

Received: 20.07.2017
Accepted: 30.01.2018
Published: 27.08.2018

Ksantony jako związki naturalne o szerokiej aktywności biologicznej

Xanthones as natural compounds with a wide spectrum of biological activity

Paulina Borzdziłowska, Ilona Bednarek

Zakład Biotechnologii i Inżynierii Genetycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

W pierwotnych kulturach, w tym kulturze Dalekiego Wschodu, medycyna kryje w sobie wierzenia i przesady, przekazywane z pokolenia na pokolenie, o działaniu i właściwościach substancji zawartych w roślinach, ziołach, czy przyprawach. Nauka bardzo często korzysta z tzw. wiedzy tradycyjnej. Obserwacja życia codziennego i zwyczajów ludzi z tej kultury stały się punktem wyjścia do rozpoczęcia badań nad roślinami z rodziny *Clusiaceae* Lindl. Substancje zawarte w różnych częściach tych roślin są stosowane, jako wyjątkowo cenne leki o działaniu przeciwzapalnym, przeciwgorączkowym, przeciw pasożytniczym, przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybiczym oraz przeciwnowotworowym. Liczne badania doprowadziły do wyizolowania związków o różnorodnych właściwościach i zastosowaniach, nazwanych ksantonami. Jest to zróżnicowana grupa, w której można wyróżnić ksantony pochodzenia naturalnego oraz syntetyczne pochodne. Ksantony dzieli się ze względu na budowę chemiczną i sposób syntezy pierścienia chemicznego. W celu prowadzenia szczegółowych badań, jak również oceny zależności aktywności biologicznej od budowy strukturalnej tych związków, powstaje wiele nowych pochodnych syntetycznych ksantonu. Do najbardziej popularnych ksantonów naturalnych zalicza się α -mangostynę oraz kwas gambogowy. Ksantony badane są pod różnym kątem, jednak najważniejszą ich właściwością jest duża aktywność przeciwnowotworowa. Różny mechanizm działania pochodnych ksantonu oraz ograniczona liczba działań niepożądanych dają duże nadzieje na wykorzystanie ksantonów w terapii przeciwnowotworowej, jako leków stosowanych w monoterapii lub jako substancji wspomagających dotychczasową chemioterapię.

Słowa kluczowe:

ksantony • α -mangostyna • kwas gambogowy • aktywność przeciwnowotworowa

Summary

One of the fields of research involving new substances with potential therapeutic effects is folk medicine. In indigenous cultures, including Far Eastern culture, medicine is based on beliefs and superstitions, passed down from generation to generation, concerning the effects of certain substances contained in plants, herbs or spices. Science very often uses traditional knowledge as a source of information. Observation of everyday life and customs of this culture became the starting point for this research on the plants of the family *Clusiaceae* Lindl. Substances included in the different parts of these plants are used as anti-inflammatory, antipyretic, antiparasitic, antimicrobial, antifungal and anti-cancer drugs. Many studies have led to the isolation of compounds with different properties and uses, called xanthones. It is an interesting group which can be divided into natural and synthetic xanthone derivatives. On the other hand, xanthones are divided by the chemical structure and chemical ring synthesis. Many new xanthone derivatives are produced to evaluate the dependence of biological activity on the

	chemical structure of these compounds. The most popular natural xanthonones are α -mangostin and gambogic acid. Xanthonones are tested in various aspects, but their most important feature is their strong antitumor activity. The distinct mechanism of action of xanthone derivatives and the limited number of side effects give great hope for the use of xanthonones in anticancer therapy, as monotherapy drugs or as substances that support current chemotherapy.
Keywords:	xanthonones • α-mangostin • gambogic acid • antitumor activity
GICID	01.3001.0012.3277
DOI:	10.5604/01.3001.0012.3277
Word count:	8031
Tables:	–
Figures:	5
References:	66

Adres autorki: mgr Paulina Borzdziłowska, Zakład Biotechnologii i Inżynierii Genetycznej SUM, ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec; e-mail: paulina.borzdziłowska@med.sum.edu.pl

Wykaz skrótów: **AIF** – czynnik indukujący apoptozę (apoptosis inducing factor); **AP1** – czynnik transkrypcyjny (activating protein-1); **ATP** – adenozylo-5'-trifosforan (adenosine triphosphate); **CDK** – kinaza cyklinozależna (cyclin-dependent kinase); **COX** – cyklooksygenaza (cyclooxygenase); **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein); **c-Src** – protoonkogen Src (proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src); **DMXAA** – kwas 5,6-dimetylo-ksanten-9-on-octowy (5,6-dimethyl-9-oxo-9H-xanthene-4-acetic acid); **FAK** – kinaza procesu ogniskowej adhezji (focal adhesion kinase); **HAT** – transfer atomów wodoru (hydrogen atom transfer); **IL** – interleukina (interleukin); **iNOS** – indukowana syntaza tlenu azotu (inducible nitric oxide synthases); **JNK** – kinaza białka c-Jun (c-Jun N-terminal kinase); **MCP-1** – białko chemotaktyczne monocytów (monocyte chemoattractant protein-1); **MDM2** – ligaza Mdm2 (E3 ubiquitin-protein ligase Mdm2); **MMP** – metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (matrix metalloproteinases); **MRSA** – gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*); **NF- κ B** – jądrowy czynnik transkrypcyjny (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); **PAF** – czynnik aktywujący płytki krwi (platelet-activating factor); **PGE₂** – prostaglandyna E₂ (prostaglandin E₂); **RZS/RA** – reumatoidalne zapalenie stawów (rheumatoid arthritis); **SPLET** – sekwencyjny transfer elektronów strat protonowych (sequential proton loss electron transfer); **TFR1** – receptor transferyny 1 (transferrin receptor 1); **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor- α); **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor); **VEGFR2** – receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego 2 (receptor for vascular endothelial growth factor-2); **VRE** – wankomycynooporne bakterie *Enterococci* (vancomycin resistant *Enterococci*).

POCHODZENIE I CHARAKTERYSTYKA KSANTONÓW

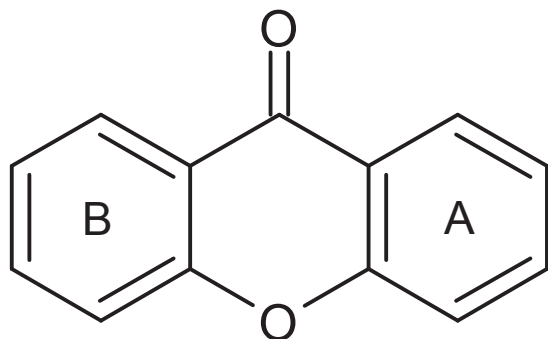
W świecie, w którym bardzo dużo uwagi poświęca się zdrowej żywności i kładzie nacisk na codzienną zbilansowaną dietę, pojęcie „superowoców” nabiera ogromnego znaczenia i z pewnością przyciąga uwagę. Podanie prostej definicji, czym jest superowoc, rodzi pewne problemy. W 2013 r. podczas sympozjum poświęconemu temu tematowi, naukowcy podjęli próbę dokładnego zdefiniowania tego pojęcia. Według obecnie obowiązującej definicji superowoc to owoc, który spełnia dwa kryteria: musi zawierać podstawowe wartości odżywcze oraz dodatkowe wartości charakterystyczne dla danego owocu. Definicja nie uwzględnia aktywności antyoksydacyjnych owoców, gdyż naukowcy zdają sobie sprawę, iż mimo niewątpliwej korzyści antyoksydacyjnej, owoce mogą przynieść również inne potencjalne korzyści zdrowotne, mimo braku właściwości antyoksydacyjnych [7].

Do superowoców zaliczane są m.in. owoce z drzew rodziny okrzętnicowatych i dziurawcowatych (*Clusiaceae* vel *Guttiferae*). Rodzinę tworzy wiele gatunków z rodzaju mangostan (*Garcinia*) m.in. *G. dulcis*, *G. cowa*, *G. atrovirens*, *G. hanburyi*, *G. bancana*, *G. hombroniana*. Wszystkie owoce gatunku *Garcinia* są bogate w bioaktywne związki, takie jak: flawonoidy, polifenole, benzofenole i witaminy. Prawdopodobnie jednym z najbardziej rozpowszechnionym i obecnie również najdokładniej zbadanym gatunkiem jest mangostan właściwy (*Garcinia mangostana*). Jest to tropikalne, zielone drzewo, w Tajlandii zwane „królową owoców”. Występuje także w Indii, Malezji, Filipinach i na Sri Lance [13]. Od wielu lat ludzie południowo-wschodniej Azji wykorzystują mangostan do produkcji orzeźwiającego soku. Poza walorami smakowymi owoce i inne części tej rośliny są wykorzystywane w medycynie ludowej. Od wieków znane są jej właściwości m.in. przeciwzapalne, przeciwpasożytni-

cze, czy przeciwgorączkowe. Używana jest również, jako środek przeciwbólowy, antyseptyczny oraz w leczeniu zmian skórnych [42].

W Chinach, medycyna ludowa wykorzystuje owoce *Garcinia hanburyi*. Zaliczane również do grupy superowoców, mają wyjątkowo dużą aktywność biologiczną. Wiecznie zielone drzewo *Garcinia hanburyi*, naturalnie występujące w lasach deszczowych, osiąga wysokość do 15 m i wydziela żółtą żywicę. Kwiaty rosną w klastrach lub samotnie i są jasnożółte o intensywnym zapachu. Owoce są małe, o średnicy 2-3 cm. Drzewa mangostanu znalazły zastosowanie także w sztuce i nauce. Sproszkowana złota żywica pochodząca z *Garcinia hanburyi* używana była we Wschodniej Azji już w VIII w. Do Europy przybyła między XV a XVI wiekiem i była wykorzystywana głównie, jako materiał barwiący dla flamandzkich malarzy. Badania potwierdziły, iż w obrazie Rembrandta znajduje się pigment ze sproszkowanej złotej żywicy. Zarówno *Garcinia mangostana*, jak i *Garcinia hanburyi* od wieków są wykorzystywane w medycynie ludowej, m.in. w infekcjach skórnych, ranach i skaleczeniach. Stosowane są w biegunkach, alergiach pokarmowych i wymiotach oraz bólach brzucha, a także w przeziębieniach, gorączce, czy artretyzmie. Badania potwierdziły, iż są bogatym źródłem witamin B1, B2, C, taniny, polifenoli, ale co najważniejsze w nowe związki nazwane ksantonami.

Ksantony (z greckiego – kolor żółty), to grupa heterocyklicznych, trójpierścieniowych związków. Mają strukturę dibenzeno- γ -pironu, która jest podobna do obecnego w flawonoidach γ -pirolu; na ryc. 1 podano ogólny wzór ksantonów. Jako bardzo zróżnicowana grupa wykazują wielokierunkowe działanie biologiczne i lecznicze. Ich aktywność jest ściśle uzależniona od struktury poszczególnych związków i obecności lub braku dodatkowych grup pobocznych w podstawowym szkielecie [43]. Ksantony mają tysiące swoich pochodnych i naukowcy wciąż syntetyzują nowe związki oparte na ich podstawowej strukturze. Fundamentalny szkielet zawiera wiele potencjalnych miejsc podstawień. Najczęściej do modyfikacji używa się grupy hydroksylowej, metoksylowej oraz prenylowej [61]. Jako przykład może posłużyć wprowadzenie ugrupowania heteroarylohydrazonometrylowego



Ryc. 1. Ogólny wzór strukturalny ksantonów

w podstawową strukturę ksantonu, które umożliwiło utrzymanie nowego związku o działaniu antyproliferacyjnym [53].

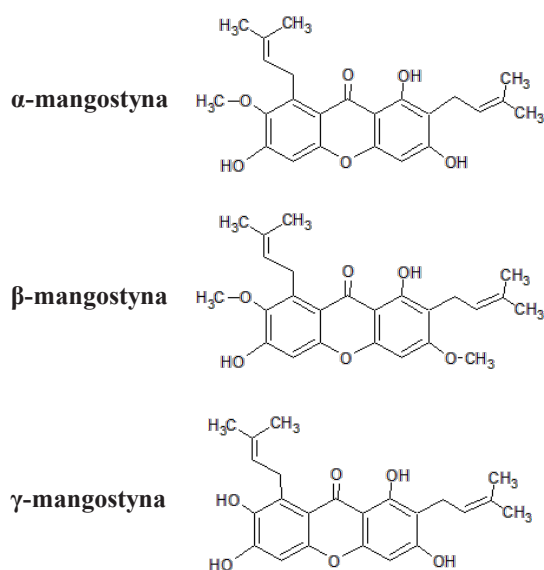
PODZIAŁ KSANTONÓW

W celu uporządkowania bardzo zróżnicowanej grupy związków przyjęto dwa podziały: ze względu na pochodzenie ksantonów wg Na [36], na związki naturalne i syntetyczne. Do najpopularniejszych ksantonów pochodzenia naturalnego należą, wyizolowane z mangostanu właściwego (*Garcinia mangostana*): α -mangostyna, β -mangostyna i γ -mangostyna (ryc. 2) oraz kwas gambogowy pochodzący z *Garcinia hanburyi*. Drugi podział według Pouli i Marakos [43], ze względu na budowę chemiczną i sposób syntezy pierścienia chemicznego. Wyróżnia się cztery podstawowe grupy: furanoksantony, pyranoksantony, ksantony skondensowane z pierścieniami aromatycznymi lub heteroaromatycznymi oraz ksantony klatkowe [36, 42, 43].

KSANTONY POCHODZENIA NATURALNEGO

Naturalne ksantony są izolowane głównie z roślin należących do rodzin: goryczkowatych (*Gentianaceae*), morwowatych (*Moraceae*), dziurawcowatych (*Guttiferae*), krzyżownicowatych (*Polygalaceae*) oraz motylkowatych (*Leguminosae*), a także grzybów i porostów [61]. Jako przykład grzyba, z którego wyizolowano ksanton o szerokim zastosowaniu można podać *Monodictys putredinis*. Pozyskany z niego związek wykazuje działanie przeciwnowotworowe oraz hamuje aktywność izoenzymu cytochromu P450 odpowiedzialnego za przekształcanie ksenobiotyków do karcynogenów [36].

Wśród wielu ksantonów pochodzenia naturalnego zidentyfikowano związki o zróżnicowanym działa-



Ryc. 2. Wzory strukturalne α -mangostyny, β -mangostyny i γ -mangostyny

niu. *Polygala caudata*, z rodziny krzyżownicowatych, to roślina wykorzystywana od lat w chińskiej medycynie ludowej jako środek uspokajający, a także wspomagający procesy uczenia i zapamiętywania. Ksantony izolowane z tego gatunku działają przeciwdrgawkowo i antyepileptycznie. Euksanton, główny związek pozyskiwany z tej rośliny, hamuje wzrost komórek neuroblastomy *in vitro* oraz indukuje różnicowanie komórek linii Neuro-2A (linia mysich komórek macierzystych mózgu) w dojrzałych neuronach. Takie cechy wskazują na jego możliwe wykorzystanie w przyszłej terapii przeciwnowotworowej, jako naturalnego induktora hamującego wzrost nerwiaka zarodkowego [32]. Ksantony z niebielistki (*Swertia davidi* Franch), chronią komórki śródbłonka naczyń przed uszkodzeniem oraz adhezją monocytów. Zmniejszają stężenie białka chemotaktycznego monocytów (MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1) [23]. Powszechnie znanym ksantonem jest oprócz tego psorospermina o szerokim zakresie działania. Wyizolowana z afrykańskiego drzewa *Psorospermum febrifugum* (rodzina dziurawcowatych) ma właściwości przeczyszczające, neutralizuje toksyny, jak również wykorzystywana jest w leczeniu trądu [43].

SYNTEZYCZNE POCHODNE KSANTONU

Budowa strukturalna ksantonu jest bardzo interesująca, jej liczne modyfikacje, przez podstawienia różnych grup w odmiennych miejscach, dają ogromne możliwości zmiany ich aktywności biologicznej. Wprowadzenie zmian w fundamentalną strukturę umożliwia wpływ na działanie i punkty docelowe ksantonów. Tym samym zwiększając skuteczność ich działania.

Podobnie jak naturalne ksantony, także ich odpowiedniki syntetyczne wykazują liczne istotne funkcje. Niektóre z nich mają np. aktywność antyoksydacyjną. Przez wpływ na oksydazę ksantynową i wolne rodniki, przyczyniają się do indukcji apoptozy oraz hamowania cyklu komórkowego [10]. Nowo syntetyzowane związki mogą wykazywać również właściwości przeciwdrgawkowe, co daje nadzieję stosowania ich jako nowych leków przeciwpadaczkowych. Dzięki silnej aktywności biologicznej, a jednocześnie niewielkiej neurotoksyczności stają się idealnym lekiem [33]. Ksantony charakteryzują się ponadto szerokim zakresem działania w chorobach sercowo-naczyniowych, które są poważnym problemem. Obecne leki są wprawdzie skuteczne, jednak cechuje je wielość działań niepożądanych. Z tego powodu wciąż poszukuje się lepszych leków kardiologicznych. Pochodne ksantonów z grupą aminoalkoholową wykazują korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, budząc nadzieję chorych [34]. Nowe pochodne pomagają hamować agregację płytek, zapobiegają m.in. zakrzepicy, arteriosklerozie, czy nawet zawałowi serca. Wiele syntetycznych ksantonów wykazuje działanie hipotensyjne i wazorelaksacyjne. Odkryte pochodne badano na modelach szczurzych z nadciśnieniem tętniczym i wszystkie związki odznaczały się działaniem obniżającym ciśnienie [55].

Ksantony, ze względu na mały rozmiar oraz płaską strukturę, są uważane za doskonałe interkalatory DNA. Jest to ich niezwykła cecha, która nadaje im aktywność przeciwnowotworową. Powodują uszkodzenia DNA, hamują podział komórki nowotworowej prowadząc do jej śmierci. Jednym z najlepiej zbadanych syntetycznych ksantonów jest DMXAA, czyli kwas 5,6-dimetylo-ksanten-9-on-4-octowy. Przejawia aktywność przeciwnowotworową przez wpływ na unaczynienie nowotworu. Zatrzymanie przepływu krwi przez guzy nowotworowe znacząco hamuje ich wzrost i rozwój. DMXAA działa podobnie jak czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α – tumor necrosis factor α), przy czym wykazano jego znacznie silniejszy wpływ na komórki. Masa cząsteczkowa DMXAA jest mała (282,29 g/mol), dzięki czemu lepiej dyfunduje do komórek nowotworowych, a tym samym zwiększa swoje działanie [49].

FURANOKSANTONY

Uwzględniając budowę chemiczną ksantonów, Pouli i Marakos [43] wyróżnili dużą grupę furanoksantonów. Wśród niej rozróżnili cztery podgrupy: psorospermina i jej naturalne i syntetyczne pochodne, bisfuranoksantony, analogi kwasu octowego oraz inne naturalne występujące furanoksantony. Przykłady związków należących do grupy furanoksantonów przedstawiono na ryc. 3.

Najbardziej znanym furanoksantonem jest psorospermina, pochodzi z afrykańskiego drzewa *Psorospermum febrifugum* (*Guttiferae*). Roślina od lat jest stosowana w medycynie ludowej w leczeniu trędowatych oraz zatruciach toksynami. Psorospermina, jako bogaty i aktywny związek, wykazuje wyjątkowo różnorodne działania cytotoksyczne w stosunku do różnych nowotworowych linii komórkowych. Ważny mechanizm jej działania opiera się na bezpośrednim oddziaływaniu z DNA. Interkalacja do materiału genetycznego powoduje pęknięcia w podwójnej helisie i tworzenie wiązań krzyżowych DNA-białko. Dodatkowo jej działanie jest wzmocnione przez wpływ na topoizomerazę II [43].

Poza psorosperminą istnieje jeszcze bardzo liczna grupa naturalnie występujących furanoksantonów o szerokim zastosowaniu i aktywności biologicznej. Z korzeni *Cratogeomys formosum* (*Guttiferae*) pozyskano furoksantony A, B i C. Stosowane w tajskiej medycynie w biegunkach i zatruciach pokarmowych okazały się silnym środkiem cytotoksycznym. Badania wykazały, że największą siłą działania wykazuje furoksanton C [4]. „Chuan-po-shi”, pod taką nazwą w tradycyjnej chińskiej medycynie stosowany jest inny znany ksanton IAX, wyizolowany z żółtnicy (*Cudrania cochinchinensis*, *Moraceae*). Korzenie tej rośliny znalazły zastosowanie w rzeźączce, reumatyzmie, żółtaczce, czy bólach miesiączkowych. IAX ma również właściwości przeciwbakteryjne i co najważniejsze, wykazuje aktywność cytotoksyczną, a także wpływa hamująco na powstawanie przerzutów. Blokują również proces inwazji, który jest odpowiedzialny za rozprze-

strzelenie się komórek nowotworowych w organizmie człowieka przez wpływ na metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej 2 i 9 (MMP – matrix metalloproteinases) [54].

Do furanoksanonów zalicza się także tzw. octanowe analogi ksantionów – głównie pochodne syntetyczne. Nowo powstające związki mają coraz silniejszy cytotoksyczne działania. Na przykład kwas ksantion-9-on-4 octowy ma większą aktywność biologiczną w stosunku do swojego macierzystego związku, również syntetycznego kwasu flawono-8 octowego. Jak dotąd najsilniejszym syntetycznym ksantionem o działaniu przeciwnowotworowym okazał się DMXAA [43].

PYRANOKSANTONY

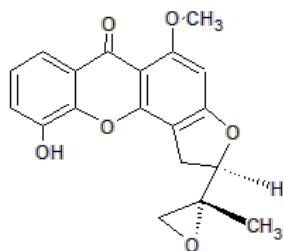
Podstawą do uzyskania ksantionów klasyfikowanych do grupy syntetycznych pyranoksanonów jest akronycyna. Wzór akronycyny, jako przykładu ksantionu pochodzącego z tej grupy przedstawia ryc. 4. Pierwotnie wyizolowana z drzewa rodziny rutowatych (*Rutaceae*), *Acronychia baueri*, rosnącego w Australii. Mechanizm jej działania nie jest do końca poznany, prawdopodobnie opiera się na interkalacji związku do DNA lub tworzeniu niekwa-

lencyjnego wiązania stabilizującego podwójną helisę przed denaturacją. Akronycyna jest słabo rozpuszczalna w wodzie, co stwarza duży problem jej stosowania, jako leku pozajelitowego. W związku z tym, poszukiwane są liczne modyfikacje chemiczne o podobnych właściwościach cytotoksycznych, ale lepszej dostępności biologicznej. Przekształcenia akronycyny polegają na wprowadzeniu różnych dodatkowych podstawników w łańcuchy boczne. Nowo powstające udoskonalane pochodne cechuje silniejsze działanie cytotoksyczne oraz przeciwnowotworowe, głównie przez wpływ na cykl komórkowy [43].

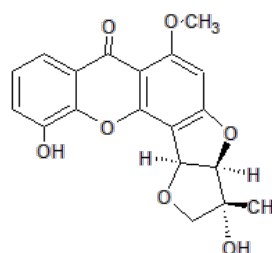
Wiele pyranoksanonów wyizolowano z roślin należących m.in. do dziurawcowatych – *Cratoxylum formosum*, *Tovomita brevistaminea*, *Cratoxylum sumatranum*; morwowatych – *Cudrania tricuspidata*; okretnicowatych – *Garcinia mangostana*, *Symphonia globulifera*. Wyizolowane związki badano na różnych liniach komórkowych, w których utrzymywały dużą aktywność cytotoksyczną i przeciwnowotworową. Z szeroko rozpowszechnionego w tropikach drzewa rodzaju gumiak, *Calophyllum inophyllum*, pozyskano ksantion o angielskiej nazwie inophyllum, który w medycynie chińskiej był wykorzystywany w reumatyzmie, chorobach oczu oraz stanach zapal-

FURANOKSANTONY

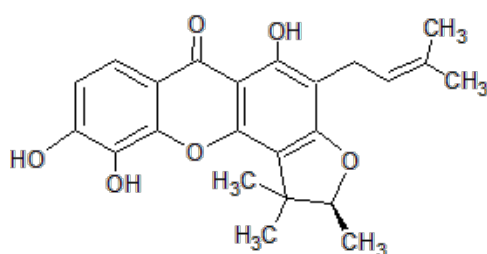
Psorospermina



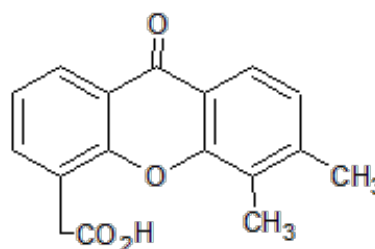
Bisfuranoksanony – Psorofebrin



Naturalnie występujące furanoksanony – Formoksanon C



Analogi kwasu octowego – DMXAA



Ryc. 3. Przykładowe wzory związków należących do grupy furanoksanonów

nych. W badaniach naukowych wykazał dużą aktywność cytotoksyczną [59].

KSANTONY KLATKOWE

Z punktu widzenia obecności w roślinach związków o budowie ksantonu, dobrym przedstawicielem jest rodzina okrężnicowatych (*Clusiaceae*). Należą do niej gatunki z rodzaju mangostan (*Garcinia*) z południowo-wschodniej Azji, tj. *G. bracteata*, *G. morella*, *G. forbesii*, *G. gaudichaudii* i *G. hanburyi*. Z tych drzew, rozpowszechnionych w lasach tropikalnych, wyizolowano znaczącą grupę związków zaliczanych do ksantonów klatkowych. Należą do nich m.in.: izomorelina, izomorellinol, forbestion, gaudichaudion oraz gamboginy. Ich cechą szczególną jest budowa przestrzenna przypominająca klatkę. Taki szkielet powstał w wyniku przekształcenia pierścienia C w klatkową strukturę tricykliczną. Różne ksantony należące do tej grupy różnią się między sobą stopniem utlenienia grup bocznych i podstawnikami szkieletu podstawowego [8]. Ta specyficzna budowa jest niezbędna do zapewnienia dużej aktywności biologicznej. Synteza nowszych pochodnych, niezawierających struktury klatki wykazała, iż związki te były zdecydowanie mniej funkcjonalne. Świadczy to o istotności i uniwersalności tego szkieletu dla aktywności biologicznej ksantonów klatkowych [3].

Najważniejszym przedstawicielem i jednocześnie najdokładniej zbadanym związkiem tej grupy jest kwas gambogowy, pochodzący z żywicy *Garcinia hanburyi*, tradycyjnej rośliny stosowanej w zakażeniach ran oraz jako środek przeczyszczający. Jego wzór przedstawiono na ryc. 4.

WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNE KSANTONÓW

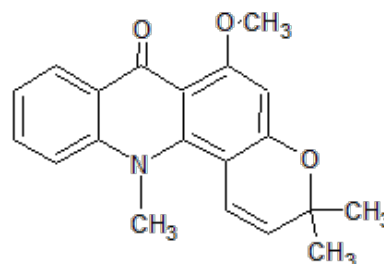
Aktywność przeciwbakteryjna ksantonów

Ksantony izolowane z różnych roślin rodziny *Clusiaceae*, ale także grzybów, porostów, czy nowe pochodne syntetyczne wykazują różnorodną aktywność przeciwbakteryjną. Może być wykorzystana m.in. do zwalczania chorób wielu roślin użytkowych i rolniczych. Głównym zagrożeniem dla plantacji ryżu w tropikalnych krajach Azji są bakterie *Xanthomonas oryzae*, które powodują żółknięcie i usychanie liści ryżu. Innym zagrożeniem jest także *Pseudomonas syringae*, bakteria będąca przyczyną infekcji pomidorów. Na liściach, pędach i owocach pojawiają się liczne ciemnozielone i ciemnobrunatne plamki świadczące o zakażeniu pomidorów bakterią wywołującą tzw. bakteryjną cętkowatość pomidorów. Badania wykazały, że zarówno jedną, jak i drugą bakterię można zwalczyć metanolem ekstraktem z liści mangostanu właściwego (*Garcinia mangostana*) bogatym w ksantony, ale także flawonoidy i witaminy [1].

Przeciwbakteryjna aktywność ksantonów jest niezależna od źródła ich pochodzenia. Wyizolowane z promieniowców *Streptomyces caelestis* nowe wielopierścieniowe

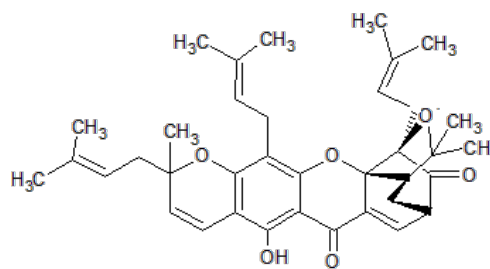
PYRANOKSANTONY

Akronycyna



KSANTONY KLATKOWE

Kwas gambogowy



Ryc. 4. Wzory strukturalne akronycyny i kwasu gambogowego

ksantony, *citreamicins*, hamują wzrost bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich. Ich działanie obejmuje bakterie, takie jak *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus* i *Bacillus subtilis*, jednak ich aktywność jest ściśle zależna od szczegółowej budowy ksantonu [30].

Wiele badań potwierdza silną aktywność przeciw bakteriom Gram-dodatnim. Nowe ksantony, nazwane formoksantonami, ale także znane już od dawna, takie jak *madagasin*, czy *gerontoxanthone I* wyizolowane z *Cratogeomys formosum*, rośliny lokalnie występującej w Tajlandii zwanej *Thio khao*, wykazują dużą aktywność hamującą wzrost bakterii *Bacillus subtilis* i *Staphylococcus aureus* [4].

Prowadzi się liczne badania nad aktywnością przeciwbakteryjną ksantonów. W celu dokładnego poznania mechanizmu działania ksantonów naukowcy syntetyzują nowe pochodne. Przykładem może być sześć nowo zsyntetyzowanych związków z grupą izoprenylołą w różnych pozycjach podstawowego rdzenia ksantonu. Powstały też modyfikacje ksantonów z użyciem kationowych aminokwasów. Spośród nich wyłoniono najbardziej obiecujące, o dużej aktywności przeciwbakteryjnej w stosunku do bakterii Gram-dodatnich, nad którymi naukowcy wciąż prowadzą badania [48].

Ważnym aspektem działania ksantonów jest zahamowanie wzrostu bakterii gronkowca złocistego opornego na metycylinę (MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). Potencjał taki wykazują m.in. związki izolowane z *Garcinia cowa*. Niemniej jednak naukowcy zauważyli, iż siła działania ksantonów przeciwko bakteriom MRSA jest ściśle zależna od ich budowy. Zwrócili uwagę na aktywność ksantonów, która znacznie wzrasta w obecności grupy C7-metylowej i C5'-hydroksylowej w ich budowie [50]. Przykładem zróżnicowanej aktywności ksantonów wobec bakterii MRSA są ksantony wyizolowane z kory łydygi *Garcinia dulcis*. Po przeanalizowaniu budowy i ocenie przeciwbakteryjnej 38 wyizolowanych związków zwrócono uwagę, iż obecność jednostki izoprenowej przy C2 zwiększa ich siłę działania. Związek 12 (12b-hydroxy-des-D-garcigerrin A), z obecną grupą izoprenową przy C2, znacznie bardziej hamował wzrost bakterii niż związek 30 (subelliptenone G), który jej nie zawiera. Jednocześnie zaobserwowano, że obecność jednostki izoprenowej przy C4 w strukturze związku 16 (globuxanthone) również miał mniejszą aktywność przeciw bakteriom MRSA niż związek 12 [51]. Ksantony klatkowe, w tym najbardziej popularny przedstawiciel kwas gambogowy, również wykazują dużą aktywność przeciw bakteriom MRSA. Skuteczność naturalnych ksantonów klatkowych z *Garcinia hanburyi* jest wyjątkowo duża, jednak dopiero w wysokich, toksycznych do zastosowania w warunkach *in vivo* stężeniach, stąd konieczne są ich modyfikacje chemiczne. Potwierdzono, że niewielka zmiana struktury kwasu gambogowego, czy morelowego przyczyniła się do zachowania dużej aktywności przeciw bakteriom MRSA, przy jednoczesnym niższym, nietoksycznym stężeniu badanych związków [6]. Innym najważniejszym przedstawicielem ksantonów naturalnych jest α -mangostyna. Jej aktywność przeciw bakteryjna obejmuje również bakterie MRSA. Prawdopodobny mechanizm działania polega na interakcji z lipidami błony komórkowej bakterii powodując jej uszkodzenia [26]. Na przykładzie analizy modyfikacji α -mangostyny oraz γ -mangostyny zaobserwowano również, że dużą aktywność przeciwko szczepom MRSA zapewnia obecność grup hydroksylowych C6 i C3 oraz łańcucha prenylowego C2 [12].

Badania wskazują, iż siła działania ksantonów przeciw bakteriom Gram-ujemnym jest znacznie słabsza w stosunku do bakterii Gram-dodatnich. Mniejsze działanie ma związek z inną budową ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych. Gruba warstwa peptydoglikanu bakterii Gram-dodatnich jest dla nich nieskuteczną barierą przepuszczalności. Strukturalne uszkodzenia w błonie cytoplazmatycznej bakterii Gram-dodatnich przez α -mangostynę prowadzą do wycieku zawartości wewnątrzkomórkowej [26]. Natomiast zewnętrzna, fosfolipidowa warstwa ściany bakterii Gram-ujemnych, z lipopolisacharydami, skutecznie chroni bakterie, tworząc selektywną barierę przepuszczalności dla substancji hydrofilowych [40]. Ksantony z *Cratoxylum formosum* wykazują aktywność przeciw bakteriom, takim jak: *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus faecalis* i *Salmonella enterica* Typhi [4]. Także ksantony wyizolowane

z drzew rosnących na terenach północno-wschodnich Indii i Andamanach, *Garcinia cowa* i *Garcinia pedunculata*, mogą zwalczać bakterie Gram-ujemne, w tym również *Escherichia coli*. Aktywność jest jednak znacznie słabsza w stosunku do Gram-dodatnich bakterii (*Bacillus cereus*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*) [40]. Podobnie, α -mangostynę cechuje duża wydajność zwalczania bakterii Gram-ujemnych, jak: *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, czy *Pseudomonas aeruginosa* [44]. Ważnym działaniem ksantonów jest wpływ na wankomycynooporne bakterie *Enterococci* (VRE – vancomycin resistant *Enterococci*), do których zalicza się głównie gatunki *Enterococcus faecium* i *Enterococcus faecalis*. Badania dowodzą, iż zarówno α -mangostyna, jak i β -mangostyna przyczyniają się do zahamowania ich aktywności i wzrostu, które obecnie stają się bardzo poważnym zagrożeniem, głównie zakażeń wewnątrzszpitalnych [44].

Niezmiernie istotna w obecnych czasach jest walka z *Mycobacterium tuberculosis*. Od 24 marca 1882, kiedy Robert Koch przedstawił odkrycie bakterii, będącej przyczyną śmierci milionów ludzi na świecie, upłynęło wiele czasu. Mimo walki z gruźlicą, obecnie staje się ponownie poważnym zagrożeniem. Ponadto, dzisiejsza bakteria *Mycobacterium tuberculosis* jest oporna na stosowane do tej pory antybiotyki, stąd tak ważne jest poszukiwanie nowych leków. Naukowcy zauważyli, że α -mangostyna w dużych stężeniach, bezpośrednio hamuje wzrost bakterii *M. tuberculosis*. Przez szybkie zniszczenie ściany komórkowej prątków albo hamowanie aktywności wielu enzymów wewnątrz bakterii. Zaobserwowano bowiem, że α -mangostyna może hamować enzymy zaangażowane w glikolizę, takie jak aldolaza, dehydrogenaza aldehydu-3-fosfoglicerynowego, czy dehydrogenaza mleczanowa [41]. Natomiast niewielkie stężenia α -mangostyny, zapobiegają rozwojowi bakterii we wnętrzu makrofagów, przez indukcję procesu autofagii [19]. Głównym miejscem bytowania prątków gruźlicy są nieaktywne makrofagi pęcherzyków płuc, gdzie bakteria wytwarza dla siebie optymalne kwaśne środowisko. Wiele doniesień wskazuje, iż autofagia jest jednym z mechanizmów ograniczającym proliferację prątków wewnątrz makrofagów, m.in. przez stopniowe zakwaszanie środowiska [11, 16]. Indukcja autofagii, przez α -mangostynę, w niskich stężeniach z obecnie stosowanymi antybiotykami stwarza dużą nadzieję na walkę z lekoopornymi bakteriami *Mycobacterium tuberculosis* [17].

Farmakologiczne zastosowanie ksantonów w chorobach układu sercowo-naczyniowego

Ksantony odgrywają również ważną rolę w chorobach układu krążenia, w tym w chorobie niedokrwiennej serca, miażdżycy tętnic, nadciśnieniu oraz zakrzepicy. Przykładem związków chroniących przed uszkodzeniami związanymi z sercem są np. ksantony izolowane z *Canscora lucidissi*, które przyczyniły się do zmniejszenia zaburzeń rytmu serca. Zauważono również, że bogaty w ksantony ekstrakt z *Swertia davidi* Franch,

poprawia czynność serca przez zwiększenie przepływu wieńcowego oraz ciśnienia lewokomorowego. W warunkach *in vivo* zmniejsza rozmiary zawału mięśnia sercowego [22]. Ksantony z *Garcinia actua* wykazują działanie kardioprotekcyjne, hamując stres oksydacyjny i wytwarzanie wolnych rodników oraz proces apoptozy w komórkach mięśnia sercowego. Umożliwia to zastosowanie ksantonów, jako leków stosowanych w uszkodzeniach mięśnia sercowego. Wiele syntetycznych ksantonów i ich pochodnych wykazuje aktywność hipotensyjną i wazorelaksacyjną, co w przyszłości może być wykorzystane jako potencjalne leki w chorobach układu krążenia. Badania wskazują również na możliwość użycia syntetycznych ksantonów do zahamowania aktywności konwertazy angiotensyny I, prowadząc do obniżenia ciśnienia krwi [55].

W rozwoju zmian miażdżycowych, niestabilnej dławicy piersiowej lub ostrym incydencie wieńcowym jedną z istotniejszych ról pełni zaburzenie procesu agregacji płytek krwi. Uszkodzenie naczyń krwionośnych powoduje, że płytki przylegają do przerwanej powierzchni i uwalniają mediatory wywołujące agregację, takie jak czynnik aktywujący płytki krwi (PAF - platelet-activating factor). Ksantony i ich pochodne hamują agregację płytek i uwalnianie ATP wywołane przez czynniki, takie jak ADP, kwas arachidonowy, PAF, kolagen, czy trombinę. Mechanizm ich działania polega na blokowaniu receptora czynnika aktywującego płytki krwi lub przez zahamowanie syntezy tromboksanu przez wpływ na aktywność cyklooksygenazy 1 i 2 (COX1/COX2 - cyclooxygenase 1/2) [20].

Właściwości przeciwzapalne ksantonów

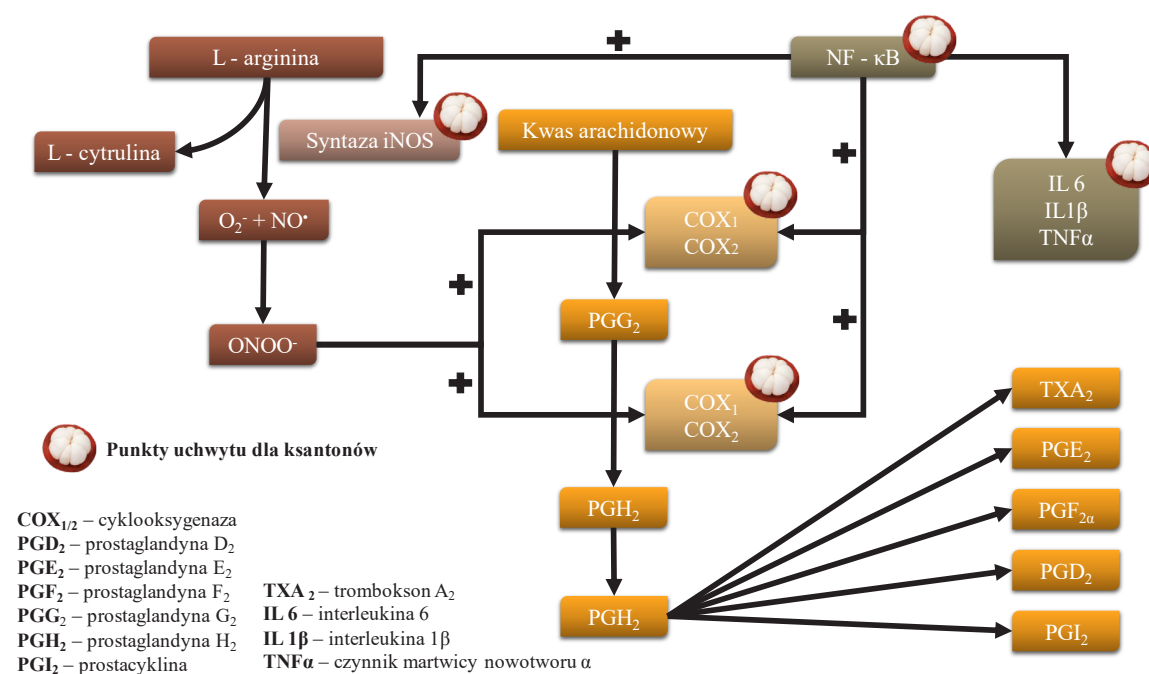
Proces zapalny jest jednym z mechanizmów obronnych organizmu. Miejscowo toczący się proces zapalny ujawnia się zaczerwienieniem, obrzmieniem i ociepleniem miejsca objętego zapaleniem, a także pojawieniem się bólu i częściową lub całkowitą utratą funkcji danego narządu. Proces zapalny może mieć charakter przewlekły, bardzo szkodliwy dla organizmu. Tego typu proces to np. chroniczna astma, czy reumatoidalne zapalenie stawów. Spośród ksantonów skuteczność przeciwzapalną mają nie tylko te najbardziej znane, α -mangostyna i kwas gambogowy, ale również jeden z aktywnych składników wyizolowany z niebielistki (*Swertia corymbosa*) [29]. Ksantony wpływają na proces zapalny głównie przez wpływ na różne etapy szlaku przemian kwasu arachidonowego. Zmniejszone uwalnianie histaminy oraz zahamowanie syntezy prostaglandyny E2 (PGE2 - prostaglandin E2), mediatorów procesu zapalnego, powoduje 40% etanolowy ekstrakt z mangostanu (10% α -mangostyny i 12% γ -mangostyny) [38]. W warunkach *in vitro* zarówno α -mangostyna, γ -mangostyna, jak i ksantony syntetyczne powodują bezpośrednie zahamowanie aktywności cyklooksygenazy 1 i 2. Bezpośredni wpływ na aktywność tych enzymów świadczy o przeciwzapalnej aktywności ksantonów [39]. Fizjologiczna odpowiedź organizmu na czynniki, takie jak wirusy, bak-

terie, alergeny, czy toksyny, powoduje m.in. uwolnienie cytokin pirogennych. Cytokiny te po przekroczeniu bariery krew-mózg wiążą się z odpowiednimi receptorami i aktywują w pierwszej kolejności cyklooksygenazę 2. Następnie dochodzi do uwolnienia prostaglandyny E2 w podwzgórzu, która bezpośrednio odpowiada za pobudzenie ośrodka termoregulacji i pojawienie się gorączki. Hamowanie COX2 w podwzgórzu przez ksantony hamuje syntezę endogennych pirogenów, tj. PGE2, które wpływając na ośrodek termoregulacji dają objaw gorączki [37]. Działanie przeciwzapalne ksantony ujawniają również na innym poziomie, przez zahamowanie ekspresji indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOS - inducible nitric oxide synthases). Zmniejszona ilość tlenu azotu pośrednio hamuje reakcje zapalne. Udział ksantonów w reakcjach zapalnych przedstawiono na ryc. 5 [7,14].

Aktywność przeciwzapalną ksantonów bada się również tworząc nowe pochodne syntetyczne. Nowe związki, takie jak 3,3-dimetylopiroloksanton, czy 3-metylo-3-prenylopiroloksanton wykazały największą aktywność w testach przeciwzapalnych [65].

Przeciwzapalną aktywność α -mangostyny jest jednak zależna od rodzaju tkanek i czynników zapalnych działających na te komórki, co wykazali Gutierrez-Orozco i wsp. [14]. Udowodnili, że α -mangostyna zmniejsza wydzielanie IL-8 oraz TNF- α w zależności od pochodzenia tkanek. Zauważyli też, że komórki wstępnie traktowane IL-1 β lub lipopolisacharydem, a następnie α -mangostyną zwiększają transport ksantonów. Dostrzeżono więc, iż podczas stanów zapalnych zwiększa się biodostępność α -mangostyny, może to być bardzo użyteczne w leczeniu chorych z przewlekłymi stanami zapalnymi. Warto zastanowić się nad wykorzystaniem α -mangostyny jako koadiuwantu z innymi lekami. W warunkach *in vivo* większość związków ulega metabolizmowi tworząc koniugaty z kwasem glukuronowym oraz siarkowym. Również α -mangostyna ulega takim przemianom. Metabolity α -mangostyny pojawiają się już w pierwszej godzinie po stymulacji komórek ksantonem i utrzymują się na stałym poziomie. Naukowcy zaobserwowali jednak, że oprócz koniugatów z kwasem glukuronowym i siarkowym, w komórkach pojawiły się również inne pochodne ksantonów. Wiele z tych zidentyfikowanych metabolitów naturalnie występuje w miększu mangostanu właściwego. Dlatego zasugerowano, iż mieszanka ksantonów mogłaby mieć większe działanie przeciwzapalne niż stosowanie samej α -mangostyny [17].

Stan zapalny pojawia się również w chorobach autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). U pacjentów obserwuje się ból, obrzęk, postępującą destrukcję stawów, prowadzącą do niepełnosprawności. Towarzyszy temu wysoka ekspresja cytokin prozapalnych. Isogarcinol, ksanton wyizolowany z mangostanu właściwego, zmniejsza objawy RZS, co potwierdzono spadkiem stężenia cytokin: IL-1 β , TNF- α , IL-17 i IL-6 w surowicy. Wysokie stężenie tych cytokin we krwi odgrywa główną rolę w patogenezie RZS.



Ryc. 5. Udział ksantonów w reakcjach zapalnych.

COX_{1/2} – cyklooksygenaza 1/2, PGD₂ – prostaglandyna D₂, PGE₂ – prostaglandyna E₂, PGF₂ – prostaglandyna F₂, PGG₂ – prostaglandyna G₂, PGH₂ – prostaglandyna H₂, PGI₂ – prostacyklina, TXA₂ – tromboksan A₂, IL 6 – interleukina-6, IL 1 β – interleukina-1 β , TNF- α – czynnik martwicy nowotworu α

Potwierdzono również zmniejszenie wydzielania tlenu azotu i spadek ekspresji iNOS oraz COX₂ pod wpływem isogarcinolu. Zaobserwowano również obniżenie ekspresji NF- κ B, który odgrywa ważną rolę w odpowiedzi zapalnej. Isogarcinol wykazuje podobne działanie do obecnie stosowanych leków w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Zmniejsza reakcję zapalną i odpowiedź autoimmunologiczną, przy niewielkiej toksyczności, co daje duże nadzieje na jego wykorzystanie w przyszłości [14]. Podobne działanie w RZS wykazuje kwas gambogowy: hamuje sekrecję IL-1 i TNF- α , zmniejszając aktywność NF- κ B oraz kaspazy-1 przy jednoczesnym braku działań toksycznych [5].

Przeciwzapalną skuteczność ksantonów potwierdzono również w badaniach klinicznych. W grupie sześćdziesięciu zdrowych osób przebadano wpływ napoju energetycznego Verve energy drink, który oparty jest na wyciągu z mangostanu. Aktywność zapalną oceniano przez pomiar stężenia białka C-reaktywnego (CRP – C-reactive protein) w surowicy. Badania potwierdziły spadek CRP u pacjentów, co może świadczyć o zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zapalenia i chronić przed chronicznymi chorobami zapalnymi. Jednak jak sugerują autorzy, konieczne są dalsze badania, aby poznać dokładny mechanizm działania mangostanu w warunkach *in vivo* [45].

AKTYWNOŚĆ KSANTONÓW PRZECIW WOLNYM RODNIKOM

Naturalnym zjawiskiem w organizmie jest powstawanie wolnych rodników, które są generowane w wyniku

przemian biochemicznych białek, cukrów, czy kwasów tłuszczowych. Ich nadmierna ilość powoduje stres oksydacyjny, w wyniku uszkodzeń oksydacyjnych komórki, a w końcu do mutacji w materiale genetycznym. Zaburzenie równowagi wolnorodnikowej może spowodować rozwój wielu chorób, takich jak: miażdżyca, cukrzyca, choroba Parkinsona, Alzheimer, arytmia, czy choroby nowotworowe. Stąd tak ważna i istotna jest kontrola i równowaga wszystkich procesów wolnorodnikowych w organizmie. Do utrzymania stanu homeostazy konieczne jest dostarczenie do organizmu związków będących przeciwutleniaczami. Niezmiernie cenną grupą antyoksydantów, są związki pochodzenia naturalnego, a wśród nich ksantony izolowane z roślin rodziny *Clusiaceae* [29]. Spośród czternastu ksantonów wyizolowanych z owocni *Garcinia mangostana*, wszystkie wykazują czynny udział w procesach antyoksydacyjnych [25]. Obecnie trwają prace nad poznaniem dokładnego mechanizmu działania scharakteryzowanych związków. Jak dotąd badania wykazały, iż duża aktywność przeciwutleniająca ksantonów jest prawdopodobnie oparta na zjawisku transferu atomów wodoru (HAT – hydrogen atom transfer) oraz sekwencyjnym transferze elektronów strat protonowych (SPLET – sequential proton loss electron transfer) [52].

Ekstrakt ze skórki *Garcinia mangostana* cechuje silny potencjał redukujący grupę hemową w cytochromie c oraz silna aktywność hamująca peroksydację lipidów. Wiele stanów patologicznych powstaje w wyniku stresu oksydacyjnego, którego jedną z przyczyn jest utlenianie lipidów, stąd tak ważne jest zahamowanie tego pro-

cesu [65]. Silne właściwości antyoksydacyjne, aktywność hamującą oksydazę ksantynową i wymiatającą wolne rodniki, mają również ksantony syntetyczne. Wykazano, iż połączenie syntetycznej pochodnej ksantonu o dużej aktywności antyoksydacyjnej z cisplatyną w niewielkim stężeniu, zwiększa działanie cytotoksyczne i zmniejsza działania niepożądane indukowane przy stosowaniu wyłącznie cisplatyny [10].

Wynalezienie skutecznego przeciwutleniacza z możliwością wykorzystania go w przemyśle spożywczym, kosmetycznym, czy farmaceutycznym to wciąż ważne zadanie dla naukowców. Przykładem poszukiwania idealnego przeciwutleniacza są badania Santos i wsp. [46], którzy odkryli obiecujące właściwości wychwytywania wolnych rodników przez syntetyczne pochodne 2,3-diaryloksantonu. Aktywność biologiczną tego związku oceniali badając wychwyty reaktywnych form tlenu oraz azotu. Uznali, iż ksantony o najsilniejszej aktywności wymiatania reaktywnych form tlenu i azotu to te, w których strukturze chemicznej występują dwa pierścienie katecholowe [46].

ODDZIAŁYWANIA KSANTONÓW NA OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY

Uszkodzenia mózgu, osłabienie sprawności intelektualnej, trudności z porozumiewaniem się, utrudniony kontakt z drugim człowiekiem, zaburzenia emocjonalne, to niektóre cechy, które pojawiają się u osób dotkniętych demencją. Są to objawy charakterystyczne dla konkretnych chorób mózgu i centralnego układu nerwowego [2]. Obecnie uważa się, iż rozwój chorób neurodegeneracyjnych, takich jak Alzheimer, Parkinson, stwardnienie zanikowe boczne, czy udar są związane głównie z uszkodzeniem komórek wywołane stresem oksydacyjnym. Akumulacja wolnych rodników w komórkach nerwowych prowadzi do peroksydacji lipidów oraz uszkodzeń DNA i białek, aż do śmierci komórki. Idealny związek neuroprotektynowy powinien wykazywać nie tylko aktywność zwalczania wolnych rodników, ale także modulować endogenne systemy obronne przeciw nim [56]. Wiele ekstraktów roślinnych oczyszcza z wolnych rodników komórki układu nerwowego, również aktywność neuroprotektynowa ksantonów została zbadana i udowodniona. Badania wskazują, iż związki zawierające podstawową strukturę ksantonu wykazują aktywność w ośrodkowym układzie nerwowym [21]. Wodny ekstrakt z *Curcuma longa* zmniejsza śmiertelność komórek PC12, szczurzych komórek guza chromochłonnego z rdzenia nadnerczy, wywołanych przez nadtlenek wodoru. Aktywność neuroprotektynową wykazują również wodne ekstrakty roślin, bogatych w ksantony, dławiszka *Celastrus paniculatus* oraz latorośli winnej (*Vitis vinifera*) [56]. Badania prowadzone nad syntetycznymi pochodnymi ksantonów także sugerują ich potencjalną aktywność przeciwdepresyjną. Zaobserwowano wpływ syntetycznych pochodnych na centralny układ nerwowy, jednak dokładnych mechanizm ich działania nie został jeszcze poznany [21].

Aktywność neuroprotektynową przed stresem oksydacyjnym w chorobach, tj. choroba Parkinsona, czy Alzheimer ma również α -mangostyna [56]. Badania wskazują, że α -mangostyna skutecznie hamuje powstawanie włókien amyloidu, czym chroni neurony przed toksycznością, a tym samym rozwojem choroby Alzheimer [2].

Jedną z chorób neurodegeneracyjnych jest choroba Parkinsona, charakteryzuje się zwyrodnieniem neuronów dopaminergicznych oraz obecnością ciał Lewy'ego, czyli agregatów białek w komórkach nerwowych. W modelowych badaniach choroby Parkinsona wykorzystuje się 6-hydroksydopaminę, która jest neurotoksyną powodującą dopaminergiczną śmierć komórek nerwowych. Spośród siedemnastu nowych ksantonów wyizolowanych z korzenia *Cudrania tricuspidata* część wykazała neuroprotektynowe działanie wywołane przez 6-hydroksydopaminę. Dalsze badania nad ksantonami wykazującymi działanie neuroprotektynowe są bardzo potrzebne, gdyż mogłyby dostarczyć nowych, biologicznie aktywnych substancji do zwalczania zaburzeń neurodegeneracyjnych [28].

KSANTONY BLOKUJĄCE CYKL KOMÓRKOWY

Zmiany biochemiczne i molekularne zachodzące w cyklu komórkowym są bardzo istotne w rozwoju i proliferacji komórek. Przejścia między kolejnymi fazami cyklu są krytycznymi punktami i niezmiernie ważna jest ich kontrola. W komórkach nowotworowych dochodzi do zaburzenia cyklu komórkowego, czego następstwem jest ich niekontrolowany wzrost i niestabilność genetyczna. Ksantony, jako potencjalne leki przeciwnowotworowe, w wielu badaniach wykazały aktywność hamującą i blokującą cykl komórkowy. Wyizolowane z *Garcinia mangostana* mają różną aktywność na poszczególnych etapach cyklu komórkowego. Do zahamowania cyklu na etapie G1 dochodzi pod wpływem α -mangostyny i β -mangostyny, a γ -mangostyna zatrzymuje cykl w fazie S [35]. Liczne badania wskazują, iż aktywność α -mangostyny, powodująca zahamowanie cyklu jest obserwowana m.in. w raku stercza, piersi i jelita grubego. Zaburzeniu cyklu na etapie G1 towarzyszy deregulacja ekspresji białek p27 i p21 znanych, jako inhibitory kinaz CDK [27].

Inne ksantony pochodzenia naturalnego także blokują cykl komórkowy. Komórki raka żołądka pod wpływem kwasu gambogowego tracą zdolność do proliferacji. Obserwuje się spadek aktywności kinazy cyklinozależnej 7 (CDK7 – cyclin-dependent kinase 7), któremu towarzyszy inaktywacja kompleksu CDK2/p34, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego w punkcie kontrolnym G2/M [64].

Mniej popularne ksantony pochodzenia naturalnego w podobny sposób wpływają na poszczególne etapy cyklu komórkowego. Należą do nich m.in. wyizolowane z *Garcinia cowa* związki, takie jak: 1,5,6-trihydroksy-2-prenylo-6',6'-dimetylo-2H-pyrano(2',3':3,4) ksanton, *jacareubin*, ksanton V1, a także nowo odkryty związek 1. Wszystkie badane cząsteczki wykazują aktywność na różnych etapach cyklu, co jest związane z ich różną budową

chemiczną. Mimo to wskazuje się na ich potencjalne wykorzystanie, jako leków przeciwnowotworowych [58].

AKTYWNOŚĆ ANTYANGIOGENNA KSANTONÓW

W rozwoju nowotworów istotnym jest proces angiogenezy, czyli tworzenie nowych naczyń krwionośnych, które w warunkach patologicznych powstają samoistnie i nie podlegają kontroli. Jednym z głównych celów zwalczania guzów jest ograniczenie zwiększania liczby nowych naczyń, co utrudni dostęp substancji odżywczych, budulcowych oraz tlenu następnym komórkom nowotworowym. Badania *in vitro* i *in vivo* potwierdzają, iż ksantony, zarówno naturalne, jak i ich pochodne syntetyczne, wykazują silną aktywność antyangiogenną. W procesie angiogenezy, receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF – vascular endothelial growth factor) jest pierwszym punktem uchwytu leków przeciwnowotworowych do zahamowania dalszej angiogenezy. Odkryto, iż kwas gambogowy przez związanie z receptorem czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego 2 (VEGFR2 – receptor for vascular endothelial growth factor 2) blokuje cały szlak sygnalizacyjny związany z powstawaniem nowych naczyń krwionośnych. Po zastosowaniu nietoksycznych dawek kwasu gambogowego dochodzi do zablokowania receptora VEGF, a przez to do hamowania fosforylacji i aktywacji protoonkogenu *Src* (c-*Src* – proto-oncogene tyrosine-protein kinase *Src*) i kinazy procesu ogniskowej adhezji (FAK – focal adhesion kinase) oraz czynników odpowiedzialnych za proliferację i migrację komórek [63]. Spośród naturalnych ksantonów wyizolowanych z *Garcinia hanburyi* również gambogenina wykazuje dużą aktywność hamowania wzrostu naczyń krwionośnych [62].

Naturalnie występujący kwas gambogowy, stosowany jako lek, ma jednak pewne niedogodności. Jest słabo rozpuszczalny w wodzie, co sprawia, że jego biodostępność jest ograniczona. Poszukiwania alternatywy dla kwasu gambogowego, z zachowaniem jego antyangiogennych właściwości, doprowadziły do zsyntetyzowania wielu związków opartych na klatkowym szkieletcie ksantonu. Syntetyczny związek DDO-6101 wykazuje podobną aktywność antyangiogenną do kwasu gambogowego, mimo zmienionej budowy chemicznej. Cechuje się jednak lepszymi właściwościami fizykochemicznymi, co może być w przyszłości wykorzystane, jako lek przeciwnowotworowy [60].

AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWA KSANTONÓW I WPŁYW NA PROCES APOPTOZY

Mechanizm działania ksantonów jest zależny od ich budowy, ale wiele badań potwierdza ich skuteczność w walce z nowotworami. Ich dużą aktywność potwierdzono m.in. na komórkach nowotworowych stercza, piersi, jajnika, jelita grubego, czy komórkach glejaka [18].

Reprezentujący grupę ksantonów klatkowych, kwas gambogowy, przyczynia się do śmierci komórek nowotworowych, przez różne ścieżki molekularne. Jednym z krytycznych punktów jego działania jest pośredni

wpływ na białko p53. Tak zwany „strażnik genomu” jest zaangażowany w wiele procesów komórkowych, a jego deregulacja zaburza procesy metaboliczne komórki, zatrzymuje cykl komórkowy czy angiogenezę. Mutacje p53 stwierdza się w ponad 50% rozpoznawanych ludzkich nowotworach. Nieaktywne lub nieprawidłowo funkcjonujące białko zaburza również naturalną drogę przejścia komórki na ścieżkę apoptotyczną. Badania wskazują, iż kwas gambogowy, jako potencjalny lek, wpływa na spadek ekspresji mRNA i białka MDM2 (MDM2 – E3 ubiquitin-protein ligase *Mdm2*) komórek nowotworowych. Obniżony poziom MDM2 prowadzi do wzrostu ekspresji p53, zaburzając funkcjonowanie cyklu komórkowego i wzrost komórek nowotworowych [15].

Kwas gambogowy powoduje m.in. śmierć komórek, ważne jednak, iż mechanizm działania zachodzi w wyniku apoptozy, a nie nekrozy. Niezależnie od cyklu komórkowego przez związanie receptora transferyny 1 (TFR1 – transferrin receptor 1), co koreluje z indukcją apoptozy w komórce [8]. Kwas gambogowy silnie wpływa na ekspresję białek BCL-2, w skład rodziny antyapoptotycznych białek wchodzi m.in. BCL-2, BCL-XL, MCL-1, BFL-1, BCL-W, czy BCL-B. Umiejscowione w wewnętrznej błonie mitochondrialnej chronią przed ucieczką apoptotycznych białek, takich jak: cytochrom c, SMAC endonukleaza G i czynnik indukujący apoptozę (AIF – apoptosis inducing factor). W niektórych rodzajach nowotworów, nadekspresja tych białek wiąże się z opornością komórek na podawane leki. Badania wykazały, iż kwas gambogowy może się bezpośrednio wiązać do niektórych białek rodziny BCL-2, hamując ich aktywność. Zwiększa to uwalnianie endonukleazy SMAC z mitochondriów i kieruje komórki nowotworowe na drogę apoptozy [66].

Kwas gambogowy oddziałuje na komórkę również przez regulację ekspresji białek BAX i BCL-2. W komórce dochodzi do obniżenia poziomu BCL-2, a jednocześnie podwyższenia BAX i AIF, co prowadzi do fragmentacji DNA. Kwas gambogowy wpływa również na kaspazę-3 utrzymując ją w stanie aktywnym dzięki zahamowaniu ekspresji surwiwiny [20]. Oprócz tego jest zdolny do neutralizacji uwalniania czynników apoptotycznych z mitochondrium przez wiązanie antyapoptotycznych białek rodziny BCL-2 [66].

Silne działanie przeciwnowotworowe kwasu gambogowego jest związane ponadto z blokowaniem telomerazy. Umożliwia to większą selekcję działania w stosunku do komórek nowotworowych i jest strategicznym punktem w przyszłym wykorzystaniu ksantonów w terapii antynowotworowej [20]. Decydujący jest również wpływ na proliferację komórek. Liczne doniesienia wskazują, że kwas gambogowy ma silne właściwości hamujące wzrost komórek. Jest to istotne w prewencji wzrostu i rozprzestrzenianiu się komórek nowotworowych [3].

Nie tylko kwas gambogowy wpływa na ekspresję białek apoptotycznych. Inne ksantony klatkowe wyizolowane z *Garcinia hanburyi*, także wykazują taką aktywność.

Izomorelinol, izomorelin i forbesione razem z kwasem gambogowym przyczyniają się do spadku ekspresji białek BCL-2, wzrostu ekspresji proapoptotycznych białek BAX, przy jednoczesnym wzroście współczynnika BAX/BCL-2. Obserwuje się wzrost uwalnianej kaspazy-3, -9 i czynnika AIF oraz fragmentację DNA. Takie zmiany w komórkach nowotworowych świadczą o dużej aktywności, kwasu gambogowego i ksantonów klatkowych, hamującej proliferację oraz indukującej apoptozę [20]. Wpływ kwasu gambogowego na komórki nowotworowe jest bardzo duży. Potwierdzono, iż przyczynia się do apoptozy również przez molekularną ścieżkę aktywacji kinazy białkowej c-Jun (JNK – c-Jun N-terminal kinase). Fizjologicznie ścieżka JNK/c-Jun/AP1 jest pobudzana pod wpływem czynników, takich jak: stres komórkowy, cytokiny oraz związki chemiczne i odpowiada za przystosowanie się komórki do nowych warunków środowiskowych. Traktowanie kwasem gambogowym komórek raka jelita grubego, prowadzi do fosforylacji kinazy JNK, która fosforyluje białko c-Jun (podjednostki czynnika transkrypcyjnego AP1). Aktywna podjednostka c-Jun wpływa na wzrost ekspresji czynnika transkrypcyjnego (AP1 – activating protein-1). Zmiany te prowadzą komórkę do apoptozy, ważnej z punktu widzenia zastosowania kwasu gambogowego, jako potencjalnego leku przeciwnowotworowego. Zmiany zaobserwowano w komórkach zarówno wrażliwych, jak i opornych na 5-fluorouracyl, obecnie stosowany lek w chemioterapii raka jelita grubego [57].

Równie dużą aktywność antyapoptotyczną, aczkolwiek przez inny mechanizm działania, wykazują także ksan-

tony *Garcinia mangostana*. Mitochondrium, jako ważny element komórkowy, to istotny punkt uchwytu potencjalnych leków przeciwnowotworowych. Bezpośrednie oddziaływanie α -mangostyny z mitochondriami prowadzi do apoptozy komórki. Jednocześnie dochodzi do uwolnienia cytochromu c do cytoplazmy oraz wzrostu ekspresji kaspaz zaangażowanych w zewnątrzkomórkową ścieżkę apoptotyczną, tj. kaspazy-9 i -3. W komórkach traktowanych α -mangostyną, obserwuje się jeszcze przejście proapoptotycznego czynnika AIF do cytoplazmy, czemu towarzyszy wzrost ekspresji kaspazy-2. Zwiększa się ilość akumulowanych reaktywnych form tlenu i jednocześnie spada wewnątrzkomórkowy poziom ATP [35]. Mangostyna pośredniczy również w aktywacji mitochondrialnego szlaku apoptotycznego przez hamowanie aktywności ATPazy wapniowej, z czym wiąże się uwolnienie cytochromu c z mitochondriów [47].

Ponadto, dzięki obserwacjom poznano zupełnie inny mechanizm działania α -mangostyny, przez wpływ na endonukleazę G. Mitochondrialna endonukleaza G zostaje uwolniona do cytoplazmy po traktowaniu komórek α -mangostyną. Następnie przedostaje się do jądra komórkowego, gdzie doprowadza do fragmentacji DNA, przez bezpośredni kontakt z kwasem nukleinowym. Te same badania wykazały, iż po zastosowaniu α -mangostyny z 5-fluorouracylem, zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych jest takie samo, jak po monoterapii. Odkrycie to sugeruje, iż α -mangostyna w połączeniu z tradycyjnymi chemioterapeutykami wykazuje potencjalne działanie terapeutyczne [37].

PIŚMIENICTWO

- [1] Alsultan Q.M., Sijam K., Rashid T.S., Ahmad K. Bin, Alsultan Q.M.: Gc-Ms analysis and antibacterial activity of mangosteen leaf extracts against plant pathogenic bacteria. *Am. J. Plant Sci.*, 2016; 7: 1013-1020
- [2] Avinash P., Reddy R.A., Begum N., Bakshi V.: Neuroprotective effect of *Garcinia mangostana* on streptozotocin induced sporadic type Alzheimer's disease in mice. *Int. J. Appl. Pharm. Sci. Res.*, 2016; 1: 8
- [3] Batova A., Lam T., Wascholowski V., Yu A.L., Giannis A., Theodorakis E.A.: Synthesis and evaluation of caged *Garcinia xanthones*. *Org. Biomol. Chem.*, 2007; 5: 494-500
- [4] Boonsri S., Karalai C., Ponglimanont C., Kanjana-Opas A., Chantrapromma K.: Antibacterial and cytotoxic xanthones from the roots of *Cratogeomys formosum*. *Phytochemistry*, 2006; 67: 723-727
- [5] Cascão R., Vidal B., Raquel H., Neves-Costa A., Figueiredo N., Gupta V., Fonseca J.E., Ferreira Moita L.: Potent anti-inflammatory and antiproliferative effects of gambogic acid in a rat model of antigen-induced arthritis. *Mediators Inflamm.*, 2014; 2014: 195327
- [6] Chaikunvat P., Anantachoke N., Reutrakul V., Jiarpinitnun C.: Caged xanthones: Potent inhibitors of global predominant MRSA USA300. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016; 26: 2980-2983
- [7] Chang K., Ahmad Y.: Proceedings. International symposium on Superfruits: myth or truth? Vietnam, 2013
- [8] Chantarasriwong O., Cho W.C., Batova A., Chavasiri W., Moore C., Rheingold A.L., Theodorakis E.A.: Evaluation of the pharmacophoric motif of the caged *Garcinia xanthones*. *Org. Biomol. Chem.*, 2009; 7: 4886-4894
- [9] Chen L.G., Yang L.L., Wang C.C.: Anti-inflammatory activity of mangostins from *Garcinia mangostana*. *Food Chem. Toxicol.*, 2008; 46: 688-693
- [10] Cheng J.H., Huang A.M., Hour T.C., Yang S.C., Pu Y.S., Lin C.N.: Antioxidant xanthone derivatives induce cell cycle arrest and apoptosis and enhance cell death induced by cisplatin in NTUB1 cells associated with ROS. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011; 46: 1222-1231
- [11] Deretic V., Singh S., Master S., Harris J., Roberts E., Kyei G., Davis A., de Haro S., Naylor J., Lee H.H., Vergne I.: Mycobacterium tuberculosis inhibition of phagolysosome biogenesis and autophagy as a host defence mechanism. *Cell. Microbiol.*, 2006; 8: 719-727
- [12] Dharmaratne H.R., Sakagami Y., Piyasena K.G., Thevanesam V.: Antibacterial activity of xanthones from *Garcinia mangostana* (L.) and their structure-activity relationship studies. *Nat. Prod. Res.*, 2013; 27: 938-941
- [13] Dweck A.C.: A review of mangosteen. *Pers. Care Mag.*, 2004; 5: 15-18
- [14] Fu Y., Zhou H., Wang M., Cen J., Wei Q.: Immune regulation and anti-inflammatory effects of isogarcinol extracted from *Garcinia mangostana* L. against collagen-induced arthritis. *J. Agric. Food Chem.*, 2014; 62: 4127-4134

- [15] Gu H., Wang X., Rao S., Wang J., Zhao J., Ren F.L., Mu R., Yang Y., Qi Q., Liu W., Lu N., Ling H., You Q., Guo Q.: Gambogic acid mediates apoptosis as a p53 inducer through down-regulation of mdm2 in wild-type p53-expressing cancer cells. *Mol. Cancer Ther.*, 2008; 7: 3298-3305
- [16] Gutierrez M.G., Master S.S., Singh S.B., Taylor G.A., Colombo M.I., Deretic V.: Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and *Mycobacterium tuberculosis* survival in infected macrophages. *Cell*, 2004; 119: 753-766
- [17] Gutierrez-Orozco F., Chitchumroonchokchai C., Lesinski G.B., Suksamrarn S., Failla M.L.: α -Mangostin: anti-inflammatory activity and metabolism by human cells. *J. Agric. Food Chem.*, 2013; 61: 3891-3900
- [18] Gutierrez-Orozco F., Failla M.L.: Biological activities and bioavailability of mangosteen xanthenes: a critical review of the current evidence. *Nutrients*, 2013; 5: 3163-3183
- [19] Guzmán-Beltrán S., Rubio-Badillo M.Á., Juárez E., Hernández-Sánchez F., Torres M.: Nordihydroguaiaretic acid (NDGA) and α -mangostin inhibit the growth of *Mycobacterium tuberculosis* by inducing autophagy. *Int. Immunopharmacol.*, 2016; 31: 149-157
- [20] Hahnvajjanawong C., Boonyanugomol W., Nasomyon T., Loilome W., Namwat N., Anantachoke N., Tassaneeyakul W., Sripan B., Namwat W., Reutrakul V.: Apoptotic activity of caged xanthenes from *Garcinia hanburyi* in cholangiocarcinoma cell lines. *World J. Gastroenterol.*, 2010; 16: 2235-2243
- [21] Jastrzębska-Więsek M., Librowski T., Czarnecki R., Marona H., Nowak G.: Central activity of new xanthone derivatives with chiral center in some pharmacological tests in mice. *Pol. J. Pharmacol.*, 2003; 55: 461-465
- [22] Jiang D.J., Dai Z., Li Y.J.: Pharmacological effects of xanthenes as cardiovascular protective agents. *Cardiovasc Drug Rev.*, 2004; 22: 91-102
- [23] Jiang D.J., Hu G.Y., Jiang J.L., Xiang H.L., Deng H.W., Li Y.J.: Relationship between protective effect of xanthone on endothelial cells and endogenous nitric oxide synthase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 2003; 11: 5171-5177
- [24] Jiang D.J., Tan G.S., Zhou Z.H., Xu K.P., Ye F., Li Y.J.: Protective effects of demethylbellidifolin on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Planta Med.*, 2002; 68: 710-713
- [25] Jung H.A., Su B.N., Keller W.J., Mehta R.G., Kinghorn A.D.: Antioxidant xanthenes from the pericarp of *Garcinia mangostana* (mangosteen). *J. Agric. Food Chem.*, 2006; 54: 2077-2082
- [26] Koh J.J., Qiu S., Zou H., Lakshminarayanan R., Li J., Zhou X., Tang C., Saraswathi P., Verma C., Tan D.T., Tan A.L., Liu S., Beuerman R.W.: Rapid bactericidal action of alpha-mangostin against MRSA as an outcome of membrane targeting. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013; 1828: 834-844
- [27] Kwak H.H., Kim I.R., Kim H.J., Park B.S., Yu S.B.: α -Mangostin induces apoptosis and cell cycle arrest in oral squamous cell carcinoma cell. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2016; 2016: 5352412
- [28] Kwon J., Hiep N.T., Kim D.W., Hwang B.Y., Lee H.J., Mar W., Lee D.: Neuroprotective xanthenes from the root bark of *Cudrania tricuspidata*. *J. Nat. Prod. J Nat Prod.*, 2014; 77: 1893-1901
- [29] Li S., Chen G., Zhang C., Wu M., Wu S., Liu Q.: Research progress of natural antioxidants in foods for the treatment of diseases. *Food Sci. Hum. Wellness*, 2014; 3: 110-116
- [30] Liu L.L., Xu Y., Han Z., Li Y.X., Lu L., Lai P.Y., Zhong J.L., Guo X.R., Zhang X.X., Qian P.Y.: Four new antibacterial xanthenes from the marine-derived actinomycetes *Streptomyces caelestis*. *Mar. Drugs*, 2012; 10: 2571-2583
- [31] Mahendran G., Manickam M., Rajendra Prasad K.J., Bai V.N.: Evaluation of anti-inflammatory and antinoceptive activity of xanthenes from *Swertia corymbosa* (Griseb.) Wight ex C.B. Clare. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2013; 5: 523-529
- [32] Mak N.K., Li W.K., Zhang M., Wong R.N., Tai L.S., Yung K.K., Leung H.W.: Effects of euxanthone on neuronal differentiation. *Life Sci.*, 2000; 66: 347-354
- [33] Marona H., Pekala E., Antkiewicz-Michaluk L., Walczak M., Szneler E.: Anticonvulsant activity of some xanthone derivatives. *Bioorganic Med. Chem.*, 2008; 16: 7234-7244
- [34] Marona H., Szkaradek N., Rapacz A., Filipek B., Dybała M., Siwek A., Cegła M., Szneler E.: Preliminary evaluation of pharmacological properties of some xanthone derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 2009; 17: 1345-1352
- [35] Matsumoto K., Akao Y., Ohguchi K., Ito T., Tanaka T., Iinuma M., Nozawa Y.: Xanthenes induce cell-cycle arrest and apoptosis in human colon cancer DLD-1 cells. *Bioorg. Med. Chem.*, 2005; 13: 6064-6069
- [36] Na Y.: Recent cancer drug development with xanthone structures. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2009; 61: 707-712
- [37] Nakagawa Y., Iinuma M., Naoe T., Nozawa Y., Akao Y.: Characterized mechanism of α -mangostin-induced cell death: caspase-independent apoptosis with release of endonuclease-G from mitochondria and increased miR-143 expression in human colorectal cancer DLD-1 cells. *Bioorg. Med. Chem.*, 2007; 15: 5620-5628
- [38] Nakatani K., Atsumi M., Arakawa T., Oosawa K., Shimura S., Nakahata N., Ohizumi Y.: Inhibitions of histamine release and prostaglandin E2 synthesis by mangosteen, a Thai medicinal plant. *Biol. Pharm. Bull.*, 2002; 25: 1137-1141
- [39] Nakatani K., Nakahata N., Arakawa T., Yasuda H., Ohizumi Y.: Inhibition of cyclooxygenase and prostaglandin E2 synthesis by ymangostin, a xanthone derivative in mangosteen, in C6 rat glioma cells. *Biochem. Pharmacol.*, 2002; 63: 73-79
- [40] Negi P.S., Jayaprakasha G.K., Jena B.S.: Antibacterial activity of the extracts from the fruit rinds of *Garcinia cowa* and *Garcinia pedunculata* against food borne pathogens and spoilage bacteria. *LWT - Food Sci. Technol.*, 2008; 41: 1857-1861
- [41] Nguyen P.T., Marquis R.E.: Antimicrobial actions of α -mangostin against oral streptococci. *Can. J. Microbiol.*, 2011; 57: 217-225
- [42] Pedraza-Chaverri J., Cárdenas-Rodríguez N., Orozco-Ibarra M., Pérez-Rojas J.M.: Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food Chem. Toxicol.*, 2008; 46: 3227-3239
- [43] Pouli N., Marakos P.: Fused xanthone derivatives as antiproliferative agents. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2009; 9: 77-98
- [44] Sakagami Y., Iinuma M., Piyasena K.G., Dharmaratne H.R.: Antibacterial activity of α -mangostin against vancomycin resistant *Enterococci* (VRE) and synergism with antibiotics. *Phytomedicine*, 2005; 12: 203-208
- [45] Santaliz-Ruiz L.E., Xie X., Old M., Teknos T.N., Pan Q.: Emerging role of nanog in tumorigenesis and cancer stem cells. *Int. J. Cancer*, 2014; 135: 2741-2748
- [46] Santos C.M., Freitas M., Ribeiro D., Gomes A., Silva A.M., Cavaleiro J.A., Fernandes E.: 2,3-Diarylxanthenes as strong scavengers of reactive oxygen and nitrogen species: a structure-activity relationship study. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010; 18: 6776-6784
- [47] Sato A., Fujiwara H., Oku H., Ishiguro K., Ohizumi Y.: Alpha-mangostin induces Ca^{2+} -ATPase-dependent apoptosis via mitochondrial pathway in PC12 cells. *J. Pharmacol. Sci.*, 2004; 95: 33-40
- [48] Shagufta, Ahmad I.: Recent insight into the biological activities of synthetic xanthone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 2016; 116: 267-280
- [49] Shen R., Wang P., Tang N.: Cytotoxic activity and DNA-binding properties of xanthone derivatives. *J. Fluoresc.*, 2010; 20: 1287-1297
- [50] Siridechakorn I., Phakhodee W., Ritthiwigrom T., Promgool T., Deachathai S., Cheenpracha S., Prawat U., Laphookhieo S.: Antibacterial dihydrobenzopyran and xanthone derivatives from *Garcinia cowa* stem barks. *Fitoterapia*, 2012; 83: 1430-1434
- [51] Thepthonga P., Phongpaichit S., Piyawan V.S., Mahabusarakama W.: Prenylated xanthenes from the stem bark of *Garcinia dulcis*.

Phytochem Lett., 2017; 21: 32-37

[52] Thong N.M., Quang D.T., Bui N.H., Dao D.Q., Nam P.C.: Antioxidant properties of xanthenes extracted from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen): A theoretical study. Chem. Phys. Lett., 2015; 625: 30-35

[53] Varache-Lembège M., Moreau S., Larrousture S., Montaudon D., Robert J., Nuhrich A.: Synthesis and antiproliferative activity of aryl- and heteroaryl-hydrazones derived from xanthone carbaldehydes. Eur. J. Med. Chem., 2008; 43: 1336-1343

[54] Wang L., Kuang L., Pan X., Liu J., Wang Q., Du B., Li D., Luo J., Liu M., Hou A., Qian M.: Isoalvaxanthone inhibits colon cancer cell proliferation, migration and invasion through inactivating Rac1 and AP-1. Int. J. Cancer, 2010; 127: 1220-1229

[55] Wang L.W., Kang J.J., Chen I.J., Teng C.M., Lin C.N.: Antihypertensive and vasorelaxing activities of synthetic xanthone derivatives. Bioorg. Med. Chem., 2002; 10: 567-572

[56] Weecharangsan W., Opanasopit P., Sukma M., Ngawhirunpat T., Sotanaphun U., Siripong P.: Antioxidative and neuroprotective activities of extracts from the fruit hull of mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.). Med. Princ. Pract., 2006; 15: 281-287

[57] Wen C., Huang L., Chen J., Lin M., Li W., Lu B., Rutnam Z.J., Iwamoto A., Wang Z., Yang X., Liu H.: Gambogic acid inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human colorectal cancer cells. Int. J. Oncol., 2015; 47: 1663-1671

[58] Xia Z., Zhang H., Xu D., Lao Y., Fu W., Tan H., Cao P., Yang L., Xu H.: Xanthenes from the leaves of *Garcinia cowa* induce cell cycle arrest, apoptosis, and autophagy in cancer cells. Molecules, 2015; 20: 11387-11399

[59] Xiao Q., Zeng Y.B., Mei W.L., Zhao Y.X., Deng Y.Y., Dai H.F.: Cytotoxic prenylated xanthenes from *Calophyllum inophyllum*. J. Asian Nat. Prod. Res., 2008; 10: 993-997

[60] Xu X., Wu Y., Hu M., Li X., Bao Q., Bian J., You Q., Zhang X.: Novel natural product-like caged xanthenes bearing a carbamate moiety exhibit antitumor potency and anti-angiogenesis activity *in vivo*. Sci. Rep., 2016; 6: 35771

[61] Yang C.H., Ma L., Wei Z.P., Han F., Gao J.: Advances in isolation and synthesis of xanthone derivatives. Chinese Herb. Med., 2012; 4: 87-102

[62] Yang J., He S., Li S., Zhang R., Peng A., Chen L.: *In vitro* and *in vivo* antiangiogenic activity of caged polyprenylated xanthenes isolated from *Garcinia hanburyi* Hook. f. Molecules, 2013; 18: 15305-15313

[63] Yi T., Yi Z., Cho S.G., Luo J., Pandey M.K., Aggarwal B.B., Liu M.: Gambogic acid inhibits angiogenesis and prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2 signaling. Cancer Res., 2008; 68: 1843-1850

[64] Yu J., Guo Q.L., You Q.D., Zhao L., Gu H.Y., Yang Y., Zhang H.W., Tan Z., Wang X.: Gambogic acid-induced G2/M phase cell-cycle arrest via disturbing CDK7-mediated phosphorylation of CDC2/p34 in human gastric carcinoma BGC-823 cells. Carcinogenesis, 2007; 28: 632-638

[65] Zarena A.S., Sankar K.U., Zarena, A. S., Udaya Sankar K.: Screening of xanthone from mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) peels and their effect on cytochrome c reductase and phosphomolybdenum activity. J. Nat. Prod., 2009; 2: 23-30

[66] Zhai D., Jin C., Shiao C.W., Kitada S., Satterthwait A.C., Reed J.C.: Gambogic acid is an antagonist of antiapoptotic Bcl-2 family proteins. Mol. Cancer Ther., 2008; 7: 1639-1646

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.