

Taimsete produktide roll keemiaravi arengus

Katrin Sak¹, Kristi Kasemaa¹

Eesti Arst 2016;
95(11):728–733

Saabunud toimetusse:
03.10.2016
Avaldamiseks vastu võetud:
21.10.2016
Avaldatud internetis:
19.12.2016

¹ TÜ kliinilise meditsiini
instituudi hematoloogia-
onkoloogia kliinik

Kirjavahetajaautor:
Katrin Sak
katrin.sak.001@mail.ee

Võtmesõnad:
keemiaravi, looduslikud
produktid, taimsed ühendid

Vaatamata jõudsatele edasiminekuetele vähiravis on pahaloomulised kasvaja endiselt üheks olulisemaks surmapõhjuseks kogu maailmas. WHO prognoositud haigestumise jätkuv kiire kasv lähiaastakümneil nõuab ka kemopreventiivsete ja kemoterapeutiliste meetmete uurimise intensiivistamist. Üle poole tänapäeval kliinilises kasutuses olevatest keemiaraviühenditest on oma olemuselt looduslikku päritolu, olles eraldatud looduslikust allikast või omades looduslikul produktil põhinevat struktuuri. Oluliseks lähtematerjaliks on seejuures osutunud taimsed ekstraktid. Artiklis on antud ülevaade nelja taimedest tuletatud keemiaravirühma (vinka-alkaloidid, podofülloksiinid, taksaanid ja kamptotetsiini analoogid) saamisloost, kasvajakasvatusest aktiivsusest ja molekulaarsetest toimemehhanismidest. Toetudes taimsete produktide keemiliste struktuuride ja bioaktiivsete omaduste mitmekesisusele, võib lähiaastail eeldada uute ravimikandidaatide jätkuvat avastamist.

Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) andmetel diagnoositi 2012. aastal maailmas 14,1 miljonit uut vähijuhtu ning konstateeriti 8,2 miljonit vähkkasvajaga seotud surmajuhtu. Järgneva kahe aastakümne jooksul hinnatakse uute vähkkasvajate juhtude arvu suurenevat umbes 75%, küündides aastas juba peaaegu 25 miljonini. Aastaks 2030 prognoositud pahaloomuliste kasvajakasvatuste arv ulatub 13 miljonini (1). Vähkkasvaja tekke peamiseks põhjusteks peetakse nii väliseid (sh tubakas, infektsioonid, kemikaalid, kiirgus) kui ka organismi sisemisi tegureid (pärilikud mutatsioonid, hormonaalsed ja immunoloogilised muutused) (2).

Vähkkasvaja tänapäevaste ravimeetodite hulka kuuluvad kirurgiline ravi, kiiritusravi, keemiaravi, immuunravi, hormoonravi, mis võivad olla kasutatud nii eraldi kui ka kombineeritult (2). Siiski mõjutavad ravimid lisaks kasvajakasvatusele ka kiiresti paljunevaid normaalseid terveid rakke, põhjustades raskeid kõrvaltoimeid. Ravi edukust piiravaks teguriks on sageli ka resistentsuse teke vähivastase aine suhtes. Niisamuti peab tõdema, et meie teadmised kasvaja molekulaarsetest mehhanismidest ja ravimite võimalikest märklaudmolekulidest on tänasel päeval veel suhteliselt piiratud ning tõhusate vähivastaste ravimite disainimiseks tuleb komplekselt mõista nii kasvaja

enda füsioloogiat kui ka mikrokeskkonnas asetleidvaid muutusi (2, 3).

Mõiste „kemoterapia“ pakkus 1900. aastate alguses välja Saksa keemik Paul Ehrlich, et tähistada kemikaalide kasutamist haiguste ravis (2). Kuigi toimiva keemiaravi juured ulatuvad I maailmasõja aega, mil täheldati verepildi muutusi sinepigaasi mürgistuse korral, ning moodsa keemiaravi ajastu alguseks peetakse II maailmasõja järgset perioodi, mil kirjeldati antifolaatsete ühendite leukeemia arengut pärssivat mõju, võib kaugemaid viiteid kasvaja ravimise püüdluste kohta leida juba iidsetest dokumentidest (4). Nii koostas kreeka arst, farmakoloog ja botaanik Dioscorides esimesel sajandil pärast Kristust nimekirja kasvajakasvatuste korral rakendatavatest ravitoimiga taimedest, mis leidsid kasutust veel järgmise 15 sajandi jooksul (4). Tänapäeva keemiaravimite nimistus moodustavad taimedest eraldatud komponendid põhinevad ühendid alküleerivate ainete, antimetaboliitide, plaatinaühendite ja kasvajakasvatuste antibiootikumide kõrval olulise koha (2, 4).

LOODUSLIKUD PRODUKTID KEEMIARAVIÜHENDITE ALLIKANANA

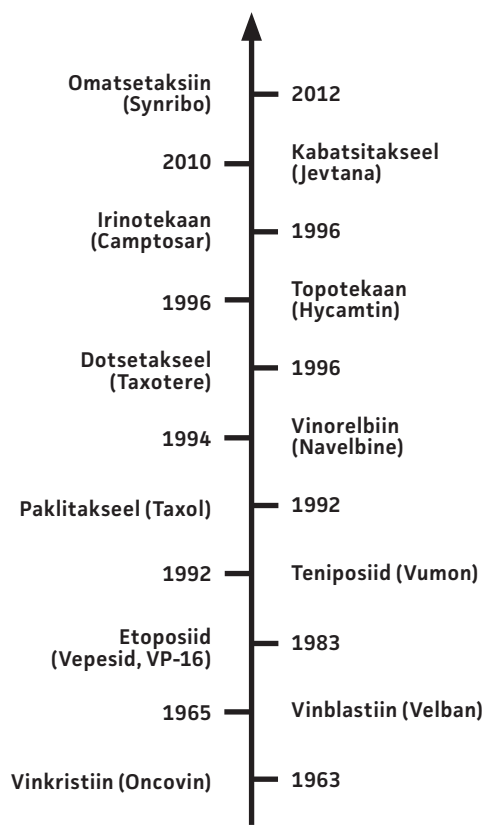
Viimase 50 aasta jooksul on looduslikest produktidest (maismaataimed ja mikroobid, merelise päritoluga orga-

nismid) eraldatud ühendid pakkunud olulist arsenalit vähivastaseks võitluseks, seda kas originaalsel modifitseerimata kujul või siis sünteetiliselt täiustatuna (2, 3, 5–7). Nii on mikroorganismidest saadud kasvjavastase toimega antibiootikumidena hästi tuntud antratsükliinid (sh doksorubiin), bleomütsiin, daktinomütsiin ja mitomütsiin C (5, 6). Kliiniliseks kasutuseks heakskiidetud merelistest produktidest arendatud vähiravimite hulka kuuluvad näiteks troopilises meres elavast selgrootust eraldatud trabektediin ja merikasnast saadud eribuliin (2, 7).

Looduslikult leiduvate lähteühendite otsimine on aktiivselt jätkunud ka viimastel aastatel ning tõenäoliselt pakuvad sellealased uuringud olulist täiendust potentsiaalsete keemiaraviühendite nimistusse ka tulevikus. Oleks naiivne arvata, et vaid keemiline süntees (kombinatoorne keemia) suudaks üle trumbata miljonite aastate jooksul evolutsiooni käigus looduslikesse allikatesse pakitud tohutut keemiliste struktuuride ja bioaktiivsete toimete mitmekesisust (5, 6, 8). Küll aga võimaldab hiljutine tehnoloogiline ja metodoloogiline areng ühendite struktuuride määramise, sünteetilise modifitseerimise ja bioaktiivsustestide alal tõhustada ja kiirendada uudsete kasvjavastaste molekulide eraldamist, uurimist ja täiustamist.

Enam kui pooled praegu kliinilises kasutuses olevatest vähiravimitest on oma olemuselt looduslikku päritolu, olles eraldatud kas otse loodusest või inspireeritud looduslikele ühenditele omasest struktuurist (5–8). Lisaks on kümned loodusliku päritoluga ühendid sisenenud kliinilistesse katsetustesse, et uurida nende ohutust ja tõhusust eri tüüpi kasvivate ravimite ravis. Suur hulk huvipakkuvaid aineid on seejuures eraldatud taimedest. 1960. aastal algatas Ameerika Ühendriikide riiklik vähiinstituut (NCI) suuremahulise programmi, et leida taimedest kasvjavastase toimega aineid, ning selle edulugu kroonib praegu laialt kasutatava vähiravimi – paklitakseeli – struktuuri tuvastamine (7, 9).

Järgnevalt on kirjeldatud nelja olulist keemiaraviühendite rühma, mille algallikas on taimne materjal. Kronoloogiline ülevaade taimedel põhinevatest keemiaraviühenditest, mille on heaks kiitnud Ameerika Ühendriikide toidu- ja raviamet (FDA), on esitatud joonisel 1.

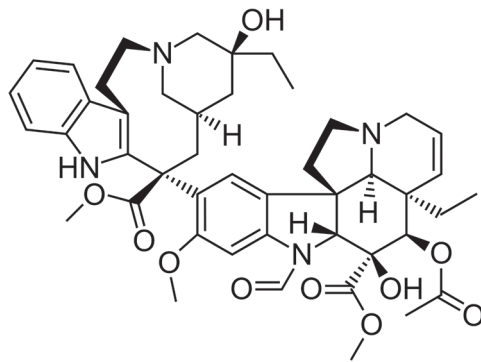


Joonis 1. Taimedel põhinevate keemiaraviühendite esmakordse heakskiidu aasta Ameerika Ühendriikide toidu- ja raviametis (FDA) (sulgudes on toodud kaubamärgi nimi).

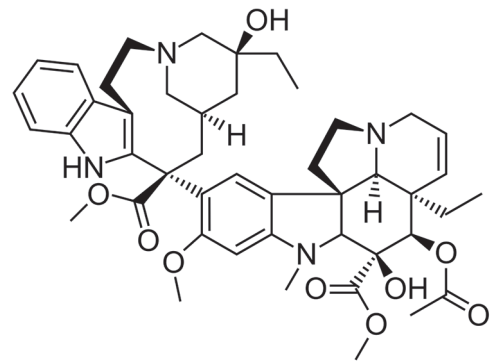
VINKA-ALKALOIDID

Vinblastiin eraldati Madagaskari ilutaimest *Catharanthus roseus* G. Don 1958. aastal, kolm aastat hiljem saadi samast taimest veel ka teine struktuurselt sarnane alkaloid – vinkristiin (2, 3, 10, 11). Nende kahe ühendi näol on tegemist esimeste taimedest eraldatud vähivastaste ainetega, mis jõudsid kliinilisse kasutusse: vinkristiini kiitis FDA heaks 1963. aastal, vinblastiini 1965. aastal (vt joonis 1) (3, 7). Ühendite struktuurid on toodud joonisel 2. Nii vinblastiini kui ka vinkristiini sisaldus taimes on siiski väga väike: umbes 500 kg-st kuivatatud lehtedest võib saada ligikaudu 1 g vinblastiini, mistõttu käivitati ka vinka-alkaloidide keemiline valmistamine (2, 11). Hilisemate poolsünteetiliste analoogidena on tuntud vinorelbiin ja vindesiin (3).

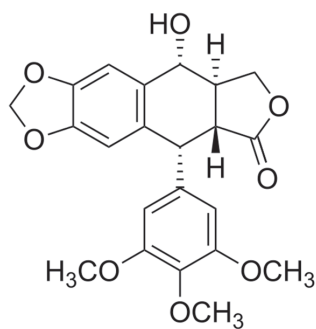
Kuigi vinka-alkaloidide meditsiinilist kasutusala nähti algul hüpo-glükeemiliste ainetena, selgus peagi, et nende ühendite manustamine rottidele tõi kaasa leuko-



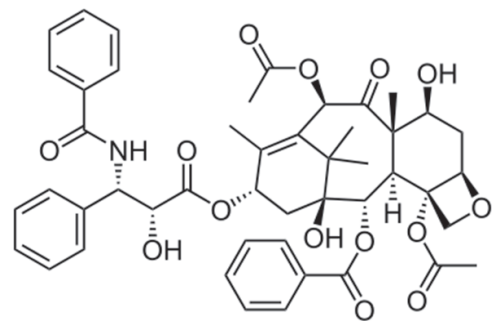
Vinkristiin
Catharanthus roseus G. Don



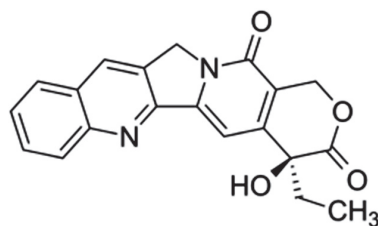
Vinblastiin
Catharanthus roseus G. Don



Podofüllotoksiin
Podophyllum peltatum Linnaeus



Paklitakseel
Taxus brevifolia Nutt.



Kamptotetsiin
Camptotheca acuminata Decne

Joonis 2. Mõnede taimedest eraldatud kemoterapiliste (lähte)ühendite struktuur.

tsüütide arvu vähenemise ning leukeemiat põdevatel hiirtel täheldati eluaa pikenemist (2, 3, 11). Vaatamata vinkristiini ja vinblastiini struktuursele sarnasusele toimivad nad mõnevõrra erinevatele kasvajatüüpidele: vinkristiini on edukalt rakendatud lapsea ägedate leukeemiate, lümfoomide, neuroblastoomi ja rabdomüosarkoomi korral; vinblastiini lümfoomide, bronhiaal- ja rinnakasvajate ning munandivähi raviks (2, 3, 10, 11, 12). Mõlemad ained seonduvad kasvajakaraku tubuliini heterodimeeridega, depolümeriseerides suurte kontsentratsioonide korral mikrotuubuleid, takistades mitootilise käävi moodustumist ja blokeerides

mitoosi; väikeste kontsentratsioonide korral ei toimu küll mitootilise käävi mikrotuubulite depolümerisatsiooni, kuid takistatakse mitoosi toimumist ja indutseeritakse apoptoosi (2, 6, 7, 10, 11).

On huvitav mainida, et perekonna *Catharanthus* taimi nimetas juba Dioscorides tõenäoliste kasvajakavastaste vahenditena (13). Kaksikümend sajandit hiljem on vinkristiin ja vinblastiin keemiaraviskeemide oluline osa.

PODOFÜLLOTOKSIINID

Podofüllotoksiin (vt joonis 2) eraldati kilpja jalglehe *Podophyllum peltatum* Linnaeus

risoomist juba 1880. aastal, tema struktuur sai selgeks aga alles 1950. aastatel (3, 7, 10). Algselt kasutati seda lignaani paikselt nahal ja genitaalidel esinevate tüügaste raviks (3, 8, 10, 11). Kuigi podofülloksiini enda rakendamist keemiaraaviühendina on oluliselt takistanud tema suur mürgisus ja seedekulgla avaldatavad kõrvaltoimed, on kaks poolsünteetilist derivaati, etoposiid ja teniposiid, kliinilises kasutuses erinevate pahaloomuliste kasvaja- ja väikerakk-kopsuvähi, munandivähi, lümfoomi, leukeemia ja Kaposi sarkoomi raviks (vt joonis 1) (2, 3, 7, 8, 10, 11, 14).

Nii etoposiid kui ka teniposiid toimivad topoisomeraas II inhibiitoritena, põhjustades DNA kaksikahela lagunemist, takistades DNA sünteesi ja kutsudes esile vähiraku apoptoosi (6, 8, 11). Ühendid on aktiivsed rakutsükli hilises S- ja varases G2-faasis (2). Eesmärgiga suurendada inhibeerivat toimet topoisomeraas II katalüütilisele aktiivsusele ning ületada ravimiresistentsuse ja biokättesaadavusega seotud probleeme püütakse disainida ja sünteesida üha uusi podofülloksiini derivaate võitluseks eri tüüpi kasvajatega.

TAKSAANID

Paklitakseeli peetakse tänapäeval üheks olulisemaks kasvavavastaseks aineks, ühtlasi on tegemist ka enim müüdüd vähiravimiga (2, 7). Paklitakseel eraldati esimest korda Vaikse ookeani jugapuu *Taxus bervifolia* Nutt. koorest 1966. aastal Ameerika Ühendriikide NCI käivitatud uute vähivastaste ainete otsinguprogrammi käigus taimsetest allikatest, ühendi struktuur määrati viis aastat hiljem ja see on toodud joonisel 2 (2, 3, 7, 8, 10). Paklitakseeli turustamiseni vähivastase ravimina kulus siiski veel ligikaudu 20 aastat. Ühendi kättesaamine puukoorest osutus niivõrd keeruliseks, et arvestades lisaks ka tema vees lahustumatust, otsustas NCI aine edasise uurimise esialgu lõpetada (2, 10). Umbes 12 kg-st Vaikse ookeani jugapuu koorest õnnestus saada keskmiselt vaid pool grammi paklitakseeli ja selle tootmine oli väga vaearikas. Lisaks viis koore eemaldamine puu hukkumiseni, ohustades Vaikse ookeani jugapuu metsi ja kogu vastavat ökosüsteemi ning tekitades vastuolusid keskkonnaaktivistidega (2, 11). Probleemile leiti lahendus paklitakseeli eelühendi eraldamisega kiiremini uuenevast looduslikust allikast, Euroopa jugapuu *Taxus*

baccata L. okastest ning selle järgnevast poolsünteetilisest muundamisest paklitakseeliks (3, 8, 10, 11). Paklitakseeli edasised uuringud hoogustasid uue põlvkonna poolsünteetiliste taksaanide arendamist, neist tuntuim on dotsetakseel (vt joonis 1) (7, 8, 11). Lisaks on üle paarikümne analoogi praegu prekliinilises arendusfaasis (3).

Nii paklitakseeli kui ka dotsetakseeli kasutatakse standardravina erinevate kasvaja- ja väikerakk-kopsuvähi korral, niisamuti AIDSiga seotud Kaposi sarkoomi raviks (2, 3, 7, 8, 10, 15). FDA kiitis esmalt paklitakseeli kasutamise heaks kaugelearenenud munasarjavähi raviks 1992. aastal, seejärel metastaatilise rinnavähi raviks 1994. aastal; dotsetakseel sai esmase heakskiidu 1996. aastal antratsükliiniresistentse kaugelearenenud rinnavähi raviks (2, 7, 8). Tänapäeval on dotsetakseelil oluline koht kaugelearenenud eesnäärmevähi palliatiivravis (16). Vastavad ühendid toimivad anti-mitootiliste ainetena, seostudes tubuliini heterodimeerile ja blokeerides rakutsükli hilises G2-faasis (2, 6, 8).

KAMPTOTETSIINI ANALOOGID

Kamptotetsiin (vt joonis 2) eraldati looduslike produktide süstemaatiliste uuringute käigus hiina ilupuu *Camptotheca acuminata* Decne koorest ja tüvest; seda puud on kutsutud ka rõõmu-, õnne- või armastusepuuks (3, 7, 8, 11). Vaatamata paljutõotavale kasvavavastasele aktiivsusele lahustusalkaloid halvasti vees ning avaldas tugevat toksilist toimet tervetele rakkudele (2, 8, 10, 11). Nende varjukülgede tõttu jäi ühend ligikaudu kahekümneks aastaks unarusse, kuniks 1985. aastal leiti kamptotetsiini võime pidurdada topoisomeraas I aktiivsust (2, 6, 8).

Alkaloid seostub topoisomeraas I ja DNA kompleksiga, moodustades kolmikkompleksi, väldib DNA uuesti ligeerimist ja põhjustab apoptoosini viiva DNA-kahjustuse (7, 11). Vastav avastus käivitas kamptotetsiini analoogide otsingu ja arenduse, mille tulemusena on FDA tunnistanud 1996. aastal kaks ühendit, topotekaani ja irinotekaani, sobivaks kliiniliseks rakenduseks keemiaravimitena (vt joonis 1) (7, 8, 10, 11). Topotekaani kasutatakse peamiselt kaugelearenenud munasarjavähi ja väikerakk-kopsuvähi raviks, irinotekaani on oluline ravim metastaatilise kolorektaalvähi käsitluses (2, 3, 8, 10, 17).

TAIMEDEL PÕHINEVAD KLIINILISTE KATSETUSTE JÄRGUS OLEVAD VÄHIVASTASED AINED

2012. aasta lõpus kinnitas FDA kroonilise müeloidse leukeemia raviks veel ühe taimset päritolu aine, homoharringtoniini poolsünteetilise derivaadi omatsetaksiini, mis pärineb Hiinas kasvavast puust *Cephalotaxus harringtonia* var. *drupacea* Sieb & Zucc. (vt joonis 1) (3, 6, 18).

Lisaks juba kliinilises rakenduses olevatele ravimitele on mitmed taimset päritolu ühendid uurimisel ka kliiniliste katsetuste erinevates faasides. Nende hulgas näiteks flavopiridool, mille flavonoidse struktuuri aluseks peetakse taimest *Dysoxylum binectariferum* Hook. f. eraldatud produkti rohitukiin; Lõuna-Aafrikas kasvavast pöösaspajust *Combretum caffrum* (Eckl. & Zeyh.) Kuntze saadud antiangiogeense aktiivsusega kombretastatiinid; redisest *Raphanus sativus* L. isoleeritud olomutsiinist sünteesitud roskovitiin ning kasepuust *Betula spp.* eraldatud triterpeen betuliinhape, mida uuritakse eelkõige melanoomi võimaliku ravimikandidaadina (3, 6, 8). Sadu, kui mitte tuhandeid taimseid ühendeid ja nende poolsünteetilisi derivaate on kasvavastase aktiivsuse katsefaasis erinevates prekliinilistes mudelites.

EDASISED ARENGUSUUNDUMUSED. EESOTAVAD VÄLJAKUTSED

Artikli algul esitatud WHO prognoosid uute vähijuhtude ja vähiga seotud surmajuhtude arvu kasvu kohta lähema paarikümne aasta jooksul näitavad selgelt, et uute vähivastaste ainete otsing kasvaja ennetuseks ja raviks peab jätkuma (2, 4, 8). Vaatamata eespool toodud edulugudele on uute vähiravimite saamine taimsetest allikatest komplitseeritud protsess. Paljud kliinilised katsetused selliste ravimikandidaatidega on lõpetatud kas soovitud aktiivsuse puudumise või tervetele rakkudele avaldatavate toksiliste toimete tõttu. Samas on väärt meenutamist, et tänapäeval hästi tuntud keemiaravimite paklitakseeli ja kamptotetsiini derivaatide (topotekaan, irinotekaan) väljaarendamine ja kliinikusse jõudmine nõudis 20–30 aastat pühendunud tööd, kannatlikkust ja ressursse (3, 9). Niisamuti tuleb aktsepteerida tõsiasi, et taimedest saadud keemiaraviühendite kliiniline kasutuselevõtt

viimase viiekümne aasta jooksul on oluliselt muutunud vähkkasvajate ravistrateegiaid ja -käsitlust (8).

Loodus (ja mitte ainult taimsed allikad, vaid ka mikroobid ja merelise päritoluga organismid) pakub jätkuvalt mitmekesiseid võimalusi potentsiaalsete kasvavastase toimega ainete leidmiseks. Tehnoloogilised uuendused ainete eraldamisel ja skriinimisel ning uued sünteetilised ja arvutikeemiaalased käsitlused tõhustavad nii lähtemolekulide otsingut kui ka nende modifitseerimist kasvavastase aktiivsuse tugevdamiseks ning murekohtade ületamiseks. Viimaste hulgas tuleb mainida vähest lahustuvust vees, ebasobivaid kõrvaltoimeid, aga ka loodusliku varu piiratust meditsiinis vajaolevate koguste jaoks. Eri arendusfaasis olevate looduslikku päritolu ühendite hulk kinnitab nii teadlaskonna, klinitsistide kui ka ravimifirmade suurt huvi ning näitab selgelt, et looduslikud produktid jäävad oluliseks ravimikandidaatide allikaks ka tulevikus (5, 6). Seejuures väärib rõhutamist, et maailmas kasvavast umbes 250 000-st kõrgema taime liigist on bioaktiivsuse aspektist uuritud vaid vaevalt kümnen-dikku (2, 19).

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt.

SUMMARY

The role of natural plant-based products in the development of chemotherapy

Katrin Sak¹, Kristi Kasemaa¹

Despite recent efforts in the development of anticancer drugs, malignant disorders have still remained one of the leading causes of death worldwide. The rapid ongoing increase in the number of new cancer cases predicted by WHO for the next few decades also demands implementation of more intensified chemopreventive and chemotherapeutic strategies. More than half of the chemotherapeutic drugs currently used in the clinical setting are of natural origin. It means that they are either directly derived from natural sources, or their structures are inspired by compounds isolated from the nature. At that plant extracts have

¹ Department of Hematology and Oncology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Katrin Sak
katrin.sak.001@mail.ee

Keywords:
chemotherapy, natural products, plant-derived agents

proved to be an important biological material. This article presents a review about the origin, anticancer activities and action mechanisms of four plant-derived classes of chemotherapeutic drugs (vinca alkaloids, podophyllotoxins, taxanes and camptothecin analogues). Based on the huge diversity of chemical structures and biological activities of natural products, discovery of novel drug candidates originating from plants can be expected in the next few years. Both preclinical and clinical studies in this field worldwide are directed to expanding our current arsenal for fighting against cancer.

KIRJANDUS / REFERENCES

- World Cancer Report 2014. Stewart BW, Wild CP, eds. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2014.
- Masood I, Kiani MH, Ahmad M, Masood MI, Sadaquat H. Major contributions towards finding a cure for cancer through chemotherapy: a historical review. *Tumori* 2016;102:6–17.
- Bhatnagar I, Thomas NV, Kim SK. Natural flora and anticancer regime: milestones and roadmap. *Anticancer Agents Med Chem* 2013;13:910–22.
- Papac RJ. Origins of cancer therapy. *Yale J Biol Med* 2001;74:391–8.
- Kinghorn AD, Chin YW, Swanson SM. Discovery of natural product anticancer agents from biodiverse organisms. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2009;12:189–96.
- Khazir J, Riley DL, Pilcher LA, De-Maayer P, Mir BA. Anticancer agents from diverse natural sources. *Nat Prod Commun* 2014;9:1655–69.
- Ma X, Wang Z. Anticancer drug discovery in the future: an evolutionary perspective. *Drug Discov Today* 2009;14:1136–42.
- Liu EH, Qi LW, Wu Q, Peng YB, Li P. Anticancer agents derived from natural products. *Mini Rev Med Chem* 2009;9:1547–55.
- Taylor P, Colman L, Bajoon J. The search for plants with anticancer activity: pitfalls at the early stages. *J Ethnopharmacol* 2014;158PtA:246–54.
- Brana MF, Sanchez-Migallon A. Anticancer drug discovery and pharmaceutical chemistry: a history. *Clin Transl Oncol* 2006;8:717–28.
- Prakash E. Medicinal plants. Study of anticancer properties. 1st ed. Wroclaw: CreateSpace Independent Publishing Platform; 2014.
- Moudi M, Go R, Yien CY, Nazre M. Vinca alkaloids. *Int J Prev Med* 2013;4:1231–5.
- Morrison WB. Cancer chemotherapy: an annotated history. *J Vet Intern Med* 2010;24:1249–62.
- Makal A, Ali Hussaini SM, Rahim A, Riyaz S. Podophyllotoxin derivatives: a patent review (2012–2014). *Expert Opin Ther Pat* 2015;25:1025–34.
- Frederiks CN, Lam SW, Guchelaar HJ, Boven E. Genetic polymorphisms and paclitaxel- or docetaxel-induced toxicities: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2015;41:935–50.
- Armstrong AJ, George DJ. Optimizing the use of docetaxel in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13:108–16.
- Fujita K, Kubota Y, Ishida H, Sasaki Y. Irinotecan, a key chemotherapeutic drug for metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21:12234–48.
- Lü S, Wang J. Homoharringtonine and omacetaxine for myeloid hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2014;7:2.
- Amin A, Gali-Muhtasib H, Ocker M, Schneider-Stock R. Overview of major classes of plant-derived anticancer drugs. *Int J Biomed Sci* 2009;5:1–11.

Hematoloogilised komplikatsioonid *anorexia nervosa* diagnoosiga haigetel

Itaalias tehtud uuringus püüti välja selgitada hematoloogiliste komplikatsioonide esinemissagedust haigetel, kel oli diagnoositud *anorexia nervosa*. Aastatel 1991–2012 oli vaatluse all 318 naist vanuses 20–25 eluaastat ja kehamassiindeksiga keskmiselt 15,9 kg/m². Kliinilisel uurimisel ei avastatud neil kõrvalekaldeid

ei endokriin- ega kardiovaskulaarsüsteemis. Hematoloogilistel uuringutel ilmnes aneemia 16,7%-l, neutropeenia 7,9%-l ja trombotsütopeenia 8,9%-l uuritutest. Nende näitajate esinemissagedus oli otseselt seotud haiguse kestuse ja kehamassiindeksi väärtustega, esinedes sagedamini pikemalt põdenud ja väiksema kehamassiindeksiga naistel.

Autorid on esitanud kirjanduse andmetele toetudes hüpoteesi, et kirjeldatud muutused veres ei ole põhjustatud vaid valguga

mõningate teiste toitainete ja vitamiinide puudusest organismis vaegtoitumuse tõttu. *Anorexia nervosa* haigetel on leitud preadipotsüütiidi faktori Pref-1 sisalduse suurenemine veres ja sellest tulenevalt on pidurdatud luuüdis osteoplastide moodustumine. Osteoblastid on aga vahetult seotud vereloomega.

REFEREERITUD

De Filippo E, Marra M, Alfinito F. Hematological complications in *anorexia nervosa*. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:1305–8.

LÜHIDALT