonów znalazły również zastosowanie w chemioterapii nowotworów, czego przykładem są antybiotyki antracyklinowe, w cząsteczkach których można wyróżnić szkielet antrachinonu (**rycina 5**).

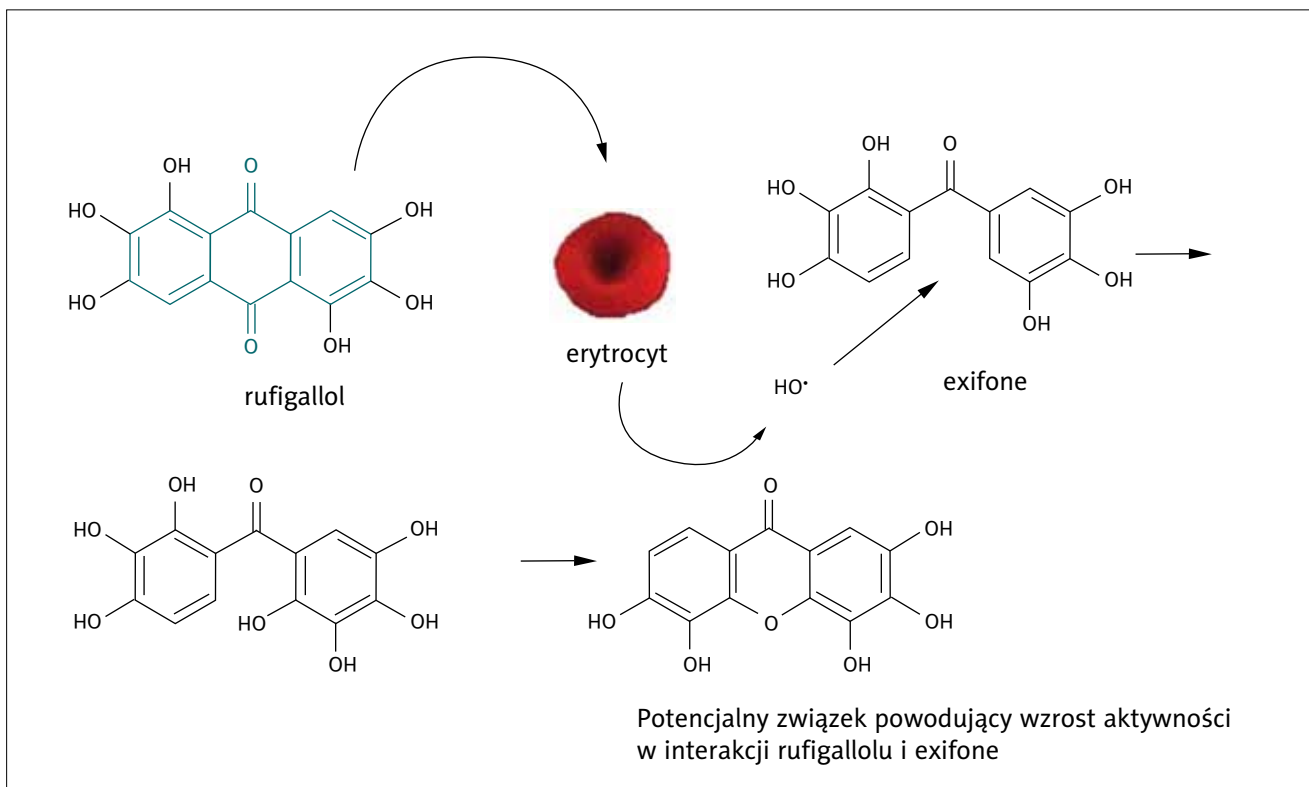
Antybiotyki antracyklinowe są grupą leków przeciwnowotworowych otrzymywanych na drodze syntezy, bądź mogą być izolowane ze szczepów *Streptomyces spp.* Mechanizm ich działania jest wielokierunkowy. Głównie polega na hamowaniu działania topoisomerazy II, której aktywność jest największa w szybko dzielących się komórkach nowotworowych. Enzym ten jest odpowiedzialny, podobnie jak topoisomeraza I, za kontrolę i zachowanie struktury DNA. W odróżnieniu od topoisomerazy I, która przecina jedną nić, topoisomeraza II może przecinać dwie nici i wymaga dostarczenia energii z ATP. Antybiotyki antracyklinowe mogą

generować wolne rodniki, które działają przeciwnowotworowo, ale mogą również powodować toksyczne efekty uboczne. Ponadto związki te reagują z błoną komórkową, uszkadzając jej funkcje i wywierają bardzo groźne działanie niepożądane, np. kardiotoxyczność [10, 11]. Morfologicznie w mięśniu sercowym można stwierdzić ubytek miofibrili, wakuolizację siateczki sarkoplazmatycznej i powiększenie mitochondriów. Zmiany te powodują wzrost napięcia mięśnia sercowego, co prowadzi do jego szybszego męczenia się i niewydolności [12]. Niestety komórki nowotworowe potrafią wykształcić oporność przeciwko antracyklinom, w wyniku transportu leku z komórki poprzez swoiste proteiny, obniżenie ekspresji genu topoisomerazy II, łączenia leku z glutationem lub wzrostu poziomu protein szoku termicznego [13].

Antybiotyki antracyklinowe możemy podzielić na dwie generacje:

- I generacja – daunorubicyna, doksorubicyna,
- II generacja – aklarubicyna, epirubicyna, idarubicyna, zorubicyna, pirarubicyna, mitoksantron (**rycina 6**) [5].

Pochodne antrachinonów znalazły również zastosowanie w chemioterapii nowotworów, czego przykładem są antybiotyki antracyklinowe, w cząsteczkach których można wyróżnić szkielet antrachinonu. Antybiotyki antracyklinowe są grupą leków przeciwnowotworowych otrzymywanych na drodze syntezy, bądź mogą być izolowane ze szczepów *Streptomyces spp.*

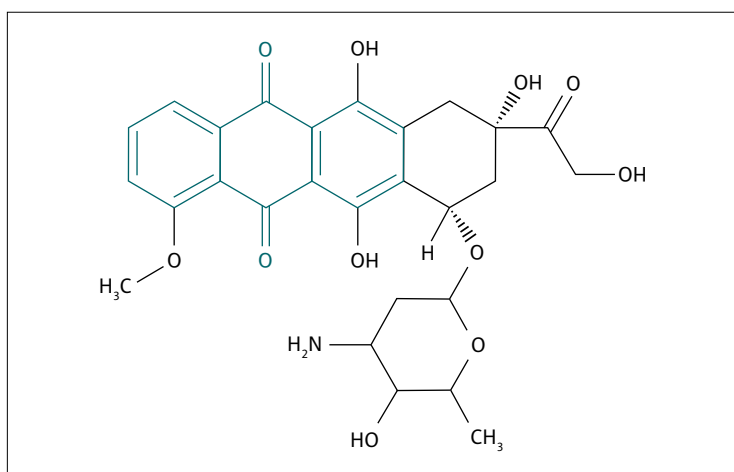


Rycina 4. Powstawanie potencjalnego związku przeciwmalarycznego w interakcji rufigallolu i exifone

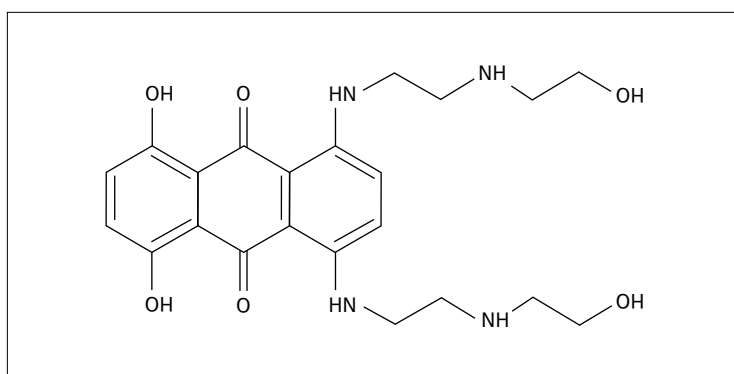
Aktualnie prowadzi się szeroko zakrojone badania mające na celu otrzymanie związku, który zapewniłby, oczekiwane od tego rodzaju leku, większe bezpieczeństwo stosowania. Alternatywą może być interkalacja DNA przez pochodną sulfonową antrachinonu. Haruna i wsp. wykazali w 2006 roku, że pochodne sulfonowe antrachinonu (**rycina 7**) naświetlane *in vitro*, alkilują guaninę w nici DNA, powodując jego zniszczenie [14].

Inną potencjalną możliwością leczenia chorób nowotworowych jest alkilacja nici DNA w wyniku naświetlania połączeń antrachinonowych z oligonukleotydami. Podczas naświetlania hodowli komórkowej światłem z zakresu bliskiego nadfioletu, 15-nukleotydowy fragment związany z cząsteczką antrachinonu, łączył się selektywnie z zasadami pirymidynowymi DNA (**rycina 8**) [15].

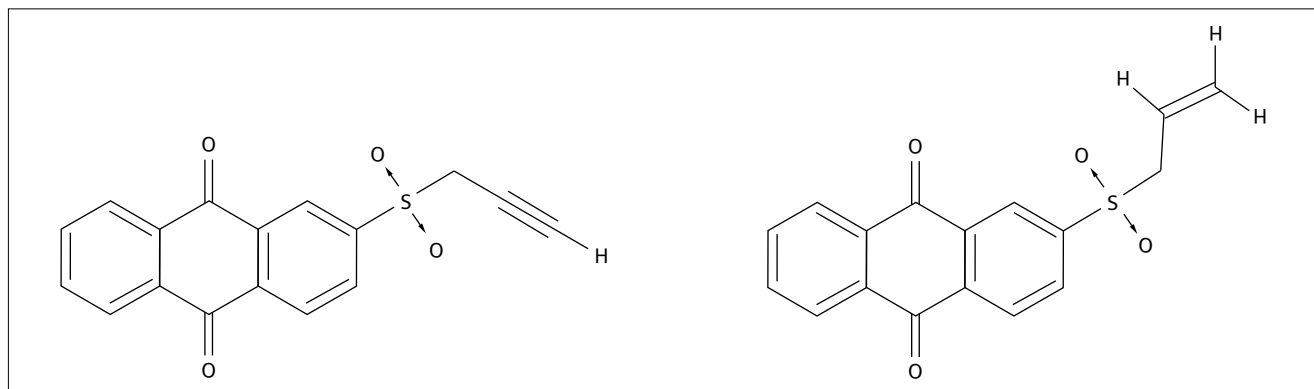
Ciekawą strategią leczenia choroby nowotworowej może być hamowanie aktywności wirusa Epstein-Barr'a, który jest przyczyną mononukleozy u dzieci i młodzieży w okresie dojrzewania. Stwierdzono jego obecność w anaplastycznym raku jamy nosowogardłowej. Wirus Epstein-Barr'a należy do rodziny wirusów opryszczki, zawiera dwuniciowe DNA. Do wnętrza komórki dostaje się poprzez łączenie się z glikoproteinami receptora CD 21 B-limfocytów [16]. Wirus po infekcji może być nieaktywny, a po jego aktywacji ulegają ekspresji geny, które są powodem wzmożonej proliferacji i inhibicji apoptozy (programowanej śmierci komórki) [17]. Wykazano,



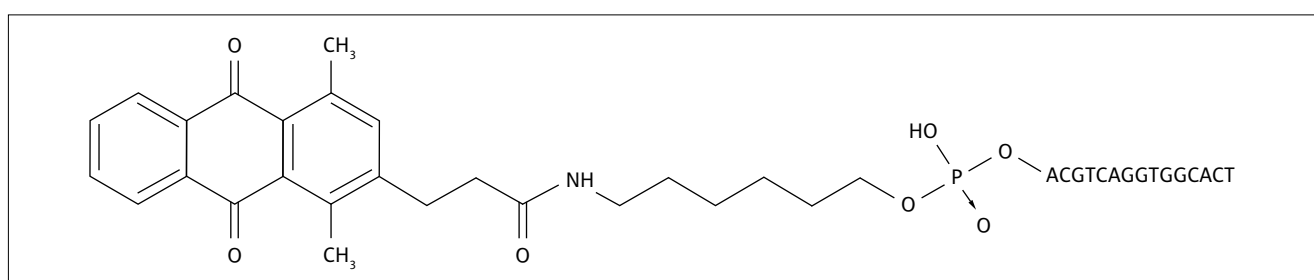
Rycina 5. Doksorubicyna



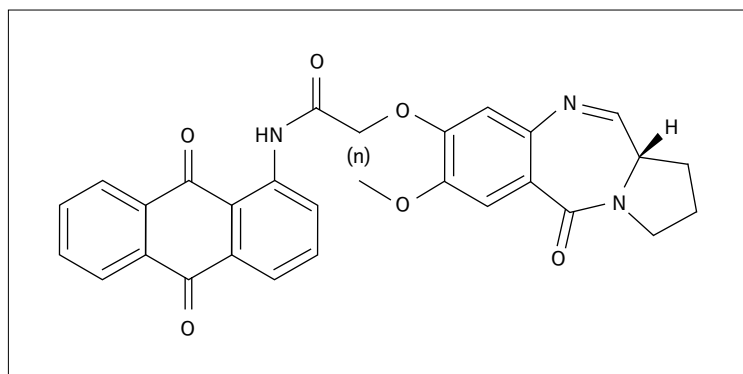
Rycina 6. Mitoksantron



Rycina 7. Pochodne sulfonowe antrachinonu badane przez Harunę i wsp.



Rycina 8. Antrachinon połączony z oligonukleotydem



Rycina 9. Połączenie pirolo[2,1-c]benzodiazepiny oraz 1-aminoantrachinonu

że pochodne hydroksylowe antrachinonu, w tym pochodne emodyny, wywierają hamujący wpływ na aktywację wirusa Epstein-Barr'a [18, 19]. Innymi przykładami połączeń o aktywności przeciwnowotworowej, są benzodiazepiny z grupy pochodnych pirolo[2,1-c]benzodiazepiny oraz 1-aminoantrachinonu, wytwarzane przez *Streptomyces spp.* Równocześnie tego rodzaju połączenia udało się otrzymać na drodze syntezy chemicznej Kamal'owi i wsp. (rycina 9) [20].

Antrachinony dają możliwość poszukiwania substancji o potencjalnym zastosowaniu w chemoprewencji nowotworów. Alizaryna i emodyna hamują peroksydację lipidów, wykazując aktywność na poziomie α -tokoferolu. W doświadczeniach na komórkach mięśnia sercowego szczura udowodniono, że mechanizm działania alizaryny polega na zmiataniu

wolnych rodników, emodyna zaś hamuje fazę propagacji wolnych rodników [21]. W innych badaniach stwierdzono aktywność cytotoksyczną aloeemodyny i emodyny wobec komórek płaskokomórkowego raka jamy ustnej HSC-2 i linii komórek nowotworu ślinianek HSG [22].

Otrzymano: 2009.11.24 · Zaakceptowano: 2009.12.25

Piśmiennictwo

1. Srinivas G, Babykutti S, Sathiadevan P.P., Srinivas P.: Molecular mechanism of emodin action: transition from laxative ingredient to an antitumor agent. *Med. Res. Rev.* 2007, 27: 591–608.
2. Buono R.A., Oliveira A.B., Piva E.A.S.: Anatomy, Ultrastructure and Chemical Composition of Food Bodies of *Hovenia dulcis* (Rhamnaceae). *Annals of Botany* 2008, 101: 341–348.
3. Pawłowska A.M., Camangi F., Bader A., Braca A.: Flavonoids of *Zizyphus jujuba* L. and *Zizyphus spina-christi* (L.) Willd (Rhamnaceae) fruits. *Food Chem.* 2009, 112: 858–862.
4. Yan D., Ma Y., Shi R., Xu D.: Zhang N.: Pharmacokinetics of anthraquinones in Xiexin decoction and in different combinations of its constituent herbs. *Phyt. Res.* 2009, 23: 317–323.
5. Perchellet E.M., Magill M.J., Huang X., Dalke D.M., Hua D.H., Perchellet J.P.: 1,4-Anthraquinone: an anticancer drug that blocks nucleoside transport, inhibits macromolecule synthesis, induces DNA fragmentation, and decreases the growth and viability of L1210 leukemic cells in the same nanomolar range as daunorubicin *in vitro*. *Anticancer Drugs* 2000, 11: 339–352.
6. Manojlovic N.T., Solujic S., Sukdolak S., Milosev M.: Antifungal activity of *Rubia tinctorum*, *Rhamnus frangula* and *Caloplaca cerina*. *Fitoterapia* 2005, 76: 244–246.
7. Winter R.W., Cornell K.A., Johnson L.L., Ignatshchenko M., Hinrichs D.J., Riscoe M.K.: Potentiation of the Antimalarial Agent Rufigallol. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996, 40: 1408–1411.
8. Eksborg S., Palm C., Bjork O.: A comparative pharmacokinetic study of doxorubicin and 4'-epi-doxorubicin in children with acute lymphocytic leukemia using a limited sampling procedure. *Anti. Cancer Drugs* 2000, 11: 129–136.

9. Farnet C.M., Wang B., Lipford J.R., Bushman F.D.: Differential inhibition of HIV-1 preintegration complexes and purified integrase protein by small molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996, 93: 9742–9747.
10. Kersting G., Tzvetkov M.V., Huse K., Kulle B., Hafner V., Brockmüller J., Wojnowski L.: Topoisomerase II beta expression level correlates with doxorubicin – induced apoptosis in peripheral blood cells. *Nanyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2006, 374: 21–30.
11. Cortés-Funes H., Coronado C.: Role of anthracyclines in the era of targeted therapy. *Cardiovasc. Toxic.* 2007, 7: 56–60.
12. Pawłowska J., Tarasiuk J., Wolf C.R., Paine M.J., Borowski E.: Differential ability of cytostatics from anthraquinone group to generate free radicals in three enzymatic systems: NADH dehydrogenase, NADPH cytochrome P450 reductase, and xanthine oxidase. *Oncol. Res.* 2003, 13: 245–252.
13. Jang D.S., Lee G.Y., Kim Y.S., Lee Y.M., Kim C.S., Yoo J.L., Kim J.S.: Anthraquinones from the seeds of *Cassia tora* with inhibitory activity on protein glycation and aldose reductase. *Biol. Pharm. Bull.* 2007, 30: 2207–2210.
14. Haruna K., Kanazaki H., Tanabe K., Dai W., Nishimoto S.: Effects of structural modification on the DNA binding properties and photo-induced cleavage reactivity of propargylic sulfones conjugated with an anthraquinone structure. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14: 4427–4432.
15. Nessler F., Simar-Meintieres S., Ficheux H., Marzin D.: Aloe-emodin-induced DNA fragmentation in the mouse in vivo comet assay. *Mut. Res.* 2009, 678: 13–19.
16. Huang Q., Lu G., Shen H.M., Chung M.C., Ong C.N.: Anticancer properties of anthraquinones from rhubarb. *Med. Res. Rev.* 2007, 27: 609–630.
17. He Z.H., He M.F., Ma S.C., But P.P.: Anti-angiogenic effects of rhubarb and its anthraquinone derivatives. *J. Ethnopharm.* 2009, 121: 313–327.
18. Koyama J., Inoue M., Morita I., Kobayashi N., Osakai T., Nishino H., Tokuda H.: Correlation between reduction potentials and inhibitory effects on Epstein-Barr virus activation by emodin derivatives. *Cancer Lett.* 2006, 241: 263–267.
19. Koyama J., Morita I., Tagahara K., Ogata M., Mukainaka T., Tokuda H., Nishino H.: Inhibitory effects of anthraquinones and bianthraquinones on Epstein-Barr virus activation. *Cancer Lett.* 2001, 170: 15–18.
20. Kamal A., Ramu R., Khanna G.B.R., Saxena A.K., Shanmugavel M., Pandita R.M.: Pyrrolo[2,1-c]benzodiazepine-anthraquinone conjugates. Synthesis, DNA binding and cytotoxicity. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 14: 4907–4909.
21. Godard S., Slacanin I., Viret O., Gindro K.: Induction of defence mechanisms in grapevine leaves by emodin- and anthraquinone-rich plant extracts and their conferred resistance to downy mildew. *Plant Physiol. Biochem.* 2009, 47: 827–837.
22. Esteves-Souza A., Figueiredo D.V., Esteves A., Camara C.A., Vargas M.D., Pinto A.C., Echevarria A.: Cytotoxic and DNA-topoisomerase effects of lapachol amine derivatives and interactions with DNA. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2007, 40: 1399–1402.